

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Soutenu publiquement le 22 juin 2011

Par M. Guillaume Marliot

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**PHARMACIE CLINIQUE APPLIQUÉE A LA SÉCURISATION
DU CIRCUIT DES ANTICANCÉREUX INJECTÉS
PAR VOIE INTRATHÉCALE AU SEIN
D'UN CENTRE RÉGIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER**

Membres du jury

Président : Monsieur le Professeur Luc DUBREUIL

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur Jean-Louis CAZIN
Monsieur le Docteur Bernard LECLERCQ
Madame le Docteur Émilie LE RHUN
Madame le Docteur Pascale GUILLAIN

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Soutenu publiquement le 22 juin 2011

Par M. Guillaume Marliot

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**PHARMACIE CLINIQUE APPLIQUÉE A LA SÉCURISATION
DU CIRCUIT DES ANTICANCÉREUX INJECTÉS
PAR VOIE INTRATHÉCALE AU SEIN
D'UN CENTRE RÉGIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER**

Membres du jury

Président : Monsieur le Professeur Luc DUBREUIL

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur Jean-Louis CAZIN
Monsieur le Docteur Bernard LECLERCQ
Madame le Docteur Émilie LE RHUN
Madame le Docteur Pascale GUILLAIN



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Professeur Véronique DEMARS Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2

Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

A mon jury,

Monsieur le Professeur Luc Dubreuil,

Professeur de Microbiologie à l'Université de Lille II

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Lille

Praticien Hospitalier Service des Maladies infectieuses et du voyageur, Hôpital Dron,
Tourcoing

Profesor Ilustre Visitante de l'université Inca Garcilaso de la Vega, Lima, Pérou

Profesor Honorario de la Universidad Católica Santa Maria, Arequipa, Pérou

Secrétaire du Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

Expert à l'AFSSAPS et Membre de la commission d'autorisation de mise sur le marché des
médicaments anti-infectieux

Chevalier des Palmes académiques

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Louis Gazin,

Conseiller de thèse

Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille

Docteur de Troisième Cycle en Génie Biologique et Médical

Docteur ès Sciences Pharmaceutiques

Chef du Département de Pharmacie Clinique du Centre Oscar Lambret

(Centre de Lutte Contre le Cancer de la Région Nord-Pas-de-Calais)

Je vous remercie de la confiance que vous avez su m'accorder tout au long de mon
internat. Par ce travail, j'espère faire honneur à vos enseignements.

Soyez assuré de ma respectueuse gratitude.

Monsieur le Docteur Bernard Leclercq,

Directeur Général du Centre de Lutte Contre le Cancer OSCAR LAMBRET

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Madame le Docteur Emilie Le Rhun,

Praticien Hospitalier au CHRU de Lille

Tu t'es très vite impliquée dans mon travail. Tes remarques et explications ont enrichi cette réflexion. Permets-moi de t'exprimer tous mes vifs remerciements.

Madame le Docteur Pascale Guillain,

Praticien Hospitalier

Pharmacien Chef du Service de Pharmacie du Centre Hospitalier de Douai

Président de la Commission Médicale d'Établissement

J'ai pu acquérir énormément de connaissances lors de mon stage dans votre service. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée.

Je remercie

Le Professeur Jacques Bonneterre

Chef du Département de Sénologie du Centre Oscar Lambret

Pour sa collaboration avec le Département de Pharmacie Clinique.

Je remercie très sincèrement

Le Docteur Patricia Gosselin,

Docteur de Troisième Cycle en Pharmacologie

Docteur ès Sciences Pharmaceutiques

Habilitation à Diriger les Recherches

Pharmacien gérant du Centre Oscar Lambret

Pour mon intégration dans l'équipe pharmaceutique
ainsi que pour son soutien et ses conseils avisés tout au long de mes stages.

Je remercie

**Toute l'équipe du Département de Pharmacie Clinique
du Centre Oscar Lambret**

Pour son accueil chaleureux et sa collaboration lors de mes stages au Centre.

Je remercie

Madame Jeannine Hapka

Pour son aide précieuse lors de mes recherches bibliographiques.

Je remercie

Monsieur Peter Gilbar

Monsieur Patrick Nisse

Monsieur Douglas Noble

Madame Lisa Schulmeister

Monsieur Gilles Tournel

Pour leur aide et la confiance qu'ils m'ont accordée lors de mes recherches
bibliographiques.

Je remercie également

Charline

Qui a su m'épauler au quotidien tout au long de mon travail. D'ici peu, les rôles s'inverseront et j'espère pouvoir lui rendre tout ce qu'elle m'a apporté.

Ma sœur Céline

A qui je dédie mon travail.

Toute ma famille

Qui a toujours été à mes côtés et qui a su m'épauler dans les moments les plus durs.

Ilyes

Collègue et surtout ami avec qui j'ai pu partager de nombreux semestres.

Je le remercie pour son aide précieuse.

Sébastien et Elodie

Loin des yeux mais près du cœur. Je sais pouvoir compter sur eux en toutes situations. Je souhaite être toujours là pour eux.

Jean

Avec qui j'ai passé de nombreuses heures musicales et avec qui j'espère en passer encore de nombreuses.

Cécile, Marion, Noémie

Co-internes, amies et futures collègues, c'est le début d'une grande aventure.

Enfin tous mes amis que je ne citerai pas,
mais qui sauront se reconnaître sans difficulté.

Ce travail a donné lieu à la publication :

- d'une communication affichée en 2008 dans le cadre du DES de Pharmacie Hospitalière, récompensée par le Prix de la Formation Pharmaceutique Continue :

Marliot G, Queruau-Lamerie T. Recommandations destinées à prévenir les risques d'erreur d'administration intrathécale de vinca-alcaloïde.

- d'une communication affichée en 2010 lors du Congrès de l'International Society of Oncology Pharmacy Practitioners :

Marliot G, Sakji I, Cazin J.L. Cancer Drugs and intrathecal administration – Analysis of the international recommendations.

- d'une communication affichée en 2011 lors du Congrès de l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française :

Roussel M, Coppens C, Maréchal N, Francisco S, Marliot G, Cazin J.L, Le Rhun E. Prévention des risques liés à la réalisation d'une chimiothérapie par voie intrathécale.

- d'un article en 2010 dans le Journal of Oncology Pharmacy Practice :

Marliot G, Le Rhun E, Sakji I, Bonnetterre J, Cazin JL. Securing the circuit of intrathecally administered cancer drugs: example of a collective approach. *J Oncol Pharm Pract.* 2010 Jun 4. [Epub ahead of print]

Index des figures

Figure 1 : Schéma du rachis humain [Personnel]	24
Figure 2 : Coupe transversale des méninges [Personnel]	24
Figure 3 : Circulation du LCR [Personnel]	26
Figure 4 : Image d'un blocage du flux du LCR au niveau cortical [Personnel Dr. E. Le Rhun].....	30
Figure 5 : Injection intraventriculaire [Personnel Dr. E. Le Rhun]	31
Figure 6 : Injection lombaire [Personnel]	32
Figure 7 : Structure chimique de la cytarabine	35
Figure 8 : Flacon de Depocyte® [Personnel]	35
Figure 9 : Structure chimique du méthotrexate.....	36
Figure 10 : Flacon de Méthotrexate dosé à 25 mg/mL [Personnel]	37
Figure 11 : Structure chimique du thiotépa.....	38
Figure 12 : Flacon de thiotépa [Personnel].....	38
Figure 13 : Les Effets Indésirables des médicaments - EFI [33]	41
Figure 14 : Les Erreurs Médicamenteuses - EM [33]	42
Figure 15 : Les Evénements Indésirables Médicamenteux - EIM [33].....	42
Figure 16 : Modèle du Swiss cheese ou Gruyère [Personnel].....	45
Figure 17 : Nombre de cas d'injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale par pays [Personnel]	48
Figure 18 : Structure chimique de la vincristine	49
Figure 19 : Structure chimique de la vinorelbine.....	50
Figure 20 : Structure chimique de la vinblastine	50
Figure 21 : Structure chimique de la vindésine.....	51
Figure 22 : Structure chimique de la vinflunine.....	52
Figure 23 : Fréquence des signes cliniques décrits [Personnel].....	53
Figure 24 : Délai d'apparition des premiers signes cliniques en fonction de la dose administrée de vincristine en l'absence de prise en charge après découverte de l'accident [Personnel]	54
Figure 25 : Délai d'apparition des premiers signes cliniques en fonction de la dose administrée de vincristine en cas de prise en charge après découverte de l'accident [Personnel]	54
Figure 26 : Embouts luer mâle et luer-lock mâle [Personnel]	58

Figure 27 : Evolutions des injections accidentelles intrathécales et des recommandations [Personnel]	61
Figure 28 : Nombre de recommandations relatives à la prescription par pays [Personnel]	62
Figure 29 : Nombre de recommandations relatives à la dispensation par pays [Personnel]	65
Figure 30 : Nombre de recommandations relatives à l'administration par pays [Personnel]	71
Figure 31 : Etiquetage des casiers de stockage des différentes spécialités de méthotrexate en isolateur [Personnel]	77
Figure 32 : Etiquetage des préparations intrathécales [Personnel]	79
Figure 33 : Conteneur spécifique de transport des chimiothérapies intrathécales [Personnel]	80
Figure 34 : Répartition des préparations de vinca-alcaloïdes chez les patients adultes (a) et pédiatriques (b) [Personnel]	81
Figure 35 : Etiquetage du dispositif d'administration [Personnel]	81
Figure 36 : Etiquetage du premier emballage [Personnel].....	82
Figure 37 : Préparation de vinca-alcaloïde en pédiatrie [Personnel]	84
Figure 38 : Préparation de vincristine et vinblastine en pédiatrie [Personnel]	85
Figure 39 : Préparation intraveineuse pédiatrique de vinca-alcaloïde (à gauche) et préparation intrathécale (à droite) [Personnel].....	85

Index des tableaux

Tableau 1 : Composition normale du LCR et du plasma [2]	25
Tableau 2 : Ratio de concentration LCR/Plasma après administration intraveineuse ou orale de différents médicaments [5].....	27
Tableau 3 : Médiane de survie selon la localisation de la tumeur primitive	30
Tableau 4 : Survie sans progression après injection de chimiothérapie par voie lombaire ou ventriculaire [24].....	33
Tableau 5 : Cas d'injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale [Personnel]	47
Tableau 6 : Synthèse des recommandations relatives à la dilution des vinca-alcaloïdes [Personnel]	68
Tableau 7 : Stabilité des préparations intrathécales au COL [Personnel].....	79
Tableau 8 : Préparation des vinca-alcaloïdes au COL avant novembre 2009 [Personnel]	82
Tableau 9 : Préparation des vinca-alcaloïdes au COL à partir de novembre 2009 [Personnel]	83
Tableau 10 : Préparation des vinca-alcaloïdes au COL à partir de mars 2011 [Personnel]	84

Index des annexes

Annexe 1 : Liste des médicaments ayant une AMM par voie intrathécale (Base de données Thériaque, consultée le 31 janvier 2011)	90
Annexe 2 : Cas d'injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale	91
Annexe 3 : Recommandations relatives à la sécurisation de la prescription	92
Annexe 4 : Recommandations relatives à la sécurisation de la dispensation.....	93
Annexe 5 : Recommandations relatives à la sécurisation de l'administration.....	94
Annexe 6 : Fiche d'information cytarabine liposomale à destination des patients [PROJET]	95
Annexe 7 : Fiche d'information méthotrexate à destination des patients [PROJET].	96
Annexe 8 : Fiche d'information thiotépa à destination des patients [PROJET].....	97
Annexe 9 : Liste des anticancéreux pouvant être administrés par voie intrathécale au COL	98

Abréviations

AFFSAPS	Agence Française de Sécurité SA nitaire des P roduits de S anté
ANAES	Agence N ationale de l' Accr éditation et de l' E valuation en S anté
ANOCEF	Association des Neuro-On Cologues d' Exp ression Française
ASCO	A merican S ociety of C linical O ncology
ASHP	A merican S ociety of H ealth-system P harmacists
BHC	B arrière H émato- C érébrale
BHE	B arrière H émato- E ncéphalique
BHM	B arrière H émato- M éningée
BPP	B onnes P ratiques de P réparation
COL	C entre O scar L ambret
COMEDIMS	CO mmission du ME dicament et des DI spositifs M édicaux ST ériles
CPO	C entrale de P harmacotechnie O ncologique
CRLCC	C entre R égional de L utte C ontre le C ancer
DCI	D énomination C ommune I nternationale
DREES	D irection de la R echerche, des E tudes, de l' E valuation et des S tatistiques
EFI	EF fets Indésirables des médicaments
EIG	E vénement Indésirable G rave
EIM	E vénement Indésirable M édicamenteux
EM	E rreur M édicamenteuse
ESPIC	E tablishement de S anté P rivé d' I ntérêt C ollectif
FFCLCC	F édération Française des C entres de L utte C ontre le C ancer
HAS	H aute A utorité de S anté
IDE	I nfirmier D iplômé d' E tat
IPP	I dentifiant P ermanent du P atient
LCR	L iquide C éphalo- R achidien
NPSA	N ational P atient S afety A gency
OMS	O rganisation M ondiale de la S anté
ONS	O ncology N ursing S ociety
PUI	P harmacie à U sage I ntérieur
REEM	R éseau E pidémiologique de l' E rreur M édicamenteuse
SFPC	S ociété Française de P harmacie C linique
SNC	S ystème N erveux C entral

Table des matières

I.	Introduction	19
II.	Injections intrathécales	22
II.1.	Historique	23
II.2.	Rappels anatomiques	23
II.3.	Principe des injections intrathécales.....	27
II.4.	Injections intrathécales d'anticancéreux	28
II.4.1.	Indication	28
II.4.1.1.	Physiopathologie	28
II.4.1.2.	Signes cliniques.....	29
II.4.1.3.	Diagnostic.....	29
II.4.1.4.	Pronostic.....	30
II.4.2.	Objectif des injections intrathécales d'anticancéreux	31
II.4.3.	Techniques d'injection	31
II.4.3.1.	Comparaison des différentes techniques.....	32
II.4.3.2.	Limites des injections intrathécales	33
II.5.	Injections intrathécales d'anticancéreux au Centre Oscar Lambret.....	34
II.5.1.	Le Centre Oscar Lambret	34
II.5.2.	Protocoles anticancéreux	34
II.5.2.1.	Cytarabine liposomale	35
II.5.2.2.	Méthotrexate.....	36
II.5.2.3.	Thiotépa.....	38
III.	Latrogénèse et injections accidentelles par voie intrathécale	40
III.1.	Latrogénèse.....	41
III.1.1.	Définitions.....	41
III.1.2.	Management des erreurs médicamenteuses.....	43
III.1.2.1.	Approche personnelle.....	43
III.1.2.2.	Approche systémique	43
III.1.3.	Modèle du « Swiss Cheese » ou « Gruyère »	44
III.1.3.1.	Erreurs actives.....	45
III.1.3.2.	Erreurs latentes	45
III.2.	Etude des erreurs médicamenteuses liées aux injections accidentelles d'anticancéreux par voie intrathécale	47
III.2.1.	Les cas déclarés.....	47

III.2.2.	La famille des vinca-alcaloïdes	48
III.2.2.1.	Vincristine	49
III.2.2.2.	Vinorelbine.....	50
III.2.2.3.	Vinblastine	50
III.2.2.4.	Vindésine	51
III.2.2.5.	Vinflunine.....	52
III.2.3.	Les injections intrathécales de vincristine	52
III.2.3.1.	Signes cliniques.....	52
III.2.3.2.	Physiopathologie de la myéloencéphalopathie	55
III.2.3.3.	Prise en charge.....	56
III.2.4.	Causes	57
IV.	Recommandations relatives à la sécurisation du circuit des anticancéreux injectés par voie intrathécale.....	60
IV.1.	Prescription.....	62
IV.2.	Dispensation.....	65
IV.2.1.	Analyse pharmaceutique	65
IV.2.2.	Préparation	66
IV.2.3.	Délivrance au service	70
IV.3.	Administration	70
V.	Sécurisation du circuit des anticancéreux injectés par voie intrathécale au Centre Oscar Lambret	73
V.1.	Prescription.....	74
V.2.	Dispensation.....	76
V.2.1.	Sécurisation commune aux chimiothérapies administrées par voie intrathécale et aux vinca-alcaloïdes	77
V.2.2.	Sécurisation spécifique aux chimiothérapies administrées par voie intrathécale.....	78
V.2.3.	Sécurisation spécifique aux vinca-alcaloïdes administrés par voie intraveineuse.....	80
V.3.	Administration	86
VI.	Conclusion.....	87
VII.	Annexes.....	89
VIII.	Bibliographie	99

I. INTRODUCTION

L'espérance de vie augmentant, la survenue des cancers est devenue l'une des problématiques majeures de Santé Publique ; en témoignent les deux Plans Cancer mis en œuvre en France (2003-2007 et 2009-2013). De nouvelles thérapies anticancéreuses ont permis une augmentation globale de la survie des patients, mais ont, en raison d'une mauvaise diffusion au niveau de SNC, favorisé une augmentation des atteintes de celui-ci, dont les méningites tumorales par propagation de cellules cancéreuses au niveau méningé. Ces atteintes, encore trop souvent sous diagnostiquées et sous traitées, nécessitent cependant une prise en charge optimale en raison de leur incidence croissante et de la sévérité de leur pronostic fonctionnel et vital. Actuellement, leur traitement implique, en raison du passage méningé insuffisant de nombreux anticancéreux systémiques, l'association d'anticancéreux (chimiothérapie et/ou agents ciblés) administrés par voie systémique et par voie intrathécale.

Alors que les injections intraveineuses sont une pratique ancienne et courante dans le domaine médical, les premières injections intrathécales d'anticancéreux ne remontent qu'au milieu du XX^{ème} siècle. Ces actes hautement à risque, aussi bien d'un point de vue infectieux que iatrogène, nécessitent la plus grande des rigueurs. Ces injections intrathécales d'anticancéreux, indiquées dans le traitement des tumeurs hématologiques et solides, sont en cours d'évaluation dans la prise en charge des gliomes.

Depuis 1968, de nombreux cas d'injections intrathécales accidentelles d'anticancéreux ont été rapportées à travers le monde. Parmi les incidents les plus rapportés, des injections d'anticancéreux destinés à une administration intraveineuse stricte : la famille des vinca-alcaloïdes. La mortalité quasi inéluctable induite par ces incidents a poussé de nombreuses sociétés savantes et autorités de santé internationales à émettre des recommandations visant à sécuriser ce type de pratiques.

Le Centre Oscar Lambret, Centre de Lutte Contre le Cancer de la Région Nord-Pas-de-Calais, est un établissement référent en matière de prise en charge du patient cancéreux. La PUI, préparant l'ensemble des 28.000 anticancéreux injectables annuels, s'inscrit dans une volonté de sécurisation globale du circuit des anticancéreux au sein de l'établissement. Après l'arrivée en 2007 d'un neuro-oncologue au Centre, une réflexion relative à la sécurisation spécifique du circuit des anticancéreux injectés par voie intrathécale fut initiée.

L'objectif de ce travail fut donc d'analyser l'ensemble des recommandations internationales traitant de ce sujet, d'appliquer au COL les recommandations les plus pertinentes et de développer, de façon pluridisciplinaire, les outils garantissant le bon usage des anticancéreux injectés par voie intrathécale.

II. INJECTIONS INTRATHÉCALES

II.1. Historique

Jusqu'au XVIII^{ème} siècle, le cœur humain était considéré comme le siège de l'esprit. Ainsi, la douleur perçue comme l'opposé du plaisir, émanait tout naturellement de cet endroit. Il fallut attendre le début du XIX^{ème} siècle afin de voir se développer le concept de transmission nerveuse sensitive. La première description sérieuse du LCR fut établie en 1825 [1]. Soixante dix ans plus tard, la ponction lombaire fut enfin considérée comme une technique médicale validée. La médecine et la connaissance du système nerveux central évoluèrent alors nettement. En 1899, l'intérêt de l'anesthésie rachidienne fut découvert, avec les premières injections intrathécales de cocaïne.

Il fallut cependant attendre 1940 pour voir la validation de la première technique pratique d'anesthésie rachidienne. Cette technique se développa alors largement, ainsi que le contrôle de la douleur.

Puis, au milieu du XX^{ème} siècle, la voie intrathécale fut utilisée afin d'améliorer la diffusion au SNC des médicaments ne passant pas suffisamment la BHE. En 1950, on nota les premières injections d'antibiotiques (Polymyxine B) pour lutter contre des infections méningées. A la fin des années 60, les premières injections de chimiothérapies intrathécales furent pratiquées pour combattre des atteintes méningées néoplasiques. Enfin, au début des années 80, le baclofène par voie intrathécale fut employé afin de lutter contre les spasticités sévères [1].

II.2. Rappels anatomiques

Le SNC comprend 2 segments :

- l'encéphale, intracrânien, qui est composé du cerveau, du tronc cérébral et du cervelet
- la moelle épinière qui est intrarachidienne.

Le rachis humain est composé de 4 grands segments (Figure 1) :

- le rachis cervical, composé de 7 vertèbres (C1 à C7)
- le rachis thoracique, composé de 12 vertèbres (D1 à D12)
- le rachis lombaire, composé de 5 vertèbres (L1 à L5)
- le segment sacro-coccygien, composé de 5 vertèbres sacrées et 4 vertèbres coccygiennes soudées.

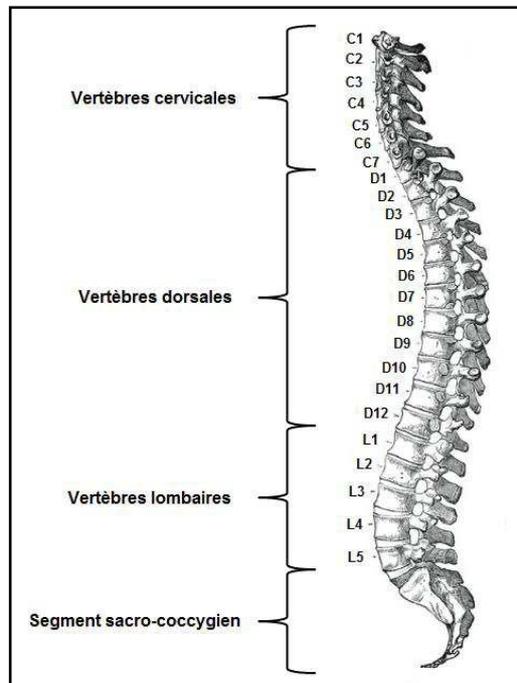


Figure 1 : Schéma du rachis humain [Personnel]

Au centre de la colonne vertébrale, se trouve le canal rachidien, occupant toute la hauteur du rachis à l'exception du coccyx. Ce canal abrite la moelle épinière. Celle-ci se termine, chez un adulte au niveau des vertèbres L1/L2 et, chez un enfant, au niveau des vertèbres L3/L4. La moelle épinière est protégée par les méninges, divisées en trois feuillets (Figure 2) :

- la dure mère : l'enveloppe la plus extérieure et la plus épaisse
- l'arachnoïde : l'enveloppe la plus fragile
- la pie mère : l'enveloppe la plus interne, au contact de la moelle épinière.

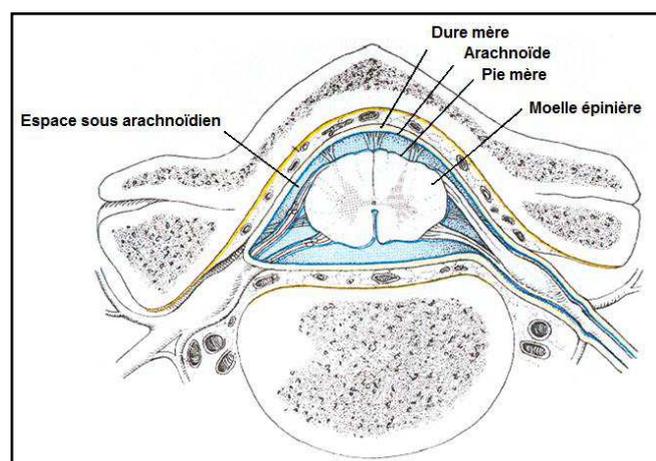


Figure 2 : Coupe transversale des méninges [Personnel]

L'espace sous arachnoïdien correspond à l'espace situé entre l'arachnoïde et la pie mère. Il contient 80 % du LCR. Les 20 % restant sont retrouvés dans l'espace

ventriculaire. D'un volume moyen de 120 à 140 mL chez un adulte, le LCR est produit à 60 % par les plexus choroïdes et à 40 % par diffusion à partir des espaces extracellulaires du SNC. La production de LCR étant approximativement de 20 mL/h, celui-ci est donc renouvelé 3 à 4 fois par jour. La composition du LCR est différente de celle du plasma. Son pH est de 7,35. Les taux de protéines et de glucose sont moindres que dans le plasma. En revanche, le taux de chlorures y est plus important (Tableau 1).

	LCR	Plasma
Sodium	141 mmol/L	141 mmol/L
Potassium	3 mmol/L	4,5 mmol/L
Calcium	1,15 mmol/L	1,5 mmol/L
Magnésium	1,12 mmol/L	0,8 mmol/L
Chlorures	120 mmol/L	105 mmol/L
Bicarbonates	23,6 mmol/L	24,9 mmol/L
Glucose	3,7 mmol/L	4,5 mmol/L
Protéines	0,18 g/L	75 g/L
pH	7,35	7,42

Tableau 1 : Composition normale du LCR et du plasma [2]

Le LCR, circulant de manière passive sur 6 heures, est résorbé principalement par les granulations de Pacchioni (Figure 3). La pression intracrânienne, liée au volume de LCR, est de l'ordre de 10 mmHg chez un sujet en décubitus [3].

C'est dans cet espace sous-arachnoïdien que sont pratiquées les injections intrathécales.

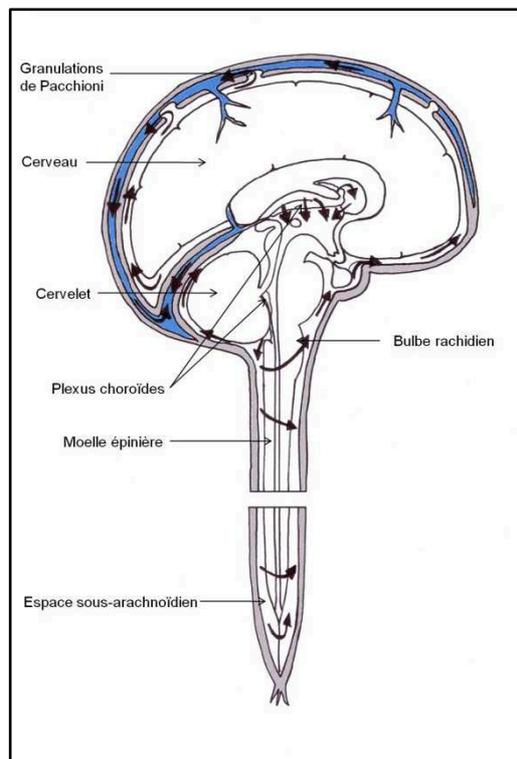


Figure 3 : Circulation du LCR [Personnel]

Le cerveau et le LCR sont protégés des variations ioniques et des neurotoxiques par la BHE, elle-même composée de la BHC (entre le sang et le cerveau) et la BHM (entre le sang et les méninges). Ces barrières, composées de jonctions serrées entre cellules endothéliales et de pompes ATPases, limitent notamment le passage de nombreux médicaments. La BHC et la BHM ne sont cependant pas identiques, notamment au niveau de la diffusion des molécules. Les jonctions serrées de la BHM sont plus lâches que celles de la BHC. De plus, un travail récent [4] a démontré que le sens des pompes ATPases était différent entre la BHC et la BHM. En effet, il semblerait que les pompes ATPases filtreraient les toxines en dehors du cerveau vers le LCR. Ces pompes ATPases limiteraient donc le passage des médicaments vers le cerveau au profit d'un passage dans le LCR [5,6].

Le passage d'une molécule à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) est régi par plusieurs paramètres : sa masse moléculaire, sa polarité, sa liposolubilité, son taux de liaison aux protéines plasmatiques, de même que l'état de la barrière en elle-même [7]. Ainsi, nombre de médicaments administrés par voie systémique n'arrivent pas à franchir cette barrière ou en concentration insuffisante pour une réelle efficacité, même si des modifications de perméabilité peuvent être observées en cas de tumeurs cérébrales ou sous l'effet de certains traitements (ex : corticoïdes) (Tableau 2).

Drug	Cerebrospinal Fluid to Plasma Ratio	Source
Triethylenethiophosphoramidate	1.0	Heideman et al ²⁹
Thiotepa	1.0	Heideman et al ²⁹
Busulfan	0.95	Vassal et al ³⁰
Temozolomide	0.20-0.33	Ostermann et al ³¹ and Patel et al ³²
O6-benzylguanine; active metabolite O6-benzyl-8-oxoguanine	0.43; 0.36	Berg et al ³³
Tiazofurin	0.28	Grygiel et al ³⁴
6-Mercaptopurine	0.27	Zimm et al ³⁵
5-Fluorouracil	0.155	Kerr et al ³⁶
Arabinosyl-5-azacytidine	0.15	Heideman et al ³⁷
Cytosine arabinoside	0.06-0.22	Balis and Poplack ³⁸ and Slevin et al ³⁹
Gemcitabine hydrochloride	0.067	Kerr et al ⁴⁰
Clofarabine	0.05	Berg et al ⁴¹
Vincristine sulfate	ND to 0.05	Balis and Poplack ³⁸ and Kellie et al ⁴²
Spiromustine	0.047	Heideman et al ⁴³
Cisplatin	0.029-0.03 ^b	DeGregorio et al ⁴⁴ and Jacobs et al ⁴⁵
Carboplatin	0.028 ^b	Jacobs et al ⁴⁵
Oxaliplatin	0.02 ^b	Jacobs et al ⁴⁵
Etoposide	0.003-0.05 ^c	Hande et al ⁴⁶ and Relling et al ⁴⁷
Methotrexate	0.01-0.04	Thyss et al ⁴⁸ and Balis et al ⁴⁹
Pemetrexed	<0.02	Stapleton et al ⁵⁰
Interferon alfa	0.033	Habif et al ⁵¹
Daunomycin	ND	Balis and Poplack ³⁸
L-asparaginase	ND	Balis and Poplack ³⁸
Trastuzumab	0.0023-0.02 ^d	Pestalozzi and Brignoli ⁵² and Stemmler et al ⁵³
Idarubicin hydrochloride; idarubicinol (active metabolite)	0.08-0.15 (2 animals); 0.019	Berg et al ⁵⁴
Daunorubicin; daunorubicinol	0.04-0.12; 0.024 ± 0.019	Berg et al ⁵⁴
Topotecan hydrochloride (lactone)	0.29-0.42	Baker et al ⁵⁵
Irinotecan hydrochloride (SN-38)	0.14% ± 3% (SN-38 ≤ 0.08)	Blaney et al ⁵⁶
Rituximab	0.001	Rubenstein et al ⁵⁷ and Rubenstein et al ⁵⁸
Erlotinib hydrochloride and OSI-420 (erlotinib metabolite)	<0.05 (CSF exposure 30% plasma free-drug exposure)	Meany et al ⁵⁹
Imatinib mesylate	0.05 (±2%) (concentration × time AUC)	Neville et al ⁶⁰
Depsipeptide	0.02	Berg et al ⁶¹
Valproate sodium	0.13% ± 5.1% (total drug) 0.57% ± 8.7% (free drug)	Stapleton et al ⁶²
Hydroxyurea	0.24 ^e	Beckloff et al ⁶³
ABT-888 (PARP inhibitor)	0.57	Muscal et al ⁶⁴
Tasidotin hydrochloride (microtubule stabilizer)	1.1 ± 0.4	Kilburn et al ⁶⁵
Cyclophosphamide; ifosfamide	0.20 (0.00-1.1); 1.2 (0.4-1.6) ^f	Yule et al ⁶⁶

Tableau 2 : Ratio de concentration LCR/Plasma après administration intraveineuse ou orale de différents médicaments [5]

II.3. Principe des injections intrathécales

Les injections intrathécales, encore appelées injections intrarachidiennes ou spinales, permettent l'administration locale de médicaments dans le LCR.

Réalisées par un médecin, dans des conditions d'asepsie stricte, ces administrations peuvent être de trois ordres :

- en bolus, *via* une aiguille spinale
- en bolus, *via* un cathéter spinal ou ventriculaire
- en perfusion continue, *via* une pompe implantable.

Les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché pour cette modalité d'administration sont relativement peu nombreux (Annexe 1). On y retrouve des produits de contraste, des antibiotiques, des anti-spastiques, des anesthésiques, des analgésiques, des anti-inflammatoires et enfin des anticancéreux. Les exigences liées aux préparations injectées par voie intrathécale sont multiples : la préparation, d'un volume compris entre 1 et 10 mL (hors perfusion continue), doit être stérile,

avoir un pH compris entre 4 et 8 (en raison du faible pouvoir tampon du LCR) et ne contenir aucun adjuvant de type conservateurs ou antioxydants qui peuvent causer irritation, inflammation, fibrose du tissu rachidien ou complications neurologiques [8].

II.4. Injections intrathécales d'anticancéreux

II.4.1. Indication

Les injections intrathécales de chimiothérapie sont indiquées dans le traitement des méningites néoplasiques. Celles-ci correspondent à la dissémination d'un cancer primitif à la pie mère, à l'espace sous arachnoïdien, au LCR ou à l'arachnoïde [7].

Ces atteintes méningées peuvent être secondaires à :

- une tumeur solide systémique (méningite néoplasique ou tumorale) et sont diagnostiquées chez 4 à 15 % des patients
- un gliome (méningite gliale) et sont diagnostiquées chez 10 à 20 % des patients
- une leucémie ou un lymphome (méningite lymphomateuse) et sont diagnostiquées chez 5 à 15 % des patients [9-11].

Dans le cadre de notre travail, nous ne traiterons que des méningites secondaires à une tumeur solide systémique, car il s'agit de la seule histologie prise en charge au Centre Oscar Lambret.

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquemment rencontré dans les atteintes de tumeurs solides systémiques. Les cancers les plus impliqués dans les méningites tumorales sont les cancers du sein (avec 5 % de propagation), du poumon (avec 11 % de propagation) et les mélanomes (avec 20 % de propagation). Cependant, les cancers du sein sont le plus souvent incriminés en raison de leur incidence élevée [5,9].

Les méningites néoplasiques sont très souvent liées à un cancer disséminé et progressif (> 70 %), mais peuvent aussi apparaître après un intervalle sans signes cliniques (20 %), voire être la première manifestation du cancer (5 à 10 %) [12].

II.4.1.1. Physiopathologie

La propagation des cellules cancéreuses vers le système nerveux central peut se faire selon différentes modalités :

- par voie sanguine
- par extension directe depuis une tumeur contiguë

- par migration centripète de tumeurs dans le système et les espaces périnerveux ou périvasculaires.

Une fois au niveau du système nerveux central, les cellules cancéreuses sont alors transportées par le flux du LCR.

II.4.1.2. Signes cliniques

Les signes cliniques peuvent être très variés selon le site de l'atteinte du système nerveux central [13]. Généralement, ceux-ci sont regroupés en 3 catégories :

- atteinte cérébrale
- atteinte de la fosse postérieure et des nerfs crâniens
- atteinte radiculo-spinale.

Un dysfonctionnement des hémisphères cérébraux se traduira par des céphalées, des troubles neuropsychologiques, des troubles de la marche, des nausées et vomissements ainsi que des troubles de la coordination. Une atteinte des nerfs crâniens pourra provoquer une diplopie, une baisse de l'acuité visuelle, une paralysie faciale et une baisse de l'acuité auditive. Enfin, une atteinte médullaire se traduira par un déficit moteur, des paresthésies, des radiculalgies, des douleurs cervicales, ainsi que des troubles sphinctériens.

II.4.1.3. Diagnostic

Il est nécessaire d'évoquer le diagnostic en cas d'atteinte neurologique chez un patient présentant un cancer, surtout en cas d'aggravation rapide. Le diagnostic de méningite néoplasique est affirmé par la présence de cellules tumorales dans un prélèvement de LCR ou, en l'absence de cellules tumorales dans le LCR, par la présence de signes cliniques évocateurs et la présence d'anomalies caractéristiques sur l'imagerie cérébrale et/ou médullaire.

L'IRM cérébro-spinale doit être réalisée, le plus rapidement possible, mais si possible de préférence avant la ponction lombaire, en raison des risques de rehaussement des méninges après le geste. Une étude du flux isotopique du LCR doit être pratiquée, surtout en cas de suspicion de trouble de la circulation du LCR (Figure 4).

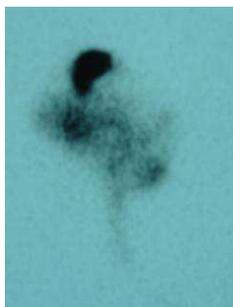


Figure 4 : Image d'un blocage du flux du LCR au niveau cortical [**Personnel Dr. E. Le Rhun**]

L'analyse du LCR doit se faire par le biais d'une ponction lombaire avec prélèvement de LCR réalisé dans des conditions optimales pour analyse cytologique. Les anomalies suivantes pourront être retrouvées, mais sont non spécifiques d'une atteinte leptoméningée secondaire :

- leucocytes > 2 /mm³ (60 % des cas)
- hyperprotéinorachie > 0,5 g/L (80 % des cas)
- hypoglycorachie < 0,6 g/L (40 % des cas).

II.4.1.4. Pronostic

Entre 24 et 34 % des patients présentant une évolution méningée de leur cancer solide systémique décèderont de l'atteinte méningée, 22 à 25 % décèderont de l'atteinte méningée et de l'évolution systémique, 19 à 44 % décèderont de la maladie systémique et enfin 10 % décèderont d'une autre cause [5].

L'espérance de vie des patients atteints de méningites carcinomateuses est de 4 à 6 semaines sans traitement. Les meilleurs répondeurs au traitement intrathécal sont les patients présentant un cancer du sein (Tableau 3).

Type de cancer	Médiane de survie	Références
Tous primitifs sans traitement	4 à 6 semaines	[5,14]
Tous primitifs après intervention standard	2,3 mois	[15]
Sein après intervention standard	4,5 à 6 mois	[16-18]
Mélanome après intervention standard	10 semaines	[19]
Poumon après intervention standard	4 à 6 semaines	[20,21]

Tableau 3 : Médiane de survie selon la localisation de la tumeur primitive

Etant donné le très mauvais pronostic de cette pathologie, l'objectif du traitement des atteintes méningées tumorales est avant tout d'améliorer la qualité de vie en

stabilisant les déficits neurologiques et en prévenant ou en retardant l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques limitant les capacités fonctionnelles des patients. Enfin, dans un second temps, l'amélioration de la survie sera recherchée [13].

Enfin, le traitement par chimiothérapie intrathécale sera bien évidemment à apprécier selon l'état du patient.

II.4.2. Objectif des injections intrathécales d'anticancéreux

Généralement, les agents systémiques ont une mauvaise diffusion méningée et n'atteignent pas des taux thérapeutiques efficaces dans le LCR. Quelques médicaments administrés à forte dose en systémique (dont le méthotrexate, la cytarabine ou le thiotépa), peuvent atteindre des taux suffisants dans le LCR, mais au prix d'une toxicité importante et d'une difficulté à les associer à un traitement systémique du primitif. L'objectif des injections intrathécales est donc de pouvoir atteindre une concentration élevée de chimiothérapie dans le LCR sans augmenter la toxicité systémique. De plus, la demi-vie des chimiothérapies dans le LCR est allongée par un métabolisme moindre, l'élimination des médicaments étant principalement dû au renouvellement du LCR à un taux moyen de 0,35 mL/min [22].

II.4.3. Techniques d'injection

Deux types d'injections sont pratiqués pour les administrations d'anticancéreux :

- les injections intraventriculaires par le biais d'un dispositif ventriculaire, le patient étant alors en décubitus (Figure 5). Ce type d'administration est contre-indiqué en cas d'infection en regard du réservoir ventriculaire.



Figure 5 : Injection intraventriculaire [Personnel Dr. E. Le Rhun]

- Les injections lombaires par une aiguille spinale (Figure 6) insérée dans le LCR au niveau de l'espace sous arachnoïdien, chez l'adulte entre les vertèbres L3/L4,

L4/L5 ou L5/S1, chez l'enfant entre les vertèbres L4/L5 ou L5/S1, afin de ne pas endommager la moelle épinière. Le patient peut être assis ou en décubitus latéral gauche. Après mise en place de l'aiguille spinale, afin de vérifier son bon positionnement sous arachnoïdien, l'écoulement du LCR est vérifié par retrait du stylet. La ponction lombaire est cependant contre-indiquée en cas :

- de symptômes neurologiques focaux évocateurs d'une hypertension intracrânienne (imagerie cérébrale prioritaire)
- de syndrome médullaire d'origine inexplicée
- de lésion cérébrale avec effet de masse
- de troubles majeurs de l'hémostase
- d'infection cutanée en regard de la région lombaire.



Figure 6 : Injection lombaire [Personnel]

Dans tous les cas, l'injection de l'anticancéreux est réalisée par un médecin en bolus lent de 1 à 5 minutes après avoir prélevé un volume de LCR de 5 à 10 mL ; volume au moins égal au volume d'anticancéreux injecté. Après administration de la chimiothérapie, il est conseillé au patient de rester allongé 1 heure pour permettre une meilleure distribution des médicaments au niveau des ventricules cérébraux.

II.4.3.1. Comparaison des différentes techniques

- Dans le cas d'une administration par le biais d'une ponction lombaire, une absence de distribution de l'anticancéreux injecté au niveau de l'espace sous-arachnoïdien peut être observée dans environ 10 % des cas, même en présence d'un retour de LCR à l'insertion de l'aiguille [23].
- Dans le cas d'une injection intraventriculaire, la distribution de la chimiothérapie dans l'espace sous-arachnoïdien est plus homogène, ce qui semblerait contribuer à un effet thérapeutique plus important que par ponction lombaire et probablement améliorer la survie sans progression (Tableau 4).

De plus, au niveau des ventricules, une accumulation de cellules tumorales peut être souvent observée. Les agents à demi-vie courte (méthotrexate et thiotépa) ayant une faible diffusion dans les ventricules, leur effet thérapeutique par voie intraventriculaire est donc plus important que par ponction lombaire.

	Site d'administration	Survie sans progression (jours)	p
Cytarabine liposomale	Injection lombaire	29	0,35
Cytarabine liposomale	Injection ventriculaire	43	
Méthotrexate	Injection lombaire	19	0,048
Méthotrexate	Injection ventriculaire	43	

Tableau 4 : Survie sans progression après injection de chimiothérapie par voie lombaire ou ventriculaire [24]

- Au niveau de la qualité de vie et de la douleur lors des injections, la voie intraventriculaire permet des injections plus confortables pour le patient. En France, l'ANOCEF recommande, en cas d'administration par cathéter intraventriculaire, une simple antalgie par application locale de lidocaïne/prilocaïne. En cas de ponction lombaire, en plus de l'application locale de lidocaïne/prilocaïne, une administration de mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote peut être proposée au patient [13]. Une mise en condition psychologique du patient peut être utile, surtout en cas de ponction lombaire.
- Enfin, les contre-indications liées à la ponction lombaire et non retrouvées avec un cathéter ventriculaire sont un élément supplémentaire à prendre en compte.

II.4.3.2. Limites des injections intrathécales

Les injections intrathécales ont cependant quelques limites. Tout d'abord, les agents utilisés ont une pénétration limitée à 2-3 mm dans les nodules méningés. De plus, une chimiothérapie intrathécale est contre-indiquée en première intention en cas de blocage complet du flux du LCR. En effet, trois essais cliniques ont démontré une diminution de la survie en cas de blocage du LCR non traité ainsi qu'une toxicité plus importante [16,25,26].

II.5. Injections intrathécales d'anticancéreux au Centre Oscar Lambret

II.5.1. Le Centre Oscar Lambret

Le COL, situé à Lille (Nord, France), a le statut d'ESPIC. Il fait partie des vingt CRLCC créés par l'ordonnance n° 45.2221 du 1^{er} octobre 1945. Ces Centres, regroupés au sein de la FFCLCC (Unicancer), ont une mission à la fois de soins, de recherche mais aussi d'enseignement. Formant un réseau national, ils sont aussi, à l'échelon régional, porteurs d'un modèle reconnu de prise en charge globale et multidisciplinaire des malades atteints du cancer.

D'une capacité de 212 lits, le COL est divisé en 6 départements d'hospitalisation (uro-digestif, gynécologie, cancérologie générale, sénologie, cancérologie cervico-faciale et pédiatrie) et 2 hôpitaux de jour (adulte et pédiatrique). La PUI, bénéficiant d'une CPO depuis 1997, prépare les 28.000 préparations anticancéreuses annuelles relatives aux 350 protocoles de l'établissement [27].

Depuis 2007 et l'arrivée d'un neuro-oncologue au COL, la PUI est amenée à préparer 220 chimiothérapies intrathécales annuelles, indiquées dans le traitement des méningites néoplasiques. Une analyse de la cohorte des patients traités par chimiothérapie intrathécale entre 2007 et 2008 a permis de retrouver 52 patients traités, représentant un total de 391 préparations : 292 cytarabine liposomale, 79 thiotépa et 20 méthotrexate [28]. Une nouvelle analyse réalisée en 2011, a permis de recenser 156 patients traités depuis 2007 (110 cancers primitifs du sein et 46 autres cancers primitifs), pour un total de 919 injections intrathécales (686 pour les cancers primitifs du sein et 233 pour les autres cancers primitifs) [29]. Cette série, reconnue à l'échelon mondial, a fait l'objet de publications internationales et de communications dans de nombreux congrès, dont celui de l'ASCO [29-32]. Peu d'établissements de santé rapportent un nombre aussi important de patients traités par voie intrathécale. C'est donc tout naturellement que le Département de Pharmacie Clinique s'est intégré volontairement dans l'optimisation de ce type de prise en charge.

II.5.2. Protocoles anticancéreux

Au COL, 3 molécules anticancéreuses sont référencées pour un usage intrathécal pour un total de 10 protocoles : cytarabine liposomale, méthotrexate et thiotépa.

II.5.2.1. Cytarabine liposomale

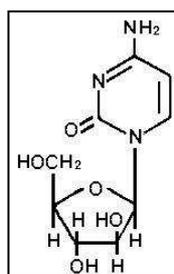


Figure 7 : Structure chimique de la cytarabine

La cytarabine est un anticancéreux de la classe des antimétabolites analogues de la pyrimidine (Figure 7). Son action est spécifique de la phase S du cycle cellulaire. La cytarabine doit être convertie en triphosphate 5'-cytarabine dans la cellule afin de devenir active et inhiber la synthèse de l'ADN. Son action étant spécifique de la phase S du cycle cellulaire, son efficacité sera liée à son temps de contact avec les cellules néoplasiques. Pour cela, la cytarabine liposomale (Depocyte[®]) est une formulation à libération prolongée de la cytarabine destinée à la voie intrathécale. Après administration, sa demi-vie dans le LCR est de l'ordre de 14 à 21 jours. Depocyte[®] se présente sous forme d'une suspension blanchâtre conditionnée en flacon de 50 mg/5 mL (Figure 8). Il est préparé par la PUI en seringue. Son administration peut être lombaire ou intraventriculaire en bolus lent de 1 à 5 minutes.



Figure 8 : Flacon de Depocyte[®] [Personnel]

Depocyte[®] ne possède actuellement pas d'autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement des méningites tumorales néoplasiques de tumeurs solides. Le patient devra donc en être informé avant tout traitement. La cytarabine liposomale possède cependant cette AMM en Suisse et au Canada.

Un traitement intrathécal par cytarabine liposomale suit le schéma thérapeutique suivant :

- phase d'induction : 50 mg par injection. Deux injections réalisées à 14 jours d'intervalle
- phase de consolidation : 50 mg par injection. Trois injections réalisées à 14 jours d'intervalle, suivies d'une injection à un mois d'intervalle
- phase d'entretien : 50 mg par injection. Quatre injections réalisées à un mois d'intervalle ou une par mois jusqu'à récurrence.

L'effet indésirable principal est une arachnoïdite aseptique inflammatoire avec céphalées, nausées, vomissements. D'autres effets indésirables peuvent être fréquents : fièvre, raideur de nuque, douleurs dans la nuque ou dans le dos, méningisme, convulsions, hydrocéphalie, pléiocytose du LCR, avec ou sans altération de la conscience. Plus rarement sont observées des neutropénies. Ces effets indésirables peuvent être prévenus par la prise de corticoïdes *per os* pendant au moins 5 jours.

II.5.2.2. Méthotrexate

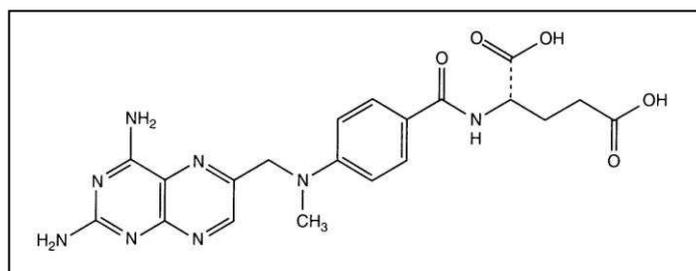


Figure 9 : Structure chimique du méthotrexate

Le méthotrexate est un anticancéreux de la classe des antimétabolites analogues de l'acide folique (Figure 9). Son action est dépendante de la phase S du cycle cellulaire. Son mode d'action est lié à l'inhibition de la dihydrofolateréductase, enzyme nécessaire à la réduction de l'acide dihydrofolique. L'inhibition de cette étape engendrera un blocage de la synthèse d'ADN. Après administration, sa demi-vie dans le LCR est de l'ordre de 4,5 à 8 heures. Le méthotrexate, en solution prête à l'emploi de couleur jaune, existe sous deux présentations : une formulation dosée à 100 mg/mL et une autre dosée à 25 mg/mL. Seule la formulation à 25 mg/mL peut être employée pour les préparations intrathécales en raison de sa faible concentration et de sa faible teneur en excipients par rapport à la spécialité dosée à 100 mg/mL (Figure 10). Il est préparé par la PUI en seringue. Son administration peut être lombaire ou intraventriculaire en bolus lent de 1 à 5 minutes.



Figure 10 : Flacon de Méthotrexate dosé à 25 mg/mL [Personnel]

Actuellement, le méthotrexate est le seul anticancéreux à posséder une d'autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement des méningites tumorales néoplasiques, sans que son efficacité n'ait été prouvée dans des études randomisées.

Un traitement intrathécal par méthotrexate suit le schéma thérapeutique suivant :

- phase d'induction : 10 mg par injection. Deux injections par semaine pendant 2 semaines
- phase de consolidation : 10 mg par injection. Une injection par semaine pendant 4 semaines ou 1 injection tous les 14 jours
- phase d'entretien : 15 mg par injection. Une injection par mois jusqu'à évolution.

Il est préférable de ne pas dépasser la dose cumulée de 150 mg (10 injections) en raison d'un risque accru de leucoencéphalopathie, en particulier en cas de radiothérapie cérébrale totale préalable [13].

Les effets indésirables principaux sont l'apparition d'arachnoïdite (céphalées, nausées et vomissements), troubles sensori-moteurs, toxicité hématologique (thrombopénie, neutropénie) et fièvre. Plus rarement sont observés des troubles visuels, somnolence, encéphalopathie, convulsions, ataxie, complications cutanées et muqueuses.

Ces effets indésirables cliniques peuvent être prévenus par la prise d'acide folinique et de corticoïdes *per os*.

II.5.2.3. Thiotépa

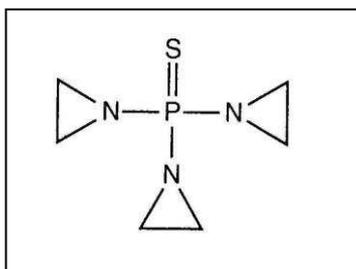


Figure 11 : Structure chimique du thiotépa

Le thiotépa est un anticancéreux de la classe des agents alkylants éthylèneimines (Figure 11). Son action est indépendante des phases du cycle cellulaire. Son mode d'action est lié à l'alkylation de l'ADN, induisant ainsi des lésions de celui-ci et provoquant la mort cellulaire. Après administration, sa demi-vie dans le LCR est de moins d'une heure. Le thiotépa est présenté sous la forme d'une poudre blanche conditionnée dans des flacons de 15 mg. Reconstituée avec 1,5 mL d'eau pour préparation injectable sans conservateur, elle permet l'obtention d'une solution incolore dosée à 10 mg/mL (Figure 12). Il est préparé par la PUI en seringue. Son administration peut être lombaire ou intraventriculaire en bolus lent de 1 à 5 minutes.



Figure 12 : Flacon de thiotépa [Personnel]

Le thiotépa ne possède actuellement pas d'autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement des méningites tumorales néoplasiques. Le patient devra donc en être informé avant tout traitement.

Un traitement intrathécal par thiotépa suit le schéma thérapeutique suivant :

- phase d'induction : 10 mg par injection. Deux injections par semaine pendant 4 semaines
- phase de consolidation : 10 mg par injection. Une injection par semaine pendant 4 semaines ou 1 injection tous les 14 jours
- phase d'entretien : 10 mg par injection. Une injection par mois jusqu'à évolution.

Les effets indésirables principaux sont l'apparition d'une toxicité hématologique (thrombocytopénie), de nausées, vomissements, méningite aseptique (céphalée, nausées, vomissements, méningisme, photophobie), fièvre. Ces effets indésirables cliniques peuvent être prévenus par la prise de corticoïdes *per os*.

Après avoir développé le principe et la place thérapeutique des injections d'anticancéreux par voie intrathécale dans la prise en charge des méningites néoplasiques, nous allons maintenant évoquer les risques iatrogènes liés à l'emploi d'une telle voie d'administration. Nous commencerons par une définition de ces risques, puis nous analyserons les erreurs médicamenteuses liées à ce type d'injection décrites dans la littérature.

III. IATROGÉNÈSE ET INJECTIONS ACCIDENTELLES PAR VOIE INTRATHÉCALE

III.1. Iatrogénèse

III.1.1. Définitions

La SFPC définit par le terme iatrogène toute « *conséquence indésirable ou négative sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel de santé et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé* » [33]. Cette définition englobe alors totalement le circuit du médicament. Ce processus étant interdisciplinaire, les acteurs de cette iatrogénèse sont nombreux : médecins, pharmaciens, infirmiers, préparateurs, malades ...

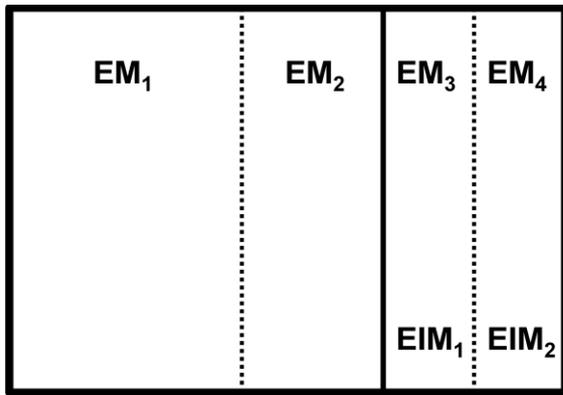
Une étude de la DREES a montré, en 2004, que sur 8.754 séjours regroupant 35.234 journées d'hospitalisation en France, 450 EIG, c'est-à-dire prolongeant la durée d'hospitalisation d'au moins un jour, étaient observés. Au sein même de ces EIG, 195 étaient à l'origine même de l'hospitalisation. Parmi ceux-là, 94 étaient dus à des produits de santé, dont 73 étaient des médicaments. Par extrapolation, au niveau national, ces chiffres pourraient représenter 350.000 à 460.000 EIG survenus pendant une hospitalisation par an [34].

La SFPC définit un EFI comme une « *réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit* » [33]. Ces EFI peuvent alors être classifiés en 3 catégories (Figure 13).



Figure 13 : Les Effets Indésirables des médicaments - EFI [33]

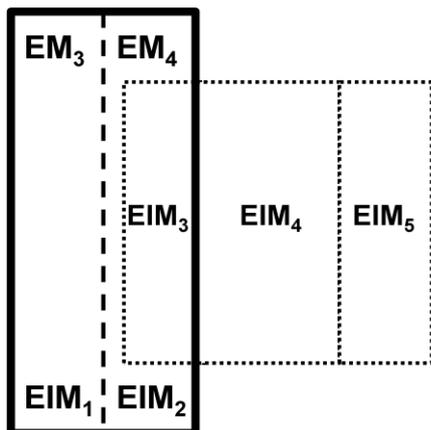
La SFPC définit comme EM tout « *écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient* ». Les EM sont donc, par définition, évitables. Elles peuvent être de plusieurs ordres, selon leur impact sur le patient (Figure 14).



EM₁ : EM potentielles
EM₂ : EM avérées sans signe clinique, biologique ou psychologique
EM₃ : EM avérées avec effet indésirable médicamenteux et omission du médicament
EM₄ : EM avérées avec effet indésirable médicamenteux et prise inappropriée du médicament

Figure 14 : Les Erreurs Médicamenteuses - EM [33]

En associant les notions d'EFI et d'EM, il est alors possible de définir les différents cas d'EIM : « *dommages survenant chez le patient, liés aux soins plutôt qu'à sa maladie sous-jacente et répondant à certains caractères de gravité, tels que décès, mise en danger de la vie du patient, hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation, entraînant une incapacité ou un handicap à la fin de l'hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale* ». (Figure 15).



EIM₁ : EIM liés à une EM par omission du médicament
EIM₂ : EIM liés à une EM par prise inappropriée du médicament
EIM₃ : EIM = EFI liés à une EM
EIM₄ : EIM = EFI dans les conditions normales d'utilisation
EIM₅ : EIM = EFI avec mésusage

Figure 15 : Les Événements Indésirables Médicamenteux - EIM [33]

Les erreurs médicamenteuses étant par définition évitables, celles-ci nous incitent donc à sécuriser le circuit du médicament afin de réduire les événements indésirables médicamenteux qu'elles engendrent. Plusieurs approches interviennent dans le cadre de cette sécurisation, ainsi que dans le management de ces erreurs médicamenteuses.

III.1.2. Management des erreurs médicamenteuses

III.1.2.1. Approche personnelle

L'approche personnelle est le mode de management le plus ancien et le plus développé dans le domaine médical. Elle considère que les erreurs sont des actes issus de processus mentaux aberrants : distraction, étourderie, inattention, manque de motivation, négligence [35]. De manière très simplifiée : « les mauvaises choses arrivent à cause de mauvaises personnes ». Cette approche va se focaliser uniquement sur la personne responsable.

Afin donc de prévenir les erreurs, les mesures préventives seront directement vouées à réduire les variations du comportement humain :

- campagnes d'affichage
- sensibilisation des acteurs de santé
- rédaction de nouvelles procédures
- mesures disciplinaires
- menaces
- blâmes.

Cette approche, bien que très répandue dans le domaine médical, est mal adaptée à ce milieu. En effet, ce management ne permet que de réduire les erreurs à court terme. Les limites de cette approche sont nombreuses. Par l'absence d'une culture écrite, sans rapport d'erreur et d'analyse de risque, il est impossible de mettre en évidence les failles du système. De plus, en se focalisant sur la personne responsable, on retire totalement l'erreur de son contexte. Ainsi, sans résoudre la cause, il est fréquent que des erreurs identiques se reproduisent selon les mêmes schémas.

III.1.2.2. Approche systémique

Ce mode de management est employé largement dans l'industrie. Cette approche considère les erreurs comme liées à une multitude de failles dans un système, plutôt que liées à la seule action d'un individu. Un système étant défini comme un ensemble d'éléments interdépendants interagissant pour atteindre un objectif commun, il comprend à la fois des éléments humains et non humains [36].

La base de cette approche est de considérer que les humains sont faillibles et que des erreurs sont donc possibles ; il faut donc anticiper l'inattendu. Plutôt que de chercher à changer les êtres humains, ce management va chercher à optimiser les

conditions dans lesquelles ils travaillent [35]. Pour cela, dès qu'une erreur ou une défaillance arrive, l'important n'est pas de chercher qui est le responsable, mais plutôt de savoir comment l'erreur a pu se produire. Pour cela, une analyse des causes profondes est essentielle à la compréhension des faiblesses du système en vue de les corriger.

Ainsi, les mesures correctives vont incorporer le respect des limites des capacités humaines [37] :

- organiser les tâches en vue de leur sécurité
- éviter les recours à la seule mémoire
- utiliser des procédures obligatoires
- standardiser les procédures
- éviter les recours à des efforts d'attention
- simplifier les tâches cruciales.

La mise en place de verrous et sécurités permet de sécuriser le système.

III.1.3. Modèle du « Swiss Cheese » ou « Gruyère »

Afin de schématiser l'approche systémique, le modèle du gruyère a été décrit par Reason [35]. Un système est sécurisé par un ensemble de barrières. Idéalement, les sécurités mises en place dans le système sont considérées comme intactes. Or, en réalité, ces barrières comportent des failles et des trous, tout comme des tranches de gruyère (Figure 16). En revanche, contrairement au gruyère où les trous sont statiques, les failles présentes dans les sécurités du système s'ouvrent et se referment en permanence en changeant de place. La présence d'un trou dans une tranche ou une sécurité n'est pas gênant, car des barrières supplémentaires sont là pour stopper le risque. En revanche, si les failles sont toutes alignées, alors le risque peut évoluer en événement indésirable.

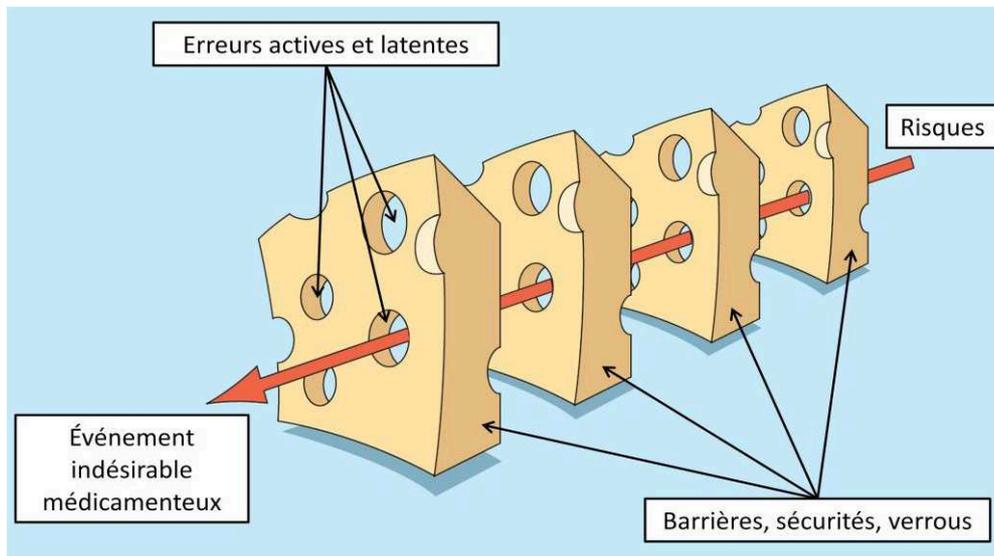


Figure 16 : Modèle du Swiss cheese ou Gruyère [Personnel]

L'apparition des trous et des failles dans les sécurités du système sont liées à deux raisons :

- les erreurs actives
- les erreurs latentes.

III.1.3.1. Erreurs actives

Les erreurs actives sont décrites comment étant des « *erreurs associées à l'activité risquée des opérateurs qui sont en première ligne sur un système complexe et dont les effets se font sentir presque immédiatement. L'erreur active est l'erreur de l'acteur de première ligne qui va être en lien direct avec l'accident.* » [33]

Ces erreurs n'ont qu'une portée à court terme sur l'intégrité des défenses. Elles peuvent être classées en trois types :

- les erreurs d'attention
- les erreurs de raisonnement
- les infractions.

L'approche personnelle se focalise uniquement sur ce type d'erreurs et laisse les erreurs latentes présentes dans le système ; leur accumulation rend le système encore plus sujet à de futures défaillances [37].

III.1.3.2. Erreurs latentes

Les erreurs latentes sont définies comme la « *pression à l'erreur par insuffisance de conception et d'organisation du système. L'erreur l'attente est associée à l'activité d'opérateurs en retrait du système (décideurs, concepteurs, gestionnaires, etc)* » [33].

Ces erreurs peuvent engendrer des risques dans les conditions de travail, ainsi que des failles liées à des barrières ou sécurités non efficaces. Les erreurs latentes sont difficiles à identifier, car elles se cachent dans des processus de routine, dans des programmes informatiques ou dans le management. Elles peuvent ainsi résulter en de multiples erreurs actives [37].

Elles peuvent aussi rester longtemps sans être problématiques avant de se lier à des erreurs actives. Cependant, contrairement aux erreurs actives, les erreurs latentes peuvent être anticipées et corrigées avant la survenue de problèmes.

Les erreurs latentes peuvent résider dans :

- des facteurs liés à la tâche à accomplir (absence de protocoles, planification des tâches mal adaptée, manque d'information...)
- des facteurs individuels (insuffisance d'échange d'informations entre professionnels de santé et patient, défaut de qualification, mauvaise disposition physique ou mentale...)
- des facteurs environnementaux (charge de travail importante, équipement non adapté, formation insuffisante, locaux inadaptés, conditions de travail difficiles...)
- des facteurs liés à l'équipe (défaut de communication interne, collaboration insuffisante, supervision inadaptée, mauvaise composition de l'équipe, conflits...)
- des facteurs organisationnels (défaut de coordination, gestion de personnel inadéquat, défaut d'adaptation d'une situation imprévue, changements récents d'organisation interne, mauvaise définition des responsabilités, des tâches...)
- des facteurs institutionnels (absence de culture du signalement, contraintes financières, faiblesse des échanges ou des relations avec les autres établissements...) [34].

III.2. Etude des erreurs médicamenteuses liées aux injections accidentelles d'anticancéreux par voie intrathécale

III.2.1. Les cas déclarés

Depuis 1968, de nombreuses erreurs médicamenteuses relatives à l'injection accidentelle de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale ont été rapportées. En 2007, un bulletin d'alerte de l'OMS [38] relevait 55 cas à travers le monde. Une recherche dans la littérature jusque début 2011 n'a permis d'en retrouver que 52 (Tableau 5).

	AMERIQUE DU NORD		AMERIQUE DU SUD		ASIE		EUROPE		OCEANIE	
	Cas	Références	Cas	Références	Cas	Références	Cas	Références	Cas	Références
1960-1969	1	[39]								
1970-1979	1	[40]								
1980-1989	6	[41-45]			2	[46,47]	3	[47]	1	[48]
1990-1999	5	[49-53]			4	[54-58]	9	[47,59-63]	1	[64]
2000-2009	3	[65-67]			1	[68]	12	[63,69-77]	1	[78]
2010-2011	1	[79]	1	[80]						

Tableau 5 : Cas d'injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale [Personnel]

Ce nombre de cas n'est pas exhaustif en raison d'un phénomène de sous déclaration sans doute non négligeable [81]. Ce phénomène peut s'expliquer en partie par la crainte de sanctions et poursuites légales [59,70,82]. La plupart des continents sont concernés par ces incidents (Figure 17). Les Etats-Unis sont les premiers à en avoir déclaré et sont, avec l'Angleterre, les plus touchés.

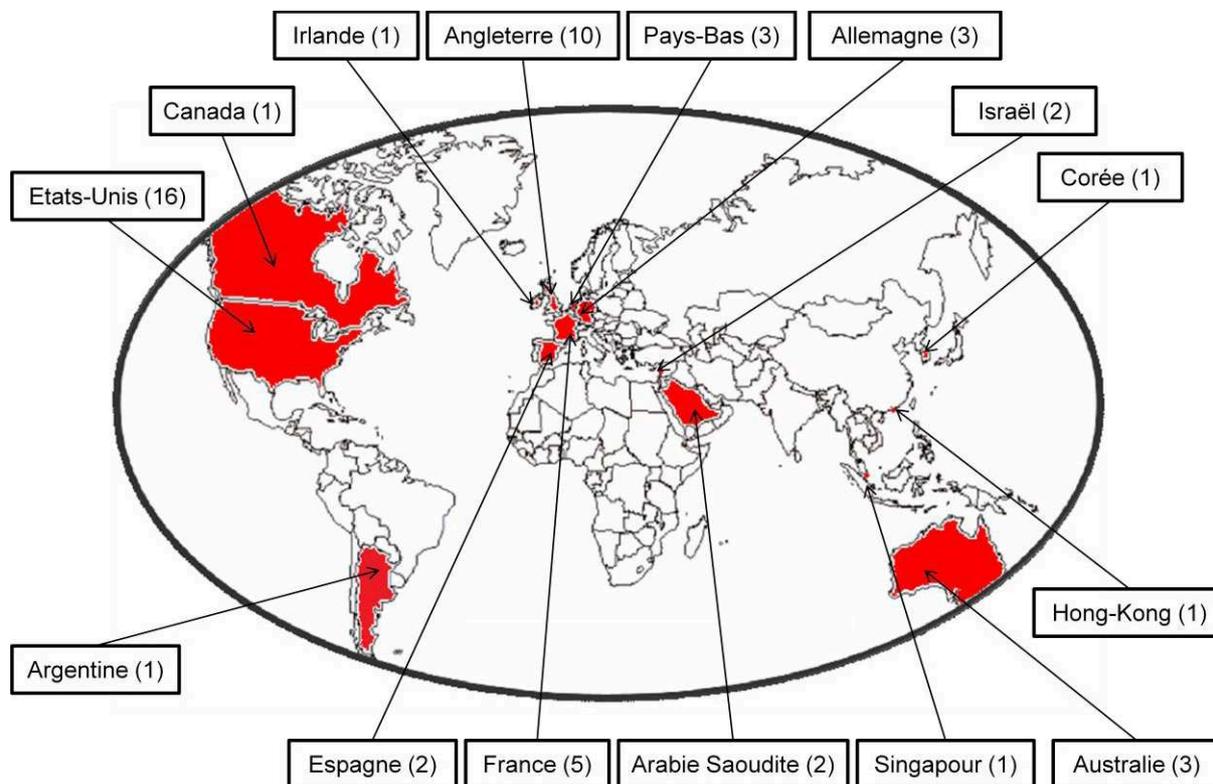


Figure 17 : Nombre de cas d'injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale par pays [Personnel]

Sur 52 cas déclarés, 49 cas étaient relatifs à l'injection de vincristine par voie intrathécale. Les 3 restants concernaient la vindésine. En 2001, le Department of Health, autorité de santé anglaise, annonçait que 3 injections accidentelles survenaient toutes les 100.000 injections intrathécales. Ces incidents sont gravissimes et Lagman annonce une mortalité dans 85 % des cas [83]. Après analyse des cas mondiaux déclarés (Annexe 2) nous retrouvons une mortalité de 88 %, valeur très similaire. La médiane de survie retrouvée après injection est de 17 jours (allant de 3 jours à 1 an). La moyenne d'âge des patients concernés est de 22 ans (variant de 2 ans à 77 ans).

Il est intéressant de remarquer, qu'en parallèle de la famille des vinca-alcaloïdes qui est majoritairement incriminée dans les injections intrathécales accidentelles, de rares cas similaires sont déclarés pour d'autres anticancéreux comme la doxorubicine [84].

III.2.2. La famille des vinca-alcaloïdes

Les vinca-alcaloïdes sont des alcaloïdes végétaux appelés aussi « poisons du fuseau ». Ils exercent leur activité antinéoplasique en se fixant à la tubuline, empêchant ainsi sa polymérisation. Les cellules se retrouvent alors bloquées en métaphase. Ce mécanisme s'explique par trois phénomènes :

- la fixation sur la tubuline libre empêchant la formation de microtubules
- la fixation sur la tubuline incorporée dans les microtubules, inhibant ainsi l'incorporation de tubuline supplémentaire
- la fixation sur la paroi des microtubules, entraînant ainsi leur dépolymérisation.

Leurs effets indésirables majeurs sont la survenue de : bronchospasmes, neuropathies réversibles dose dépendantes, paresthésies, parésies, vision floue, dyspnée, nausées, vomissements, alopecie, rétention urinaire. Ces effets sont liés à leur neurotoxicité.

En cas d'extravasation, ils sont considérés comme vésicants et nécessitent donc une surveillance particulière lors de leur administration.

III.2.2.1. Vincristine

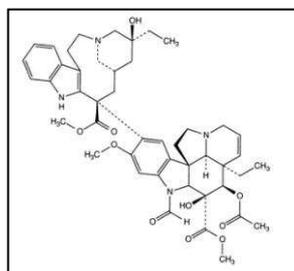


Figure 18 : Structure chimique de la vincristine

La vincristine est extraite de la pervenche *Vinca rosea* Linn (Figure 18). Initialement commercialisée en 1963, elle se présente sous la forme d'une solution incolore dosée à 1 mg/mL. Elle doit être administrée par voie intraveineuse stricte.

Après injection intraveineuse, plus de 90 % du médicament est distribué dans les tissus ou composants sanguins où il reste lié de façon réversible. La fixation de la vincristine aux composants sanguins est rapide et importante : 50 % après 20 minutes. Son métabolisme est hépatique et fait intervenir le cytochrome CYP3A. Quatre-vingt pour cent de la dose injectée sera excrétée dans les fèces et 20 % dans les urines.

La vincristine est indiquée, seule ou en association, notamment dans le traitement des :

- leucémie aiguë lymphoblastique
- lymphome Hodgkinien et non Hodgkinien
- myélome multiple
- sarcome d'Ewing

- médulloblastome
- neuroblastome.

La vincristine a le profil de neurotoxicité le plus élevé des vinca-alcaloïdes. Après injection intraveineuse de vincristine, une concentration dans le LCR inférieure à 0,1 µg/L est retrouvée [85]. Ce faible passage pourrait cependant expliquer cette neurotoxicité centrale.

III.2.2.2. Vinorelbine

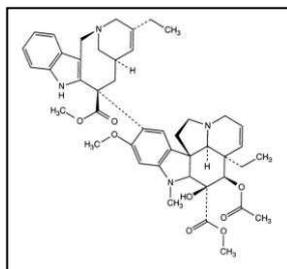


Figure 19 : Structure chimique de la vinorelbine

La vinorelbine se présente sous la forme d'une solution incolore dosée à 10 mg/mL (Figure 19). Elle a été initialement commercialisée en 1989 et doit être administrée par voie intraveineuse stricte.

Après injection intraveineuse, la fixation de la vinorelbine aux cellules sanguines et particulièrement les plaquettes est rapide et importante (78 %). Sa fixation aux protéines du sang est faible (13,8 %). Son métabolisme est hépatique et fait intervenir le cytochrome CYP3A4. L'excrétion biliaire est la voie principale, moins de 20 % sont retrouvés dans les urines.

La vinorelbine est indiquée, seule ou en association, notamment dans le traitement des :

- cancer du poumon non à petite cellule
- cancer du sein.

III.2.2.3. Vinblastine

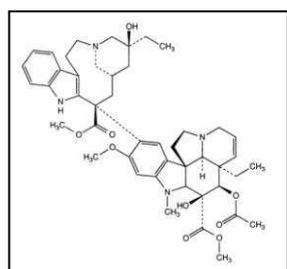


Figure 20 : Structure chimique de la vinblastine

La vinblastine se présente sous la forme d'un lyophilisat blanchâtre (Figure 20). Chaque flacon, reconstitué avec 10 mL de chlorure de sodium à 0,9 %, permet l'obtention d'une solution incolore à 1 mg/mL. Elle a été initialement commercialisée en 1963 et doit être administrée par voie intraveineuse stricte.

Après injection intraveineuse, la fixation de la vinorelbine aux éléments sanguins est rapide et importante. Son métabolisme est hépatique et fait intervenir le cytochrome CYP3A. L'excrétion biliaire est la voie principale.

La vinblastine est indiquée seule ou en association notamment dans le traitement des :

- lymphome Hodgkinien et non Hodgkinien
- cancer des testicules
- cancer du rein
- cancer de la vessie.

III.2.2.4. Vindésine

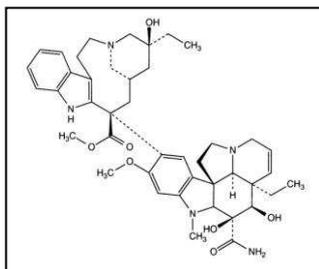


Figure 21 : Structure chimique de la vindésine

La vindésine se présente sous la forme d'un lyophilisat blanchâtre (Figure 21). Chaque flacon, reconstitué avec du chlorure de sodium à 0,9 %, permet l'obtention d'une solution incolore à 1 mg/mL. Elle a été initialement commercialisée en 1984 et doit être administrée par voie intraveineuse stricte.

Après injection intraveineuse, son métabolisme est hépatique et fait intervenir le cytochrome CYP3A. L'excrétion biliaire est la voie principale, moins de 6 % sont retrouvés dans les urines.

La vindésine est indiquée, seule ou en association, notamment dans le traitement des :

- leucémie aiguë lymphoblastique
- lymphome malin.

III.2.2.5. Vinflunine

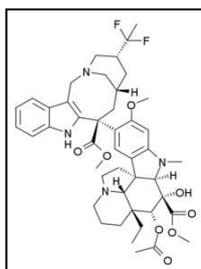


Figure 22 : Structure chimique de la vinflunine

La vinflunine se présente sous la forme d'une solution incolore dosée à 25 mg/mL (Figure 22). Elle a été initialement commercialisée en 2010 et doit être administrée par voie intraveineuse stricte.

Après injection intraveineuse, la fixation de la vinflunine aux éléments sanguins est faible. Sa fixation aux protéines du sang est modérée (67 %). Son métabolisme est hépatique et fait intervenir le cytochrome CYP3A4. L'excrétion biliaire est la voie principale, moins de 30 % sont retrouvés dans les urines.

La vinflunine est indiquée seule dans le traitement du carcinome urothélial avancé ou métastatique.

III.2.3. Les injections intrathécales de vincristine

Sur les 54 cas retrouvés d'injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale, la vincristine représente 94 % de ces cas.

III.2.3.1. Signes cliniques

Les signes cliniques retrouvés dans les cas décrits dans la littérature sont ceux d'une myéloencéphalopathie ascendante. De même avec la vindésine. Le tableau clinique décrit dans chaque incident est sensiblement le même (Figure 23).

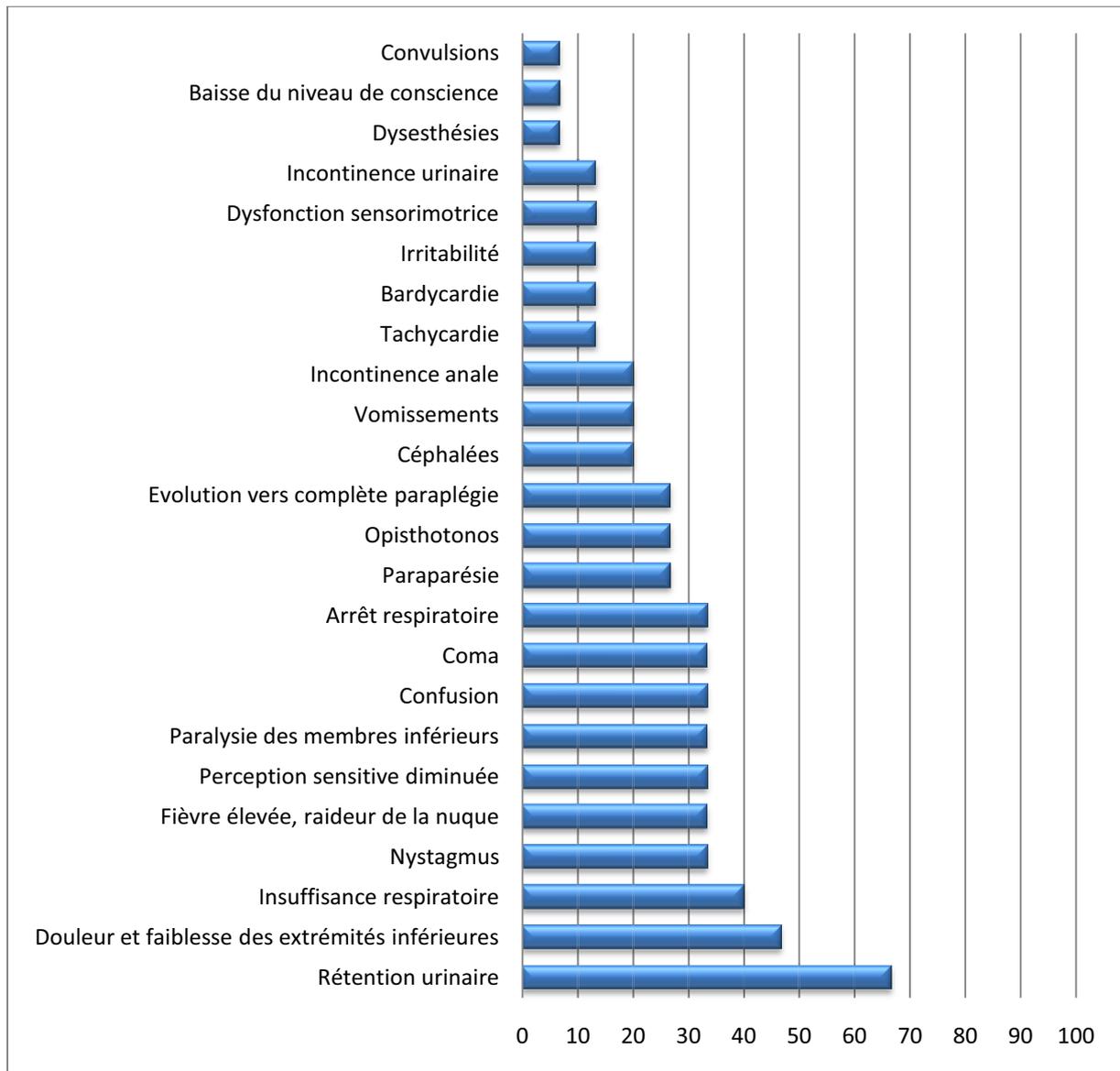


Figure 23 : Fréquence des signes cliniques décrits [Personnel]

Le délai d'apparition des premiers signes cliniques dépend de la prise en charge du patient. Sans prise en charge spécifique, ceux-ci apparaissent en moyenne dans les 12 heures suivant l'injection accidentelle (Figure 24). En l'absence d'un nombre suffisant de cas (uniquement 4 cas retrouvés), il nous est difficile d'établir une corrélation significative entre dose administrée et délai d'apparition des signes mais il semblerait pourtant, selon la Figure 24, que ces items soient liés.

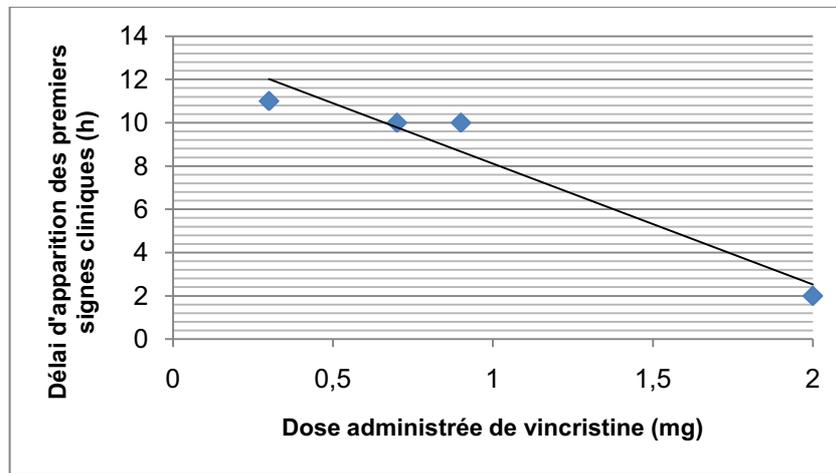


Figure 24 : Délai d'apparition des premiers signes cliniques en fonction de la dose administrée de vincristine en l'absence de prise en charge après découverte de l'accident [**Personnel**]

En cas de prise en charge, les premiers signes cliniques apparaissent plus tardivement, mais il ne semble plus y avoir de corrélation entre dose administrée et délai d'apparition des signes cliniques (Figure 25).

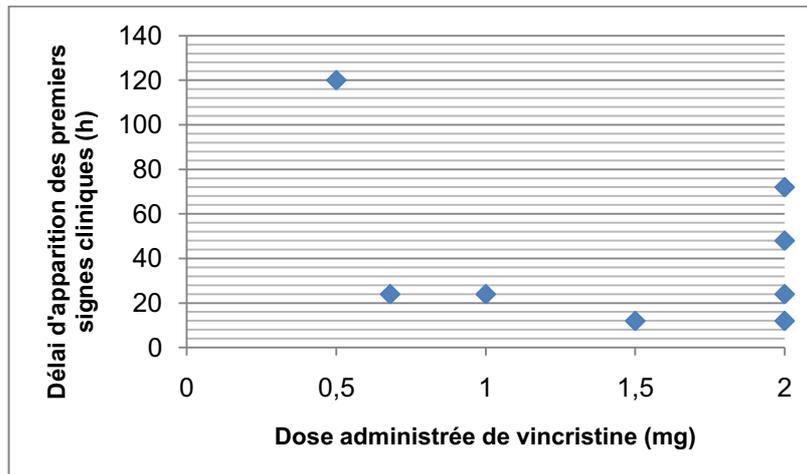


Figure 25 : Délai d'apparition des premiers signes cliniques en fonction de la dose administrée de vincristine en cas de prise en charge après découverte de l'accident [**Personnel**]

Ce qui pourrait s'expliquer par l'absence de prise en charge standardisée. A cela s'ajoute la notion de découverte de l'incident qui peut intervenir à différents moments.

Les premiers signes pouvant apparaître ne sont pas spécifiques de ce type d'accident et peuvent ne pas attirer l'attention : céphalées, nausées et vomissements [41,46,49,52,63]. L'atteinte du système nerveux va ensuite se traduire par des douleurs dans les extrémités inférieures accompagnées d'une faiblesse motrice [42,46,49,52,54,55,63]. Un nystagmus est décrit chez plusieurs patients [46,49,51,52,54]. Rapidement, un syndrome méningé peut apparaître : fièvre, raideur dans la nuque et le dos [42,46,54,58,63]. S'ensuit une baisse de la perception sensitive, puis une paraparésie évoluant en une complète paralysie des membres

inférieurs [41,46,49,51,54,55,58,63,69,76]. Quasi systématiquement, une rétention urinaire est observée nécessitant un sondage [41,42,46,49,51,54,55,58,63,76]. Plusieurs cas d'opisthotonos ont été décrits [46,54,58,69]. L'atteinte du système nerveux central se traduit ensuite par un état de confusion avancé et une évolution de la paralysie des membres inférieurs vers une complète paraplégie [41,46,51,54,55,58,63,69]. Apparaissent enfin une insuffisance respiratoire et un coma, puis le décès par arrêt respiratoire [41,42,46,49,51,54,58,63]. Celui-ci intervient après une médiane de 17 jours (Annexe 2).

III.2.3.2. Physiopathologie de la myéloencéphalopathie

La neurotoxicité centrale observée après injection intrathécale de vincristine s'explique par le mécanisme d'action de la vincristine en elle-même. Par voie intraveineuse, celle-ci se fixe sur les microtubules des cellules tumorales, engendrant ainsi leur mort. Par voie intrathécale, la vincristine va se fixer sur les microtubules des cellules nerveuses. Une dégénérescence axonale et une perte massive de myéline dans tout le système nerveux central peuvent être observées [58].

Une étude sur l'effet de la vincristine intrathécale chez des rats a démontré la présence d'inclusions cristalloïdes dans le cytoplasme des neurones anormaux, des axones avec ou sans myéline, des dendrites et terminaisons synaptiques [86]. Ces inclusions, d'une taille variable de 0,1 à 6,5 µm de diamètre, sont constituées de filaments en paires torsadées. Elles sont le résultat de la dégénérescence des microtubules liés à la vincristine.

Une atteinte de tout le système nerveux est observée. Cependant, toutes ses composantes ne sont pas touchées de la même manière. Les dommages les plus importants surviennent au niveau du site d'injection et dans la moelle épinière thoracique. En revanche, ils sont un peu moins marqués au niveau de la moelle épinière cervicale, du cerveau et du cervelet. Ceci peut s'expliquer par le flux du LCR et la dilution progressive naturelle de la vincristine [76]. De plus, les effets observés semblent dépendre de la dose injectée de vincristine.

Au niveau des nerfs spinaux, une dégénérescence diffuse axonale avec perte de myéline peut être observée. Au niveau de la moelle épinière, la présence d'œdèmes avec dégénérescence axonale et la destruction massive de matière grise et blanche (principalement des neurones moteurs de la corne antérieure) sont décrites. Au niveau du cervelet, une perte de cellules de Purkinje et des œdèmes au niveau de la matière blanche sont rapportés. Enfin, au niveau du tronc cérébral, des œdèmes

diffus avec une atteinte de matière blanche expliquent l'arrêt respiratoire provoquant le décès des patients [58]. Ces dommages au niveau du système nerveux central sont irréversibles.

III.2.3.3. Prise en charge

Face à la toxicité de la vincristine administrée par voie intrathécale et à la mortalité qu'elle entraîne, il a vite été ressenti qu'une prise en charge rapide était nécessaire. Dès les premiers incidents déclarés, des tentatives de sauvetage sont réalisées. Les premières sont plutôt sommaires et empreintes de bon sens. Après injection de vincristine, l'aspiration d'un certain volume de LCR en bolus est réalisée, afin de retirer le volume de vinca-alcaloïde injecté [41]. Le volume de LCR retiré est alors échangé contre une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Le patient est positionné assis, afin de ralentir l'afflux de vincristine vers le cerveau. Une complémentation orale par dexaméthasone 20 mg/j est décrite par Slyter en 1980. Malgré cette prise en charge, le patient décède en 14 jours.

En 1983, Gaydis [44] décrit une prise en charge similaire, mais plus approfondie. Un échange de LCR avec du chlorure de sodium est réalisé, mais un volume plus important de LCR que dans l'incident décrit par Slyter est retiré (645 mL). Une complémentation en acide folinique intraveineux est réalisée. Malgré ces efforts, le patient décède 6 jours plus tard.

En plus de la dexaméthasone ou de l'acide folinique, d'autres auteurs décrivent des complémentations intraveineuses en vitamine B12, thiamine et pyridoxine malgré l'absence d'études démontrant de réels bénéfices [49]. Des injections intrathécales d'hydrocortisone sont aussi décrites par Al Fawaz en 1992 [54].

C'est au milieu des années 90 que va évoluer la prise en charge de ce type d'accident. L'échange du LCR souillé contre du chlorure de sodium à 0,9 % est remplacé par un échange contre une solution de Ringer lactate associée à du plasma frais congelé. De plus, cet échange n'est plus réalisé en bolus, mais en continu sur 24 heures [55,56]. L'intérêt du plasma frais congelé est de palier la perte en protéines du LCR due à l'échange. De plus, la vincristine se liant fortement aux protéines, le plasma frais congelé semble permettre une meilleure épuration du LCR. En raison d'un risque d'alcalose respiratoire induite par le Ringer lactate pouvant modifier le pH du LCR, une surveillance toute particulière est nécessaire [76].

L'intérêt de l'épuration continue du LCR avait déjà été suggéré par Gaydis [44]. En effet, après plusieurs aspirations de LCR en bolus, le taux de vincristine dans le LCR avait chuté fortement. Cependant, après transfert du patient en unité de soins intensifs et arrêt momentané de l'épuration du LCR, le taux de vincristine était fortement augmenté. Cela s'explique par la liaison réversible de la vincristine aux tissus et de l'existence d'un équilibre forme libre - forme liée, d'où la nécessité d'une épuration continue. Celle-ci est réalisée par la pose d'un cathéter intraventriculaire et d'un drain au niveau lombaire. Grâce à ce type de prise en charge, plusieurs patients survivent [50,55,56,61,64]. Les différents cas décrits montrent nettement la nécessité d'une prise en charge immédiate, dès la découverte de l'incident.

Sans antidote efficace contre la vincristine administrée par voie intrathécale, des recherches chez le lapin ont été réalisées. Ozgen décrit l'emploi d'acide hypochloreux administré par voie intrathécale pour inhiber la vincristine [87]. Les résultats présentés semblent montrer une réduction des foyers nécrotiques après injection d'acide hypochloreux et une diminution des comas, paraplégies et dyspnées observées, mais les applications chez l'homme restent encore hypothétiques.

Le cumul des expériences liées aux injections intrathécales de vincristine ont permis la rédaction, par un réseau australien d'oncologie pédiatrique, d'une prise en charge type afin de réagir au plus vite. Il ne s'agit pas d'une procédure à suivre à la lettre, mais plutôt d'un guide pour les cliniciens impliqués dans ce type de prise en charge afin de prendre rapidement les meilleures décisions [88].

Malgré cela, la mortalité en cas d'injection intrathécale de vincristine reste très importante. Les patients survivant à la lourdeur de la prise en charge souffrent de séquelles très sévères. Certains récupèrent de légères fonctions motrices au niveau des membres supérieurs, mais restent paraplégiques. De plus, les effets au niveau vésical demeurent souvent prononcés, nécessitant des sondages urinaires quotidiens [50].

III.2.4. Causes

Ces cas d'injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale font partie des erreurs de voie d'administration. La cause profonde, ou racine, de ces incidents est liée aux dispositifs d'administration de la vincristine. Celle-ci a, historiquement, toujours été préparée pure, sans dilution dans des seringues de faible volume (la posologie maximum de la vincristine étant de 2 mg et la concentration de la vincristine non diluée étant de 1 mg/mL). Ces mêmes seringues sont utilisées pour

les préparations destinées à être injectées par voie intrathécale. Il y a donc risque de confusion entre ces deux types de préparations. De plus, les connectiques de ces dispositifs étant identiques (luer ou luer-lock), toutes les connexions sont possibles (Figure 26). Le luer est un mode de connexion breveté en 1896 caractérisé par une conicité à 6 %. Il a permis de standardiser les connexions de la quasi-totalité des dispositifs médicaux conçus pour injecter des médicaments. En contrepartie, il facilite aussi les erreurs d'administration, en permettant de connecter n'importe quel dispositif sur n'importe quelle voie.



Figure 26 : Embouts luer mâle et luer-lock mâle [Personnel]

Cette cause profonde, que l'on peut considérer comme une erreur latente liée à un dispositif, peut alors se combiner avec d'autres erreurs latentes liées aux structures hospitalières, ainsi qu'aux erreurs actives liées à l'activité des acteurs de santé.

Dans un article de 2007, Lagman identifie les injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale comme étant à :

- 69 % dues aux médecins, infirmières et à la pharmacie
- 19 % dues à la pharmacie seule
- 12 % dues aux médecins et infirmières seuls [83].

En ce qui concerne les cas déclarés d'injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale, les origines de l'incident sont relativement difficiles à obtenir [89]. Très souvent, sont décrits les signes cliniques, ainsi que les démarches entreprises dans le cadre de la prise en charge de l'accident. Peu d'analyses des causes sont réalisées. On peut cependant retrouver plusieurs circonstances semblables récurrentes. Dans la majorité des cas, les incidents surviennent alors que le patient bénéficie d'un protocole associant injections intrathécales de méthotrexate et injections intraveineuses de vincristine [44,55,56]. Ces deux thérapeutiques, malgré leur différence de couleur, sont très souvent confondues, surtout quand elles sont dispensées dans le même conditionnement [68]. D'autres sources d'erreurs rencontrées proviennent de l'étiquetage des préparations qui peut

être manquant ou peu clair [42,43]. Enfin, les accidents surviennent préférentiellement dans un contexte où l'oncologue habituel est absent ou indisponible, et l'injection doit alors être réalisée par un médecin non habitué à ce type d'injection ou un interne [48,69,72].

Ces causes sont retrouvées de façon similaire par le REEM qui a analysé dans leur globalité les causes d'erreurs médicamenteuses [33]. On y retrouve :

- les problèmes de communication
- les confusions de dénominations
- les problèmes d'étiquetage et/ou d'information
- les facteurs humains
- les problèmes de conditionnement ou de conception.

L'association de tous ces facteurs peut expliquer dans sa grande majorité les cas d'injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale.

Comme nous venons de le voir, les conséquences des injections intrathécales de vinca-alcaloïdes sont catastrophiques et, à l'heure actuelle, aucune prise en charge ne permet un sauvetage réellement efficace. Les causes de ces accidents étant multifactorielles et face à l'importance de la mortalité et à la sévérité des séquelles, de nombreuses autorités de santé et sociétés savantes internationales ont donc publié des recommandations visant à réduire l'incidence de tels accidents. Nous allons maintenant aborder ce thème en détaillant chaque étape du circuit du médicament.

IV. RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA SÉCURISATION DU CIRCUIT DES ANTICANCÉREUX INJECTÉS PAR VOIE INTRATHÉCALE

Alors que le premier incident décrit dans la littérature survenait en 1968, les premières recommandations internationales ne furent publiées qu'au début des années 2000 (Etats-Unis, Angleterre, Canada) [53,90,91] (Figure 27).

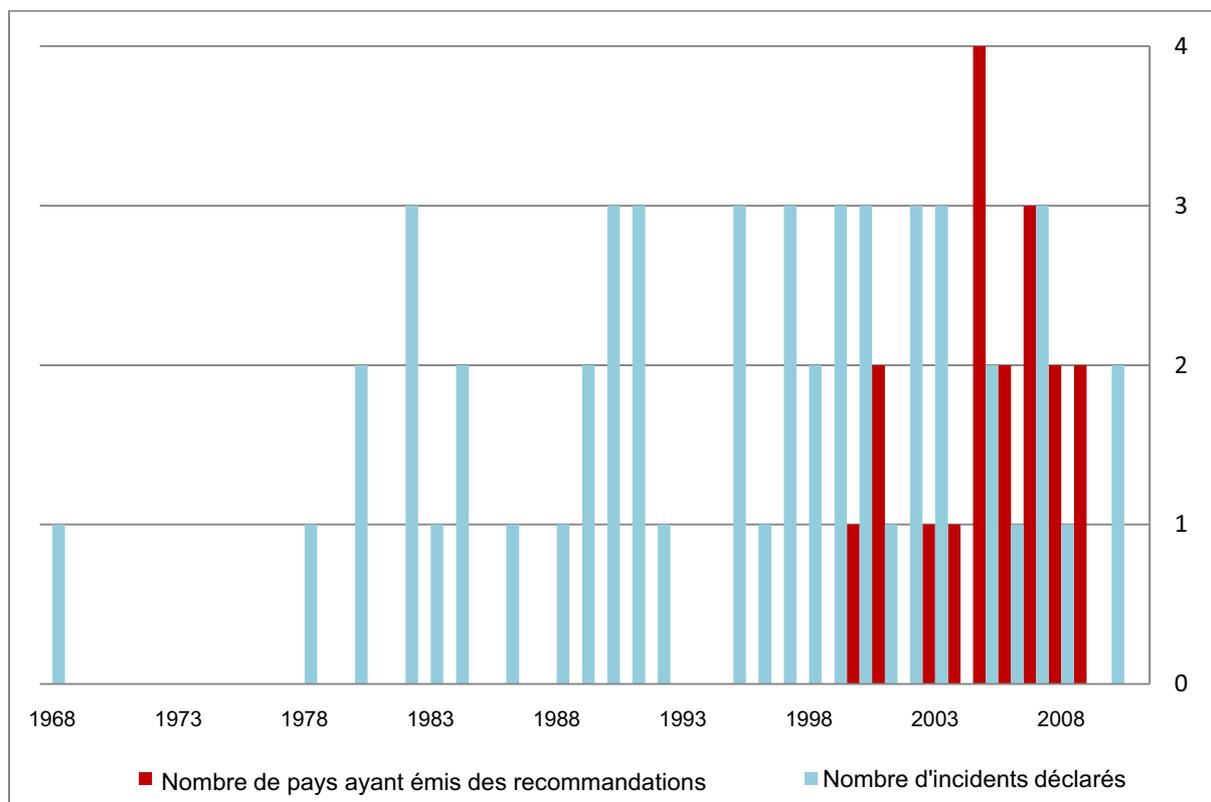


Figure 27 : Evolutions des injections accidentelles intrathécales et des recommandations [Personnel]

Devant la persistance d'incidents, l'Angleterre actualise ses recommandations en 2003 [92]. En 2005, d'autres pays publient à leur tour leurs recommandations, dont la France [93]. Ce n'est qu'en 2007 que l'OMS s'empare du problème et émet à son tour des recommandations [38]. Dans cette optique, la France publiera la même année une lettre à destination des professionnels de santé [94]. Au total, 11 sociétés savantes et autorités de santé ont acté dans le sens de la sécurisation du circuit des chimiothérapies intrathécales, pour un total de 10 recommandations relatives à la prescription, 21 relatives à la dispensation et 9 relatives à l'administration.

En parallèle de ces recommandations spécifiques, des recommandations générales relatives au circuit des anticancéreux injectables peuvent être appliquées à la sécurisation du circuit des chimiothérapies intrathécales, notamment celles de l'ASHP et celles de l'ASCO / ONS [95,96].

Afin d'analyser au mieux l'ensemble de ces recommandations, nous avons scindé le circuit des anticancéreux en trois grandes étapes :

- **prescription**

- **dispensation** (définie selon le code de déontologie des pharmaciens [97])
 - analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale
 - préparation éventuelle des doses à administrer
 - mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments (la PUI ne délivrant pas directement le traitement au patient, mais au service dans lequel le médecin réalisera l'injection, cette étape a été intégrée, dans le cadre de notre travail, dans la partie relative à la prescription où le médecin est en mesure d'informer le patient).
 - délivrance au service
- **administration.**

Enfin, nous avons étudié, pour chacune d'entre elles, les axes d'amélioration pouvant y être apportés.

IV.1. Prescription

L'ensemble des recommandations internationales spécifiques à la sécurisation de la prescription des chimiothérapies intrathécales est résumé dans l'annexe 3. L'Angleterre et la Nouvelle Zélande sont les pays ayant émis le plus de recommandations relatives à la prescription. En France, l'AFSSAPS a émis un total de cinq recommandations. En revanche, certains pays tels que le Canada, les Etats-Unis et l'Irlande, n'en ont émis aucune, de même que l'OMS (Figure 28).

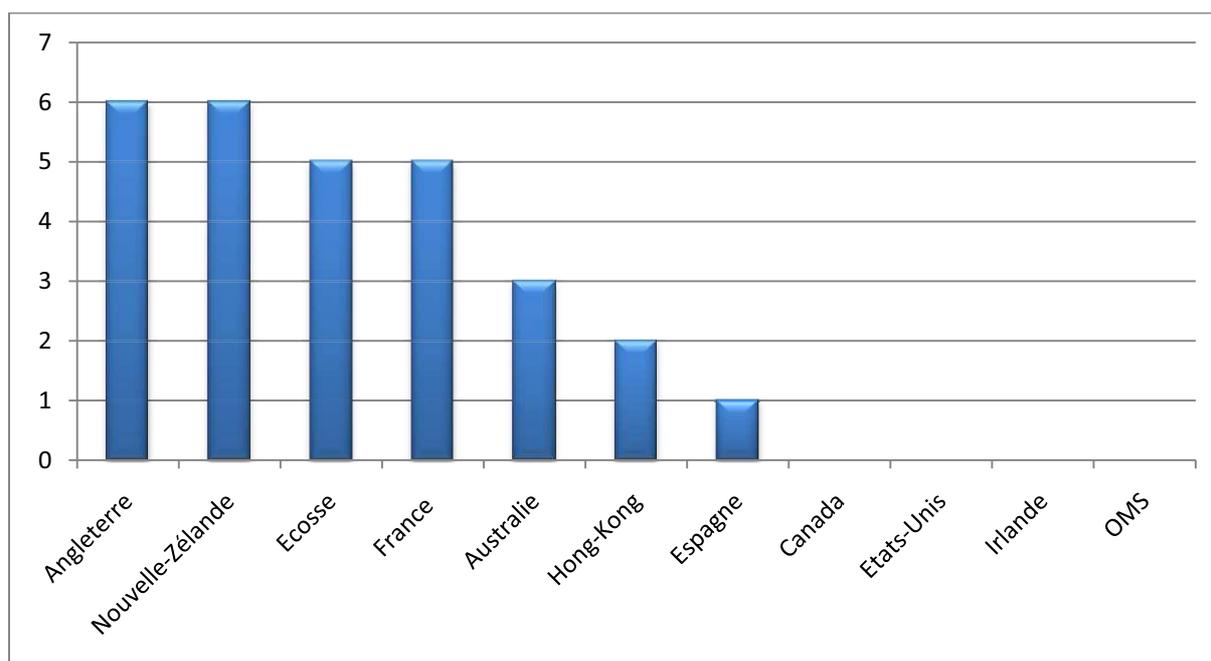


Figure 28 : Nombre de recommandations relatives à la prescription par pays [Personnel]

- La prescription de chimiothérapies intrathécales ne devrait être réalisée que par un médecin formé. Cette démarche doit s'inscrire dans le cadre d'une formation médicale continue afin de sensibiliser les prescripteurs aux risques liés aux injections intrathécales de chimiothérapie. Six autorités de santé sur les onze étudiées insistent sur cette nécessité de formation. Il s'agit de la recommandation la plus largement retrouvée.
- Dans ce cadre, l'OMS a publié un package de formation contenant un livret ainsi qu'un DVD [107]. Celui-ci contient un film dont le scénario se déroule dans un établissement de santé. On y voit comment une injection accidentelle de vinca-alcaloïde par voie intrathécale peut se produire. On assiste, impuissants, aux circonstances qui mènent à l'erreur médicamenteuse et l'issue que l'on devine fatale. Ce film, par son réalisme, doit amener les professionnels de santé à réfléchir et débattre sur les risques liés à ce type d'injections et à trouver des sécurités efficaces à mettre en place. Un livret accompagnant le DVD propose des pistes de réflexions, ainsi qu'un plan type de formation.
- Cette formation doit aboutir à une liste des prescripteurs habilités à prescrire des chimiothérapies intrathécales au sein de l'établissement de santé. Certains pays préconisent l'évaluation annuelle des connaissances des professionnels de santé afin de valider leur aptitude à rester inscrits sur cette liste. Chaque professionnel de santé arrivant dans un nouvel établissement devrait suivre la formation institutionnelle prévue, afin de valider son habilitation même s'il était antérieurement habilité dans un autre établissement.
- La prescription de chimiothérapies intrathécales doit se faire dans le cadre de protocoles thérapeutiques validés médico-pharmaceutiquement. Cette approche permet une sécurisation pluridisciplinaire de ces pratiques. Les protocoles ainsi validés permettent de standardiser les doses protocolaires, les modalités de préparation et d'administration.
- Une fois les protocoles thérapeutiques validés, la création d'ordonnances pré-établies pour les chimiothérapies intrathécales permet au prescripteur d'avoir sous la main tous les éléments nécessaires à la prescription et, ainsi, de ne pas faire appel à sa simple mémoire.

- L'oncologue doit rédiger la prescription de chimiothérapies intrathécales sans abréviations. La prescription doit se faire en DCI et le nom de l'anticancéreux, ainsi que la voie d'administration, doivent être indiqués en toutes lettres.
- Enfin, l'informatisation permet une sécurisation optimale de la prescription. Les erreurs liées à la mauvaise interprétation de l'écriture manuscrite sont supprimées. Les avantages de l'informatisation sont nombreux : programmation et planification des cures, calcul automatique et standardisé des doses et des constantes biologiques du patient, mise en place de bornes limites et enfin accès limité aux personnes autorisées.

L'informatisation de la prescription permet facilement de renseigner les champs suivants :

- date de la prescription
- nom complet du patient et deuxième identifiant (ex : IPP)
- données du patient aidant au calcul de dose
- nom de l'anticancéreux en DCI
- dose protocolaire
- dose prescrite
- motif en cas de réduction de dose
- solvant et volume de dilution
- voie d'administration
- fréquence d'administration
- plan de la cure.

L'informatisation permet aussi la mise en place de verrous et blocages : doses maximales, voies d'administration interdites. Ces blocages doivent pouvoir être adaptés selon les protocoles.

- La notion de consentement du patient et d'information au patient lors de la prescription est un item retrouvé uniquement au Royaume-Uni. Cette recommandation a pour but de faire adhérer le patient à son traitement dès la prescription afin d'en faire un acteur de son traitement.

En plus des recommandations spécifiques citées ci-dessus, d'autres recommandations non spécifiques à la voie intrathécale peuvent être adaptées à ce type de pratique.

L'ASCO et l'ONS rappellent le principe important selon lequel toute prescription doit être écrite ; aucun ordre oral ne doit être accepté [96]. De plus, lors de la rédaction de la dose prescrite, des critères sont à respecter :

- en cas de dose comportant une virgule, il ne faut pas ajouter de « *trailing zero* » à la fin (Ex : 1,1 mg et non pas 1,1000 mg).
- en cas de dose inférieure à 1 mg, il est important de commencer la dose par un « *leading zero* » (Ex : 0,15 mg et non pas ,15 mg).

Ce principe permet, en cas d'oubli de la virgule, d'éviter une erreur importante de dose.

IV.2. Dispensation

L'ensemble des recommandations internationales spécifiques à la sécurisation de la dispensation des chimiothérapies intrathécales est résumé dans l'annexe 4. Une des particularités de la sécurisation des chimiothérapies administrées par voie intrathécale est qu'elle passe par la sécurisation simultanée des vinca-alcaloïdes administrés par voie intraveineuse. Contrairement à la prescription, tous les pays ont émis des recommandations relatives à cette étape du circuit du médicament (Figure 29). Les seules recommandations de l'OMS concernent cette étape.

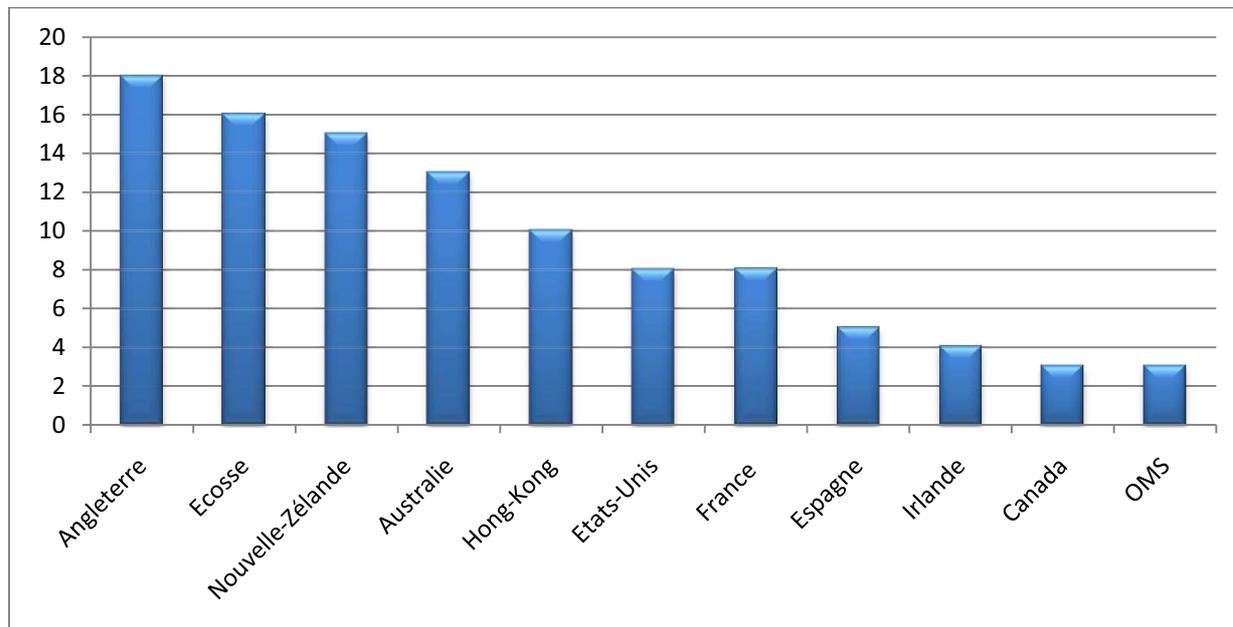


Figure 29 : Nombre de recommandations relatives à la dispensation par pays [Personnel]

IV.2.1. Analyse pharmaceutique

- Tout comme la prescription avec le médecin, l'analyse pharmaceutique doit être réalisée par un pharmacien formé et autorisé. La formation est vraiment la base de la sensibilisation des professionnels de santé. Les pharmaciens

doivent parfaitement connaître les contraintes et les risques inhérents à la préparation de chimiothérapies intrathécales. Cette notion de validation pharmaceutique est de plus clairement définie par l'ASCO et l'ONS, qui insistent sur le fait que le pharmacien doit pouvoir avoir accès facilement à toutes les données du patient, lui permettant une validation éclairée de la prescription [96].

- Un registre des pharmaciens formés et habilités devrait être établi dans chaque établissement de santé amené à préparer des chimiothérapies intrathécales.

IV.2.2. Préparation

- La préparation des chimiothérapies doit être centralisée et réalisée par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de l'établissement de santé. La France l'a notamment rappelé dans sa lettre aux professionnels de santé en 2007, en conformité avec les BPP [108].
- Sauf en cas d'urgence, la préparation des préparations intrathécales doit être réalisée pendant les heures d'ouverture de la PUI.
- La préparation des chimiothérapies intrathécales doit être réalisée par des préparateurs en Pharmacie formés et habilités. Encore une fois, la formation est montrée comme l'un des éléments clés de la sécurisation.
- Un registre des préparateurs formés devrait être instauré, afin de s'assurer qu'un préparateur non habilité ne puisse pas réaliser ce type de préparation.
- Des procédures de manipulation doivent être disponibles, afin de définir et standardiser les modalités de préparation.
- Au sein même de la PUI, les spécialités destinées à être utilisées pour les préparations intrathécales doivent être stockées séparément des préparations destinées à être administrées par voie intraveineuse.
- Une recommandation retrouvée uniquement en Angleterre est l'emploi d'un code couleur afin d'identifier les préparations selon leur voie d'administration.
- L'étiquetage des chimiothérapies intrathécales doit être clair et préciser « Pour usage intrathécal ».
- La stabilité des préparations intrathécales doit être la plus courte possible, afin de s'assurer qu'une préparation ne soit utilisée qu'extemporanément.

- L'une des recommandations les plus importantes, celle promue principalement par l'OMS, est le développement de sécurités rendant impossible la connexion d'une seringue intraveineuse avec une aiguille spinale.

Ce principe avait déjà été étudié par le Royaume-Uni en parallèle des recommandations de 2001 et 2003 [90,92]. Un programme de recherche et de développement d'une connexion non luer destinée aux injections intrathécales avait alors été mis en place [47]. Trois concepts avaient alors été évoqués en 2004 :

- projet 1 : développer un connecteur non luer pour les administrations intrathécales seulement
- projet 2 : développer un connecteur non luer pour toutes les injections spinales (pas seulement intrathécales)
- projet 3 : développer un connecteur non luer pour les injections intraveineuses de vincristine.

Chacun de ces concepts a fait l'objet d'une analyse de risque.

Le projet 1 était le concept ayant le plus d'inconvénients :

- que faire en cas de problèmes de livraison des nouveaux dispositifs médicaux ?
- les seringues intraveineuses de vincristine pourraient toujours être administrées accidentellement par une voie spinale autre que intrathécale (ex : périurale)
- l'administration demeure possible par voie intrathécale en utilisant par erreur une aiguille spinale luer
- il existe un risque de confusion dans les services par coexistence des deux types d'aiguille spinale luer et non luer
- *quid* de la problématique des patients pédiatriques nécessitant une anesthésie générale *via* une aiguille spinale luer et devant recevoir une injection intrathécale de chimiothérapie *via* une aiguille spinale non luer ?

Le projet 2 semblait être le concept ayant le moins d'inconvénients :

- que faire en cas de problèmes de livraison des nouveaux dispositifs médicaux ?

Le projet 3 en lui-même n'a pas semblé résoudre le problème des injections intrathécales :

- il y a nécessité d'un adaptateur luer pour connecter la seringue sur une voie veineuse. Cet adaptateur pourrait aussi être connecté sur une aiguille spinale.

Les projets 1 et 3, n'empêchant pas les administrations accidentelles par voie intrathécale, ont donc été rejetés. Le projet 2 a été sélectionné pour développement.

Sur cette base, des essais ont été réalisés en collaboration avec plusieurs laboratoires industriels afin de mettre en place un modèle de connecteur non luer [109].

Deux prototypes ont été évalués dans trois simulations de scénarios cliniques : anesthésie rachidienne, analgésie péridurale et injection intrathécale de chimiothérapie. Ces tests se sont déroulés en deux phases. A la fin de la première phase, les laboratoires ont pu modifier leur dispositif selon les premiers résultats trouvés. A la fin des deux phases, un des deux prototypes a semblé le plus adapté à la clinique : le système Neurax[®] développé par la société britannique B-Link. En France, ce type de dispositif n'a pas encore été implanté en pratique clinique.

- Une autre recommandation largement sollicitée par l'OMS et relayée par l'ensemble de tous les pays ayant émis des recommandations, est la dilution des vinca-alcaloïdes. Le but est de les diluer dans un volume trop important pour une réelle injection intrathécale.

La stabilité de la vincristine diluée a été étudiée par Trissel qui a démontré une stabilité physique et chimique après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, à la fois dans un contenant en polychlorure de vinyle ou polypropylène [110].

Même si la dilution est plébiscitée par tous les pays, les modalités de dilutions ne sont pas homogènes selon les pays et selon l'âge du patient (Tableau 6).

	OMS	Angleterre	Australie	France	Etats-Unis	Espagne	Hong-Kong	Ecosse	Nouvelle Zélande	Irlande	Canada
Adulte		Poche 50 mL	Poche 50 mL				Poche	Poche 50 mL			
Grand enfant	Poche (ex : 50 mL)		Poche 20 à 50 mL	Poche 50 à 100 mL	Poche	Poche			Poche 50 mL	Poche	Poche
Petit enfant		Seringue < 20 mL	Seringue > 10 mL				Seringue 10 à 20 mL	Seringue > 10 mL			

Tableau 6 : Synthèse des recommandations relatives à la dilution des vinca-alcaloïdes [Personnel]

Certains pays et organisations de santé, dans le cadre de leurs recommandations, ne vont pas distinguer les patients adultes des patients pédiatriques (OMS, France, Etats-Unis, Espagne, Nouvelle-Zélande, Irlande et Canada). La recommandation alors promue est la dilution de tous les vinca-alcaloïdes en poche d'un volume d'au moins 50 mL.

En revanche, d'autres vont clairement distinguer une prise en charge différenciée chez l'adulte et chez l'enfant (Angleterre, Australie, Hong-Kong, Ecosse). Chez

l'adulte, la dilution en poche d'au moins 50 mL est retrouvée, mais, en pédiatrie, la dilution est préconisée dans des seringues de volume supérieur à 10 mL.

- L'étiquetage des préparations à base de vinca-alcaloïdes est aussi un item retrouvé dans la quasi-totalité des pays. Parmi les onze autorités de santé étudiées, dix préconisent un contre-étiquetage des préparations mentionnant : « *Voie intraveineuse stricte – Fatal si administré par d'autres voies* ». Seule la France ne préconise pas ce type d'étiquetage « choc », mais préfère un étiquetage clair des préparations. Cette notion d'étiquetage est retrouvée dans les recommandations générales de l'ASHP, qui préconise l'emploi d'étiquettes supplémentaires afin d'alerter sur une mise en garde particulière [95].
- La formulation de l'étiquetage des préparations est aussi un élément important de sécurisation. Il est recommandé de ne pas utiliser de forme négative dans l'étiquetage, afin d'éviter tout risque de confusion ou d'interprétation erronée (ex : Pour les vinca-alcaloïdes, préférer « *Voie intraveineuse stricte* » à « *Ne pas administrer par voie intrathécale* »).
- Une fois préparée, la chimiothérapie doit être emballée dans un conditionnement devant comporter une étiquette identique à celle du dispositif d'administration.

En parallèle de ces recommandations, l'ASHP, l'ASCO et l'ONS ont émis des recommandations relatives à la préparation de chimiothérapies et de leur étiquetage [85,86]. Il est précisé que ce dernier doit être imprimé et non manuscrit et qu'il doit être réalisé au plus près de la préparation. Cet étiquetage doit comprendre différents items, dont :

- le nom complet du patient, ainsi qu'un deuxième identifiant
- le nom de l'anticancéreux en DCI
- la voie d'administration
- la dose préparée
- le volume total
- la date d'administration
- la péremption.

IV.2.3. Délivrance au service

- Une recommandation retrouvée dans 8 pays est le principe simple de séparer, dans le temps et l'espace, la délivrance des chimiothérapies intraveineuses et intrathécales. Le but est évidemment de mettre en place deux circuits de délivrance bien distincts, afin de s'assurer qu'à aucun moment des préparations intraveineuses et intrathécales ne se retrouvent mélangées. Il est recommandé de délivrer la chimiothérapie intrathécale en premier et seulement après de délivrer la chimiothérapie intraveineuse.
- Afin de séparer physiquement la délivrance des chimiothérapies intrathécales et intraveineuses, 5 pays recommandent l'emploi de containers spécifiques pour la dispensation des chimiothérapies intrathécales.
- La délivrance des chimiothérapies intrathécales devrait se faire au moment de l'injection, afin de s'assurer que celles-ci ne soient pas stockées dans le service.
- Cette délivrance doit être réalisée par un agent formé et habilité afin de s'assurer qu'il soit conscient des risques inhérents aux chimiothérapies intrathécales.
- Deux pays préconisent la mise en place d'accusés de réception lors de la délivrance dans les services des chimiothérapies intrathécales.

IV.3. Administration

L'ensemble des recommandations internationales spécifiques à la sécurisation de l'administration des chimiothérapies intrathécales est résumé dans l'annexe 5. Trois pays et autorités de santé n'ont pas émis de recommandations relatives à cette étape du circuit : le Canada, l'Irlande et l'OMS (Figure 30).

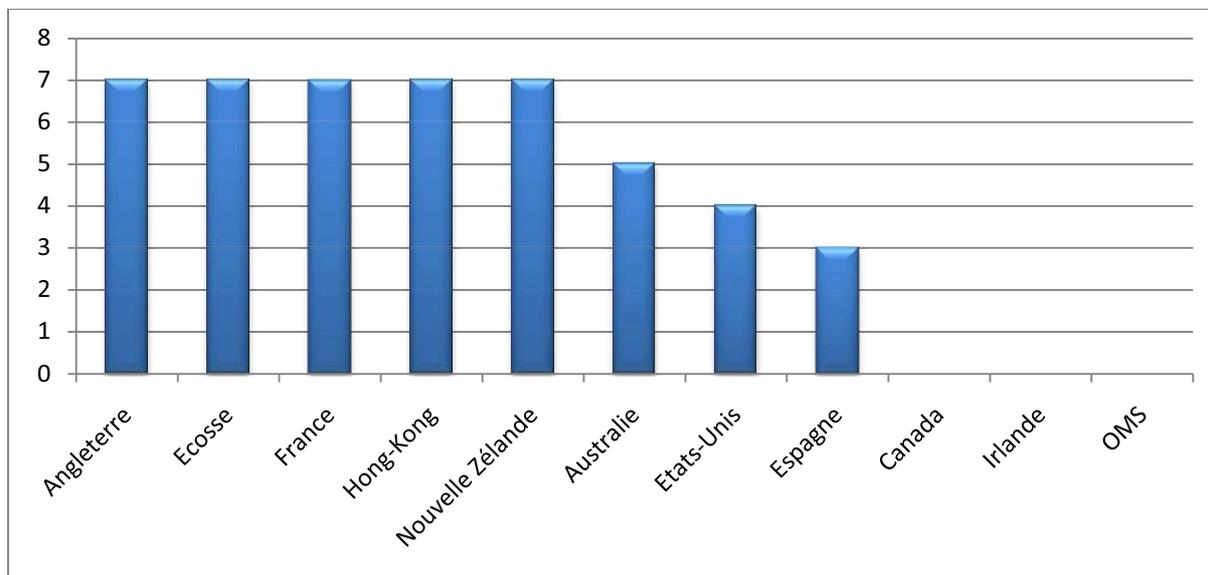


Figure 30 : Nombre de recommandations relatives à l'administration par pays [Personnel]

- Le personnel de santé intervenant dans l'administration des chimiothérapies intrathécales doit être formé et habilité à réaliser ce type d'acte.
- Une injection intrathécale est un acte médical ; seuls les médecins sont donc autorisés à pratiquer ce type d'injections.
- Huit autorités de santé préconisent la mise en place d'une procédure écrite d'administration intrathécale de chimiothérapie avec double contrôle. Celui-ci peut avoir la forme d'un binôme médecin-médecin ou médecin-infirmière. Cette recommandation a pour but d'assurer une vérification optimale de la cohérence entre prescription et chimiothérapie préparée avant administration.
- Il est conseillé d'administrer les chimiothérapies intrathécales dans une pièce distinctive prévue à cet effet et dans laquelle aucun autre anticancéreux n'est présent.
- Le nombre de médicaments pouvant être administrés par voie intrathécale étant très faible, il est recommandé d'établir, dans l'établissement de soins, la liste des médicaments pouvant être administrés par voie intrathécale. Cette liste doit être affichée dans tous les services de l'établissement, ainsi que dans la pharmacie et mise à jour régulièrement.
- Tout comme pour la dispensation, les administrations des chimiothérapies intraveineuses et intrathécales doivent être séparées dans le temps et l'espace. Il est conseillé d'administrer les chimiothérapies intrathécales avant les chimiothérapies intraveineuses, afin d'éviter tout risque de confusion.

- Ces administrations doivent être tracées. Certains pays recommandent le fait que, sans la validation de l'administration de la chimiothérapie intrathécale, la chimiothérapie intraveineuse ne doit pas être préparée.
- Comme vu précédemment lors de la dispensation, l'étiquetage des préparations et de leur emballage est primordial. Ainsi, il est conseillé de ne déconditionner la préparation qu'au lit du patient, afin que les étiquetages accompagnent la préparation jusqu'au plus près du malade.
- Enfin, quatre pays préconisent l'inclusion du patient dans les phases de vérification avant administration.

Après compilation et analyse des recommandations destinées à sécuriser le circuit des chimiothérapies administrées par voie intrathécale, nous avons mis en œuvre, au Centre, les recommandations les plus pertinentes. Cette démarche collective, longue mais nécessaire, est le sujet de la prochaine partie.

**V. SÉCURISATION DU CIRCUIT DES
ANTICANCÉREUX INJECTÉS
PAR VOIE INTRATHÉCALE
AU CENTRE OSCAR LAMBRET**

Suite à l'analyse des recommandations spécifiques à la sécurisation du circuit des chimiothérapies intrathécales, ainsi que celles de l'ASHP et l'ASCO/ONS, nous avons cherché à mettre en place un circuit sécurisé basé sur une expérience multidisciplinaire.

Notre projet s'est basé, à la fois sur une démarche de sécurisation proactive (dite de « conception »), et sur une sécurisation réactive (dite de « correction ») [111]. Nous avons d'abord cherché à sécuriser les flux physiques et d'information et à accroître la vigilance des équipes de soins. Enfin, dans une démarche collective, nous avons réfléchi à l'optimisation de notre sécurisation après retour d'expérience.

La mise en place des recommandations s'est déroulée en deux phases, chacune d'entre elle ayant fait l'objet d'une présentation en COMEDIMS. Cette Commission, malgré son absence dans la loi HPST de 2009, a été conservée au Centre [112]. En effet, cette instance pluridisciplinaire de concertation, de par son rôle majeur dans la politique du médicament et des dispositifs médicaux et ses avis relatifs au bon usage, est clairement inscrite au sein de l'établissement.

La première phase de sécurisation s'est déroulée en Novembre 2009 et a consisté en une mise en conformité vis-à-vis des recommandations de l'AFSSAPS.

En mars 2011, la deuxième phase, basée sur l'exploitation des recommandations internationales les plus pertinentes et sur notre retour d'expérience suite à la première phase, a été enclenchée. L'ensemble de ces deux phases ayant sécurisé l'intégralité du circuit des anticancéreux administrés par voie intrathécale est présenté ci-dessous.

V.1. Prescription

Le circuit des chimiothérapies, au Centre Oscar Lambret, est intégralement informatisé sur la base du logiciel CHIMIO° (Computer Engineering). La mise en place d'un nouveau protocole thérapeutique informatisé suit un processus bien défini. Après une analyse bibliographique du protocole avec le médecin référent, puis une analyse de la faisabilité de la préparation, un pharmacien formé et habilité crée la fiche informatique de la DCI. Celle-ci reprend différents items relatifs à la DCI et permet de définir et bloquer une voie d'administration spécifique, la dose maximale, ainsi que le mode opératoire de préparation. La validation définitive des protocoles implique un pharmacien différent de celui qui les a saisis, ainsi que le médecin

« référent CHIMIO° » désigné par le chef du Département concerné. Nos protocoles ainsi validés médico-pharmaceutiquement donnent accès à des prescriptions nominatives informatisées pré-établies.

Ces prescriptions comprennent :

- la date de la prescription
- le service d'hospitalisation
- le nom complet du patient, ainsi qu'un deuxième identifiant (son IPP)
- les données du patient (sexe, âge, taille, poids, créatininémie, clairance)
- le nom de l'anticancéreux en DCI
- la dose protocolaire
- la dose prescrite
- le motif en cas de réduction de dose
- le dispositif d'administration, le solvant et le volume de dilution si nécessaire
- la voie d'administration
- la fréquence d'administration.

Dans le cadre de nos protocoles de chimiothérapie par voie intrathécale, les doses protocolaires étant fixes pour chaque spécialité, la standardisation des modes opératoires créés a été rendue possible. Autant de protocoles ont été créés que de doses protocolaires pour une DCI, de même que pour les différentes durées de cycle. Le blocage de la voie d'administration, au niveau informatique, nous assure qu'aucune chimiothérapie destinée à être administrée par voie intraveineuse ne pourra être prescrite par voie intrathécale. Le COL compte actuellement 9 protocoles thérapeutiques impliquant des injections intrathécales.

L'informatisation nous a permis de nous assurer que seuls les prescripteurs autorisés pouvaient prescrire des chimiothérapies. Pour pouvoir prescrire informatiquement, le neuro-oncologue doit s'identifier numériquement sur le logiciel à l'aide d'un identifiant et d'un mot de passe personnels. Il accède alors aux prescriptions relatives au protocole dans lequel il a inclus son patient. Sur cette prescription informatique figurent en toutes lettres le nom de la DCI, ainsi que la mention « voie intrathécale ». Ne modifiant que, si nécessaire, la date d'administration ou la dose, le neuro-oncologue effectue la demande à la pharmacie, par une validation de sa prescription et un « OK Cure ».

En concertation avec le neuro-oncologue, des fiches à destination des patients ont été rédigées et validées en COMEDIMS. Ces fiches, remises lors de leur première

consultation, informent les patients sur le type de chimiothérapie dont ils vont bénéficier et le déroulement des soins, sur l'objectif et l'utilité d'une injection intrathécale et sur les effets indésirables majeurs qu'ils peuvent rencontrer. Enfin, des conseils et recommandations pour gérer au mieux ces effets indésirables y sont renseignés. La finalité de ces fiches est d'être un complément à l'information orale, délivrée par l'oncologue, qui doit rester primordiale. Un total de trois fiches patient ont été rédigées : pour la cytarabine liposomale (Annexe 6), le méthotrexate (Annexe 7) et le thiotépa (Annexe 8). Ces fiches ont pour but de sensibiliser les patients et de les faire adhérer au mieux à leur traitement, tout en instaurant une relation de confiance entre médecin et patient. Ces fiches, en cours de validation par la Ligue contre le cancer, sont aussi transmises au médecin traitant suivant le patient.

Notre travail de rédaction s'est appuyé sur le guide de l'ANAES relatif à l'information des patients [113]. Les qualités requises pour ces fiches sont qu'elles doivent :

- reposer sur des données validées
- présenter les avantages du traitement avant ses inconvénients
- préciser les risques graves
- informer les patients quant aux moyens de faire face aux complications éventuelles et les signes d'alerte
- être claires et synthétiques (maximum de 4 pages)
- être compréhensibles par le plus grand nombre
- être, si possible, validées par des sociétés savantes
- mentionner que le patient est invité à formuler toute question qu'il souhaite poser
- être mises à jour.

V.2. Dispensation

Après validation médicale de la prescription, celle-ci apparaît dans le logiciel CHIMIO°. Un pharmacien ou un interne en pharmacie analyse alors systématiquement la prescription et la valide si celle-ci est conforme. Cette étape de validation pharmaceutique a été instaurée comme un verrou dans le logiciel CHIMIO°. En effet, seules les prescriptions validées permettent l'édition de fiches de fabrications et d'étiquettes dans les isolateurs au plus près de la préparation.

V.2.1. Sécurisation commune aux chimiothérapies administrées par voie intrathécale et aux vinca-alcaloïdes

Comme recommandé par l'AFSSAPS et en accord avec les BPP, l'intégralité des 28.000 préparations annuelles de chimiothérapie sont réalisées par la PUI dans la CPO dans des isolateurs [94,108].

Les préparateurs impliqués dans la préparation des chimiothérapies sont formés et sensibilisés aux risques et exigences liés à la manipulation des chimiothérapies. Des modules de formation interne à la PUI (9 actuellement) sont organisés mensuellement et une liste permet de connaître à tout moment l'état d'avancement de formation d'un préparateur. Ainsi, seuls les préparateurs formés sont habilités à préparer des chimiothérapies. Des modules spécifiques aux préparations intrathécales et aux vinca-alcaloïdes sont réalisés.

Dans la CPO, les spécialités destinées à être administrées par voie intrathécale sont séparées physiquement des spécialités destinées à être administrées par voie intraveineuse. Ainsi, les risques de confusion entre spécialités sont réduits. Une particularité concerne le méthotrexate. Celui-ci existe sous la forme de deux spécialités ayant une concentration différente :

- 5000 mg / 50 mL soit 100 mg/mL réservé à la voie intraveineuse
- 50 mg / 2 mL soit 25 mg/mL pouvant être utilisé par voie intraveineuse et intrathécale.

Nous avons pris le parti, dans la CPO, pour chaque anticancéreux, de ne garder que des spécialités ayant la même concentration, afin d'éviter tout risque de confusion ou surdosage accidentel. Conscients que cette démarche ne pouvait être appliquée pour le méthotrexate, chacune de ces deux spécialités est stockée dans un emplacement différent clairement identifié par un étiquetage (Figure 31). Les préparateurs en pharmacie ont été formés et sensibilisés à ce type de risque.



Figure 31 : Etiquetage des casiers de stockage des différentes spécialités de méthotrexate en isolateur [Personnel]

Les fiches de fabrication imprimées dans les isolateurs comprennent l'étiquetage de la préparation. Ces étiquettes reprennent :

- le nom complet du patient, ainsi qu'un deuxième identifiant (son IPP)
- le nom de l'anticancéreux en DCI en toutes lettres
- la voie d'administration en toutes lettres
- la dose préparée
- le volume total
- la date d'administration
- la péremption.

Ces étiquettes sont collées directement sur le dispositif d'administration (poche ou seringue).

Chaque fiche de fabrication reprend aussi le mode opératoire de préparation de la chimiothérapie concernée, ainsi que la liste du matériel nécessaire. Ainsi, chaque préparateur a accès facilement aux informations sans devoir faire appel à sa seule mémoire.

Une recommandation retrouvée uniquement en Angleterre n'a pas été retenue, à savoir l'emploi d'un code de couleur pour distinguer les préparations destinées à différentes voies d'administration. En effet, en l'absence actuelle de code de couleurs standardisés, nous n'avons pas souhaité opter pour ce choix afin que les médecins et infirmiers impliqués dans l'administration des chimiothérapies ne se fient qu'à l'étiquetage clair des préparations plutôt qu'à une simple couleur. En effet, il est préférable que les étapes de contrôle restent établies sur une réflexion plutôt que sur une habitude visuelle. Les autorités écossaises désapprouvent même l'emploi d'un code de couleur qui peut être source d'erreurs [104].

V.2.2. Sécurisation spécifique aux chimiothérapies administrées par voie intrathécale

Un contre-étiquetage des chimiothérapies intrathécales a été mis en place. Le modèle d'étiquette a été conçu pour répondre aux recommandations de la NPSA (Royaume-Uni), à savoir [114] :

- taille de l'étiquette suffisante
- police d'écriture facile à lire (ex : Arial)
- taille des caractères en fonction de l'importance de l'information
- différentes tailles d'écriture afin de faire ressortir l'information importante
- absence de filigrane

- pas de texte entièrement en majuscules
- papier de bonne qualité
- type d'impression permettant une bonne lecture des caractères.

De plus, l'emploi de formes négatives a été proscrit afin d'éviter tout risque de confusion lors de la lecture de l'étiquette. Ces étiquettes sont imprimées par notre service de reprographie sur des planches de papier autocollant prédécoupé avec une impression laser assurant une qualité optimale des caractères. Ces planches sont alors stérilisées afin de permettre une utilisation dans nos isolateurs.



Figure 32 : Etiquetage des préparations intrathécales [Personnel]

Ce contre-étiquetage comporte la mention « Voie INTRATHÉCALE » et est collé sur le premier emballage du dispositif d'administration (Figure 32) et vient s'ajouter à la voie d'administration, écrite en toutes lettres sur l'étiquetage du dispositif d'administration. Cet étiquetage est réalisé dans les isolateurs ; ainsi, lors du contrôle final des préparations, la conformité de l'étiquetage est vérifiée.

La stabilité des préparations a été étudiée de façon à ce qu'elle soit la plus courte possible, tout en permettant une utilisation clinique réaliste (Tableau 7).

DCI	STABILITE	CONDITIONS DE CONSERVATION
Cytarabine liposomale	4 heures 30 minutes	Température ambiante
Thiotepa	12 heures	Température ambiante
Methotrexate	12 heures	Température ambiante

Tableau 7 : Stabilité des préparations intrathécales au COL [Personnel]

Cette stabilité nous assure que toute préparation non administrée le jour de cure prévu ne soit pas conservée dans le service pour une administration ultérieure. Toute

préparation non administrée est alors retournée systématiquement à la PUI. De plus, nous avons volontairement sélectionné une stabilité valable à température ambiante en opposition à tous nos vinca-alcaloïdes, qui doivent se conserver entre +2° et +8°C. Ainsi, à aucun moment, préparations intrathécales et intraveineuses ne seront stockées au même endroit.

Le transport des préparations intrathécales depuis la PUI vers les services de soins est assuré par un agent de Pharmacie formé et clairement identifié comme préconisé par l'HAS [115]. Afin de séparer physiquement l'acheminement des préparations intraveineuses et intrathécales, les chimiothérapies intrathécales sont délivrées dans des conteneurs spécifiques fermés clairement identifiés et étiquetés. Chaque conteneur ne contient qu'une seule seringue intrathécale pour un patient donné (Figure 33).



Figure 33 : Conteneur spécifique de transport des chimiothérapies intrathécales [Personnel]

L'agent de Pharmacie dépose alors chaque conteneur dans le service de soins concerné. Tous les soirs, les conteneurs délivrés sont alors rapatriés à la PUI. Un total de 10 conteneurs a été commandé par la PUI afin de pouvoir gérer l'ensemble des chimiothérapies intrathécales pouvant être dispensées un même jour.

V.2.3. Sécurisation spécifique aux vinca-alcaloïdes administrés par voie intraveineuse

Au COL, quatre vinca-alcaloïdes sont référencés (vincristine / vinblastine / vinorelbine / vinflunine), pour un total de 950 préparations annuelles. Ces préparations sont prescrites, à part égale, en pédiatrie, et chez l'adulte

(respectivement 52 % et 48 %). En revanche, la répartition de prescription varie chez l'adulte et en pédiatrie (Figures 34a et 34b).

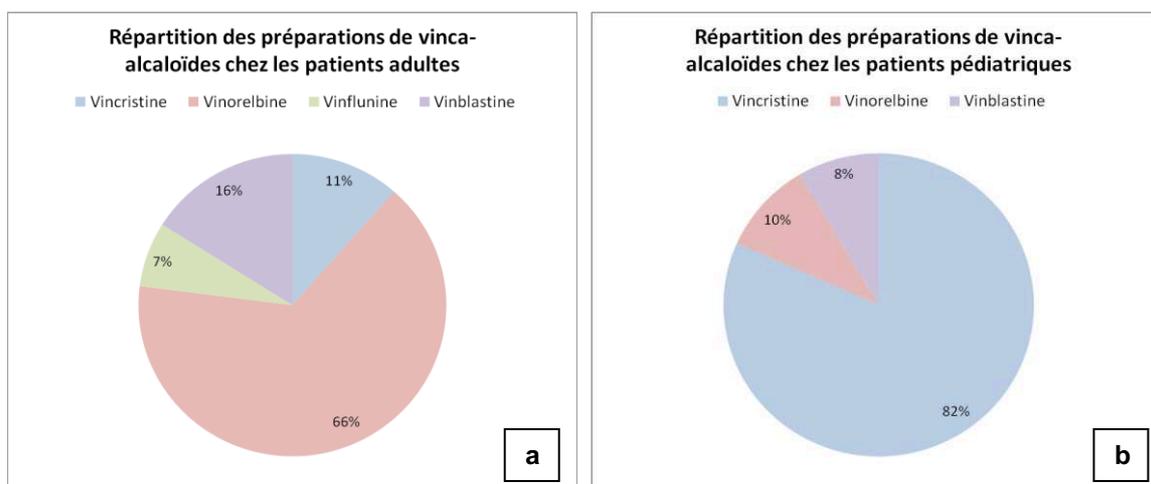


Figure 34 : Répartition des préparations de vinca-alcaloïdes chez les patients adultes (a) et pédiatriques (b) [Personnel]

Comme recommandé par de nombreux pays, nous avons établi un contre-étiquetage des préparations de vinca-alcaloïdes. Pour cela, nous nous sommes basés, comme pour les chimiothérapies intrathécales, sur le guide de la NPSA. Nous avons opté pour l'étiquetage recommandé par dix autorités de santé sur les onze analysées : « Voie INTRAVEINEUSE stricte – Fatal si administré par d'autres voies ».

Ce principe d'étiquetage est conseillé par les BPP qui préconisent un étiquetage complémentaire mentionnant les risques encourus [108].



Figure 35 : Etiquetage du dispositif d'administration [Personnel]

Cet étiquetage est apposé dans l'isolateur sur le dispositif d'administration (Figure 35), ainsi que sur le premier sachet d'emballage (Figure 36).



Figure 36 : Etiquetage du premier emballage [Personnel]

La conformité de cet étiquetage est vérifiée lors du contrôle final des préparations.

Une des recommandations majeures, en l'absence de dispositif rendant impossible la connexion d'une seringue intraveineuse sur un dispositif spinal, est la dilution des vinca-alcaloïdes.

Nous avons appliqué cette recommandation en Novembre 2009. Nous nous sommes alors basés sur les recommandations de l'AFSSAPS et de l'OMS, à savoir la dilution en poche de tous les vinca-alcaloïdes chez l'adulte et en pédiatrie [38,94].

Avant mise en place des recommandations, les vinca-alcaloïdes étaient préparés selon les modalités décrites dans le Tableau 8.

	VINCRISTINE		VINBLASTINE		VINORELBINE	
	Dispositif d'administration	Solvant et volume de dilution	Dispositif d'administration	Solvant et volume de dilution	Dispositif d'administration	Solvant et volume de dilution
ADULTE	Seringue	-	Seringue	-	Poche	NaCl 0,9% 100 mL
PEDIATRIE	Seringue	-	Seringue	-	Poche	NaCl 0,9% 50 mL

Tableau 8 : Préparation des vinca-alcaloïdes au COL avant novembre 2009 [Personnel]

Les modifications appliquées lors de la première phase de sécurisation en Novembre 2009 furent relatives à la dilution en poche de la vincristine et de la vinblastine, la vinorelbine étant déjà diluée en poches (Tableau 9). La vinflunine n'a été introduite au livret du COL qu'en 2010 et fut directement diluée en poche de 100 mL de NaCl 0,9 %.

	VINCRISTINE		VINBLASTINE		VINOURELBINE		VINFLUNINE	
	Dispositif d'administration	Solvant et volume de dilution	Dispositif d'administration	Solvant et volume de dilution	Dispositif d'administration	Solvant et volume de dilution	Dispositif d'administration	Solvant et volume de dilution
ADULTE	Poche	NaCl 0,9% 50 mL	Poche	NaCl 0,9% 50 mL	Poche	NaCl 0,9% 100 mL	Poche	NaCl 0,9% 100 mL
PEDIATRIE	Poche	NaCl 0,9% 20 mL	Poche	NaCl 0,9% 20 mL	Poche	NaCl 0,9% 50 mL	NC	NC

Tableau 9 : Préparation des vinca-alcaloïdes au COL à partir de novembre 2009 [**Personnel**]

Ce changement de pratique fut validé en COMEDIMS. Chez l'adulte, cette modification fut acceptée sans réels problèmes. En pédiatrie, de par les exigences liées à cette discipline, de nombreux points furent soulevés.

Tout d'abord, la crainte d'une augmentation du risque d'extravasation fut évoquée. Plusieurs études ont alors montré que le risque d'extravasation n'était pas augmenté après dilution en poches. Yoh n'a pas démontré de différence significative pour la vinorelbine [116]. Des résultats similaires ont été démontrés par Gilbar pour la vincristine et la vinblastine [117]. Au COL, une procédure à suivre en cas d'extravasation est disponible sur l'intranet, permettant ainsi un accès rapide et aisé aux informations. Une prise en charge spécifique des extravasations de vinca-alcaloïdes y est précisée, reprenant notamment la notion d'application de compresses chaudes au point d'injection [118].

Un autre argument contre la dilution en poche fut le risque de perdre une partie non négligeable de la chimiothérapie dans la tubulure en l'absence de rinçage. Le volume des poches en pédiatrie étant principalement de 20 mL et le volume mort d'une tubulure étant en moyenne de 15 à 20 mL, la problématique était bien réelle. Dans ce cadre, un dispositif sécurisé pour administration multiple de chimiothérapie fut mis en place en pédiatrie, permettant une administration sécurisée des poches de chimiothérapie et permettant un rinçage total de la ligne entre chaque poche (Figure 37). Grâce à ce dispositif, l'intégralité de la dose est bien administrée au patient.

La dilution des vinca-alcaloïdes en poche aussi bien chez l'adulte qu'en pédiatrie fut donc effective à partir de Novembre 2009.



Figure 37 : Préparation de vinca-alcaloïde en pédiatrie [**Personnel**]

Un an après la mise en place de cette recommandation, les oncopédiatres revinrent vers nous afin de nous faire part d'une nouvelle problématique liée à la dilution des vinca-alcaloïdes en poche. L'administration des vinca-alcaloïdes se faisant sur une courte période (5 à 10 minutes), le volume de la poche additionné au volume de rinçage (50 mL) était trop important chez les jeunes patients pédiatriques. Suite à ce retour d'expérience, nous avons alors cherché une solution à ce problème. Nous avons donc opté pour une recommandation proposée en Angleterre, Australie, Hong-Kong et en Ecosse, à savoir la dilution des vinca-alcaloïdes en pédiatrie dans un volume d'au moins 20 mL, mais préparé en seringue.

	VINCRISTINE		VINBLASTINE		VINOURELBINE		VINFLUNINE	
	Dispositif d'administration	Solvant et volume de dilution	Dispositif d'administration	Solvant et volume de dilution	Dispositif d'administration	Solvant et volume de dilution	Dispositif d'administration	Solvant et volume de dilution
ADULTE	Poche	NaCl 0,9% 50 mL	Poche	NaCl 0,9% 50 mL	Poche	NaCl 0,9% 100 mL	Poche	NaCl 0,9% 100 mL
PEDIATRIE	Seringue	NaCl 0,9% 20 mL	Seringue	NaCl 0,9% 20 mL	Poche	NaCl 0,9% 50 mL	NC	NC

Tableau 10 : Préparation des vinca-alcaloïdes au COL à partir de mars 2011 [**Personnel**]

Cette modification de pratique fut entérinée en mars 2011 lors d'une réunion de la COMEDIMS (Tableau 10). Elle ne concerne que la vincristine et la vinblastine, l'administration de vinorelbine ne posant pas de problème. Ces seringues de vincristine et vinblastine sont alors administrées, en injection intraveineuse directe par voie centrale au niveau de la chambre implantable du patient et non plus en perfusion *via* le dispositif sécurisé pour administration multiple de chimiothérapie. Ceci permet de rincer uniquement la chambre implantable avec un très faible volume de solvant. Afin de sécuriser la déconnexion de la seringue après administration et

limiter le contact des infirmières avec la chimiothérapie, ces seringues sont équipées de valves sécurisées Spiros^o (commercialisées par la société Hospira) (Figure 38).



Figure 38 : Préparation de vincristine et vinblastine en pédiatrie [**Personnel**]

Des cas d'injections accidentelles de vinca-alcaloïdes dilués dans des seringues de 20 mL ayant été rapportés dans le monde, nous avons choisi des modèles de seringues de 60 mL opaques afin de réduire toute confusion avec les seringues intrathécales [71,74] (Figure 39).



Figure 39 : Préparation intraveineuse pédiatrique de vinca-alcaloïde (à gauche) et préparation intrathécale (à droite) [**Personnel**]

La dilution en poches des vinca-alcaloïdes semble donc adaptée chez l'adulte, mais beaucoup moins en Pédiatrie. Certains auteurs commencent à publier le fait que la dilution en poche ne soit pas la solution idéale [119,120].

V.3. Administration

Les administrations intrathécales de chimiothérapie, contrairement aux injections intraveineuses, sont des actes médicaux. Lors de chaque injection, l'oncologue est accompagné d'une infirmière spécialisée et formée à ce type de pratique, ce qui permet un double contrôle avant tout geste. Au Centre, deux IDE sont actuellement formées et accompagnent le neuro-oncologue lors des injections, aussi bien en hôpital de jour qu'en service d'hospitalisation. Une procédure de double lecture a été instaurée afin d'optimiser le contrôle avant injection.

Le déconditionnement de la seringue est réalisé au lit du patient. De ce fait, l'étiquetage « Voie INTRATHÉCALE » accompagne la seringue au plus près du patient.

Les injections intrathécales n'ont pas lieu dans une pièce spécifique, mais aucun autre anticancéreux n'est présent au moment de l'injection, ce qui diminue le risque de confusion entre les préparations. De même, le binôme neuro-oncologue/IDE, ne réalise que les injections intrathécales, le jour où il y en a.

Dans chaque service de soins, la liste des anticancéreux pouvant être administrés par voie intrathécale est disponible. Celle-ci est mise à jour par la Pharmacie (Annexe 9).

Le neuro-oncologue ne prescrit et n'administre que les anticancéreux par voie intrathécale. Les chimiothérapies systémiques sont, quant à elles, prises en charge par l'oncologue référent.

L'implication des patients dans les phases de contrôle recommandée par le Royaume-Uni et Hong-Kong n'a pas été retenue, dans le sens où nous ne voulions pas responsabiliser excessivement les patients. De plus, de par leur pathologie, 62 % d'entre eux souffrent de troubles cognitifs les rendant inaptes à participer aux procédures de contrôle [7].

Après administration, celle-ci est tracée informatiquement dans notre logiciel CHIMIO°. Par paramétrage de celui-ci, seuls les médecins sont habilités à valider les administrations intrathécales.

VI. CONCLUSION

Depuis 1968, de nombreux cas d'injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale ont été rapportés à travers le monde. Face au taux de mortalité important (près de 85 %) et à la sévérité des séquelles pour les patients survivant à une prise en charge très lourde, de nombreuses recommandations ont été émises par les autorités de santé internationales.

Après analyse de ces données, nous avons appliqué au Centre Oscar Lambret les recommandations les plus pertinentes. Cette démarche multidisciplinaire a été l'occasion de riches échanges cliniques profitables à l'ensemble des professionnels de santé et principalement à la sécurité des patients. Cette sécurisation, longue mais nécessaire, nous a permis de confronter les pratiques internationales aux nôtres et de bénéficier d'une vision plus globale et adaptée à la pratique. Le rôle du pharmacien et de la pharmacie clinique est tout-à-fait au centre de cette réflexion et, en collaboration avec les différents professionnels de santé (médecins et infirmiers), a permis une sécurisation optimale du circuit des anticancéreux administrés par voie intrathécale.

Malgré toutes ces précautions, il n'existe cependant pas de risque zéro et toutes ces recommandations sont un complément à l'indispensable vigilance des équipes soignantes.

Comme le recommande l'OMS, le développement de seringues et cathéters spinaux spécifiques est une piste intéressante de prévention. La commercialisation de tels dispositifs médicaux pourrait certainement réduire le risque d'erreur par une incompatibilité de connexion avec les dispositifs employés pour la voie intraveineuse. Cette démarche étant en plein développement au Royaume-Uni, il est fort probable, en cas de retour positif, de voir arriver sur le marché français d'ici quelques années ce type de dispositifs.

En conclusion, il est également indispensable d'insister sur l'importance de la sécurisation des process en amont des établissements de soins ; à savoir dans l'industrie pharmaceutique [121]. En 2007, le gouvernement chinois a rappelé plusieurs lots de méthotrexate et de cytarabine suite à la découverte de traces de vincristine dans ces spécialités liées à une contamination croisée lors de la production. Cela avait alors mené à 193 cas d'injections non volontaires de vincristine par voie intrathécale à travers le monde [122].

Il est donc important de rappeler la nécessité des systèmes de pharmacovigilance.

VII. ANNEXES

AMIKACINE AGT 250MG PDR INJ	METHOTREXATE BLN 25MG/1ML SOL INJ
AMIKACINE AGT 500MG PDR INJ	METHOTREXATE BLN 50MG/2ML SOL INJ
AMIKACINE MYL 250MG PDR INJ	METHOTREXATE BLN 5MG/2ML SOL INJ
AMIKACINE MYL 500MG PDR INJ	METHOTREXATE MYL 50MG/2ML SOL INJ
AMIKACINE MYL 50MG/1ML SOL INJ	METHOTREXATE MYL 5MG/2ML SOL INJ
AMIKACINE WTR 250MG PDR INJ	METHOTREXATE TVC 50MG/2ML SOL INJ
AMIKACINE WTR 500MG PDR INJ	MORPHINE CHL AGT 0,1MG/ML INJ 5ML
AMIKACINE WTR 50MG PDR INJ	MORPHINE CHL AGT 10MG/ML INJ 10ML
ARACYTINE 100MG PDR ET SOL INJ	MORPHINE CHL AGT 10MG/ML INJ 1ML
BACLOFENE SUN 0,05MG/1ML SOL INJ AMP	MORPHINE CHL AGT 10MG/ML INJ 5ML
BACLOFENE SUN 10MG/20ML SOL INJ AMP	MORPHINE CHL AGT 20MG/ML INJ 10ML
BACLOFENE SUN 10MG/5ML SOL INJ AMP	MORPHINE CHL AGT 20MG/ML INJ 1ML
BUPIVACAINE AGT 2,5MG/ML INJ 20ML	MORPHINE CHL CPF 10MG/ML INJ 10ML
BUPIVACAINE AGT 5MG/ML INJ 20ML	MORPHINE CHL CPF 10MG/ML INJ 1ML
BUPIVACAINE AGT RACHI 5MG/ML INJ 4ML	MORPHINE CHL CPF 10MG/ML INJ 2ML
BUPIVACAINE MYL RACHI 5MG/ML INJ 4ML	MORPHINE CHL CPF 10MG/ML INJ 5ML
CHIROCAINE 2,5MG/ML INJ AMP 10ML	MORPHINE CHL LAV 10MG/ML INJ 1ML
CHIROCAINE 2,5MG/ML INJ AMP 10ML PLQ	MORPHINE CHL LAV 20MG/ML INJ 1ML
CHIROCAINE 5MG/ML INJ AMP 10ML	MORPHINE CHL LAV 20MG/ML INJ 5ML
CHIROCAINE 5MG/ML INJ AMP 10ML PLQ	MORPHINE CHL REN 10MG/ML INJ 1ML
COLIMYCINE 1MUI PDR INJ	MORPHINE CHL REN 10MG/ML INJ 5ML
CYTARABINE EBW 100MG/5ML SOL INJ	MORPHINE CHL REN 1MG/ML INJ 1ML
CYTARABINE EBW 500MG/10ML SOL INJ	MORPHINE CHL REN 20MG/ML INJ 1ML
DEPOCYTE 50MG/5ML SUSP INJ FL	MORPHINE CHL REN 20MG/ML INJ 5ML
HYDROCORTANCYL 2,5% SUSP INJ FL 5ML	MORPHINE CHL REN 40MG/ML INJ 10ML
INDIUM 111 PENTET. MLK 37MBq/ML INJ	MORPHINE SULF LAV 1MG/ML INJ 1ML
IOMERON 200 SOL INJ FL 100ML	NAROPEINE 5MG/ML SOL INJ AMP 10ML
IOMERON 200 SOL INJ FL 50ML	OMNIPAQUE 180MG SOL INJ FP 15ML
IOMERON 250 SOL INJ FL 100ML	OMNIPAQUE 180MG SOL INJ FV 10ML
IOMERON 250 SOL INJ FL 150ML ME	OMNIPAQUE 180MG SOL INJ FV 15ML
IOMERON 250 SOL INJ FL 200ML	OMNIPAQUE 240MG SOL INJ FP 100ML
IOMERON 250 SOL INJ FL 50ML	OMNIPAQUE 240MG SOL INJ FP 15ML
IOMERON 300 SOL INJ FL 100ML	OMNIPAQUE 240MG SOL INJ FP 200ML
IOMERON 300 SOL INJ FL 150ML AN	OMNIPAQUE 240MG SOL INJ FP 50ML
IOMERON 300 SOL INJ FL 150ML ME	OMNIPAQUE 300MG INJ FV 50ML + NEC
IOMERON 300 SOL INJ FL 200ML	OMNIPAQUE 300MG SOL INJ FP 100ML
IOMERON 300 SOL INJ FL 20ML	OMNIPAQUE 300MG SOL INJ FP 10ML
IOMERON 300 SOL INJ FL 50ML	OMNIPAQUE 300MG SOL INJ FP 150ML
IOMERON 300 SOL INJ FL 50ML + NEC	OMNIPAQUE 300MG SOL INJ FP 200ML
IOPAMIRON 200 SOL INJ FL 10ML	OMNIPAQUE 300MG SOL INJ FP 50ML
IOPAMIRON 200 SOL INJ FL 15ML	OMNIPAQUE 300MG SOL INJ FV 10ML
IOPAMIRON 300 SOL INJ FL 100ML	PRIALT 100MCG/1ML SOL INJ
IOPAMIRON 300 SOL INJ FL 100ML + NEC	PRIALT 500MCG/5ML SOL INJ
IOPAMIRON 300 SOL INJ FL 10ML	STREPTOMYCINE PAN 1G PDR INJ
IOPAMIRON 300 SOL INJ FL 200ML	TEMGESIC 0,3MG/ML SOL INJ AMP 1ML
IOPAMIRON 300 SOL INJ FL 50ML	VISIPAQUE 270MG/ML SOL INJ FP 100ML
IOPAMIRON 300 SOL INJ FL 50ML + NEC	VISIPAQUE 270MG/ML SOL INJ FP 150ML
KIDROLASE 10000UI PDR INJ	VISIPAQUE 270MG/ML SOL INJ FP 200ML
KIDROLASE 10000UI/2,5ML PDR+SOL INJ	VISIPAQUE 270MG/ML SOL INJ FP 50ML
LEDERTREXATE 25MG/1ML SOL INJ	VISIPAQUE 270MG/ML SOL INJ FV 20ML
LEDERTREXATE 50MG/2ML SOL INJ	VISIPAQUE 320MG/ML SOL INJ FP 100ML
LEDERTREXATE 5MG/2ML SOL INJ	VISIPAQUE 320MG/ML SOL INJ FP 150ML
LIORESAL 0,05MG/1ML SOL INJ AMP	VISIPAQUE 320MG/ML SOL INJ FP 200ML
LIORESAL 10MG/20ML SOL INJ AMP	VISIPAQUE 320MG/ML SOL INJ FP 50ML
LIORESAL 10MG/5ML SOL INJ AMP	VISIPAQUE 320MG/ML SOL INJ FV 20ML

ANTICANCEREUX

Annexe 1 : Liste des médicaments ayant une AMM par voie intrathécale (Base de données Thériaque, consultée le 31 janvier 2011)

Références	Année	Pays	Sexe	Age (ans)	Pathologie sous-jacente	Vinca-alkaloïde injecté	Dose injectée (mg)	Volume injecté (mL)	Décès	Temps avant décès
[39]	1968	Etats-Unis	F	2	LAL	Vincristine	3		oui	3 jours
[40]	1978	Etats-Unis		5	LAL	Vincristine	1,2		oui	12 jours
[41]	1980	Etats-Unis	F	29	LAL	Vincristine	2		oui	14 jours
[42]	1980	Etats-Unis	M	16	LAL	Vincristine	2		oui	36 jours
[46]	1982	Israël	F	5	LAL	Vincristine	0,9		oui	17 jours
[43]	1982	Etats-Unis				Vincristine			oui	
[43]	1982	Etats-Unis				Vincristine			oui	
[44]	1983	Etats-Unis	F	2	LAL	Vincristine	0,68	6,8	oui	6 jours
[47]	1984	Irlande	F	2		Vincristine			oui	
[47]	1984	Angleterre	F	9		Vincristine			oui	
[48]	1986	Australie	F	17		Vincristine			oui	8 jours
[47]	1988	Angleterre	M	56		Vincristine			oui	
[45]	1989	Etats-Unis	M	adulte	Lymphome Burkitt	Vincristine	2		non	
[47]	1989	Israël	M			Vincristine			oui	
[47]	1990	Angleterre	F	56		Vincristine			oui	
[47]	1990	Angleterre	F	16		Vincristine			oui	
[47]	1990	Angleterre	M	16		Vincristine			oui	
[59]	1991	Angleterre	M	15		Vincristine			oui	15 jours
[49]	1991	Etats-Unis	M	23	Lymphome B	Vincristine	2		oui	1 an
[60]	1991	Angleterre	M	56	LAL	Vincristine	0,3		oui	30 jours
[54]	1992	Arabie Saoudite	M	1	LAL	Vincristine	0,7		oui	75 jours
[64]	1995	Australie	M	27		Vincristine			non	
[50]	1995	Etats-Unis	M	6	LAL	Vincristine			non	
[55:56]	1995	Arabie Saoudite	F	7	LAL	Vincristine	0,5		non	
[57]	1996	Singapour	F	27	LAL	Vincristine	2		oui	10 jours
[61]	1997	Angleterre	F	10		Vincristine			non	
[62]	1997	Angleterre	M	12	LNH	Vincristine			oui	
[51]	1997	Canada	F	7	LAL	Vincristine	1,5		oui	13 jours
[52]	1998	Etats-Unis	F	59	LAL	Vincristine	2	10	oui	40 jours
[62]	1998	Pays-Bas	M	2	LAL	Vincristine			oui	8 jours
[53]	1999	Etats-Unis	M		Lymphome Burkitt	Vincristine			oui	10 semaines
[58]	1999	Corée	M	3	LAL	Vincristine			oui	6 jours
[63]	1999	Pays-Bas	F	6	LAL	Vincristine			oui	17 jours
[69]	2000	Allemagne	F	5	LAL	Vincristine			oui	7 jours
[69]	2000	Allemagne	M	57	LAL	Vincristine			oui	4 semaines
[63]	2000	Pays-Bas	F	3,5	LAL	Vincristine			oui	8 jours
[70]	2001	Angleterre	M	18	Leucémie	Vincristine			oui	
[71]	2002	Espagne	F	12	LAL	Vincristine	2	20	oui	83 jours
[72]	2002	France	M	2	Leucémie	Vincristine			oui	8 semaines
[73]	2002	France	F	24	LNH	Vindésine	3,2		oui	45 jours
[78]	2003	Australie	M	28	Lymphome Burkitt	Vincristine		2	oui	28 jours
[65]	2003	Etats-Unis		2		Vincristine			oui	
[66]	2003	Etats-Unis	M	49		Vincristine			oui	
[67]	2005	Etats-Unis	M	21	LNH	Vincristine		< 5	oui	3 jours
[74]	2005	Espagne	F	58	LNH	Vincristine		20	oui	100 jours
[75]	2006	France	F	25	LNH	Vindésine			oui	6 semaines
[68]	2007	Hong Kong	F	21	LAL	Vincristine	2	2	oui	3 semaines
[76]	2007	Allemagne	M	32	Lymphome Burkitt	Vincristine	1		non	
[73]	2007	France	H	45	Lymphome B	Vindésine			oui	21 jours
[77]	2008	France	F	77	LNH	Vincristine		10	oui	
[80]	2010	Argentine	M	33	LAL	Vincristine			oui	20 jours
[79]	2010	Etats-Unis				Vincristine			oui	

Annexe 2 : Cas d'injections accidentelles de vinca-alkaloïdes par voie intrathécale

	OMS [38]	France [77,93,94]	Angleterre [36,90,92,98-100]	Etats-Unis [81,101]	Canada [91]	Espagne [74]	Hong-Kong [68]	Australie [78,102]	Ecosse [103,104]	Nouvelle Zélande [105]	Irlande [106]
PRESCRIPTION	Oncologue formé et autorisé	X	X				X	X	X	X	
	Registre des prescripteurs autorisés	X	X					X	X	X	
	Validation médico-pharmaceutique des protocoles de chimiothérapie							X			
	Prescription nominative	X								X	
	Nom de l'anticancéreux et voie d'administration en toutes lettres	X	X							X	
	Pas d'abréviation	X									
	Ordonnance pré-établie pour chimiothérapies intrathécales			X				X	X	X	
	Prescription informatisée									X	
	Information au patient			X						X	
	Consentement			X			X				
INFORMATION AU PATIENT			X			X			X		

Annexe 3 : Recommandations relatives à la sécurisation de la prescription

		OMS [38]	France [77,93,94]	Angleterre [36,90,92,98-100]	Etats-Unis [81,101]	Canada [91]	Espagne [74]	Hong-Kong [68]	Australie [78,102]	Ecosse [103,104]	Nouvelle Zélande [105]	Irlande [106]
ANALYSE PHARMACEUTIQUE	Pharmacien formé et autorisé		X	X				X	X	X	X	
	Registre des pharmaciens autorisés			X					X	X	X	
RECOMMANDATIONS COMMUNES AUX PREPARATIONS INTRAVEINEUSES ET INTRATHECALES	Stockage séparé des chimiothérapies intrathécales			X					X	X		
	Préparation centralisée par la PUI		X	X						X	X	
	Procédures de manipulation								X	X		
	Préparateur formé et autorisé		X	X				X	X	X	X	
	Utilisation d'un code couleur pour identifier les différents types de préparations			X								
	Registre des préparateurs autorisés			X					X	X	X	
	Préparation pendant les heures d'ouverture de la pharmacie			X	X					X	X	
RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES AUX PREPARATIONS INTRATHECALES	Etiqueter clairement les chimiothérapies intrathécales : "Pour usage intrathécal"		X	X	X		X	X	X	X	X	
	Stabilité courte appropriée				X						X	
	Rendre impossible la connexion d'une seringue intraveineuse avec une aiguille spinale	X		X		X		X				X
RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES AUX PREPARATIONS INTRAVEINEUSES	Diluer la vincristine en poche	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Etiqueter clairement les vinca-alcaloïdes : "Pour usage intraveineux uniquement - Fatal si administré par une autre voie"	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Pas de forme négative			X				X	X	X	X	
DISPENSATION	Etiquetage de l'emballage identique à celui du dispositif d'administration		X		X						X	X
	Dispenser au moment de l'injection			X	X		X					
	Séparer dans le temps et l'espace la dispensation des chimiothérapies intraveineuses et intrathécales		X	X	X		X	X	X	X	X	
	Agent formé et autorisé		X	X				X	X	X	X	
	Accusé de réception			X						X		
	Dispenser les chimiothérapies intrathécales dans un container dédié			X				X	X	X	X	

Annexe 4 : Recommandations relatives à la sécurisation de la dispensation

	OMS [38]	France [77,93,94]	Angleterre [36,90,92,98-100]	Etats-Unis [81,101]	Canada [91]	Espagne [74]	Hong-Kong [68]	Australie [78,102]	Ecosse [103,104]	Nouvelle Zélande [105]	Irlande [106]
Personnel formé et autorisé		X	X				X	X	X	X	
Acte médical		X	X			X	X		X	X	
Procédure d'administration avec double vérification		X	X	X		X	X	X	X	X	
Pièce distinctive			X	X			X		X	X	
Liste des produits autorisés par voie intrathécale		X		X					X		
Séparer dans le temps et l'espace l'administration des chimiothérapies intraveineuses et intrathécales		X	X			X	X	X	X	X	
Tracer l'administration		X	X				X	X	X	X	
Déconditionner au lit du patient		X		X							
Inclure le patient dans les procédures de vérification			X				X	X		X	

Annexe 5 : Recommandations relatives à la sécurisation de l'administration



FICHE D'INFORMATION



Injection intrathécale de cytarabine liposomale DEPOCYTE®

✓ Pourquoi ?

Dans le cadre de votre traitement, vous allez bénéficier d'une injection intrathécale de cytarabine liposomale. Cette thérapeutique a pour objectif de détruire les cellules tumorales présentes au niveau des méninges du cerveau et de la moelle épinière.

✓ Qu'est-ce que la cytarabine liposomale ?

La cytarabine appartient à la famille des antimétabolites analogues de la pyrimidine. Elle exerce son action en inhibant la synthèse de l'ADN des cellules tumorales et empêche ainsi leur prolifération. La cytarabine liposomale est une formulation à libération prolongée de la cytarabine.

✓ Qu'est-ce qu'une injection intrathécale ?

Les méninges correspondent aux enveloppes du cerveau et de la moelle épinière. Elles sont protégées par une barrière entre le système sanguin et le liquide céphalo-rachidien (LCR) dans lequel baignent les méninges et le système nerveux central. De nombreux médicaments, administrés par voie intraveineuse ou orale, ne sont pas capables de franchir cette barrière, ou alors en quantité trop faible pour avoir un effet thérapeutique suffisant. C'est pourquoi, afin d'obtenir un effet optimal sur les cellules tumorales présentes dans vos méninges, la cytarabine liposomale va être injectée directement dans votre liquide céphalo-rachidien par le biais d'une injection intrathécale.

✓ A quelle fréquence sont réalisées les injections ?

Votre traitement va être réalisé sur plusieurs mois mais sera réévalué régulièrement afin de l'adapter si nécessaire. Il comprendra 2 phases successives :

- 1^{ère} phase (induction/consolidation) : 5 injections réalisées à 14 jours d'intervalle
- 2^{ème} phase (entretien) : 1 injection par mois

✓ Remarque

Le **DEPOCYTE®** ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication. Cependant, il s'agit d'un traitement hautement recommandé par différentes sociétés savantes dans la prise en charge de votre pathologie.

✓ Quelles sont les précautions particulières à prendre avant de bénéficier de votre chimiothérapie ?

Si vous êtes traité(e) par anticoagulant, veuillez en informer votre oncologue.

✓ Comment éviter la survenue d'effets indésirables liés à votre traitement ?

Respectez rigoureusement la prescription de corticoïdes que votre oncologue a rédigée, à prendre pendant au moins 5 jours.

✓ Quels sont les principaux effets indésirables que vous pourriez observer suite à votre traitement ?

Maux de tête, raideur dans la nuque ou le dos

Si ces effets secondaires persistent pendant plus d'une journée après l'injection, ou s'ils sont incommodant, parlez-en à votre médecin traitant.

Nausées, vomissements

Votre oncologue vous a peut-être prescrit des médicaments contre les nausées et vomissements, assurez-vous de bien avoir respecté la prescription. Continuez à boire de l'eau. Prenez l'air et reposez-vous. Contacter votre médecin traitant si les vomissements persistent plus de 24 heures et les nausées plus de 48 heures.

Signes d'infection, fièvre

Limitez vos contacts avec les personnes malades ou atteintes d'un rhume. Lavez-vous souvent les mains. Des fièvres de 38 à 38,5°C peuvent survenir sans infection associée. N'hésitez pas cependant à contacter votre médecin traitant.

EN CAS D'APPARITIONS D'EFFETS INDESIRABLES NON DECRIITS DANS CE DOCUMENT, CONTACTEZ VOTRE MEDECIN TRAITANT.

Si, malgré les informations contenues dans ce document, vous avez d'autres questions relatives à votre traitement ou à votre prise en charge, n'hésitez pas à en faire part à votre oncologue lors de votre prochaine cure.

Injection intrathécale de méthotrexate METHOTREXATE®

✓ Pourquoi ?

Dans le cadre de votre traitement, vous allez bénéficier d'une injection intrathécale de méthotrexate. Cette thérapeutique a pour objectif de détruire les cellules tumorales présentes au niveau des méninges du cerveau et de la moelle épinière.

✓ Qu'est ce que le méthotrexate ?

Le méthotrexate appartient à la famille des antimétabolites antifolates. Il exerce son action en inhibant une enzyme nécessaire à la synthèse de l'ADN des cellules tumorales et empêche ainsi leur prolifération.

✓ Qu'est ce qu'une injection intrathécale ?

Les méninges correspondent aux enveloppes du cerveau et de la moelle épinière. Elles sont protégées par une barrière entre le système sanguin et le liquide céphalo-rachidien (LCR) dans lequel baignent les méninges et le système nerveux central. De nombreux médicaments, administrés par voie intraveineuse ou orale, ne sont pas capables de franchir cette barrière, ou alors en quantité trop faible pour avoir un effet thérapeutique suffisant. C'est pourquoi, afin d'obtenir un effet optimal sur les cellules tumorales présentes dans vos méninges, le méthotrexate va être injecté directement dans votre liquide céphalorachidien par le biais d'une injection intrathécale.

✓ A quelle fréquence sont réalisées les injections ?

Votre traitement va être réalisé sur plusieurs mois mais sera réévalué régulièrement afin de l'adapter si nécessaire. Il comprendra 3 phases successives :

- 1^{ère} phase (induction) : 2 injections par semaine pendant 4 semaines
- 2^{ème} phase (consolidation) : 1 injection par semaine pendant 4 semaines
- 3^{ème} phase (entretien) : 1 injection par mois

✓ Quelles sont les précautions particulières à prendre avant de bénéficier de votre chimiothérapie ?

Si vous êtes traité(e) par anticoagulant, veuillez en informer votre oncologue.

✓ Comment éviter la survenue d'effets indésirables liés à votre traitement ?

Respectez rigoureusement la prescription de corticoïdes et d'acide folinique que votre oncologue a rédigée.

✓ Quels sont les effets indésirables principaux que vous pourriez observer suite à votre traitement ?

Maux de tête, raideur dans la nuque ou le dos

Si ces effets secondaires persistent pendant plus d'une journée après l'injection, ou s'ils sont incommodes, parlez-en à votre médecin traitant.

Nausées, vomissements

Votre oncologue vous a peut-être prescrit des médicaments contre les nausées et vomissements, assurez-vous de bien avoir respecté la prescription. Continuez à boire de l'eau. Prenez l'air et reposez-vous. Contacter votre médecin traitant si les vomissements persistent plus de 24 heures et les nausées plus de 48 heures.

Signes d'infection, fièvre

Limitez vos contacts avec les personnes malades ou atteintes d'un rhume. Lavez-vous souvent les mains. Des fièvres de 38 à 38,5°C peuvent survenir sans infection associée. N'hésitez pas cependant à contacter votre médecin traitant.

EN CAS D'APPARITIONS D'EFFETS INDESIRABLES NON DECRIITS DANS CE DOCUMENT, CONTACTEZ VOTRE MEDECIN TRAITANT.

Si, malgré les informations contenues dans ce document, vous aviez d'autres questions relatives à votre traitement ou à votre prise en charge, n'hésitez pas à en faire part à votre oncologue lors de votre prochaine cure.



FICHE D'INFORMATION



Injection intrathécale de thiotépa

THIOTEPA®

✓ Pourquoi ?

Dans le cadre de votre traitement, vous allez bénéficier d'une injection intrathécale de thiotépa. Cette thérapeutique a pour objectif de détruire les cellules tumorales présentes au niveau des méninges du cerveau et de la moelle épinière.

✓ Qu'est ce que le thiotépa ?

Le thiotépa appartient à la famille des agents alkylants. Il exerce son action en induisant des lésions de l'ADN des cellules tumorales et provoque ainsi leur mort.

✓ Qu'est ce qu'une injection intrathécale ?

Les méninges correspondent aux enveloppes du cerveau et de la moelle épinière. Elles sont protégées par une barrière entre le système sanguin et le liquide céphalo-rachidien (LCR) dans lequel baignent les méninges et le système nerveux central. De nombreux médicaments, administrés par voie intraveineuse ou orale, ne sont pas capables de franchir cette barrière, ou alors en quantité trop faible pour avoir un effet thérapeutique suffisant. C'est pourquoi, afin d'obtenir un effet optimal sur les cellules tumorales présentes dans vos méninges, le thiotépa va être injecté directement dans votre liquide céphalorachidien par le biais d'une injection intrathécale.

✓ A quelle fréquence sont réalisées les injections ?

Votre traitement va être réalisé sur plusieurs mois mais sera réévalué régulièrement afin de l'adapter si nécessaire. Il comprendra 3 phases successives :

- 1^{ère} phase (induction) : 2 injections par semaine pendant 4 semaines
- 2^{ème} phase (consolidation) : 1 injection par semaine pendant 4 semaines
- 3^{ème} phase (entretien) : 1 injection par mois

✓ Remarque

Le Thiotépa® ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication. Cependant, il s'agit d'un traitement hautement recommandé par différentes sociétés savantes dans la prise en charge de votre pathologie.

✓ Quelles sont les précautions particulières à prendre avant de bénéficier de votre chimiothérapie ?

Si vous êtes traité(e) par anticoagulant, veuillez en informer votre oncologue.

✓ Comment éviter la survenue d'effets indésirables liés à votre traitement ?

Respectez rigoureusement la prescription de corticoïdes que votre oncologue a rédigée.

✓ Quels sont les principaux effets indésirables que vous pourriez observer suite à votre traitement?

Maux de tête, raideur dans la nuque ou le dos

Si ces effets secondaires persistent pendant plus d'une journée après l'injection, ou s'ils sont incommodes, parlez-en à votre médecin traitant.

Nausées, vomissements

Votre oncologue vous a peut être prescrit des médicaments contre les nausées et vomissements, assurez vous de bien avoir respecté la prescription. Continuez à boire de l'eau. Prenez l'air et reposez vous. Contacter votre médecin traitant si les vomissements persistent plus de 24 heures et les nausées plus de 48 heures.

Signes d'infection, fièvre

Limitez vos contacts avec les personnes malades ou atteintes d'un rhume. Lavez-vous souvent les mains. Des fièvres de 38 à 38,5° c peuvent survenir sans infection associée. N'hésitez pas cependant à contacter votre médecin traitant.

EN CAS D'APPARITIONS D'EFFETS INDESIRABLES NON DECRIITS DANS CE DOCUMENT, CONTACTEZ VOTRE MEDECIN TRAITANT.

Si, malgré les informations contenues dans ce document, vous aviez d'autres questions relatives à votre traitement ou à votre prise en charge, n'hésitez pas à en faire part à votre oncologue lors de votre prochaine cure.

**LISTE DES ANTICANCÉREUX POUVANT
ÊTRE ADMINISTRÉS PAR VOIE
INTRATHÉCALE**

DCI	SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	RECONSTITUTION	CONCENTRATION
CYTARABINE LIPOSOMALE	Dépocyte®	50 mg / 5 mL Suspension injectable	Prêt à l'emploi	10 mg/mL
MÉTHOTREXATE	Méthotrexate Teva®	50 mg / 2 mL Solution injectable	Prêt à l'emploi	25 mg/mL (2,5%)
THIOTÉPA	Thiotépa Genopharm®	15 mg Poudre pour solution injectable	Eppi  1,5 mL	10 mg/mL

Seuls les anticancéreux inscrits sur cette liste peuvent être administrés par voie intrathécale.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Yaksh TL. Spinal drug delivery. Amsterdam : Elsevier, 1999, 614 p.
2. Pocock G, Richards CD. Physiologie humaine – Les fondements de la médecine. Paris : Masson, 2004, 638 p.
3. Baud L. Système nerveux central : Circulation cérébrale, barrière hémato-encéphale et liquide céphalo-rachidien. 2005. [en ligne]. Disponible sur : http://www.chusa.upmc.fr/pedagogie/pcem2/physio/PCEM2_lcr_dsc.pdf (Consulté le 13 avril 2011)
4. Chen J, Balmaceda C, Bruce JN, et al. Tamoxifen paradoxically decreases paclitaxel deposition into cerebrospinal fluid of brain tumor patients. J Neurooncol 2006 ; 76 : 85-92.
5. Groves MD. New strategies in the management of leptomeningeal metastases. Arch Neurol 2010 : 67 ; 305-12.
6. Laquintana V, Trapani A, Denora N, et al. New strategies to deliver anticancer drugs to brain tumors. Expert Opin Drug Deliv 2009 ; 6 : 1017-32.
7. Groves MD. Leptomeningeal Metastases : Still a challenge. ASCO Educational Book 2008 ; 80-7.
8. Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. Administration par voie épidurale ou intrathécale. [en ligne]. Disponible sur : http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/voies_it.pdf (Consulté le 30 mars 2011)
9. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 3605-13.
10. Arita N, Taneda M, Hayakawa T. Leptomeningeal dissemination of malignant gliomas. Incidence, diagnosis and outcome. Acta Neurochir 1994 ; 126 : 84-92.
11. Lindsay A, Holthouse D, Robbins P, et al. Spinal leptomeningeal metastases following glioblastoma multiforme treated with radiotherapy. J Clin Neurosci 2002 ; 9 : 725-8.
12. Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. Curr Opin Oncol 2010 ; 22 : 627-35.
13. Association des Neuro-OnCologues d'Expression Française. Référentiel méningite carcinomateuse de l'adulte (tumeurs solides, sauf tumeurs gliales) Version 1. [en ligne]. Disponible sur : http://www.anocef.org/download/referentiel_regionaux.pdf (Consulté le 30 mars 2011).
14. Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. Curr Opin Neurol 2009 ; 22 : 665-74.
15. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, et al. Leptomeningeal metastases in the MRI era. Neurology 2010 ; 74 : 1449-54.

16. Grossman SA, Trump DL, Chen DC, et al. Cerebrospinal fluid flow abnormalities in patients with neoplastic meningitis. An evaluation using 111indium-DTPA ventriculography. *Am J Med* 1982 ; 73 : 641-7.
17. De Angelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol* 1998 ; 38 : 245-52.
18. Gauthier H, Guilhaume MN, Bidard FC, et al. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 2183-7. Epub 2010 Apr 29.
19. Harstad L, Hess KR, Groves MD. Prognostic factors and outcomes in patients with leptomeningeal melanomatosis. *Neuro Oncol* 2008 ; 10 : 1010-8. Epub 2008 Aug 14
20. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 1999 ; 25 : 103-19.
21. Hammerer V, Pauli G, Quoix E. Étude rétrospective d'une série de 26 cas de méningite carcinomateuse secondaire à un cancer bronchique. *Bull Cancer* 2005 ; 92 : 989-94.
22. Viau A. Ponctions lombaires et administration de chimiothérapie intrathécale en pédiatrie. *Pharmactuel* 2008 ; 41 : 300-5.
23. Chamberlain MC, Kormanik PA. Neoplastic meningitis : A guide to diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 1998 ; 10 : 25-41.
24. Glantz MJ, Van Horn A, Fisher R, et al. Route of intracerebrospinal fluid chemotherapy administration and efficacy of therapy in neoplastic meningitis. *Cancer* 2010 ; 116 : 1947-52.
25. Glantz MJ, Hall WA, Cole BF, et al. Diagnosis, management, and survival of patients with leptomeningeal cancer based on cerebrospinal fluid-flow status. *Cancer* 1995 ; 75 : 2919-31.
26. Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of 111indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastases. *Neurology* 1996 ; 46 : 1674-7.
27. Cazin JL, Gosselin P. Implementing a multiple-isolator unit for centralized preparation of cytotoxic drugs in a cancer center pharmacy. *Pharm World Sci* 1999 ; 21 : 177-83.
28. Le Rhun E, Zairi F, Baranzelli MC, Faivre-Pierret M, Devos P, Bonnetterre J. Survival of a cohort of 38 breast cancer patients with neoplastic meningitis treated with intrathecal liposomal cytarabine. *ASCO*, 2009.
29. Le Rhun E, Kotecki N, Zairi F, et al. Survival of 96 breast cancer patients with leptomeningeal metastasis recruited between 2007–2010. *Accepté ASCO* 2011.

30. Kotecki N, Le Rhun E, Baranzelli MC, et al. Pathological characteristics and prognosis of a cohort of 74 breast cancer patients with neoplastic meningitis. ASCO 2010.
31. Le Rhun E, Devos P, Baranzelli MC, et al. Histological characterization of 47 breast cancers with neoplastic meningitis evolution. San Antonio breast cancer 2009.
32. Le Rhun E, Kotecki N, Zairi F, et al. Survival of a cohort of 12 breast cancer patients with neoplastic meningitis treated with intrathecal liposomal cytarabine as first line and intrathecal thiotepa as second line. Society of Neuro-Oncology, Montréal 2010.
33. Société Française de Pharmacie Clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. 1^{ère} édition. [en ligne]. Disponible sur : http://adiph.asso.fr/sfpc/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf (Consulté le 30 mars 2011)
34. Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. Etudes et résultats 2005 ; 398.
35. Reason J. Human error : models and management. BMJ 2000 ; 320 : 768-70.
36. Woods K. The prevention of intrathecal medication errors, a report to the Chief Medical Officer. [en ligne]. Disponible sur : http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4065044?IdcService=GET_FILE&dID=27988&Rendition=Web (Consulté le 30 mars 2011)
37. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is humain – Bulding a safer health system. Washington : National Academy Press, 2000, 287 p.
38. World Health Organization. Information Exchange System. Alert No. 115. 2007. [en ligne]. Disponible sur : http://www.who.int/patientsafety/highlights/PS_alert_115_vincristine.pdf (Consulté le 30 mars 2011)
39. Schochet SS , Lampert PW, Earle KM. Neuronal changes induced by intrathecal vincristine sulfate. J Neuropathol Exp Neurol 1968 ; 27 : 645-58.
40. Shepherd DA, Steuber CP, Starling KA, et al. Accidental intrathecal administration of vincristine. Med Pediatr Oncol 1978 ; 5 : 85-8.
41. Slyter H, Liwnicz B, Herrick MK, et al. Fatal myeloencephalopathy caused by intrathecal vincristine. Neurology 1980 ; 30 : 867-71.

42. Williams ME, Walker AN, Bracikowski JP, et al. Ascending myeloencephalopathy due to intrathecal vincristine sulfate. A fatal chemotherapeutic error. *Cancer* 1983 ; 51 : 2041-7.
43. Solimando DA, Wilson JP. Prevention of accidental intrathecal administration of vincristine sulfate. *Hosp Pharm* 1982 ; 17 : 540-2.
44. Gaidys WG, Dickerman JD, Walters CL, et al. Intrathecal vincristine. Report of a fatal case despite CNS washout. *Cancer* 1983 ; 52 : 799-801.
45. Dyke RW. Treatment of inadvertent intrathecal injection of vincristine. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1270-1.
46. Manelis J, Freudlich E, Ezekiel E, et al. Accidental intrathecal vincristine administration. Report of a case. *J Neurol* 1982 ; 228 : 209-13.
47. National Patient Safety Agency. Risk assessment of spinal procedures with current safeguards and with proposed new connector design options for the Department of Health. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/GatewayLink.aspx?allId=18479> (Consulté le 1^{er} mars 2009).
48. The Sydney Morning Herald. Girl died after being given wrong drug. 1987 ; August 13 : 5.
49. Bleck TP, Jacobsen J. Prolonged survival following the inadvertent intrathecal administration of vincristine: clinical and electrophysiologic analyses. *Clin Neuropharmacol* 1991 ; 14 : 457-62.
50. Zaragoza MR, Ritchey ML, Walter A. Neurourologic consequences of accidental intrathecal vincristine : a case report. *Med Pediatr Oncol* 1995 ; 24 : 61-2.
51. Fernandez CV, Esau R, Hamilton D, et al. Intrathecal vincristine : an analysis of reasons for recurrent fatal chemotherapeutic error with recommendations for prevention. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998 ; 20 : 587-90.
52. Meggs WJ, Hoffman RS. Fatality resulting from intraventricular vincristine administration. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998 ; 36 : 243-6.
53. Institute for Safe Medication Practices. Medication Safety Alert. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20000405.asp> (Consulté le 30 mars 2011).
54. Al Fawaz IM. Fatal myeloencephalopathy due to intrathecal vincristine administration. *Ann Trop Paediatr* 1992 ; 12 : 339-42.
55. Iqbal Y, Abdullah MF, Tuner C, et al. Intrathecal vincristine : Long-term survivor of potentially fatal chemotherapy error. *Ann Saudi Med* 2002 ; 22 : 108-9.

56. Al Ferayan A, Russell NA, Al Wohaibi M, et al. Cerebrospinal fluid lavage in the treatment of inadvertent intrathecal vincristine injection. *Childs Nerv Syst* 1999 ; 15 : 87-9.
57. Lau G. Accidental intraventricular vincristine administration : an avoidable iatrogenic death. *Med Sci Law* 1996 ; 36 : 263-5.
58. Kwack EK, Kim DJ, Park TI, et al. Neural toxicity induced by accidental intrathecal vincristine administration. *J Korean Med Sci* 1999 ; 14 : 688-92.
59. Dyer C. Doctors suspended after injecting wrong drug into spine. *BMJ* 2001 ; 322 : 257.
60. Bain PG, Lantos PL, Djurovic V, et al. Intrathecal vincristine : a fatal chemotherapeutic error with devastating central nervous system effects. *J Neurol* 1991 ; 238 : 230-4.
61. Michelagnoli MP, Bailey CC, Wilson I, et al. Potential salvage therapy for inadvertent intrathecal administration of vincristine. *Br J Haematol* 1997 ; 99 : 364-7. Erratum in : *Br J Haematol* 1998 ; 101 : 398.
62. Dyer C. Doctors cleared of manslaughter. *BMJ* 1999 ; 318 : 148.
63. Hennipman B, De Vries E, Bökkerink JP, et al. Intrathecal vincristine. 3 fatal cases and a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009 ; 31 : 816-9.
64. Journal quotidien *The Age*. Victims pay the price of a lost lifestyle. *The Age*. 1995 ; November 11 : 8.
65. Institute for Safe Medication Practices. Medication Safety Alert. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/archives/May03.asp> (Consulté le 30 mars 2011)
66. Institute for Safe Medication Practices. Medication Safety Alert. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/archives/Feb03.asp> (Consulté le 30 mars 2011)
67. Institute for Safe Medication Practices. Medication Safety Alert. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20051201.asp> (Consulté le 30 mars 2011)
68. Hospital Authority. Report on a Medication Incident of Intrathecal Administration of Vincristine in Prince of Wales Hospital. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ha.org.hk/visitor/ha_visitor_index.asp?content_id=133260&lang=EN G (Consulté le 30 mars 2011)
69. Dettmeyer R, Driever F, Becker A, et al. Fatal myeloencephalopathy due to accidental intrathecal vincristine administration : a report of two cases. *Forensic Sci Int* 2001 ; 122 : 60-4.

70. Dyer C. Junior doctor charged with manslaughter after medical error. *BMJ* 2002 ; 325 : 616.
71. Alcaraz A, Rey C, Concha A, et al. Intrathecal vincristine : fatal myeloencephalopathy despite cerebrospinal fluid perfusion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002 ; 40 : 557-61.
72. *Le Parisien*. Mobilisation après la mort de Ryan, 2 ans. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.leparisien.fr/societe/mobilisation-apres-la-mort-de-ryan-2-ans-30-10-2002-2003529767.php> (Consulté le 30 mars 2011)
73. Nisse P, Charpentier J, Dubois F, et al. Administration accidentelle intrathécale de vindésine : à propos de 2 cas mortels. *Thérapie* 2007 ; 62 : 360-1.
74. Institute for Safe Medication Practices Espana. Errores asociados a la administración de vincristina. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Alerta %20vincristina %202006.pdf> (Consulté le 30 mars 2011)
75. Tournel G, Bécart-Robert A, Courtin P, et al. Fatal accidental intrathecal injection of vindesine. *J Forensic Sci* 2006 ; 51 : 1166-8.
76. Qweider M, Gilsbach JM, Rohde V. Inadvertent intrathecal vincristine administration : a neurosurgical emergency. Case report. *J Neurosurg Spine* 2007 ; 6 : 280-3.
77. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Rappel des recommandations visant à prévenir les risques d'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes. MED08/B30. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Autres-mesures-de-securite/Rappel-des-recommandations-visant-a-prevenir-les-risques-d-administration-intrathecale-de-vinca-alcaloïdes> (Consulté le 30 mars 2011)
78. The Australian Council for Safety and Quality in Health Care. Medication Alert. VINCRISTINE can be fatal if administered by the intrathecal route. [en ligne]. Disponible sur : [http://www.safetyandquality.gov.au/internet/safety/publishing.nsf/Content/2F68BB28130CFC01CA257483000D845F/\\$File/valert.pdf](http://www.safetyandquality.gov.au/internet/safety/publishing.nsf/Content/2F68BB28130CFC01CA257483000D845F/$File/valert.pdf) (Consulté le 30 mars 2011)
79. Institute for Safe Medication Practices. Medication Safety Alert. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/archives/May10.asp#20> (Consulté le 30 mars 2011)
80. D'Addario A, Galuppo J, Navari C, et al. Accidental intrathecal administration of vincristine. *Am J Forensic Med Pathol* 2010 ; 31 : 83-4.

81. The Joint Commission. Preventing vincristine administration errors. [en ligne@]. Disponible sur : http://www.jointcommission.org/assets/1/18/SEA_34.PDF (Consulté le 30 mars 2011)
82. Brahams D. Manslaughter and reckless medical treatment. *Lancet* 1991 ; 338 : 1198-9.
83. Lagman JL, Tigue CC, Triflilio SM, et al. Inadvertent intrathecal administration of vincristine. *Commun Oncol* 2007 ; 4 : 45-6.
84. Arico M, Nespoli L, Porta F, et al. Severe acute encephalopathy following inadvertent intrathecal doxorubicin administration. *Med Pediatr Oncol* 1990 ; 18 : 261-3.
85. Kellie SJ, Barbaric D, Koopmans P, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of vincristine after bolus intravenous dosing : a surrogate marker of brain penetration. *Cancer* 2002 ; 94 :1815-20.
86. Sato M, Miyoshi K. Ultrastructural Observations on the Vincristine-induced Neuronal Crystalloid Inclusion in Young Rats. *Acta Neuropathol* 1984 ; 63 : 150-9.
87. Ozgen U, Soylu H, Onal SC, et al. Potential Salvage Therapy for Accidental Intrathecal Vincristine Administration : A Preliminary Experimental Study. *Chemotherapy* 2000 ; 46 : 322-6.
88. Kaleidoscope. Prevention and management plan for accidental intrathecal administration of vincristine. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.kaleidoscope.org.au/docs/Policies/IntrathecalVincristine.pdf> (Consulté le 30 mars 2011)
89. Gilbar PJ, Dooley MJ. Review of case reports of inadvertent intrathecal administration of vincristine: recommendations to reduce occurrence. *Asia Pac J Clin Oncol* 2007 ; 3 : 59-65.
90. Department of Health. National Guidance on the safe administration of intrathecal chemotherapy HSC 2001/022. [en ligne]. Disponible sur : http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Lettersandcirculars/Healthservicevicecirculars/DH_4004769?IdcService=GET_FILE&dID=18002&Rendition=Web (Consulté le 30 mars 2011)
91. Institute for Safe Medication Practices Canada. Published Data Supports Dispensing Vincristine in Minibags as a System Safeguard. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ismp-canada.org/download/ISMPCSB2001-10Vincristine.pdf> (Consulté le 30 mars 2011)
92. Department of Health. Updated National Guidance on the safe administration of intrathecal chemotherapy HSC 2003/010. [en ligne]. Disponible sur : http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Lettersandcirculars/Healthservicevicecirculars/DH_4004769?IdcService=GET_FILE&dID=18002&Rendition=Web

vicecirculaires/DH_4064931?IdcService=GET_FILE&dID=26537&Rendition=Web (Consulté le 30 mars 2011)

93. Goebel F. Administration accidentelle intrathécale de vinca alcaloïdes : risque léthal. *Vigilances* 2005 ; 28 : 3.
94. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandations destinées à prévenir les risques d'erreur d'administration intrathécale des vinca-alcaloïdes. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/content/download/12853/156397/version/1/file/lp070504.pdf> (Consulté le 30 mars 2011)
95. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J Health-Syst Pharm* 2002 ; 59 : 1648–68.
96. Jacobson JO, Polovich M, McNiff KK, et al. American Society of Clinical Oncology / Oncology Nursing Society Chemotherapy administration safety standards. *Oncology Nursing Forum* 2009 ; 36.
97. Art. R. 5015-48. Code de la Santé Publique. Code de déontologie des pharmaciens. 2009.
98. Department of Health. Updated National Guidance on the safe administration of intrathecal chemotherapy HSC 2008/001. [en ligne]. Disponible sur : http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Lettersandcirculars/Healthservicevicecirculaires/DH_086870?IdcService=GET_FILE&dID=170576&Rendition=Web (Consulté le 30 mars 2011)
99. National Patient Safety Agency. Using Vinca Alkaloid Minibags (Adult/Adolescent Units) Rapid Response Report 04. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59890> (Consulté le 30 mars 2011)
100. Department of Health. A Guide to using the training film. [en ligne]. Disponible sur : http://www.dh.gov.uk/en/Publichealth/Patientsafety/Clinicalgovernance/DH_4031335?IdcService=GET_FILE&dID=3113&Rendition=Web (Consulté le 30 mars 2011)
101. Institute for Safe Medication Practices. IV vincristine survey shows safety improvements needed. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20060223.asp> (Consulté le 30 mars 2011)
102. The Society of Hospital Pharmacists of Australia. High-risk medication alert for vincristine injection. Appendix 3: Literature review. 2005.

- 103.** Scottish Executive Health Department. Safe administration of vinca alkaloids. [en ligne]. Disponible sur : http://www.sehd.scot.nhs.uk/mels/CEL2009_22.pdf (Consulté le 30 mars 2011)
- 104.** Scottish Executive Health Department. Safe administration of intrathecal cytotoxic chemotherapy. [en ligne]. Disponible sur : http://www.sehd.scot.nhs.uk/mels/CEL2009_21.pdf (Consulté le 30 mars 2011)
- 105.** New Zealand Healthcare Pharmacists' Association. Recommendations for the safe administration of intrathecal chemotherapy & intravenous vinca alkaloids. [en ligne]. Disponible sur : http://www.nzhpa.org.nz/media/2995/sqm_%20vinca_%20alk.pdf (Consulté le 30 mars 2011)
- 106.** Irish Medication Safety Network. Briefing document Vinca alkaloids – administration *via* intravenous minibag only. [en ligne]. Disponible sur : http://www.imsn.ie/IMSN_%20guidance_%20re_%20vinca_%20alkaloids_%20July_%202010.pdf (Consulté le 30 mars 2011)
- 107.** WHO. Patient safety workshop. Learning from error. DVD. 2008.
- 108.** Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bonnes pratiques de préparation. [en ligne]. Disponible sur : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf (Consulté le 30 mars 2011)
- 109.** National Patient Safety Agency. Pre-market assessment. Non-luer connectors for use in the administration of spinal injections NHS Purchasing and Supply Agency Centre for Evidence-Based Purchasing CEP 07013. 2007.
- 110.** Trissel LA, Zhang Y, Cohen MR. The Stability of Diluted Vincristine Sulfate Used as a Deterrent to Inadvertent Intrathecal Injection. *Hosp Pharm* 2001 ; 36 : 740-5.
- 111.** Mission nationale d'Expertise et d'Audit Hospitalier. Organisation et sécurisation du circuit du médicament. Approfondissement. Rapport final 2008.
- 112.** Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires.
- 113.** Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Informations des Patients. Recommandations destinées aux médecins. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/infopat.pdf> (Consulté le 30 mars 2011)
- 114.** National Patient Safety Agency. Design for patient safety: a guide to the design of dispensed medicines. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?EntryId45=59829> (Consulté le 30 mars 2011)

115. Haute Autorité de Santé. Organisation du circuit du médicament en établissement de santé. 2005
116. Yoh K, Niho S, Goto K, et al. Randomized trial of drip infusion versus bolus injection of vinorelbine for the control of local venous toxicity. Lung Cancer 2007 ; 55 : 337-41.
117. Gilbar PJ, Carrington CV. The incidence of extravasation of vinca-alkaloids supplied in syringes or mini-bags. J Oncol Pharm Pract 2006 ; 12 : 113-8.
118. Schulmeister L. Preventing vincristine sulfate medication errors. Oncology Nursing Forum 2004 ; 31 : 90-8.
119. Guillot E, Content C, Trout H, et al. Prévention des injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathecale. Evaluation des mesures prises dans les hôpitaux de l'AP-HP. J Pharm Clin ; 27 : 101-7.
120. Schulmeister L. Preventing vincristine administration errors: does evidence support minibag infusion ? Clin J Oncol Nurs 2006 ; 10 : 271-3.
121. La Revue Prescrire. Prévenir le risque d'erreur d'administration de médicaments par voie intrarachidienne ou par voie épidurale. Prescrire 2005 ; 25 : 943-4.
122. Noble DJ, Donaldson LJ. The quest to eliminate intrathecal vincristine errors : a 40-year journey. Qual Saf Health Care 2010. En cours de publication



Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE Cedex
Tél. 03.20.96.40.40 - Fax 03.20.95.90.09

DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Le Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Vu le Décret n° 88.996 du 19 Octobre 1988 modifié relatif aux études spécialisées du troisième cycle de Pharmacie
Vu la décision du Président de l'Université en date du 17 décembre 1999 relative aux délégations de signature :

DECIDE

Article 1er : **Monsieur MARLIOT Guillaume**

Est autorisé à soutenir son mémoire en vue de l'obtention du D.E.S. de PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES sur le sujet suivant :

PHARMACIE CLINIQUE APPLIQUEE A LA SECURISATION DU CIRCUIT DES ANTICANCEREUX INJECTES PAR VOIE INTRATHECALE AU SEIN D'UN CENTRE REGIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER

Article 2 : Ce mémoire peut tenir lieu de thèse en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.

Article 3 : La soutenance aura lieu le **Mercredi 22 juin 2011 à 18H00**
Amphithéâtre Linus Pauling

Article 4 : Le jury est composé ainsi qu'il suit :

Président :

Monsieur le Professeur L. DUBREUIL, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs :

Monsieur le Professeur J.L. CAZIN
Faculté de Pharmacie de Lille

Monsieur le Docteur B. LECLERCQ
Centre Oscar Lambret - Lille

Madame le Docteur E. LE RHUN
Centre Oscar Lambret - Lille

Madame le Docteur P. GUILLAIN
Centre Hospitalier de Douai

Lille, le 9 mai 2011



Le Doyen

L. DUBREUIL

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2010/2011

Nom : MARLIOT
Prénom : Guillaume

Titre du mémoire / thèse : Pharmacie Clinique appliquée à la sécurisation des anticancéreux injectés par voie intrathécale au sein d'un Centre Régional de Lutte Contre le Cancer

Mots-clés : sécurisation, circuit du médicament, voie intrathécale, vinca-alcaloïdes, méningite néoplasique, anticancéreux

Résumé :

Introduction : La prise en charge des méningites néoplasiques implique l'association d'anticancéreux administrés par voie systémique et intrathécale. Depuis 1968, de nombreux cas d'injections accidentelles de vinca-alcaloïdes par voie intrathécale ont été rapportés à travers le Monde. Face au taux de mortalité important et à la sévérité des séquelles, de nombreuses recommandations ont été émises par les autorités de santé internationales. Objectif : L'objectif de ce travail fut d'appliquer au Centre Oscar Lambret les recommandations les plus pertinentes visant à sécuriser les injections intrathécales d'anticancéreux. Méthode : Nous avons analysé l'ensemble des recommandations internationales et nous avons sécurisé, de manière multidisciplinaire, l'intégralité du circuit de ce type de chimiothérapies. Résultats : Cette démarche multidisciplinaire a été l'occasion de très riches échanges cliniques, profitables à l'ensemble des professionnels de santé et à la sécurité des patients. Cette sécurisation, longue mais nécessaire, nous a permis de confronter les pratiques internationales aux nôtres et de bénéficier d'une vision encore plus globale et adaptée à la pratique. Conclusion : Le rôle du pharmacien et de la pharmacie clinique est tout à fait au centre de cette réflexion et, en collaboration avec les différents professionnels de santé (médecins et infirmiers), a permis une sécurisation optimale du circuit des anticancéreux administrés par voie intrathécale. Malgré toutes ces précautions, il n'existe cependant pas de risque zéro et toutes ces recommandations sont un complément à l'indispensable vigilance des équipes soignantes.

Membres du jury

Président : Monsieur le Professeur Luc DUBREUIL

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur Jean-Louis CAZIN
Monsieur le Docteur Bernard LECLERCQ
Madame le Docteur Émilie LE RHUN
Madame le Docteur Pascale GUILLAIN