

Ponctions lombaires et administration de chimiothérapie intrathécale en pédiatrie

Annie Viau

Résumé

Objectif : Cet article décrit l'expérience des pharmaciens de la pharmacie satellite d'hémo-oncologie du Centre hospitalier universitaire de Sainte-Justine avec la préparation de chimiothérapie intrathécale en pédiatrie.

Mise en contexte : Il y a un manque important de données scientifiques concernant la dilution, la préparation et la stabilité de la chimiothérapie intrathécale. Au Centre hospitalier universitaire de Sainte-Justine, le nombre important de patients nécessitant de multiples ponctions lombaires accompagnées d'administration de chimiothérapie a permis aux pharmaciens de développer une certaine expertise quant à la préparation de ces médicaments. Étant donné la nature cytotoxique des produits utilisés ainsi que leur voie d'administration particulière, de nombreuses précautions doivent être prises lors de leur préparation. De plus, une sédation adéquate ainsi qu'une bonne gestion des effets secondaires sont primordiales afin d'éviter un traumatisme psychologique lié aux ponctions lombaires multiples.

Conclusion : Cet article pourra servir de guide pour les centres hospitaliers qui doivent occasionnellement préparer une seringue de chimiothérapie intrathécale selon l'expérience acquise auprès de patients pédiatriques.

Mots clés : ponction lombaire, chimiothérapie intrathécale, pédiatrie, oncologie, sédation, céphalées postponction lombaire, nausées, vomissements.

Introduction

La ponction lombaire est un outil diagnostique important en oncologie, puisqu'il permet de vérifier si les cellules cancéreuses ont atteint le système nerveux central (SNC). Lors de la même procédure, il est possible d'administrer de la chimiothérapie intrathécale afin de traiter ou de prévenir un envahissement néoplasique du SNC. Les principaux médicaments utilisés sont le méthotrexate (MTX), la cytarabine et l'hydrocortisone¹. Les principaux effets secondaires de la procédure ou de la chimiothérapie intrathécale peuvent être prévenus par l'administration de médicaments anti-nauséux et sédatifs et par certaines mesures non médicamenteuses. L'implantation de procédures pour la dilution, la préparation et la stabilité de la chimiothérapie intrathécale est très importante

afin de prévenir les erreurs, dont la plus redoutable est l'injection intrathécale de vincristine.

Les ponctions lombaires

La ponction lombaire consiste en l'introduction d'une aiguille dans l'espace sous-arachnoïdien dans le but de prélever du liquide céphalo-rachidien (LCR) à des fins diagnostiques ou thérapeutiques². Par exemple, une ponction lombaire est effectuée pour confirmer un diagnostic de méningite ou pour vérifier s'il y a une atteinte néoplasique du SNC. Son utilisation thérapeutique se traduit par l'injection intrathécale de chimiothérapie ou de produits anesthésiants. De plus, il est possible de mesurer la pression du LCR à l'aide d'un manomètre et d'en retirer l'excès au besoin². Avant de procéder à une ponction lombaire, on doit absolument vérifier le décompte plaquettaire du patient afin de prévenir les complications hémorragiques. Bien que le seuil accepté varie selon la personne qui fait la procédure, il est normalement souhaitable que le nombre de plaquettes soit supérieur à $50 \times 10^9/l^3$. En pédiatrie, puisque les ponctions lombaires sont effectuées sous sédation, le patient doit être à jeun depuis minuit la veille de la procédure pour éviter une aspiration³. L'analgésie et la sédation sont utilisées d'emblée pour les patients en pédiatrie afin d'éviter un traumatisme psychologique lié aux ponctions lombaires multiples. La combinaison de fentanyl et de midazolam n'est pas utilisée fréquemment à cause de la possibilité de réaction paradoxale au midazolam chez les jeunes enfants (cris et pleurs inconsolables, agitation). Les doses utilisées en hémo-oncologie du CHU Sainte-Justine sont les suivantes : fentanyl 1 mcg/kg/dose IV bolus (maximum 50 mcg) et midazolam 0,1 mg/kg/dose IV bolus (maximum 5 mg)^{3,4}. Les seringues prêtes à administrer sont préparées par la pharmacie d'oncologie du Centre hospitalier. Pour le midazolam, deux doses sont préparées. Ainsi, une deuxième dose peut être administrée si la sédation est jugée insatisfaisante à la suite de la première dose. Pour les doses de moins de 5 mg et de plus de 2,5 mg, la deuxième seringue complète la première dose pour un total de 5 mg^{3,4}. Pour les doses de 2,5 mg et moins, deux seringues de même volume sont préparées³.

Annie Viau, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, CHU Sainte-Justine

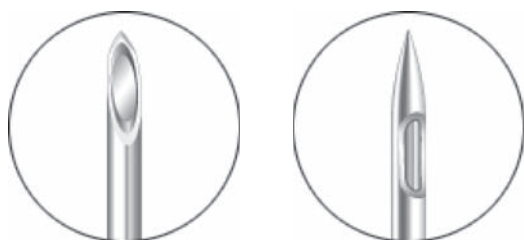
La combinaison de propofol et de kétamine est utilisée par les anesthésistes. Les médicaments sont fournis en fioles par la pharmacie d'oncologie (propofol 10 mg/ml et kétamine 50 mg/ml), et les doses sont préparées et administrées par l'anesthésiste dans la salle de ponction³.

Afin de minimiser la douleur au site de la ponction, la crème Emla^{MD} (lidocaïne 2,5 % et prilocaïne 2,5 %) est appliquée localement environ une heure avant la procédure³.

Lors de la procédure, le patient doit être en décubitus latéral gauche (pour un médecin droitier)⁵. Les épaules et les hanches doivent être alignées et perpendiculaires au plancher⁶. Si aucune sédation n'est utilisée, il est possible que le patient soit en position assise. Les lecteurs intéressés à voir une illustration de la position du patient lors d'une ponction lombaire peuvent consulter l'article de Straus et coll⁶.

La ligne qui joint la partie supérieure de chaque crête iliaque passe en son centre par la vertèbre L4 ou l'espace intervertébral L4/L5^{5,6}. Chez les adultes, l'aiguille peut être insérée dans l'espace intervertébral L3/L4, L4/L5 ou L5/S1, car la moelle épinière se termine normalement au niveau de l'espace intervertébral L1/L2^{5,6}. Chez les enfants, l'aiguille peut être insérée dans l'espace intervertébral L4/L5 ou L5/S1, car la moelle épinière se termine normalement au niveau de la vertèbre L3⁵. Lors de la procédure, afin de vérifier si l'aiguille est insérée assez profondément pour atteindre l'espace sous-arachnoïdien, on retire partiellement le stylet de l'aiguille⁵. Ainsi, lorsque le LCR s'écoule de l'aiguille, le stylet peut être retiré complètement et le LCR récolté dans un tube de prélèvement⁵. Le matériel nécessaire à la procédure est une tige montée imbibée d'une solution antiseptique (gluconate de chlorhexidine 0,5 % P/V et alcool isopropylique 70 % V/V par exemple), une aiguille à ponction lombaire standard avec biseau de Quincke^{MD} ou une aiguille non traumatique avec un biseau de Whitacre^{MD} (figure 1)⁷, un tube de prélèvement et la seringue de chimiothérapie pour pratiquer l'injection intrathécale en cas de nécessité⁶. Le prolongateur avec connecteur en T est un outil qui peut être utilisé pour injecter facilement la chimiothérapie tout en minimisant les mouvements de l'aiguille au niveau du site de ponction, puisque la seringue n'est pas connectée directement à celle-ci.

Figure 1. Différents modèles d'aiguilles à ponction lombaire (aiguille avec un biseau de Quincke^{MD} à gauche et aiguille avec un biseau de Whitacre^{MD} à droite)⁷



Les effets secondaires de la ponction lombaire

Les effets secondaires les plus fréquents sont une douleur au niveau du site de la ponction lombaire et des céphalées. Les céphalées postponction lombaire se définissent comme une douleur bilatérale au niveau frontal et occipital, qui irradie jusqu'au cou et aux épaules⁸. La douleur s'amplifie environ 15 minutes après l'adoption d'une position verticale et s'atténue environ 30 minutes après le retour en position allongée. Elle apparaît moins de sept jours après la ponction lombaire (habituellement 24 à 48 heures) et se résout habituellement en l'espace de 14 jours^{8,9}. Les symptômes qui lui sont souvent associés sont une raideur de la nuque, des nausées et vomissements, des vertiges et un tintement d'oreilles⁸. L'origine des céphalées serait une hypotension intracrânienne causée par une fuite constante du LCR au site de la ponction lombaire⁹. Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer l'apparition de la douleur. Premièrement, la réduction du volume de LCR amincit le coussin qui soutient le cerveau et les structures sensibles qui l'entourent⁹. Lorsque le patient est en position verticale, cela crée une pression plus importante sur ces structures, ce qui cause la douleur^{9,10}. Le deuxième mécanisme implique l'activation des récepteurs de l'adénosine causée par la réduction du volume de LCR⁹. L'activation de ces récepteurs entraîne une vasodilatation cérébrale qui crée une tension sur les structures sensibles du cerveau⁹. Chez les adultes, la fréquence des céphalées faisant suite à une ponction lombaire varie entre 1 et 70 % selon plusieurs facteurs, dont le plus important est le diamètre de l'aiguille utilisée⁹. De plus, la fréquence est plus élevée chez les jeunes adultes (pic de fréquence entre 18 et 30 ans), chez les femmes (deux fois plus de risque que les hommes), chez les femmes enceintes et chez les personnes ayant un faible indice de masse corporelle⁹. En pédiatrie, les céphalées suivant une ponction lombaire sont moins fréquentes que chez les adultes⁹. Ce fait peut être expliqué par une plus faible pression intracrânienne et une plus grande rigidité de l'espace épidual chez les enfants⁹. Par ailleurs, il peut être plus difficile d'identifier le problème de céphalée chez les jeunes patients⁹. Différentes interventions ont été évaluées afin de vérifier si elles peuvent permettre de réduire le risque de céphalées causées par une ponction lombaire. Premièrement, les études effectuées chez les adultes montrent que la fréquence des céphalées est directement proportionnelle au diamètre de l'aiguille utilisée pour faire la ponction lombaire¹¹. Une seule étude a été effectuée en pédiatrie, et celle-ci n'a pas réussi à démontrer l'influence du diamètre de l'aiguille sur les céphalées postponction lombaire⁹. Cet élément peut tout de même être pris en considération en pédiatrie si on veut tenter de réduire le nombre de cas de céphalées. Les différentes aiguilles pouvant être utilisées ont un diamètre de 20G, 22G ou 25G¹¹. Les inconvénients à utiliser une aiguille de diamètre inférieur à 20G sont un allongement de la durée du prélèvement du LCR, ce qui

implique un risque plus élevé que la procédure échoue¹¹. De plus, les études effectuées auprès d'adultes montrent que le modèle de l'aiguille à ponction a une influence sur le nombre de cas de céphalées postponction lombaire. L'aiguille à bout coupant (Quincke^{MD}) est associée à un plus grand nombre de céphalées que les modèles à bout rond (Sprotte^{MD}, Whitacre^{MD})¹¹. Une seule étude a été effectuée en pédiatrie, et celle-ci n'a pas réussi à montrer l'influence du modèle de l'aiguille sur les céphalées subséquentes à une ponction lombaire⁹. Cet élément est tout de même pris en considération en pédiatrie pour tenter de réduire le nombre de cas de céphalées. Les inconvénients à utiliser une aiguille à bout rond sont un coût plus élevé et un risque augmenté de paresthésies⁸. En effet, l'aiguille à bout rond doit être insérée plus profondément dans l'espace sous-arachnoïdien, car l'ouverture de l'aiguille qui recueille le LCR est située 0,5 mm avant le bout de celle-ci⁸. L'orientation du biseau de l'aiguille, lors de l'insertion, est un autre facteur à considérer afin de prévenir le risque de céphalées à la suite d'une ponction lombaire. Si la coupe du biseau de l'aiguille est parallèle à l'axe de la colonne vertébrale, l'aiguille s'insère entre les fibres élastiques de la dure-mère au lieu de les couper, ce qui réduit le risque de céphalées¹³.

Le stylet est une petite tige métallique qui est laissée à l'intérieur de l'aiguille lors de l'insertion de celle-ci au site de ponction et qui est retirée pour recueillir le LCR. Le fait de remettre le stylet dans l'aiguille avant de retirer l'aiguille du site de ponction permettrait de laisser en place le morceau de dure-mère qui a été ponctionné plutôt que de le retirer en même temps que l'aiguille^{11,13}. Ainsi, cette précaution permettrait de prévenir l'apparition de céphalées.

Normalement, la fréquence des céphalées augmente avec le nombre de ponctions lombaires effectuées chez un même patient, car la dure-mère se trouve perforée à plusieurs endroits¹². Plusieurs facteurs n'ont pas montré de relation avec le nombre de cas de céphalées postponction lombaire. Par exemple, le volume de LCR prélevé, une augmentation des apports liquidiens et la position du patient lors de la ponction lombaire (assis ou couché) ne semblent pas influencer l'apparition de céphalées¹². Le fait de rester allongé jusqu'à 24 heures après la procédure peut aussi retarder l'apparition des céphalées, mais cette mesure ne semble pas en réduire la fréquence^{11,13}. Cependant, après l'administration de chimiothérapie intrathécale, on recommande que le patient reste allongé pendant environ une heure pour permettre une meilleure distribution des médicaments au niveau des ventricules cérébraux.

Si des céphalées apparaissent, le traitement habituel consiste en la prise d'analgésiques et d'anti-émétiques, en une augmentation des apports liquidiens et dans le maintien d'une position couchée pendant 24 à 48 heures⁹. Si les symptômes persistent, les traitements normalement

disponibles sont l'*epidural blood patch*, l'*epidural saline* et l'*epidural dextran 40*. L'*epidural blood patch* est l'injection d'un petit volume de sang autologue dans l'espace épidual au même site que la ponction lombaire⁹. En coagulant, le sang va former un bouchon au niveau de la dure-mère. De plus, le volume injecté contribue à normaliser la pression du LCR, ce qui expliquerait le soulagement rapide des symptômes qui font suite à la procédure. Le volume de sang injecté dépend du poids du patient (normalement entre 5 et 25 ml). Le sang est injecté jusqu'à ce que le patient ressente une légère pression au niveau du site d'injection. La principale contre-indication à l'administration de l'*epidural blood patch* est la présence anormale de blastes dans la circulation sanguine. L'*epidural saline* est l'injection épidurale de chlorure de sodium 0,9 % au même site que la ponction lombaire¹⁰. Le principe est le même que pour l'*epidural blood patch*. Cependant, cette technique est très peu efficace, puisque le soluté diffuse rapidement hors de l'espace épidual. L'*epidural dextran 40* suit le même principe que l'*epidural saline*, mais le soluté semble rester plus longtemps dans l'espace épidual étant donné son haut poids moléculaire et sa viscosité¹². Un autre traitement pouvant être utilisé est la prise de caféine par voie orale ou intraveineuse. Elle entraîne une vasoconstriction cérébrale par blocage des récepteurs de l'adénosine, ce qui permettrait de réduire les céphalées¹². Aucune étude n'a donné de résultats convaincants, et les effets secondaires d'une administration intraveineuse de caféine sont importants, surtout au niveau cardiaque et du système nerveux central¹².

L'administration de chimiothérapie intrathécale

L'administration de chimiothérapie directement au niveau du SNC vise principalement l'atteinte d'une concentration de chimiothérapie plus élevée dans le LCR et la minimisation de la toxicité systémique. Elle permet également d'obtenir un temps de demi-vie plus long des médicaments injectés, car le métabolisme de ceux-ci est négligeable¹. Par exemple, au niveau du SNC, la présence de l'enzyme cytidine désaminase, qui transforme l'Ara-C (cytarabine) en Ara-U (son métabolite), est très faible¹. Le principal mécanisme menant à l'élimination des médicaments est la régénération constante du LCR à une vitesse d'environ 0,35 ml/min¹. L'administration de chimiothérapie intrathécale fait partie du traitement de plusieurs types de cancers, dont les principaux sont la leucémie aiguë lymphoblastique et non lymphoblastique, le lymphome de Burkitt et le lymphome lymphoblastique. Dans les leucémies, la chimiothérapie intrathécale sert à prévenir les rechutes au niveau du SNC. Elle remplace ou potentialise la radiothérapie du SNC, qui entraîne beaucoup de neurotoxicité. Dans les lymphomes, l'administration systémique de MTX à haute dose est combinée à l'administration intrathécale de MTX de manière à prolonger l'effet des dosages thérapeutiques de MTX au niveau du LCR. Les différents médicaments qui peuvent être injectés au niveau du SNC sont le MTX, la cytarabine

ou Ara-C et l'hydrocortisone, puisque ceux-ci ont un effet thérapeutique au niveau du SNC et n'ont peu ou pas de neurotoxicité¹. Le plus souvent, la dose du médicament est calculée selon l'âge et non selon la surface corporelle de l'enfant, car le volume de LCR d'un enfant augmente plus rapidement que sa surface corporelle¹. À l'âge de trois ans, l'enfant a un volume de LCR équivalent à celui d'un adulte¹. Par exemple, dans le protocole Boston 2005-01 pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique, les doses de MTX, de cytarabine et d'hydrocortisone intrathécale sont respectivement de 8 mg, 20 mg et 9 mg si l'enfant est âgé entre un an et moins de deux ans, de 10 mg, 30 mg et 12 mg si l'enfant a de deux ans à moins de trois ans et de 12 mg, 40 mg et 15 mg si l'enfant a trois ans ou plus. Les doses et la combinaison des différents agents de chimiothérapie peuvent varier selon les protocoles, la formule sanguine, les antécédents ou la condition actuelle du patient. Par exemple, si un patient présente une mucosité importante, le MTX ne sera pas administré lors de la ponction lombaire.

Les effets secondaires de la chimiothérapie intrathécale

Les principaux effets indésirables qui font suite à l'administration intrathécale de chimiothérapie sont des nausées et des vomissements. On peut utiliser des anti-nauséeux afin de prévenir ces effets secondaires. Les antagonistes de la sérotonine appelés « sétrons » sont les anti-nauséeux de première ligne en pédiatrie pour éviter les effets extrapyramidaux fréquents liés au métoclopramide. Les médicaments et les doses utilisés sont les suivants : ondansétron 5 mg/m²/dose (maximum 8 mg) IV pour une dose ou 0,15 mg/kg/dose et granisétron 40 mcg/kg/dose (maximum 2 000 mcg) IV pour une dose^{3,4}. La dose est normalement administrée immédiatement après la ponction lombaire pour des questions de logistique. Les autres effets secondaires possibles de la chimiothérapie intrathécale sont une neurotoxicité, des convulsions et une paraplégie transitoire. La neurotoxicité peut être secondaire au MTX ou à l'Ara-C intrathécal¹. Cependant, la neurotoxicité secondaire au MTX intrathécal est mieux décrite. Les différents facteurs de risque sont l'administration de doses élevées de chimiothérapie systémique, la radiothérapie crânienne concomitante ou une infiltration néoplasique des méninges¹. La neurotoxicité causée par le MTX intrathécal se divise en plusieurs catégories. Premièrement, l'arachnoïdite chimique est une réaction aiguë qui dure de quelques heures à quelques jours après l'injection intrathécale de MTX. Elle est caractérisée par des vomissements, des céphalées, une rigidité de la nuque, une douleur lombaire, de la fièvre et une pléocytose, qui signifie une abondance de lymphocytes dans le LCR¹. L'apparition de cette réaction est influencée par la dose de chimiothérapie intrathécale et par la fréquence des ponctions lombaires. La gravité de cette réaction peut être minimisée par l'administration de dexaméthasone. La neurotoxicité subaiguë se manifeste de deux à trois

semaines après l'injection intrathécale de MTX. Elle implique la paralysie des membres ou des nerfs crâniens causée par une concentration toxique persistante du médicament au niveau du LCR¹. La leucoencéphalopathie démyélinisante est une forme de neurotoxicité qui peut être observée des mois ou des années après l'injection intrathécale de MTX. Elle se manifeste principalement par de la spasticité au niveau des membres, mais elle peut également mener à la démence et au coma. Finalement, une surdose de MTX causée par l'administration intrathécale d'un volume important de MTX en solution concentrée entraîne une neurotoxicité sévère ou la mort. Les différents traitements possibles d'une surdose sont un drainage du LCR, une perfusion ventriculo-lombaire, l'administration systémique d'acide folinique à dose élevée ou l'administration intrathécale de glucarpidase ou carboxypeptidase-G2, une enzyme qui métabolise le MTX. La posologie de la glucarpidase, comme traitement de secours, consiste en une dose unique de 2 000 unités, qui est diluée dans un volume de chlorure de sodium (NaCl) 0,9 % en fonction de l'âge du patient¹⁴.

Préparation et stabilité de la chimiothérapie intrathécale

Plusieurs précautions doivent être prises lors de la préparation de la chimiothérapie intrathécale. Afin de minimiser le risque d'erreurs, les procédures suivantes ont été adoptées au CHU Sainte-Justine lors de la préparation de la chimiothérapie intrathécale. Premièrement, seuls les produits à usage intrathécal sont présents dans la hotte durant la préparation des chimiothérapies intrathécales³. De plus, un seul prélèvement est effectué dans chaque fiole, ce qui implique qu'une fiole différente de médicament et de diluant est utilisée pour chaque chimiothérapie intrathécale prescrite³. La dilution du médicament contenu dans les fioles est faite immédiatement avant la préparation afin de limiter les risques de contamination³. Les recommandations quant à la dilution de MTX, de cytarabine et d'hydrocortisone contenus dans les fioles sont tirées des monographies des produits¹⁵⁻¹⁷ et également de l'expérience clinique des pharmaciens ayant participé à plusieurs protocoles de recherche au CHU Sainte-Justine. Afin de limiter le risque d'erreurs, on utilise en tout temps les dilutions présentées au tableau I, même si les différents protocoles de recherche recommandent parfois une dilution différente de celles-ci.

Lorsque les différents volumes de médicaments ont été prélevés, ils sont mis dans une même seringue à l'aide d'un adaptateur à double embout verrouillable (Luer-lock^{MD} to Luer-lock^{MD}). Toutes les préparations sont combinées dans une seule seringue à embout verrouillable (Luer-lock^{MD}) de 10 ml, identifiée au nom du patient et prête à l'administration.

Certains auteurs mentionnent que le mélange du MTX, de la cytarabine et de l'hydrocortisone est stable au

Tableau I. Dilution des médicaments utilisés en pédiatrie au CHU Sainte-Justine lors de l'administration intrathécale de chimiothérapie^{3,14-16}

Médicaments	Dilution	Concentration finale
hydrocortisone 100 mg/fiole sans agent de conservation	4 ml de NaCl 0,9 %	25 mg/ml ¹
cytarabine 100 mg/fiole sans agent de conservation	5 ml de NaCl 0,9 %	20 mg/ml
2 ml de méthotrexate sans agent de conservation 10 mg/ml	8 ml NaCl 0,9 %	2 mg/ml

1- La monographie de l'hydrocortisone recommande une dilution à raison de 50 mg/ml, toutefois, au CHU Sainte-Justine, nous utilisons une dilution à raison de 25 mg/ml compte tenu des faibles volumes utilisés pour l'administration intrathécale.

moins huit heures dans le NaCl 0,9 %, le lactate Ringer, le dextrose 5 % et la solution Elliot's B^{18,19}. Au CHU Sainte-Justine, certains protocoles proposaient une chimiothérapie intrathécale composée de cytarabine et de MTX sans hydrocortisone, ce qui a permis de faire certaines observations. Lors du mélange du MTX et de la cytarabine dans le Lactate Ringer, un précipité se formait après environ deux heures²⁰. La précipitation serait causée par la différence de pH entre le MTX (pH 8,5) et la cytarabine (pH 5) et la présence de calcium dans le Lactate Ringer²⁰. Le calcium déplacerait le sodium du sel de MTX et formerait un complexe insoluble²⁰. Le mélange de ces deux mêmes médicaments dans le NaCl 0,9 % ne formait pas de précipité²⁰. À la suite de cette observation, le diluant utilisé pour chacun des médicaments est le NaCl 0,9 %. De plus, afin de maintenir une certaine uniformité, la stabilité d'une seringue de chimiothérapie intrathécale a été fixée de façon empirique à une heure après sa préparation, peu importe le nombre de médicaments combinés dans la seringue. Les chimiothérapies intrathécales sont donc préparées juste avant leur administration.

Injection accidentelle de vincristine intrathécale

L'injection intrathécale de vincristine entraîne une neurotoxicité sévère qui est souvent fatale. Les symptômes qui se manifestent en premier sont des tremblements, une désorientation, des nausées et des vomissements²¹. Ces symptômes sont rapidement suivis par une dysfonction sensitive et motrice causée par une dégénération axonale et une perte de la myéline entourant les fibres nerveuses spinales²¹. Les symptômes les plus sévères sont une encéphalopathie, un coma et la mort. La détérioration progressive jusqu'à la mort se produit normalement sur une période de 7 à 83 jours (10 jours en moyenne) selon les cas rapportés dans la littérature médicale²¹. Les cas rapportés touchent principalement des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, car la vincristine fait partie du même bloc de traitement que la ponction lombaire. De plus, le volume de vincristine peut être similaire au volume de chimiothérapie injecté intrathécal. Les différentes tentatives de traitement qui sont décrites dans la littérature scientifique comprennent le drainage immédiat et continu du LCR avec du lactate Ringer afin de diluer et d'éliminer la vincristine, la neurochirurgie ainsi que l'administration d'acide glutamique²¹. Étant donné le faible taux de réussite de ces méthodes, l'application de différents moyens de prévention demeure

re primordiale. Le tableau II énumère les procédures qui ont été mises en place au CHU Sainte-Justine afin de prévenir les injections intrathécales de vincristine.

Tableau II. Procédures qui ont été mises en place au CHU Sainte-Justine afin de prévenir une injection intrathécale de vincristine²

Code de couleur pour l'étiquetage des seringues qui seront administrées par voie intrathécale (étiquette rouge).

Toutes les chimiothérapies intrathécales sont servies dans une seringue de 10 ml alors que la vincristine intraveineuse est servie dans une seringue de 3 ml.

Seuls les produits à usage intrathécal sont présents dans la hotte durant la préparation des chimiothérapies intrathécales.

Une étiquette « attention précautions spéciales » est apposée sur le sac dans lequel est servie la seringue et sur la boîte de transport.

Seuls les médicaments servant à la ponction lombaire sont présents dans la salle de ponction (seringue de chimiothérapie intrathécale, analgésique et sédatif).

Sur l'étiquette de la vincristine en seringue, il est précisé *** NE JAMAIS ADMINISTRER INTRATHÉCALE ***.

Conclusion

En oncologie, la ponction lombaire est une technique utilisée pour vérifier s'il y a une atteinte néoplasique du SNC. Selon l'expérience pédiatrique du CHU Sainte-Justine, les principaux médicaments pouvant être administrés en injection intrathécale sont le MTX, la cytarabine et l'hydrocortisone. La chimiothérapie intrathécale est utilisée régulièrement dans les protocoles de traitement des lymphomes et de la leucémie aiguë lymphoblastique. Elle peut entraîner plusieurs effets indésirables liés aux médicaments injectés ou à la procédure elle-même. L'implantation de procédures concernant toutes les étapes de la préparation de la chimiothérapie intrathécale est très importante pour la prévention d'erreurs pouvant être fatales.

Pour toute correspondance :

Annie Viau

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Département de pharmacie

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4865

Télécopieur : 514 345-4899

Courriel : annie.viau.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objective: This article describes the experience of pharmacists of the hematology-oncology satellite pharmacy of the Centre hospitalier universitaire de Sainte-Justine with the preparation of intrathecal chemotherapy in pediatrics.

Context: There is a significant lack of scientific information regarding the dilution, preparation and stability of intrathecal chemotherapy. The fact that many patients need multiple lumbar punctures along with chemotherapy at the Centre hospitalier universitaire de Sainte-Justine allowed pharmacists to develop a certain expertise in the preparation of these drugs. Given the cytotoxic nature of these products and their particular route of administration, numerous precautions must be taken during their preparation. In addition, adequate sedation and proper side effect management are of primary importance to avoid the psychological trauma related to multiple lumbar punctures.

Conclusion: Based on the experience gained from pediatric patients reported in this article, it may be used as a guide for hospitals that occasionally have to prepare intrathecal chemotherapy.

Key words: lumbar puncture, intrathecal chemotherapy, pediatrics, oncology, sedation, post lumbar puncture headache, nausea, vomiting.

Références

1. Ruggiero A, Conter V, Milani M, Biagi E, Lazzareschi I, Sparano P et coll. Intrathecal chemotherapy with antineoplastic agents in children. *Paediatr Drugs* 2001;3:237-46.
2. Coccia P, Ruggiero A, Attina G, Lazzareschi I, Maurizi P, Riccardi R. The lumbar puncture in pediatric oncology. *Ped Med Chir* 2006;28:73-8.
3. Therrien R, Demanche C, Larocque D, Pedneault L. Politiques et procédures du département de pharmacie du CHU Sainte-Justine. *Pharmacie hématologie. Chimiothérapie intra-thécale*. 28 avril 2005.
4. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Dans: *Pediatric Dosage Handbook*. 14e éd. Hudson: Lexi-Comp; 2007. 2003 p.
5. Boon JM, Abrahams PH, Meiring JH, Welch T. Lumbar puncture: anatomical review of a clinical skill. *Clin Anat* 2004;17:544-53.
6. Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J. How do I perform a lumbar puncture and analyse the results to diagnose bacterial meningitis? *JAMA* 2006;296:2012-22.
7. Spinal needle types. New england precision grinding inc. (NEPG). www.nepg1.com/NEPG_SpinalNeedles.htm. (site visité le 3 novembre 2008)
8. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth* 2003;91:718-29.
9. Chi-Yan Lee L, Sennett M, Erickson JM. Prevention and management of post-lumbar puncture headache in pediatric oncology patients. *J Pediatr Oncol Nurs* 2007;24:200-7.
10. Oliver A. Dural punctures in children: what should we do? *Paediatr Anaesth* 2002;12:473-7.
11. Janssens E, Aerssens P, Alliët P, Gillis P, Raes M. Post-dural puncture headaches in children: a literature review. *Eur J Pediatr* 2003;162:117-21.
12. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgrad Med J* 2006;82:713-6.
13. Frank RL. Lumbar puncture and post-dural puncture headaches: implications for the emergency physician. *J Emerg Med* 2007;1-9.
14. Widemann BC, Balis FM, Shalabi A. Treatment of Accidental Intrathecal Methotrexate Overdose With Intrathecal Carboxypeptidase G2. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1557-9.
15. Mayne Pharma. Monographie du méthotrexate pour injection. Montréal, Québec. novembre 2008.
16. Association des pharmaciens du Canada. Monographie du CytosarMD. Dans : *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques 2007*. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2007. p. 715-8.
17. Novopharm. Monographie du succinate sodique d'hydrocortisone pour injection. Toronto, Ontario. novembre 2008.
18. Cradock JC, Kleinman LM, Rahman A. Evaluation of some pharmaceutical aspects of intrathecal methotrexate sodium, cytarabine and hydrocortisone sodium succinate. *Am J Hosp Pharm* 1978;35:402-5.
19. Cheung YW, Vishnuvajjala BR, Flora KP. Stability of cytarabine, methotrexate sodium, and hydrocortisone sodium succinate admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1984;41:1802-6.
20. Demanche C, Larocque D. Diluant pour médicaments administrés par voie intra-thécale. *Pharmactuel* 1991;23:14.
21. Meister L. Preventing vincristine sulfate medication errors. *Oncol Nurs Forum* 2004;31:E90-8.