

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2021

THESE 2021/TOU3/2002

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenue après soutenance du
Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 5 février 2021 par

Sophie DEPERNET

Née le 2 janvier 1992 à Béziers

***QUID DE LA PHARMACIE CLINIQUE EN ONCO-PEDIATRIE ?
DE L'IDENTIFICATION DE BESOINS SPECIFIQUES,
A L'ELABORATION D'OUTILS PRATIQUES.***

Directeur de thèse : Monsieur le Dr Vincent SERVANT

JURY

Monsieur le Pr Philippe CESTAC
Madame le Dr Jeanne HELOURY
Madame le Dr Céline ICHER DE BOUYN
Madame le Dr Anne NOTZ-CARRERE
Monsieur le Dr Fabien XUEREB

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATToux K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAEEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1er octobre 2020)

Remerciements

À Monsieur Philippe CESTAC

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci de m'avoir transmis le désir d'être un pharmacien engagé et passionné lors de vos cours magistraux. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mes remerciements respectueux.

À Monsieur Vincent SERVANT

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour votre pédagogie si instructive. Merci pour votre confiance, votre disponibilité et votre accompagnement. Merci d'être si passionné et passionnant !

À Madame Jeanne HELOURY

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Tant de moments partagés, merci pour tes conseils, merci pour ta volonté inspirante qui fait faire bien plus qu'un semi-marathon !

À Madame Céline ICHER DE BOUYN

Merci pour ta disponibilité tout au long de ce travail. Merci d'avoir partagé tant de connaissances en répondant à mes questions. Soit assurée de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde considération.

À Madame Anne NOTZ-CARRERE

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je suis honorée de l'intérêt que vous portez à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur Fabien XUEREB

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

Mes remerciements s'adressent également,

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail de thèse et particulièrement au service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Bordeaux.

À toutes les équipes que j'ai rencontrées pendant mon internat, merci pour vos enseignements et votre formation.

Merci à ma famille,

Merci à mes parents de m'avoir appris à être autonome, à choisir librement et à désirer avec persévérance et amour.

Merci à mes sœurs pour leur amour, leur patience, leur exemple de femmes fortes et belles.

Merci à Emmanuel, pour son écoute attentive et ses conseils précieux.

Merci à mes trois nièces pour leur joie de vivre et leur folie d'Espérance !

Merci à ma future belle famille, pour leurs messages d'encouragements.

Merci à mes amis,

À Louise, merci d'être là à chaque instant, dans les surprises, les pleurs, les rires, les larmes, les joies, les déceptions, les fous rires, les aléas, les fêtes, les chutes, les sourires. Ma Loulou, merci pour ta présence si chère à mon cœur.

À Soso et Coco pour leur amitié inestimable et à ma très chère Alice !

Aux Pharma B : Alice à la prérentrée du TAT sur les bancs de la P1, LoLo en Bisounours dans le métro, Bibi ma binôme de toujours, Belin en super woman chez Tonton, Lautier et Ricard et nos premiers soirs au Frogs, Elena nos soirées rock et quelques mois en vadrouille au Vietnam.

A Vellas, pour ton coaching lors de la préparation de ce fameux concours de l'internat ! Merci pour ton soutien inestimable et tes précieux conseils, merci de m'avoir accompagnée et de me comprendre si bien.

À la team de l'URC, à nos débuts en tant que pioupiou de mam'Jeannouille.

À Soso beauty, pour notre amitié choisie, pour ces hauts et ces bas partagés, pour ces discussions de coloc' à la nuit tombée sur la terrasse avec une tarte au citron meringuée. Merci, merci, merci !

À Lucas, mon collaborateur de binôme parfait face à Adri et Clari (dans l'ordre alphabétique), à ces blagues et ce pari de M&M's que je ne digère toujours pas. Et « bien sûr, bien sûr ! À nos vacances à la Réunion #COVID

À Laure, merci pour ton écoute irremplaçable, tes précieux conseils professionnels et personnels, merci d'être si vraie et si pétillante !

À Imane, merci pour ton hospitalité et ton accueil, merci pour ta spontanéité, ta douceur et ton écoute compréhensive.

À Aude, pour ces longues discussions sur la vie et sur nos projets professionnels passionnés. Merci d'être là quand il faut et à tout heure si j'ai besoin de Blédine !

À toutes les équipes de Logipharma : de la DNAC avec Gilles, à l'Appro médicament avec Vanessa (Quelques années plus tard !) et Justine (Merci pour les ultimes conseils !).

À Mathilde, ma co-interniste du moment, à Marie et Adri, pas besoin de mod'op pour accompagner Claudio à tue-tête !

À Caroline et Marie, merci de m'avoir fait découvrir la rigueur de la pharmacie clinique en pédiatrie.

À toute l'équipe du Centre Hospitalier d'Arcachon, pour ce semestre estival formateur.

À cette année passée à l'URC de Pellegrin et à mes co-internes si précieux, le temps d'un ou deux semestres (avec Marie !), aux préparateurs, et à ces pique-niques améliorés au CHU.

À Philippe-Vianney,

Merci pour ta compassion bienveillante qui m'aide à mettre tant de Cœur à l'ouvrage.

Quelques années et autant de rencontres que de mercis !

« Espère, prends cœur et prends courage. »

Ps 27, 14

Table des matières

Remerciements.....	3
TABLE DES ILLUSTRATIONS	9
1. Figures.....	9
2. Tableaux	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
PARTIE I : La pharmacie clinique en onco-pédiatrie	13
1. Historique, état des lieux et perspectives de la pharmacie clinique en oncologie	13
1.1. Naissance de la pharmacie clinique	13
1.2. Développement de la pharmacie clinique en oncologie	14
1.3. De la pharmacie hospitalière à la pharmacie à usage intérieur	15
1.4. Pharmacie clinique et plan cancer	16
1.5. Pharmacie clinique et RETEX	16
1.6. Pharmacie clinique, CBU et CAQES	17
1.7. Pharmacie clinique et Groupement Hospitalier de Territoire.....	17
1.8. Pharmacie clinique et analyse pharmaceutique	18
1.9. Pharmacie clinique et pharmaciens spécialisés en oncologie	18
2. Place et intérêt de la pharmacie clinique pour répondre aux spécificités de la population pédiatrique	20
2.1. Particularités pharmacocinétiques de la population pédiatrique	20
2.2. Particularités pharmacodynamiques de la population pédiatrique	23
2.3. Modalités d'administration spécifiques à la population pédiatrique	24
2.4. Un risque médicamenteux supérieur dans la population pédiatrique ?	25
PARTIE II : L'identification de besoins spécifiques	28
1. Objectifs.....	28
2. Matériel et méthode	28
2.1. Analyse rétrospective des erreurs médicamenteuses	28
2.2. Questionnaire d'auto-évaluation distribué au sein de l'unité d'onco hématologie pédiatrique.....	28
PARTIE III : L'élaboration d'outils pratiques	30
1. Echanges pluriprofessionnels	30
2. Résultats de l'analyse des erreurs médicamenteuses déclarées par les soignants	30
3. Résultats du questionnaire d'auto-évaluation distribué au sein de l'unité d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Bordeaux	33

4. Réponse aux besoins spécifiques de l'unité de soins : Création de fiches de chimiothérapies IV	36
4.1. Méthotrexate.....	36
4.2. Asparaginase.....	45
4.3. Cisplatine	49
4.4. Mesna.....	53
4.5. Anthracyclines	55
4.6. Diffusion des fiches et retour d'expérience	58
5. Réponse aux besoins spécifiques du réseau RESILIAENCE	60
5.1. Organisation régionale des soins dans le domaine de l'onco-pédiatrie	60
5.2. Actualisation des fiches de chimiothérapies <i>per os</i> avant diffusion sur le site sécurisé du réseau RESILIAENCE.....	62
DISCUSSION et CONCLUSION	67
Références bibliographiques	70
Annexes	78
Serment de Galien.....	105

TABLE DES ILLUSTRATIONS

1. Figures

Figure 1 : Fonctionnement du programme international de pharmacovigilance de l'OMS (40)	26
Figure 2 : Répartition année par année de la proportion de déclarations des erreurs médicamenteuses liées aux chimiothérapies	30
Figure 3 : Chimiothérapies impliquées dans les erreurs médicamenteuses déclarées en 2017	31
Figure 4 : Chimiothérapies impliquées dans les erreurs médicamenteuses déclarées en 2018	31
Figure 5 : Chimiothérapies impliquées dans les erreurs médicamenteuses déclarées en 2019	32
Figure 6 : Ancienneté des PDE et IDE dans l'unité de soin ayant répondu	34
Figure 7 : Connaissance des documents qualité	34
Figure 8 : Exhaustivité, accessibilité et utilité des documents qualité existants	34
Figure 9 : Chimiothérapies impliquées dans les problématiques soulevées par les IDE et PDE	35
Figure 10 : Besoins spécifiques des soignants concernant les chimiothérapies	35
Figure 11 : Mécanisme d'action du Méthotrexate	37
Figure 12 : Structures moléculaires des tétrahydrofolates (A) et du Méthotrexate (B) (49)	37
Figure 13 : Les transporteurs hépatiques et rénaux du MTX et les différents sites potentiels d'interactions (51).....	38
Figure 14 : La L-asparagine peut provenir directement du pool sanguin ou peut être synthétisée par la cellule par transamination de l'acide L-aspartique (61).....	45
Figure 15 : Développement des agents anticancéreux à base de platine (69)	49
Figure 16 : Formation d'adduits covalents à l'ADN du Cisplatine (69)	49
Figure 17 : Structure des anthracyclines (83)	55
Figure 18 : Utilité de la check list.....	59
Figure 19 : Volonté de conserver la check list.....	59
Figure 20 : Les 7 organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatrique (94)	61
Figure 21 : Comparaison des résultats obtenus aux questionnaires 1 et 2.....	67

2. Tableaux

Tableau 1 : Typologie des EM concernant les chimiothérapies les plus fréquemment déclarées par les soignants.....	32
Tableau 2 : Exemple d'abaque permettant l'ajustement des doses d'acide folinique en fonction de la méthotrexatémie dans le protocole CAALL (55)	40
Tableau 3 : Les trois principales présentations de la L-asparaginase (61)	46

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : ATP binding cassette
ADAMP : Acide diaminométhylptéroïque
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS : Agences régionales de santé
AT3 : Antithrombine III
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
BHE : Barrière hémato encéphalique
BPP : Bonnes pratiques de préparation
BPPH : Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière
CAALL : Protocole français pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë chez l'enfant et l'adolescent
CAQES : Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins
CBU : Contrat de bon usage
CDDP : Cis-diamminedichloroplatinum
CHU : Centre hospitalo-universitaire
COMEDIMS : Comité du médicament et des dispositifs médicaux stériles
CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance
CYP : Cytochromes
DGOS : Direction générale de l'offre de soins
DHFR : Dihydrofolate réductase
DHSO : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DMP : Dossier Médical Partagé
EM : Erreurs médicamenteuses
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
GHT : Groupement hospitalier de territoire
HAS : Haute Autorité de Santé
HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance
ICSR : Individual Case Safety Report
IDE : Infirmière diplômée d'état
INCa : Institut National du Cancer
INR : International Normalized Ratio
IP : Interventions pharmaceutiques
IRA : Insuffisance rénale aiguë
IV : Intraveineux
LAL : Leucémie aigue lymphoblastique
MRP : Multidrug Resistance Protein
MTX : Méthotrexate

MTX HD : Méthotrexate haute dose
NA : Non Applicable
NPSA : National Patient Safety Agency
OAT : Transporteurs solubles d'anions organiques
OMS : Organisation mondiale de la Santé
PDE : Puéricultrice diplômée d'état
PGP : Glycoprotéine P
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RESILIAENCE : Recherche Enseignement Soins Information Lutte et Initiatives pour les
Adolescents et Enfants atteints de CancEr
RC : Rémission complète
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
SNC : Système nerveux central
STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique
T2A : Tarification à l'activité
THF : Tétrahydrofolique
TS : Thymidylate synthase
UMC : Uppsala Monitoring Centre
Vd : Volume de distribution

INTRODUCTION

Ce travail de thèse aborde l'intérêt de la pharmacie clinique en oncologie pédiatrique. Comment la pharmacie clinique peut-elle mettre à profit les compétences du pharmacien pour optimiser la prise en charge médicamenteuse de la population pédiatrique ?

En immersion au sein du service de soins d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Bordeaux, qui est aussi le centre coordinateur du réseau régional de cancérologie pédiatrique RESILIAENCE ; j'ai pu procéder à l'analyse des erreurs médicamenteuses déclarées par les soignants ce qui a pu constituer une base de départ pour l'élaboration d'outils de sécurisation et d'homogénéisation des pratiques en intra hospitalier d'une part et en extra hospitalier d'autre part. Cette thèse présente la démarche qui a conduit à la mise en place de fiches de chimiothérapies intraveineuses pour accompagner les soignants lors de l'administration de molécules à risque d'effets indésirables majeurs ainsi que des fiches de chimiothérapies orales pour accompagner au mieux les parents lors de l'externalisation des soins de l'enfant.

La première partie présente l'évolution de la pharmacie clinique et de la pharmacie hospitalière qui est aujourd'hui la pharmacie à usage intérieur. Chronologiquement, nous verrons comment cette activité s'est développée dans le domaine de l'oncologie et quel est son intérêt pour la population pédiatrique. Dans la deuxième partie, nous aborderons quels objectifs ont été ciblés par ce travail ainsi que la méthode mise en œuvre pour y répondre. Dans la troisième partie, les résultats seront exposés afin de présenter les outils pratiques proposés aux soignants, et nous évoquerons enfin les axes à envisager pour approfondir et pérenniser les résultats de ce travail

PARTIE I : La pharmacie clinique en onco-pédiatrie

1. Historique, état des lieux et perspectives de la pharmacie clinique en oncologie

Pour présenter et définir le rôle du pharmacien en onco-hématologie, nous allons préciser quelles évolutions ont marqué l'histoire de la pharmacie hospitalière et revenir sur l'émergence de la pharmacie clinique. Cette partie présente par ordre chronologique les principaux textes réglementaires qui guident les pratiques actuelles en pharmacie hospitalière et plus particulièrement ceux qui précisent l'exercice de la pharmacie clinique ainsi que les recommandations spécifiques en oncologie.

1.1. Naissance de la pharmacie clinique

Tout commence dans les années 1960 aux Etats-Unis à la suite de l'augmentation des procès contre les hôpitaux concernant des événements iatrogènes. Charles Walton énonce alors que « la pharmacie clinique est l'utilisation optimale de jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients » (1). Cette discipline se développe ensuite rapidement dans les pays anglo-saxons.

Quelques années plus tard, en France, la circulaire ministérielle de 1976 est à l'origine de l'instauration du comité du médicament au sein des établissements hospitaliers publics. Ce comité est défini comme « un lieu de concertation entre les médecins prescripteurs et le pharmacien de l'hôpital » (2). La réforme Bohuon (1978) et puis ensuite la réforme Laustriat-Puisieux (décret du 12 septembre 1985) créent la cinquième année hospitalo-universitaire. Depuis cette date, tous les étudiants en pharmacie effectuent un an de stage hospitalier durant leur formation universitaire (1) dans le but de développer la pharmacie clinique. Ces textes initient l'exercice de la pharmacie clinique et encouragent la complémentarité de l'expertise des médecins et des pharmaciens.

La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) est créée le 18 novembre 1986 à l'initiative de pharmaciens hospitaliers. Cette société savante est créée dans le but de développer la pharmacie clinique en lien avec différents professionnels de santé.

La pharmacie clinique évolue en lien avec la pharmacie hospitalière. La loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 décrit les contours des missions essentielles de la pharmacie hospitalière (3) :

- « Assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 512 du Code de la santé publique, ainsi que des matériels médicaux stériles.
- Mener toute action d'information sur les médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage ou d'y participer, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance.
- Mener toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique ou d'y participer. »

L'article R5015-48 du code de la santé publique en vigueur au 14 mars 1995 introduit la mission de dispensation : « Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe
- La préparation éventuelle des doses à administrer
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient » (4). Cet article écarte la notion de distribution des médicaments au profit de la dispensation, la notion d'analyse pharmaceutique devient un point essentiel.

L'arrêté du 31 mars 1999 précise quant à lui les tâches techniques du médecin, du pharmacien et des personnels soignants par rapport à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments à l'hôpital (5). Ce texte précise que le pharmacien doit procéder à l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale. Par ce biais, il contribue au bon usage du médicament en s'assurant que la spécialité est conforme à ce que prévoit l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation temporaire d'utilisation. Le pharmacien hospitalier apparaît comme un acteur essentiel dans la sécurisation et l'optimisation de la prise en charge des patients.

1.2. Développement de la pharmacie clinique en oncologie

La conférence nationale de santé de juillet 1997 aborde l'importance d'offrir aux malades atteints de cancer une prise en charge pluriprofessionnelle concertée afin que chacun ait accès à des soins de qualité et de proximité. Vient ensuite la Circulaire DGS-DH n°98-213 du 24 mars 1998 (6) relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés. C'est alors le début de l'organisation de la cancérologie en France. Parallèlement, la Société Française de

Pharmacie Oncologique (SFPO) est créée, ce qui marque le début de la pharmacie clinique en oncologie. Les objectifs de cette société savante sont de proposer des référentiels de bonne pratique spécialisés en pharmacie oncologique, de développer des programmes multicentriques de recherche et de participer à la formation continue des pharmaciens en oncologie (7).

1.3. De la pharmacie hospitalière à la pharmacie à usage intérieur

Le décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif à la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) (8), décret d'application de la loi du 8 décembre 1992, fixe 8 ans après celle-ci les missions obligatoires et optionnelles des PUI et détaille les tâches à accomplir par le pharmacien hospitalier. Les missions obligatoires de la PUI telles que « La gestion, l'approvisionnement et la dispensation des médicaments (...) ainsi que des dispositifs médicaux stériles ; la réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques et la division des produits officinaux » s'accompagnent ainsi de missions optionnelles comprennent notamment : la réalisation des préparations hospitalières, des préparations des essais cliniques et la stérilisation. Il rend obligatoire, l'application de la circulaire de 1976, à savoir la constitution dans chaque établissement de santé d'un comité du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS). Ce décret souligne que les PUI doivent fonctionner conformément aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH).

Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) publiées en 2007 s'appliquent « à l'ensemble des préparations, notamment magistrales, officinales et hospitalières, réalisées dans les établissements disposant d'une PUI dûment autorisée [...] elles s'appliquent aussi aux préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris la préparation des médicaments expérimentaux » (9).

Les années 2000 sont marquées par un contexte politique et financier visant à maîtriser les dépenses de santé. Le Contrat de Bon Usage (CBU) est mis en place selon le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 (10) afin d'améliorer et de sécuriser le circuit du médicament et de garantir leur bon usage. Cela s'inscrit dans le cadre de la réforme de la tarification à l'activité (T2A). Ce mode de financement des établissements de santé français est issu du plan Hôpital 2007. Le CBU a pour objectif de garantir le bien-fondé des prescriptions. L'activité de la pharmacie clinique est inscrite dans ce cadre d'exigences, le pharmacien devient un des partenaires principaux de ce système réglementaire. Le pharmacien accompagne les décisions thérapeutique afin de favoriser l'utilisation des médicaments et des dispositifs médicaux dans les indications recommandées et d'améliorer la qualité du circuit des produits de santé en limitant les erreurs médicamenteuses.

En réponse à la politique d'amélioration de la qualité des soins et de la prévention de la iatrogénie médicamenteuse, la validation pharmaceutique doit intégrer les propriétés

pharmacologiques des médicaments et la physiopathologie propre à chaque patient. C'est ainsi que se développent les techniques de monitoring pharmaco-thérapeutique des médicaments, l'intégration du pharmacien à l'équipe soignante durant les visites médicales, les conseils aux patients et la détection des interactions médicamenteuses lors de l'analyse des prescriptions. Les interventions pharmaceutiques (IP) qui en découlent peuvent être quantifiées et qualifiées afin de valoriser l'activité de pharmacie clinique grandissante (11). Chaque IP est une proposition de modification de la thérapeutique initiée par le pharmacien. Il existe différentes classifications et codifications de ces IP. Par exemple, la SFPC a développé Act-IP (12), une interface gratuite accessible aux établissements de santé qui permet de standardiser et de valoriser les IP réalisées dans le cadre des activités de pharmacie clinique. Les IP concernant les produits de santé (comme la redondance pharmaco-thérapeutique, le non-respect des consensus et les interactions médicamenteuses) (13) sont codifiées et enregistrées.

1.4. Pharmacie clinique et plan cancer

Le premier Plan Cancer est un grand bouleversement dans l'organisation de la cancérologie en France. Il fait suite à l'identification de problèmes dans l'organisation de la prise en charge des patients atteints d'un cancer.

Le premier plan cancer a pour objectif de prévenir et de dépister les cancers, de soigner avec des équipements de qualité et des traitements innovants, d'accompagner les patients atteints de cancer en coordonnant les soins, ainsi que de comprendre et d'améliorer les connaissances scientifiques. L'objectif du plan est de diminuer la mortalité par cancer de 20%. Ce premier plan crée aussi l'Institut National du Cancer (INCa). Ce plan est la clé d'une meilleure coordination de l'ensemble des intervenants de la lutte contre le cancer (14).

1.5. Pharmacie clinique et RETEX

L'arrêté RETEX du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé (15), traite la gestion des risques pour une prise en charge la plus efficace possible. L'article 8 insiste sur l'étude des risques encourus par les patients lors de la prise en charge médicamenteuse : « cette étude porte à minima sur les risques pouvant aboutir à un événement indésirable, à une erreur médicamenteuse ou un dysfonctionnement à chaque étape de : la prescription, la dispensation, la préparation, l'approvisionnement, la détention et le stockage, le transport, l'information du patient, l'administration, la surveillance du patient. Cette étude doit comprendre les dispositions prises pour réduire les événements jugés évitables. » Cette organisation doit permettre la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse et le pharmacien a un rôle clé dans la prévention des effets indésirables, la détection des interactions médicamenteuses, ou des erreurs d'administration. Des réunions pluriprofessionnelles permettent par exemple l'évaluation

du risque *a priori* de la prise en charge médicamenteuse des patients, à l'aide de l'outil Excel développé par l'ANAP (Agence Nationale d'Appui à la Performance) dénommé Inter-DIAG.

1.6. Pharmacie clinique, CBU et CAQES

Chronologiquement, arrive ensuite un autre CBU (2014-2018) visant à harmoniser les nouvelles réglementations existantes concernant la prise en charge médicamenteuse et les règles de prescription. Il aborde également la notion d'informatisation du circuit du médicament. « L'analyse pharmaceutique comprenant l'analyse réglementaire et l'analyse pharmaco-thérapeutique de la prescription complète, par du personnel formé, doit porter en priorité : sur les patients recevant un médicament à risque, sur les patients à risque, s'appuyer sur des données récentes et facilement accessibles au pharmacien (a minima : poids, taille, clairance de la créatinine, INR (International Normalized Ratio) si prescription d'antivitamine K), s'appuyer sur des données cliniques (allergie, ...), être en lien avec une base de données certifiée par la Haute Autorité de Santé (HAS). L'émission d'avis pharmaceutiques est faite avec compétence et discernement et ces avis sont pris en compte par les prescripteurs. L'établissement permet l'accès au dossier pharmaceutique, au Dossier Médical Partagé (DMP) et à tout autre dossier permettant aux professionnels autorisés d'accéder aux informations nécessaires dans l'exercice de leur art, notamment l'historique médicamenteux du patient. »

L'article 81 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2016 crée le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES). Il permet de fusionner les mesures existantes entre les agences régionales de santé (ARS), l'assurance maladie et les établissements de santé. Le but de ce contrat est d'améliorer les pratiques en matière de régulation des prescriptions médicamenteuses et dispositifs médicaux, la pertinence et la sécurité des soins.

1.7. Pharmacie clinique et Groupement Hospitalier de Territoire

L'ordonnance PUI 2016 redéfinit ensuite les missions de la PUI au sein d'un établissement de santé, intégré dans un groupement hospitalier de territoire (GHT) : « Les pharmacies à usage intérieur répondent aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge par l'établissement, service ou organisme dont elles relèvent, ou au sein d'un groupement hospitalier de territoire ou d'un groupement de coopération sanitaire dans lequel elles ont été constituées. » de plus, la pharmacie clinique devient une mission importante de la PUI : « De mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins mentionnée et en y associant le patient. » (16)

1.8. Pharmacie clinique et analyse pharmaceutique

En septembre 2012 la SFPC distingue trois niveaux d'analyse pharmaceutique des prescriptions (17) :

- Le niveau 1 est une revue des prescriptions avec une analyse pharmacologique minimale
- Le niveau 2 est une revue des thérapeutiques avec une analyse pharmacologique adaptée à la physiopathologie du patient
- Le niveau 3 est un suivi pharmaceutique

Depuis l'année 2012, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) soutient en outre le développement de la conciliation médicamenteuse qui devient un axe fort au sein des missions de pharmacie clinique. Selon la HAS, « la conciliation des traitements médicamenteux est une démarche de prévention et d'interception des erreurs médicamenteuses visant à garantir la continuité de la prise en charge médicamenteuse du patient dans son parcours de soins » (18).

1.9. Pharmacie clinique et pharmaciens spécialisés en oncologie

En octobre 2012, la SFPO publie des recommandations sur l'adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique. Elle définit la notion du pharmacien spécialisé en oncologie « acteur de la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients atteints de cancer aussi bien sur le plan pharmacotechnique que clinique. Sa responsabilité concerne l'analyse de la prescription exhaustive dont le respect du bon usage, mais aussi le suivi de l'administration du médicament. Il doit être un partenaire privilégié des équipes médicales et paramédicales dans la prise en charge du patient atteint de cancer. Ses compétences doivent porter sur les traitements anticancéreux comme sur les médicaments de support. Le pharmacien oncologue doit s'impliquer de la décision thérapeutique initiale aux traitements palliatifs » (19).

Le deuxième (2009-2013) et troisième (2014-2019) plan cancer, actualisent les organisations mises en place avec les nouvelles avancées scientifiques, juridiques et administratives. Les principaux objectifs sont d'améliorer la coordination ville hôpital, le dialogue entre les professionnels de santé et de sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales : « Les équipes hospitalières médicales et pharmaciennes doivent développer une capacité de suivi et un rôle d'appui aux professionnels de ville sur ce point. Il paraît également important de ménager, autour de la phase d'initiation du traitement, une phase de suivi par l'équipe hospitalière permettant de mieux identifier et gérer les effets secondaires de ces traitements. » (20)

Ainsi, la pharmacie clinique s'est développée au cours du temps et a, en parallèle, été intégrée à l'évolution de la pharmacie hospitalière. Cette activité continue de se développer notamment dans le domaine de l'oncologie. Qu'en est-il en pratique ? Et qu'en est-il plus particulièrement de la pharmacie clinique en oncologie pédiatrique ?

Dans le domaine de l'oncologie, le pharmacien doit mener conjointement l'activité de préparation des chimiothérapies et l'analyse pharmaceutique de ces prescriptions. Ces activités sont, comme évoqué précédemment, régies par la réglementation ainsi que les contrats de bon usage. En 2014, l'étude IMPACTO (21) met en évidence l'importance de l'implication des pharmaciens dans les activités de pharmacie clinique en oncologie. Une cartographie de ces activités a été réalisée à partir d'un questionnaire proposé à cent-sept centres en France. « Plus de 95 % de ces centres utilisent un système informatique de prescription et 52 % d'entre eux soumettent le référencement des nouveaux médicaments à une analyse d'intérêt par le Comité du médicament. L'analyse des prescriptions permet de relever des erreurs dans environ 2 % des prescriptions. Dans 46 % des centres, les pharmaciens participent aux Réunions de concertation pluriprofessionnelles. Dans 24 % des centres, ce sont les pharmaciens seniors qui y participent, dans 9 % les pharmaciens juniors et dans 23 % les deux catégories. Cette participation permet d'anticiper les modifications des protocoles et leur thésaurisation dans les logiciels par exemple ainsi que les demandes d'Autorisation temporaire d'Utilisation (ATU). Quarante-deux pour cent des pharmaciens seniors déclarent attirer l'attention du staff médical sur le niveau de preuves limité et les risques de non financement de prescriptions hors groupe 1 et 2 (AMM et protocole temporaires d'utilisation) conduisant dans 40 % des cas à la modification des prescriptions initiales. Ce taux d'intervention est de 64 % pour les juniors qui n'obtiennent une modification de prescription que dans 10 % des situations. Cette étude souligne le rôle de l'expertise pharmaceutique dans l'analyse a priori et a posteriori des prescriptions de chimiothérapies. Cette cartographie doit être complétée par une analyse prospective de la mesure d'impact clinique et médico-économique de ces interventions. » (21)

En pratique, on relève souvent une dissociation des supports de prescription de la chimiothérapie du reste de la prescription (soins de support ou médicaments de soins courants). Il peut en découler une dissociation de la validation pharmaceutique de la prescription de la chimiothérapie et de la validation pharmaceutique du reste de la prescription. Cette difficulté est souvent liée à la coexistence de plusieurs logiciels d'aide à la prescription plus ou moins spécialisés dans différents domaines thérapeutiques et qui ne communiquent pas nécessairement bien entre eux. L'accès synoptique à l'ensemble des données patients s'en trouve donc souvent délicat. Le corolaire est la difficulté pour optimiser l'affectation des moyens humains et répartir la charge de travail afin de réaliser ces missions de plus en plus spécifiques et développées dans chacun des domaines de la thérapeutique. Il peut donc exister parfois un décalage entre les recommandations des sociétés savantes et la pratique quotidienne.

2. Place et intérêt de la pharmacie clinique pour répondre aux spécificités de la population pédiatrique

2.1. Particularités pharmacocinétiques de la population pédiatrique

Les enfants ne sont pas des adultes « en miniature » (22). Les « enfants » constituent une population hétérogène à risque spécifique. De nombreuses différences pharmacocinétiques sont décrites et affectent l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments (23). Ces différences ont un impact considérable à prendre en compte à l'initiation et lors du suivi de chaque traitement.

Il est nécessaire de classer la population pédiatrique afin de fournir une base pour réfléchir à la conception des études chez ces patients. La classification doit prendre en considération la biologie du développement ainsi que la pharmacologie. Les âges sont définis en jours, mois ou années (24) :

- Prématurés, nouveau-né avant terme avec un âge gestationnel inférieur à 37 semaines : « survie »
- Nouveau-né à terme jusqu'à 28 jours : immaturité du système immunitaire, de la barrière hémato-encéphalique et une absorption orale erratique
- Nourrisson et petit enfant de 28 jours à 23 mois : maturation rapide du SNC, développement du système immunitaire et croissance rapide
- Enfant de 2 à 11 ans : maturation hépatique et rénale, développement psychomoteur
- Adolescent de 12 à 16 ans : maturation sexuelle, cognitive et émotionnelle, influence de l'imprégnation hormonale.

2.1.1. Absorption

L'absorption est le passage d'un médicament dans la circulation sanguine à partir de son site d'administration. La voie d'abord influence cette première phase. En effet, l'absorption orale est influencée par le pH gastro-intestinal qui est plus élevé chez les nouveaux nés (pH de 4) ; cela est expliqué par de plus faibles sécrétions gastriques. Ces variations de pH influencent la fraction ionisée des médicaments et donc leur absorption. La sécrétion d'acide chlorhydrique sera équivalente à celle d'un adulte vers l'âge de 3 ans. De plus, la vidange gastrique et le péristaltisme sont plus lents chez les nouveaux nés. Ensuite, les mécanismes de transport actif et passif au niveau intestinal ont été peu étudiés chez l'enfant, une étude a cependant estimé que ce processus deviendrait mature vers l'âge de 4 mois (25). Les enzymes du métabolisme intestinal et les transporteurs d'efflux ne sont pas complètement matures à la naissance (26).

L'absorption percutanée est quant à elle, majorée chez les enfants. Le rapport de la surface corporelle sur la masse corporelle est plus important que chez l'adulte (27) et

l'épiderme est plus hydraté (28). L'administration de médicaments par voie cutanée doit donc s'effectuer avec précaution afin d'éviter des surdosages liés à des passages systémiques plus importants par la voie transcutanée.

2.1.2. Distribution

La distribution du médicament dans l'organisme à partir du sang est modifiée chez l'enfant. Tout d'abord, le rapport eau sur graisse est plus important chez les nouveaux nés et les nourrissons (29). Le volume de distribution d'un médicament dans l'organisme d'un enfant est donc parfois plus élevé que chez un adulte pour les médicaments hydrophiles.

De plus, la quantité totale de protéines comme l'albumine, est plus faible chez cette population, il y a donc une augmentation de la fraction libre de certains médicaments. Or, souvent, seule la forme libre du médicament est « active » et peut diffuser aux niveaux des tissus cibles, cet effet peut être à l'origine d'un surdosage (30).

Ainsi, dans la population pédiatrique il y a une variation importante de la répartition dans les différents compartiments car les volumes d'eau totale et extracellulaire sont augmentés, le volume de distribution (Vd) est donc modifié. De plus, la concentration plasmatique d'albumine étant plus faible que chez l'adulte, il est nécessaire d'adapter la posologie de certains médicaments. La barrière hémato-encéphalique est immature chez le nouveau-né, ce qui peut faciliter la diffusion des médicaments dans le système nerveux central (SNC), et s'accompagner d'un risque accru de toxicité neurologique.

2.1.3. Métabolisme

La biotransformation du médicament dans l'organisme est fonction de systèmes enzymatiques dont la maturité évolue en fonction de l'âge. Tant que ces enzymes ne sont pas matures, il y a une diminution de la clairance avec une augmentation du temps de demi-vie du médicament dans l'organisme (22). Les enzymes de la phase I (31) (métabolisme avec les cytochromes) et de la phase II (32) (comme la glucurono-conjugaison) sont touchées par des modifications importantes au cours de la vie.

Chez le nouveau-né, le foie est immature, la demi-vie d'élimination des médicaments est donc augmentée pour tous les médicaments métabolisés par le foie. Les posologies unitaires rapportées au poids sont donc inférieures à celles de l'adulte.

Chez le nourrisson, les capacités métaboliques sont plus importantes que chez l'adulte pour certains médicaments, ainsi une diminution de la demi-vie d'élimination peut être constatée, ce qui nécessite parfois un rapprochement des doses unitaires.

Par exemple, la phénytoïne métabolisée principalement par les cytochromes (CYP) 2C9 et 2C19 a un temps de demi-vie de 75 heures chez un prématuré, de 20 heures chez un nouveau-né à terme et de 10 à 15 heures chez l'enfant et chez l'adulte. Le Midazolam quant à lui a un temps de demi-vie de 6 à 12 heures chez un nouveau né, d'environ une

heure chez un enfant et de 1.5 à 3.5 heures chez l'adulte car il est principalement métabolisé par le CYP3A4. Ainsi, les enzymes et notamment les cytochromes ne sont pas tous matures au même moment de la vie, les temps de demi-vie des médicaments peuvent donc considérablement varier en fonction de l'âge.

2.1.4. Elimination

Les métabolites des médicaments sont éliminés en premier lieu par la bile ou les reins. L'élimination hépatique est l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire. Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être réabsorbé : c'est le cycle entéro-hépatique. Ce qui n'est pas réabsorbé se retrouve dans les selles.

L'élimination rénale des médicaments est dépendante de la maturation du processus de filtration glomérulaire qui s'effectue entre la 9^{ème} et la 36^{ème} semaine de gestation (22). Chez le nouveau-né, la filtration glomérulaire équivaut à 30 % de celle de l'adulte. Elle est normale vers trois mois. Le taux de filtration glomérulaire ainsi que la sécrétion tubulaire évoluent durant la première année de vie (33). Le rein étant immature, tous les médicaments à élimination urinaire s'accumulent dans l'organisme ce qui s'accompagne d'un risque d'intoxication avec par exemple les aminoglycosides (Gentalline[®]), les céphalosporines, la digitaline (digitoxine), le furosémide (Lasilix[®])...

La formule de Schwartz permet de calculer la clairance de la créatinine en pédiatrie. Chez un nouveau-né la norme est de 2-4 mL/min/1.73m² et les valeurs de 100-120 mL/min/1.73m² seront atteintes vers l'âge de un an (33).

La formule de Schwartz est : $CL = k \times T / \text{Créat}$

- CL : clairance en mL/min
- T : taille en cm
- Créat : créatininémie en mg/dL
- k : constante qui varie en fonction de l'âge :
 - Nourrissons de moins d'un an et de poids < 2,5 Kg ==> k = 0,33
 - Nourrissons de moins d'un an ==> k = 0,45
 - Enfant de 2 à 13 ==> k = 0,55
 - Adolescente (Femme) ==> k = 0,55
 - Adolescent (Homme) ==> k = 0,7

L'élimination des médicaments chez les enfants est donc différente par rapport à celle des adultes, un risque d'accumulation du médicament avec majoration des effets indésirables et la survenue d'une toxicité sont donc à surveiller.

2.1.5. Posologie en onco-pédiatrie

La dose des médicaments cytotoxiques est calculée en fonction du poids ou de la surface corporelle. Ces traitements à index thérapeutique étroit, doivent être prescrits à la posologie optimale afin d'éviter un sous-dosage qui pourrait être responsable d'inefficacité et de mauvais contrôle de la maladie ou un surdosage qui pourrait mettre en jeu le pronostic vital et contribuer au non-contrôle de la maladie à cause de retards imposés par les toxicités aiguës et chroniques.

Par ailleurs, les enfants présentent une meilleure tolérance vis-à-vis des traitements cytotoxiques (34), ainsi la dose administrée peut parfois être proportionnellement plus élevée que chez l'adulte. Par ailleurs, les tumeurs pédiatriques sont souvent plus chimio sensibles. Chez les nouveau-nés, l'activité des CYP est parfois inférieure à celle de l'adulte, ainsi la clairance diminue et la demi-vie augmente, il est donc important de diminuer la dose à administrer car il y a un risque accru d'accumulation ou d'intoxication (23). Chez l'enfant, l'activité de certains CYP est supérieure à celle d'un adulte ainsi la clairance augmente et la demi-vie diminue, il est donc important d'augmenter la dose à administrer car il y a un risque de sous-dosage (23).

La meilleure méthode pour calculer la dose des médicaments est basée sur l'évaluation de la surface corporelle chez les enfants. Pour les enfants de moins de 1 an ou pesant moins de 10 kg la méthode utilisée fait toujours débat. Les doses utilisées pour les molécules de chimiothérapie diffèrent donc en fonction des recommandations propres à chaque protocole thérapeutique.

2.2. Particularités pharmacodynamiques de la population pédiatrique

La pharmacodynamie décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme. C'est l'étude détaillée de l'interaction entre la substance active et sa cible. De cette réponse découlent les effets thérapeutiques recherchés ainsi que les effets indésirables. D'où la notion de bénéfice et de risque à évaluer lors de l'instauration d'un traitement désiré efficace. La modification des propriétés pharmacocinétiques chez l'enfant a des conséquences sur les propriétés pharmacodynamiques (35) et notamment sur les posologies recommandées en fonction des différentes indications.

En outre, chez le prématuré et le nouveau-né les récepteurs sont immatures au niveau de tous les organes. Les réponses aux médicaments peuvent donc être différentes de celles d'un enfant et d'un adulte. Il est nécessaire de prendre en compte le retentissement chez le nouveau-né de l'administration de médicaments en fin de grossesse. Les benzodiazépines (Valium®) peuvent quant à elles provoquer des troubles de la succion, des apnées ou une hypotonie. Les bêtabloquants peuvent provoquer une hypoglycémie ou une bradycardie.

Certains effets indésirables sont ainsi particuliers à l'enfant, tels que le retard de croissance avec les corticoïdes, ou l'hypoplasie et la dyschromie dentaire avec des

tétracyclines, ou encore les douleurs articulaires, voire des lésions des cartilages de croissance, provoqués par les quinolones.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, il est aussi important de tenir compte de l'augmentation du Vd chez les nouveau-nés pour les médicaments hydrophiles, cela implique que pour certains médicaments (par exemple les aminosides ou les pénicillines) la concentration plasmatique sera plus faible et qu'il est parfois nécessaire d'augmenter la dose de charge (23). La diminution de l'albumine influence aussi la liaison aux protéines plasmatiques et augmente la fraction libre des médicaments particulièrement chez les nouveau-nés, la prescription des médicaments à marge thérapeutique étroite doit donc être scrupuleusement surveillée. La perméabilité de la barrière hémato encéphalique (BHE) chez les nouveau-nés et les enfants est augmentée car l'expression de la glycoprotéine P (PGP) est diminuée alors que la densité des pores et le flux sanguin sont plus importants (23).

2.3. Modalités d'administration spécifiques à la population pédiatrique

Le choix de la forme galénique est un point essentiel en pédiatrie puisqu'il conditionne l'administration du médicament et l'efficacité du traitement. L'Autorisation de Mise sur le Marché pour les formes orales solides n'est souvent octroyée que pour les enfants de plus de 6 ans. Il est parfois problématique de trouver une forme orale adaptée pour les enfants de moins de 6 ans, et les spécialités disponibles adaptées à cette tranche d'âge font souvent défaut. La prise en charge de ces enfants peut donc s'avérer délicate. Le pharmacien doit fréquemment mettre en œuvre la fabrication de préparations magistrales non stériles, basées sur une documentation scientifique incomplète et variable (22) et doit évaluer les conditions optimales de conservation. De plus, la consistance et le goût du médicament sont des paramètres importants pouvant ou non favoriser l'administration du médicament. La voie intra-rectale est parfois un des moyens pour que le médicament soit administré lorsque la collaboration de l'enfant est compliquée et il faut tenir compte de la quantité souvent régurgitée.

Toutes ces particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que les modalités d'administration font de la population pédiatrique un groupe à risque reconnu par le NPSA (National Patient Safety Agency), qui implique pour le pharmacien de jouer un rôle crucial pour favoriser la sécurité et l'efficacité de la prise en charge médicamenteuse des enfants. Le pharmacien devra ainsi recourir tant à ses compétences en terme de pharmacie clinique que de pharmacotechnie.

2.4. Un risque médicamenteux supérieur dans la population pédiatrique ?

Des conventions relatives aux droits (36) de l'enfant ont contribué à la réflexion concernant l'encadrement approprié de la recherche clinique en pédiatrie (37). Cette convention confirme la nécessité d'impliquer, selon les tranches d'âges et les aspects pratiques applicables, les enfants dans le consentement donné à la participation à la recherche clinique. Peu d'essais cliniques étudient l'efficacité et le profil d'effets indésirables des médicaments en pédiatrie. Les médicaments sont souvent administrés hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par extrapolation des données obtenues chez l'adulte . Or certaines maladies sont spécifiques aux enfants qui constituent en outre, comme nous l'avons vu, une population large et diversifiée dont la réponse au traitement peut varier très significativement en fonction de l'âge.

2.4.1. Comment évaluer le profil d'effets indésirables en pédiatrie ?

La réglementation européenne de 2007 a évoqué de manière spécifique l'évaluation de la sécurité des médicaments en pédiatrie (38).

La difficulté est de pouvoir identifier les effets indésirables des médicaments chez les enfants et notamment les effets indésirables graves c'est-à-dire ceux susceptibles de menacer le pronostic vital, d'entraîner une invalidité ou une incapacité importante ou de prolonger une hospitalisation (39). Certains effets indésirables notamment relatifs à la croissance, peuvent ne pas se manifester au cours des essais cliniques et se révèlent parfois des années plus tard. La pharmacovigilance a donc une place prépondérante afin d'évaluer le profil d'effets indésirables des médicaments dans cette population. Les déclarations spontanées sont enregistrées dans des bases de données communes et sont d'une grande utilité surtout lorsque les médicaments sont rarement utilisés. Le Programme international de pharmacovigilance est créé par l'OMS en 1968 (40). Cela permet une collaboration dans le cadre de la surveillance et de la sécurité des médicaments. Les centres nationaux de pharmacovigilance des Etats Membres de l'organisation mondiale de la Santé (OMS) sont responsables d'envoyer des rapports à la base de données ICSR (Individual Case Safety Report) notamment sur l'identification et l'analyse des signaux de nouveaux effets indésirables. Cette base de données est gérée par l'Uppsala Monitoring Centre (UMC) qui collecte, évalue et communique les informations aux pays membres.

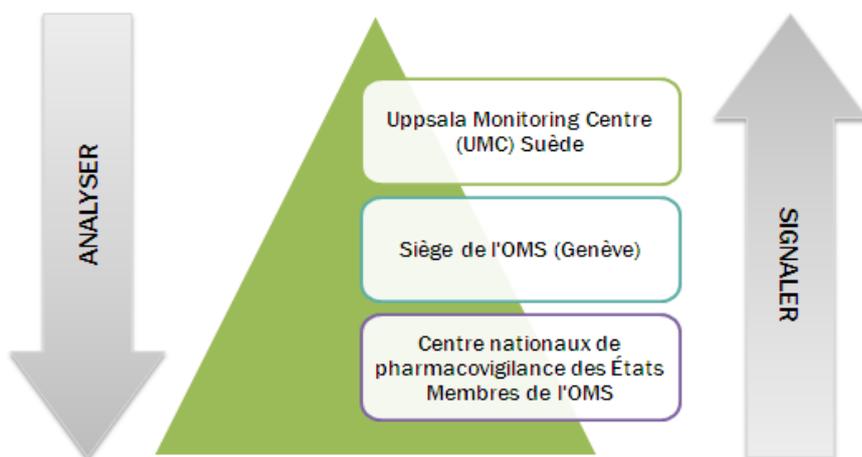


Figure 1 : Fonctionnement du programme international de pharmacovigilance de l'OMS (40)

En France, le système national de pharmacovigilance est composé de 31 centres régionaux. Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont coordonnés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), qui est l'une de leurs tutelles. L'autre est représentée par les Agences régionales de santé (ARS). Les CRPV sont implantés dans des établissements publics de santé (centre hospitalo-universitaire ou CHU) et dirigés par un médecin pharmacologue (41).

Une sous notification (42) des effets indésirables est cependant souvent relevée et peut s'expliquer par un manque de temps des professionnels de santé et par le fait que le lien n'est pas forcément établi entre l'effet et le médicament ou même par crainte de déclarer alors que la prescription était réalisée hors cadre de l'AMM.

2.4.2. Le profil d'effets indésirables est-il différent de chez l'adulte ?

Les enfants peuvent avoir un volume de distribution augmenté et donc une dose unitaire rapportée au poids qui est plus élevée que chez l'adulte, une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques, l'immatunité de certains systèmes enzymatiques (immatunité métabolique) et une clairance réduite ou augmentée qui allonge ou réduit la demi-vie de nombreux médicaments... Autant de paramètres pharmacocinétiques laissant supposer que le profil d'effets indésirables des médicaments chez l'enfant est différent de celui de l'adulte.

2.4.3. Les effets indésirables sont-ils plus fréquents en pédiatrie ?

Théoriquement, les effets indésirables chez l'enfant seraient plus fréquents que chez l'adulte car ils sont traités avec des médicaments pas toujours évalués de manière exhaustive et les données sont extrapolées de l'adulte. En effet, dans l'Union Européenne, 50% des médicaments n'ont été évalués que chez les adultes et même parfois pour une autre maladie (43). Très peu de médicaments sont disponibles avec une AMM pédiatrique. Les nombreuses prescriptions hors AMM augmentent le risque d'erreur, car les posologies sont

définies de manière empirique et la forme galénique est peu souvent adaptée à l'âge. Le déconditionnement des formes médicamenteuses adultes est souvent nécessaire afin d'adapter la dose à l'enfant, cela peut être source d'imprécision de la dose et d'erreur de préparation. De plus, les posologies sont souvent définies en fonction du poids, de l'âge ou de la surface corporelle, nécessitant des nombreux calculs, ce qui multiplie le risque d'erreur de dose. En pédiatrie, l'erreur de facteur 10 est très fréquente, l'ANSM a écrit des précautions d'emploi et des recommandations d'utilisation concernant les pompes à perfusion et les pousse-seringues en pédiatrie et en néonatalogie : « En pédiatrie, la programmation d'un débit horaire comportant un chiffre après la virgule pour l'administration de nutriments ne se justifie pas et est une source d'erreur supplémentaire de programmation (par confusion entre les chiffres des unités et celui des décimales). Il convient donc d'éviter, lorsque cela est possible, la prescription de débits horaires comportant une décimale. En Néonatalogie, l'utilisation de la décimale peut être nécessaire et indispensable en raison des contraintes d'apports parentéraux lors de la prise en charge de nouveau-nés à terme ou prématurés. » (44)

Ces erreurs de doses sont d'autant plus graves pour les médicaments à marge thérapeutique étroite ou administré en intraveineux. En effet, certains accidents sont propres à la voie d'administration. Les médicaments injectables chez les enfants présentent un risque de préparation plus élevé que chez les adultes, souvent en raison de la nécessité d'utiliser une petite fraction du flacon et avec le recours fréquent aux calculs de proportionnalité. Le résumé des caractéristiques du produit à administrer en intraveineux ne fournit pas suffisamment d'informations techniques pour favoriser une utilisation sûre des médicaments injectables pour la population pédiatrique. Il faut aussi prendre en considération le volume mort des dispositifs de perfusion qui peut avoir un impact considérable en pédiatrie et modifier la dose administrée à l'enfant. Les formes solides, telles que les comprimés ou les gélules, sont souvent interdites avant l'âge de 6 ans pour éviter le risque de fausse route.

Néanmoins, le profil d'effets indésirables des médicaments est souvent favorisé chez l'enfant car moins polymédiqué que l'adulte et présente souvent moins de comorbidités (45). Les effets indésirables médicamenteux varient en fonction de l'âge, des conditions socioéconomiques et du terrain physiopathologique de l'enfant. Les plus fréquents sont ceux liés au site d'administration, aux manifestations dermatologiques, aux signes digestifs ou neuropsychiatriques. Une étude française en médecine de ville a montré un risque accru d'effets indésirables pour les médicaments prescrits hors AMM chez les enfants par rapport à ceux dotés d'une AMM pédiatrique (2% vs 1.4% [RR 3.44 (1.26-9.4)] (46).

Alors, que chez l'adulte la prescription hors AMM est aussi un facteur de risque mais moins important (0.31 vs 1.52 RR 1.52 [1.37-1.68] (47).

PARTIE II : L'identification de besoins spécifiques

1. Objectifs

Les objectifs de ce travail de thèse sont :

- Analyser les erreurs médicamenteuses concernant les chimiothérapies dans le service d'hématologie et de cancérologie pédiatrique du CHU de Bordeaux.
- Identifier les besoins spécifiques de cette unité, en terme de formation ou d'information en lien avec la prise en charge médicamenteuse.
- Répondre à ces besoins spécifiques par l'exercice des missions de pharmacie clinique, dans le but d'optimiser la prise en charge médicamenteuse.

2. Matériel et méthode

2.1. Analyse rétrospective des erreurs médicamenteuses

L'analyse des erreurs médicamenteuses (EM) est effectuée avec des données recueillies à l'aide du logiciel Kaliweb®. L'accès à cette base documentaire interne, disponible sur l'intranet du CHU, permet de répertorier les fiches de déclarations concernant les erreurs médicamenteuses.

Cette étude a été réalisée sur trois ans : années 2017, 2018 et 2019.

Les erreurs médicamenteuses déclarées dans les services d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Bordeaux sont sélectionnées.

Les déclarations des erreurs médicamenteuses concernant les chimiothérapies et immunothérapies sont analysées par année et par thématique de problèmes rencontrés.

L'évolution des résultats est comparée d'une année sur l'autre.

2.2. Questionnaire d'auto-évaluation distribué au sein de l'unité d'onco-hématologie pédiatrique

Un questionnaire relatif aux chimiothérapies et immunothérapies injectables (Voir Annexe 1) est remis aux infirmières et puéricultrices du service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Bordeaux. Il a pour objectif de définir et d'évaluer les besoins spécifiques de ces

soignants par rapport aux difficultés rencontrées lors de l'administration de chimiothérapies administrées en intraveineux (IV).

Le questionnaire s'adresse aux infirmières et puéricultrices diplômées d'état du secteur d'hospitalisation conventionnelle d'onco-hématologie pédiatrique à l'hôpital Pellegrin du CHU de Bordeaux.

La première partie du questionnaire aborde l'ancienneté dans le service, de manière dichotomique (< 1 an ou > 1 an) pour évaluer si c'est un paramètre qui influence les besoins exprimés.

La seconde partie concerne les documents qualifiés se rapportant à l'administration des immunothérapies et chimiothérapies injectables : des questions fermées sont proposées évaluant la connaissance des documents existants, leur accessibilité, leur utilité et leur exhaustivité. Une question s'intéresse aux sources d'informations possibles pour l'administration de ces traitements. Des questions ouvertes sont proposées pour que les soignants qui répondent à l'enquête puissent exprimer des besoins précis.

La troisième partie concerne les problèmes rencontrés avec des chimiothérapies ou immunothérapies injectables lors de l'administration. Les principales chimiothérapies administrées dans le service sont énumérées. Un champ libre est proposé afin de préciser le problème rencontré avec chacune d'entre elles.

La quatrième partie interroge les destinataires du questionnaire à propos des informations complémentaires dont ils ont besoin.

Un champ libre est proposé à la fin du questionnaire pour des commentaires divers.

PARTIE III : L'élaboration d'outils pratiques

Cette partie, présente les résultats obtenus après analyse des erreurs médicamenteuses déclarées ainsi que les outils pratiques élaborés afin de répondre aux besoins spécifiques exprimés par les soignants de cette unité.

1. Echanges pluriprofessionnels

A l'issue de l'analyse des résultats de ce questionnaire, des temps d'échanges informels pluriprofessionnels avec les médecins, les pharmaciens, les internes, les cadres de santé du service, des infirmières diplômées d'état (IDE) et puéricultrices diplômées d'état (PDE) référents ont été organisés. Ils ont visé à identifier les besoins prioritaires et aussi à cibler les actions correctives à mettre en œuvre dans un premier temps.

Après ce premier temps d'échanges, ces entretiens ont été formalisés d'une part sous forme de rencontres avec le corps médical, pour valider le contenu des documents, d'autre part, avec l'encadrement paramédical afin de valider le plan de communication et la diffusion de l'information auprès de l'équipe.

2. Résultats de l'analyse des erreurs médicamenteuses déclarées par les soignants

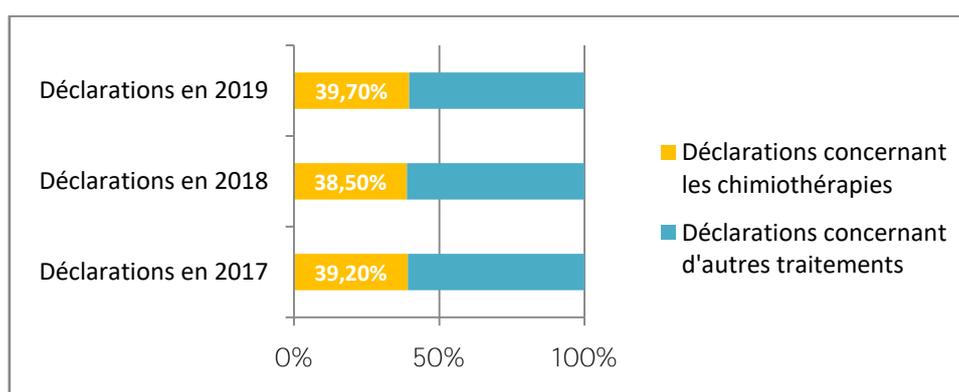


Figure 2 : Répartition année par année de la proportion de déclarations des erreurs médicamenteuses liées aux chimiothérapies

La proportion des erreurs médicamenteuses déclarées qui concernent une chimiothérapie est stable sur les trois années étudiées. Elle se situe autour de 40% des erreurs médicamenteuses déclarées au sein de l'unité.

Nous détaillerons ci-dessous les chimiothérapies impliquées dans les erreurs médicamenteuses déclarées en fonction des années. La légende de chaque diagramme présente les molécules impliquées classées par ordre de fréquence décroissante.

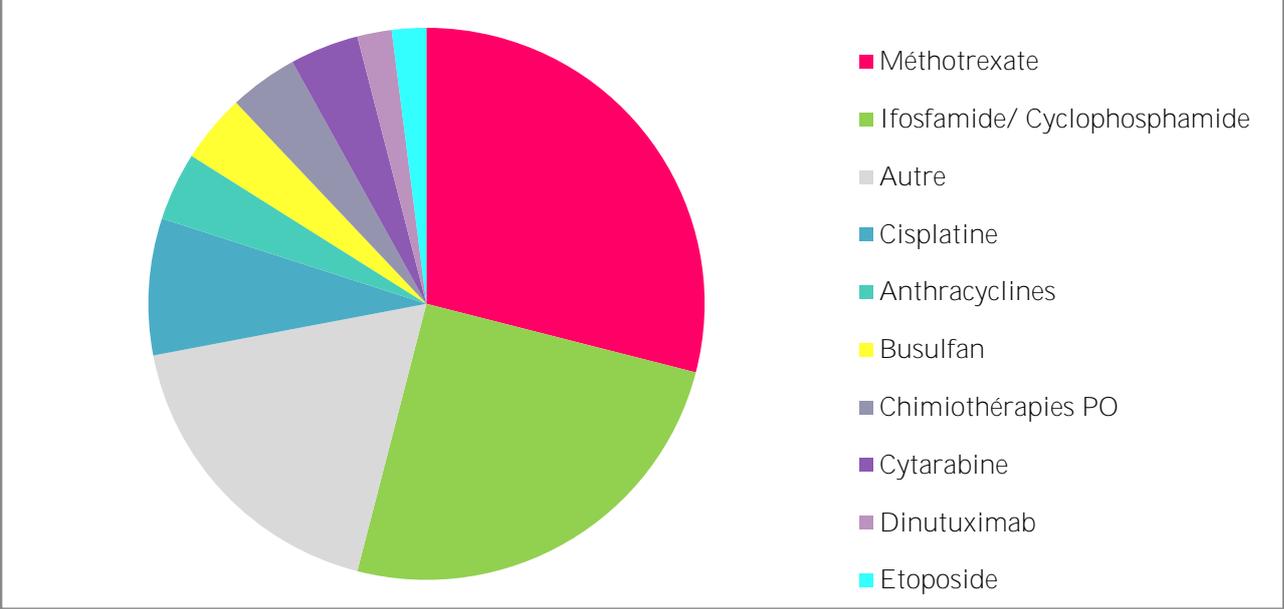


Figure 3 : Chimiothérapies impliquées dans les erreurs médicamenteuses déclarées en 2017

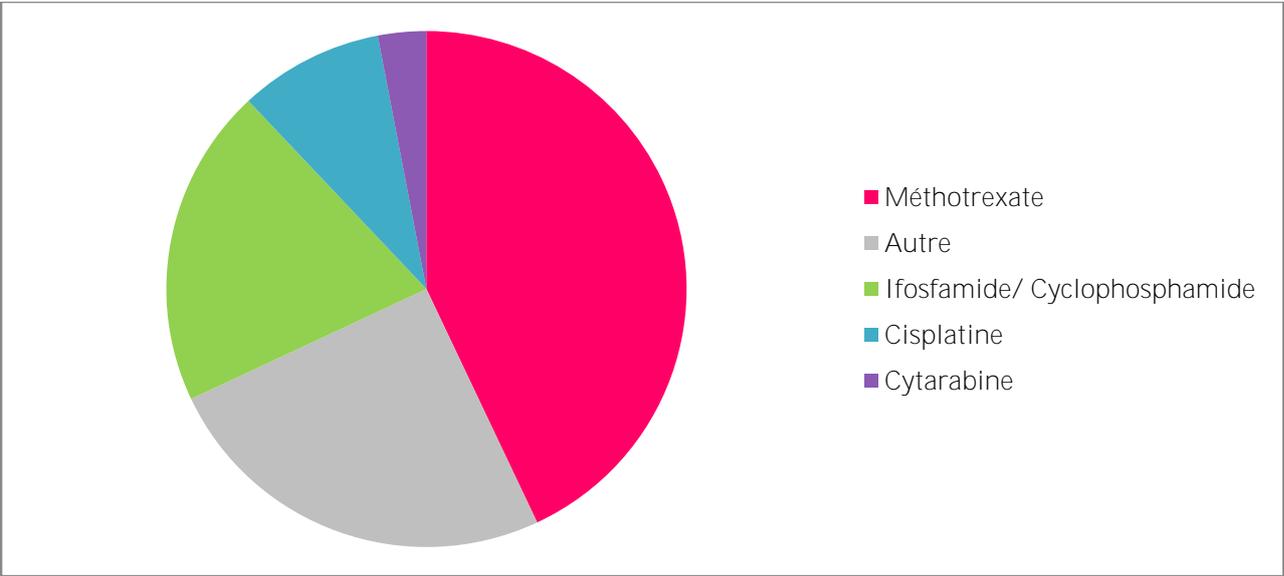


Figure 4 : Chimiothérapies impliquées dans les erreurs médicamenteuses déclarées en 2018

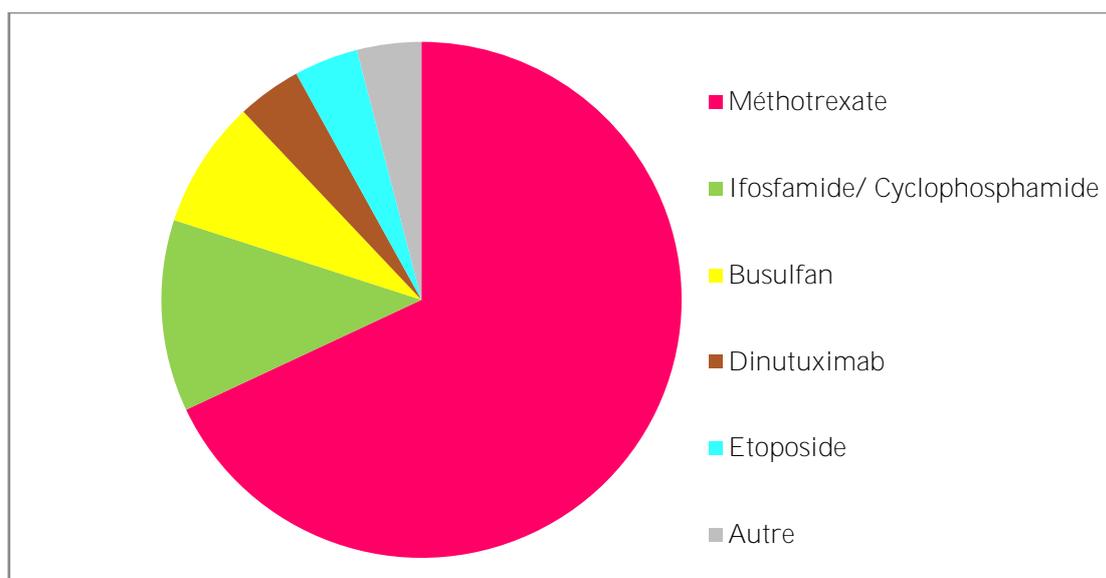


Figure 5 : Chimiothérapies impliquées dans les erreurs médicamenteuses déclarées en 2019

Ensuite, est présentée la typologie des EM concernant les chimiothérapies les plus fréquemment déclarées par les soignants dans le tableau 1. Les erreurs relevant d'une même typologie sont mises en évidence par une couleur individualisée.

Tableau 1 : Typologie des EM concernant les chimiothérapies les plus fréquemment déclarées par les soignants

Erreur de débit ; Erreur concernant le protocole d'hydratation ; Non respect du protocole ; Problème de prescription ; Erreur de pratique.

Chimiothérapies	Types d'EM déclarés
Anthracyclines	Erreur de débit
Cisplatine	Erreur de débit Erreur de dose administrée de Mannitol Non respect du protocole d'hyperhydratation
Cyclophosphamide	Mesna oublié ou non administré, cystite hémorragique
Cytarabine	Erreur de débit Erreur de débit lors de l'hyperhydratation
Ifosfamide	Erreur de débit lors de l'administration du Mesna Oubli d'administration du Mesna Non respect du protocole d'hydratation
Méthotrexate	Oubli d'administration de l'acide folinique Retard d'administration de la première dose d'acide folinique Non respect du protocole d'administration d'acide folinique (temps entre deux administrations)

	<p>Non respect du protocole d'hyperhydratation</p> <p>Oubli de programmation de la pompe de Bicarbonates de Sodium</p> <p>Prescription incomplète concernant la surveillance de la diurèse et la prescription de diurétique</p> <p>Oubli de prélèvement pour doser la méthotrexatémie</p> <p>Oubli de prescription des bolus de bicarbonate en cas de pH urinaire <7</p>
Etoposide	<p>Erreur concernant les modalités de conservation de la chimiothérapie (réfrigérateur au lieu de température ambiante)</p> <p>Poche périmée car inversion des poches de chimiothérapies à administrer</p>
Busulfan	<p>Non respect du protocole, omission d'administration d'une dose de chimiothérapie, lors de conditionnements de greffes</p> <p>Pompe non relancée</p>
Dinutuximab	<p>Matériel non adapté : Oubli d'utilisation d'une tubulure filtrante pour l'administration de l'Anti GD2</p> <p>Problème de débit</p>
Chimio PO	Oubli de prescription
Autre	<p>Erreur de débit</p> <p>Pompe non relancée</p> <p>Non respect du protocole d'hydratation</p> <p>Incohérence entre prescription papier et protocole du logiciel Chimio</p> <p>Volume réel de la chimiothérapie différent du volume indiqué sur la poche</p> <p>Erreur de prescription : taille ou poids erroné</p>

On remarque que les erreurs de débit et les oublis ou erreurs dans les modalités d'administration (prémédication ou hydratation spécifique des différentes molécules cytotoxiques) représentent l'essentiel des erreurs déclarées.

3. Résultats du questionnaire d'auto-évaluation distribué au sein de l'unité d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Bordeaux

La taille de l'échantillon est de 28 personnes. Constitué de 43% d'infirmières diplômées d'état et 57 % de puéricultrices diplômées d'état.

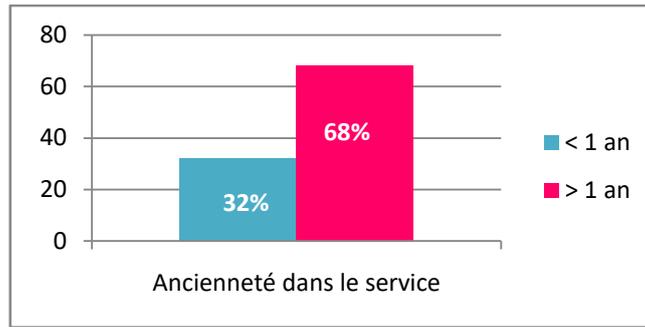


Figure 6 : Ancienneté des PDE et IDE dans l'unité de soin ayant répondu

Environ un tiers de l'effectif à moins de un an d'ancienneté dans le service, ce qui est à souligner.

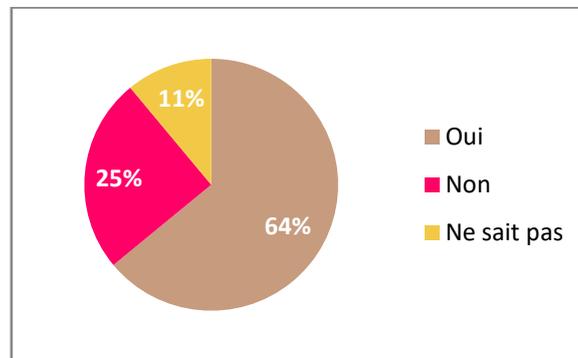


Figure 7 : Connaissance des documents qualité

En ce qui concerne la connaissance des documents qualifiés existants relatifs aux chimiothérapies, 64% des soignants connaissent l'existence de ces documents, 25% affirment qu'ils n'existent pas de documents et 11% ne se prononcent pas.

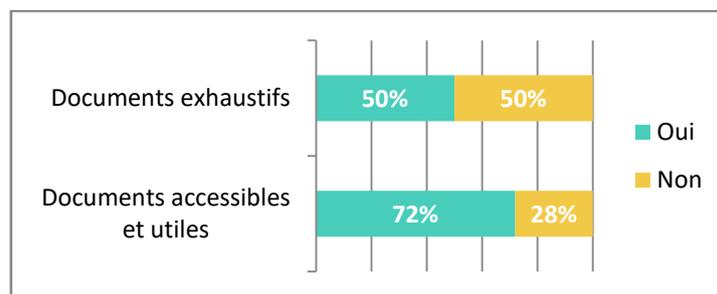


Figure 8 : Exhaustivité, accessibilité et utilité des documents qualité existants

Parmi les soignants qui connaissent l'existence des documents qualifiés proposés dans le service, la moitié d'entre eux sont satisfaits de l'exhaustivité du contenu de ces documents. Et 72% les trouvent accessibles et utiles.

Les informations recherchées par les soignants sont très diversifiées : Elles concernent les interactions médicamenteuses, les effets indésirables, la surveillance lors de l'administration, la toxicité et les mécanismes d'action.

En résumé :

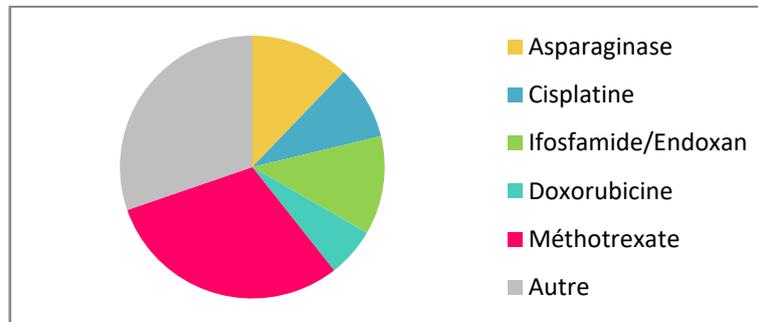


Figure 9 : Chimiothérapies impliquées dans les problématiques soulevées par les IDE et PDE

Selon les résultats du questionnaire, le Méthotrexate, l'Ifosfamide, le Cyclophosphamide, l'Asparaginase, le Cisplatine et la Doxorubicine sont les molécules qui posent régulièrement des problématiques liées en particulier aux modalités d'administrations, au sens large du terme comme nous le verrons plus loin.

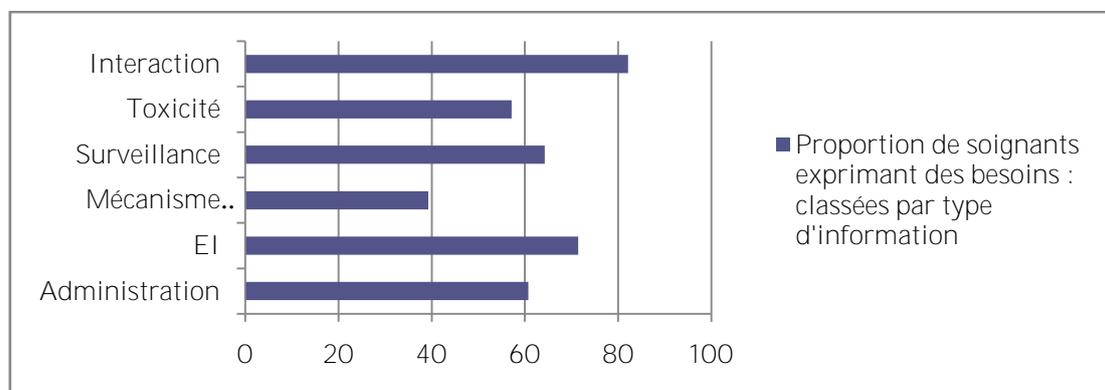


Figure 10 : Besoins spécifiques des soignants concernant les chimiothérapies

Les actions mises en place en réponse à ce questionnaire sont donc la création de fiches pratiques et théoriques concernant ces principales molécules problématiques pour les infirmières et les puéricultrices. Le contenu de ces fiches a donc été élaboré pour répondre spécifiquement aux besoins définis par les soignants. Ces fiches ont ainsi pour but d'être accessibles, synthétiques et visuelles.

4. Réponse aux besoins spécifiques de l'unité de soins :

Création de fiches de chimiothérapies IV

En réponse aux résultats obtenus à l'aide du questionnaire et de l'analyse des erreurs médicamenteuses durant les trois dernières années, des fiches de chimiothérapies IV ont donc été rédigées et présentées à l'équipe médicale et paramédicale. Le contenu de ces fiches a fait l'objet d'une validation médicale et pharmaceutique. Elles sont rédigées à partir d'une synthèse des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de chacune des molécules sélectionnées. L'objectif est de mettre en évidence les points de vigilances propres à chaque chimiothérapie. Des « fiches pratiques » sont destinées aux soignants responsables de l'administration (par exemple pour expliquer des protocoles d'hydratation) et des « fiches théoriques » synthétisent des données plus globales (concernant par exemple les prélèvements biologiques à prescrire, des interactions particulières...). L'objectif de ces supports est donc de transmettre les principales informations nécessaires à l'administration des chimiothérapies sélectionnées à l'aide de fiches synthétiques, accessibles et actualisées.

Les chimiothérapies majoritairement impliquées dans les EM déclarées par les soignants ainsi que celles impliquées dans les problématiques soulevées par les IDE et PDE ont été sélectionnées pour réaliser ces fiches de chimiothérapies IV. Les fiches créées en priorité sont détaillées ci-dessous ; elles concernent le Méthotrexate, l'Ifosfamide, le Cyclophosphamide, l'Asparaginase, le Cisplatine et les anthracyclines.

4.1. Méthotrexate

Qu'est-ce que le Méthotrexate

Le Méthotrexate (MTX) est l'acide 4-amino-10-méthylfolique. C'est un cytostatique de la classe des anti-métabolites. Il appartient à la famille des anti-folates. L'acide folique est une substance indispensable à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Plusieurs réductions permettent de générer de l'acide tétrahydrofolique (THF), qui est un cofacteur indispensable à la synthèse des bases puriques (adénine, guanine) et de la thymidine (base pyrimidique). Les deux enzymes indispensables à cette voie métabolique sont la thymidylate synthase (TS) et la dihydrofolate réductase (DHFR). Le MTX agit en faux substrat, c'est un analogue structural qui inhibe par compétition l'activité de la DHFR induisant une carence en THF. Cela entraîne une carence en nucléotides puriques et en thymidine, et donc une inhibition de la synthèse des acides nucléiques aboutissant à un défaut de synthèse de l'ADN et un blocage du cycle cellulaire en phase S (48).

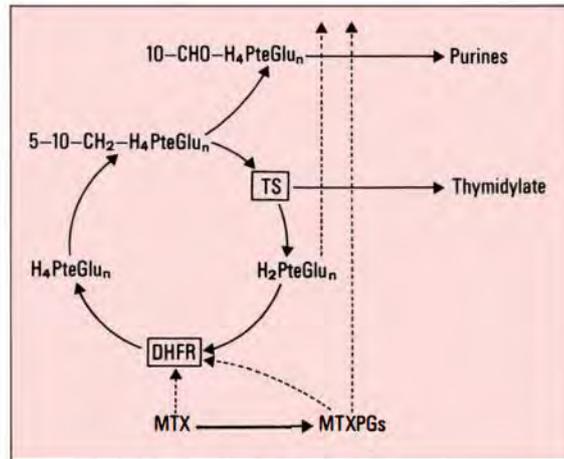


Figure 11 : Mécanisme d'action du Méthotrexate

MTX = Méthotrexate ; MTXPGs = polyglutamates du Méthotrexate ; DHFR = dihydrofolate réductase ; TS = Thymidylate synthase ; H₂PteG₁un ; H₄PteG₁un ; 5- 1 O-CH₂-H₄ PteGiun et 1 O-CHO-H₄PteGiun sont, respectivement, les polyglutamates du dihydrofolate, tétrahydrofolate, méthylènetétrahydrofolate et 1 O-formyltétrahydrofolate. Les lignes pointillées indiquent une inhibition enzymatique.

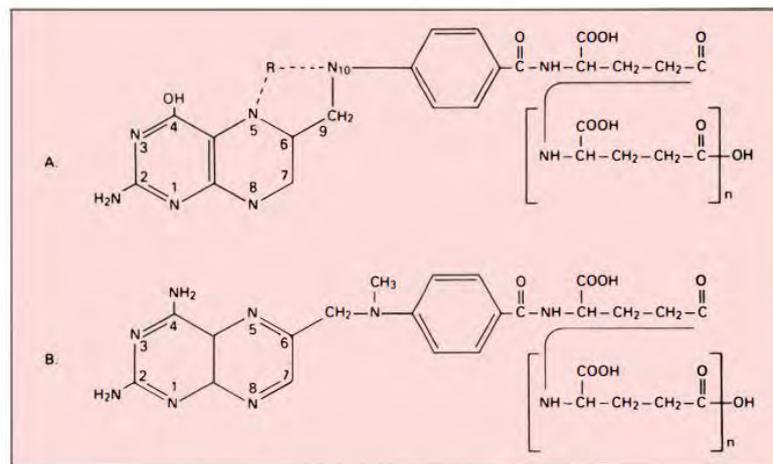


Figure 12 : Structures moléculaires des tétrahydrofolates (A) et du Méthotrexate (B) (49)

Le MTX agit également en inhibant la TS et la DHFR par ses métabolites poly-glutamates.

Par voie orale, une saturation de l'absorption apparaît à des doses supérieures à 30 mg/m². Cette biodisponibilité limitée explique l'utilisation de la voie IV pour des posologies plus élevées.

Environ la moitié du Méthotrexate absorbé est liée aux protéines plasmatiques. Cette liaison est réversible et le Méthotrexate diffuse facilement dans les cellules. Il peut s'accumuler dans le foie, la rate et les reins durant quelques semaines ou quelques mois. Le Méthotrexate passe également dans une moindre mesure dans le liquide céphalo-rachidien.

Le MTX utilise un système de transport transmembranaire actif. Le passage à travers la membrane cellulaire s'effectue en utilisant différentes protéines de transports saturables à hautes concentrations telles que les transporteurs solubles d'anions organiques (OAT), les transporteurs pompes ABC (ATP binding cassette) et les protéines d'efflux MRP (Multidrug Resistance Protein) (50).

La demi-vie est d'environ 3 à 10 heures avec un traitement à faible dose et d'environ 8 à 15 heures avec un traitement à dose élevée. L'élimination du MTX est principalement rénale (60-90% sous forme inchangée). Les mécanismes identifiés sont : la filtration glomérulaire (pour des faibles posologies), la réabsorption par le tubule proximal et la sécrétion tubulaire active (distale et proximale) grâce à différents transporteurs. De nombreux transporteurs sont impliqués dans l'élimination du MTX (OAT, MRP, RFC...) et sont autant de sites d'interactions médicamenteuses potentiels.

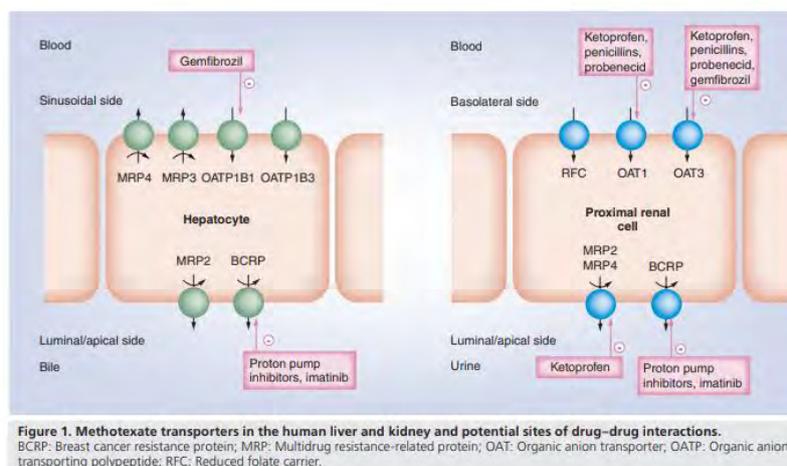


Figure 13 : Les transporteurs hépatiques et rénaux du MTX et les différents sites potentiels d'interactions (51)

Le MTX est à l'origine de nombreuses toxicités qui peuvent engendrer une importante morbi-mortalité. La fréquence et le degré de sévérité des effets indésirables dépendent de la dose administrée, de la durée de l'exposition et du mode d'administration.

Dans 2 à 12% des cas, une toxicité rénale est retrouvée qui retarde l'élimination du MTX et potentialise les autres toxicités (52). Elle se traduit par une nécrose tubulaire aiguë à cause de la cristallisation du MTX. Le risque est d'autant plus important que la concentration plasmatique du MTX est élevée et que le pH urinaire est faible. Cette toxicité est une information importante à rappeler systématiquement lors de chaque cure car elle peut entraîner une insuffisance rénale aiguë (IRA), parfois irréversible. Le MTX peut aussi provoquer des ulcérations superficielles très douloureuses. Ces mucites sont dues à des dommages cellulaires au niveau de cellules à division rapide telles que les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal. La toxicité hépatique du MTX se révèle fréquemment par une cytololyse. La fonction hépatique est à surveiller scrupuleusement chez les enfants ayant des cures de MTX HD. Ainsi, toute cure de MTX HD requiert des

précautions strictes et une surveillance particulière qui ont été mises en exergue sur les fiches.

De manière générale, l'hydratation alcaline, la surveillance de la diurèse, associée aux paramètres cliniques et biologiques ainsi que l'administration de l'acide folinique sont indispensables même si les modalités d'administration varient en fonction des protocoles. Les modalités pratiques de mise en œuvre sont donc détaillées dans les fiches.

Une hyperhydratation alcaline est nécessaire environ 12 heures avant le début de la perfusion de MTX et dure jusqu'à l'élimination de ce dernier, afin d'éviter la toxicité rénale du MTX. En effet, le MTX est un acide faible ($pK_a = 4,8$). Sa solubilité dans l'urine est directement influencée par le pH. Le MTX et son métabolite précipitent dans l'urine acide ($pH < 5,5$). L'augmentation du pH urinaire de 6 à 7 multiplie par un facteur de 5 à 8 la solubilité du MTX et de ses métabolites (52). Une hyperhydratation alcaline d'environ $3L/m^2$ par jour, composée de $1L/m^2$ de bicarbonate de sodium à 1.4% et de $2L/m^2$ de glucose 5% avec 2g/L de chlorure de potassium 10% doit donc être instaurée à chaque cure de MTX HD. Cela permet d'optimiser l'élimination rénale du MTX en augmentant le débit de filtration glomérulaire et d'éviter sa précipitation intra-tubulaire. Le pH urinaire doit être supérieur à 7 avant de débiter la cure de MTX et il est ensuite mesuré à chaque miction. S'il est inférieur à 7, une alcalinisation supplémentaire par bolus de bicarbonate de sodium à 1,4% est prescrite. Une surveillance stricte de l'apport liquidien et des diurèses est recommandée avant, pendant et après l'administration de Méthotrexate.

Compte tenu de son élimination évoquée précédemment, en particulier par sécrétion active au niveau du tubule rénal, le MTX est sujet à de nombreuses interactions pharmacocinétiques. Avant chaque cure de MTX HD, il est indispensable de faire un bilan médicamenteux et d'interrompre les médicaments à risque. Ces derniers doivent être arrêtés avant la cure de MTX, le délai entre la dernière prise et le début de la cure, dépend entre autres, de la demi-vie d'élimination du médicament intercurrent. On considère que la quasi-totalité du médicament (soit 97%) est éliminée au bout de 5 demi-vies (53). Ces traitements peuvent ensuite être repris dès que le Méthotrexate est éliminé. Dans le service d'onco-hématologie pédiatrique, les enfants ayant des cures de MTX HD reçoivent souvent du Triméthoprime – Sulfaméthoxazole (BACTRIM®) en prophylaxie, il y a donc une vigilance particulière avec ce traitement. Les principales interactions impliquent aussi, les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le probénécide, les pénicillines (54) ...

Un suivi pharmacocinétique de la concentration sanguine en Méthotrexate est essentiel pour le suivi de l'élimination et la prévention des toxicités. Les concentrations sériques de MTX sont mesurées en $\mu mol/L$. En fonction des protocoles le dosage de la méthotrexatémie débute 24 heures après le début de l'administration et s'effectue au moins quotidiennement jusqu'à élimination. Il est analysé parallèlement à la valeur de la créatininémie. Pour définir l'élimination du MTX, la valeur de Méthotrexate dans le sang varie en fonction des

protocoles ; par exemple dans le CAALL (protocole français pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë chez l'enfant et l'adolescent) elle doit être inférieure à 0,20 µmol/L (55) alors que dans le protocole Os 2006 (Protocole de traitement des ostéosarcomes de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte), elle doit être inférieure à 0,15 µmol/L (56). Selon la définition du groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et parmi les niveaux de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique (indispensable, fortement recommandé, recommandé, éventuellement utile, restant à évaluer), celui du Méthotrexate est considéré comme « recommandé » (57). Il permet d'analyser la cinétique d'élimination du MTX afin d'adapter les mesures correctives s'il y a un retard d'élimination. Le sauvetage par acide folinique est une des mesures correctives indispensables.

L'acide folinique réduit la toxicité du MTX en reconstituant la réserve cellulaire de folates réduits. En fonction des protocoles, il est administré à partir de 42 heures suivant le début de l'administration du MTX HD dans le CAALL alors que dans le protocole Os 2006, le rescue débute à partir de la 20^{ème} heure. L'acide folinique sera ensuite administré toutes les 6 heures et jusqu'à l'élimination du MTX. Sa posologie sera adaptée en fonction de la méthotrexatémie : des abaques permettent cette adaptation de posologie.

Tableau 2 : Exemple d'abaque permettant l'ajustement des doses d'acide folinique en fonction de la méthotrexatémie dans le protocole CAALL (55)

(T = temps depuis le début de l'administration du méthotrexate ; MTX = méthotrexatémie en moles par litre)

MTX/T	48 H	72 H	96 H	> 96 H
$> 1 \times 10^{-5}$	4 x 50 mg/m ²	4 x 200 mg/m ²	4 x 200 mg/m ²	4 x 200 mg/m ²
$> 5 \times 10^{-6}$	4 x 15 mg/m ²	4 x 100 mg/m ²	4 x 200 mg/m ²	4 x 200 mg/m ²
$> 1 \times 10^{-6}$	4 x 15 mg/m ²	4 x 50 mg/m ²	4 x 100 mg/m ²	4 x 200 mg/m ²
$> 5 \times 10^{-7}$	4 x 15 mg/m ²	4 x 15 mg/m ²	4 x 50 mg/m ²	4 x 100 mg/m ²
$> 2 \times 10^{-7}$	4 x 15 mg/m ²	4 x 15 mg/m ²	4 x 15 mg/m ²	4 x 50 mg/m ²
$\leq 2 \times 10^{-7}$	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg

Comme pour tous les médicaments à marge thérapeutique étroite, une intoxication au MTX est une urgence thérapeutique. Le traitement, le plus récent et le plus spécifique, dans la prise en charge d'une intoxication sévère au MTX, est la carboxypeptidase, commercialisée sous le nom de VORAXASE®. Cet antidote est disponible en France sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. L'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique est conditionnée à l'obtention préalable d'une ATU. Ces dernières sont délivrées par l'ANSM pour favoriser la prise en charge des maladies graves ou rares ; lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ; si l'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en

œuvre du traitement ne peut pas être différée. Il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation : les ATU de cohorte et les ATU nominative. Le VORAXASE® est une ATU nominative, c'est-à-dire que l'autorisation s'adresse à un seul patient nommément désigné ; cela concerne des médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles. Le coût de l'antidote pour un patient s'élever jusqu'à 80 000 euros. L'ATU est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin si la prescription est conforme au référentiel dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient (58). La carboxypeptidase agit en hydrolysant le MTX en acide glutamique et en acide diaminométhylptéroïque (ADAMP), tous deux inactifs et non toxiques. L'administration s'effectue par voie IV (en bolus d'au moins 5 minutes) à une posologie de 50 UI/kg sans dépasser 4000 UI, jusqu'à 96 heures maximum après le début de la cure de MTX. Il est nécessaire d'arrêter les administrations d'acide folinique durant les deux heures qui précèdent et qui suivent l'injection de carboxypeptidase (59). Le Voraxaze® permet une diminution de la concentration plasmatique du MTX d'environ 90 % dans les 15 minutes (60). Dans les 48 heures suivant l'administration de VORAXAZE, il est nécessaire de doser la méthotrexatémie par chromatographie, la méthode immunologique n'est pas adaptée pendant cet intervalle. En effet, l'ADAMP présente une réaction croisée avec le MTX avec la méthode immuno-enzymatique classique pour doser les concentrations sériques de MTX. La présence de ce métabolite peut donc fausser les résultats de méthotrexatémie. Ainsi, après l'administration de l'antidote, seul un dosage réalisé par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) permet de différencier le MTX de l'ADAMP. Dans l'unité de soin d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Bordeaux, des consignes particulières sont à respecter quant aux procédures d'envoi des tubes de prélèvement.

La majorité des intoxications aux MTX-HD sont dues à une dose d'acide folinique inadéquate ou arrêtée trop tôt (60) et aux nombreuses interactions principalement d'ordre pharmacocinétique, faisant intervenir les transporteurs membranaires. Ainsi, la conduite à tenir lors de l'utilisation de MTX HD et les principales informations relatives aux interactions médicamenteuses, aux intoxications, à l'hyperhydratation, au suivi pharmacologique et à la prévention des effets indésirables sont résumées sur les fiches pratique et théorique du MTX-HD.

Outre ces fiches théorique et pratique, une check-list a aussi été mise à disposition des soignants afin de rappeler les principales étapes indispensables à respecter avant la cure (bilan médicamenteux, hyperhydratation, surveillance du pH urinaire et de la diurèse), pendant la cure (rescue acide folinique, méthotrexatémie et créatininémie) et après la cure (sortie autorisée après élimination du MTX et créatininémie normale, reprise des médicaments arrêtés lors de l'induction de la chimiothérapie de MTX HD). Cet outil a également été testé durant 3 mois et un questionnaire de satisfaction a été distribué afin d'évaluer son utilité.



METHOTREXATE HAUTE DOSE (MTX HD)

PHARMACOLOGIE

ANTIMETABOLITE
 Inhibe la synthèse d'acide folinique
 Bloque la synthèse d'ADN et la prolifération cellulaire
 Elimination rénale favorisée en milieu alcalin
 Taux d'élimination fonction des protocoles :
 CAALL : MTX < 0,2 µM
 Os 2006 : MTX < 0,15 µM

BIO

SURVEILLANCE
 NFS - Bilan rénal - Bilan hépatique

INTERACTION

CONTRE INDICATION
 AINS, inhibiteur de la pompe à protons, Aciclovir,
 ciprofloxacine, pénicillines, probénécide...
 Bactrim : arrêt 3 jours avant et jusqu'à élimination du MTX

INTOXICATION



VORAXAZE® ou CARBOXYPEPTIDASE
 ATU nominative d'urgence, prescrit par senior
 50 UI/kg (Dmax 4000 UI) en bolus IV 5min
 Max 96h après début MTX

→ **Stop Acide Folinique 2h avant et après**
 Prélever 2 tubes : dosage CHU Bordeaux + envoi extérieur
 (pour dosage spécifique sous voraxaze)

RESCUE

ACIDE FOLINIQUE
 Compense le déficit en folate et s'oppose à l'action cytotoxique du MTX sur les cellules saines
 Administration décalée du MTX : première prise entre H20 et H42 puis toutes les 6h



HYPERHYDRATATION ALCALINE 3L/m²
 G5% + 2 g/L KCl 10% : 2L/m²
 Bicar de Na 1.4% : 1L/m²



SURVEILLANCE
 pH urinaire > 7 +/- bolus Bicar
 Diurèse /8h +/- diurétiques



SUIVI PHARMACOCINETIQUE
 Dosage MTX et Créatinine
 H 24, H 48, H 72, ...

EFFETS INDESIRABLES

Mucites de la bouche à l'anus
 → Soins locaux ou généraux

Rénaux : précipitation des cristaux de MTX
 → Risque de nécrose tubulaire et IR irréversible

Hématopoïétiques : thrombopénie, leucopénie
 → NFS régulière

Hépatique
 → Dosage des enzymes hépatiques

Neurologique
 → Coma, confusions, ataxie, dyskinésies
 (souvent réversibles et sans séquelle)



Conduite à tenir lors de l'utilisation de **METHOTREXATE HAUTE DOSE (MTX HD)**



Check list MTX HD

ETIQUETTE PATIENT	Date :	Nom du Médecin :
	Service : 6 ^{ème} D	Signature :
	Protocole :	Cure :
	COMMENTAIRES :	

CONDUITE A TENIR LORS DE L'UTILISATION DE METHOTREXATE HAUTE DOSE

Avant de débiter la cure :

J-3 : Stop Bactrim® le ... / ... / ...
Contre-indication : AINS, lansoprazole, aciclovir, penicillines, ciprofloxacine, probénécide...

Hyperhydratation alcaline 3 L/m² débutée avant la cure en fonction de l'arrivée du patient (Cf. Prescription médicale).

- G5% + 2 g/L KCl 10% : 2L/m²
- Bicarbonate de Na 1.4% : 1L/m²

Surveillance pH urinaire > 7

Surveillance diurèse /8h

Pendant la cure :

Hyperhydratation alcaline 3 L/m²

- G5% + 2 g/L KCl 10% : 2L/m²
- Bicarbonate de Na 1.4% : 1L/m²

En fonction de la prescription, veiller à déduire le volume de la chimio ou à stopper l'hydratation lors de la cure.

Surveillance pH urinaire > 7

Surveillance diurèse /8h

OK chimio médecin

H0 : Début de l'injection à ... h ... le ... / ... /

Soit 1ère dose d' **ACIDE FOLINIQUE** le ... / ... / ... à ... h ... puis toutes les 6 heures jusqu'à élimination de MTX :

- Protocole CAALL : Première dose à H42
- Protocole Os 2006 : Première dose à H20
- Autre : Première dose à H ...

Suivi pharmacocinétique : Prélèvement régulier pour doser la **méthotrexatémie** et la **créatininémie** :

- H 24
- H 48
- H 72

Sortie autorisée si :

Créatinine stable

Elimination du méthotrexate le ... / ... / ... à ... h ...

- Protocole CAALL : [MTX] pl < 0.2 µM
- Protocole Os 2006 : [MTX] pl < 0.15 µM
- Autre : [MTX] pl < µM

Attention : INTOXICATION !

Insuffisance rénale ou retard d'élimination

Augmentation de la dose d'acide folinique

Antidote : **Voraxaze®** ou **Carboxypeptidase** : 50 UI/kg ; Bolus IV 5min ; max 96h après début MTX
ATU nominative d'urgence prescrite par senior !

4.2. Asparaginase

Qu'est-ce que l'Asparaginase ?

L'Asparaginase est un des agents thérapeutiques les plus importants dans le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique (LAL). Son utilisation dans le traitement standard des LAL de l'enfant, puis de l'adulte, remonte aux années 1980 (61). Chez l'enfant, son utilisation à fortes doses a permis d'améliorer les taux de rémission complète (RC), et son utilisation précoce après l'obtention de la RC permis d'augmenter la durée de rémission (62) (63). L'administration d'Asparaginase entraîne une déplétion en asparagine circulant dans le sang, ce qui induit une carence chez les cellules leucémiques et entraîne leur mort cellulaire. En effet, la L-asparaginase est une enzyme qui catalyse la déamination de la L-asparagine en acide L-aspartique en libérant de l'ammoniac. L'asparagine est nécessaire aux cellules pour la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN (64). La L-asparagine peut provenir de l'ingestion de nutriments et peut aussi être produite par les cellules des tissus sains grâce à l'asparagine synthétase (Figure 16). Les cellules saines sont donc résistantes aux effets de la L-asparaginase, contrairement aux cellules malignes qui ne peuvent pas synthétiser l'asparagine (61). Ainsi, la plupart des cellules leucémiques, parce qu'elles sont déficientes en asparagine synthétase, exigent la présence d'asparagine plasmatique pour leur survie. La L-asparaginase, en clivant l'asparagine plasmatique par hydrolyse, induit une déplétion de cet acide aminé et provoque une apoptose des cellules leucémiques.

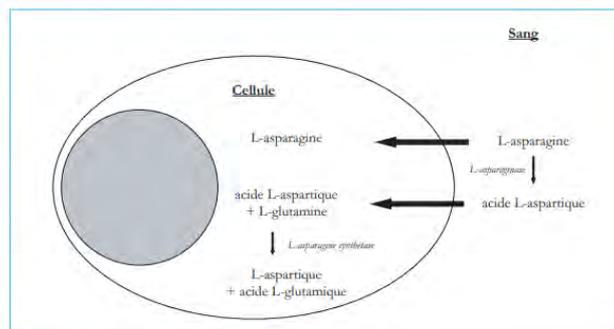


Figure 14 : La L-asparagine peut provenir directement du pool sanguin ou peut être synthétisée par la cellule par transamination de l'acide L-aspartique (61)

L'utilisation de ce traitement varie d'un protocole à l'autre, compte tenu des différentes formes existantes ; ainsi la dose et les modalités d'administration (rythme, voie intramusculaire ou IV) sont spécifiques à chacune des spécialités. Il existe actuellement quatre formes d'asparaginase :

- L'asparaginase native extraite d'*Escherichia coli* (E.coli) : KIDROLASE®
- La forme pégylée asparaginase d'E.coli : ONCASPAR®
- L'asparaginase extraite d'*Erwinia* : ERWINASE®
- Suspension de globules rouges renfermant de la L-asparaginase : GRASPA® (utilisation plus limitée)

Bien que la L-asparaginase puisse être obtenue à partir de plusieurs sources, la forme purifiée à partir d’E.coli représente la forme la plus largement utilisée en recherche clinique. La L-asparaginase issue de *E. chrysanthemi* (aussi connue comme *Erwinia carotovora*), aussi appelée Erwinase® ou crisantaspase, est généralement utilisée en seconde ligne thérapeutique après la survenue d’une réaction d’hypersensibilité avec la L-asparaginase native dérivée d’E. coli. La PEG-asparaginase est une L-asparaginase provenant d’E. coli, liée au polyéthylène-glycol, qui a été développée pour diminuer l’immunogénicité de l’enzyme et prolonger sa demi-vie (Tableau 3). Chez l’enfant, elle tend à supplanter la L-asparaginase native. La demi-vie de la PEG-asparaginase est d’environ six jours, ce qui est plus long que les préparations à partir d’E. coli ou d’*Erwinia*. La conséquence clinique est l’utilisation d’une seule dose ou deux doses avec la PEG-asparaginase au lieu de multiples doses avec les formes non pégylées. Il en découle un schéma thérapeutique moins contraignant qu’avec l’Asparaginase non pégylée.

Tableau 3 : Les trois principales présentations de la L-asparaginase (61)

L-asparaginase	Native <i>Escherichia coli</i>	<i>Erwinia chrysanthemi</i>	PEG- <i>Escherichia coli</i>
Nom commercial	Kidrolase®, Elspar®, L-asparaginase Medac®, Leunase®, Paronal®	Erwinase®	Oncaspar®
Dose utilisée	6 000-10 000 UI/m ² 3 fois/semaine	25 000 UI/m ² 2 à 3 fois/semaine	2 500 UI/m ² toutes les 2 semaines
Demi-vie	26-30 heures	16 heures	5 - 7 jours
Réaction d’hypersensibilité	50 %	50 %	11 - 32 %
Anticorps anti-asparaginase	45 - 75 %	30 - 50 %	5 - 18 %

L’utilisation de cette enzyme est souvent limitée par la survenue fréquente de manifestations toxiques. Les formes actuellement disponibles de L-asparaginase provenant de sources bactériennes, l’administration s’accompagne fréquemment de réactions allergiques immunogènes. Ces manifestations cliniques vont d’une simple réaction locale modérée au site d’injection au choc anaphylactique (61). Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont des éléments essentiels pour évaluer l’efficacité de la L-asparaginase.

L’institut national du cancer a publié le 28 Octobre 2020 les préconisations de traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez l’enfant et chez l’adulte dans le contexte de tension d’approvisionnement en ERWINASE®. Ce document met à jour le niveau de priorisation des patients qui relèvent d’un traitement par ERWINASE® et indique également les prophylaxies primaire et secondaire des réactions d’hypersensibilité ou d’allergie aux asparaginases (65).

Les toxicités sont de deux types : celles liées à une réaction immuno-allergique à cause de l’introduction de protéines étrangères et celles liées à la déplétion en asparagine et à l’inhibition de la synthèse des protéines.

En effet, isolée à partir de sources bactériennes, la L-asparaginase injectée par voie intraveineuse ou intramusculaire peut provoquer des réactions immuno-allergiques. Quarante pourcents des enfants (et plus chez les adultes) présentent une réaction

d'hypersensibilité lorsque ce traitement est utilisé seul. L'association de la L-asparaginase à des immunosuppresseurs tels que les corticoïdes ou à d'autres agents anti-leucémiques, permet de diminuer l'incidence des réactions d'hypersensibilités (66). Ces réactions n'impliquent généralement pas des immunoglobulines E (IgE), ce sont souvent des réactions de type antigène-anticorps avec la participation des protéines du complément (61). La demi-vie courte, d'environ 30 heures, de la L-asparaginase, nécessite de multiples injections et des hospitalisations répétées, multipliant le risque de survenue de réaction allergiques avec le temps (67). L'intensité des réactions observées est variable, les réactions fatales ne se voient que dans moins de 1 % des cas (61). Ces risques d'allergies graves impliquent la présence obligatoire d'un médecin dans le service de soins lors de l'administration de L-asparaginase.

Les autres effets toxiques potentiels de la L-asparaginase sont liés à l'inhibition de la synthèse des protéines entraînant une hypo-albuminémie, une diminution des facteurs de coagulation, une baisse de l'insuline sérique pouvant provoquer une hyperglycémie, ou encore une baisse des lipoprotéines sériques. Les problèmes de coagulation peuvent être responsables de thromboses ou d'hémorragies. Des bilans biologiques doivent être effectués afin de surveiller le taux d'antithrombine III (AT3) qui peut diminuer au dessous de 50 % par rapport au témoin après une seule injection de L-asparaginase (61), les facteurs de la coagulation et le taux de fibrinogène peuvent diminuer aussi. Le risque de thrombophlébites cérébrales est à surveiller scrupuleusement. D'autres atteintes cérébrales allant de l'état de confusion au coma, sont possiblement liées à l'augmentation des taux sériques d'ammoniac ou à la diminution des concentrations de L-asparagine dans le cerveau (68).

D'autres effets indésirables concernent le pancréas avec des risques de diabète ou de pancréatite aigüe (dans 15 % des cas et peut progresser vers une pancréatite hémorragique ou nécrotique parfois fatale). La toxicité hépatique se manifeste quant à elle par une augmentation de la bilirubine sérique, des transaminases et des phosphatases alcalines. De plus, l'inhibition de l'insuline, les perturbations du métabolisme liées à la L-asparagine et l'utilisation simultanée de corticoïdes peuvent induire une hyperglycémie (61).

La fiche Asparaginase récapitule donc les principales caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette enzyme et présente les principaux risques liés à ce traitement.

Fiche Asparaginase



ASPARAGINASE

DCI

FORMES DISPONIBLES
Asparaginase native extraite d'E.Coli, KIDROLASE®
Forme pégylée d'Ecoli asparaginase, ONCASPAR®
Asparaginase extraite d'Erwinia, ERWINASE®
Posologie et modalité d'administration différentes

PHARMACO

MECANISME D'ACTION
L'asparaginase permet d'obtenir une déplétion des cellules en asparagine nécessaire à la production d'ADN.
Entraine la mort cellulaire des cellules leucémiques



VOIES

Administration en perfusion IV de 1 à 2h
IM possible pour les plus petits volumes (si plaquettes > 50 000 et anesthésie locale 1h avant)

EFFETS
INDESIRABLES

Toxicité hépatique
Pancréatite aigue sévère



Trouble de la coagulation
Thrombophlébite cérébrale



INDICATION



Utilisée en association à d'autres antinéoplasiques pour le traitement des LAL. En pédiatrie et chez les adultes

BIO



Avant administration, vérifier :
TP, fibrinogène, lipase, AT3
Faire bandelette urinaire

INTERÊTS

ONCASPAR® est une forme pégylée d'E.Coli asparaginase, c'est un agent antinéoplasique et immunomodulateur
Développée dans le but de réduire la fréquence d'administration et l'immunogénicité de l'asparaginase native.

ERWINASE® est une forme alternative en cas d'allergie à l'ONCASPAR ou à la KIDROLASE

Risque d'ALLERGIE GRAVE !



⇒ Présence obligatoire d'un médecin dans le service lors de l'administration

4.3. Cisplatine

Qu'est-ce que le Cisplatine ?

Le Cisplatine est le premier complexe de platine à avoir été utilisé en chimiothérapie. Le recul acquis quant à son administration favorise son utilisation en pédiatrie. Il est efficace sur un grand nombre de lignées de cellules cancéreuses mais son importante toxicité chez l'adulte comme chez l'enfant limite parfois son utilisation.

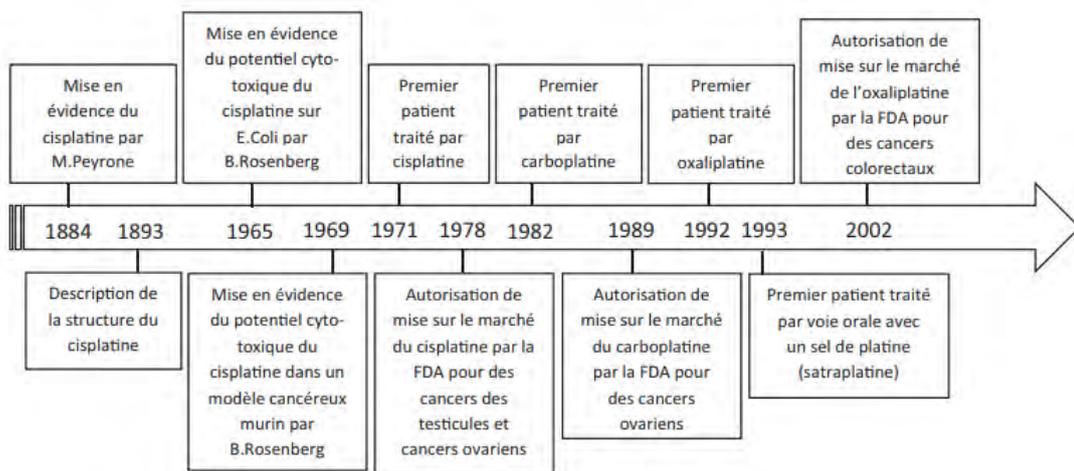


Figure 15 : Développement des agents anticancéreux à base de platine (69)

Le cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) est également appelé cisplatine (69). Il possède deux ligands inertes (NH_3) et deux ligands labiles (Cl^-) qui forment une structure plan carré. Cet agent alkylant agit comme pro-médicament. Il subit une hydrolyse à l'intérieur de la cellule formant la diaquaplatine, un complexe très réactif qui se lie à la double hélice d'ADN (principalement sur l'azote 7 des résidus de guanine ou d'adénosine) et forme alors des liaisons intra- et inter- brins (70). La formation de ces adduits ADN-cisplatine entraîne des distorsions de la structure de la double hélice et perturbe ainsi la réplication et la transcription de l'ADN. Les dommages créés peuvent amener la cellule dans un processus de mort, souvent par apoptose.

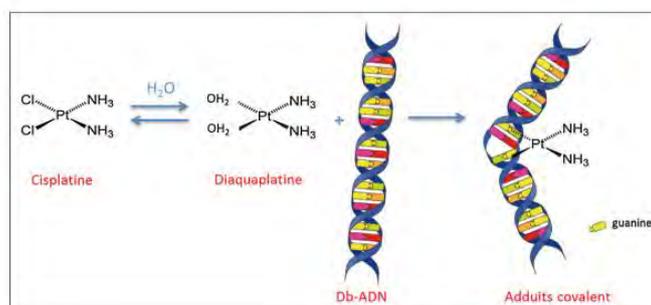


Figure 16 : Formation d'adduits covalents à l'ADN du Cisplatine (69)

Cet antinéoplasique cytostatique est principalement éliminé par voie rénale (71). La clairance rénale de ce cytotoxique est un processus complexe associant des phénomènes de sécrétion et de réabsorption tubulaire. De plus, cette clairance est hétérogène entre les patients (72). Vingt-sept à 45 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines durant les 120 heures suivant l'administration intraveineuse (69). Des perfusions répétées ou des temps de perfusions longs diminuent la clairance. L'élimination du Cisplatine peut être différente en fonction des cures (72). Les protocoles peuvent indiquer des modalités d'administrations différentes qui prennent en compte les données pharmacologiques de cette molécule afin d'en optimiser l'effet thérapeutique.

Les puissants effets anticancéreux du Cisplatine, s'accompagnent aussi de nombreux effets indésirables. Le développement clinique de cet antinéoplasique a d'ailleurs presque été interrompu à cause de sa néphrotoxicité (principalement des tubulopathies) et des nausées et vomissements qu'il peut provoquer (69). La tubulopathie est accompagnée par une fuite excessive de magnésium (due à un défaut de sa réabsorption tubulaire), une hypokaliémie due à une sécrétion urinaire excessive notamment à cause des lésions tubulaires ainsi qu'une hypocalcémie due à une inhibition de la sécrétion de parathormone à cause de l'hypomagnésémie (73). Les cures de Cisplatine impliquent souvent une association d'antiémétiques et c'est l'hydratation qui a permis de limiter les toxicités rénales. Les précautions d'emploi et le protocole d'hydratation sont donc à respecter de manière scrupuleuse. Le Cisplatine induit également fréquemment, une myélosuppression (thrombopénie, leucopénie, anémie) ainsi que des troubles neurosensoriels, particulièrement des ototoxicités, ce qui nécessite une surveillance accrue. La toxicité auditive peut se traduire dès la première administration par des bourdonnements d'oreilles et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (parfois sur les fréquences conversationnelles). L'ototoxicité peut être unilatérale ou bilatérale et devient plus fréquente et plus sévère avec l'intensité et la répétition des cures. Un audiogramme doit être réalisé de façon périodique afin de pouvoir adapter la dose (74). Les effets indésirables sont à la fois aigus et retardés : le Cisplatine peut être détectable dans le plasma de certains patients jusqu'à 20 ans après l'administration (75). Le RCP du Cisplatine contre-indique son utilisation en cas de fonction rénale trop altérée, mais l'évaluation du rapport bénéfice risque guide les décisions thérapeutiques prises pour chacun des patients. Notons que les deux dérivés du Cisplatine (le Carboplatine et l'Oxaliplatine) présentent des toxicités moindres, mais nous avons moins de recul quand à leur utilisation en pédiatrie ; ils sont parfois utilisés en alternative. Le Cisplatine semble être principalement ototoxique et néphrotoxique, le Carboplatine produit principalement une myélosuppression, tandis que l'Oxaliplatine induit principalement une neurotoxicité sensorielle périphérique. En revanche, les nausées et les vomissements peuvent être liés à tous les composés du platine, bien que le Cisplatine exerce l'effet émétique le plus puissant (76). Les effets indésirables aigus conduisent souvent à une diminution de la dose à administrer (76), ainsi certains patients ne reçoivent pas la dose optimale prévue et cela peut être associé à une moindre efficacité du traitement et conduire à une résistance à un traitement ultérieur. Les effets indésirables

retardés sont souvent irréversibles et lourds en termes de prise en charge. Une hypersensibilité aux sels de platine apparaît généralement après de nombreuses cures (77). Le Cisplatine est un produit irritant qui peut être vésicant si le volume extravasé est supérieur à 20 millilitres. Le Cisplatine ne doit pas être stocké au réfrigérateur et doit être stocké à l'abri de la lumière (78).

Ainsi, des recommandations importantes sont à appliquer :

- Une hydratation suffisante avant de débiter la cure de Cisplatine, mais aussi pendant et après la fin de l'administration. Le chlorure de sodium isotonique permet une expansion volémique, augmente la diurèse et permet donc de réduire le temps de contact entre le Cisplatine et le rein. L'apport de chlore permet aussi de réduire la concentration de Cisplatine hydraté néphrotoxique (73).
- L'hydratation s'accompagne systématiquement d'une supplémentation en ions magnésium, calcium et potassium. Un diurétique osmotique tel que le mannitol peut être prescrit afin de diminuer le contact avec le tubule rénal.
- Un traitement anti-émétique puissant ;
- Un bilan biologique pour doser la créatinémie et un bilan électrolytique afin de déterminer la magnésémie, la kaliémie et la calcémie (surveiller la fuite urinaire des électrolytes) ;
- Des bilans hématologiques réguliers pour surveiller l'hématotoxicité ;
- Des audiogrammes de façon périodique.

Toutes ces notions essentielles doivent être mises en évidence sur la fiche théorique concernant le Cisplatine. De plus, une fiche pratique a été créée afin de faciliter la compréhension du protocole d'hydratation réalisé dans le service de soins.

Fiche théorique Cisplatine



CISPLATINE

TOXICITE ET HYDRATATION

PHARMACO

Anticancéreux alkylant
Antinéoplasique cytostatique
Élimination urinaire à 90%

ADMINISTRATION

Voie centrale de préférence
Perfusion de durées variables selon les protocoles : de 1h à 24h
Protocole d'hyperhydratation

SURVEILLANCE

Audiogramme toutes les 2 cures
Diurèse +/- mannitol, furosémide
Bilan électrolytique, créatininémie

STOCKAGE

Sensible à la lumière : perfusion protégée par un occultant
Instable à 4°C : JAMAIS stocké au réfrigérateur

PRECAUTION D'EMPLOI ET EFFETS INDESIRABLES



Toxicité auditive :
Toxicité dose dépendante et cumulative



Toxicité digestive : Vomissements importants et retardés
→ Antiémétiques (aprépitant à discuter)



Allergie : Risque accru après 6 à 8 cures
→ +/- corticoïdes et antihistaminiques



Toxicité hématologique : Fréquente, dose dépendante, non cumulative et réversible



Toxicité cutanée :
Produit vésicant en contact avec la peau



TOXICITE RENALE : Lésion ou nécrose du tubule rénal
→ Supplémenter en ions
pour pallier à la fuite urinaire des ions K, Ca, Mg
→ Diluer le cisplatine au niveau rénal avec une hyperhydratation contrôlée
→ Diminuer le temps de contact avec le tubule rénal avec un diurétique osmotique (Mannitol)

Fiche pratique Cisplatine



Protocole d'hydratation des cures de CISPLATINE

H-3 H-2 H-1

H0 à HX

HX à HX+24



CISPLATINE



NaCl 0,9% 200 mL/m²/h



NaCl 0,9% 1500 mL/m²/24h



G5% 1500 mL/m² + Electrolytes

Les électrolytes : KCl 3g/L de G5% - Gluco Ca 2g/L de G5% - MgSO4 3g/L de G5%
Rappels: KCl 10%: 1g/10ml – Gluco Ca 10%: 1g/10ml – MgSo4 15%: 1.5g/10ml



+/- Mannitol

Surveillance créatinurie et diurèse
2 dosages : 10% (1g/10ml) et 20% (2g/10ml)



Conservation
Température ambiante
A l'abri de la lumière



Toxicité auditive
Audiogrammes



Toxicité rénale
Hyperhydratation
Mannitol et Electrolytes



Toxicité digestive
Antiémétiques

4.4. Mesna

Qu'est-ce que le MESNA® ?

L'Uromitexan ou MESNA® est indiqué en prévention de la toxicité vésicale des oxazaphosphorines (Cyclophosphamide à fortes doses et Ifosfamide quelle que soit la dose) (79). Les moutardes à l'azote sont dégradées dans l'organisme en formes actives et en acroléine. Cette molécule est un métabolite irritant pour la muqueuse vésicale, qui peut provoquer des cystites hémorragiques et des hématuries. Le MESNA permet de neutraliser l'acroléine, agissant comme antidote de ce métabolite, il permet de limiter la toxicité vésicale. En effet, l'acroléine est complexée à l'Uromitexan sous forme d'un thio éther stable, soluble, rapidement et totalement éliminé par l'organisme (79). Les effets systémiques des oxazaphosphorines ne sont pas affectés par l'administration de mesna. Le Cyclophosphamide ou ENDOXAN® et l'Ifosfamide ou HOLOXAN® sont des cytotoxiques du groupe des oxaphosphorines essentiellement éliminés par voie urinaire (60 à 80 % en 72 heures). La toxicité vésicale de ces chimiothérapies peut donc être limitée avec l'administration d'un vésicoprotecteur ainsi que par une hydratation abondante afin de limiter le temps de contact entre l'acroléine et la vessie. Le Mesna peut être administré *per os* ou en perfusion IV.

La voie orale est généralement utilisée en relais de la voie intraveineuse pour prolonger les taux urinaires de Mesna. Une quantité suffisante de Mesna doit être administrée afin de protéger les patients de façon adéquate contre la vésico-toxicité des oxazaphosphorines. La durée du traitement par le Mesna doit être égale à la durée du traitement, par l'oxazaphosphorine augmentée du temps nécessaire pour que les concentrations des métabolites urinaires chutent à un niveau infratoxique; celui-ci est généralement atteint dans les 8 à 12 heures qui suivent la fin de l'administration de l'oxazaphosphorine; cependant ce délai peut varier en fonction du schéma d'administration du cytotoxique. Par voie intraveineuse, la posologie est calculée en fonction de la dose d'oxazaphosphorine administrée.

Le schéma classique comporte l'administration du cytoprotecteur après dilution de 1/3 de la dose dès le début de l'administration de l'oxazaphosphorine, du 2ème tiers 4 heures plus tard et du dernier tiers 8 heures après la première administration. L'Uromitexan peut également être utilisé en perfusion IV continue débutant 15 minutes avant la perfusion chimiothérapique et se prolongeant 8 à 12 heures après la fin de celle-ci, la dose totale de Mesna atteignant - voire dépassant - 100 % de la dose d'oxazaphosphorines utilisée. Lors des essais cliniques, il a été démontré que le surdosage par Mesna ne diminue pas la toxicité aiguë, la toxicité subaiguë, l'activité sur les leucocytes et l'efficacité immunosuppressive des oxazaphosphorines.

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à un autre médicament. Le Mesna est incompatible avec le bicarbonate, les anthracyclines, les sels de platines les inhibiteurs de pompe à protons... Lors de l'injection de ces médicaments, il est nécessaire de stopper la perfusion du cytoprotecteur.

Le Mesna est stable 24 heures à 25°C dans du chlorure de sodium 0.9% ou du glucose 5% pour des concentrations allant de 4 à 8 milligrammes par millilitres (80). Si la concentration dépasse 8 milligrammes par millilitres, il est préférable de diviser la dose de 24 heures en trois perfusions de 8 heures dans du glucose 5%.

Fiche Mesna



Protocole d'administration du cytoprotecteur : MESNA ou UROMITEXAN en IV

POSOLOGIE

Posologie du cytoprotecteur :
100 à 120 % de la dose de la chimio
Prévention de la toxicité vésicale
du cyclophosphamide (ENDOXAN®)
et de l'ifosfamide (HOLOXAN®)



TOXICITE

Oxazaphosphorines (ENDOXAN® et HOLOXAN®)
Elimination urinaire : 60 à 80% en 72h
Risque : cystite hémorragique ! La biotransformation de ces médicaments forme l'acroléine, toxique pour les cellules de l'endothélium de la vessie : hématurie microscopique / macroscopique → cystalgies → rétention d'urine sur caillot → insuffisance rénale ou choc hémorragique

PREVENTION

Hyper hydratation contrôlée pour diminuer
le temps de contact acroléine-vessie.
→ Si dose cyclophosphamide > 1000 mg/m²
→ Quelle que soit la dose d'ifosfamide
2L/m²/j + diurèse/4h + BU + mictions 2/3h

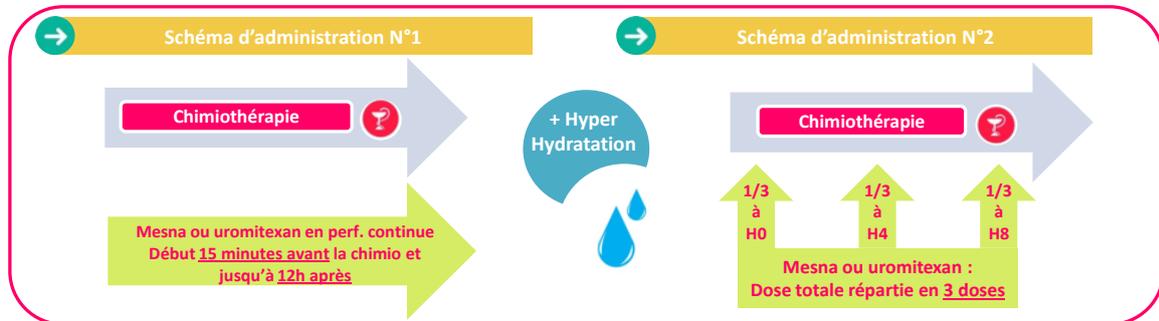


STABILITE

Si concentration entre 4 et 8 mg/ml : stable 24h à 25°C, dans du NaCl 0,9% ou G5%.
Si concentration >8 mg/ml : diviser la dose de 24h en 3 perfusions de 8 heures dans du G5%.



Incompatibilités physico chimiques : bicarbonate, anthracyclines, sels de platine, IPP...
Lors de l'injection de ces médicaments : veiller à stopper la perfusion du cytoprotecteur.



4.5. Anthracyclines

Que sont les Anthracyclines ?

Les anthracyclines sont des agents antitumoraux très largement utilisés en cancérologie. La Daunorubicine a été la première anthracycline découverte, suivie de la Doxorubicine, qui est la molécule de référence la plus utilisée actuellement pour les tumeurs solides. Toutefois, un certain nombre d'effets indésirables, et notamment sur la fonction cardiaque, limitent leur utilisation. Les aspects cliniques de la cardiotoxicité, liée à l'utilisation des anthracyclines sont bien connus depuis les années 70. Néanmoins, le spectre d'activité de cette famille dans le traitement des tumeurs malignes reste encore l'un des plus étendus et leur utilisation reste donc plus large.

L'incidence de la toxicité cardiaque des anthracyclines chez les enfants est étudiée et surveillée avec précaution d'autant plus que la survie des enfants est prolongée par les traitements actuels (81).

Les principales anthracyclines disponibles à ce jour sont :

- La Doxorubicine ou Adriamycine, ADRIBLASTINE®
- La Daunorubicine, CERUBIDINE®
- L'Epirubicine, FARMORUBICINE®
- L'Idarubicine, ZAVEDOS®

L'Amsacrine, AMSALYO® (agent intercalant) et la Mitoxantrone ou NOVANTRONE® (anthracènedione, inhibiteur de la topoisomérase II) sont classés comme apparentés aux anthracyclines et sont parfois utilisés en relai ou à la place de celles-ci.

Les anthracyclines sont des antibiotiques d'origine fongique qui s'intercalent entre les brins de l'ADN et l'hydrolysent à la manière de nucléases, mais leurs effets cytotoxiques font intervenir aussi de nombreuses autres cibles intracellulaires (82). Ces agents intercalants de l'ADN, inhibent aussi la topoisomérase II et induisent la formation de radicaux libres. Leur structure polyaromatique est composée de quatre noyaux qui leur confèrent une couleur rouge, il y a aussi une partie glucidique. Les anthracyclines se différencient par leurs radicaux présents aussi bien sur la structure polyaromatique que sur la partie glucidique.

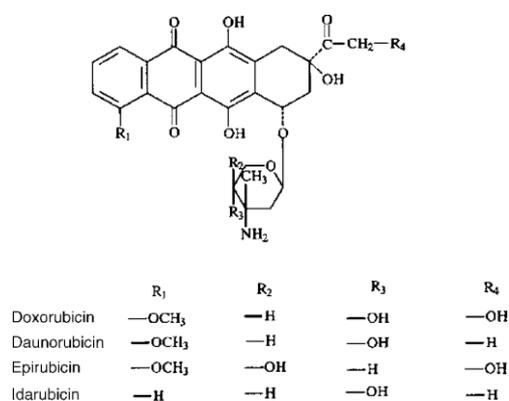


Figure 17 : Structure des anthracyclines (83)

La cardiotoxicité des anthracyclines se manifeste par une insuffisance cardiaque d'apparition retardée dont la fréquence est proportionnelle à la dose cumulée. La production d'espèces réactives de l'oxygène et la formation de métabolites toxiques expliquent en partie la mort cellulaire programmée induite par ces molécules au niveau cardiaque. A l'échelle cellulaire, les mécanismes par lesquels les anthracyclines exercent leur cardiotoxicité sont encore mal compris. Quatre formes de cardiotoxicité sont décrites :

- une forme aiguë qui apparaît quelques heures après l'injection de la drogue ;
- une forme subaiguë beaucoup plus rare, observée quelques jours ou quelques semaines après la dernière injection ;
- une forme chronique pouvant apparaître plusieurs semaines ou plusieurs mois après l'arrêt de la chimiothérapie qui se manifeste par une insuffisance cardiaque congestive, le plus souvent biventriculaire ;
- une forme plus tardive observée plusieurs années après le traitement et notamment chez des patients ayant reçu une faible dose d'anthracyclines (82). Ces séquelles seraient dues à l'impact des changements hémodynamiques physiologiques sur des dégâts anatomiques dus aux anthracyclines administrées dans l'enfance (81).

Le stress oxydant serait donc une hypothèse qui pourrait rendre compte de la toxicité cardiaque des anthracyclines (84). En effet, l'activité pharmacologique des anthracyclines serait liée à la mise en place dans la cellule d'une succession de réactions d'oxydoréduction pouvant altérer les membranes des myocytes. L'hypothèse radicalaire repose aussi sur un deuxième mécanisme, par lequel les anthracyclines, et notamment la Doxorubicine, formeraient avec le fer ou le cuivre, un complexe organométallique susceptible de produire des ions superoxydes (85). De plus, la sensibilité particulière du cœur aux anthracyclines serait liée à un déficit relatif des défenses antioxydantes des myocytes cardiaques par comparaison aux autres tissus (82). Cependant, même s'il existe un lien étroit entre la cardiotoxicité des anthracyclines et la survenue d'un stress oxydant, certaines études démontrent que cette toxicité pourrait s'expliquer par la présence d'autres mécanismes n'impliquant pas les radicaux oxygénés.

Il existe une relation linéaire entre la dose cumulée reçue et l'incidence de la cardiotoxicité (86). Les équivalences de dose entre chaque anthracyclines peuvent être calculées (87).

La prévention de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines a pour but de réduire le risque de survenue d'une dysfonction cardiaque sans pour autant limiter l'efficacité de la chimiothérapie au plan carcinologique. Plusieurs mesures préventives sont proposées (88):

- Limiter la dose cumulative d'anthracyclines administrée
- Modifier le schéma d'administration en remplaçant les bolus IV par une administration prolongée
- Utiliser des analogues des anthracyclines

Le dialogue entre l'oncologue et le cardiologue est essentiel pour identifier avant administration d'une chimiothérapie les patients potentiellement à risque de développer une dysfonction ventriculaire gauche. L'examen pré-thérapeutique comprend entre autre un

interrogatoire complet, un examen physique, un électrocardiogramme et une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). La mesure de la FEVG, des paramètres de déformation myocardique et de la troponine sont les 3 principaux paramètres permettant d'améliorer le dépistage de la cardiotoxicité liée à la prescription des anthracyclines (88).

Les anthracyclines sont des médicaments vésicants, les extravasations peuvent provoquer des irritations irréversibles graves, associées à des risques de nécroses. En plus de la prise en charge habituelle des extravasations (appliquer du froid, délimiter la zone atteinte et contacter le chirurgien), il existe une prise en charge spécifique par Dexrazoxane ou SAVENE®. La dose indiquée doit être administrée en perfusion intraveineuse pendant 1 à 2 heures dès que possible, dans les six heures suivant l'extravasation. Afin de permettre un débit sanguin suffisant, il est nécessaire de retirer au minimum 15 minutes avant l'administration de SAVENE® les dispositifs de refroidissement (par exemple, sachets de glace) apposés sur la zone à traiter. Le SAVENE® doit être administré une fois par jour pendant 3 jours consécutifs. La posologie recommandée est de 1 000 mg/m² le premier jour et le deuxième jour, et 500 mg/m² le troisième jour. Le traitement des jours 2 et 3 doit commencer à la même heure (+/- 3 heures) que le premier jour. Avant la perfusion, la poudre de SAVENE® doit être reconstituée et diluée à l'unité de reconstitution centralisée (89). Une extravasation aux anthracyclines est donc une urgence thérapeutique qui doit être prise en charge par le SAVENE® en systématique afin de prévenir les ulcérations voire les nécroses (90).



CARDIOTOXICITE des ANTHRACYCLINES

CARDIOTOXIQUES

ANTHRACYCLINES
Agents intercalants de l'ADN, inhibiteurs de la topoisomérase II, induisant la formation de radicaux libres
Daunorubicine CERUBIDINE®
Épirubicine FARMORUBICINE®
Idarubicine ZAVEDOS®
Doxorubicine® ou adriamycine ADRIBLASTINE®

ANTHRACENEDIONE
Inhibiteur de la topoisomérase II
Mitoxantrone NOVANTRONE®



SURVEILLANCE

BILAN CARDIAQUE avant le début de la cure
ECHO CARDIAQUE toutes les 2 cures
IONOGRAMME avant chaque injection
→ Troubles électrolytiques (surtout le Potassium) majorent la toxicité cardiaque

La toxicité des anthracyclines est accrue chez les enfants de moins de 5 ans



TOXICITE

AIGÛE
Dès l'administration ou des les 48h
Trouble du rythme et de la conduction
Toxicité potentialisée par les troubles électrolytiques (rare chez l'enfant)

SUBAIGÛE
Dans les semaines ou les mois suivant l'administration
Péricardite, myocardite
Peu fréquente chez l'enfant

CHRONIQUE
Dès la première année de traitement et jusqu'à 15 ans après (insuffisance cardiaque congestive possible)
5 à 10 % des cas

DOSE CUMULEE

PREVENTION : Limitation de la dose cumulée totale		
CHIMIO-THERAPIE	Dose cardiotoxique équivalente	ENFANT
Doxorubicine	50 mg/m ²	550 mg/m ²
Daunorubicine	60 mg/m ²	600 mg/m ²
Idarubicine	10 mg/m ²	100 mg/m ²
Epirubicine	75 mg/m ²	900 mg/m ²
Mitoxantrone	12,5 mg/m ²	140 mg/m ²

EXTRAVASATION

MEDICAMENT VESICANT :
Vigilance particulière lors de la manipulation du PAC
Extravasation : Irritation irréversible et grave, risque de nécrose
→ Urgence : prise en charge habituelle des extravasations (mettre du froid, délimiter la zone atteinte, appeler le chirurgien)
→ **Prise en charge spécifique par Dexrazoxane, SAVENE®**
Dans les 6 heures MAX suivant l'incident !
Reconstitué à l'URC
Posologie : 1000mg/m² à J1 et J2 puis 500mg/m² à J3



4.6. Diffusion des fiches et retour d'expérience

Suite à une validation médicale et pharmaceutique, ces fiches ont été présentées à l'équipe d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Bordeaux. Plusieurs temps de présentations ont été organisés en collaboration avec l'encadrement paramédical afin de communiquer avec l'ensemble des soignants. Les résultats du questionnaire d'autoévaluation ont été présentés (voir Annexe 2) et chaque fiche a été présentée et détaillée, les points de vigilances énoncés ont été expliqués. Ces fiches sont accessibles dans un classeur utilisé quotidiennement disponible en salle de soins.

Un questionnaire de satisfaction a été remis aux soignants trois mois après la mise en place des fiches dans l'unité de soins. Cent pourcents des soignants interrogés connaissent l'existence de ces nouveaux documents relatifs aux chimiothérapies injectables. Quarante-vingt-onze pourcents des soignants interrogés trouvent ces fiches accessibles. Quarante-vingt-six pourcents les trouvent utiles et 76% affirment que le contenu est exhaustif. Certains soignants, travaillant dans le service depuis plus d'un an, confient ne pas prendre le temps

de consulter ces documents. Travaillant dans d'autres unités de soins ou en congés, certaines IDE et PDE n'ont pas encore eu l'opportunité d'utiliser les fiches. Quelques retours des soignants : « Fiches claires, contenant toutes les informations utiles. » ; « Fiches claires et précises qui facilitent les explications à donner aux parents et aux enfants. » ; « Fiches précises, contenant les informations essentielles » ; « Fiches claires et complètes permettant une harmonisation des pratiques. »

En ce qui concerne les retours par rapport à la check list du MTX HD, quasiment la moitié des soignants considèrent le nouveau document utile et désirent le conserver. Les pourcentages de Non Applicable (NA) concernent les réponses de soignants qui n'ont pas encore eu l'opportunité d'utiliser la check list ou l'absence de réponse au questionnaire. Les réponses négatives concernent des IDE et PDE qui sont dans le service depuis plusieurs années et certains soulèvent le fait que la check list est une traçabilité supplémentaire qui peut être chronophage.

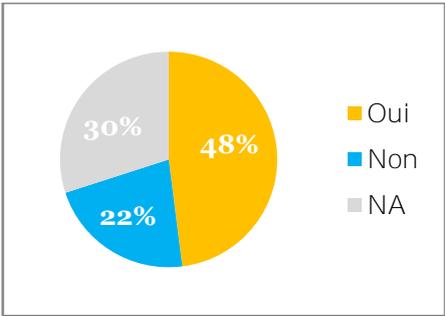


Figure 18 : Utilité de la check list

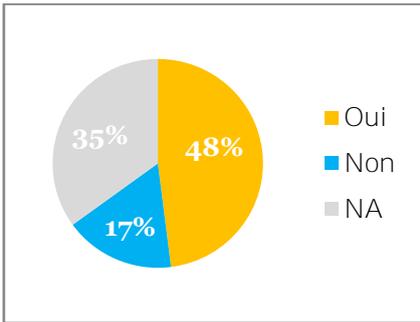


Figure 19 : Volonté de conserver la check list

5. Réponse aux besoins spécifiques du réseau RESILIAENCE

5.1. Organisation régionale des soins dans le domaine de l'onco-pédiatrie

L'organisation de la cancérologie en France a considérablement évolué depuis la mise en place du premier Plan cancer, en 2003. Comme cela a été présenté dans la première partie, deux autres plans nationaux ont été successivement mis en place depuis. Chaque année, il y a environ 2 500 nouveaux cas de cancers diagnostiqués en France chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans (91). La prise en charge de ces cancers s'effectue dans des centres spécialisés en cancérologie pédiatrique identifiés au sein de chaque région. Ces centres répondent aux critères d'agrément pour la pratique du traitement des cancers des enfants et adolescents de moins de 18 ans.

La circulaire n°161 de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHSO) du 29 mars 2004 relative à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique décrit les conditions de prise en charge dans les centres de cancéro-pédiatrie :

La cancérologie pédiatrique concerne l'enfant et l'adolescent, jusqu'à 18 ans, atteint de tumeur solide ou d'hémopathie maligne. Au niveau régional, des centres de cancérologie pédiatrique sont identifiés par les Agences Régionales de Santé. Des missions d'expertise à caractère national ou inter-régional sont confiées à certains centres (92).

L'institut National du Cancer a défini huit critères pour identifier les centres de cancérologie pédiatrique. De tels centres doivent ainsi traiter annuellement au moins 25 à 30 nouveaux enfants ou adolescents et participer à des procédures d'audit et d'évaluation régulières. La continuité des soins doit être assurée. L'accès à un plateau technique doit être possible et permettre une prise en charge quotidienne adaptée, que ce soit dans l'établissement ou par convention avec un site proche. L'organisation des soins doit favoriser une pratique pluriprofessionnelle. La prise en compte de la dimension sociale, familiale et relationnelle de la prise en charge est un point primordial en pédiatrie afin d'assurer la meilleure qualité de vie possible à l'enfant ou l'adolescent ainsi qu'à leurs proches. Les locaux médicaux et les locaux de vie doivent être adaptés à la prise en charge des enfants et à la présence de leurs parents. La participation de ces centres de cancérologie pédiatrique à la recherche clinique est indispensable afin de faire progresser les connaissances dans ce domaine. De même que la formation continue du personnel est nécessaire pour favoriser la qualité et la sécurité des soins.

Un réseau régional de cancérologie pédiatrique est mis en place dans chaque région. La coordination entre ces différents centres a pour but de faciliter les diagnostics précoces, d'assurer la continuité des soins, l'accompagnement en fin de vie et de favoriser les soins de proximité. Certains centres de cancérologie pédiatrique ont des missions d'expertise à caractère national ou interrégional et sont reconnus comme référents ou de recours sur des pathologies ou des techniques spécifiques en raison de leur expertise. Il y a sept organisations interrégionales, elles doivent répondre aux obligations prévues par le code de

la santé publique (93) ainsi qu'à d'autres critères spécifiques à la prise en charge des enfants et des adolescents atteints de cancer. Au total, 47 établissements de santé ont ainsi été identifiés comme centres spécialisés en cancérologie pédiatrique (94).

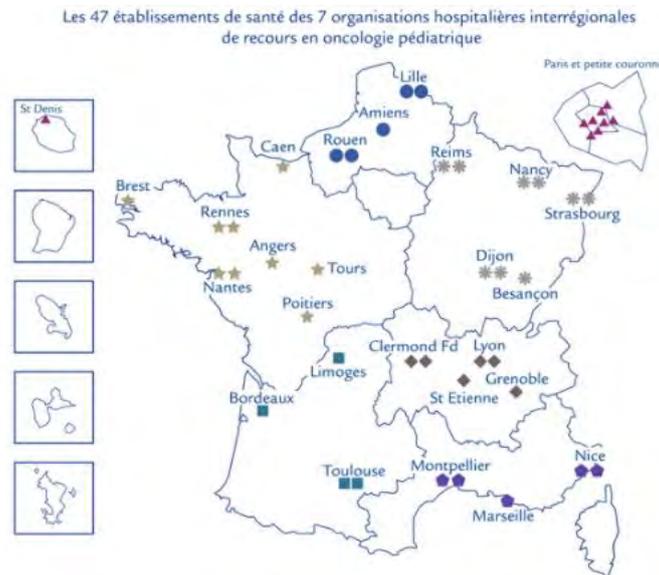


Figure 20 : Les 7 organisations hospitalières interrégionales de recours en oncologie pédiatrique (94)

L'Institut National du Cancer (INCa) précise ces critères d'agrément pour la pratique du traitement des cancers des enfants et des adolescents de moins de 18 ans (95). L'appartenance à une inter-région doit permettre l'organisation de réunions de concertation pluriprofessionnelle interrégionales pédiatriques, l'accès à des moyens de prise en charges adaptés, ainsi qu'à une stratégie de préservation de la fertilité. L'accueil des parents et leur hébergement doit être possible. Des critères par pratique thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie) sont aussi précisés.

RESILIAENCE est le réseau pédiatrique de la région aquitaine. RESILIAENCE signifie Recherche Enseignement Soins Information Lutte et Initiatives pour les Adolescents et Enfants atteints de CancEr. Le centre de référence identifié par l'ARS est l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique à l'hôpital des enfants au CHU de Pellegrin située à Bordeaux. Il fait partie de l'organisation interrégionale de Sud Ouest nommé « ISOCELE » avec le CHU de Toulouse et le CHU de Limoges. Les filières de soins spécialisés sont organisées avec par exemple, l'allogreffe à Bordeaux, les chirurgies des tumeurs osseuses à Toulouse et la coordination de la préservation de la fertilité à Limoges. Ce réseau a pour but d'améliorer l'information délivrée aux patients ou à leurs proches ainsi que leur éducation avec notamment la remise d'un classeur de suivi et de liaison lors de l'entretien de sortie. L'objectif est aussi d'être coordonné avec les centres hospitaliers périphériques en sécurisant la transmission d'informations. Un accompagnement neuropsychiatrique peut être proposé afin de favoriser le maintien de la scolarité ou de tout autre projet de réinsertion. Entre professionnels, une

communication de qualité est indispensable afin d'améliorer sans cesse la prise en charge du patient et d'harmoniser les pratiques.

5.2. Actualisation des fiches de chimiothérapies *per os* avant diffusion sur le site sécurisé du réseau RESILIAENCE

Dans le but d'homogénéiser les pratiques ainsi que les modalités d'administration des chimiothérapies orales, des fiches destinées aux parents avaient été créées il y a quelques années. Le contenu de ces fiches a été actualisé et validé par l'équipe médicale, paramédicale et pharmaceutique. Une fiche d'informations générales ainsi que plusieurs fiches d'informations spécifiques à chaque molécule sélectionnée résumant donc les modalités d'administrations et de suivi ainsi que les précautions particulières à expliquer aux parents et aux proches de l'enfant. Elles sont rédigées à partir d'une synthèse des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et des précautions d'emploi. L'objectif est donc de mettre en évidence les points de vigilances propres à chaque médicament, de transmettre les principales informations nécessaires à l'administration des chimiothérapies orales et d'accompagner au mieux les parents afin de promouvoir l'efficacité du traitement par une optimisation tant de l'observance que de la gestion des effets indésirables en cas de survenue.

5.2.1. Description des chimiothérapies *per os* :

Les chimiothérapies orales se développent considérablement et sont de plus en plus prescrites. Elles permettent le maintien à domicile des patients durant leur traitement, mais la fréquence des effets indésirables reste élevée et l'accompagnement des parents quant à l'utilisation de ces médicaments à risque, nécessaire.

5.2.2. Conseils concernant l'administration des chimiothérapies orales

Tout comme les chimiothérapies utilisées par voie IV, les anticancéreux administrés *per os* peuvent être nécosants ou irritants pour la peau ou les muqueuses. Il est donc important de rappeler aux parents l'importance d'effectuer un lavage rigoureux des mains avant et après chaque manipulation de ces médicaments (le port de gants à usage unique est possible afin de limiter tout contact avec la peau). Le port d'un masque chirurgical permet de limiter l'inhalation de particules pouvant être émises lors de la manipulation de certaines molécules. Les femmes enceintes doivent être particulièrement vigilantes et éviter, dans la mesure du possible, la manipulation de ces médicaments sans protection.

5.2.3. Précautions particulières de manipulation

Comme nous l'avons vu précédemment, avant l'âge de 6 ans, les formes liquides sont à privilégier par voie orale, après cet âge, les formes comprimés ou gélules peuvent être utilisées. La fiche de chimiothérapie générale explique qu'en cas de difficulté à avaler, il est possible de couper (avec un partage-comprimé si possible) ou d'écraser (avec un mortier)

certains comprimés ou d'ouvrir certaines gélules. Les précautions de manipulations pour ce faire sont expliquées : la préparation des doses à administrer doit toujours être réalisée au même endroit, afin d'éviter la dissémination de molécules anticancéreuses dans l'environnement familial. Avant d'ouvrir une gélule ou d'écraser un comprimé, il est important de s'installer dans un endroit calme, sans passage et facilement nettoyable. La poudre contenue dans les gélules ou issue des comprimés écrasés peut être parfois dissoute dans une boisson (eau, sirop, jus de fruits...), la faisabilité est évaluée pour chaque molécule en fonction des propriétés galéniques. Dans ce cas, il faut utiliser un récipient en verre qui sera réservé à l'enfant traité, ainsi que les autres ustensiles utilisés et la vaisselle doit être faite séparément. Il ne faut pas couper ou pulvériser des comprimés d'avance, ni ouvrir des gélules à l'avance car les principes actifs peuvent être instables à l'air (oxydation), à l'humidité ou à la lumière. L'hygiène indispensable concernant le plan de travail utilisé pour la préparation est également rappelée.

5.2.4. Conseils concernant la gestion des excréta et des vomissures

Les chimiothérapies peuvent être retrouvées dans l'urine, les selles, les vomissures, la salive ou la sueur des patients traités. Il est important que les parents ne se contaminent pas avec ces cytotoxiques et protègent l'entourage. La fiche de chimiothérapie générale rappelle les mesures de protection à prendre pendant la durée du traitement et jusqu'à 24H après en environ, cela dépendant des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament. Cette fiche explique les précautions quotidiennes et spécifiques à l'enfant lorsqu'il fait une cure de chimiothérapie par voie orale. Les précautions de manipulation citées précédemment (tel que le lavage des mains) permettent une protection contre la surexposition aux anticancéreux. En cas de souillure ou de contamination des vêtements ou des draps, il est conseillé de laver le linge immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C). Après utilisation, le matériel de recueil des excréta (pot de l'enfant par exemple), doit être rincé abondamment à l'eau du robinet puis lavé avec un détergent habituel et à nouveau rincé. Il est conseillé d'éviter l'eau de Javel, qui peut entraîner la formation de composés toxiques. Il est conseillé aux enfants d'uriner en position assise afin d'éviter toute contamination accidentelle.

5.2.5. Conduite à tenir lors d'un vomissement après une prise

Le vomissement est un effet indésirable des anticancéreux particulièrement fréquent chez l'enfant. S'il survient après la prise, le risque encouru que la dose administrée ne soit pas encore absorbée est moins important que le risque de surdosage pouvant survenir en re-administrant une autre dose, ainsi il n'est pas nécessaire de redonner à nouveau le médicament. La consigne est donc de reprendre la dose habituellement prescrite à partir de la prochaine prise. Sauf cas particulier du Méthotrexate administré de manière hebdomadaire, comme cela est détaillé dans la fiche spécialisée RESILIAENCE correspondante. Si les vomissements deviennent récurrents, il est important de contacter le médecin responsable de la prise en charge de l'enfant et d'instaurer des mesures curatives si besoin.

Chimiothérapie par voie orale en pédiatrie



Fiche d'informations générales

Les chimiothérapies *per os*

Traitement utilisant des médicaments pour détruire les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps. La posologie de chaque chimiothérapie est personnelle et déterminée par le médecin.

Les formes orales dites *per os* permettent un meilleur confort de vie.



Comment donner le médicament ?

Les anticancéreux peuvent être irritants pour la peau ou les muqueuses.

Un lavage rigoureux des mains est nécessaire avant et après manipulation de ces médicaments.



Possibilité de porter des gants à usage unique et un masque.

Port obligatoire pour les femmes enceintes si elles doivent manipuler ces médicaments.



Précautions en cas de manipulation



En cas de difficulté à avaler, il est possible de couper (avec un partage-comprimé, que l'on peut se procurer en pharmacie) ou d'écraser certains comprimés ou d'ouvrir certaines gélules. Attention, vérifiez bien si cela est possible en consultant la fiche RESILIAENCE du médicament. Et dans ce cas, suivez les recommandations suivantes.

Préparez la chimiothérapie toujours au même endroit, afin d'éviter la dissémination de molécules anti-cancéreuses dans l'environnement familial.

Avant d'ouvrir une gélule ou d'écraser un comprimé, installez-vous dans un endroit calme, sans passage, facilement nettoyable. Fermez les fenêtres pour éviter tout courant d'air.



Lavez-vous les mains avant et après manipulation (+/- gants, masque).

La poudre contenue dans les gélules ou issue des comprimés écrasés peut être parfois dissoute dans une boisson (eau, sirop, jus de fruits...) Dans ce cas, utiliser un récipient en verre qui sera réservé à l'enfant traité, ainsi que les autres ustensiles utilisés et la vaisselle doit être faite séparément.



Ne pas couper ou pulvériser des comprimés d'avance et ne pas ouvrir des gélules à l'avance. Les principes actifs peuvent être instables à l'air, l'humidité ou la lumière.

Après préparation, nettoyez le plan de travail avec votre détergent habituel.





Gestion des excréta et des vomissures



Les chimiothérapies peuvent être retrouvées dans l'urine, les selles, les vomissures, la salive ou la sueur des patients traités. Les mesures de protection suivantes s'appliquent pendant la durée du traitement et jusqu'à 24H après (sauf cas particulier).

Les précautions de manipulation citées précédemment (tel que le lavage des mains) permettent une protection contre la surexposition aux anticancéreux.



En cas de souillure ou de contamination des vêtements ou des draps, laver ce linge rapidement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

Après utilisation, le matériel de recueil des excréta (pot de l'enfant par exemple), est rincé abondamment à l'eau du robinet puis lavé avec un détergent habituel et à nouveau rincé. Eviter l'eau de Javel, qui peut entraîner la formation de composés toxiques.



Il est conseillé d'uriner en position assise afin d'éviter toute contamination accidentelle.

Modalités de prise après un vomissement

Si un vomissement survient dans les 30 minutes après la prise, il est nécessaire de redonner à nouveau le médicament. Si celui-ci survient au-delà de 30 minutes, reprendre la dose habituellement prescrite à partir de la prochaine prise. Si ces vomissements deviennent récurrents, contacter le médecin qui suit votre enfant.



Vigilance parentale



SURVEILLANCE STRICTE et RESPECT DE LA PRESCRIPTION favorisent l'EFFICACITE du traitement.

Se référer aux fiches correspondant à chaque chimiothérapie afin de connaître les particularités du médicament.

5.2.6. Conseils spécifiques

La fiche d'informations générales concernant les chimiothérapies orales est déclinée et précisée en fiches d'informations spécifiques à chaque molécule fréquemment utilisées en pédiatrie :

- Ciclosporine capsule, NEORAL® (Annexe 4)
- Ciclosporine suspension buvable NEORAL® (Annexe 5)
- Cyclophosphamide, ENDOXAN® (Annexe 6)
- Hydroxycarbamine, HYDREA® (Annexe 7)
- Imatinib, GLIVEC® (Annexe 8)
- Mercaptopurine, PURINETHOL® (Annexe 9)
- Mercaptopurine buvable, XALUPRINE® (Annexe 10)
- METHOTREXATE® (Annexe 11)
- Procarbazine, NATULAN® (Annexe 12)
- Temozolomide, TEMODAL® (Annexe 13)
- Thioguanine, LANVIS® (Annexe 14)
- Trétinoïne, VESANOID® (Annexe 15)

Ainsi Dans chaque fiche d'information spécifique sont détaillés :

- la ou les formes pharmaceutiques disponibles en pharmacie hospitalière ou de ville ;
- les modalités de conservations ; les conditions de prescriptions ;
- les modalités d'administration ;
- les interactions spécifiques au médicament ;
- les effets indésirables ;
- ainsi que les particularités concernant la gestion des excréta.

Ce travail pluriprofessionnel a été présenté en décembre 2020 lors de la réunion annuelle du réseau RESILIAENCE, afin de diffuser dès à présent ces fiches de médicaments par voie orale aux parents et aux enfants.

DISCUSSION et CONCLUSION

Une comparaison entre les nouveaux documents d'information et les documents disponibles historiquement a été réalisée. Cette comparaison sous forme d'un retour d'expérience a été menée à l'aide d'un questionnaire distribué aux soignants ayant répondu à la première étude d'état des lieux (Annexe n°3).

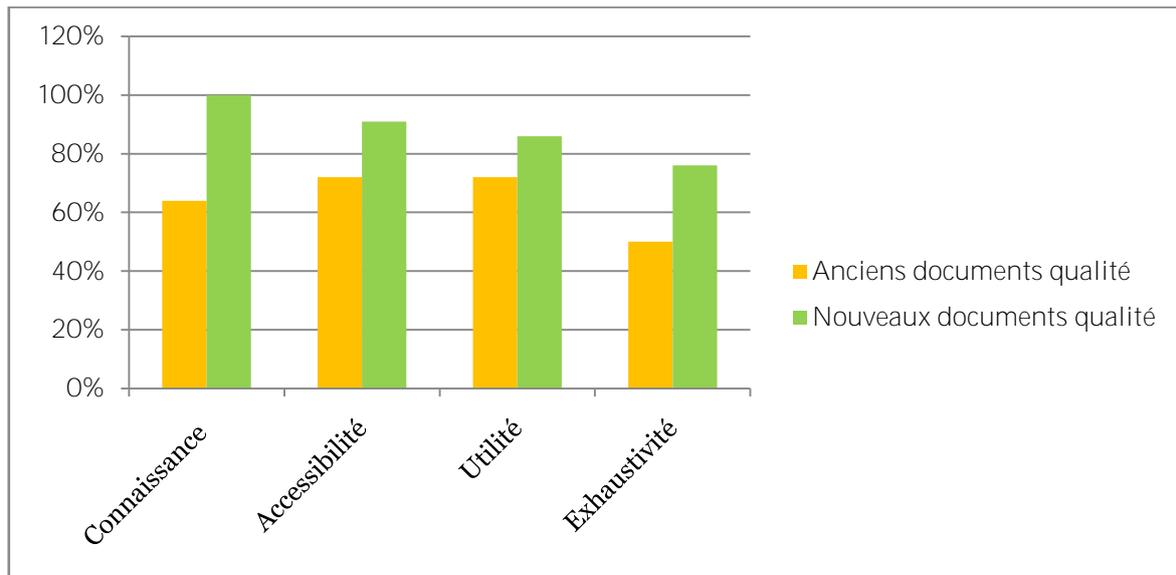


Figure 21 : Comparaison des résultats obtenus aux questionnaires 1 et 2

La satisfaction des professionnels de terrain est un élément important à prendre en considération, néanmoins il serait intéressant d'analyser si les EM diminuent de manière significative ; C'est ainsi que pour compléter les informations recueillies à l'aide de ce questionnaire et aller plus loin dans l'analyse d'impact des documents, il serait intéressant d'analyser les erreurs médicamenteuses déclarées par les soignants du service d'onco-hématologie pédiatrique d'hospitalisation conventionnel du CHU de Bordeaux depuis la mise en place des fiches de chimiothérapies IV afin d'évaluer l'impact de ce projet. Une actualisation régulière du contenu de ces documents doit aussi être intégrée dans la politique d'amélioration continue de la qualité.

Les fiches de chimiothérapies IV proposées par ce travail de thèse, constituent une mesure corrective à la suite de l'analyse factuelle des erreurs médicamenteuses fréquemment déclarées dans un service de soins en particulier et de l'analyse des besoins exprimés par les soignants de ce même service de soins. Les informations prodiguées sont donc des réponses spécifiques adaptées à la demande et aux besoins spécifiques du service de soins. Des échanges pluriprofessionnels sont indispensables afin d'enrichir ces outils et de les adapter au mieux aux besoins des acteurs de terrain. L'évaluation de l'impact de ces outils sur les erreurs médicamenteuses déclarées ou sur les retours d'expériences par les différents

utilisateurs est importante afin de corriger et d'amender si nécessaire les fiches élaborées. Il serait intéressant de poursuivre et d'élargir la démarche si les résultats obtenus confirment l'utilité de ces documents pour concourir à la réduction des EM. Ces outils peuvent sécuriser l'utilisation de molécules à risques particuliers et homogénéiser les pratiques sur l'ensemble de la région.

Si on reprend la définition originelle de la pharmacie clinique de Charles Walton selon laquelle « la pharmacie clinique est l'utilisation optimale de jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients » ; L'exercice de la pharmacie clinique en onco-pédiatrie trouve ainsi toute son importance. En effet elle permet, à la fois de répondre à la politique d'amélioration des soins et de la prévention de la iatrogénie médicamenteuse ainsi qu'aux exigences du CAQES concernant notamment la validation pharmaceutique des prescriptions des patients à risque. Il est essentiel d'intégrer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments lors de cette validation pharmaceutique des ordonnances pédiatriques en considérant aussi le terrain physiopathologique propre à chaque enfant. Cette population à risque, implique une analyse particulièrement scrupuleuse et éclairée. D'autant plus lorsqu'elle est associée à des médicaments à risques iatrogènes importants telles que les chimiothérapies intraveineuses ou orales. Le pédiatre est souvent conduit à prescrire hors des indications de l'autorisation de mise sur le marché, car les médicaments sont partiellement, voire pas, évalués chez l'enfant. Les informations disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit sont pauvres, malgré plusieurs études cliniques et pharmacologiques conduites et publiées par les sociétés d'oncologie pédiatrique. En effet, de nombreux médicaments de chimiothérapie ont été évalués chez l'enfant mais l'information pédiatrique officiellement validée reste pauvre. Les données bibliographiques disponibles permettent d'améliorer la prise de décision thérapeutique, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux définir les posologies chez les enfants, pour évaluer les séquelles à long terme chez les patients guéris, ainsi que pour mettre à disposition des formes galéniques adaptées avec les chimiothérapies orales et notamment les plus récentes d'entre elles. L'augmentation du recours aux chimiothérapies orales résulte d'un élargissement du périmètre des cancers traités et de la découverte de traitements de plus en plus innovants et onéreux comme les thérapies ciblées qui ne sont parfois disponibles et développées que par voie orale (les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) notamment). L'optimisation de la prise en charge des patients à domicile est une priorité. Notre système de santé doit donc adapter ses organisations pour mieux coordonner et sécuriser cette prise en charge ambulatoire. Le rôle du pharmacien est de plus en plus important dans l'optimisation des thérapies orales et des nouvelles stratégies thérapeutiques en particulier. En effet, les thérapies ciblées par voie orale sont de plus en plus sélectives et diversifiées, avec des profils d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses qui le sont tout autant. Historiquement les cytotoxiques avaient des profils d'effets indésirables souvent liés à leur mécanisme d'action avec des voies

métaboliques assez « simples », aujourd'hui, nous sommes face à des voies métaboliques et des profils d'élimination qui sont diversifiés et complexes générant des profils d'interactions médicamenteuses spécifiques dues aux différences d'une molécule à l'autre (impliquant divers transporteurs ou enzymes tels que CYP450, PGP, OAT...). En outre, ces molécules sont parfois associées aux traitements plus conventionnels, ce qui rend l'analyse des interactions médicamenteuses encore plus complexe. Le profil d'effets indésirables et lui aussi singulièrement différent d'une molécule à l'autre et des fiches actualisées et synthétiques seront donc de plus en plus utiles et importantes pour condenser opportunément l'essentiel des informations à connaître concernant les différentes chimiothérapies orales.

Le virage ambulatoire se poursuit aussi bien que l'externalisation des patients, en cancérologie en général et en cancérologie pédiatrique en particulier. Cela nécessite donc la présence d'outils efficaces de communication de l'information dans lesquels l'exercice des missions de pharmacie clinique doit être partie prenante tant au moment de la conception des outils que dans leur diffusion. En outre, le dialogue et la communication entre les différents professionnels de santé impliqués sont impératifs pour concevoir et diffuser ces outils de sécurisation d'abord et d'homogénéisation des pratiques ensuite.

Références bibliographiques

1. Calop J. La pharmacie clinique en France : contexte de développement à l'hôpital et état des lieux.
2. Ministère de la santé. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Bureau sécurité et qualité des soins. Mise en place et fonctionnement des COMEDIMS
3. LOI no 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. 92-1279 déc 8, 1992.
4. Section 1 : Participation à la protection de la santé (Articles R5015-47 à R5015-51) - Légifrance [Internet]. [consulté le 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006799232/1995-03-16/>
5. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [consulté le 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000005627734/2020-11-07/>
6. Circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés - APHP DAJDP [Internet]. [consulté le 7 nov 2020]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dgsdhafs-n-98-213-du-24-mars-1998-relative-a-lorganisation-des-soins-en-cancerologie-dans-les-etablissements-dhospitalisation-publics-et-privés/>
7. Objectifs et Partenaires [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. [consulté 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/objectifs-et-partenaires/>
8. Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État). 2000-1316 déc 26, 2000.
9. Publication des bonnes pratiques de préparation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [consulté le 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Publication-des-bonnes-pratiques-de-preparation>
10. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets) - Légifrance [Internet]. [consulté le 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000631121>
11. Charpiat B. Des savoirs nécessaires aux savoirs sollicités lors de l'exercice pharmaceutique clinique: déconstruction et reconstruction à partir du contenu de la base ACT-IP de la Société Française de Pharmacie Clinique.

12. Vo TH, Bardet J-D, Charpiat B, Leyrissoux C, Gravoulet J, Allenet B, et al. Validation of a tool for reporting pharmacists' interventions in everyday community pharmacy. *J Clin Pharm Ther.* avr 2018;43.
13. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* mars 2019;54.
14. Le Plan cancer 2003-2007 - Les Plans cancer de 2003 à 2013 [Internet]. [consulté le 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>
15. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
16. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur.
17. Juste M. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. *Pharm Hosp Clin.* déc 2012;47(4).
18. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [consulté le 8 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante
19. Recommandations et référentiels de bon usage des médicaments anticancéreux - Labellisation des recommandations et référentiels [Internet]. [consulté le 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Labellisation-des-recommandations-et-referentiels/Recommandations-et-referentiels-de-bon-usage-des-medicaments-anticancereux>
20. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer [Internet]. [consulté le 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
21. Le Guen R, Madelaine I, Tournamille J-F, Bellanger A, Astier A, Braguer D, et al. Étude impacto : analyse descriptive des pratiques de pharmacie clinique en cancérologie. *Ann Pharm Fr.* mai 2015;73.
22. Corny J, Bussièrès J-F. Recherche clinique en pédiatrie : un état des lieux de l'encadrement à l'échelle internationale, nationale et québécoise. 2014;53 pages.
23. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. Wood AJJ, éditeur. *N Engl J Med.* 18 sept 2003;349.
24. Eckstein S, éditeur. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. In: *Manual for Research Ethics Committees* [Internet]. 6^e éd. Cambridge

University Press; 2003 [consulté le 31 déc 2020]. Disponible sur:
https://www.cambridge.org/core/product/identifieur/CBO9780511550089A069/type/book_part

25. Heimann G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. *Eur J Clin Pharmacol.* 1980;18.
26. Ståhlberg MR, Hietanen E, Mäki M. Mucosal biotransformation rates in the small intestine of children. *Gut.* août 1988;29.
27. West DP, Worobec S, Solomon LM. Pharmacology and Toxicology of Infant Skin. *J Invest Dermatol.* mars 1981;76(3).
28. Felix A. Surface Electrical Capacitance as a Noninvasive Bedside Measure of Epidermal Barrier Maturation in the Newborn Infant. *PEDIATRICS* Vol 96 No. 4 October 1995.
29. Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: Overcoming the challenges. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2000;106(3):S128.38.
30. Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Borus LO. Age differences in drug binding by plasma proteins: Studies on human foetuses, neonates and adults. *Eur J Clin Pharmacol.* sept 1971;3(4):189.93.
31. Hines RN, McCarver DG. The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase I Oxidative Enzymes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 févr 2002;300(2):355.60.
32. McCarver DG, Hines RN. The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase II Conjugation Enzymes and Regulatory Mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 févr 2002;300(2):361.6.
33. Arant BS. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr.* mai 1978;92(5):705.12.
34. André N, Leblond P, Verschuur A. Spécificités pharmacologiques en oncologie pédiatrique. *Bull Cancer (Paris).* févr 2010;97(2):191.8.
35. Autret-Leca E. Le bon usage des médicaments en pédiatrie. 2010;5.
36. Protéger et faire appliquer les droits des enfants [Internet]. UNICEF. [consulté le 2 sept 2020]. Disponible sur: https://www.unicef.org/french/crc/index_protecting.html
37. Les droits énoncés dans la Convention relative aux droits de l'enfant [Internet]. UNICEF. [consulté le 2 sept 2020]. Disponible sur: https://www.unicef.org/french/crc/index_30177.html
38. Mentzer D, Day S. Paediatric Pharmacovigilance in Clinical Research and Drug Development. In: Rose K, van den Anker JN, éditeurs. *Guide to Paediatric Drug Development and Clinical Research* [Internet]. Basel: KARGER; 2010 [consulté le 12 nov 2020]. p. 131.7. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/315582>

39. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. La déclaration des effets indésirables [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [consulté le 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
40. MODULE 5 – Programme International de Pharmacovigilance de l’OMS - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [consulté le 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://fr.vaccine-safety-training.org/programme-international-de-pharmacovigilance-de-loms.html>
41. Lebrun-Vignes B. L’organisation de la pharmacovigilance en France, en Europe et dans le monde - De l’AMM à l’utilisation d’un traitement innovant : quel parcours ! (3). *médecine/sciences*. 1 mars 2019;35:37.9.
42. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf*. 2006;12.
43. Tafuri G, Trotta F, Leufkens HGM, Martini N, Saggiocca L, Traversa G. Off-label use of medicines in children: can available evidence avoid useless paediatric trials?: The case of proton pump inhibitors for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Clin Pharmacol*. févr 2009;65(2):209.16.
44. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Précautions d'emploi et recommandations d'utilisation concernant les pompes à perfusion et les pousse-seringue en pédiatrie et en néonatalogie. Décembre 2009.
45. Autret-Leca E, Marchand M-S, Cissoko H, Beau-Salinas F, Jonville-Béra A-P. Pharmacovigilance en pédiatrie. *Arch Pédiatrie*. août 2012;19(8):848.55.
46. Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2002;54(6):665.70.
47. Wallerstedt S, Brunlöf G, Sundström A. Rates of Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions for Drugs Reported in Children. *Drug Saf*. 2011;
48. Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard J-P. Mechanisms of action of methotrexate. *Immunopharmacology*. mai 2000;47.
49. Jolivet J, Faucher F, Pinard M, Dionne P, Bertrand R. Biochimie des antinéoplasiques : le modèle du méthotrexate. *médecine/sciences*. 1987;3(4):223.
50. Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. Pharmacologie du méthotrexate. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. mars 2015;44(3):203.11.
51. Levêque D, Santucci R, Gourieux B, Herbrecht R. Pharmacokinetic drug–drug interactions with methotrexate in oncology. *Expert Rev Clin Pharmacol*. nov 2011;4(6):743.50.
52. Howard SC, McCormick J, Pui C, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist*. déc 2016;21(12):1471-82.

53. Paramètres pharmacocinétiques [Internet]. [consulté le 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques>
54. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019;249.
55. Interventional research protocol relating to a medicinal product for human use. CAALLF01 : a French protocol for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children and adolescents. Version N° 6 of 11/12/2018.
56. Brugières L, Gustave-Roussy I, Piperno-Neumann S. Titre abrégé du protocole : OS 2006. 2006;138.
57. Le Guellec C, Blasco H, Benz I, Hulin A. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate au décours de son administration à haute-dose. *Thérapies*. mai 2010;65(3):163-9.
58. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [consulté le 4 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1)
59. VORAXAZE 1000 U, poudre pour solution pour perfusion - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [consulté le 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/VORAXAZE-1000-U-poudre-pour-solution-pour-perfusion>
60. Widemann BC, Balis FM, Kim A, Boron M, Jayaprakash N, Shalabi A, et al. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2010;28(25):3979-86.
61. Thomas X, Cannas G, Chelghoum Y, Gougounon A. Alternatives thérapeutiques à la L-asparaginase native dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique de l'adulte. *Bull Cancer (Paris)*. sept 2010;97(9):1105-17.
62. Ertel IJ, Nesbit ME, Hammond D, Weiner J, Sather H. Effective dose of L-asparaginase for induction of remission in previously treated children with acute lymphocytic leukemia: a report from Childrens Cancer Study Group. *Cancer Res*. oct 1979;39(10):3893-6.
63. Amylon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharam M, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia*. mars 1999;13(3):335-42.
64. Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2011;117(2):238-49.

65. Institut national du cancer. Préconisations de traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant et chez l'adolescent dans un contexte de tension d'approvisionnement en ERWINASE. Avis d'experts du 28 octobre 2020.
66. Oettgen HF, Stephenson PA, Schwartz MK, Leeper RD, Tallal L, Tan CC, et al. Toxicity of E. coli L-asparaginase in man. *Cancer*. 1970;25(2):253-78.
67. Jones B, Holland JF, Glidewell O, Jacquillat C, Weil M, Pochedly C, et al. Optimal use of L-asparaginase (NSC-109229) in acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1977;3(4):387-400.
68. Dr Watson and colleagues. Acute encephalopathy and hyperammonaemia complicating treatment of acute lymphoblastic leukemia with asparaginase. *The Lancet*, January 18, 1986.
69. Rancoule C, Guy J-B, Vallard A, Ben Mrad M, Rehailia A, Magné N. Les 50 ans du cisplatine. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2017;104(2):167-76.
70. Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. oct 2014;740:364-78.
71. Zazuli Z, Otten LS, Drögemöller BI, Medeiros M, Monzon JG, Wright GEB, et al. Outcome Definition Influences the Relationship between Genetic Polymorphisms of ERCC1, ERCC2, SLC22A2 and Cisplatin Nephrotoxicity in Adult Testicular Cancer Patients. *Genes* [Internet]. 10 mai 2019 [consulté le 22 nov 2020];10(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6562793/>
72. Reece PA, Stafford I, Abbott RL, Anderson C, Denham J, Freeman S, et al. Two- versus 24-hour infusion of cisplatin: pharmacokinetic considerations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. févr 1989;7(2):270-5.
73. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G. Anticancer drug-induced nephrotoxicity. :14.
74. Dosage du cisplatine, indications, interactions, effets indésirables, etc. [Internet]. [consulté le 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://reference.medscape.com/drug/platinol-aq-cisplatin-342108.5>
75. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, Gelevert T, Alt F, Uges DR, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet Lond Engl*. 25 mars 2000;355(9209):1075-6.
76. Ruggiero A, Trombatore G, Triarico S, Arena R, Ferrara P, Scalzone M, et al. Platinum compounds in children with cancer: toxicity and clinical management. *Anticancer Drugs*. nov 2013;24(10):1007-19.
77. Exploration d'une allergie aux sels de platine. *Rev Mal Respir*. 1 nov 2006;23(5):458-62.
78. Monographie - Cisplatine - Stabilis 4.0 [Internet]. [consulté le 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=12>

79. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [consulté le 4 déc 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0298211.htm>
80. Monographie - Mesna - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité consulté le 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Monographie>
81. Pein F, Vassal G, Sakiroglu C, Tournade MF, Lemerle J. Aspects pédiatriques de la toxicité cardiaque des anthracyclines et implications pratiques pour sa prévention. Elsevier, Paris, Arch Pédiatr (1995) 2, 988-999.
82. Andrieu-Abadie N. La cardiotoxicité des anthracyclines : mécanismes et cibles pharmacologiques de prévention. Therapies. janv 2004;59(1):121-6.
83. Fig. 1 Chemical structure of clinically available anthracyclines [Internet]. ResearchGate. [consulté le 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-clinically-available-anthracyclines_fig1_236254159
84. Molecular Basis of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity and Its Prevention. Mol Genet Metab. 1 sept 2000;71(1-2):436-44.
85. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? FASEB J. 1999;13(2):199-212.
86. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Report From the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. PEDIATRICS. 28 janv 2008;121(2):e387-96.
87. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, van der Pal HJH, Caron HN, et al. Equivalence Ratio for Daunorubicin to Doxorubicin in Relation to Late Heart Failure in Survivors of Childhood Cancer. J Clin Oncol. 10 nov 2015;33(32):3774-80.
88. Stratégie de dépistage précoce de la toxicité cardiaque secondaire aux anthracyclines et thérapies moléculaires ciblées. Bull Cancer (Paris). 1 juill 2016;103(7-8):667-73.
89. ct-4069_savene_.pdf [Internet]. [consulté le 29 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4069_savene_.pdf
90. Langer SW, Thougard AV, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation in mice with dexrazoxane with or without DMSO and hydrocortisone. Cancer Chemother Pharmacol. 1 janv 2006;57(1):125-8.
91. Cancérologie pédiatrique - L'organisation de l'offre de soins [Internet]. [consulté le 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique>
92. circulaire-161-290304.pdf [Internet]. [consulté le 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.oncobretagne.fr/wp-content/uploads/2015/06/circulaire-161-290304.pdf>

93. Sous-section 3 : Evaluation (Article R6123-95) - Légifrance [Internet]. [consulté le 16 sept 2020]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000022068730/2010-04-01/>
94. Cancers des enfants et des adolescents : une organisation adaptée - Cancérologie pédiatrique [Internet]. [consulté le 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique/Une-organisation-adaptee>
95. Institut national du cancer. Critères d'agrément pour la pratique du traitement des cancers des enfants et adolescents de moins de 18 ans. Complément du 20 décembre 2007.

Annexes

Annexe 1. Questionnaire n°1

Nom :	Prénom :	Fonction :	Service :
QUESTIONS / REPONSES			
CHIMIOETHERAPIES ET IMMUNOTHERAPIES EN CANCEROLOGIE PEDIATRIQUE			
1. <u>Depuis combien de temps travaillez-vous dans ce service ?</u>			
<input type="checkbox"/> Moins d'un an <input type="checkbox"/> Plus d'un an			
2. <u>Savez-vous s'il existe des documents qualifiés concernant l'administration des immunothérapies ou des chimiothérapies injectables ?</u>			
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas			
Si oui :			
- Savez-vous où trouver ces documents ?		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Ces documents vous sont-ils utiles ?		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Ces documents répondent-ils à toutes vos interrogations ?		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Précisez pourquoi :			
Si non :			
- Comment trouvez-vous les informations nécessaires à l'administration de ces traitements ?			
<input type="checkbox"/> Médecins / internes <input type="checkbox"/> Collègues <input type="checkbox"/> Vidal <input type="checkbox"/> Autre, précisez :			
3. <u>Avez-vous déjà rencontré un problème concernant les modalités d'administration de l'une de ces immunothérapies ou chimiothérapies injectables ?</u>			
Molécules	Précisez le problème rencontré		
<input type="checkbox"/> Asparaginase			
<input type="checkbox"/> Blinatumomab			
<input type="checkbox"/> Busulfan			
<input type="checkbox"/> Cisplatine			
<input type="checkbox"/> Cyclophosphamide			
<input type="checkbox"/> Cytarabine			
<input type="checkbox"/> Dactinomycine			
<input type="checkbox"/> Dinutuximab			
<input type="checkbox"/> Doxorubicine			
<input type="checkbox"/> Ifosfamide			
<input type="checkbox"/> Méthotrexate			
<input type="checkbox"/> Vincristine			
<input type="checkbox"/> Autre, précisez :			
4. <u>De quel type d'information avez-vous besoin concernant ces traitements ?</u>			
<input type="checkbox"/> Modalités d'administration <input type="checkbox"/> Gestion des effets indésirables <input type="checkbox"/> Mécanisme d'action <input type="checkbox"/> Surveillance <input type="checkbox"/> Toxicité <input type="checkbox"/> Interactions médicamenteuses <input type="checkbox"/> Autre, précisez :			
5. <u>Commentaires :</u>			



RESULTATS DU QUESTIONNAIRE

Chimiothérapies et immunothérapies en pédiatrie

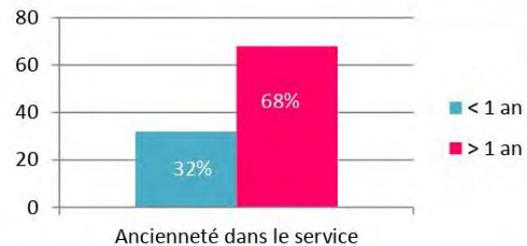
Généralités



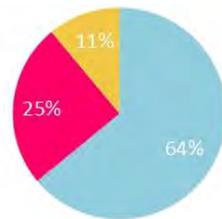
43% d'infirmières diplômées d'état



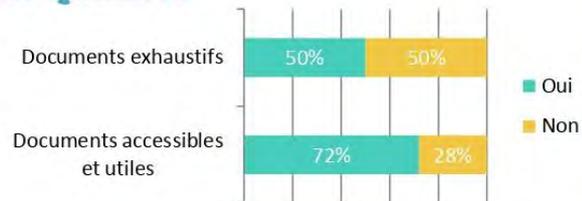
57% de puéricultrices diplômées d'état



Documents qualifiés



Connaissance des documents existants



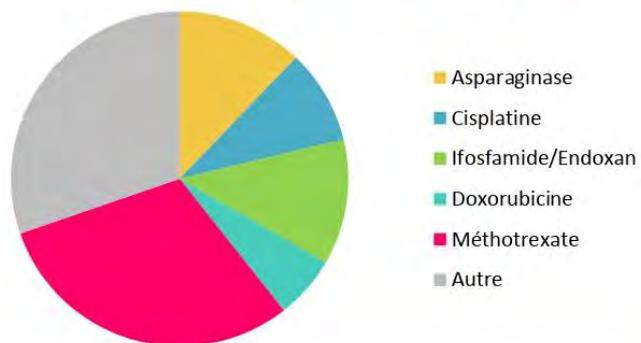
Contenu des documents existants

Informations

Interaction
Effet indésirable
Surveillance
Administration
Toxicité
Mécanisme d'action

recherchées

Traitements problématiques



Actions mises en place



Création de fiches pratiques et théoriques
Molécules les plus utilisées et posant le plus de problème
Contenu des fiches en fonction des besoins et accessibilité facilitée

Annexe 3. Questionnaire n°2

Nom :	Prénom :	Fonction :	Service :																
QUESTIONS / REPONSES N°2																			
CHIMIOETHERAPIES ET IMMUNOTHERAPIES EN CANCEROLOGIE PEDIATRIQUE																			
<p>1. <u>Depuis combien de temps travaillez-vous dans ce service ?</u></p> <p><input type="checkbox"/> Moins d'un an <input type="checkbox"/> Plus d'un an</p>																			
<p>2. <u>Savez-vous s'il existe des documents qualifiés concernant l'administration des immunothérapies ou des chimiothérapies injectables ?</u></p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p> <p>Si oui :</p> <p>- Savez-vous où trouver ces documents ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>- Ces documents vous sont-ils utiles ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>- Ces documents répondent-ils à toutes vos interrogations ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>- Précisez pourquoi :</p>																			
<p>3. <u>Depuis la mise en place des nouveaux documents qualité dans le service, avez-vous rencontré un problème concernant les modalités d'administration de l'une de ces immunothérapies ou chimiothérapies injectables ?</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">Molécules</th> <th>Précisez le problème rencontré</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><input type="checkbox"/> Asparaginase</td><td></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Cyclophosphamide</td><td></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Cisplatine</td><td></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Doxorubicine</td><td></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Ifosfamide</td><td></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Méthotrexate</td><td></td></tr> </tbody> </table>				Molécules	Précisez le problème rencontré	<input type="checkbox"/> Asparaginase		<input type="checkbox"/> Cyclophosphamide		<input type="checkbox"/> Cisplatine		<input type="checkbox"/> Doxorubicine		<input type="checkbox"/> Ifosfamide		<input type="checkbox"/> Méthotrexate			
Molécules	Précisez le problème rencontré																		
<input type="checkbox"/> Asparaginase																			
<input type="checkbox"/> Cyclophosphamide																			
<input type="checkbox"/> Cisplatine																			
<input type="checkbox"/> Doxorubicine																			
<input type="checkbox"/> Ifosfamide																			
<input type="checkbox"/> Méthotrexate																			
<p>4. <u>Avez-vous rencontré des problèmes concernant d'autres immunothérapies ou chimiothérapies injectables ?</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">Molécules</th> <th>Précisez le problème rencontré</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><input type="checkbox"/> Blinatumomab</td><td></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Busulfan</td><td></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Cytarabine</td><td></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Dactinomycine</td><td></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Dinutuximab</td><td></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Vincristine</td><td></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Autre, précisez :</td><td></td></tr> </tbody> </table>				Molécules	Précisez le problème rencontré	<input type="checkbox"/> Blinatumomab		<input type="checkbox"/> Busulfan		<input type="checkbox"/> Cytarabine		<input type="checkbox"/> Dactinomycine		<input type="checkbox"/> Dinutuximab		<input type="checkbox"/> Vincristine		<input type="checkbox"/> Autre, précisez :	
Molécules	Précisez le problème rencontré																		
<input type="checkbox"/> Blinatumomab																			
<input type="checkbox"/> Busulfan																			
<input type="checkbox"/> Cytarabine																			
<input type="checkbox"/> Dactinomycine																			
<input type="checkbox"/> Dinutuximab																			
<input type="checkbox"/> Vincristine																			
<input type="checkbox"/> Autre, précisez :																			
<p>5. <u>A propos de la Check-list concernant le méthotrexate haute dose :</u></p> <p>- Ce document vous est-il utile ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>- Souhaitez-vous continuer à utiliser ce document ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Autre, précisez :</p>																			
<p>6. <u>Commentaires :</u></p>																			



Médicament par voie orale en pédiatrie

Ciclosporine capsules NEORAL®

Fiche d'informations spécifiques

Formes pharmaceutiques disponibles

En pharmacie de ville : NEORAL®
Capsule molles en boîte de 60
Dosages : 10mg, 25mg, 50mg et 100mg

Conservation

Conservation à température ambiante. Dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Conditions de prescription



Ce médicament doit être prescrit initialement par un médecin hospitalier pour une durée pouvant aller jusqu'à 6 mois. Il peut être renouvelé par un médecin de ville.

Modalités d'administration



2 prises par jour, à intervalle de 12 heures.



PRISE ET REPAS A HEURE FIXE

L'heure des prises doit être fixée en début de traitement et scrupuleusement respectée par la suite. La distance avec les repas doit aussi être fixée et ne pas changer car la prise alimentaire peut modifier l'absorption.

Les capsules peuvent être avalées soit intactes, soit mâchées avec un grand verre d'eau. Une fois le choix de la forme décidé par l'enfant, solution ou capsule, il faut s'y tenir. Exceptionnellement, un changement de forme pourra être discuté avec le médecin référent.



Interactions diverses



Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.
Ne donner aucun nouveau médicament à l'enfant sans l'accord du médecin ou du pharmacien.
Éviter le jus de pamplemousse (modification de l'efficacité de la ciclosporine).



Effets indésirables généraux

Les immunosuppresseurs peuvent provoquer des effets indésirables généraux qui sont souvent plus fréquents par voie intraveineuse que par voie orale.
Si des nausées et des vomissements persistent, prévenir le médecin. Soyez attentif à l'état général de l'enfant afin de détecter une éventuelle fièvre.

Effets indésirables spécifiques observés chez l'enfant



DIMINUTION DU TAUX DE MAGNÉSIUM DANS LE SANG
Supplémentation en magnésium si besoin.



AUGMENTATION DE LA TENSION ARTÉRIELLE
Surveillance régulière de la tension artérielle par le médecin qui suit votre enfant.



SURVEILLANCE RENALE
Une insuffisance rénale peut apparaître. Bien faire boire l'enfant régulièrement selon les indications de votre médecin.



AUTRES EFFETS INDESIRABLES :
Augmentation de la pilosité particulièrement au niveau du visage.
C'est un effet transitoire qui régresse à l'arrêt du traitement.
Des tremblements fins et des picotements peuvent apparaître aux extrémités (mains/pieds).
Cet effet est également transitoire.

Gestion des excréta

Les mesures de protection précisées dans la fiche générale concernant la gestion des excréta s'appliquent pendant la durée du traitement et jusqu'à trois jours après.



Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des enfants. Prendre conseil auprès de l'équipe médicale pour toute information supplémentaire.



Médicament par voie orale en pédiatrie

Ciclosporine suspension buvable NEORAL®

Fiche d'informations spécifiques

Formes pharmaceutiques disponibles

En pharmacie de ville : NEORAL® 100mg/mL
Suspension buvable, flacon de 50mL
Avec 2 seringues graduées (à conserver) :
-Une seringue de 1mL : graduée tous les 0,05mL
pour mesurer les doses ≤ à 1mL (100mg).
-Une seringue de 4mL : graduée tous les 0,1mL
pour mesurer les doses de 1 à 4mL (100 à 400mg).

Conservation

Conserver le flacon soigneusement
fermé à température ambiante .
NE PAS METTRE AU FRIGO.
Après 1^{ère} ouverture, le flacon se
conserve 2 mois : bien noter sur la boîte
la date de 1^{ère} ouverture du flacon.

Conditions de prescription

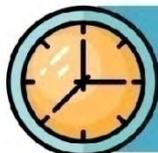


Ce médicament doit être prescrit initialement par un médecin hospitalier pour une durée pouvant aller jusqu'à 6 mois. Il peut être renouvelé par un médecin de ville.

Modalités d'administration



2 prises par jour, à intervalle de 12 heures.



PRISE ET REPAS A HEURE FIXE

L'heure des prises doit être fixée en début de traitement et scrupuleusement respectée par la suite. La distance avec les repas doit aussi être fixée et ne pas changer car la prise alimentaire peut modifier l'absorption.

Une fois le choix de la forme décidé par l'enfant, solution ou capsule, il faut s'y tenir. Exceptionnellement, un changement de forme pourra être discuté avec le médecin référent.



Exemples de doses :

Dose de ciclosporine	Volume à prélever
100 mg	1 ml
10 mg	0.1 ml
5 mg	0.05 ml

Mode d'emploi

1. Prélever le volume prescrit avec la seringue adaptée

2. Diluer la ciclosporine dans un verre contenant une boisson froide (identique pour toute la durée du traitement, au goût de l'enfant, pas de jus de pamplemousse). Éviter tout contact entre la seringue et le liquide contenu dans le verre. Une fois mélangée, la préparation doit être prise immédiatement. Ne jamais donner la ciclosporine buvable pure.

3. Essuyer uniquement l'extérieur de la seringue avec un mouchoir en papier propre et la remettre dans son étui. Ne pas la rincer.



Interactions diverses



Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.
Ne donner aucun nouveau médicament à l'enfant sans l'accord du médecin ou du pharmacien.
Éviter le jus de pamplemousse (modification de l'efficacité de la ciclosporine).

Effets indésirables généraux

Les immunosuppresseurs peuvent provoquer des effets indésirables généraux qui sont souvent plus fréquents par voie intraveineuse que par voie orale.
Si des nausées et des vomissements persistent, prévenir le médecin. Soyez attentif à l'état général de l'enfant afin de détecter une éventuelle fièvre.

Effets indésirables spécifiques observés chez l'enfant



DIMINUTION DU TAUX DE MAGNÉSIUM DANS LE SANG
Supplémentation en magnésium si besoin.



AUGMENTATION DE LA TENSION ARTÉRIELLE
Surveillance régulière de la tension artérielle par le médecin qui suit votre enfant.



SURVEILLANCE RENALE
Une insuffisance rénale peut apparaître. Bien faire boire l'enfant régulièrement selon les indications de votre médecin.



AUTRES EFFETS INDESIRABLES :

Augmentation de la pilosité particulièrement au niveau du visage.
C'est un effet transitoire qui régresse à l'arrêt du traitement.

Des tremblements fins et des picotements peuvent apparaître aux extrémités (mains/pieds).
Cet effet est également transitoire.

Gestion des excréta

Les mesures de protection précisées dans la fiche générale concernant la gestion des excréta s'appliquent pendant la durée du traitement et jusqu'à trois jours après.



Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des enfants. Prendre conseil auprès de l'équipe médicale pour toute information supplémentaire.

Chimiothérapie par voie orale en pédiatrie



Cyclophosphamide ENDOXAN®

Fiche d'informations spécifiques

Formes pharmaceutiques disponibles

En pharmacie hospitalière :
Préparation magistrale, gélule au
dosage prescrit pour votre enfant
disponible sur ordonnance
hospitalière.



En pharmacie de ville : ENDOXAN®
Comprimé de 50 mg enrobé non
sécable en boîte de 50 comprimés,
disponible sur ordonnance.

Conservation

Conservation à température ambiante.
Dans l'emballage d'origine, à l'abri de la
lumière et de l'humidité.

Conditions de prescription



Ce médicament peut être
prescrit par un médecin
hospitalier ou de ville .

Modalités d'administration



1 prise le matin, à jeun, avec un grand verre d'eau et bien s'hydrater.



Si votre enfant n'arrive pas à avaler les comprimés :
NE PAS LES BROYER.
Parlez en à votre médecin ou pharmacien.



Si l'enfant n'arrive pas à avaler les gélules : elles peuvent être ouvertes et le contenu
dissout dans une compote ou dans de l'eau. Se reporter à la fiche RESILIAENCE
d'informations générales concernant les précautions en cas de manipulation.

Interactions diverses



Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.
Ne donner aucun nouveau médicament à l'enfant sans l'accord du médecin ou du
pharmacien.



Effets indésirables généraux

Les chimiothérapies peuvent provoquer des effets indésirables généraux qui sont souvent plus fréquents par voie intraveineuse que par voie orale.

Si des nausées et des vomissements persistent, prévenir le médecin. Une perte de cheveux (réversible à l'arrêt du traitement) peut survenir. Les plaquettes et les globules blancs peuvent diminuer. Soyez attentif à l'état général de l'enfant afin de détecter une éventuelle fièvre.

Effets indésirables spécifiques observés chez l'enfant



APHTES

Eviter les aliments acides, épicés et irritants. Maintenir une bonne hygiène buccale (brosse à dent souple et dentifrice sans menthol). Utiliser un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium. En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contacter le médecin.



SURVEILLANCE RENALE

Difficulté à uriner ou douleurs lors des mictions. Faire boire l'enfant régulièrement et davantage. Si présence de sang dans les urines, douleurs intense à la vessie ou impossibilité d'uriner : Contacter le médecin.



EFFET CUTANE

Des modifications de la pigmentation des mains, des ongles et de la plante des pieds sont possibles.

Gestion des excréta

Les mesures de protection précisées dans la fiche générale concernant la gestion des excréta s'appliquent pendant la durée du traitement et jusqu'à quatre jours après.



Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des enfants. Prendre conseil auprès de l'équipe médicale pour toute information supplémentaire.

Chimiothérapie

par voie orale en pédiatrie



Fiche d'informations spécifiques

Hydroxycarbamide

HYDREA® ou SIKLOS®

Formes pharmaceutiques disponibles

En pharmacie hospitalière :
Préparation magistrale, gélule au dosage prescrit pour votre enfant disponible sur ordonnance hospitalière.



En pharmacie de ville : HYDREA®
Gélule verte et rose de 500 mg en boîte de 20 gélules disponible sur ordonnance hospitalière et de ville.
En pharmacie de ville : SIKLOS®
Comprimé sécable de 100mg en flacon de 60.

Conservation

Conservation à température ambiante. Dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.



Conditions de prescription

Ce médicament peut être prescrit par un médecin hospitalier ou de ville.

Modalités d'administration



En dehors ou au moment des repas, avec un grand verre d'eau, en 1, 2 ou 3 prises par jour.



Si l'enfant n'arrive pas à avaler les gélules : elles peuvent être ouvertes et le contenu dispersé dans un grand verre d'eau et ingéré immédiatement. Certains excipients non solubles peuvent persister en surface. Se reporter à la fiche RESILIAENCE d'informations générales concernant les précautions en cas de manipulation.

Si l'enfant n'arrive pas à avaler les comprimés : il est possible de les dissoudre immédiatement avant leur prise, dans une petite cuillère contenant un peu d'eau. On peut y ajouter du sirop ou mélanger le tout à de la nourriture.

Recommandations générales



Au début du traitement, il est important de maintenir une hydratation abondante de votre enfant en fonction de son âge entre les repas pour maintenir le bon fonctionnement des reins (eau alcaline type Saint-Yorre, jus de fruit, soupe ...).



Effets indésirables généraux

Les chimiothérapies peuvent provoquer des effets indésirables généraux qui sont souvent plus fréquents par voie intraveineuse que par voie orale.

Si des nausées et des vomissements persistent, prévenir le médecin. Une perte de cheveux (réversible à l'arrêt du traitement) peut survenir. Les plaquettes et les globules blancs peuvent diminuer. Soyez attentif à l'état général de l'enfant afin de détecter une éventuelle fièvre.

Effets indésirables spécifiques observés chez l'enfant



DIARRHÉE ET DOULEURS ABDOMINALES

Éviter les boissons très froides, les fruits et les légumes crus. Privilégier les féculents et bien hydrater l'enfant. Si les symptômes persistent > 48h, contacter le médecin.



EFFETS INDESIRABLES CUTANÉS

Augmentation de la sensibilité au soleil : photosensibilisation. Utiliser une crème solaire indice de protection 50.



AUTRES EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES

Réaction cutanée : éruptions, démangeaisons, hyperpigmentation... Laver l'enfant avec un savon doux et bien hydrater sa peau

Interactions diverses



Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.

Ne donner aucun nouveau médicament à l'enfant sans l'accord du médecin ou du pharmacien.



Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des enfants. Prendre conseil auprès de l'équipe médicale pour toute information supplémentaire.

Médicament



par voie orale en pédiatrie

Imatinib

Fiche d'informations spécifiques

GLIVEC® ou génériques



Conditions de prescription

Ce médicament doit être prescrit par un médecin hospitalier.

Conservation

Conservation à température ambiante. Dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Formes pharmaceutiques disponibles



Disponible en pharmacie de ville : GLIVEC® ou génériques, comprimé pelliculé
Dosé à 100 mg, boîte de 60, sécable
Dosé à 400 mg, boîte de 30, non sécable

Modalités d'administration



Administration au cours des repas avec un grand verre d'eau :
En 1 prise par jour pour des posologies allant jusqu'à 600 mg
En 2 prises par jour matin et soir pour les doses supérieures



Ne jamais couper les comprimés non sécables, écraser, mâcher ni sucer tous les comprimés.



En cas de difficultés à avaler, les comprimés peuvent être dispersés dans un volume suffisant d'eau ou de jus de pomme :
50mL pour un comprimé à 100 mg et 200mL pour un comprimé à 400 mg
Agiter et administrer immédiatement après dispersion complète

Interactions diverses



Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules. Ne donner aucun nouveau médicament à l'enfant sans l'accord du médecin ou du pharmacien.
La consommation de jus de pamplemousse et de millepertuis doit être évitée.



Effets indésirables généraux

Ces médicaments peuvent provoquer des effets indésirables généraux. Si des nausées et des vomissements persistent, prévenir le médecin. Les plaquettes et les globules blancs peuvent diminuer. Soyez attentif à l'état général de l'enfant afin de détecter une éventuelle fièvre.

Effets indésirables spécifiques observés chez l'enfant



CRAMPES OU DOULEURS MUSCULAIRES ET OSSEUSES

Faire boire régulièrement l'enfant.



MAUX DE TETE

Contactez le médecin en cas de rougeurs, gonflements ou démangeaisons au niveau des yeux.



DIARRHEE ET DOULEURS ABDOMINALES

Eviter les boissons très froides, les fruits et les légumes crus. Privilégier les féculents et bien hydrater l'enfant. Si les symptômes persistent > 48h, contactez le médecin.



EFFETS INDESIRABLES CUTANES

Augmentation de la sensibilité au soleil : photosensibilisation.
Utiliser une crème solaire indice de protection 50.

Gestion des excréta

Les mesures de protection précisées dans la fiche générale concernant la gestion des excréta s'appliquent pendant la durée du traitement et jusqu'à une semaine après.



Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des enfants. Prendre conseil auprès de l'équipe médicale pour toute information supplémentaire.

Chimiothérapie

par voie orale en pédiatrie



Fiche d'informations spécifiques

Mercaptopurine

PURINETHOL®

Formes pharmaceutiques disponibles

A la pharmacie de ville : PURINETHOL®
Comprimé sécable jaune pâle de 50 mg
Flacon de 25 comprimés. La délivrance se fait en pharmacie hospitalière et de ville.



Conservation

Conservation à température ambiante. Dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Conditions de prescription

Ce médicament peut être prescrit par un médecin hospitalier ou de ville .



Modalités d'administration



1 prise par jour avec un grand verre d'eau.
À distance de lait ou de produits laitiers.
Un intervalle d'au moins 1h avant ou 2h après doit être respecté.



Pour les enfants prenant également du méthotrexate par voie orale, une meilleure activité et une meilleure tolérance sont observées lors d'une administration concomitante PURINETHOL® / Méthotrexate le soir.



Ne pas écraser les comprimés.

Interactions diverses



Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.
Ne donner aucun nouveau médicament à l'enfant sans l'accord du médecin ou du pharmacien.



Effets indésirables généraux

Les chimiothérapies peuvent provoquer des effets indésirables généraux qui sont souvent plus fréquents par voie intraveineuse que par voie orale.

Si des nausées et des vomissements persistent, prévenir le médecin. Une perte de cheveux (réversible à l'arrêt du traitement) peut survenir. Les plaquettes et les globules blancs peuvent diminuer. Soyez attentif à l'état général de l'enfant afin de détecter une éventuelle fièvre.

Effets indésirables spécifiques observés chez l'enfant



APHTES

Eviter les aliments acides, épicés et irritants. Maintenir une bonne hygiène buccale (brosse à dent souple et dentifrice sans menthol). Utiliser un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium. En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contacter le médecin



DIARRHÉE ET DOULEURS ABDOMINALES

Eviter les boissons très froides, les fruits et les légumes crus. Privilégier les féculents et bien hydrater l'enfant. Si les symptômes persistent > 48h, contacter le médecin.



AUTRES EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES

Eruptions cutanées, fièvre due au médicament ...



Une surveillance hépatique est nécessaire avec ce traitement.



Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des enfants. Prendre conseil auprès de l'équipe médicale pour toute information supplémentaire.

Chimiothérapie par voie orale en pédiatrie



Fiche d'informations spécifiques

Conservation

Conservez le flacon soigneusement fermé à température ambiante. Après la première ouverture, le flacon se conserve 56 jours.

Noter impérativement sur la boîte la date de la première ouverture du flacon.

Mercaptopurine XALUPRINE®



Conditions de prescription

Cette suspension buvable doit être prescrite par un médecin spécialiste en hématologie.

Formes pharmaceutiques disponibles



Disponible sur prescription hospitalière en pharmacie de ville :
XALUPRINE® 20mg/ml, suspension buvable, flacon de verre brun sécurisée de 100mL.

Seringues à conserver.

Une seringue violette : contenance de 1 ml – graduations 0,01 ml

Une seringue blanche : contenance de 5 ml – graduations 0.2 ml (à utiliser que si doses > 1 ml)



Informations à transmettre à votre pharmacie :

Disponible directement auprès du laboratoire : Lucane Pharma

Commande à adresser soit par fax 01 43 71 14 96 soit par courriel orders@lucanepharma.com

Disponibilité sous 48h

Pour toute demande d'information : tel 01 53 86 87 50 ou par courriel: info@lucanepharma.com

Modalités d'administration



1 prise le soir suivie d'un verre d'eau. Peut être pris lors d'un repas ou à jeun.
La condition choisie doit être la même tous les jours.



La dose de Xaluprine® doit être prise à distance de lait ou de produits laitiers.
Un intervalle d'au moins 1h avant ou 2h après doit être respecté.



Pour les modalités d'administration, se référer au guide d'administration à l'attention des patients ou des parents fournis par le laboratoire.



Interactions diverses



Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.
Ne donner aucun nouveau médicament à l'enfant sans l'accord du médecin ou du pharmacien.

Effets indésirables généraux

Les chimiothérapies peuvent provoquer des effets indésirables généraux qui sont souvent plus fréquents par voie intraveineuse que par voie orale.

Si des nausées et des vomissements persistent, prévenir le médecin. Une perte de cheveux (réversible à l'arrêt du traitement) peut survenir. Les plaquettes et les globules blancs peuvent diminuer. Soyez attentif à l'état général de l'enfant afin de détecter une éventuelle fièvre.

Effets indésirables spécifiques observés chez l'enfant



APHTES

Eviter les aliments acides, épicés et irritants. Maintenir une bonne hygiène buccale (brosse à dent souple et dentifrice sans menthol). Utiliser un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium. En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contacter le médecin.



DIARRHÉE ET DOULEURS ABDOMINALES

Eviter les boissons très froides, les fruits et les légumes crus. Privilégier les féculents et bien hydrater l'enfant. Si les symptômes persistent > 48h, contacter le médecin.



AUTRES EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES

Eruptions cutanées, fièvre due au médicament ...



Une surveillance hépatique est nécessaire avec ce traitement.



Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des enfants. Prendre conseil auprès de l'équipe médicale pour toute information supplémentaire.

Chimiothérapie

par voie orale en pédiatrie



METHOTREXATE

Fiche d'informations spécifiques

Formes pharmaceutiques disponibles



Disponible en pharmacie de ville
METHOTREXATE BELLON®
(ou générique si AMM)
Comprimés dosés à 2,5 mg

Conservation

Conservation à température ambiante. Dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Posologie

1 DOSE PAR SEMAINE = 1 PRISE UNIQUE

Noter sur la boîte le jour de la semaine où le méthotrexate doit être administré, afin d'éviter toute confusion pouvant entraîner un surdosage accidentel.

Conditions de prescription



Ce médicament peut être prescrit par un médecin hospitalier ou de ville.

Jour de prise	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
Nombre de comprimé(s)							

Modalités d'administration



A prendre avec un grand verre d'eau.
Eviter la prise avec du lait, car celui-ci diminue l'absorption du méthotrexate.



En cas de difficultés à avaler, les comprimés peuvent être solubilisés dans un verre d'eau de préférence alcaline (Vichy, Saint-Yorre).

Que faire en cas d'oubli ?



En cas d'oubli, donner à l'enfant le médicament le lendemain sans changer le jour habituel de la prise la semaine suivante. Si vous vous en apercevez plusieurs jours après, contacter le médecin.



Interactions diverses



Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules. Ne donner aucun nouveau médicament à l'enfant sans l'accord du médecin ou du pharmacien..

L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène, sont contre-indiqués en association avec le méthotrexate : ils peuvent modifier l'efficacité du traitement.

Effets indésirables généraux

Les chimiothérapies peuvent provoquer des effets indésirables généraux qui sont souvent plus fréquents par voie intraveineuse que par voie orale.

Si des nausées et des vomissements persistent, prévenir le médecin. Une perte de cheveux (réversible à l'arrêt du traitement) peut survenir. Les plaquettes et les globules blancs peuvent diminuer. Soyez attentif à l'état général de l'enfant afin de détecter une éventuelle fièvre.

Effets indésirables spécifiques observés chez l'enfant



APHTES

Eviter les aliments acides, épicés et irritants. Maintenir une bonne hygiène buccale (brosse à dent souple et dentifrice sans menthol). Utiliser un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium. En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contacter le médecin.



DIARRHÉE ET DOULEURS ABDOMINALES

Eviter les boissons très froides, les fruits et les légumes crus. Privilégier les féculents et bien hydrater l'enfant. Si les symptômes persistent > 48h, contacter le médecin.



EFFETS INDESIRABLES CUTANÉS

Augmentation de la sensibilité au soleil : photosensibilisation. Utiliser une crème solaire indice de protection 50.



AUTRES EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES

Réaction cutanée : éruptions, démangeaisons, sécheresses, rougeurs ... Laver l'enfant avec un savon doux et bien hydrater sa peau.



Une surveillance hépatique est nécessaire avec ce traitement.

Gestion des excréta

Les mesures de protection précisées dans la fiche générale concernant la gestion des excréta s'appliquent pendant la durée du traitement et jusqu'à trois jours après.



Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des enfants. Prendre conseil auprès de l'équipe médicale pour toute information supplémentaire.

Chimiothérapie

par voie orale en pédiatrie



Fiche d'informations spécifiques

Procarbazine

NATULAN®

Formes pharmaceutiques disponibles

En pharmacie hospitalière :
Préparation magistrale de gélules au dosage prescrit pour l'enfant.
Disponible sur ordonnance hospitalière.



En pharmacie de ville : NATULAN®
Flacon de 50 gélules jaunes dosées à 50mg.
Disponible sur ordonnance hospitalière ou de ville.



Conservation

Conservation à température ambiante.
Dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Conditions de prescription

Ce médicament peut être prescrit par un médecin hospitalier ou de ville .

Modalités d'administration



Prendre le médicament avec un grand verre d'eau.
A la même heure chaque jour, avec ou sans aliments.



Si l'enfant n'arrive pas à avaler les gélules : elles peuvent être ouvertes et le contenu dissout immédiatement dans du jus de fruit, de l'eau ou de la compote. Se reporter à la fiche RESILIAENCE d'informations générales concernant les précautions en cas de manipulation.

Recommandations générales

Limiter la quantité des aliments riches en histamine en raison du risque de réactions hypertensives graves :



- Fromages fermentés : gruyère, brie, roquefort
- Légumes : tomate, choux, épinards
- Fruits : avocat, figue, raisin
- Poissons : harengs marinés, conserves de poisson, poissons fumés
- Chocolat et gibier faisandé



Interactions diverses



Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.
Ne donner aucun nouveau médicament à l'enfant sans l'accord du médecin ou du pharmacien.

Effets indésirables généraux

Les chimiothérapies peuvent provoquer des effets indésirables généraux qui sont souvent plus fréquents par voie intraveineuse que par voie orale.
Si des nausées et des vomissements persistent, prévenir le médecin. Une perte de cheveux (réversible à l'arrêt du traitement) peut survenir. Les plaquettes et les globules blancs peuvent diminuer. Soyez attentif à l'état général de l'enfant afin de détecter une éventuelle fièvre.

Effets indésirables spécifiques observés chez l'enfant



CONSTIPATION

Faire boire régulièrement l'enfant, éviter les féculents et préférer les fruits et les légumes riches en fibres.



REACTION ALLERGIQUE

Contactez immédiatement le médecin si vous constatez :
Des boutons ou une rougeur au niveau de la peau
Des difficultés à respirer
Une fièvre



Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des enfants. Prendre conseil auprès de l'équipe médicale pour toute information supplémentaire.

Chimiothérapie

par voie orale en pédiatrie



Fiche d'informations spécifiques

Temozolomide

TEMODAL®

Formes pharmaceutiques disponibles

En pharmacie hospitalière :
TEMODAL® ou TEMOZOLOMIDE Gé,
sur ordonnance hospitalière.



Conservation

Conservation à température ambiante.
Dans l'emballage d'origine, à l'abri de la
lumière et de l'humidité.

6 présentations de gélules disponibles :
5mg, 20mg, 100mg, 140mg, 180mg,
250mg. Les gélules sont conditionnées
en sachet unitaire par boîte de 5 sachets
contenant chacun 1 gélule ou en flacon
de verre contenant 5 gélules.



Conditions de prescription

Ce médicament doit être prescrit
par un médecin hospitalier
spécialiste en oncologie ou en
hématologie.

Modalités d'administration



1 prise par jour, à jeun, avec un grand verre d'eau
A distance d'au moins 1 heure d'un repas



Si l'enfant n'arrive pas à avaler les gélules : elles peuvent être ouvertes et prises
immédiatement dans de la compote ou un jus de pomme ou d'orange (MAIS PAS
DE L'EAU). Se reporter à la fiche RESILIAENCE d'informations générales concernant
les précautions en cas de manipulation.

Interactions diverses



Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.
Ne donner aucun nouveau médicament à l'enfant sans l'accord du médecin ou du
pharmacien.



Effets indésirables généraux

Les chimiothérapies peuvent provoquer des effets indésirables généraux qui sont souvent plus fréquents par voie intraveineuse que par voie orale.

Si des nausées et des vomissements persistent, prévenir le médecin. Une perte de cheveux (réversible à l'arrêt du traitement) peut survenir. Les plaquettes et les globules blancs peuvent diminuer. Soyez attentif à l'état général de l'enfant afin de détecter une éventuelle fièvre.

Effets indésirables spécifiques observés chez l'enfant



APHTES

Eviter les aliments acides, épicés et irritants. Maintenir une bonne hygiène buccale (brosse à dent souple et dentifrice sans menthol). Utiliser un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium. En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contacter le médecin.



EFFET CUTANÉ

Des réactions au niveau de la peau sont possibles. En cas d'apparition, utiliser un savon doux et hydratez la peau de l'enfant.



Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des enfants. Prendre conseil auprès de l'équipe médicale pour toute information supplémentaire.

Chimiothérapie par voie orale en pédiatrie



Thioguanine LANVIS®

Fiche d'informations spécifiques

Formes pharmaceutiques disponibles

En pharmacie hospitalière :
Préparation magistrale, gélule au
dosage prescrit pour votre enfant
disponible sur ordonnance
hospitalière.



Conservation

Conservation à température ambiante.
Dans l'emballage d'origine, à l'abri de la
lumière et de l'humidité.



En pharmacie de ville : LANVIS®
Comprimé de 40 mg conditionné
en flacon de 25 comprimés disponible sur
ordonnance hospitalière.



Conditions de prescription

Ce médicament doit être prescrit par
un médecin hospitalier spécialiste en
oncologie ou en hématologie.

Modalités d'administration



1 prise par jour, à jeun, avec un grand verre d'eau,
À distance d'au moins 1 heure d'un repas.



Si votre enfant n'arrive pas à avaler les comprimés :
ceux-ci peuvent être dilués dans un peu d'eau de préférence alcaline (exemples Vichy,
Saint-Yorre, Badoit, Quezac). Parlez-en au médecin ou au pharmacien.



Si l'enfant n'arrive pas à avaler les gélules : elles peuvent être ouvertes et diluées dans
un peu d'eau de préférence alcaline. Se reporter à la fiche RESILIAENCE
d'informations générales concernant les précautions en cas de manipulation.

Interactions diverses



Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.
Ne donner aucun nouveau médicament à l'enfant sans l'accord du médecin ou du
pharmacien.



Effets indésirables généraux

Les chimiothérapies peuvent provoquer des effets indésirables généraux qui sont souvent plus fréquents par voie intraveineuse que par voie orale.

Si des nausées et des vomissements persistent, prévenir le médecin. Une perte de cheveux (réversible à l'arrêt du traitement) peut survenir. Les plaquettes et les globules blancs peuvent diminuer. Soyez attentif à l'état général de l'enfant afin de détecter une éventuelle fièvre.

Effets indésirables spécifiques



EFFETS INDESIRABLES CUTANES

Augmentation de la sensibilité au soleil : photosensibilisation.
Utiliser une crème solaire indice de protection 50.



Autres effets moins fréquents

Si votre enfant présente un teint jaunâtre au niveau de la peau ou des yeux, veuillez contacter le médecin.



Une surveillance hépatique est nécessaire avec ce traitement.

Gestion des excréta

Les mesures de protection précisées dans la fiche générale concernant la gestion des excréta s'appliquent pendant la durée du traitement et jusqu'à trois jours après.



Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des enfants. Prendre conseil auprès de l'équipe médicale pour toute information supplémentaire.

Médicament

par voie orale en pédiatrie



Tretinoïne

VESANOÏD®

Fiche d'informations spécifiques

Formes pharmaceutiques disponibles



Disponible en pharmacie d'hôpital, sur ordonnance hospitalière.



VESANOÏD®
Capsule molle de 10 mg en flacon de verre brun de 100 capsules.

Conservation

Conservation à température ambiante. Dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.



Conditions de prescription

Ce médicament doit être prescrit par un médecin hospitalier spécialiste en oncologie ou en hématologie.

Modalités d'administration



En 2 prises égales par jour.
Les capsules doivent être administrées au cours des repas ou peu de temps après avec un grand verre d'eau sans les mâcher.



Si votre enfant ne peut pas avaler les capsules : Faire fondre la capsule dans du lait chaud ou de l'eau chaude en agitant.

Recommandations générales

Les capsules contiennent de l'huile de soja.
En cas d'allergie au soja ou aux cacahuètes, ne pas prendre les capsules.

Pour les filles en âge de procréer, le traitement sera débuté après réalisation d'un test de grossesse. Ce médicament est à utiliser avec une contraception efficace afin d'éviter tout risque de malformations du fœtus. Elle doit être poursuivie jusqu'à 4 semaines minimum après l'arrêt du traitement.



Interactions diverses



Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.
Ne donner aucun nouveau médicament à l'enfant sans l'accord du médecin ou du pharmacien.

Effets indésirables généraux

Ces médicaments peuvent provoquer des effets indésirables généraux. Si des nausées et des vomissements persistent, prévenir le médecin. Une perte de cheveux (réversible à l'arrêt du traitement) peut survenir. Les plaquettes et les globules blancs peuvent diminuer. Soyez attentif à l'état général de l'enfant afin de détecter une éventuelle fièvre.

Effets indésirables spécifiques observés chez l'enfant



EFFETS INDESIRABLES CUTANES

Augmentation de la sensibilité au soleil : photosensibilisation.
Utiliser une crème solaire indice de protection 50.
Sécheresse de la peau et des muqueuses (buccale, nasale, oculaire).



CONSTIPATION

Faire boire régulièrement l'enfant, éviter les féculents et préférer les fruits et les légumes riches en fibres.



AUTRES EFFETS INDESIRABLES

Augmentation des triglycérides dans le sang (éviter les aliments gras)
Diminution de l'appétit
Affaiblissement de l'audition et troubles de la vision
Maux de tête fréquents et douleurs osseuses (donner antalgique si besoin)



SYNDROME DE L'ACIDE RETINOÏQUE

Symptômes : fièvre, dyspnée, hypotension, œdèmes, prise de poids
Consulter immédiatement le médecin.



Ces effets sont fréquents mais non systématiques, d'intensité inconstante et variable en fonction des enfants. Prendre conseil auprès de l'équipe médicale pour toute information supplémentaire.

Serment de Galien

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

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

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

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

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

**WHAT ABOUT CLINICAL PHARMACY IN PAEDIATRIC ONCOLOGY ?
FROM IDENTIFICATION OF SPECIFIC NEEDS, TO THE DEVELOPMENT OF USEFUL TOOLS.**

The clinical pharmacy has greatly changed as well as the hospital pharmacy. This activity is developing, especially in oncology. But what about the clinical pharmacy in pediatric oncology ? The child population is not uniform depending on its specific risk profile. We need to study the impact of the Pharmacokinetic and pharmacodynamic features for each treatment. The objectives of this study are to analyze the medication errors regarding chemotherapy in the pediatric hematology and cancer department of the CHU of Bordeaux, to identify the specific pharmaceutical needs of this unit and to respond to them. For this purpose, we conduct a retrospective analysis of the medication errors declared by professional carers for the last 3 years and we circulate a self-assessment questionnaire to identify and analyze the needs of caregivers. In response to the results, useful tools are developed: Intravenous chemotherapy cards are written, based on a synthesis of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of each selected drug. Following a medical and pharmaceutical validation, the documents are presented to the caregivers in close cooperation with paramedical management team. With a view to homogenizing the practices and modalities of administration of oral chemotherapy, leaflets for parents are updated and validated by the medical, paramedical and pharmaceutical team, in collaboration with the regional paediatric cancer network RESILIAENCE. The objective is to highlight the points of vigilance which are specific to each drug, to transmit the main information necessary for administration, in order to better assist parents and children to promote the effectiveness of treatment and optimize the management of adverse reactions at home. Oral chemotherapy, with singular profiles are increasing since several years. They allow patients to remain at home during their treatment. The various missions of the clinical pharmacy must contribute effectively to ensure the shift to ambulatory care by developing useful communication tools to secure and homogenize practices.

AUTEUR : Sophie DEPERNET

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Dr Vincent SERVANT

TITRE : QUID DE LA PHARMACIE CLINIQUE EN ONCO-PEDIATRIE ?

DE L'IDENTIFICATION DE BESOINS SPECIFIQUES, A L'ELABORATION D'OUTILS PRATIQUES.

RESUME en français :

La pharmacie clinique s'est développée au cours du temps et a, en parallèle, été intégrée à l'évolution de la pharmacie hospitalière devenue Pharmacie à Usage Intérieur maintenant. Cette activité continue de se développer notamment dans le domaine de l'oncologie. Mais qu'en est-il plus particulièrement de la pharmacie clinique en oncologie pédiatrique ? Les « enfants » constituent une population hétérogène à risque spécifique. Il existe des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui ont un impact considérable à prendre en compte pour chaque traitement. Les objectifs de ce travail de thèse sont d'analyser les erreurs médicamenteuses concernant les chimiothérapies dans le service d'hématologie et de cancérologie pédiatrique du CHU de Bordeaux, d'identifier les besoins pharmaceutiques spécifiques de cette unité et d'y répondre. Pour ce faire, une analyse rétrospective des erreurs médicamenteuses déclarées par les soignants durant trois ans est effectuée et un questionnaire d'auto-évaluation est distribué afin d'analyser les besoins spécifiques des soignants. En réponse aux résultats obtenus, des outils pratiques sont élaborés : des fiches de chimiothérapies IV sont rédigées à partir d'une synthèse des propriétés pharmacocinétiques et pharmaco-dynamiques de chacune des molécules sélectionnées. Suite à une validation médicale et pharmaceutique, ces fiches sont présentées aux soignants en collaboration étroite avec l'encadrement paramédical. De plus, dans le but d'homogénéiser les pratiques ainsi que les modalités d'administration des chimiothérapies orales, des fiches destinées aux parents sont actualisées et validées par l'équipe médicale, paramédicale et pharmaceutique en collaboration avec le réseau régional de cancérologie pédiatrique RESILIAENCE. L'objectif est de mettre en évidence les points de vigilances propres à chaque médicament, de transmettre les principales informations nécessaires à l'administration, d'accompagner au mieux les parents et les enfants afin de promouvoir l'efficacité du traitement et d'optimiser la gestion des effets indésirables à domicile. Des chimiothérapies orales aux profils singuliers se développent considérablement. Elles permettent le maintien à domicile des patients durant leur traitement. Les différentes missions de la pharmacie clinique doivent pleinement concourir à sécuriser ce virage ambulatoire par l'élaboration d'outils efficaces de communication pour sécuriser et homogénéiser les pratiques.

MOTS-CLES : Chimiothérapie, Onco-hématologie, Pédiatrie, Pharmacie clinique

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :

Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers 31062 TOULOUSE CEDEX