



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



LES URGENCES EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Dr Widade Kojmane

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
Spécialité : PEDIATRIE

Sous la direction de :
Professeur HIDA MOUSTAPHA
Co-rapporteur : Dr S.BENMILOUD

JUIN 2014

Abréviations

ACE : Antigène carcino-embryonnaire
ADH : Hormone anti-diurétique
AFP : Alfa-foetoprotéine
ALAT : Alanine aminotransférase
ATCD : Antécédent
AT III : Antithrombine III
ATB : Antibiotique
ASAT : Aspartate aminotransférase
AVK : Antivitamine K
BGN : Bacille Gram négatif
BHCG : Hormone Chorionique Gonadotrope
CH : Cystite hémorragique
CGP : Cocci Gram positif
CMV : Cytomégalovirus
C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération
CRP : Protéine C Réactive
CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée
ECBU : Examen cytbactériologique des urines
ECG : Electrocardiogramme
EER : Epuration extrarénale
G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GB : Globules Blancs
HTIC : Hypertension intracrânienne
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IV : Intraveineux
IRA : Insuffisance rénale aigue
LCR : Liquide céphalorachidien
LAL : Leucémie aigue lymphoblastique
LAM : Leucémie aigue myéloblastique
LDH : Lactico-déshydrogénase
LMC : Leucémie myéloïde chronique
LNS : Limite normale supérieure
NFS : Numération Formule Sanguine
NPF : Neutropénie fébrile
NPF/BR : Neutropénie fébrile à bas risque
NPF/HR : Neutropénie fébrile à haut risque

NTA: Nécrose tubulaire aigue
PNN: Polynucléaires neutrophiles
PFC: Plasma frais congelé
PIC: Pression intracrânienne
PL: Ponction lombaire
PTH: Parathormone
RH: Restriction hydrique
SCS: Syndrome cave supérieur
SNC: Système nerveux central
SLT: Syndrome de lyse tumorale
TCA: Temps de céphaline activé
TMP/SMX: Triméthoprine/ Sulfaméthoxazole
TP: Temps de prothrombine
VZV: Virus Varicelle Zoster

Plan

I-Introduction.....	8
II-La neutropénie fébrile	
II-1 : Introduction et définition.....	10
II-2 : Epidémiologie.....	10
II-3 : Evaluation diagnostique initiale.....	11
II-4 : Diagnostic paraclinique.....	12
II-5 : Facteurs de risque et stratification des patients.....	13
II-6 : Prise en charge thérapeutique	
II-6-1 : Traitement curatif.....	15
II-6-2 : Traitement préventif.....	22
III-Les urgences métaboliques	
III-1 : Syndrome de lyse tumorale	
1- Introduction -définition.....	31
2- Etiologies du SLT.....	31
3- Facteurs de risque du SLT.....	33
4- Présentation clinique du SLT.....	34
5- Critères diagnostiques du SLT.....	35
6- Prise en charge thérapeutique	
6-1 : Hyperhydratation et hyperdiurèse.....	37
6-2 : Agents hypouricémiants.....	38
6-3 : Equilibre métabolique.....	39
6-4 : Traitement de l'insuffisance rénale.....	40
7- Surveillance clinique et biologique.....	41
III-2 : Hypercalcémie	
1- Introduction -définition.....	46
2- Mécanismes de l'hypercalcémie.....	46
3- Diagnostic d'hypercalcémie.....	46
4- Prise en charge thérapeutique.....	47
4-1 : Hypercalcémie modérée et symptomatique.....	48
4-2 : Hypercalcémie sévère.....	49
III-3 : Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH	
1- Définition.....	50
2- Etiologies.....	50
3- Diagnostic clinique.....	51
4- Diagnostic biologique.....	51
5- Prise en charge thérapeutique.....	51

IV–Les urgences hématologiques	
IV–1 : Hyperleucocytose et leucostase	
1–Introduction –définition.....	57
2–Manifestations cliniques des complications d’hyperleucocytose.....	58
3–Prise en charge thérapeutique.....	58
IV–2 : Coagulation intravasculaire disséminée	
1–Introduction –définition.....	61
2– Etiologies.....	61
3– Diagnostic.....	62
4– Prise en charge thérapeutique.....	63
IV–3 : La thrombose veineuse	
1–Introduction.....	68
2–Pathogénie.....	68
3–Diagnostic clinique.....	71
4–Diagnostic paraclinique.....	71
5–Prise en charge thérapeutique.....	72
V–Les urgences cardio–respiratoires	
V–1 : Syndrome cave supérieur	
1–Définition.....	75
2–Diagnostic clinique.....	75
3–Diagnostic paraclinique.....	76
4–Prise en charge thérapeutique.....	77
V–2 : Tamponnade cardiaque	
1– Définition.....	80
2– Diagnostic clinique.....	80
3– Diagnostic paraclinique.....	81
4– Traitement.....	81
VI–Les compressions tumorales	
VI–1 : Compression tumorale médullaire.....	85
VI–2 : Compression tumorale cervicale.....	88
VI–3 : Compression tumorale médiastinale.....	89
VI–4 : Compression tumorale abdominale.....	89
VI–5 : Compression intracérébrale et hypertension intracrânienne.....	90
VII– Le coma	
1–Définition.....	96
2– Diagnostic clinique.....	96
3– Diagnostic paraclinique.....	97

4-Diagnostic étiologique.....	98
5- Prise en charge thérapeutique.....	98
VII- La cystite hémorragique	
1- Introduction.....	101
2- Diagnostic.....	101
3- Etiologies.....	102
4- Prise en charge thérapeutique	
3-1 : Traitement préventif.....	103
3-2 : Traitement curatif.....	104
VIII- L'extravasation de produit de chimiothérapie	
1-Introduction.....	105
2-Diagnostic.....	105
3-Prise en charge des extravasations.....	106
IX- Résumé.....	111
X- Bibliographie.....	112

I- Introduction

Les cancers de l'enfant de moins de quinze ans représentent 1 à 3% de l'ensemble des cancers. L'incidence annuelle moyenne est de 13 pour 100 000 enfants de moins de quinze ans. Ils représentent la deuxième cause de mortalité chez les enfants de plus de trois ans. Actuellement, le pronostic des cancers de l'enfant s'est nettement amélioré ainsi les chances de guérison sont proches aujourd'hui de 80% des cas [1,2].

Cependant, l'enfant atteint d'une pathologie cancéreuse est sujet à certaines situations d'urgence qui doivent être correctement repérées et gérées, car elles menacent le pronostic vital et engagent le pronostic fonctionnel, parfois avant même que le diagnostic de certitude de cancer ne soit posé. Le terme d'urgence oncologique se réfère à toute situation clinique liée au cancer ou à la thérapie anticancéreuse, requérant des soins rapides et présentant un risque vital ou de séquelles permanentes si des mesures thérapeutiques ne sont pas entreprises rapidement. Elles sont très variées et peuvent affecter divers organes. Elles sont classifiées comme désordres métaboliques, neurologiques, cardiovasculaires, respiratoires, hématologiques ou effets indésirables de la chimiothérapie. Si le bon sens et l'observation permettent souvent de poser rapidement le diagnostic et d'orienter correctement le traitement, il y a des situations où les conséquences d'une méconnaissance sont catastrophiques pour le patient.

C'est pourquoi nous allons mettre le point sur les différentes situations à risque vital les plus souvent rencontrées en oncologie pédiatrique, de présenter les aspects spécifiques de leur prise en charge.

II – La neutropénie fébrile

II– La neutropénie fébrile

II-1 : Introduction & définition

L'infection est une des principales causes de morbidité et de mortalité en oncologie pédiatrique. Sa gravité est essentiellement liée à la profondeur et à la durée de la neutropénie. La conjonction d'un état fébrile et d'une neutropénie sévère est la situation la plus dangereuse qui va mettre en jeu le pronostic vital et constitue une urgence thérapeutique. Ainsi, la NPF est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 500 éléments/mm³ ou inférieur à 1000 éléments/mm³ et dont la diminution à des niveaux inférieurs à 500 éléments/mm³ est prévisible dans les 48 heures et une fièvre \geq à 38,3°C lors d'une prise ou $=$ à 38°C lors de deux prises de température effectuées à 1h d'un intervalle, l'hypothermie ($T < 36^\circ$) a la même valeur [3]. Pratiquement la moitié de tous les enfants sous chimiothérapie doivent être hospitalisés au moins une fois suite à une NPF [4].

La particularité de la neutropénie induite par chimiothérapie est le risque de se compliquer d'infections bactériennes et mycosiques potentiellement graves. Au cours des épisodes de NPF, la symptomatologie est pauvre mais le risque de choc septique est important en l'absence de traitement précoce [5,6].

La classification internationale retient 3 types d'épisodes de NPF [5] :

- Les fièvres cliniquement documentées (FCD) (10% des cas) : définies par la présence de symptômes en rapport avec une localisation infectieuse cliniquement évidente, mais sans identification microbiologique ou radiologique.
- Les fièvres microbiologiquement et/ou radiologiquement documentées (FMD) (30% des cas) : qu'elles soient bactériennes, fongiques ou virales ou un foyer radiologique, le germe pathogène est isolé essentiellement dans les hémocultures (95% des cas) avec ou sans connaissance du foyer d'origine.

- Les fièvres d'origine inconnue (FOI) (60% des cas) ou fièvres indéterminées sans foyer infectieux clinique, radiologique, ni germe isolé.

L'OMS a défini 5 grades classés de 0 à 4, en fonction du taux de PNN :

- Grade 0 : taux de PNN est ≥ 2000 éléments/mm³.
- Grade 1 : taux de PNN est compris entre 1500 et 1900 éléments/mm³.
- Grade 2 : taux de PNN est compris entre 1000 et 1400 éléments/mm³.
- Grade 3 : taux de PNN est entre 500 et 900 éléments/mm³.
- Grade 4 : taux de PNN est inférieur à 500 éléments/mm³.

NB : dans certains états d'immunodépression, en particulier sous corticothérapie, une infection peut se présenter sans fièvre.

II-2 : Epidémiologie :

La fréquence de la survenue de NPF reste importante selon les résultats obtenus par les différentes séries de patients traités pour cancer, que se soit dans les pays développés ou en voie de développement.

Son incidence varie selon le cancer sous jacent et le régime chimiothérapeutique utilisé, elle se situerait entre 46 et 99% des cas (tableau 1) [7]. Dans l'étude faite par Ammann RA et al, pratiquement la moitié de tous les enfants sous chimiothérapie doivent être hospitalisés au moins une fois suite à une NPF [4,8]. Un patient peut faire un ou plusieurs épisodes de NPF pour un même protocole thérapeutique.

Dans une étude réalisée au sein de notre unité d'oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, parmi les 119 cas évalués, 56 enfants ont présenté au moins un épisode de NPF, soit une incidence de 47 % des cas. Nous avons enregistré 86 épisodes fébriles chez ces 56 patients, parmi eux, 62,5% ont présenté un seul épisode fébrile et 37,5% ont présenté plusieurs épisodes [9].

II-3 : Evaluation diagnostique initiale :

Chez un patient neutropénique, la fièvre est considérée comme le témoin d'une infection jusqu'à preuve du contraire. L'évaluation initiale de

toute NPF est impérative mais ne doit pas retarder la mise en route de l'antibiothérapie empirique. Elle précise :

- la nature de la chimiothérapie reçue,
 - les traitements adjuvants en cours : corticoïdes, autres immunosuppresseurs, G-CSF,
 - les antécédents infectieux : infections documentées, colonisation par des germes résistants, infections fongiques, allergies connues aux antibiotiques.
- Les sites d'infection les plus fréquents sont les poumons, les tissus mous, les muqueuses.

Attention : il peut arriver que le patient soit apyrétique ou subfébrile bien qu'ayant une infection grave (surtout lors d'une corticothérapie). Certains signes cliniques doivent alors alerter et faire débiter une antibiothérapie même en l'absence de fièvre :

- douleurs abdominales importantes associées à une diarrhée ou à un arrêt du transit
- douleurs musculaires
- troubles hémodynamiques (tachycardie, hypotension artérielle ...).

L'examen physique doit rechercher :

- des signes de gravité : troubles vasomoteurs, hypotension artérielle, altération de la conscience, hypoxie.
- des signes d'inflammation de certains sites à risque (oropharynx, région péri-anale, sites d'implantation des voies veineuses centrales), signes qui peuvent être minimes en raison de l'absence de PNN susceptibles de coloniser le site infecté (tableau 2).

II-4/ : Diagnostic paraclinique :

Bilan biologique et radiologique systématique à réaliser en cas d'aplasie fébrile :

- NFS - plaquettes (Tableau 3)
- Hémoculture (bactériologie + mycologie)
- Fonction rénale : urée- créatinine + ionogramme sanguin
- Bilan hépatique : ASAT - ALAT

- Bilan inflammatoire : CRP – fibrinogène
- Antigénémie aspergillaire et candida albicans
- ECBU (si cela ne retarde pas le début des ATB)
- Coproculture quantitative + mycologie des selles
- Frottis épidémiologique (nez, gorge, pli inguinal, avec frottis anal)
- Radiographie de thorax (face)

En fonction des points d'appel clinique pourront être réalisés :

- Prélèvement bactériologique + mycologique de la bouche en cas de mucite
- Virologie des selles + coproculture standard en cas de diarrhée
- Prélèvement bactériologique + mycologique des lésions cutanées
- Autres cultures en cas de signes d'appel cliniques :
 - * coprocultures (avec recherche de Clostridium difficile + toxine)
 - * frottis des sites cutanés suspects
 - * frottis de bouche si mucite (bactériologie et virologie)
 - * PL avec chimie, cytologie et culture de LCR
- Radiographie des sinus si signes d'appel
- Autres techniques d'imagerie selon contexte clinique (CT pulmonaire qui est l'examen de choix en cas de suspicion de pneumopathie interstitielle, CT/IRM cérébral, échographie ± CT abdomen...).

II-5 : Facteurs de risque et stratification des patients:

a/ Facteurs de risque (tableau 4):

Ces facteurs sont liés à la pathologie cancéreuse et ses traitements d'une part, et au patient (facteurs individuels) d'autre part.

Ces facteurs se résument en :

- * La profondeur et la durée de la neutropénie.
- * L'écologie bactérienne de l'environnement.
- * L'altération des barrières anatomiques.
- * La pathologie sous jacente.
- * Le type de chimiothérapie administrée.
 - * La présence de matériel étranger (cathéters, chambres implantables).
- * Intensité des traitements cytotoxiques antérieurs.
- * Etat général et présence de pathologie associée....

Autres facteurs spécifiques :

Pour certaines infections, des facteurs de risque plus spécifiques ont été identifiés [16] :

Pour les septicémies à Streptococcus viridans :

- une neutropénie majeure.
- une mucite oropharyngée sévère.
- une antibioprophylaxie par fluoroquinolone ou cotrimoxazole.
- une chimiothérapie par cytarabine à haute dose.
- un traitement par anti-sécrétoire gastrique ou anti-acide.
- une colonisation marquée par des streptocoques oraux.

Pour les candidoses invasives :

- une neutropénie intense et prolongée.
- la présence d'une voie veineuse centrale.
- une antibioprophylaxie à large spectre.
- une corticothérapie.
- des antécédents récents de chirurgie abdominale.

Pour les aspergilloses [17] :

- une neutropénie profonde et prolongée,
- la durée et l'intensité d'une corticothérapie sans qu'un seuil bien précis n'ait été fixé,
- l'existence de travaux à proximité immédiate (émission de poussières).

b/Stratification des patients :

Au terme de l'évaluation clinique, biologique, bactériologique et radiologique, les patients doivent être stratifiés pour pouvoir adapter les modalités de prise en charge thérapeutique, ainsi, les patients sont stratifiés en deux groupes :

** Groupe de NPF de bas risque : NPF/BR*

- Tous les critères suivants doivent être réunis.
- Une NPF qui ne répond pas à tous les critères d'une NPF/BR est une NPF/HR :

- Ø PNN \geq 100 éléments / mm³.
- Ø Tumeur solide ou leucémie aigue en rémission.
- Ø Pas de signes de sepsis sévère.
- Ø Sortie d'aplasie attendue dans les 7 jours.
- Ø Absence d'hospitalisation dans les 48 heures précédentes.

*** Groupe de NPF de haut risque : NPF/HR**

Un seul critère de HR est suffisant :

- Ø PNN < 100 éléments/mm³.
- Ø Leucémie aigue en induction.
- Ø Signes de choc septique ou de sepsis sévère.
- Ø Présence d'un foyer majeur (mucite grave, pneumopathie, infection cutanée, cellulite anale, diarrhée).
- Ø Nature du germe: pyocyanique ou clostridium.
- Ø Retard ou l'inadéquation du traitement initial.
- Ø Durée prévisible de la neutropénie > 7 jours
- Ø NPF répondant à la définition d'une infection nosocomiale.
- Ø NPF après une chimiothérapie intensive type aracytine à haute dose.
- Ø NPF sur mauvais état nutritionnel.
- Ø Patient de bas risque avec apparition secondaire d'au moins un critère de HR ou réapparition d'une fièvre.

II-6 : Prise en charge thérapeutique :

La NPF est une urgence thérapeutique qui justifie la mise en route rapide d'une antibiothérapie empirique sans attendre la présence d'un foyer clinique ou le résultat des hémocultures. Le traitement doit être initié dans les heures qui suivent l'installation de la fièvre (< 4 heures).

Les études ont montré que l'introduction immédiate d'une antibiothérapie empirique IV à large spectre, a pu réduire la létalité lors d'un épisode de NPF à 1%, comparé à une létalité de 80% suite à des infections avec des germes gram négatifs et invasifs avant les traitements ATB actuels [4].

Les principaux agents pathogènes chez le patient neutropénique :

* Bactéries :

- Enterobactéries (E.coli, Klebsiella)
- Pseudomonas aeruginosa
- Staphylocoques sp. (aureus, epidermidis)
- Streptocoques sp. (pyogènes, pneumoniae, viridans)
- Entérocoque faecalis/faecium
- Corynebacteries sp.

* Levures et champignons: Candida, Aspergillus....

II-6-1 : Traitement curatif :

a- Mesures de réanimation :

Stabilisation de l'état hémodynamique, respiratoire ou neurologique si besoin. Les patients peuvent se présenter dans un état de choc ou dans un tableau d'insuffisance respiratoire sévère.

b- Antibiothérapie initiale :

La gravité et la rapidité de l'évolution des infections souvent irréversibles chez le cancéreux neutropénique obligent à démarrer une antibiothérapie initiale dès que les prélèvements sont effectués et sans en attendre les résultats [18].

L'hospitalisation d'urgence avec une antibiothérapie empirique ainsi que des mesures supportives sont devenues le traitement de choix lors d'une NPF [4].

Caractéristiques des antibiotiques utilisés :

- Etre à large spectre.
- Avoir une forte activité sur les BGN et en particulier le Pseudomonas
- Etre rapidement bactéricide.
- Limiter l'émergence de résistances.
- Réaliser autant que possible une synergie thérapeutique.
- Tenir compte de l'écosystème bactérien de l'hôpital et du service quand la neutropénie survient à l'hôpital.

- Tenir compte de la toxicité possible de l'accumulation de la chimiothérapie anticancéreuse et de l'antibiothérapie (oto et néphrotoxicité).

Le choix de l'association doit prendre en compte (tableau 5):

- * le passé microbiologique du patient lors d'épisodes aplasiques antérieurs
- * la colonisation éventuelle du patient
- * la présence de certaines portes d'entrée: cathéter central, mucite, cellulite périnéale.
- * une décontamination digestive
- * l'écologie du service dans lequel a séjourné le patient (spectre de résistance des bactéries)
- * la découverte d'un foyer infectieux oriente le choix thérapeutique.

On utilise soit :

– Une biantibiothérapie incluant une beta-lactamine ou une C3G et un aminoside. L'association a un effet synergique contre certains BGN et minimise le risque d'émergence de souches résistantes. L'inconvénient reste la néphro et l'oto-toxicité des aminosides. **Dans notre contexte**, on associe une C3G (ceftriaxone à la dose de 100 mg/kg/j en une seule prise) et un aminoside (gentamycine à dose de 3–5 mg/kg/j).

– Une monothérapie : La monothérapie ne peut être réalisée qu'avec un nombre limité de substances actives et pour des patients considérés comme à bas risque infectieux. Le choix se porte habituellement sur une uréidopénicilline, une carboxypénicilline ou une C3G à large spectre (céfépime, céfpirome) ou une pénicilline anti-pseudomonale telle que l'association piperacilline tazobactam [19].

L'adjonction de vancomycine en première intention est indiquée dans certaines situations :

- ATCD de septicémie à streptocoque ou à staphylocoque
- Orifice ou chambre implantable inflammatoire
- Lésions cutanées
- Troubles hémodynamiques (tachycardie, hypotension artérielle ...)

- Myalgies.

Associer le Métronidazole empiriquement si infection présumée à anaérobies

- Gingivite nécrosante, mucite sévère
- Foyer péri-anal
- Diarrhée à clostridium difficile
- Typhlite

Cas particuliers :

- En cas de signes digestifs (diarrhée importante et/ou douleur abdominale importante et/ou arrêt du transit), il peut être licite de débiter l'antibiothérapie par Fortum/amiklin
- En cas de mucite : adjonction du zovirax.

C / Surveillance du traitement :

Le traitement initial sera maintenu pendant au moins 3 jours sauf si l'état clinique du patient se détériore ou si un agent pathogène est isolé qui justifie une modification thérapeutique.

→ → Les critères d'évaluation sont basés sur :

- Evaluation de la réponse clinique : évolution de la fièvre, des foyers cliniquement documentés, recherche de nouveaux sites d'infection.
- Réalisation de nouveaux examens microbiologiques et ou d'imagerie selon le contexte clinique.
- Revue quotidienne des résultats microbiologiques et adaptation éventuelle du traitement.
- Revue quotidienne des tests biologiques pour évaluer la toxicité des drogues et adapter l'antibiothérapie.
- Monitoring des taux sériques des antibiotiques et adaptation de la posologie des antibiotiques (Amikacine-Vancomycine).

→ → Au terme de cette évaluation plusieurs situations peuvent se rencontrer:

**** Apyrexie obtenue :***

a. Apyrexie obtenue en l'absence de documentation microbiologique ou clinique : L'ATB doit être poursuivie jusqu'à la sortie d'aplasie dans les NPF/HR, et peut être interrompue après 7 jours d'apyrexie sous surveillance dans les autres cas [20].

b. Apyrexie obtenue avec une documentation microbiologique ou clinique :

L'ATB doit être maintenu tant que le nombre de PNN est inférieur à 500 éléments/mm³. Il est poursuivi au delà si la gravité de l'infection initiale, en raison de son site et/ou des micro-organismes impliqués (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*), le justifie. Il est possible d'adapter le traitement pour l'optimiser mais il faut garder un large spectre d'activité. L'arrêt du traitement n'est possible qu'à la sortie de l'aplasie (PNN supérieurs à 1000 éléments/mm³). La stérilisation des cultures, des sites infectés, la disparition des symptômes et des signes cliniques doivent être obtenus. Le traitement doit être prolongé au delà de la sortie d'aplasie en présence de certains foyers (pneumopathie, ostéite, méningite...) ou en cas de septicémie à germes particulièrement pathogènes comme le *Pseudomonas*. Si une combinaison avec un aminoside a été initialement administrée, l'aminoside peut être arrêté après 7 jours de traitement.

**** Persistance de la fièvre :***

En cas de NPF longues et profondes, 50% des patients ne sont apyrétiques qu'au 5^{ème} jour, même si l'évolution apparaît favorable. Il convient donc de distinguer cliniquement à 48–72 heures la persistance d'une hyperthermie importante chez un patient stable, qui va bien et cette même température chez un patient qui évolue de façon défavorable.

Lorsque l'hyperthermie se prolonge, il est nécessaire de réévaluer méticuleusement la situation du patient selon le même plan qu'à l'admission.

Il faut alors pratiquer certaines explorations: hémocultures répétées, scanner thoraco-abdominal, lavage broncho alvéolaire, biopsies diverses, exploration cardiaque, antigénémie aspergillaire hebdomadaire, écho-doppler (à la recherche d'une thrombose profonde), recherche d'une infection à CMV...

- Si une cause précise est identifiée, le traitement doit être adapté : changement d'ATB, adjonction d'un antiviral, d'un anti-anaérobie...
- Si aucune cause n'est retrouvée et que la fièvre persiste après 3 à 7 jours, il est possible de :

* Continuer le traitement initial si amélioration clinique.

* Changer d'ATB ou ajouter un glycopeptide avec parfois la possibilité de s'orienter en fonction des signes de progression de l'infection (tableau cutané, abdominal, état de choc),

* Conserver les ATB (traitement initial et glycopeptide) et ajouter un antifongique, qui trouve son utilité majeure chez un patient restant fébrile après une semaine d'antibiothérapie à large spectre.

Attitudes pratiques :

* Si le patient est à faible risque, apyrétique pendant au moins 24 heures, sans signes cliniques ni biologiques d'infection, il peut être proposé pour un arrêt des antibiotiques.

Cependant, si les résultats cliniques ou biologiques indiquent une forte probabilité de l'origine infectieuse de la fièvre, l'antibiothérapie doit être maintenue tout en discutant la possibilité de la gestion extrahospitalière de l'enfant. Dans ce cas, la réévaluation médicale est requise chaque 48 heures et la réadmission de l'enfant est indiquée s'il existe des signes de détérioration clinique ou de non compliance.

* En cas de persistance de la fièvre au bout de 48 heures du début de l'antibiothérapie, et après une réévaluation du malade, si on n'identifie pas aucun foyer et si le patient était sous Céftriaxone, on change l'antibiothérapie par une C3G à spectre plus élargie (Céftazidime 150 mg/kg/jour en 3 injections) associée à un aminoside (Amikacine 15

mg/kg/jour en une seule prise). Si toujours pas d'amélioration après 48 heures, un glycopeptide (Vancomycine 40 mg/kg/jour, en 4 injections par jour) peut être rajouté pour couvrir les CGP. Les glycopeptides sont démarrés d'emblée si une infection du cathéter est suspectée.

* Si après 5 jours la fièvre ne cède pas, une infection fongique doit être suspectée, spécialement chez les patients qui sont restés neutropéniques pendant une longue période. L'Amphotéricine liposomale est le médicament de choix pour les sepsis d'origine fongique documentée, à une dose initiale de 0.1 mg/kg IV puis, en fonction de la tolérance, à 0.6 à 1 mg/kg chaque 4 heures. Certains auteurs prétendent que l'Itraconazole a une efficacité égale à celle de l'Amphotéricine mais avec une toxicité moindre. Il est conseillé de doser les taux plasmatiques de l'Itraconazole puisque son métabolisme est très variable. Le Voriconazole est un imidazolé dont l'efficacité est similaire à celle de l'Itraconazole mais qui est plus toléré chez l'enfant. La Caspofungine, un antifongique dirigé contre l'Ecchinococcus, a été validée comme traitement de l'aspergillose invasive réfractaire à l'Amphotéricine B et à l'Itraconazole, et devrait être considérée si le sepsis d'origine fongique est confirmé et qu'il n'existe pas de résolution avec les traitements usuels [21–23].

* Il n'existe pas d'indications à l'usage empirique des antiviraux chez le patient ayant une NPF. Cependant, s'il existe une lésion cutanée ou muqueuse typique de l'Herpes simplex ou du virus du zona et de la varicelle VZV, le traitement par le cycloviral doit être démarré à la dose de 1500 mg/m²/jour en 3 injections intraveineuse jusqu'à la sortie de l'aplasie.

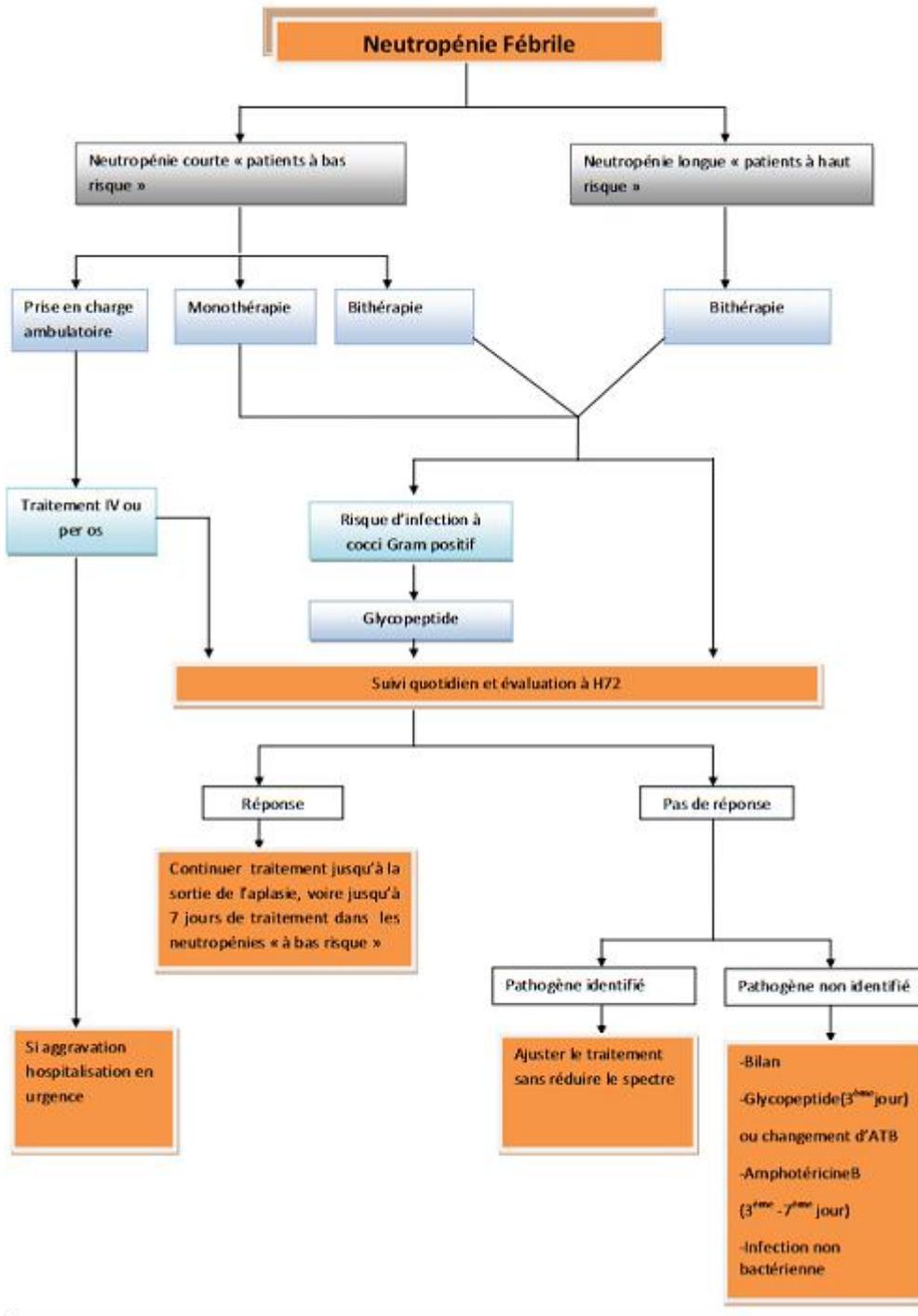
* En cas d'infection documentée à CMV, un traitement à base de Ganciclovir (CYMEVAN®) doit être administré à la dose de 10 mg/kg/jour en 3 perfusions, à une dilution minimale de 10mg/ml en 1 heure pendant 14 à 21 jours puis 6 mg/kg/jour en 1 perfusion 5 jours/semaine, associé à une perfusion des immunoglobulines 400 mg/kg/jour, 3 jours/semaine.

II-6-2 : Traitement préventif

Il se base essentiellement sur les règles d'hygiène auxquelles doivent se soumettre aussi bien les patients que l'équipe soignante (tableau 6) :

- * Assurer l'isolement en chambre individuelle de tous les enfants neutropéniques afin d'éviter l'acquisition de nouveaux organismes.
- * Quant à l'antibiothérapie prophylactique, son intérêt est controversé, à l'exception de la prophylaxie des pneumocystoses à *pneumocystis carinii* par le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (TMP/SMX) peros, qui doit être poursuivie pendant tout le traitement anticancéreux, à la dose de 25 mg/kg de SMX, 3 fois par semaine en une prise. Le traitement prophylactique par TMP/SMX doit être arrêté un jour avant et 4 jours après l'administration de Méthotrexate à haute dose.
- * L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques est recommandée dans certains protocoles de chimiothérapie aplasiantes en prévention des NPF [24,25]. Ils sont indiqués en prophylaxie secondaire après une première NPF s'il est préjudiciable de diminuer les doses de cytostatiques. Parfois, ils sont utilisés lors du traitement curatif d'une NPF déclarée pour les patients à haut risque d'altération de l'état général (pneumonie, hypotension, défaillance multiviscérale, infection fongique) bien que le bénéfice dans cette situation ne soit pas définitivement prouvé.

Conduite à tenir devant une neutropénie fébrile [9]



A Retenir :

- La neutropénie chimio-induite a la particularité de se compliquer d'infections bactériennes et mycosiques graves.
- Chez le neutropénique, les signes inflammatoires sont réduits.
- Des infections sévères peuvent être pauci-symptomatiques: il faut prêter attention au moindre symptôme (douleur abdominale +++).
- Des infections sévères peuvent se manifester sans fièvre.
- Une antibiothérapie intraveineuse empirique à large spectre doit être démarrée rapidement en cas de NPF.
Au bout de 48 heures, les modalités thérapeutiques seront dictées en fonction de l'état clinique et des résultats microbiologiques.

*« On ne Sait pas ce que l'on traite...et le plus souvent on ne le saura
jamais...mais il faut Traiter vite ! »*

« Traiter à coup sûr.....c'est traiter trop tard »

Tableau 1: Incidences et fréquences des épisodes de NPF [10–15].

	Nombre de cas évalués	Nombre de cas de NPF	Incidence de NPF	Nombres d'épisodes
Institut Bergonié– Bordeaux	504	234	46%	315
CHOP–CHU Nancy	–	41	–	69
JFNSG– Japan	201	189	94%	189
CPMC–Algérie	762	759	99,6%	1431
CHOP Tunisie	–	128	–	200
COHP–Rabat	–	51	–	76
Notre étude	119	56	47%	86

Tableau 2: Agents infectieux en fonction de la présentation clinique au cours des neutropénies

Site et aspect clinique	Germes
Peau	
■ cellulite	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus sp.</i>
■ cellulite nécrosante	<i>Pseudomonas sp.</i>
■ lésions papulonodulaires ± ulcérées	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Nocardia sp.</i> <i>Mycobacterium sp.</i> <i>Aspergillus sp.</i> <i>Alternaria sp.</i> <i>Fusarium sp.</i>
■ érythème maculopapuleux	<i>Candida sp.</i>
■ lésions vésiculeuses	herpes virus simplex (HSV) virus zona-varicelle (VZV)
Cathéter	<i>Staphylococcus sp.</i> bacilles gram-négatifs <i>Candida sp.</i>
Bouche	
■ muguet	<i>Candida sp.</i>
■ lésions vésiculeuses	herpes virus simplex
■ lésions ulcéronécrotiques	anaérobies <i>Streptococcus sp.</i>
■ mucite	streptocoques oraux
ORL	
■ sinusite	bactéries gram-positives bactéries gram-négatives champignons filamenteux
Tube digestif	entérobactéries <i>Streptococcus sp.</i> anaérobies

Tableau 3 : Classification des neutropénies selon leurs valeurs absolues

Classification	Valeurs absolues des PNN
Neutropénie discrète	> 1000 éléments/mm ³
Neutropénie modérée	Entre 500 et 1000 éléments/mm ³
Neutropénie sévère	Entre 200 et 500 éléments/mm ³
Neutropénie très sévère	< 200 éléments/mm ³

Tableau 4 : Facteurs de risque d'infection sévère chez le neutropénique

	Risque élevé	Risque faible
Cancer	Leucémie aigue, greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétique	Tumeurs solides ou hémopathie en rémission complète
Durée de la Neutropénie	>7 jours	<7 jours
Pathologies associées	<ul style="list-style-type: none"> -Hypotension -trouble de conscience -insuffisance rénale ou hépatique ou cardiaque 	Aucune
Type d'infection	-pneumonie, bactériémie	-infection possible mais non documentées
Mucite	Présent	Absente
Réponse à l'antibiothérapie	Lente	Rapide

Tableau 5: Principaux médicaments utilisés lors des épisodes de NPF

Antibiotique	Posologie usuelle	Métabolisme	Remarque
Carboxypénicillines Tircacilline(ticarpén)	Max 15mg/jr en 3à6 injections	Élimination rénale	Indiqué chez l'enfant
Ticarcilline+acide clavulanique(claventin)	12 à 15mg/jr (administré en 8h	Élimination rénale	Nouveau né, nourrisson et enfant
Uridopénicillines Pipéracillines(dakota pharm)	200mg/Kg/jr en 3 à 4 injections	Élimination rénale+hépatique	Indiqué chez l'enfant
Pipéracilline+tazobactam (tazocilline)	12g/1,5g/jr en 3 inj,max 12g/2 fois/jr	Élimination rénal	Enfant plus de 12 ans
C3G : -céfotaxime(claforan) -ceftazidime(fortm) -ceftriaxone(rocephine) -Cefpirome(cefron) -céfépime(axépim)	-3 à 12g/jr -1à2g/8h ou4g en IVD -1à2g en 1injection -2g / 12 h -2g , 2à3 fois/jr	Élimination rénale majoritaire de toute es C3G	Nouveau né, nourrisson et enfant
Pénème Imipénème(tiénam)	50mg/kg/jr /6h	Élimination rénale	Nourrisson et enfant
Monobactam Aztrénonam(azactam)	2à3g/j jusqu'à 6à8g/jr	Élimination rénal	
Aminosides : -amikacine(amiklin) -tobramycine(nebcine) -gentamicine(gentalline) -nétilmicine(nétromicine) -isépamicine(isépaline)	-15/mg/kg/jr en 2à3inj max 1,5g/jr -3mg/kg/j en 2à3inj -3mg/kg/j en2à 3inj -4à6mg/kg/j, 2à3inj -15mg/kg/j en 2inj	Élimination rénale majoritaire	Enfant, nourrisson ainsi chez le nouveau né sauf amikacine
Glycopéptides : -vancomycine(vancocine) -tiécoplanine(targocid)	-30mg/kg/j soit 1g/12h . -dose d'attaque de 400mg/12h pdt 1à4j puis 400mg/j	Élimination rénale	Nouveau-né, prématuré, nourrisson
Anti-anaérobies : -métronidazole(flagyl) -ornidazole(tibéral)	-1à1,5g/j en 2à3 perf -1à1,5g en 1 perf	-Élimination rénale -Élimination rénal et hépatique	Enfant
Fluoroquinolones : -ciprofloxacine(ciflox)	15mg/kg/j	-Élimination rénale et biliaire	
Polyène : -amphotéricine B (fungizone, abelcet, ambisome)	0,5mg/kg/jour	Élimination rénale et biliaire	Indiqué chez l'enfant

Tableau 6 : Mesures préventives de l'infection chez l'enfant
Cancéreux

Recommandations	
Lavage des mains	<ul style="list-style-type: none"> - Fait au savon naturel ou savon liquide antiseptique - Personnel soignant : lavage avant et après chaque examen - Enfant : lavage avant repas
Hygiène buccodentaire	<ul style="list-style-type: none"> - Consultation et éventuels soins dentaires avant le traitement anticancéreux. - Brossage quotidien des dents avec une brosse à dent souple, sauf Si thrombopénie sévère (plaquettes < 50000/mm³). - Rinçage pluriquotidien de la bouche (solution de bicarbonate de sodium + fungysone suspension).
Hygiène corporelle	<ul style="list-style-type: none"> - Bain et changement quotidien des habits. - Le bain est possible avec un "PAC[®]", c'est à dire un "port à cath[®]". revanche, il est impossible avec cathéter extériorisé tunnelisé.
Hygiène alimentaire	<ul style="list-style-type: none"> - Eviter les aliments crus. - Produits laitiers conservés au frais et consommés aussitôt sortis. - Ne pas partager les repas et les ustensiles avec les autres enfants malades. - La nourriture ne doit pas rester dans la chambre pendant plus de 2H
Contact avec les gens	<p><i>En hospitalisation :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chambre individuelle ou à nombre réduit de patients - Eviction de contact avec des patients ayant une infection - Restriction des visites <p><i>A domicile :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chambre aérée - Eviter la promiscuité
Autres	<ul style="list-style-type: none"> - Eviter les suppositoires et la prise de la température anale. - Eviter les endroits riches en poussière comme les caves ou les greniers, les lieux de vie des animaux (granges, écuries...) et les endroits où il y a des travaux. - Eviter le contact direct avec les animaux domestiques, canari, perroquet, la cage doit être mise dans un endroit isolé des lieux de vie de votre enfant. - Eviction des plantes à la maison.



Zona chez un enfant suivi pour maladie d'hodgkin



Mucite sévère chez un enfant ayant une neutropénie fébrile

III–Les urgences métaboliques

III-1 : Syndrome de lyse tumorale

1 : Introduction – définition

Le SLT est une complication métabolique potentiellement grave. Il se définit par l'ensemble des troubles métaboliques dû au relargage massif et rapide de composants intracellulaires dans la circulation sanguine, secondaire à la destruction spontanée ou provoquée par la chimiothérapie des cellules tumorales [26]. Ce relargage massif et rapide des composants intracellulaires, dépassant les capacités d'épuration rénale, est responsable des anomalies biologiques observées associant ainsi une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie avec une hypocalcémie. Les désordres métaboliques et fonctionnels engendrés, principalement au niveau rénal et cardiaque, peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient.

On peut distinguer le SLT biologique, définie par l'ensemble des anomalies spécifiques dans les concentrations sériques d'acide urique et/ou des électrolytes, et le SLT clinique, définie comme SLT biologique accompagné de complications symptomatiques des déséquilibres métaboliques sous-jacents. En raison de la rapidité avec laquelle le SLT progresse et la gravité des conséquences cliniques courantes telles que l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et le troubles du rythme cardiaque, le SLT est associé à une morbidité et une mortalité importantes; faisant de lui une urgence oncologique et rendant nécessaire sa reconnaissance et son traitement rapide et adapté. Ainsi, une approche multidisciplinaire impliquant la collaboration des oncologues médicaux, hématologues et les néphrologues a le plus grand potentiel d'assurer des résultats optimaux pour les patients.

2 : Etiologies du syndrome de lyse tumorale :

Le SLT traduit la libération par les cellules tumorales des constituants cellulaires parfois spontanée mais le plus souvent sous l'action de la chimiothérapie. Son incidence rapportée dans la littérature, varie entre 3% et 25% et dépend surtout du type de l'affection néoplasique [27-29]. Dans une

étude réalisée au sein de notre unité d'oncologie pédiatrique cette incidence est de 15,5% des cas [30].

L'hyperkaliémie résulte de l'impossibilité du rein à éliminer le potassium libéré. Elle est exacerbée par une insuffisance rénale préexistante ou aigue secondaire à des désordres phosphocalciques ou par une acidose métabolique associée.

L'hyperphosphorémie est due à la richesse du cytoplasme des cellules tumorales en phosphore nécessaire à leur prolifération et leur métabolisme. Elle fait également suite à la fragmentation de l'ADN consécutive à l'administration d'une chimiothérapie, aboutissant à la mort cellulaire et à la libération de matériel nucléaire riche en phosphore. L'hyperphosphatémie apparaît lorsque la capacité d'excrétion rénale du phosphore est dépassée. Elle prédispose au risque de précipitation de cristaux de phosphate de calcium dans divers tissus, notamment le rein provoquant une néphrocalcinose. La conséquence métabolique secondaire d'une hyperphosphatémie est une hypocalcémie. Cette dernière potentialise le risque de toxicité cardiaque liée à l'hyperkaliémie.

L'hyperuricémie est liée au catabolisme des acides nucléiques des cellules tumorales. Les acides nucléiques sont dégradés en hypoxanthine puis en xanthine puis en acide uriques. Une hyperuricémie apparaît lorsque les mécanismes d'élimination du rein sont saturés [31].

L'IRA est d'origine multifactorielle, et ses nombreuses causes sont souvent intriquées les unes aux autres. Une cause «prérénale» est souvent évoquée, authentifiée par une osmolarité urinaire et un rapport urée sur créatinine plasmatiques élevés. Elle est due à une déshydratation ou à un sepsis associé. Dans les causes dites «intrarénales», on retrouve la Nécrose Tubulaire Aigue (NTA) ischémique, par hypoperfusion rénale liée à un déficit de vascularisation. Elle peut aussi être secondaire à l'utilisation concomitante d'agents néphrotoxiques [32,33], ou à une CIVD [34,35]. La néphrite interstitielle aigue est aussi largement représentée dans le SLT, que ce soit par infiltration tumorale ou par néphrocalcinose [36]. Pour les causes d'IRA «post rénale», il s'agit essentiellement d'un obstacle intra-rénal (cristaux d'urate) ou par compression extrinsèque d'une masse tumorale.

3 : Facteurs de risque du SLT

La prévention du SLT repose sur l'identification des patients à risque qui peuvent bénéficier d'une surveillance étroite et la mise en œuvre rapide de mesures prophylactiques. Les facteurs de risque du SLT peuvent être classés selon les caractéristiques du cancer, les particularités du patient ou les modalités de sa prise en charge. Les tumeurs très proliférante au diagnostic et/ou eu cours du traitement avec une grande sensibilité à la chimiothérapie sont liées à un risque élevé du SLT (tableau 6). Une masse tumorale volumineuse est reflétée par de nombreux critères comme le caractère hyperleucocytaire des leucémies aiguës (globules blancs $>100.10^3 /\text{mm}^3$), par un stade tumoral élevé pour les lymphomes, ou encore par la présence d'un envahissement massif de certains organes (hépatosplénomégalie, atteinte de la moelle osseuse) [37,38]. Les patients ayant une dysfonction rénale antérieure suite à une néphropathie préexistante, une déshydratation, une oligurie, une hypotension artérielle, ou encore une exposition à des néphrotoxiques (vancomycine et produit de contraste radiologique), ou suite à une infiltration rénale ou une uropathie obstructive sont à risque élevé de survenue d'une IRA [32].

Enfin, concernant les mesures thérapeutiques, l'intensité du traitement anticancéreux initial, une hydratation inadéquate ou des apports exogènes en potassium, en phosphore et en calcium augmentent le risque du SLT. De même, plus le temps d'exposition à l'hyperuricémie est grand, plus le risque de cristallisation l'est aussi : tout délai à la mise en route d'un traitement hypo-uricémiant constitue donc un facteur de risque du SLT [38].

Les pathologies à risque du SLT sont définies par une conférence de consensus américaine [39] (tableau 7) :

Le groupe à risque élevé inclus :

- Les lymphomes de Burkitt avec un taux de LDH $> 2N$
- Les leucémies aiguës lymphoblastiques de type 3.
- Les leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoïdes hyperleucocytaires (GB $> 100000/\text{mm}^3$) ou survenant chez des patients avec une insuffisance rénale préexistante, une hypophosphorémie ou une diurèse horaire faible.

- Les lymphomes non hodgkiniens et les tumeurs solides avec un taux de LDH > 5N, un syndrome tumoral important (masse ganglionnaire > 7-10 cm), une hyperuricémie > 300 mmol/l, une insuffisance rénale, une hyperphosphorémie > 2 mmol/l ou une hypophosphorémie < 0.8 mmol/l.

Le groupe de risque intermédiaire inclus :

- Les lymphomes anaplasiques grade III ou IV avec un taux de LDH < 2N
- Les lymphomes de type B grade III ou IV avec un taux de LDH > 2N
- Les lymphomes de Burkitt ou les lymphomes lymphoblastiques avec un taux de LDH < 2N
- Les LAL avec un taux de GB < 100000/mm³ et LDH < 2N
- Les LAM avec un taux de GB entre 25000 et 100000/mm³ et LDH > 2N
-

Le groupe de bas risque inclus :

- Les LAM avec un taux de GB < 25000/mm³ et un taux de LDH < 2N
- Les autres tumeurs solides

4 : Présentation clinique

Les manifestations cliniques du SLT surviennent généralement 12 à 72 heures après le début du traitement et peuvent inclure une insuffisance rénale, des convulsions et une arythmie cardiaque [40]. Les manifestations cliniques sont généralement celles liées à chacune des anomalies biologiques du SLT.

- Les manifestations cliniques de l'hyperkaliémie sont représentées essentiellement par: une faiblesse musculaire, des paresthésies, des crampes, des nausées, des vomissements, une diarrhée et une anorexie. Les manifestations électro-cardiographiques est souvent assez spécifique d'une vraie hyperkaliémie aigue : élargissement du QRS, onde T pointue, voire une arythmie cardiaque conduisant parfois à une mort subite. Ces complications cardiaques peuvent même être potentialisées par une hypocalcémie fréquemment associée.

- Les principales manifestations cliniques liées à l'hypocalcémie sont les crises de tétanie, les crampes, les convulsions, les troubles du rythme cardiaque. Elles témoignent souvent d'une atteinte rénale importante.
- Les signes en rapport avec l'IRA sont essentiellement l'oligurie voire une anurie, la bouffissure du visage et les œdèmes des membres inférieurs.

5 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SLT (tableaux 8, 9,10) :

Le diagnostic d'un SLT biologique repose sur la mesure du taux sérique des électrolytes : potassium, phosphore, calcium ou acide urique qui doit être supérieure à la normale (ou inférieure dans le cas du calcium). Quant au diagnostic clinique, il nécessite la présence du SLT biologique ainsi la présence d'au moins un des critères suivants : insuffisance rénale, arythmie cardiaque ou mort subite et convulsions. Si une définition très large du SLT est acceptée, aucune classification clinico-biologique n'a été utilisée de façon uniforme dans les différentes études. Depuis 2004, la définition retenue du SLT est celle de Cairo et Bishop [41]. Elle a permis, par sa définition claire et consensuelle, d'améliorer l'homogénéité des groupes étudiés dans la littérature et donc de mieux les comparer. Ainsi, le SLT biologique est défini par l'association d'au moins deux des troubles suivants :

- Uricémie ≥ 476 mmol/l ou augmentée de 25% par rapport à la valeur de base du malade ($1\mu\text{mol}\times 0,168 = 1\text{mg}$).
- Kaliémie ≥ 6 mmol/l ou augmentée de 25% par rapport à la valeur de base du malade.
- Phosphorémie $\geq 2,1$ mmol/l (chez l'enfant) et $\geq 1,45$ mmol/l (chez l'adulte) ou augmentée de 25% par rapport à la valeur de base du malade ($1\text{mmol}\times 31 = 1\text{mg}$).
- Calcémie = $1,75$ mmol/l ou diminuée de 25% par rapport à la valeur de base du malade ($1\text{mmol}\times 40 = 1\text{mg}$).

Le SLT clinique est défini par un SLT biologique associé à au moins un des critères suivants :

- Créatininémie supérieure ou égale à 1,5 fois la limite supérieure de la normale selon l'âge et le sexe,
- Arythmie cardiaque ou mort subite,
- Convulsions.

A partir de ces définitions, une classification avec 6 niveaux de gravité a été proposée, de grade 0 à grade 5.

- **Grade 0** : pas de SLT biologique, le taux de créatinine est $< 1,5$ la limite normale supérieure (LNS), pas de manifestations cliniques cardiaques ou neurologiques.
- **Grade 1** : présence du SLT biologique avec un taux de créatinine = $1,5$ la LNS, pas de crises convulsives et l'arythmie cardiaque ne nécessite pas d'intervention médicale.
- **Grade 2** : présence du SLT biologique avec un taux de créatinine $> 1,5$ à 3 la LNS, l'arythmie cardiaque nécessite une intervention médicale mais non urgente, et les manifestations neurologiques sont à type de convulsions brèves généralisées bien contrôlées par les antiépileptiques.
- **Grade 3** : SLT biologique avec créatininémie > 3 à 6 la LNS, l'arythmie cardiaque est symptomatique et non contrôlée par les médicaments ou le défibrillateur, l'aggravation des manifestations neurologiques par l'apparition de convulsions avec altération de la conscience, qui ne sont pas contrôlées par les antiépileptiques et qui se généralisent malgré l'intervention médicale.
- **Grade 4** : SLT biologique avec créatininémie > 6 la LNS, aggravation de l'arythmie cardiaque et mise en jeu du pronostic vital, les convulsions vont être intenses et difficiles à contrôler.
- **Grade 5** : état de mort apparente [42].

En 2011, Howard et al ont proposé une nouvelle définition plus sélective (tableau 9), fondée uniquement sur la survenue d'anomalies métaboliques simultanées et non sur la variation de 25% de deux valeurs biologiques [43]. Dans ce cas on parle de SLT biologique si deux anomalies métaboliques ou plus sont présentes au cours de la même 24 heures, dans

les 3 jours avant le début du traitement ou jusqu'à 7 jours après. Le SLT clinique exige la présence d'un SLT biologique plus un taux de créatinine élevé, des convulsions, des troubles du rythme cardiaque, voire une mort subite.

6 : Prise en charge thérapeutique

Le but principal du traitement est la préservation de la fonction rénale, essentielle à l'élimination efficace de l'excès massif d'acide urique, de phosphore et de potassium, associée à la prévention des arythmies cardiaques et de l'irritabilité neuromusculaire [43]. Le traitement doit être initié le plus précocement possible, afin de limiter au maximum le délai d'initiation des chimiothérapies efficaces, qui est un facteur pronostic majeur [44].

6-1: Hyperhydratation et hyperdiurèse :

Elle représente la pierre angulaire du traitement préventif et elle est recommandée chez tous les patients présentant un risque élevé ou intermédiaire de SLT. La combinaison d'une hydratation massive et d'une augmentation du flux urinaire favorise l'excrétion d'acide urique et de phosphore en augmentant le volume intravasculaire, le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire [45]. Ceci permet également de diminuer l'acidose qui aggrave la précipitation d'urate.

On administre : 3l/m²/j ou 200cc/kg/j pour les enfants de moins de 10 kg (volume adapté à l'âge du patient, la fonction cardiaque, et la production d'urine) + électrolytes en fonction de l'ionogramme (NaCl 2-3g/l, calcium 500mg à 1g/m²/j, sans KCl). Les 2/3 sont du sérum glucosé 5% et le 1/3 est du sérum bicarbonaté 14 p.1000. L'alcalinisation n'est pas indiquée en l'absence d'hyperuricémie ou en cas d'utilisation d'un hypouricémiant d'action rapide (tel que la rasburicase). Sa principale indication reste l'acidose métabolique [46].

La diurèse doit être maintenue à 400-500 ml/m²/4H (4à 6cc/kg/H pour poids moins de 10 kg) avec si nécessaire, du furosémide à la dose de 1 à 2mg/kg/injection (en l'absence d'uropathie obstructive ou d'hypovolémie).

En cas d'oligo-anurie, on rajoute le furosémide à la dose de 5mg/kg en perfusion de 30 min renouvelable une fois.

6-2 : Agents hypo-uricémiants :

Le traitement hypo-uricémiant est indiqué chez les patients ayant une hyperuricémie initiale, ou à moyen et haut risque de SLT. Deux médicaments sont utilisés pour la prévention et le traitement de l'hyperuricémie : l'allopurinol et la rasburicase.

*** Allopurinol (Zyloric®):**

C'est un inhibiteur de la xanthine oxydase arrêtant ainsi la conversion de l'hypoxanthine et la xanthine en acide urique, diminuant ainsi le risque d'insuffisance rénale. L'allopurinol est incapable de dégrader l'acide urique produit avant l'initiation du traitement et l'élimination de cristaux d'urate rénaux présents prend au moins 10 jours. Ceci peut donc entraîner un délai dans l'initiation de la chimiothérapie. Il est utilisé à la dose de 50 à 100 mg/m² toutes les 8 heures par voie orale (dose maximale de 300 mg/m²/jour) ou 10 mg/kg/jour fractionnées toutes les 8 heures (dose maximale de 800 mg/jour). Pour les patients incapables de prendre l'allopurinol par voie orale, l'administration IV peut être considéré, à une dose de 200 à 400 mg/m²/jour en une à trois doses fractionnées (dose maximale de 600 mg/j) [47].

*** Rasburicase (Fasturtec®):**

C'est une enzyme « urate oxydase » qui permet la destruction rapide en quelques heures de l'acide urique. Deux des grands avantages de l'urate oxydase sont qu'on ne lui connaît pas d'interaction médicamenteuse et qu'elle ne nécessite pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. Sa supériorité vis-à-vis de l'allopurinol, par sa capacité à contrôler l'hyperuricémie dans les quatre heures suivant son administration [48], lui permet d'être un médicament de choix dans un contexte de SLT potentiellement rapidement évolutif. La dose recommandée est de 0,20

mg/kg/j en IV de 30 min jusqu'à obtention d'une phosphorémie à 1,5 x normale, ce qui permet maintenant un contrôle rapide en quelques heures d'une éventuelle hyperuricémie. Elle doit être adaptée à la masse tumorale (une seule injection ou une demi dose peut être suffisante en cas de masse tumorale peu importante, une ou plusieurs injections supplémentaires peuvent être nécessaires en cas de volume tumoral très important, en adaptant aux chiffres d'uricémie). Elle est utilisée en première intention chez les patients de haut risque.

6-3 : Equilibre métabolique :

A : Hyperkaliémie :

En cas d'hyperkaliémie symptomatique, un monitoring cardiaque en continu et un dosage des électrolytes chaque 4 à 6 heures est nécessaire, ainsi que des mesures pratiques à prendre :

- Arrêter tout apport de potassium
- Alcalinisation sur 15 min puis mise en place d'une hyperhydratation alcaline
- Si hyperkaliémie majeure non contrôlée par l'hyperhydratation alcaline et la diurèse forcée au furosémide:
 - ✓ Kayexalate 1g/kg/j en 3 prises en lavement ou per os
 - ✓ Perfusion de 100 cc de SG5% + 5UI d'insuline ordinaire :
donner 2 cc/kg en 30 min puis perfusion prolongée de 1 à 2 cc/kg/h.
 - ✓ Salbutamol IV: 4 à 5 µg/kg en 15 à 20 min, renouvelable.
 - ✓ Salbutamol Aérosol: 2,5 mg/kg si poids < 25 kg
5 mg/kg si poids >25 kg
 - ✓ Si signes à l'ECG : Gluconate de Calcium 10% (100mg/ml) 5 mg/kg de Ca⁺⁺ ou 0.5 ml/kg en IVL 15 min avant la dialyse en urgence.
- L'hyperkaliémie est en soi une indication d'initier la dialyse, en particulier si les mesures énumérées ci-dessus n'ont pas diminué le niveau de K⁺ [49].

B/ Hyperphosphorémie:

L'hyperphosphorémie majeure ou symptomatique est une indication à l'EER [50,51]. La réduction du taux de phosphore sérique peut être obtenue par:

- L'hydratation, la mesure la plus efficace,
- L'insuline avec dextrose hypertonique, comme ci-dessus,
- Les chélateurs de phosphore par voie orale, tels que l'hydroxyde d'aluminium (Rénagel® 50–150 mg/kg/j, divisées chaque 4–6) [52].
- La dialyse, si les mesures ci-dessus n'ont pas diminué le taux de phosphore sérique.

C/ Hypocalcémie :

L'hypocalcémie asymptomatique est fréquente en cas de SLT. Elle doit être tolérée, car elle est résolutive avec le traitement du SLT à ceci s'ajoute l'augmentation du risque de précipitation de cristaux de calcium-phosphate suite à l'apport parentéral de calcium dans ce contexte [52].

La supplémentation calcique par du gluconate de calcium est réservée uniquement aux patients symptomatiques à plus basse dose possible (50–100 mg/kg perfusion IV lente sous surveillance cardiaque), pour soulager les symptômes [46]. Avant l'administration de gluconate de calcium, il faut faire attention à :

- Toxicité du calcium au niveau du réseau veineux périphérique.
- Ne pas mélanger sur la même voie veineuse les solutés alcalines et calciques car risque de précipitation.
- Ne pas compenser de façon intempestive la calcémie (risque de néphrocalcinose).

6–4 : Traitement de l'insuffisance rénale :

Malgré la prise en charge du SLT, environ 6% des patients à risque, recevant une chimiothérapie d'induction sont susceptibles de développer une IRA [53]. Même si l'utilisation de la rasburicase a permis de réduire le recours à l'EER, environ 3% des patients atteints de SLT vont nécessiter le recours à l'épuration [46]. La dialyse péritonéale, connue pour entraîner une

amélioration clinique lente, présente de nombreuses contre-indications (tumeur abdominale, hépato-splénomégalie, anomalies métaboliques aiguës et menaçantes, risque infectieux) à son utilisation dans un contexte de SLT [54 ,55]. L'hémodialyse intermittente est la technique la plus efficace pour la correction rapide d'un désordre hydroélectrolytique potentiellement mortel telle l'hyperkaliémie [54]. La mise en place rapide, même en présence d'instabilité hémodynamique, d'une technique d'EER doit être réalisée. Dans ce cas, une EER continue, en général mieux tolérée, semble actuellement être préconisée [43].

Les critères de l'épuration extrarénale sont :

- ✓ $K^+ > 6$ mmol/l et/ou anomalies EEG
- ✓ Phosphates > 10 mg/dl ou 3,2 mmol/l
- ✓ Hypocalcémie symptomatique
- ✓ Hyperuricémie non contrôlée par traitement symptomatique
- ✓ Surcharge hydrique
- ✓ Oligo-anurie sévère

7 : Surveillance clinique et biologique:

Une surveillance étroite clinique et biologique est nécessaire dans le suivi d'un patient à risque ou ayant développé un SLT. Elle comporte une :

- Surveillance clinique : qui doit se faire au moins deux fois par jour, elle est basée sur le contrôle du poids, la diurèse horaire et un monitoring cardiaque pour guetter les signes d'hyperkaliémie.
- Surveillance biologique : elle doit être faite toutes les 4 à 6 heures pendant les 48 premières heures de chimiothérapie en présence de facteurs de risque ou en présence d'anomalies biologiques. Elle comporte un ionogramme sanguin +/- urinaire, urée sanguine, créatininémie, phosphorémie, calcémie, uricémie, LDH, et pH urinaire/12h (il doit être maintenu > 7 en cas d'hyperuricémie ou < 7 en cas d'hyperphosphorémie prédominante). Il doit être réalisé une fois par jour en l'absence de facteurs de risque.

Tableau 7: Risque de survenue de SLT selon type de cancer [39]

Haut risque	Risque intermédiaire ou faible	Cas rapportés
<ul style="list-style-type: none"> . LNH de haut grade. . LAL et LAM. 	<p>Risque intermédiaire</p> <ul style="list-style-type: none"> . Myélome. . LNH de bas grade. .Carcinome pulmonaire à petites cellules. <p>Risque faible</p> <ul style="list-style-type: none"> . Médulloblastome. .Séminome métastatique .Carcinome mammaire ou gastrique. 	<ul style="list-style-type: none"> . RMS. . Carcinome vulvaire. . Carcinome ovarien. . Thymome. . Sarcome des tissus mous. . Mélanome. . Tumeur prostatique. . Hépatoblastome. . Hépatocarcinome. .Carcinome colique. . Phéochromocytome.

Tableau 8: SLT biologique selon la classification de Cairo et Bishop [41].

SLT biologique si 2critères biologiques ou plus sont présents parmi les suivants (Dans les 3 jours précédents ou les 7 jours suivant l'initiation de la chimiothérapie)	
Uricémie	<ul style="list-style-type: none"> • > 476 $\mu\text{mol/l}$ ou • + 25% des chiffres de bases
Kaliémie	<ul style="list-style-type: none"> • > 6 mmol /l ou • + 25% des chiffres de bases
Phosphorémie	<ul style="list-style-type: none"> • > 2,1 mmol/l (enfants)
Calcémie	<ul style="list-style-type: none"> • < 1,75 mmol/l ou • - 25% des chiffres de bases

Tableau 9: SLT clinique selon la classification de Cairo et Bishop adaptée à une population pédiatrique [41].

SLT clinique (association d'un SLT biologique + au moins 1 critère sous jacent)	
Manifestation rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale définie comme : <ul style="list-style-type: none"> ○ Créatininémie > 1,5*N et/ou ○ Diurèse < 0,5 ml/kg/h sur 6h
Manifestation cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble du rythme ou • Mort subite
Manifestation neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Crises convulsives

Tableau 10: Définition biologique et clinique du SLT selon Howard.

Anomalies Métaboliques	Critères de classification du SLT biologique	Critères de classification du SLT clinique
Hyperuricémie	Acide urique >8.0 mg/dl (475.8 µmol/l) chez l'adulte, ou au-dessus de la limite supérieure de la normale selon l'âge chez l'enfant.	
Hyperphosphorémie	Phosphore >4.5 mg/dl (1.5mmol/l) chez l'adulte ou >6.5 mg/dl (2.1 mmol/l) chez l'enfant.	
Hyperkaliémie	Potassium >6.0 mmol/l	Troubles du rythme cardiaque ou mort subite probablement ou certainement causés par une hyperkaliémie.
Hypocalcémie	Calcium corrigé <7.0 mg/dl (1.75 mmol/l) ou calcium ionisé <1.12mg/dl (0.3 mmol/l)**.	Troubles du rythme cardiaque, mort subite, irritabilité neuromusculaire (tétanie, paresthésie, contractions musculaires, spasme, signe de Trousseau, signe de Chvostek, laryngospasme ou bronchospasme), hypotension, ou une insuffisance cardiaque probablement ou certainement causée par une hypocalcémie.
IRA		Augmentation du taux de la créatinine sérique à 0,3mg/dl (26,5mmol/l) (ou une seule valeur >1,5 fois la limite supérieure de la tranche d'âge normalement appropriée si aucune référence de mesure de la créatinine est disponible), ou la présence d'une oligurie avec diurèse <0,5 ml/kg/h pendant 6 heures.

A Retenir :

- Les lymphomes de Burkitt et les leucémies hyperleucocytaires sont les pathologies à haut risque du SLT.
- La gravité du SLT réside dans la mise en jeu du pronostic vital immédiat par l'hyperkaliémie, et du pronostic fonctionnel rénal par l'insuffisance rénale.
- La nécessité de guetter le SLT au moment du diagnostic et en début de chimiothérapie par:
 - *une surveillance clinique étroite (diurèse)
 - *une surveillance biologique répétée.

III-2: L'hypercalcémie

1- Introduction –définition :

L'hypercalcémie est définie par une calcémie totale $\geq 2,60$ mmol/l (104mg/l). Elle n'est symptomatique que pour des doses ≥ 3 mmol/l (120mg/). En oncologie pédiatrique, l'hypercalcémie reste rare par rapport à la population adulte. Son incidence est estimée à 0,4% [56,57]. Elle est le plus souvent signe de métastases osseuses ou médullaires (neuroblastome, leucémie, lymphome non hodgkinien) mais elle peut être d'origine paranéoplasique.

2- Mécanismes de l'hypercalcémie:

Deux mécanismes sont décrits dans l'hypercalcémie en cas de cancer :

- ✓ Action directe ostéolytique de la tumeur sur l'os, qui implique des lésions osseuses comme on en voit dans les leucémies et lymphomes: les cellules malignes sécrèteraient des facteurs d'activation des ostéoclastes (cytokines, PGE, TNF, IL1-IL6...) responsables d'ostéolyse avec hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphorémie, suppression de la sécrétion de PTH et de vitamine D active.
- ✓ Production par les cellules tumorales de PTHrP (Parathyroid hormone-related protein) qui agit par voie humorale en mimant les effets de la PTH entraînant une activation de la résorption osseuse, une hypercalcémie, une hyperphosphatémie.
- ✓

3 - Diagnostic d'hypercalcémie :

Cliniquement, elle peut se manifester rapidement par :

- Des signes généraux : asthénie, faiblesse musculaire.
- Des troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale importante.
- Des troubles rénaux : une polyurie et une polydipsie constantes, responsable d'une déshydratation grave avec hyperthermie et collapsus, voire une insuffisance rénale.

- Des troubles cardiaques : fréquents, à type de troubles de l'excitabilité myocardique jusqu'à la fibrillation ventriculaire, HTA, troubles de la conduction à type de raccourcissement de l'espace QT, surtout ST.
- Des troubles neurologiques : signes cognitifs, confusion, somnolence, coma.
- Des complications immédiates : déshydratation sévère, collapsus, avec possibilité d'arrêt cardiaque.

NB : Les signes de gravité cardiaques et neurologiques en font une urgence thérapeutique.

Sur le plan biologique, l'hypercalcémie est définie par une calcémie totale $\geq 2,60$ mmol/l (104mg/l). On peut la classer en :

- Hypercalcémie légère : calcémie entre 105–120 mg/l (2.60 –3mmol/l)
- Hypercalcémie modérée : calcémie entre 120–140mg/l (3–3.5 mmol/l)
- Hypercalcémie grave : calcémie >140 mg/l (3.5 mmol/l).

4 – Prise en charge thérapeutique [58–62]:

4 – 1 Hypercalcémie modérée et symptomatique :

Le traitement est basé initialement sur les mesures générales :

- Arrêt de tout apport de calcium et de vitamine D.
- Hyperhydratation : 2–3l/m²/j de sérum physiologique pour corriger déshydratation et compenser les pertes induites par l'hypercalcémie. Elle abaisse la calcémie par dilution et augmentation de l'excrétion du Ca.
- Diurétique type furosémide à dose de 1 à 2 mg/kg/dose, 3–4 fois/jour, pour maintenir une diurèse forcée (>70% des apports) et diminuer la calcémie en stimulant l'excrétion urinaire de Ca. A utiliser qu'en absence de déshydratation ou après correction de celle-ci.
- Corriger les troubles hydro-électrolytiques et le déséquilibre acido-basique.
- Démarrer la chimiothérapie.
- En cas d'échec, associer des corticoïdes type predniso(lo)ne à dose de 2 mg/kg/j répartis en 2 prises/jour par voie intraveineuse ou orale.

L'efficacité est lente (3 à 5 jours) et modeste et surtout efficace dans les cancers hématopoïétiques (lymphomes, LAL).

4 – 2 Hypercalcémie sévère ou modérée:

En plus des traitements précédents, on aura recours aux médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse. Ainsi, il faut administrer :

- **Les biphosphonates** (inhibiteur de la résorption ostéoclastique) sont des médicaments d'action lente (début en 2-3 j, maximum vers J7) mais très efficaces et avec un effet durable (> 1 mois). Le produit le plus utilisé en pédiatrie est l'acide pamidronique (Arédia®) (15 mg/5 ml; 60 mg/10 ml ; 90 mg/10 ml; pas de comprimé). Les doses utilisées vont de 0,5 à 1 mg/kg/j (0.5 mg/kg < 2 ans, 1 mg/kg > 2 ans) mais peuvent aller jusqu'à 2 mg/kg/j (60 mg/m²) en cas d'hypercalcémie majeure (> 4 mmol/l) avec un maximum de 90 mg/j. Une injection IVL sur 4 heures ou sur 24 heures est souvent suffisante mais peut éventuellement être répétée 3 jours d'affilée au besoin, et éventuellement après une semaine en cas d'échec ou de récurrence de l'hypercalcémie. Les effets secondaires pouvant survenir sont: fièvre 24 à 48 h après la première transfusion, réaction au point d'injection, nausées, vomissements, céphalées, modification de la tension artérielle, hyperphosphorémie modérée.
- La Calcitonine (Calcynar®, Miacalcic®) est un inhibiteur de la résorption osseuse et a un effet calciurétique. Elle est exceptionnellement utilisée. C'est un traitement d'action rapide (4-6 h) mais d'efficacité temporaire (8-12 h) et moyennement efficace. Son indication princeps est l'hypercalcémie rapidement menaçante (> 4 mmol/l) en association avec les bisphosphonates. Les posologies pédiatriques sont aux alentours de 1-2 UI/kg × 4/j par voie sous-cutanée ou intramusculaire ou 4-8 UI/kg/j en 1 injection IVL sur 6 h dans 500 ml de sérum physiologique.
- L'épuration extra-rénale peut être proposée en cas d'hypercalcémie réfractaire.

A Retenir :

- L'hypercalcémie en cas de cancer peut être due soit à une tumeur ostéolytique soit à la sécrétion tumorale de substance PTHrp.
- L'hypercalcémie est classée en :
 - Hypercalcémie légère : calcémie entre 105–120 mg/l (2.60 –3mmol/l)
 - Hypercalcémie modérée : calcémie entre 120–140mg/l (3–3.5 mmol/l)
 - Hypercalcémie grave : calcémie > 140 mg/l (3.5 mmol/l).
- Les signes de gravité cardiaques et neurologiques font de l'hypercalcémie une urgence thérapeutique.

III-3 : Le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)

1-Définition :

Le syndrome de SIADH est un désordre de la balance hydro-sodée de l'organisme caractérisé par une hyponatrémie hypotonique avec trouble du pouvoir de dilution des urines en l'absence d'insuffisance rénale et sans que l'on puisse identifier un stimulus physiologique connu pour induire une sécrétion non osmotique d'hormone antidiurétique (ADH) [63,64].

L'hypersécrétion d'ADH entraîne une oligurie avec rétention d'eau. L'hypervolémie qui s'ensuit est responsable, via la sécrétion probable d'un peptide natriurétique, d'une perte rénale sodée. Le mécanisme de l'hyponatrémie est donc mixte, par dilution et par déplétion.

L'hyponatrémie d'installation rapide est responsable d'une baisse de l'osmolalité plasmatique qui crée un gradient osmotique entre les secteurs extracellulaires et intracellulaires provoquant un transfert d'eau vers le secteur intracellulaire. Au niveau cérébral, cet œdème tissulaire peut entraîner une hypertension intracrânienne.

2- Etiologies :

En oncologie pédiatrique, les étiologies sont multiples :

- Tumorale par une stimulation directe sur la post-hypophyse ou par une sécrétion ectopique : tumeur cérébrale, lymphome.
- Toxique par mécanisme direct par métabolites ayant une action LVP-like ou indirecte sur la post-hypophyse : Vincristine®, Aracytine®, Endoxan®, Holoxan.
- Infectieuse par action directe ou indirecte: encéphalite virale ou bactérienne, méningite bactérienne, pneumopathie sévère, aspergillose pulmonaire.

3- Diagnostic clinique :

Le syndrome de SIADH se manifeste par une asthénie, des céphalées, des troubles de la conscience, des convulsions puis un coma. La SIADH est à suspecter devant toute hyponatrémie dans un contexte favorisant.

4- Diagnostic biologique :

Les critères diagnostiques du SIADH sont les suivants [65] :

- natrémie < 130 mmol/l,
- concentration urinaire de sodium > 40 mmol/l,
- densité urinaire > 1020 malgré l'hyponatrémie,
- osmolarité sanguine < 275 mOsmo/l,
- osmolarité urinaire > 300 mOsmo/l,
- absence d'hypovolémie, d'insuffisance rénale et d'œdème périphérique et une fonction surrénalienne normale.

La mesure de l'osmolarité est plus fiable que la densité urinaire car elle n'est pas perturbée par la présence d'une hématurie, d'une protéinurie, de mannitol ou de produit de contraste radiologique. L'osmolarité plasmatique physiologique est entre 285 et 310 mOsm/l. L'osmolarité urinaire varie entre 50 et 1 000 mOsm/l selon l'état d'hydratation. L'osmolarité (sanguine ou urinaire) peut se mesurer ou se calculer selon la formule suivante :

$$\text{Osmolarité (mOsm/l)} = (\text{Na} + \times 1,86) + \text{glycémie (mmol/l)} + \text{urée (mmol/l)}$$

Au cours des SIADH, l'osmolarité urinaire est toujours plus élevée que prévu, compte tenu de l'osmolarité plasmatique.

5- Prise en charge thérapeutique :

Le traitement est la restriction hydrique d'autant plus sévère que l'hyponatrémie est importante. L'apport rapide de sodium permet une évacuation de l'eau accumulée dans le SNC mais pourrait être source de myélinolyse centropontique.

L'objectif du traitement est donc de corriger rapidement la natrémie jusqu'à un seuil protégeant des convulsions ($\text{Na}^+ > 120 \text{ mmol/l}$), puis de la normaliser progressivement en quelques jours ($< 0,5 \text{ mmol/l/h}$) [66,67]. Le

traitement étiologique doit être débuté en association aux autres thérapeutiques.

**** En cas de troubles de la conscience ou de convulsions attribuables à l'hyponatrémie :*** Le traitement est basé sur :

- Restriction hydrique (RH) maximale : 20 ml/kg/j associée à des apports sodés (NaCl 1,5 mmol/kg en IVL 15–30 mn puis 2 mmol/kg en 2 heures).
- Moduler les apports en fonction du contrôle du ionogramme sanguin et calculer les apports sodés à apporter selon la formule suivante en essayant de ne pas corriger la natrémie de plus de 12 mmol/l/j : **Na⁺ (mmol/l) à prescrire par jour = poids (kg) × 0,6 × (natrémie désirée après 24h – natrémie mesurée actuelle) [68].**
- Discuter l'emploi de Dilantin–Dihydan® à la dose de 15–20 mg/kg IVL 30 mn en cas de convulsions (qui possède en plus une action inhibitrice de la sécrétion hypophysaire d'ADH).
- Le Furosémide peut être utile en cas d'échec du traitement précédent mais à condition d'y associer systématiquement une restriction hydrique maximale et de s'assurer que les apports sodés sont supérieurs aux pertes urinaires (bilans entrée–sortie hydrique et sodé stricts).

**** En l'absence de signes neurologiques :***

- Si la natrémie est < 110 mmol/l : restriction hydrique maximale avec apports sodés (NaCl 1,5 mmol/kg en IVL 15–30 mn).
- Faire ensuite un contrôle sanguin et calculer les apports sodés à apporter selon la formule précédente en essayant de ne pas corriger la natrémie de plus de 12 mmol/l/j.

*Si la natrémie est entre 110–120 mmol/l: restriction hydrique maximale (20 ml/kg/j). En cas d'échec après 12 à 24 h, rajouter du sel.

*Si la natrémie est > 120 mmol/l: restriction hydrique maximale modérée (50–75% des besoins de base).

- Certains médicaments sont à proscrire temporairement car ils augmentent l'action de l'ADH: paracétamol, Indocid® (indométacine), Tégrétol® (carbamazépine), morphine (tableau 11).
- Si apparition de troubles de la conscience en cours de traitement, il faut se méfier d'une correction trop rapide de l'hyponatrémie: faire un contrôle de l'ionogramme sanguin et perfuser du sérum glucosé à 5% pur jusqu'à correction des troubles neurologiques.
- La surveillance portera sur les paramètres clinico-biologiques jusqu'à disparition du SIADH, c'est-à-dire jusqu'à l'abaissement de la densité urinaire, la disparition de l'oligurie et la correction de la natrémie.

Tableau 11: molécules diminuant l'excrétion rénale d'eau

Drugs Known to Cause Antidiuresis:

A. Stimulate AVP release:

1. Acetylcholine
2. Adenine arabinoside [ARA-]
3. Antineoplastic agents
 - a. Cyclophosphamide (Cytosan ®) (Neosar ®)
 - b. Vincristine (Oncovin ®)
4. Apomorphine
5. Barbiturates
6. Bromocriptine
7. Carbachol
8. Chlorpropamide (Diabinese ®)
9. Chlorthalidone
10. Clofibrate (Atromid-S ®)
11. Cyclopropane
12. Desipramine (Norpramine ®)
13. Ether
14. GABA
15. Halothane (Fluothane ®)
16. Haloperidol (Haldol ®)
17. Histamine
18. Isoproterenol (Isuprel ®)
19. Lorcaïnide
20. Morphine
21. Nicotine (inhale tobacco smoke)
22. Nitrous oxide
23. Phenothiazines
24. Prostaglandin E
25. Thiopental
26. Trancylpromine (Parnate ®)
27. Tricyclic compounds
 - a. Amitriptyline (Elavil ®)
 - b. Carbamazepine (Tegretol ®)
 - c. Thioridazine (Mellaril ®)

B. Potentiate effects of AVP Action:

(Primarily Facilitates Peripheral Action of ADH)

1. Acetaminophen
2. Aldosterone
3. Clofibrate (Atromid-S ®)
4. Griseofulvin (Fulvicin ®)
5. Hypoglycemic agents
 - a. Chlorpropamide (Diabinese ®) (causes vasopressin release + potentiates AVP action)
 - b. Metformin
 - c. Phenformin (DBI ®)
 - d. Tolbutamide (Orinase ®)
6. Oxytocin (large doses)
7. Prostaglandin synthetase inhibitors (inhibit renal PGE₂ synthesis)
 - a. Indomethacin (Indocin ®)
 - b. Aspirin
 - c. Non-steroidal anti-inflammatory drugs
8. Theophylline
9. Thiazides
10. Triiodothyronine

C. Mechanism Uncertain:

1. Cisplatin
2. Clomipramine (Anafranil ®)
3. Fluoxetine (Prozac ®)
4. Lorcaïnide
5. Melphalan
6. Paroxetine (Paxil ®)
7. Phenoxybenzamine (Dibenzylamine ®)
8. Sertraline (Zoloft ®)
9. Thiazide diuretics

A Retenir :

- Le syndrome de SIADH est à suspecter devant toute une hyponatrémie dans un contexte favorisant.
- Attention à la correction trop rapide de l'hyponatrémie.
- Le traitement consiste essentiellement à une restriction hydrique maximale.
- Les étiologies en oncologie sont multiples : tumorales, toxiques ou infectieuses.

IV- Les urgences hématologiques

IV-1 : Hyperleucocytose et leucostase

1 – Introduction – définition :

L'hyperleucocytose tumorale maligne est définie par un taux de globules blancs supérieur à 100.000/mm³ ou 50.000/mm³. La leucémie hyperleucocytaire représente un challenge thérapeutique, les patients présentent fréquemment des complications en relation avec l'hyperleucocytose majeure. Mais les signes cliniques en rapport avec la leucostase apparaissent pour des taux supérieurs à 100.000/mm³ au cours des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM surtout M3 et M5), et plus de 300.000/mm³ dans LAL et les leucémies myéloïdes chroniques (LMC). Ceci est lié à la taille des myéloblastes (\pm 2 fois celle des lymphoblastes) ainsi qu'à leur moindre déformabilité qui facilitent le sludge capillaire.

Cette complication est retrouvée chez 9 à 13% des enfants atteints de LAL, 5 à 22% de ceux ayant une LAM et chez la quasi-totalité des enfants ayant une LMC [68]. Elle entraîne une augmentation de la viscosité sanguine entraînant l'agrégation et la stase des cellules leucémiques dans la micro-circulation responsable, au niveau cérébral, d'altérations vasculaires et d'hémorragies. Au niveau pulmonaire, les agrégats de cellules leucémiques s'accumulant dans les capillaires vont provoquer une atteinte des alvéoles pulmonaires. Ce processus de leucostase est le facteur pathogénique principal, responsable d'hypoxie tissulaire et de lésions endothéliales. L'hyperleucocytose maligne peut donc être responsable du décès du patient par hémorragie ou thrombose cérébrale, d'une détresse respiratoire par leucostase pulmonaire ou de troubles métaboliques en rapport avec le syndrome de lyse tumorale lié à l'importance de la blastose sanguine.

2 – Manifestations cliniques des complications d'hyperleucocytose:

- Leucostase cérébrale : elle est responsable d'hypertension intracrânienne sur oedème et hémorragies cérébrales diffuses. Les

manifestations neurologiques vont des céphalées, des troubles visuels, une légère confusion avec somnolence jusqu'au coma et convulsions. Des anomalies à type d'œdème papillaire ou de distension des vaisseaux rétiniens peuvent être constatées à l'examen du fond d'œil. Des signes déficitaires focaux peuvent témoigner d'une hémorragie intracrânienne. Les décès les plus précoces sont surtout dûs à des hémorragies cérébrales, indépendamment de troubles de l'hémostase associés.

- Leucostase pulmonaire : les symptômes vont de la dyspnée d'effort à la détresse respiratoire sévère avec cyanose, agitation. la radio du thorax peut être normale ou montrer des degrés variés d'infiltrat alvéolaire et/ou interstitiel.
- Atteintes vasculaires: hémorragie rétinienne, thrombose veineuse rétinienne, infarctus myocardique, thrombose veineuse rénale, infarctus intestinal, priapisme.

3-Prise en charge thérapeutique :

- Une hyper-hydratation prudente en prévention du syndrome de lyse tumorale et pour diminuer la viscosité sanguine.
- Traitement spécifique su SLT lorsqu'il est installé (voir chapitre SLT).
- Des transfusions plaquettaires pour les maintenir au dessus de 20.000/mm³ afin de prévenir les hémorragies cérébrales.
- Les transfusions de culots globulaires sont à éviter car elles augmentent la viscosité sanguine. Il ne faut pas augmenter le taux d'hémoglobine au-delà de 8g/dl.
- Oxygénothérapie en cas d'hypoxie secondaire à la leucostase au niveau du parenchyme pulmonaire.
- En cas de symptômes sévères, des échanges transfusionnels ou leucophères permettent une diminution rapide du taux de globules blancs et une amélioration des symptômes [69]. Cette amélioration est

transitoire mais permet d'attendre l'efficacité du traitement étiologique spécifique de l'hémopathie.

- Un traitement étiologique précoce (corticothérapie, chimiothérapie) doit être démarré le plus tôt possible. La mise en route rapide d'une chimiothérapie est la clef du traitement. Elle doit être initiée assez rapidement, sous surveillance clinico-métabolique stricte, avec des doses progressivement croissantes afin de ne pas entraîner un syndrome de lyse trop important qui pourrait être délétère pour l'alvéole pulmonaire, pour les tubules rénaux et entraîner des troubles métaboliques intenses. L'hydroxyurée ou l'Ara-C sont des drogues actives en cas de LAM, les corticoïdes ou l'Aracytine en cas d'LAL.

A Retenir :

- L'hyperleucocytose tumorale maligne est définie par un taux de globules blancs supérieur à 100.000/mm³ ou 50.000/mm³.
- La leucostase apparait pour des taux supérieurs à 100.000/mm³ au cours des LAM (surtout M3 et M5), et plus de 300.000/mm³ dans LAL et les LMC.
- Une hyperhydratation prudente doit être démarrée en prévention du syndrome de lyse tumorale.
- La transfusion de culot globulaire doit être évitée car elle augmente la viscosité sanguine. Ne pas augmenter le taux d'HB au-delà de 8 g/dl.
- Le traitement étiologique doit être démarré le plus tôt possible.

IV-2 : La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD):

1-Définition :

La CIVD est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation. Ce syndrome se définit par l'association d'anomalies biologiques avec ou sans signes cliniques témoins de la formation exagérée de thrombine et de fibrine, et de la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation responsable de manifestations hémorragiques.

La CIVD s'inclut dans un processus complexe qui commence par un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) difficile à mettre en évidence. Il se poursuit par l'apparition de troubles patents biologiques puis cliniques de l'hémostase qui peuvent engager le pronostic vital.

2-Etiologies :

Les causes les plus fréquentes de la CIVD, chez les enfants atteints de cancer, sont les infections sévères à bacille Gram négatif lors d'une aplasie thérapeutique. En hématologie, c'est essentiellement au cours des leucémies aiguës de type promyélocytaire (LAM 3) que l'on constate des CIVD sévères, parfois présente dans les leucémies aiguës monoblastiques (LAM 5) ou myéloblastiques (LAM 1, LAM 2, LAM 4). La CIVD peut compliquer aussi les leucémies aiguës lymphoblastiques hyperleucocytaires de type T et hypertumorales [70].

Enfin, en oncologie pédiatrique, elle a été rapportée au cours des neuroblastomes métastatiques étendus ou d'autres tumeurs solides comme les rhabdomyosarcomes, habituellement à un stade métastatique.

Le mécanisme d'initiation de la CIVD est complexe. Il y a une libération d'enzymes activant le facteur X, puis activation de tPA et uPA, puis libération d'élastase qui est un inhibiteur de PAI-1 et alpha2 anti-plasmine. La thrombopénie liée à l'envahissement médullaire contribue à la gravité du tableau.

3-Diagnostic :

3-1 : Diagnostic clinique :

Le diagnostic de CIVD clinique est retenu en présence de signes hémorragiques ou thrombotiques. Le purpura est souvent extensif et/ou nécrotique avec parfois des ecchymoses en cartes géographiques, des hémorragies aux points de ponction ou d'incision chirurgicale, et parfois des bulles hémorragiques et des hématomes. Les saignements se caractérisent par la multiplicité de leur siège et par leur caractère intarissable. Les hémorragies viscérales peuvent engager le pronostic vital en particulier dans les localisations cérébrales, digestives ou pulmonaires. En chirurgie, la CIVD peut s'exprimer par des hémorragies en nappes au niveau du champ opératoire et aussi par une hémorragie au niveau du drain ou cathéter.

L'expression thrombotique se manifeste moins fréquemment et peut comporter des nécroses cutanées ou des extrémités, des troubles neurologiques (troubles de conscience, coma), pulmonaires (syndrome de détresse respiratoire aiguë) ou rénales (oligo-anurie). Des thromboses des gros vaisseaux peuvent survenir avec parfois des localisations inhabituelles (mésentériques, axillaires...).

3-2 : Diagnostic biologique :

Du point de vue biologique peuvent coexister dans le plasma :

a/des signes de consommation des facteurs de coagulation :

- + un allongement du temps de Quick par diminution des facteurs II et V,
- + un allongement du TCA par diminution du facteur VIII,
- + une thrombopénie profonde,
- + une diminution du taux de fibrinogène, souvent inférieur à 1 g/l,
- + une diminution possible des facteurs VII et X.

b/ des signes d'activation du système fibrinolytique :

- augmentation des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine,
- raccourcissement modéré du temps de lyse des euglobulines.

c/ et des témoins de la présence de monomères et de produits de dégradation de la fibrine : complexes solubles et D-dimères.

Le diagnostic de CIVD biologique est retenu si les D-dimères sont augmentés et s'il existe un critère majeur ou deux critères mineurs de consommation.

Les critères de consommation :

	Majeur	Mineur
Taux de plaquettes	$\leq 50.000/mm^3$	$50 < - \leq 100.000/mm^3$
Taux de prothrombine (%)	< 50	$50 \leq - < 65$
Taux de fibrinogène (g/L)	—	$\leq 1g/l$

4-Prise en charge thérapeutique [71] :

Le traitement de la CIVD est avant tout étiologique sauf dans les LAM 3 où la CIVD doit être corrigée avant l'instauration de la chimiothérapie. En effet, cette dernière, en provoquant une lyse des blastes, pourrait être responsable d'une aggravation de la CIVD [72].

Le traitement de la CIVD est différent selon la situation clinique. En l'absence de syndrome hémorragique ou thrombotique, un traitement étiologique sera débuté sans tarder.

A/ En présence d'un syndrome hémorragique viscéral et/ou cutanéomuqueux :

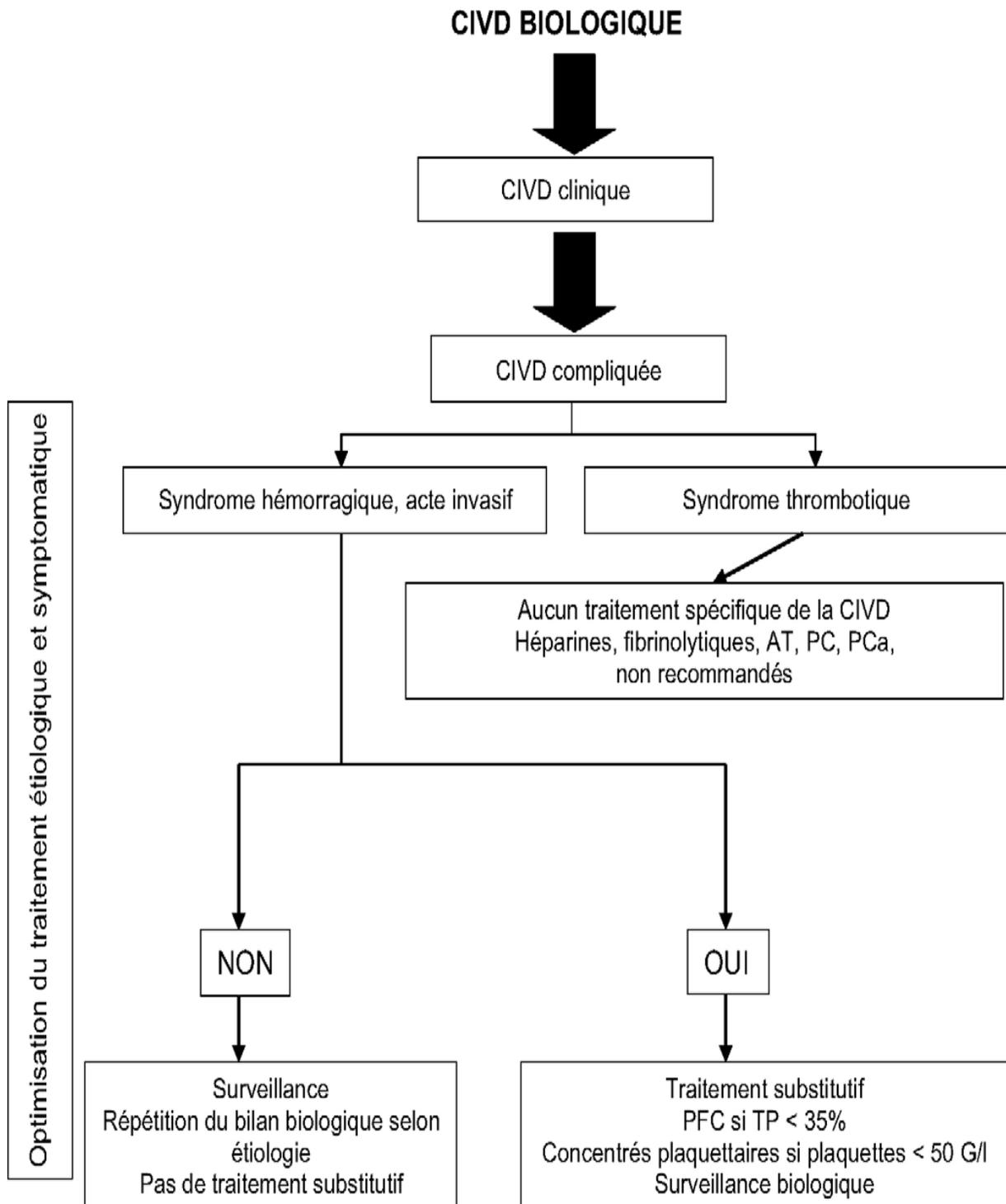
Le traitement étiologique s'associera à un traitement symptomatique :

- Transfusion de plasma frais congelé (PFC) surtout si le taux de prothrombine est inférieur à 25-30 % (10 à 15 ml/kg),
- Transfusions plaquettaires en cas de thrombopénie inférieure à 50 00/mm³,

- Transfusion de fibrinogène : il n'y a pas d'indication démontrée à l'utilisation du fibrinogène dans la CIVD, car c'est une situation de consommation.
- Perfusion d'AT III surtout si le taux d'AT III est inférieur à 60 %, en particulier dans les CIVD graves liées à un état septique (dose de charge de 40 à 100 UI/kg puis dose d'entretien de 40 à 100 UI/kg/j).

B/ En cas de CIVD avec des manifestations thrombo-emboliques importantes :

En cas de tableau biologique complet grave, démarrer une héparinothérapie intra-veineuse continue à la pompe à la dose de 1 mg/kg/24 h ou une héparine de bas poids moléculaire à la dose de 0.1cc/kg/12h.



Stratégie de prise en charge d'une CIVD (d'après le consensus français [73])



Image illustrant les signes cliniques d'une coagulation
intra-vasculaire disséminée

A Retenir :

- Chez l'enfant cancéreux, les causes les plus fréquentes de la CIVD sont les infections sévères à bacille gram négatif.
- En hématologie, les CIVD sévères sont constatées avec les leucémies aiguës type promyélocytaire (LAM 3).
- Le diagnostic de CIVD clinique est retenu en présence de signes hémorragiques ou thrombotiques.
- Le diagnostic biologique est retenu si le taux des D dimères est augmenté en s'associant à des signes de consommation des facteurs de coagulation.
- Le traitement est avant tout étiologique.

IV-3 : La thrombose veineuse

1- Introduction :

Les enfants atteints d'un cancer sont exposés au risque de thrombose par rapport à la population générale. En effet, il existe un lien étroit entre la maladie thromboembolique veineuse et le cancer. La progression tumorale est associée à une activation de la coagulation et à la fibrinof ormation qui sont capitales dans la prolifération néoplasique et la dissémination métastatique. La gestion de ces thromboses est souvent difficile vue le risque de thrombopénie induite par la chimiothérapie et qui peut rendre compliquée la gestion du traitement anticoagulant.

2- Pathogénie [74,75]:

La pathogénie des thromboses au cours des cancers est multifactorielle:

- Il existe une hypercoagulabilité par la libération de cytokines procoagulantes. Chez l'enfant, c'est essentiellement au cours des leucémies et des tumeurs solides métastatiques.
- La présence d'un cathéter central entraîne une réduction du flux sanguin, provoque des altérations de l'endothélium vasculaire et favorise la formation de thromboses.
- Certains traitements comme la L-asparaginase et l'acide tout trans-rétinoïque sont également pourvoyeurs de thromboses. La L-asparaginase provoque une diminution de l'antithrombine III et du plasminogène et prédispose au risque de thrombose par son action pro-coagulante et d'autre part, elle induit des anomalies lipidiques responsables de thromboses.
- Enfin, une gêne au retour veineux par une volumineuse adénopathie ou une masse tumorale compressive favorise l'apparition de thromboses.

– Par ailleurs, certains facteurs génétiques doivent être recherchés, en particulier en cas d'antécédents familiaux de thrombose ou d'embolie chez des sujets jeunes :

* Déficit constitutionnel en inhibiteurs physiologiques de la coagulation et résistance à la protéine C activée [76] :

– déficit en antithrombine III,

– déficit en protéine C, en protéine S libre (à rechercher en dehors de tout traitement par anti-vitamine K (AVK) et à distance de l'épisode thrombotique),

– résistance à la protéine C activé

– présence du facteur V Leiden

– autres mutations : mutation G 20210A de la prothrombine...

– concentration élevée de lipoprotéine Lpa.

* Présence d'anticorps antiphospholipides,

* Dys-fibrinogénémies.

3- Diagnostic clinique :

La symptomatologie clinique dépend de la localisation et de l'étendue du thrombus. Les symptômes habituels sont une douleur et une tuméfaction sur le trajet des veines profondes. Parfois on retrouve un érythème ou une cyanose. Ces signes peuvent être en rapport avec l'obstruction veineuse et l'inflammation péri-vasculaire, une thrombophlébite superficielle ou autre anomalie musculo-squelettique. Ces signes non spécifiques prennent toute leur valeur lorsqu'ils surviennent chez un patient avec des facteurs de risque tel une tumeur maligne, une chirurgie ou un traumatisme majeur ou une hospitalisation récente ou une immobilisation prolongée... La TVP peut être d'expression clinique peu importante et doit être systématiquement recherchée chez les patients à risque.

a/ Les thromboses veineuses liées aux cathéters veineux centraux [77]:

Elles doivent être suspectées en cas de difficulté d'utilisation du cathéter (mauvais reflux), d'apparition d'une circulation veineuse collatérale, d'œdème des extrémités ou en cas de présence de signes locaux à type de douleurs, tuméfaction et/ou rougeur du membre. Elles peuvent être révélées suite à des complications à type d'embolie pulmonaire, de chylothorax ou de syndrome cave supérieur.

Une étude rétrospective sur la prévalence des thromboses du système veineux supérieur chez des enfants atteints de cancer et porteurs d'un cathéter central depuis 6 mois ou plus montre que 50 % ont une thrombose importante. La plupart des ces enfants étaient asymptomatiques [77].

b/ L'embolie pulmonaire :

La plupart des cas d'embolies pulmonaires sont asymptomatiques. Les signes cliniques sont peu spécifiques mais leur combinaison peut être très suggestive. Les signes cliniques se résument habituellement à une douleur thoracique parfois associée à des hémoptysies ou une polypnée. L'état de choc traduit une embolie massive. L'association à un facteur de risque thrombotique (Immobilisation, cancer évolutif, chirurgie récente...) sont très suggestives du diagnostic.

c/ La thrombose de la VCS :

Elle est rencontrée essentiellement au cours des masses médiastinales; le plus souvent en rapport avec un lymphome. Elle peut rester asymptomatique voire responsable d'un syndrome cave supérieur.

d/ Les thromboses des veines rénales :

Elles peuvent être dues à une compression par une masse atteignant le hile rénal. Elle peut être responsables de douleur lombaires importantes, une masse abdominale palpable, une hématurie, voire une anurie.

e/ Les thromboses de la veine porte:

Elle est le plus souvent provoquée par une compression par une masse ganglionnaire ou une tumeur de la tête du pancréas. Le tableau clinique sera celui d'une hypertension portale voire un abdomen aigu.

f/ La thrombose veineuse cérébrale :

Elle est multifactorielle. Elle se traduit par des signes d'hypertension intra-cranienne, des céphalées, des convulsions...

4- Diagnostic paraclinique :

Les examens paracliniques permettent :

- D'établir le diagnostic positif de la thrombose veineuse et son extension
- Détecter les complications
- Rechercher une étiologie

Les moyens d'imagerie diffèrent selon la topographie de la thrombose mais l'aspect du thrombus est le même. Le dosage des D-Dimères et l'échographie sont les examens de première intention. Leurs indications sont orientées selon les signes cliniques.

4-1 : L'échographie Doppler

C'est un examen de référence pour le diagnostic de TVP. Elle permet de mettre en évidence une image échogène intra-luminale, mobile ou fixe. Elle permet aussi de préciser la taille et l'extension du thrombus, son caractère occlusif ou non et recherche une éventuelle circulation collatérale.

4-2 : Les D-Dimères

Ce test manque de spécificité. Les taux élevés sont observés en cas de thromboses, mais aussi en cas de grossesse, d'infection ou de malignité. Par contre un résultat négatif, permet pratiquement d'exclure l'hypothèse de

thromboses veineuses profondes. En cas d'arguments cliniques faibles, cet examen pratiqué en premier permet d'éliminer le diagnostic.

4-3 : L'angio-scanner

Il a une grande sensibilité et spécificité diagnostiques. Il permet de mettre en évidence une image endovasculaire hyperdense en contraste spontané, hypodense après injection et cernée par le produit de contraste. Il permet de mieux étudier l'extension de la thrombose.

4-4 : L'échocardiographie

Elle peut montrer des thrombus de l'artère pulmonaire ou des cavités droites. Elle montre également des signes indirects d'embolie pulmonaire telles une dilatation de l'artère pulmonaire ou des signes de cœur pulmonaire aigu.

5- Prise en charge thérapeutique :

Le traitement des TVP est basé sur le traitement anticoagulant permettant de bloquer l'extension de la thrombose et réduire le risque de survenue de l'embolie pulmonaire et des récurrences. Cependant, il n'existe aucune recommandation spécifique concernant la prise en charge thérapeutique des thromboses chez les enfants traités pour cancer.

Une thrombolyse systémique par un activateur du plasminogène tissulaire en cas de thrombus récent menaçant peut être indiquée.

En cas de thrombose chez un enfant devant recevoir un traitement par L-asparaginase, le protocole de chimiothérapie doit être poursuivi sous traitement anticoagulant.

En cas de thrombose du cathéter, l'ablation de celui-ci doit être systématiquement discutée.

A Retenir :

- La pathogénie des thromboses au cours des cancers est multifactorielle.
- La symptomatologie clinique dépend de la localisation et de l'étendue du thrombus.
- Le traitement repose sur l'anticoagulation.

V– Les urgences cardio- respiratoires

V-1 : Syndrome cave supérieur

1- Définition :

Le syndrome cave supérieur (SCS) est une obstruction du retour veineux à travers le système cave supérieur qui peut être secondaire à une pathologie bénigne ou maligne. C'est un syndrome clinico-radiologique en rapport avec une compression de la veine cave supérieure au niveau du médiastin antéro-supérieur. Cette compression peut être extrinsèque liée à des tumeurs primitives, des adénopathies, etc ou en rapport avec une thrombose de la veine cave supérieure.

Les tumeurs malignes les plus fréquemment responsables du SCS sont la maladie d'hodgkin, le lymphome malin non hodgkinien, la leucémie aigue lymphoblastique type T ; rarement un tératome malin, un neuroblastome, un rhabdomyosarcome ou un sarcome d'Ewing.

Chez l'enfant cancéreux, l'occlusion d'un cathéter veineux central est la seconde cause du SCS [78]. Le traitement dépend de l'étiologie sous-jacente.

2- Diagnostic clinique :

Le SCS s'installe généralement sur plusieurs semaines ou mois. Cette évolution progressive permet le développement d'un système veineux collatéral au niveau du cou et de l'hémithorax supérieur. Une obstruction aiguë ou subaiguë, en revanche, peut provoquer une augmentation de la pression veineuse au niveau de la tête, du cou, et des membres supérieurs, et engendrer ainsi des symptômes. Ainsi, le SCS associe des signes localisés au niveau de la partie supérieure du thorax, du cou et de l'extrémité céphalique: une cyanose, un œdème « en pèlerine » avec visage et paupières enflés, un comblement des creux sus-claviculaires, une turgescence jugulaire, une circulation veineuse collatérale thoracique. Des signes fonctionnels accompagnateurs peuvent être notés tels que des céphalées, des vertiges, des bourdonnements d'oreilles et des troubles de la vigilance,

une vision anormale, une orthopnée, des nausées, une voix rauque, un stridor, voire des syncopes.

La manœuvre de Pemberton est un signe clinique intéressant à rechercher, il correspond à la majoration des signes cliniques au décubitus ou lors de la position d'antéflexion du tronc pendant une dizaine de secondes. L'examen des aires ganglionnaires, en particulier cervicales, recherchera des adénopathies tumorales dont l'accessibilité aidera à la rapidité du diagnostic par ponction et biopsie.

3- Diagnostic paraclinique :

3-1 : Diagnostic radiologique :

L'exploration d'un syndrome cave supérieur doit permettre d'établir le diagnostic, de déterminer l'étiologie, et de décider de l'approche thérapeutique. Les examens de routine sont la radiographie thoracique, le scanner thoracique et la veinographie des membres supérieurs afin de déterminer l'extension de l'oblitération.

- **Radiographie pulmonaire**

La radiographie pulmonaire est habituellement évocatrice en présence d'une large tumeur du médiastin antérieur ou d'une tumeur bronchique au contact du médiastin.

- **Scanner thoracique**

Il permet de préciser le siège et l'extension tumorale par rapport à la veine cave supérieure. Les images tumorales rétrocaves correspondent habituellement à une pathologie ganglionnaire alors que les images précaves ou rétrosternales sont le plus souvent des tumeurs solides du médiastin.

La TDM thoracique avec injection du produit de contraste :

- Objective l'absence d'opacification des vaisseaux supérieurs et l'origine de la compression.
- Recherche une thrombose associée.

- **Phlébographie supérieure**

La phlébographie supérieure est effectuée par injection de contraste simultanément dans des veines des deux membres supérieurs. Elle permet ainsi d'évaluer la nature de l'obstacle :

- sténose pure circonférentielle par médiastinite ou cancer ;
- refoulement ou compression par une tumeur bénigne ou maligne ;
- thrombose complète dont il faut apprécier l'étendue et les limites par rapport au confluent de Pirogoff et la jonction cavo-auriculaire.

3-2 Diagnostic biologique :

- NFS + bilan de lyse tumorale : chercher des anomalies pouvant orienter le diagnostic
- Les marqueurs tumoraux biologiques (aFP, HCG, ACE). L'élévation des deux premiers est le témoin d'une tumeur germinale maligne.
- L'examen anatomopathologique de la biopsie tumorale permet d'étayer le diagnostic étiologique.

4- La prise en charge thérapeutique [79-81] :

Elle doit être urgente, elle comprend :

- Traitement symptomatique :

a/ Les anticoagulants sont indiqués pour traiter une thrombose associée, soit pour éviter l'apparition d'un thrombus vu la stase veineuse.

Il est recommandé d'utiliser l'héparine de bas poids moléculaire à dose curative soit 0,1cc/10kg de poids/12heures..

La durée de l'anticoagulation n'est pas consensuelle.

b/ Les diurétiques sont également proposés pour diminuer l'œdème.

c/ Les mesures associées telles que la position semi-assise, l'oxygénothérapie, les antalgiques sont nécessaires.

- Traitement étiologique :

Les SCS par compression ou étirement à partir d'une tumeur, sans envahissement pariétal, ni thrombose, disparaissent après l'éradication de l'agent compressif, et permet ainsi le rétablissement de la circulation cave sans qu'il soit nécessaire d'agir au niveau du vaisseau lui-même. Le traitement spécifique est indispensable. Il repose sur la chimiothérapie et/ou la radiothérapie en fonction du type de la tumeur. L'évolution naturelle d'un syndrome cave est presque toujours satisfaisante sous traitement anticoagulant et thérapeutique oncologique de l'affection causale. En cas de récurrence ou de persistance du syndrome cave supérieur, une angioplastie avec stent permet d'améliorer le confort de vie des patients.



Enfant présentant un syndrome cave supérieur

A Retenir :

- Le syndrome cave supérieur est un syndrome clinico-radiologique

- Le syndrome cave supérieur en oncologie est secondaire soit à une :
 - + compression tumorale (bénigne ou maligne) de la veine cave supérieure
 - + thrombose de la veine cave supérieure
 - + thrombose d'un cathéter veineux central

- Les anticoagulants sont indiqués soit pour traiter une thrombose soit pour éviter l'apparition d'un thrombus vu la stase veineuse.

V-2 : La tamponnade cardiaque

1- Définition :

La tamponnade définit une situation clinique où un épanchement péricardique est suffisamment important pour générer une pression égale ou supérieure à celle des cavités cardiaques, empêchant ainsi le remplissage correct des ventricules et le maintien du débit cardiaque. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique car il y a un risque d'évolution fatale.

L'épanchement péricardique dans le contexte oncologique se constitue de façon progressive. Il résulte de deux causes soit :

1. l'obstruction au drainage lymphatique ou
2. l'hypersécrétion dans le sac péricardique secondaire à la présence de nodules tumoraux à sa surface.

Parfois une tamponnade peut être le signe clinique initial d'un lymphome non hodgkinien ou une leucémie aigue [82,83].

2- Diagnostic clinique:

Certains signes de la tamponnade sont peu caractéristiques mais constants telles que: la tachycardie, la tachypnée avec orthopnée, et l'anxiété. D'autres sont très évocateurs, le plus précoce est le pouls paradoxal (diminution du pouls et chute de la tension supérieure à 20 mmHg en fin de l'inspiration profonde), des douleurs thoraciques, une toux, des palpitations, une intolérance au décubitus.

L'examen clinique met en évidence une tachycardie sinusale, une tachypnée, une cyanose, un assourdissement des bruits du cœur, une turgescence des veines jugulaires qui sont pulsatiles même en position assise, une hépatomégalie, un pouls paradoxal, une chute des pressions artérielles systolique et diastolique amenant au collapsus voire un tableau d'insuffisance cardiaque globale.

3– Diagnostic paraclinique :

- Radiographie de thorax :

Elle met en évidence une cardiomégalie avec une silhouette triangulaire et une rectitude des bords. Parfois un épanchement pleural discret.

- Electrocardiogramme:

Il objective :

- Un microvoltage,
- Une alternance électrique.
- Ondes P hautes et pointues, segment PR sous-dénivelé, déviation axiale gauche de QRS.
- Parfois des troubles du rythme auriculaire (flutter, fibrillation auriculaire) ou une bradycardie qui annonce souvent l'arrêt cardiaque.

- Echographie doppler cardiaque :

Elle retrouve :

- Une encoche protosystolique de la paroi du ventricule droit en mode TM (temps-mouvement).
- Une fermeture mésosytolique des sigmoïdes,
- Collapsus diastolique du ventricule droit et de l'oreillette droite.
- Collapsus diastolique oreillette gauche
- Une absence de collapsus de la veine cave inférieure à l'inspiration.
- Augmentation de la variation respiratoire du flux artériel aortique et carotidien.

4– Traitement :

La prise en charge thérapeutique initiale doit être urgente vu l'évolution rapidement fatale.

- La ponction péricardique permet de soulager rapidement les symptômes, permet aussi le recueil du liquide péricardique pour analyse cytologique, cet examen présente une sensibilité évaluée entre 67 et 92% [84].
- Le drainage percutané, est réputé être simple, efficace et souvent sans complications chez l'enfant. Il est réalisé sous anesthésie générale et

sous contrôle échographique, il est indiqué à chaque fois que l'épanchement est abondant avec une compression ventriculaire droite.

- Il est considéré comme le traitement initial de la tamponnade cardiaque chez l'enfant [85].
- La fenêtre pleuro-péricardique a été prouvée relativement sûr et efficace surtout chez adulte, mais applique une morbidité importante inhérente à la chirurgie transthoracique.

A Retenir :

- L'épanchement péricardique dans le contexte oncologique résulte soit :
 - + l'obstruction au drainage lymphatique,
 - + l'hypersécrétion péricardique due à la présence de nodules tumoraux,
 - + très rarement, localisation primaire d'un lymphome

- Diagnostic repose sur : la clinique, radiographie de thorax et échocardiographie.

- Le drainage percutané est le traitement initial de la tamponnade cardiaque chez l'enfant.

V– Les compressions tumorales

V- Les compressions tumorales

Les cancers de l'enfant sont caractérisés par une prolifération rapide qui peut, dans certaines localisations, entraîner certaines détresses pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.

V-I : Compression tumorale médullaire

1- Introduction

La compression médullaire par une masse tumorale représente une urgence diagnostique et thérapeutique vue le risque de séquelles neurologiques graves à long terme. Cette complication survient dans 3 à 5 % des cancers de l'enfant. Elle peut être le mode de révélation d'une tumeur, mais peut survenir parfois en cours de traitement [86,87].

La compression médullaire peut être liée soit à une tumeur d'origine épidurale ou sous-arachnoïdienne, soit à une extension de voisinage d'une tumeur de localisation paravertébrale au travers des trous de conjugaison (tumeur en sablier). Les tumeurs les plus fréquemment responsables sont les sarcomes d'Ewing, les neuroblastomes en sablier, les lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens; très rarement, l'épendymome, ou l'astrocytome [86,88].

Le pronostic neurologique des patients présentant une tumeur avec compression médullaire dépend de l'importance des signes neurologiques présents au diagnostic. Chez l'enfant 50 % des cas présentant une paraplégie au diagnostic de la tumeur pourront retrouver la possibilité de marcher [89].

2- Diagnostic clinique :

- Au début, les signes cliniques révélateurs peuvent être insidieux et se limiter à :
 - douleurs rachidiennes tenaces rebelles au traitement antalgique

– des signes d’irritation médullaire à type de troubles sensitifs, moteurs et/ou sphinctériens.

Ces signes sont parfois difficiles à repérer, en particulier chez le nourrisson, d’où un examen neurologique attentif doit être réalisé dès qu’une compression médullaire est possible (masse cervicale, du médiastin postérieur ou du rétropéritoine).

- A un stade avancé, le diagnostic est posé sur l’existence d’un syndrome lésionnel, un syndrome sous lésionnel associé à des signes rachidiens.

1 / Le syndrome lésionnel associe :

- un déficit moteur neurogène radiculaire dans le territoire de la (ou des) racine comprimée,
- une diminution voire abolition des réflexes ostéo-tendineux ou cutanés correspondants,
- une hypoesthésie, voire anesthésie à tous les modes dans le dermatome correspondant.

Ce syndrome radiculaire lésionnel permet donc de déterminer le niveau de la compression médullaire et d’orienter les explorations neuro-radiologiques.

2 / Le syndrome sous lésionnel associe des troubles moteurs, sensitifs et sphinctériens :

- L’atteinte motrice correspond à un syndrome pyramidal. Elle se manifeste par une claudication intermittente et à l’extrême, elle aboutit à une paraplégie ou une tétraplégie spastique.
- Les troubles sensitifs se manifestent par des picotements, des fourmillements, des paresthésies...
- Les troubles sphinctériens se traduisent par des mictions impérieuses, une dysurie voire un globe vésical et/ou des signes ano-rectaux à type de constipation.

3 / Le syndrome rachidien

- une raideur segmentaire du rachis,

- une douleur localisée à la pression et à la percussion des épineuses,
- une déformation du rachis.

3- Diagnostic paraclinique :

- L'IRM de l'axe rachidien est l'examen de référence à réaliser en **urgence** pour apprécier l'étendue de la tumeur, son retentissement sur la moelle épinière et pour guider un éventuel geste de décompression neurochirurgical.

- Les radiographies standard du rachis peuvent mettre en évidence un élargissement des trous de conjugaison, une masse paravertébrale, des calcifications ainsi qu'une atteinte osseuse en cas de lésion primitivement vertébrale.

- La tomodensitométrie peut mettre en évidence une atteinte endorachidienne en objectivant le prolongement endocanalair de la tumeur.

4- La prise en charge thérapeutique [87, 89,90] :

Deux situations peuvent être individualisées :

1/ Enfant présentant un tableau de compression médullaire d'évolution rapide avec signes neurologiques présents :

Le traitement consiste à :

- Bolus de dexaméthasone 1 à 2 mg/kg en IV suivi de la réalisation d'une IRM médullaire en urgence, puis discussion avec les neurochirurgiens, entre :

- une chirurgie de décompression médullaire en urgence par laminectomie avec prélèvements tumoraux permettant une identification histologique de la tumeur,

- une chimiothérapie à débiter en urgence ou une radiothérapie localisée en cas de tumeur déjà connue avec radiosensibilité décrite.

2/ Enfant présentant un tableau de douleurs rachidiennes sans signes neurologiques :

Le traitement consiste à :

- Dexaméthasone : 0,25 à 0,5 mg/kg per os toutes les 6 heures suivi de la réalisation d'une IRM médullaire.
- Traitement étiologique par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

La chimiothérapie première est particulièrement indiquée chez les enfants présentant une compression médullaire en rapport avec une leucémie, un lymphome, un neuroblastome ou une tumeur d'Ew

Le pronostic neurologique des patients présentant une tumeur avec compression médullaire dépend de l'importance des signes neurologiques présents au diagnostic. Chez l'enfant 50 % des cas présentant une paraplégie au diagnostic de la tumeur pourront retrouver la possibilité de marcher [90].

V-2 : Compression tumorale cervicale:

La compression tumorale cervicale est le plus souvent liée à des tumeurs caractérisées par une vitesse de dédoublement très rapide avec risque d'asphyxie faisant d'elle une urgence ORL et oncologique. En effet, les lymphomes du cavum, des espaces rétro-ptérygoïdiens, et parfois de l'amygdale, peuvent entraîner une obstruction des voies aériennes supérieures. Ces tumeurs sont extrêmement chimio-sensibles nécessitant un traitement immédiat.

En cas de compression tumorale cervicale, il est nécessaire d'avoir un geste d'urgence adapté afin de préserver le pronostic vital immédiat. La conduite à tenir va être basée sur la libération des voies aériennes supérieures par une intubation voire une trachéotomie en urgence.

En cas de lymphome, le diagnostic est le plus souvent aisé cytologiquement après ponction de la masse tumorale, permettant une mise en route de la chimiothérapie. D'autres tumeurs responsables des

compressions cervicales, il s'agit essentiellement de neuroblastomes chez l'enfant de moins de 6 ans, et en particulier chez le petit, et les tératomes médians. Mais ces types de tumeurs ont une prolifération beaucoup plus lente et sont rarement l'objet d'obstruction aiguë des voies aériennes supérieures.

Dans tous les cas, à côté des mesures d'urgences; un traitement étiologique s'impose pour réduire la masse tumorale et dont diminuer la compression.

V-3 : Compression tumorale médiastinale

La compression médiastinale tumorale est observée principalement au cours des lymphomes non Hodgkiniens, le plus souvent lymphoblastiques de phénotype T. Ces compressions médiastinales entraînent parfois un syndrome cave supérieur, mais le problème de ces masses est lié essentiellement aux complications d'une anesthésie générale sur ce type de terrain. En effet, il existe un équilibre de pression dans la cage thoracique entre la poussée de cette prolifération tumorale, et la résistance qu'opposent les bronches avec leur système musculaire. Lors de l'anesthésie générale, il y aurait rupture de cet équilibre et un collapsus pulmonaire. Ainsi, toute masse médiastinale importante contre-indique une anesthésie générale à cause d'un risque à l'induction anesthésique. Le diagnostic doit se faire par une ponction d'un éventuel épanchement pleural, d'une adénopathie périphérique, voire une ponction à l'aiguille trans-thoracique scanno-guidée. Une fois le diagnostic est fait, l'administration de la chimiothérapie permettra une régression rapide de cette masse médiastinale.

V-4 : Compression tumorale abdominale

La compression tumorale abdominale est observée essentiellement lors des lymphomes principalement de type Burkitt ou de type B qui prolifèrent aux dépens du système lymphatique mésentérique qui sera responsable d'invagination intestinale aiguë, ou d'occlusion digestive. Il s'agit rarement

de tumeurs rétropéritonéales type néphroblastome, neuroblastome, ou rhabdomyosarcome. Parfois ces masses, elles sont responsables d'une compression des voies excrétrices urinaires à l'origine d'une urétéro-hydronéphrose voire une insuffisance rénale aiguë sévère.

La conduite à tenir devant ce type d'urgence est de mettre en aspiration les enfants, de pratiquer une réhydratation électrolytique, un bilan exhaustif et en particulier ionique à la recherche d'une hyperuricémie, une augmentation des lactico-déshydrogénases est également un excellent signe. Une ponction à l'aiguille fine transpariétale ou une toute petite biopsie chirurgicale permet de confirmer le diagnostic et de débiter la chimiothérapie le plus rapidement possible. En cas de compression sévères des voies excrétrices urinaires, une urétérostomie ou une néphrostomie peut être nécessaire. En effet, toute chirurgie délabrante, peut être responsable d'un retard de démarrage de la chimiothérapie.

V-5 : Compression intracérébrale et hypertension intracrânienne

L'HTIC au cours des cancers est la résultante du développement en intracrânien d'une tumeur ou d'une ou de plusieurs métastases cérébrales, d'une hémorragie intracérébrale (souvent associée à une métastase), d'une ischémie cérébrale avec œdème réactionnel, ou d'une complication infectieuse. Du fait que la cavité crânienne est parfaitement close, toute prolifération tumorale intra-cérébrale entraîne à plus ou moins court terme un syndrome d'HTIC dont l'évolution naturelle va vers l'engagement et la souffrance irréversible du cortex cérébral. Il faut donc savoir penser à ce diagnostic et demander en urgence un scanner, seul examen permettant de poser l'indication de la dérivation qui est le seul geste d'urgence.

1- DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le tableau clinique diffère selon l'âge de l'enfant de la cause de l'HTIC. Le tableau clinique est celui de l'HTIC associé à des signes neurologiques de focalisation.

* Chez le nourrisson, elle se traduit par: une macrocéphalie, une augmentation anormale de la fontanelle antérieure qui devient bombante, une disjonction des sutures, des yeux en «coucher de soleil», une peau du scalp fine et luisante, des vomissements (faciles, en jet, non rythmés par les repas), des céphalées (les nourrissons tiennent leur tête, tirent leurs cheveux, remuent la tête de droite à gauche...).

* Chez le grand enfant : les céphalées surtout frontales et matinales, soulagées par les vomissements qui sont répétitives, incoercibles et brusques. Leur recrudescence matinale ou lors du décubitus est fortement évocatrices, d'autant plus qu'elles s'associent à des nausées et/ou vomissements. Ils s'y associent des troubles visuels, une baisse du rendement scolaire et parfois des troubles du comportement.

2- Diagnostic paraclinique

- TDM cérébrale : c'est l'examen diagnostique de base à réaliser en urgence sans et avec injection. Il permet de préciser la topographie, la taille, le nombre des lésions et d'approcher la nature.

- La ponction lombaire est contre-indiquée.

- Radios de crâne standards : n'ont que peu d'intérêt.

- IRM : réservée en première intention aux urgences vertébro-médullaires, elle est envisagée en deuxième intention en cas de problème diagnostique après TDM.

- Fond d'oeil : peut être normal en particulier chez le nourrisson même en présence d'une hypertension intracrânienne sévère. Les signes classiques de l'hypertension intracrânienne : flou papillaire, œdème papillaire, hémorragies papillaires sont beaucoup plus constants chez le grand enfant et peuvent s'accompagner d'une baisse de l'acuité visuelle.

3- Circonstances de survenue :

a) HTIC révélatrice d'un cancer

- Tumeur primitive cérébrale : nécessité absolue d'un diagnostic histologique.
- Métastases cérébrales: Chez l'enfant, il s'agit essentiellement des neuroblastomes ou des rhabdomyosarcomes de type alvéolaire. Parfois, l'HTIC peut être le signe révélateur d'une localisation neuro-méningée d'un lymphome ou d'une leucémie.

b) HTIC au cours d'un cancer connu

Elle peut révéler une localisation métastatique, une récurrence de tumeur du SNC, une complication infectieuse (abcès), hémorragique (thrombopénie des chimiothérapies).

Parfois, elle peut survenir suite à un œdème cérébral dans le cadre d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH.

4- Traitement

a) Traitement d'urgence

Il est médical et nécessite l'hospitalisation du patient. Les deux médicaments de base sont les glucocorticoïdes et les solutés hypertoniques.

- Corticoïdes : Dexaméthasone : 1 à 2 mg/6 h IV (ou 500mg/1.76 m² de méthylprednisolone). Le maximum d'efficacité est obtenu dans les 12 à 48 heures.
- Solutés hypertoniques : essentiellement le Mannitol (10 ou 20 %) à la posologie de 1 à 2 mg/kg/j, ne pouvant être utilisés que pendant de courtes périodes avec un risque de rebond à l'arrêt. L'effet maximum se voit après 30 minutes à 2 heures.

- Autres moyens : surélévation de la tête $> 20^\circ$ facilitant le retour veineux, hyperventilation diminuant la Pa CO₂ (patient intubés).
- En cas d'hydrocéphalie : une dérivation urgente est nécessaire.

b) Traitement de fond

Il dépend de l'étiologie. Il s'agit essentiellement d'une chimiothérapie +/- une radiothérapie en cas de leucémie, de lymphome ou de métastases. En cas de tumeurs cérébrales, seule l'exérèse tumorale à visée diagnostique et thérapeutique pourra améliorer le patient. Celle-ci sera complétée en fonction du type histologique d'une radiothérapie voire une chimiothérapie.

A Retenir :

- La compression médullaire est une urgence diagnostique et thérapeutique vu le risque majeur de séquelles neurologiques.
- L'IRM médullaire est l'examen de référence à réaliser en urgence.
- La compression tumorale cervicale est due aux tumeurs à dédoublement cellulaire rapide.
- La compression tumorale médiastinale est due fréquemment aux lymphomes lymphoblastiques de type T.
- La compression tumorale abdominale est due essentiellement aux lymphomes lymphoblastiques de type B.
- Quelle que soit le siège de la compression, quand le pronostic vital est mis en jeu : il faut démarrer en urgence un bolus de corticothérapie.

VI- Le coma

VI- Le coma

1- Définition :

Le coma est une altération de la conscience. Il témoigne d'une atteinte des voies ascendantes de la réticulée et/ou d'une atteinte des fonctions d'intégration des deux hémisphères. Les mécanismes en cause peuvent être une insuffisance de concentration d'un ou plusieurs substrats nécessaires à l'activité neuronale, une réduction du débit sanguin cérébral, la présence anormale de substances neurotoxiques endogènes ou exogènes, un phénomène inflammatoire ou infectieux central ou une augmentation de pression intracrânienne (PIC). Cette dernière peut dans un premier temps être compensée par une réduction de production du liquide céphalorachidien et une diminution du débit sanguin cérébral. Les limites de ces phénomènes d'adaptation atteintes, la PIC augmente rapidement, le débit sanguin s'effondre et le risque d'engagement est immédiat [90].

L'état de coma est un processus évolutif dont l'évaluation doit être immédiate, précise, consignée par écrit et répétée. L'examen neurologique doit être mené en tenant compte de l'âge de l'enfant et de développement psychomoteur.

2- Diagnostic clinique :

La reconnaissance clinique d'un trouble de conscience ne pose aucune difficulté et son évaluation repose sur un score (tableau 1). Le score le plus utilisé est le score de Glasgow et/ou le score de Raimondi. Ce score n'est pas adapté aux enfants de moins de 6-7 ans et des versions pédiatriques ont été proposées [92, 93].

Outre l'évaluation de la profondeur du coma, l'examen neurologique doit chercher des signes d'hypertension intracrânienne et des signes de focalisation.

- Une hypertension intracrânienne doit être suspectée lors d'accès de tachycardie ou de bradycardie, de poussées tensionnelles, d'une arythmie ou

de pauses respiratoires, d'épisodes d'hypertonie du tronc, de la nuque ou une mydriase.

– Les signes de focalisation sont évocateurs d'une lésion structurale du système nerveux central. Ce sont un déficit moteur, sensitif, sensoriel ; une crise convulsive focale ; des mouvements anormaux unilatéraux ; une asymétrie de la motricité spontanée ou provoquée, du tonus, des réflexes ostéotendineux, cutané plantaire, cutanés abdominaux. ; une anomalie de l'examen oculaire: paralysie du III ou du VI unilatérale, asymétrie pupillaire avec une mydriase fixe unilatérale.

Tableau 1.

Comparaison de l'échelle de coma de Glasgow et de l'échelle de coma adaptée de Raimondi [2, 3].

Glasgow	Raimondi	Notation
Ouverture des yeux	Poursuite oculaire	
Spontanée	Poursuite	4
Sur ordre	Motricité extrinsèque ET réflexe photomoteur +	3
À la douleur	Pupilles fixes <i>ou</i> atteinte de la motricité extrinsèque	2
Pas de réponse	Pupilles fixes <i>et</i> atteinte de la motricité extrinsèque	1
Meilleure réponse verbale		
Orientée		5
Confuse		4
Paroles inappropriées	Cris	3
Sons incompréhensibles	Respiration spontanée	2
Aucune	Apnée	1
Meilleure réponse motrice		
Obéit à l'ordre		6
Localise la douleur		5
Flexion-retrait à la douleur	Flexion et extension	4
Flexion stéréotypée	Retrait à la douleur	3
Extension stéréotypée	Hypertonique	2
Pas de réponse	Flasque	1
3 à 15	3 à 11	Total

3- Diagnostic paraclinique :

3-1 :Biologique :

– En cas de coma, une évaluation biologique est nécessaire à la recherche des perturbations métaboliques associées. Ainsi, il est recommandé de faire : un ionogramme sanguin pour évaluer la glycémie, la natrémie, la kaliémie, la calcémie, la phosphorémie, et la magnésémie, une fonction rénale (urée, créatininémie), un bilan hépatique, et un bilan d'hémostase.

- Une ponction lombaire avec analyse biochimique, cytologique, bactériologique et virale du LCR doit être réalisée après avoir éliminé l'existence d'une masse cérébrale avec possibilité d'engagement.

3-2 :Radiologique :

TDM ou IRM permettant de rechercher un processus expansif intracérébral, une hémorragie, des images en faveur d'une toxicité médicamenteuse.

4- Diagnostic étiologique :

En oncologie pédiatrique, des troubles de la conscience pouvant aller de la léthargie au coma aréactif, peuvent avoir des causes diverses d'origine tumorale, infectieuse, vasculaire, médicamenteuse ou métabolique. Ces étiologies sont regroupées dans le tableau suivant [12].

5-Prise en charge thérapeutique [90, 95, 96]

1/ Evaluer et maintenir les fonctions vitales : la triade «Airway–Breathing–Circulation » (A B C), complétée par une glycémie capillaire et la mesure de la température.

A : Protéger les voies aériennes.

B : Respiration : oxygéner, intubation/ ventilation si altération sévère de la conscience

C : Hémodynamique : maintenir/rétablir.

2/ Eliminer un trouble métabolique

3/ TDM cérébrale en urgence

4/ Avis neurochirurgical en urgence, en cas de dilatation ventriculaire, pour éventuelle dérivation par ventriculocysternostomie ou dérivation ventriculaire externe

5/ En cas de signes d'hypertension intracrânienne : Dexaméthasone 1 à 2 mg/kg en IV bolus et/ou mannitol 20 % : 0,25 à 2 g/kg.

6/ En cas de suspicion d'infection : antibiothérapie à large spectre IV.

7/ En cas de toxicité neurologique médicamenteuse : arrêt de l'agent causal.

Tableau 12 : Principales étiologies des troubles de la conscience chez l'enfant cancéreux

Causes tumorales
Tumeurs du système nerveux central
Métastases cérébrales ou méningées
Atteintes méningées des leucémies
Hyperleucocytose maligne
Causes infectieuses
Méningite bactérienne
Méningite fongique
Encéphalite virale
Abcès cérébral
Choc septique
Causes vasculaires
Accident vasculaire cérébral
Hémorragie cérébrale
CIVD
Causes médicamenteuses
Chimiothérapie cytotoxique : méthotrexate, cytosine arabinoside, corticostéroïdes, ifosfamide,
Médicaments de support : benzodiazépine, narcotique, antihistaminique, anticonvulsivant, antidépresseurs tricycliques
Anomalies métaboliques
Hyponatrémie, SIADH iatrogène
Hypoglycémie, hyperglycémie
Hypomagnésémie

A Retenir :

- Devant un coma : réaliser un examen neurologique complet, chercher des signes de focalisation
- Les étiologies sont très variées : tumorale, infectieuse, vasculaire, médicamenteuse ou métabolique.
- Eliminer un trouble métabolique
- Réaliser une TDM cérébrale urgente

VII– Cystite hémorragique (CH)

1– Introduction :

La CH est un saignement diffus, aigue ou insidieux, de la muqueuse vésicale. L'étiologie des cystites hémorragiques est variée, les origines radiques et chimiques sont deux causes prédominantes. Parmi les causes chimiques ce sont les oxaphosphorines (cyclophosphamide, ifosfamide) qui sont le plus souvent responsables de cystite hémorragique. Il peut également s'agir de causes infectieuses (bactériennes, fongiques, parasitaires ou virales). La prévention de la CH est essentielle mais ne permet pas toujours d'éviter sa survenue.

En cas de CH avérée, les possibilités thérapeutiques sont variées. Si la prise en charge thérapeutique est le plus souvent efficace, elle peut s'avérer difficile en raison de l'importance du saignement et de son retentissement sur l'état général du patient. Les décès ne sont pas exceptionnels et en font toute la gravité.

2– ETIOLOGIES

En oncologie, à côté de l'origine infectieuse, les principales causes des CH sont liées à certains agents antimétabolites et à la radiothérapie.

2-1 Cyclophosphamide et dérivés:

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est le grand pourvoyeur de CH. Il s'agit d'un cytostatique alkylant de la famille des oxaphosphorines (ester de moutarde azotée), de même que son isomère structural, l'ifosfamide (Holoxan®). L'excrétion du cyclophosphamide et de ses métabolites actifs (acroléine et moutarde phosphoramidée) est urinaire. L'incidence de la CH sous cyclophosphamide varie de 2 à 40% selon les séries. Elle peut atteindre 70% en cas d'administration de fortes doses, particulièrement en cas de conditionnement avant greffe de moelle osseuse en raison de l'immunosuppression et de la thrombopénie engendrées par les doses importantes de cyclophosphamide. La CH peut survenir après une seule injection dès la 24ème heure du traitement, rarement à distance. C'est la concentration urinaire de l'acroléine et son temps de contact avec

l'urothélium qui sont à l'origine de l'urotoxicité. L'ensemble de l'arbre urinaire peut être atteint, mais la vessie est particulièrement concernée en raison de sa fonction réservoir. L'urotoxicité est potentialisée par l'association à d'autres agents anti-mitotiques (adriamycine ou busulfan) ou en cas d'association à la radiothérapie.

2-2 Autres antimitotiques :

* Le busulfan (Misulban®): c'est un agent cytostatique alkylant du groupe des esters des acides sulfoniques à élimination urinaire. Son utilisation peut se compliquer de CH, habituellement à distance du traitement.

* Le Thiotépa: c'est un cytostatique alkylant dérivé de l'éthylène-imine, il peut très rarement entraîner une CH.

2-3 Irradiation

Les radiations ionisantes sont, avec le cyclophosphamide, une des causes les plus importantes de CH. La cystite radique peut survenir jusqu'à 15-20 ans après l'irradiation pelvienne. Il n'existe pas de facteurs prédictifs et son incidence atteint 9% dans certaines séries.

3-Diagnostic :

La CH se manifeste par une hématurie isolée, mais il s'y associe le plus souvent une dysurie, une pollakiurie, des impériosités mictionnelles et des douleurs vésicales ou pelviennes. L'hématurie est en général de type macroscopique, mais elle est parfois microscopique, transitoire et non détectée. Il ne faut pas la confondre avec une infection urinaire révélée ou aggravée par la myélotoxicité de la chimiothérapie. C'est la disparition des signes cliniques à l'arrêt du traitement ou leur réapparition lors d'une nouvelle prise qui suggère l'origine médicamenteuse.

Dans le cas de la cystite chimio-induite, un ECBU est toujours négatif. Histologiquement, on observe dès les premières heures un œdème, une infiltration leucocytaire et une hyperhémie de la muqueuse urothéliale. Après 36 heures, une hyperplasie muqueuse et une prolifération papillaire apparaissent, pouvant évoluer vers l'ulcération, l'hémorragie et la nécrose.

4-Prise en charge thérapeutique [97,98] :

Le traitement optimal de la cystite hémorragique commence par un traitement préventif systématique et rigoureux, qui permet de réduire le contact entre les métabolites toxiques et la muqueuse vésicale. Lorsque la CH est avérée, son traitement est étiologique et symptomatique.

4-1 : Traitement préventif

La prévention de la CH est essentielle. Elle repose sur le maintien d'une diurèse importante ou sur l'irrigation vésicale continue :

- Hyperhydratation agressive pour obtenir une diurèse d'au moins 200 ml/h.
- Uromitexan® (Mesna): 100 à 160% de la dose de cyclophosphamide ou d'ifosfamide en commençant à T0 et en fractionnant toutes les 3 à 4h ou en donnant un bolus (20 à 40% de la dose totale) à T0 puis infusion continue sur 24h. Les apports en Mesna doivent être poursuivis 12 heures après la perfusion de cyclophosphamide.

4-2 : Traitement curatif [99]

Lorsque la CH est avérée, son traitement est étiologique et symptomatique. L'éviction et le traitement de l'agent responsable de la CH constituent les premiers temps du traitement étiologique (cause médicamenteuse ou infectieuse). Pour la CH aux oxaphosphorines, l'administration de N-acétylcystéine ou de mesna doit être maintenue.

Le traitement étiologique est indispensable mais ne permet pas de traiter les CH en période aiguë. Ce sont les mesures symptomatiques qui sont alors au premier plan. Elles sont identiques quelle que soit la cause de la CH, mais varient en fonction de l'importance de l'hémorragie et de son retentissement.

Le traitement consiste à :

- Assurer une irrigation vésicale continue par du sérum physiologique à raison de 1L de NaCl 0.9 % par heure via une sonde urinaire à 3 voies.
- Si l'hémorragie persiste, un décaillotage peut être réalisé au lit du patient et consiste à injecter par la sonde vésicale du sérum physiologique sous pression et à le réaspirer avec les caillots.

- Si le caillottage vésical récidive ou si l'hémorragie retentit sur l'état général du patient (état de choc), il faut réaliser le décaillottage et vérifier l'hémostase par voie endoscopique sous anesthésie au bloc opératoire. Il est alors possible de réaliser une électrocoagulation élective des zones hémorragiques ou une pancoagulation de la muqueuse vésicale en cas de saignement diffus.
- L'électrocoagulation de la vessie peut être répétée si le saignement se reproduit.
- Les hémostatiques généraux, et les antifibrinolytiques agissent en inhibant l'activation du plasminogène et de la plasmine. Ils peuvent être utilisés à la dose de 20 à 40 mg/kg/jour.
- En dernier recours, si l'hémorragie persiste : une embolisation artérielle ou une cystectomie peuvent être envisagés.

A retenir :

- L'étiologie de la CH est variée. L'origine chimique est la plus prédominante.
- Le cyclophosphamide et l'ifosfamide sont les plus médicaments le plus souvent responsables d'une CH.
- La prévention de la CH est essentielle, mais ne permet pas toujours de l'éviter.
- Une fois la CH est avérée, les possibilités thérapeutiques sont variées allant de l'irrigation vésicale continue jusqu'à une chirurgie de sauvetage.

VIII–Extravasation du produit de chimiothérapie

1–Introduction :

L'extravasation des produits de chimiothérapie est une complication rare pouvant entraîner la nécrose de l'ensemble des tissus qui ont été en contact avec le médicament anticancéreux.

Elle est due le plus souvent à un passage extravasculaire du médicament anticancéreux lié à la transfixion ou à la déchirure de la veine dans laquelle il aurait dû être injecté. Dans d'autres cas, c'est une altération primitive de la veine qui serait en cause, plus particulièrement lors d'injections répétées de vincristine ou de vinblastine responsables de phénomènes de porosité veineuse.

Tous les agents antitumoraux ne sont pas responsables d'accidents cutanés majeurs lors de l'extravasation. Le tableau n°13 montre la classification de ces produits en fonction du risque encouru.

2–Diagnostic :

Le diagnostic clinique est évident devant l'apparition d'une douleur, brûlures, picotements, d'un érythème ou d'un gonflement au point d'injection associés à l'absence de reflux sanguin au niveau de la perfusion. Cependant, la symptomatologie peut se résumer à une douleur locale associée à l'absence de reflux nécessitant une surveillance étroite par le personnel infirmier de toute chimiothérapie en cours de perfusion. Parfois ces symptômes n'apparaissent pas immédiatement ; après quelques heures, des rougeurs, une décoloration de la peau, un œdème peuvent apparaître au site d'injection ou sur le trajet veineux.

Parfois, l'extravasation peut être difficile à distinguer d'une simple irritation, qui peut s'observer en cas d'injection d'anthracyclines dans des veines de petit calibre. Dans ce cas, il faut toujours préférer les veines de gros calibre pour l'administration de ces produits.

3-Prise en charge des extravasations [101] :

Le traitement doit être mis en place idéalement dans les dix minutes, voire dans l'heure, mais obligatoirement dans les 24 heures suivant l'extravasation. Après 24 heures, le traitement n'est plus curatif mais vise à limiter les effets secondaires.

1. Arrêter l'injection ou la perfusion en laissant en place l'aiguille ou le cathéter.
2. Prévenir le médecin référent.
3. Vérifier à quelle classe appartient la drogue.
4. S'assurer que l'aiguille est en place.
5. contrôler le trajet sous cutané du cathéter (recherche œdème, douleur, érythème,...).
6. Retirer 3 à 5 ml voire 10 ml de sang ou de la solution à partir de la tubulure ou de l'aiguille afin d'enlever le maximum de substance infiltrante et ne pas réinjecter le liquide aspiré.
7. Si un bourgeon de substance cytotoxique persiste, aspirer en plusieurs sites en utilisant une seringue de calibre 25.
8. Injecter par l'aiguille en place 5 à 10 ml de NaCl isotonique à 0,9%
9. Retirer le dispositif d'injection.
10. A l'aide d'une aiguille courte, aspirer par voie sous-cutanée le maximum de liquide infiltré (sous couvert de Xylocaïne) et rincer avec du sérum physiologique par voie sous-cutanée.
11. Délimiter les contours du territoire extravasé avec un crayon dermatographique indélébile.
12. Application de compresses froides (phénomène réflexe vasoconstricteur) sauf pour vinca alcaloïdes.
13. Après cela, il n'existe pas de consensus à propos de la manière avec laquelle il faut procéder:
 - * Certains cliniciens recommandent d'enlever la voie et de surveiller le site d'injection pour déterminer s'il existe une indication chirurgicale.
 - * D'autres cliniciens utilisent les antidotes (tableau n°8). Les antidotes spécifiques existent uniquement pour les agents vésicants.

14. Administrer 50 à 100 mg d'hydrocortisone ou 4 mg de dexaméthasone soit à travers la voie qui est toujours en place et par injection sous-cutanée
OU

injecter l'antidote approprié (voir tableau 13) en sous-cutané dans le sens des aiguilles d'une montre dans la zone d'extravasation de la substance cytotoxique en utilisant 4 à 5 injections.

15. Enlever la seringue.

16. A l'exception des alcaloïdes de la pervanche, appliquer des compresses froides pendant au moins une heure. Pour les alcaloïdes de la pervanche, utiliser des compresses chaudes après injection de 1 ml d'hyaluronidase (250 UI/ml) en sous-cutané autour de la zone d'extravasation.

17. Appliquer 1% d'hydrocortisone crème ainsi qu'un pansement stérile trois fois par jours pendant 4 à 6 semaines en fonction de l'évolution locale.

18. Elever si possible le territoire extravasé au dessus du coeur (1 nuit pour un patient hospitalisé, 2 jours si le patient est en ambulatoire)

19. Noter sur le dossier du malade les paramètres suivants: médicament extravasé, concentration, volume extravasé estimé, état du site, actions mises en place.

20. Demander l'avis d'un chirurgien plasticien dès l'apparition de signes de nécrose ou d'emblée si une quantité importante de médicament anticancéreux responsable de nécrose cutanée majeure a été injecté.

21. Cas particulier :

Extravasation après administration en chambre Implantable:

- Faire systématiquement et rapidement appel au chirurgien (moins de 3 heures) pour nettoyage de la lésion.
- Aspirer le maximum de liquide extravasé et restant dans la chambre.
- Envisager le retrait de la chambre implantable si le produit extravasé est considéré comme irritant ou vésicant (implantation d'une nouvelle chambre).
- Adapter les protocoles précédents à la chambre implantable.

Tableau 13: Classification en fonction de la réaction locale à l'extravasation du produit de chimiothérapie [100]

Médicaments responsables de nécrose sévère		
Actinomycine (DACTINOMYCINE [®]) Amsacrine (AMSIDINE [®]) Chlorméthine (CARYOLYSINE [®]) Daunorubicine (CERUBIDINE [®]) ±Cisplatine (CISPLATYL [®]) ±Carboplatine (PARAPLATINE [®])	Doxorubicine (ADRIBLASTINE [®]) Epirubicine (FARMORUBICINE [®]) Idarubicine (ZAVEDOS [®]) Mitomycine (AMETYCINE [®]) ±Mitoxantrone (NOVANTRONE [®])	Piparubicine (THEPRUBICINE [®]) Plicamycine (MITHRAMYCINE [®]) Vinblastine (VELBE [®]) Vincristine (ONCOVIN [®]) Vindésine (ELDESINE [®]) Vinorelbine (NAVELBINE [®])
Médicaments responsables d'irritation		
Carmustine (BICNU [®]) Cyclophosphamide (ENDOXAN [®]) Dacarbazine (DETICENE [®]) Docétaxel (TAXOTERE [®])	Ifosfamide (HOLOXAN [®]) Melphalan (ALKERAN [®]) Oxaliplatine (ELOXATINE [®]) Paclitaxel (TAXOL [®])	Pentostatine (NIPENT [®]) Streptozocine (ZANOSAR [®]) Thiotépa (THIOTEPA Lederle [®])
Médicaments n'entraînant pas de réactions sévères		
Asparaginase (KIDROLASE [®]) Bléomycine (BLEOMYCINE [®]) Cladribine (LEUSTATINE [®]) Cytarabine (ARACYTINE [®])	Etoposide (VEPESIDE [®]) Fluorouracile (FLUOROURACILE [®]) Fludarabine (FLUDARA [®]) Gemcitabine (GEMZAR [®]) Irinotecan (CAMPTO [®])	Méthotrexate (METHOTREXATE [®]) Mitoguazone (METHYL GAG [®]) Raltitrexate (TOMUDEX [®]) Topotecan (HYCANTIN [®])

Tableau 14: Les antidotes selon le type des anticancéreux mis en cause de l'extravasation [56]

<p>ANTHRACYCLINES Daunorubicine CERUBIDINE® Doxorubicine DOXORUBICINE® <i>Epirubicine</i> <i>FARMORUBICINE®</i> <i>Idarubicine ZAVEDOX®</i> <i>Pirarubicine THEPRUBICINE®</i></p>	<p>Applications locales de Diméthylsulfoxyde (DMSO) dilué au 1/20 : 2,5 ampoules dans 500 ml de NaCl 0.9 %. Appliquer sur le territoire extravasé une compresse imbibée par 15 ml de dilution pendant 15 min cet acte est à renouveler toutes les 4 à 6 heures durant 48 heures voire plus si induration</p>
<p>VINCA ALCALOIDES Vinblastine VELBE® Vincristine ONCOVIN® Vindesine ELDISINE® Vinorelbine NAVELBINE®</p>	<p>Injecter tout autour de la lésion 1 ml de Hyaluronidase® * 250 UI/ml Application de compresses chaudes</p>
<p>Mitomycine C AMETYCINE®</p>	<p>Applications locales de DMSO (cf Anthracyclines)</p>
<p>Actinomycine D LYOVAC COSMEGEN® Chlorméthine CARYOLYSINE® Cisplatine CISPLATYL®</p>	<p>Diluer 4 ml de sodium thiosulfate 10% dans 6 ml d'EPPI. Injecter 4 ml de la solution en IV par le dispositif d'injection et/ou en 5 ou 6 points autour du territoire d'extravasation en ID ou SC</p>

A Retenir :

- Le traitement doit être mis en place idéalement dans les dix minutes, obligatoirement dans les 24 heures suivant l'extravasation de la chimiothérapie.
- Après 24 heures, le traitement n'est plus curatif mais vise à limiter les effets secondaires.
- La prévention est la meilleure méthode d'éviter l'extravasation des drogues cytotoxiques.
- Il faut toujours préférer les veines de gros calibre pour l'administration de produits cytotoxiques.

IX– Résumé

Les enfants atteints de cancer constituent un groupe de patients qui sont particulièrement fragiles du fait de leur maladie cancéreuse et des traitements qui leur sont délivrés. Ils sont sujets à certaines situations d'urgence qui doivent être rapidement repérées et traitées car elles sont responsables d'un risque vital ou des séquelles si des mesures thérapeutiques ne sont pas mises en œuvre rapidement.

A travers des cas cliniques vécus, nous mettons le point sur les situations à risque vital les plus souvent rencontrées en oncologie pédiatrique et nous proposons une conduite à tenir pratique adaptée à chaque situation. Les principales urgences traitées seront les urgences métaboliques, hématologiques, infectieuses, neurologiques, respiratoires et abdominales.

Nous nous sommes basés sur des références internationales, en simplifiant le plus possible les protocoles et en les adaptant à nos conditions de travail afin de mettre à la disposition des médecins un outil facile à utiliser en pratique permettant ainsi une prise en charge initiale la plus rapide et efficace que possible.

X– Références

[1] – Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer and nutrition. A dynamic triangle in review. *Cancer* 2004, 100 (4): 677–87.

[2] – G. Levergerl, D. Sommelet. Les urgences en hématologie oncologie pédiatriques. *Arch Pediatr* 1999 ; 6 Suppl 2: 459–600.

[3]– C. Berthou .Conduite à tenir devant une neutropénie. Fédération leucémie–espoir, 2006.

[4]– Roland A. Ammann. B .Evaluation des risques et traitement individualisé en cas de neutropénie fébrile chez les enfants et adolescents. Paediatrica Vol. 16. N: 1. 2005.173.

[5]–F. Fouyssac, A. Salmon, L. Mansuy, C. Schmitt, P. Bordigoni, et al. Traitement des épisodes de neutropénie fébrile chimio–induite de l’enfant par l’association pipéracilline–tazobactam et nétilmicine. Médecine et maladies infectieuses 35 (2005) 357–362.

[6]–Bruno Varet. Réanimation hématologique: les infections bactériennes. Le livre de l’interne hématologie, chapitre 10, 1998, 388–395. Médecine–Sciences 1997. Flammarion.

[7]–Viscoli C., Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new ? Curr. Opin. Infect. Dis., 2002, 15,377– 382.

[8]–Ammann RA, Hirt A et Al. Fever in neutropenia in children and adolescents: Evolution over time of main characteristics in a single center, 1993–2001. Support Care Cancer 2004; 12: 826–832.

[9]–S.Mohib. Les neutropénies fébriles chimio–induites chez l’enfant : profil clinique, microbiologique, thérapeutique et évolutif (à propos de 86 épisodes). Thèse N 125/13. Faculté de médecine de Fès.

[10]–H. Dutronc , M. Billhot et Al. Prise en charge de 315 épisodes neutropéniques fébriles dans un centre anticancéreux. Médecine et maladies infectieuses 2009,39 : 388–393.

[11]–F. Crokaert. Febrile neutropenia in children. International Journal of Antimicrobial Agents 16 (2000) 173–176.

[12]–A. Talbi, R. Ahmed Nacer et Al. Fréquence et étiologies des épisodes fébriles au cours de la neutropénie induite par une chimiothérapie myéloablative pour greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH), Mai

2008. SERVICE HEMATOLOGIE–GREFFE DE MOELLE OSSEUSE– CENTRE PIERRE ET MARIE CURIE ALGER–ALGERIE.

[13]–Harif M., Trachli A. et Al. Fièvre et infections chez les patients neutropéniques fébriles, étude de 138 épisodes, service d'hématologie, CHU Ibn Rochd. *Med. et M. infect* 1988, 11, 813–823.

[14]–O. Gharbi , S. Ben Hadj Hassen et Al. Les neutropénies fébriles chimio induites à propos de 200 épisodes :profile clinique ,microbiologique et thérapeutique, 2007. *Pathologie Biologie* 56 (2008) 154–157.

[15]–F. Fouyssac, A. Salmon et Al. Traitement des épisodes de neutropénie fébrile chimio–induite de l'enfant par l'association pipéracilline–tazobactam et nétilmicine. *Médecine et maladies infectieuses* 35 (2005) 357–362.

[16]–Grob J, Glauser MP. Epidémiologie et facteurs de risque infectieux. in : Nitenberg G, Cordonnier C. *Les infections graves en onco–hématologie.* Editions Masson (Paris) 1991 ; 1–12.

[17]–Groupe CLIOH. Réflexions sur la prophylaxie de l'aspergillose en onco–hématologie. *Lett Infect* 1995 ; 14 : 553–8.

[18]–Pizzo A., MD and AL. Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. *Amer. J. Med.* 1984, 76, 436–448.

[19]–Shaison G., Baruchel A., Leblanc T. Complications au cours des hémopathies malignes et des aplasies médullaires. *Méd sciences Flam*,558–599.

[20]–Hugues W, Armstrong D, Bodey G et al.1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 551–73.

[21]–Sheila M. Lane, Janice A. Kohler. The management of febrile neutropenia. *Current Paediatrics* (2005) 15, 400–405.

[22]–C. Dunyach, C. Eiden et al. Prise en charge thérapeutique des infections fongiques invasives dans le service d'oncohématologie pédiatrique du CHU de Montpellier. *Journal de Mycologie Médicale* (2007) 17, 8–15.

[23]–A. Berthe, A. Duclos et Al. Évaluation de l'adhésion au référentiel Afssaps sur les antifongiques, en hémato-oncologie pédiatrique. *Médecine et maladies infectieuses* 41 (2011) 25–32.

[24]–Lyman GH, Kuderer NM, Djubegovic B. A metaanalysis of granulocyte colony-stimulating factor (rHG-CSF) to prevent febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy, *Am. J. Med.*, 2002, 112,406–411.

[25]–Lyman GH. Balancing the benefits and costs of colony-stimulating factors: a current perspective. *Semin. Oncol.*, 2003, 30, 10–17.

[26]– Coiffier, B., Altman, A., Pui, C–H. and Cairo, M.S. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(16), 2767–2778.

[27]– Cairo, M.S., Coiffier, B., Reiter, A. and Younes, A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant disease: an expert TLS panel consensus. *British Journal of Hematology*, 2010;149; 578–586.

[28]– Cairo, M.S. and Bishop, M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *British Journal of Haematology*. 2004;127; 3–11.

[29]– Mughal, T.I., Ejaz, A.A., Foringer, J.R. and Coiffier, B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treatment Reviews*.2010; 36; 164–176.

[30]– K.Krioule. Le syndrome de lyse tumorale. Thèse 004/14. Faculté de médecine de Fès.

[31]– G.Friedlander. *Reanimation* 14(2005). Le syndrome de lyse tumorale.

[32]–BT.Fisher,TE.Zaoutis et Al. Risk factors for renal failure in pediatric patients with acute myeloid leucemia: a retrospective cohort study. *Pédiatr Blood cancer*.2010.55(4):655–61.

[33]–R.Solomon,C.Werner et Al.Effects of saline mannitol and furosemid in cute decreases renal function Induced by radiocontrastagents. *N.Engl.J.Med*1994. 24,331(21):1416–20.

[34]–H.Uchiumi,T.Matsushima et Al. Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascularcoagulation. *Int.J.Hematol* 2007.86(2):137–42.

[35]–M.Franchini,MN.Dario et Al. Disseminated intravascular cogulation in hematologic malignancies. *Semin thromb.Hemost* 2010. 36(4):388–403.

[36]–M.haas, I.ohler et Al .The spectrum of acute renal failure in tumor lysis syndrome. *Nephrol.Dial.Transplant*1999.14(3):776–9.

[37]–R.seth,AS.Bhat. Management of common oncologic emergencies. *Indian J.pediatr*2011. 78(6):709–17.

[38]–SC.Howard,DP.Jones,C–H.Pui. The tumor lysis syndrome. *N.Engl.J.Med* 2001.2,364(19):1844–54.

[39]– Cairo MS et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010; 149:578.

[40]– I.Tazi,H.Nafil et Al. Management of pediatric tumor lysis syndome *Arab journal of Nephrology and transplantation* 2011.4(3):147–54.

[41]– Cairo, M.S. and Bishop, M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *British Jour of Haematology*. 2004; 127; 3–11.

[42]– N.leGuyader,G.Leverger et Al . Syndrome de lyse tumorale: prise en charge thérapeutique.*Dossier du CNHIH,Avril2006,TomeXXVII,2,p:3–22.*

[43]–SC.Howard,DP.Jones,C–H.Pui. The tumor lysis syndrome. N.Engl.J.Med2001 mai12,364(19):1844–54.

[44]–S.Jeha. Tumor lysis syndrome. Semin.Hematol2001.38(4suppl10):4–8.

[45]– DP.Jones,H.Mahmoud,RW.chesney. Tumor lysis syndrome:pathogenesis and management. PediatrNephrol1995,9:206–12.

[46]– Coiffier, B., Altman. Guidelines for the management of tumor lysis syndrome: an evidence–based review. Journal of Clinical Oncology. 2008; 26(16), 2767–2778.

[47]– J.Feusner,MS.Farber. Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis Syndrome. SeminOncol.2001,28(Suppl5):13–8.

[48]–SC.Goldman,JS.Holcenberg et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children With lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood.2001 mai15,97(10):2998–3003.

[49]–A.Rajendran,D.Bansal,R.K.Marwaha,S.C.singhi. Tumor lysis syndrome. Indian.J.pediatr2013january,80(1):50–54.

[50]–A.sakarcan,R.Quigley. Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome:the role of hemodialysis and continuous veno–venous hemofiltration. Pediatr. Nephrol.1994 ,8(3):351–3.

[51]–D.Heney,A.Essen–cater et Al.Continuous arteriovenous haemofiltration in the treatment of tumor lysis syndrome.Pediatr.Nephrol.1990mai,4(3):245–7.

[52]–C.D.FLombaum. Metabolic emergencies in the cancer patient. Semin oncol.2000juin, 27(3):322–34.

[53]–TI.Mughal,AA.Ejaz,JR.Foringer,B.coiffier. An Integrated clinical approach for the identification,prevention and treatment of tumor lysis syndrome. CancerTreat.Rev.2010avr,36(2):164–76.

[54]– AA.Yarpuzlu. A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis syndrome.Clin.chim.Acta.2003juill1,333(1):13–8.

- [55]– A.Will,E.Tholouli. The clinical management of tumor lysis syndrome in haematologic malignancies. Br.J.Haematol.2011juill,154(1):3–13.
- [56]– McKay C, Furman WL. Hypercalcemia complicating childhood malignancies. Cancer 1993;72:256–60.
- [57]– Leblanc A et al. Hypercalcemia preferentially occurs in unusual forms of childhood non–Hodgkin’s lymphoma, rhabdomyosarcoma, and Wilms’tumor. A study of 11 cases. Cancer 1984; 54:2132–6.
- [58]– Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. N Engl J Med 1992; 326 : 1196–203.
- [59]– Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. Am J Med 1997;103: 134–45.
- [60]– Lteif AN, Zimmerman D. Bisphosphonates for treatment of childhood hypercalcemia. Pediatrics 1998 ; 102 : 990–3.
- [61]– C. Kerdudo , I. Aerts et al. Hypercalcémie chez l’enfant cancéreux. Intérêt des biphosphonates. Archives de pédiatrie 12 (2005) 691–693.
- [62]– Isabelle A et Al. Les urgences en hémato–oncologie pédiatrique. Médecine thérapeutique/Pédiatrie. Volume 6, Num 3, 2003, 117–28.
- [63]– Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Am J Med 2006;119: S36–42.
- [64]– Heng A. al. Syndrome de sécrétion inappropriée d’ADH. Diagnostic et prise en charge. Réanimation 15 (2006) 490–496.
- [65]– Deutsch S et Al. Postoperative hyponatremia with the inappropriate release of antidiuretic hormone. Anesthesiology 1966; 27 : 250–6.
- [66]– Haycock GB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Pediatr Nephrol1995 ; 9 : 375–81.
- [67]– Gross P et Al. The treatment of severe hyponatremia. Kidney Int Suppl 1998 ; 64 : S6–11.
- [68]–Eguiguren JM et Al. Complications and outcome in childhood acute

lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood* 1992 ; 79 : 871–5.

[69]– Bunin NJ et Al. Cytoreductive procedures in the early management in cases of leukemia and hyperleukocytosis in children. *Med Pediatr Oncol* ,1987 ; 15 : 232–5.

[70]– Abshire TC et Al. The coagulopathy of childhood leukemia. Thrombin activation or primary fibrinolysis ? *Cancer* 1990 ; 66 : 716–21.

[71]– Y. Blanloeil. Prise en charge thérapeutique de la coagulation intra-vasculaire disséminée. *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation* 24 (2005) 444–448.

[72]– Tallman MS. The thrombophilic state in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost* 1999 ; 25 : 209–15.

[73]– Conférence de consensus française en réanimation et médecine d’urgence (SRLF, GEHT, Groupe français de réanimation pédiatrique). Coagulations intravasculaires disséminées en réanimation : définition, classification et traitement. *Réanimation* 2002;11: 567–74.

[74]– Bick RL. Cancer–Associated Thrombosis. *New Engl J Med* 2003; 349 : 119–1.

[75]–. Wermes C, von Depka Prondzinski M, Lichtinghagen R, Barthels M, Welte K, Sykora KW. Clinical relevance of genetic risk factors for thrombosis in paediatric oncology patients with central venous catheters. *Eur J Pediatr* 1999 ; 158 : S143–6.

[76]– Nowak–Gottl U, Strater R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, von Eckardstein A. Lipoprotein and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999 ; 94 : 3678–82.

[77]– Glaser DW, Medeiros D, Rollins N, Buchanan GR. Catheter–related thrombosis in children with cancer. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 255–9.

[78]– Kelly KM. Oncology emergencies. *Ped Clin N Am* 1997,44 : 809–30.

[79]– J. Mazières. Syndrome médiastinal. *Revue des Maladies Respiratoires* Vol 24, N° 4, 2007, 24–28.

[80]– M. de Perrot, P. Dartevelle. Syndrome cave supérieur. *EMC–Cardiologie Angéiologie* 1 (2004) 437–442.

- [81]– L. Greillier et al. Urgences spécifiques en oncologie thoracique. *Revue de Pneumologie clinique* (2008) 64, 69–75.
- [82]– Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Favro E, Beqaraj F, Cecchi E, et al. Relation of acute pericardial disease to malignancy. *Am J Cardiol* 2005;95:1393–4.
- [83]– Babakhouya, S.Atmani, K. Khabbach et al. Tamponnade cardiaque révélant une leucémie aigue. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2011) 24, 18–19.
- [84]– Wiener HG, Kristensen IB, Haubek A, Kristensen B, Baandrup U. The diagnostic value of pericardial cytology. An analysis of 95 cases. *Acta Cytol* 1991; 35:149–53.
- [85]– Medary I, Steinherz LJ, Aronson DC, La Quaglia MP. Cardiac tamponade in the pediatric oncology population: treatment by percutaneous catheter drainage. *J Pediat Surg* 1996;31(1):197—200.
- [86]– Kelly KM, Lange B. Oncology emergencies. *Pediatr Clin N Am* 1997 : 44: 809–30.
- [87]– Aerts I, Brisse H, Orbah D. Les urgences en héματο-oncologie pédiatrique. *Oncologie pédiatrique*, vol 6, num 3, 2003 : 117–28.
- [88]– Cojean N. et al. Néphroblastome en sablier. Une cause inhabituelle de compression médullaire. *Archives de pédiatrie* 10 (2003) 1075–1078.
- [89]– Byrne TN. Spinal cord compression from epidural metastases. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 614–9.
- [90]– Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression : an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1613–24.
- [91] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet*1974;2:81–4.
- [92] Raimondi AJ, Hirschaver J. Head injury in infant and toddler. Coma scoring and outcome scale. *Childs Brain* 1984;11:12–35.

[93]– Oriot D, Wood C. Évaluation clinique de la profondeur d'un coma. In: Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris: Flammarion Médecine– Sciences; 1997. p. 296–305.

[94]– Nelson D. Coma and altered level of consciousness, in Text book of pediatric emergency medicine, edited by Fleischer GR LS, 4 ed, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999, p 165.

[95]– Nelson D.G. Coma and altered level of consciousness Textbook of pediatric emergency medicine Philadelphia: Lippincott–Williams and Wilkins (2000). 165–175.

[96]– . Antunes NL. The spectrum of neurologic disease in children with systemic cancer. *Pediatr Neurol* 2001 ; 25 : 227–35.

[97]– John J. Iacuone, MD., Laurel J. Steinherz, MD. Modifications for Toxicity. *Supportive Care of Children with Cancer* 1993, 37–57.

[98]– Adelberg DE, Bishop MR. Emergencies related to cancer chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Emerg Med Clin North Am.* May 2009;27(2):311–31.

[99]– O. Traxer et coll., *Progrès en Urologie* (2001), 11, 591–60.

[100]– Arthur R. Ablin, M.D. *The Johns Supportive Care of Children with Cancer current therapy and guidelines from the children's cancer group.* Hopkins University Press (1993).

[101]– Cartier E. et coll. Intérêt d'une trousse d'urgence en cas d'extravasation ou d'incident lors de la manipulation d'un anticancéreux. *T.P.H.* 2003 N° 63 /64 ; vol.14, 2–5.

