

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



LES THERAPIES DE SOUTIEN EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur FATIMA GUERBELMOUS

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

Sous la direction de :
Professeur HIDA MOUSTAPHA
Corapporteur: Dr. S. BENMILOUD

Jun 2011

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



LES THERAPIES DE SOUTIEN EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur FATIMA GUERBELMOUS

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : PEDIATRIE

Sous la direction de :
Professeur : Mr. M. HIDA
Corapporteur: Dr. S. BENMILOUD

Session : Juin 2011

ABREVIATIONS

AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
CIVD	: Coagulation Intra vasculaire Disséminée
CGR	: Concentré de Globules Gouges
CPA	: Concentrés de Plaquettes d'Aphérèse
CPS	: Concentrés de Plaquettes Standards
CTZ	: Chemoreceptor Trigger Zone
DMSO	: Diméthylsulphoxide
EER	: Epuration Extra Rénale
EPO	: Erythropoïétine
FCD	: Fièvres Cliniquement Documentées
FCH	: Facteurs de Croissance Hématopoïétiques
G-CSF	: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor
GVH	: Réaction Greffon Versus l'Hôte
5HT3	: HydroxyTryptophane (sérotonine) de type S3
IMC	: Indice de Masse Corporelle
IRA	: Insuffisance Rénale Aigue
IVSE	: Intra Veineux à la Seringue Electrique
MASCC	: Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MVO	: Maladie Veino-Occlusive

PAC	: Port à Cath
PCA	: Patient Controlled Analgesy
PNN	: Polynucléaires Neutrophiles
PRES	: Encéphalopathie Postérieure Réversible
PSL	: Produits Sanguins Labiles
rHuEPO	: Erythropoïétine Recombinante Humaine
SDRA	: Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
SLT	: Syndrome de Lyse Tumorale
SOS	: Syndrome d'Obstruction Sinusoïdale
TPO	: Thrombopoïétine
UP	: Unité plaquettaire
VZV	: Virus Varicelle-Zoster

PLAN

I- INTRODUCTION	7
II- ORGANISATION ET LEGISLATION DES THERAPIES DE SOUTIEN	8
III- L'INFECTION EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE	10
1- Démarche diagnostique devant une neutropénie fébrile.....	11
2- Prise en charge thérapeutique	16
IV -LE SYNDROME DE LYSE TUMORALE	29
1- Physiopathologie.....	30
2- Facteurs prédictifs	33
3- Prise en charge du SLT	35
4- Conséquences et pronostic.....	42
V- LE SUPPORT TRANSFUSIONNEL	44
1- Transfusion de culots globulaires	44
2- Transfusion de concentrés plaquettaires	52
3- Transfusion de plasma frais congelé	55
VI- LES FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOÏÏTIQUES	57
1- G-CSF et GM-CSF	57
2- L'érythropoïétine	59
3- La thrombopoïétine	60
VII- LE TRAITEMENT ANTALGIQUE	62
VIII - L'EXTRAVASATION DE LA CHIMIOTHERAPIE	86
1-Physiopathologie.....	86
2-Diagnostic	86

3- Prise en charge des extravasations	89
4- Conseils	93
IX- L'ALOPECIE.....	95
1- Différents cytotoxiques et grades de l'alopecie	95
2- Prévention de la chute des cheveux.....	99
3- Soins capillaires	100
4- La repousse des cheveux	100
X- LES COMPLICATIONS DIGESTIVES	101
1- Les nausées et vomissements.....	101
2- Les mucites.....	112
XI- LES CYSTITES	118
XII- LES COMPLICATIONS CARDIAQUES	122
1- Les anthracyclines.....	122
2- Les autres drogues cardiotoxiques.....	127
XIII- LES COMPLICATIONS HEPATIQUES	129
XIV- LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES	134
1- Neurotoxicité des anticancéreux	134
2- Neurotoxicité liée à la radiothérapie.....	137
XV- LES COMPLICATIONS PULMONAIRES	143
1- Pneumopathies diffuses.....	143
2- Les toxicités des traitements	143
3- Leucostase pulmonaire et pneumopathie de lyse	145
4- Embolies néoplasiques et lymphangite carcinomateuse	145

5- Hémoptysies et hémorragie alvéolaire diffuse	146
6- Les épanchements pleuraux	146
XVI- LES COMPLICATIONS RENALES	148
1- Néphropathie uratique	148
2- Toxicité directe des produits sur le rein	149
XVII- LE SUPPORT NUTRITIONNEL	153
1- Évaluation de l'état nutritionnel	155
2- Principales étiologies de la malnutrition	156
3- Suivi nutritionnel	156
4- Nutrition par voie orale	159
5- Nutrition entérale	163
6- Nutrition parentérale	166
XVIII- LE SUPPORT PSYCHOLOGIQUE	167
1- Les complications physiques et psychologiques	168
2- Le soutien psychologique	168
3- Rôle du pédopsychiatre et du psychologue	169
XIX- RESUME	171
XX- BIBLIOGRAPHIE	172

I- Introduction

Les cancers de l'enfant sont des affections rares, représentant seulement 1% à 3% de l'ensemble des néoplasies. Ils se distinguent de ceux de l'adulte par leur nature et par un meilleur pronostic. Les dernières décennies ont connu une amélioration notable dans la survie des enfants cancéreux. Le taux de survie dépasse actuellement les 70% [1]. Cette amélioration est certes en rapport avec l'utilisation de protocoles de traitement impliquant chimiothérapeutes, chirurgiens et radiothérapeutes, mais une partie non négligeable de cette amélioration est due à l'intérêt de plus en plus accordé au traitement symptomatique communément appelé « supportive care ».

Les soins de soutien sont définis comme l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements spécifiques, lorsqu'il y en a [1, 2, 3]. Cette définition française s'est développée parallèlement à celle donnée en 1990 par la MASCC « Multinational Association for Supportive Care in Cancer » [1]. Ils s'intéressent au traitement préventif ou curatif des éventuelles complications pouvant résulter de la maladie et des différentes thérapeutiques utilisées dans le traitement du cancer.

L'objectif de ce travail est de :

- Définir les thérapies de soutien en oncologie pédiatrique.
- Détailler les différents volets de ces thérapies.
- Mettre en place à la disposition des étudiants en médecine, des médecins généralistes, des pédiatres, et des personnels de santé un manuel, une compilation brève de principes de soins de soutien nécessaires aux enfants suivis en oncologie pédiatrique, destiné à une application concrète dans la pratique clinique quotidienne.

II- Organisation et législation des thérapies de soutien

1- Organisation

Les thérapies de soutien définissent une organisation, autour de la coordination de différentes compétences transversales : au minimum douleur, soins palliatifs, nutrition, soutien social, soutien psychologique et réadaptation fonctionnelle.

Le concept de soins de support est beaucoup plus large que celui des soins palliatifs de par les compétences qu'il coordonne et de par le temps de la maladie qu'il concerne. Il va de l'annonce du diagnostic à la phase curative, puis palliative initiale et terminale et concerne également les malades guéris. Les soins de support apparaissent donc très complémentaires de la démarche palliative puisque dans un cas, il s'agit de la mise en place d'une démarche participative interne à la structure de soins et que dans l'autre cas, il s'agit d'une démarche projet des équipes transversales et que dans les 2 cas, il s'agit de répondre aux besoins des patients et des proches [4, 5].

Les soins de support ne pourront, en effet, n'être efficaces que s'il existe une réelle volonté des acteurs et des équipes de soins transversaux de travailler ensemble, ce qui nécessitera, là encore, la mise en place d'une démarche participative centrée autour d'un projet commun et de réunions multidisciplinaires. Ce projet commun doit réfléchir à une véritable complémentarité avec le rôle des soignants des équipes de soins en oncologie ou du domicile.

2- Législation

La circulaire française n° 101 du 22 Février 2005 relative à l'organisation des soins en Cancérologie [6] précise dans le paragraphe se rapportant aux soins de support : « Ils représentent la démarche palliative participative des équipes

transversales avec un projet commun et le recours à des experts extérieurs impliqués à cette même démarche. Les compétences de recours en soins de support associent principalement les professionnels de la lutte contre la douleur, les équipes de soins palliatifs, les professionnels de psycho-oncologie, les professionnels formés à l'accompagnement social des patients, les structures, les équipes de professionnels formés dans les domaines de la nutrition et de la réadaptation fonctionnelle ».

La circulaire relative à l'organisation des soins en cancérologie [6] fixe les principes d'une prise en charge de qualité pour un patient atteint de cancer. L'une des mesures organisationnelles concerne «la prise en charge globale et continue avec le domicile associant la mise en œuvre de traitements de qualité et l'accès aux soins de support». Cette circulaire s'appuie sur un rapport de la DHOS [7] qui propose (en complémentarité avec les plans soins palliatifs et douleur) des recommandations relatives à l'organisation des soins de support en cancérologie. Ceux-ci sont définis comme «l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques lorsqu'il y en a» [1].

Au Maroc, il n'existe pas de circulaire relative à l'organisation des soins en cancérologie. Mais ceci n'empêche que les thérapies de soutien occupent une place prépondérante en oncologie pédiatrique et constituent l'un des piliers sur lesquels s'appuie la prise en charge des patients cancéreux et qui a permis d'améliorer la qualité et le pronostic vital d'une manière considérable.

III- L'infection en oncologie pédiatrique

L'infection est la première cause de morbidité et de mortalité chez l'enfant cancéreux. Ces dernières années, l'augmentation de l'intensité des chimiothérapies a permis une amélioration de l'efficacité anti-tumorale, au prix d'aplasies médullaires sévères et prolongées et donc d'un risque infectieux accru lié à la neutropénie et à l'immunodépression. Parallèlement, l'utilisation systématique de voies veineuses centrales (cathéter intracave extériorisé ou à site implantable) constitue une porte d'entrée pour les infections systémiques [8,9].

Parmi les complications potentiellement mortelles suite à une chimiothérapie, la neutropénie fébrile, est la plus fréquente chez les enfants et adolescents atteints d'un cancer [10]. Cette neutropénie fébrile est définie communément par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieurs à 1000/mm³ et une fièvre $>$ à 38,3°C lors d'une prise ou $=$ à 38°C lors de deux prises de température effectuées à 1h d'un intervalle [11]. Le risque infectieux est proportionnel à la profondeur de la neutropénie et à sa durée.

La neutropénie fébrile constitue une urgence médicale en raison des risques évolutifs rapides et d'une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité. C'est pour cela que ces épisodes doivent être prévenus et traités en priorité. La neutropénie est classée en trois degrés en fonction du nombre de PNN :

- minime si les PNN sont entre 500 et 1000 éléments par mm³.
- modérée si les PNN sont compris entre 200 et 500 éléments par mm³.
- sévère lorsque le nombre de PNN est inférieur à 200 éléments par mm³.

La classification internationale retient trois types d'épisodes: [8].

- Ø Les fièvres cliniquement documentées (FCD) (10% des cas) avec un ou des foyers infectieux sans germe isolé.

Ø Les fièvres microbiologiquement documentées (FMD) (30% des cas) où le germe pathogène est isolé essentiellement dans les hémocultures (95% des cas) avec ou sans connaissance du foyer d'origine.

Ø Les fièvres d'origine inconnue (FOI) (60% des cas) sans foyer d'origine, ni germe isolé.

Il est donc bien souvent difficile d'obtenir un diagnostic microbiologique lors de ces épisodes fébriles. Le traitement antibiotique doit donc être probabiliste, par l'utilisation d'antibiotiques bactéricides à large spectre, agissant en synergie, efficaces sur les cocci à Gram positif, bactéries les plus fréquemment isolées, et sur les bacilles à Gram négatif (notamment le bacille pyocyanique), plus rares mais au pouvoir pathogène redoutable [8,12]. La symptomatologie est pauvre, mais le risque de choc septique est important en l'absence de traitement précoce [8, 13].

Ces micro-organismes peuvent provenir du patient lui-même ou du milieu environnant. Dans le milieu hospitalier marocain, les micro-organismes isolés sont de nature bactérienne dans 2/3 des cas. Les bactéries les plus souvent en cause sont, par ordre décroissant : les entérobactéries, le staphylocoque à coagulase négative, les bacilles gram négatifs de l'environnement (pseudomonas, acinéto bacter) et le streptocoque. En ce qui concerne les infections mycotiques, elles sont dominées par les infections à candida et à aspergillus [14].

1-Démarche diagnostique devant une neutropénie fébrile

A) Anamnèse

L'interrogatoire doit rechercher les antécédents infectieux récents, les signes d'appel:

- La fièvre: degré, durée, date de début, évolution.

- Les signes infectieux : ORL, respiratoires, digestifs, urinaires, neuro-méningés, articulaires, cutanés...
- Les signes associés: asthénie, syndrome hémorragique, pâleur, altération de l'état général...

B) Examen clinique

Puisque l'immunosuppression entraîne une réduction de la réponse inflammatoire normale vis-à-vis des microorganismes invasifs, les enfants neutropéniques se présentent souvent avec des signes cliniques atypiques ou paucisymptomatiques. Parfois, le tableau clinique peut être grave d'emblée avec hypotension et état de choc nécessitant des mesures de réanimation immédiate.

L'examen clinique est capital à la recherche d'un foyer infectieux susceptible d'orienter vers l'origine de la fièvre et de démarrer une antibiothérapie probabiliste guidée par les agents infectieux en fonction de la présentation clinique (tableau n°1). L'examen clinique doit être complet et détaillé: examen de la sphère ORL (oreilles, bouche, gorge, nez), lésions cutanées, des ongles des doigts et des orteils. Une attention toute particulière sera portée au cathéter et à son trajet, de la gastrostomie ou de tout autre corps étranger susceptible d'induire une inflammation, à la cavité buccale (mucite), au périnée (ulcérations anales), et à l'existence de signes digestifs et/ou pulmonaires. En cas de symptomatologie pulmonaire, il est indispensable que l'enfant soit pris en charge à proximité d'une réanimation pédiatrique et notamment si signes même à minima de détresse pulmonaire (oxygéo-dépendance, petit battement des ailes du nez...), car il est souvent nécessaire de réaliser un lavage bronchoalvéolaire à visée diagnostique.

Tableau 1: 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
Poumon	
■ pneumopathie + lésions cutanées	entérobactéries <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Aspergillus sp.</i> <i>Fusarium sp.</i>
■ pneumopathie + atteinte du système nerveux central	<i>Legionella sp.</i> bacilles gram-négatifs <i>Aspergillus sp.</i>
■ pneumopathie + diarrhée	<i>Legionella sp.</i> cytomégalovirus (CMV)

C) Examens complémentaires

- La numération formule sanguine et le frottis sanguin

La NFS confirme le diagnostic de neutropénie et détermine son degré. Elle permet aussi d'identifier des blastes ou d'autres cellules anormales pouvant guider au diagnostic étiologique, voire même au traitement.

- Les hémocultures

Les prélèvements sanguins pour culture bactérienne et fongique doivent être effectués avant toute antibiothérapie.

- ü Si le patient possède une voie veineuse centrale, le sang doit être prélevé à partir de chaque lumière de celle-ci. Si ce n'est pas le cas, le prélèvement pour hémocultures se fera sur sang périphérique.
- ü Si les hémocultures sont positives, elles doivent être répétées quotidiennement jusqu'à l'obtention de deux hémocultures négatives.
- ü Si les hémocultures sont négatives et que la fièvre persiste, elles doivent être répétées de façon alternée jusqu'à résolution de la fièvre.
- ü En cas d'infection de la voie centrale, il faut répéter les hémocultures à partir de celle-ci 48H après l'arrêt de l'antibiothérapie. Si l'infection récidive, l'ablation de la voie centrale peut être inévitable.

- Les protéines de l'inflammation

Elles sont secrétées par les hépatocytes en réponse à une agression: traumatisme, pathologie donnée. La CRP est sensible mais non spécifique d'une infection bactérienne puisqu'il existe de nombreux faux positifs. Il existe souvent un intervalle qui peut atteindre les 24H entre l'installation de l'infection et l'élévation de la CRP. Le dosage de la CRP est par ailleurs utile pour monitorer la réponse au

traitement. La pro-calcitonine et les interleukines 6 et 8 sont non seulement sensibles mais aussi spécifiques du sepsis d'origine bactérienne et n'augmentent pas dans les infections virales ni dans les affections inflammatoires non infectieuses. Cependant, ils posent un problème de disponibilité puisqu'ils ne sont pas pratiqués en routine dans tous les hôpitaux.

- L'examen cytobactériologique des urines

Un prélèvement au milieu de la miction est le Gold Standar en matière d'ECBU. Un prélèvement par sondage ou par ponction sus-pubienne des urines n'est pas recommandé. Chez les patients neutropéniques, le prélèvement doit être fait si possible avant de démarrer l'antibiothérapie. Cependant, il ne doit en rien retarder le début de celle-ci. Le prélèvement doit être acheminé au laboratoire pour examen direct, culture et antibiogramme. La bandelette urinaire, faite à la recherche de leucocytes et de nitrites dans les urines, peut ne pas contribuer au diagnostic. Les patients neutropéniques ont peu de leucocytes dans les urines et donc des taux bas d'estérase. Ainsi, le test aux nitrates seul a une faible sensibilité.

- Prélèvement de toute lésion ou suintement suspect
- Prélèvement de gorge
- Radiographie de thorax: à la recherche d'un foyer pulmonaire.
- La biochimie y compris les fonctions rénales et hépatiques sont indispensables pour des raisons multiples entre autres au choix des antibiotiques et à la détection de défaillances viscérales.

2-Prise en charge thérapeutique

2-1-Traitement curatif des infections

Devant la neutropénie fébrile, le traitement doit être démarré d'urgence devant tout patient neutropénique et fébrile. Dans l'étude faite par Ammann RA et al, sur les neutropénies fébriles en oncologie pédiatrique [10], pratiquement la moitié de tous les enfants et adolescents sous chimiothérapie doivent être hospitalisés au moins une fois suite à une neutropénie fébrile [15]. En effet, les études ont montré que l'introduction immédiate d'une antibiothérapie empirique intraveineuse à large spectre, a pu réduire la létalité lors d'un épisode de neutropénie fébrile à environ 1%, comparé à une létalité de 80% suite à des infections avec des germes gram négatifs et invasifs avant les traitements antibiotiques actuels. L'hospitalisation d'urgence avec une antibiothérapie empirique ainsi que des mesures supportives sont devenus le traitement de choix lors d'une neutropénie fébrile chez les enfants et adolescents [10],

Les patients peuvent se présenter dans un état de choc ou dans un tableau d'insuffisance respiratoire sévère. Ils doivent, comme tout enfant, bénéficier des mesures de réanimation nécessaires en se basant sur les recommandations internationales.

ü L'antibiothérapie initiale

Tous les patients doivent recevoir des antibiotiques par voie intraveineuse au cours des premières 48H après avoir réalisé des hémocultures et sans en attendre les résultats. Le choix de l'antibiotique dépend de la cartographie microbienne locale. Une céphalosporine de troisième génération, telle la Ceftriaxone et la Céftriaxone, ou une pénicilline antipseudomonale, telle l'association Piperacilline Tazobactam, est la monothérapie de première intention. Le Méropénème a lui aussi

prouvé son efficacité comme antibiotique de première ligne mais devrait être gardé de préférence comme médicament de deuxième intention. Le régime le plus fréquemment utilisé associe l'un des antibiotiques sus-cités à un aminoside [14,16, 17, 18, 19].

Dans notre contexte, la première ligne d'antibiotiques utilisée associe, par voie intra-veineuse (IV), une céphalosporine de 3^{ème} génération (Céftriaxone 100mg/kg/jour en 1 ou 2 prises) à un aminoside (Gentamycine 3 à 5 mg/kg/jour en une seule prise). Les avantages de cette association sont la potentialisation de l'effet synergique contre certains bacilles Gram négatif BGN et la minimisation du risque d'émergence de souches résistantes. La complication majeure des aminosides est la néphrotoxicité et l'ototoxicité auxquelles ces enfants sont plus vulnérables. Dans une large méta-analyse ayant inclus 7000 patients hospitalisés pour neutropénie fébrile, aucun avantage de l'association de l'aminoside n'a été prouvé par rapport à la monothérapie. Par ailleurs, les risques d'utilisation des aminosides dépassent leurs bénéfices. Ainsi, quand les aminosides sont inclus dans le traitement initial, leur utilisation doit être l'objet d'une discussion quotidienne et la poursuite du recours à ces molécules n'est justifiée que s'il existe des preuves bactériologiques ou cliniques de leur bénéfice [18, 19].

Chez tous les patients, indépendamment qu'il y ait oui ou non résolution de la fièvre, les aminosides doivent être utilisés de façon discontinue après les cinq premiers jours car ils possèdent une demi-vie longue et peuvent rester efficaces pendant plusieurs semaines même si leur taux plasmatique diminue. Les taux d'aminosides dans le sérum doivent être monitorés de façon régulière et leurs doses, adaptées à la fonction rénale. Par ailleurs, ils doivent être exclus du régime antibiotique chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie néphrotoxique telle le cisplatine ou le Méthotrexate haute dose.

Une réaction croisée aux céphalosporines survient chez environ dix pour cent des patients ayant une allergie à la pénicilline. Ces patients doivent donc être traités par la Ciprofloxacine et la Teicoplanine. Si la Ciprofloxacine a été utilisée comme prophylaxie, elle peut être remplacée par l'Aztréonam. Puisque ce régime ne couvre pas tous les anaérobies, l'ajout du Métronidazole est nécessaire s'il existe des ulcérations buccales ou une mucite [18, 19].

Pendant toute neutropénie fébrile, la chimiothérapie, telle le 6 Mercaptopurine au cours de la phase d'entretien des leucémies aiguës lymphoïdes, doit être suspendue. Cependant, la septrine, utilisée comme prophylaxie du Pneumocystis, doit être poursuivie.

ü La réévaluation à 48H

La gestion de cette étape dépend des résultats des hémocultures afin de rationaliser le traitement. Certains critères ont été développés afin d'identifier un groupe de patients à faible risque qui peuvent être proposés pour un arrêt des antibiotiques ou pour un suivi extrahospitalier, à condition que leurs hémocultures soient négatives et qu'ils soient apyrétiques pendant au moins 24H.

- S'il n'existe pas de signes cliniques ni de marqueurs biologiques d'infection, l'antibiothérapie peut être arrêtée et ces enfants peuvent rentrer chez eux.
- 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 48H et la réadmission de l'enfant est indiquée s'il existe des signes de détérioration clinique ou de non compliance. Les antibiotiques doivent être poursuivis pendant une durée totale de 10 jours ou jusqu'à ce que la neutropénie se corrige.

Beaucoup d'essais concernant les patients suivis en extrahospitalier ont révélé une efficacité égale de l'antibiothérapie orale (Ciprofloxacine + Amoxicilline-Acide clavulanique) par rapport à l'antibiothérapie intraveineuse (Ceftriaxon, Ceftazidime +/- Teicoplanine) [19, 20]. La majorité des patients préfère les antibiotiques oraux. Cependant, ceux-ci posent un problème de compliance vue le goût déplaisant de la Ciprofloxacine. On peut aussi apprendre aux parents non seulement la technique d'injection des antibiotiques en intraveineux à la maison si nécessaire mais aussi les soins infirmiers dont l'enfant a besoin.

Dans notre contexte, en cas de persistance de la fièvre au bout de 48h du début de l'antibiothérapie, on change l'antibiothérapie par une céphalosporine de 3^{ème} génération à spectre plus élargie (Ceftazidime 200 mg/kg/jour en 3 injections) associée à un aminoside (Amikacine 15 mg/kg/jour en une seule prise). Un glycopeptide (Vancomycine 40 mg/kg/jour, en 4 injections par jour) peut être rajouté pour couvrir les cocci Gram+. Les glycopeptides sont démarrés d'emblé si une infection du cathéter est suspectée.

Les enfants ayant des hémocultures positives doivent être mis sous des antibiotiques appropriés en se basant sur la sensibilité des organismes microbiens sauf si la fièvre a complètement cédé et si les enfants évoluent favorablement. Dans ce cas, il faut maintenir les antibiotiques initiaux. L'antibiothérapie doit être poursuivie pendant au moins 7 à 14 jours à compter de la date de négativation des hémocultures en fonction du rétablissement de l'enfant et du germe identifié. Cependant, il existe une exception, si un Staphylocoque à coagulase positive est isolé, l'enfant doit recevoir l'antibiothérapie intraveineuse pendant 14 jours suivie de 4 à 6 semaines d'antibiotiques oraux.

ü La réévaluation à 72H

La persistance de la fièvre à cette étape doit faire considérer un changement radical des antibiotiques. Le Méropénème est un excellent antibiotique de deuxième ligne dans cette situation car il couvre aussi bien les BGN que les bacilles Gram positif. Les glycopeptides ne doivent pas faire l'objet d'un usage empirique car il existe une résistance de plus en plus croissante à cette famille. Ils doivent être réservés à une antibiothérapie ciblée ou à un sepsis des tissus mous ne répondant pas à l'antibiothérapie de première ligne. Leur utilisation prolongée doit être réévaluée au jour le jour [18, 19].

ü La réévaluation à J5

A cette étape, une infection fongique doit être fortement suspectée, spécialement chez les patients qui sont restés neutropéniques pendant une longue période (sans tenir compte de l'utilisation d'une prophylaxie antifongique). La thérapie antifongique doit être démarrée chez les patients ayant une fièvre persistante ou qui présentent une détérioration clinique indépendamment du status des hémocultures.

Les infections à Candida sont au premier rang des infections fongiques chez l'enfant neutropénique, responsables de candidémies ou d'infections viscérales sévères, de diagnostic et de traitement souvent difficiles. Selon la conférence de consensus de mai 2004 sur la prise en charge thérapeutique des infections fongiques systémiques, ces infections sont classées en trois catégories : la fongémie, les mycoses invasives (champignons dans un site normalement stérile) et les mycoses disséminées (champignons dans au moins deux organes ou sites normalement stériles non contigus) [19, 21].

Par ailleurs, on distingue les infections « prouvées », « probables » et « possibles » :

- Une infection « prouvée » est définie par la présence de levures ou de filaments à l'examen histocytologique d'une biopsie à l'exception des prélèvements muqueux ou par la culture positive d'un prélèvement obtenu de manière aseptique d'un site stérile et par des anomalies cliniques ou radiologiques évoquant une infection (excepté les urines et les muqueuses).
- Une infection « probable » lorsque plusieurs critères sont regroupés : un critère lié à l'hôte (neutropénie, fièvre), un critère microbiologique et un critère clinique et/ou radiologique.
- Par contre, une infection est dite « possible » lorsque les critères microbiologiques et cliniques évoqués sont peu spécifiques.

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 4heures. Idéalement, les infiltrats fongiques doivent être confirmés par un scanner des sinus et du thorax, une échographie abdominale, l'uroculture et la coproculture avant de démarrer le traitement mais en pratique, ceci est rarement possible. Si toutes les tentatives de trouver un sepsis d'origine fongique échouent, tout un débat débute à propos de l'utilisation de l'Amphotéricine à des doses faibles ou élevées mais aussi à propos du début de l'Itraconazole. Certains auteurs prétendent que l'Itraconazole a une efficacité égale à celle de l'Amphotéricine mais avec une toxicité moindre. Cependant, l'Itraconazole interfère avec le métabolisme de la vincristine et donc ces deux médicaments ne peuvent être administrés simultanément. Il est aussi conseillé de doser les taux plasmatiques de l'Itraconazole puisque son métabolisme est très

variable. Le Voriconazole est un nouvel imidazolé dont l'efficacité est similaire à celle de l'Itraconazole mais qui est plus toléré chez l'enfant.

La Caspofungine, un antigongique dirigé contre l'*Ecchinococcus*, a récemment 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. Quelques suggestions ont été émises sur l'éventualité que ce médicament remplacera l'Amphotéricine B comme médicament de première ligne pour les infections invasives dues aux moisissures [19, 21, 22].

ü Le traitement antiviral

Il n'existe pas d'indications à l'usage empirique des antiviraux chez le patient ayant une neutropénie fébrile. 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 Aciclovir doit être démarré avant la confirmation biologique, à la dose de 1500 mg/m²/jour en 3 injections intraveineuses jusqu'à la sortie de l'aplasie.

En cas d'infection documentée à CMV, la prise en charge consiste à un traitement urgent par Ganciclovir CYMEVAN® 10 mg/kg/jour en 3 perfusions, à une dilution minimale de 10mg/ml en 1 heure pendant 14 à 21 jours puis 6mg/kg/j en 1 perfusion 5 jours/semaine, associé à une perfusion des immunoglobulines (IG) 400 mg/kg/jour, 3jours/semaine.

En cas de rougeole, il n'ya pas d'antiviral spécifique. La prise en charge de la pneumopathie morbilleuse grave consiste à un traitement par Ribavirine VIRAZOLE® à la dose de 20 à 35 mg/kg/j en IV [19, 16].

La conduite à tenir devant une neutropénie fébrile est schématisée sous forme un arbre décisionnel: voir figure n°1.

ü Stratégies d'ascension du taux de neutrophiles

Plusieurs essais contrôlés et randomisés ont abordés l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques chez les patients ayant une neutropénie fébrile. Ces études ont montré que le facteur de stimulation de la lignée granuleuse G-CSF raccourcissait la durée de la neutropénie mais ne conduisait pas constamment à la résolution de l'infection ni au raccourcissement de la durée d'hospitalisation.

Les recommandations de la Société Américaine d'Oncologie Clinique n'incluent pas l'utilisation habituelle des facteurs de croissance hématopoïétiques dans les cas non compliqués de neutropénie fébrile. Leur utilisation doit donc être réservée aux situations où il y a une aggravation de la condition de l'enfant avec un délai allongé pour la guérison de la moelle c'est-à-dire lorsqu'il existe un risque sérieux de mortalité liée à l'infection.

Les transfusions de granulocytes, habituellement à partir d'un donneur apparenté du même groupe sanguin, ont été utilisées dans certaines circonstances lorsque, malgré l'association d'une thérapie antimicrobienne optimale et d'une stimulation par le G-CSF, l'enfant continue à se détériorer. C'est une pratique qui reste expérimentale et pour laquelle il n'existe pas de preuves [19, 23].

2-2-Traitement préventif des infections

Il se base essentiellement sur les règles d'hygiène auxquelles doivent se soumettre aussi bien les patients que l'équipe soignante (tableau n°2). Quant à l'antibiothérapie prophylactique, son intérêt est controversé, à l'exception de la prophylaxie des pneumocystoses à pneumocystis carinii par le Trimétoprime-

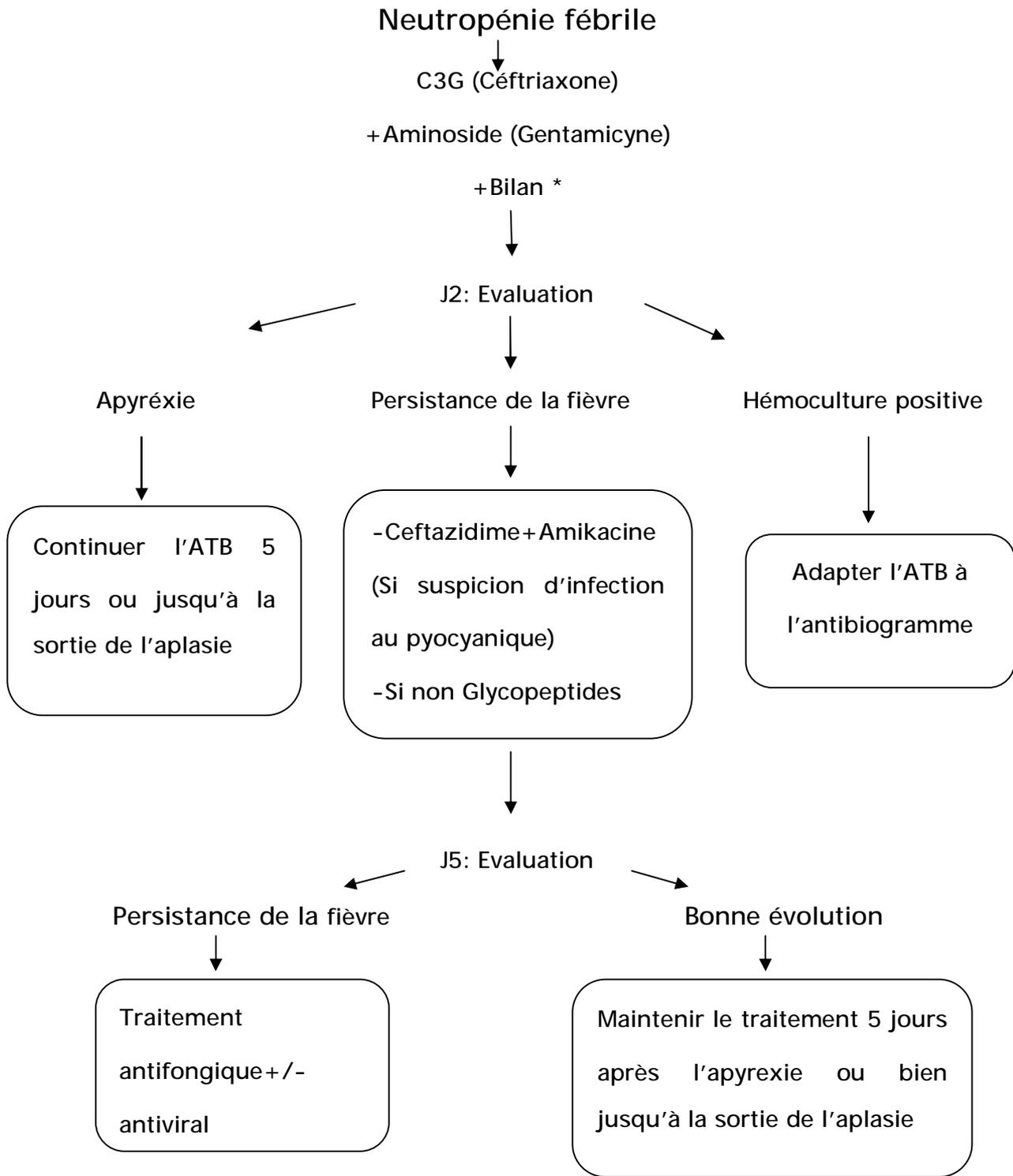
Sulfaméthoxazole (TMP/SMX) peros, qui doit être poursuivie pendant tout le traitement anticancéreux, à la dose de 25mg/kg de SMX, 3 fois par semaine en une prise. Le traitement prophylactique par TMP/SMX doit être arrêté un jour avant et 4 jours après l'administration de Méthotrexate à haute dose.

Tableau 2: Mesures préventives de l'infection chez l'enfant cancéreux

[14].

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 + fungisone 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 tunnélisé.
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.



NB: - Bilan *: NFS+ CRP+ Hémoculture+ Radio thorax+ ECBU+ Ionog sg+ Bilan hépatique+ fonction rénale.

- Cet arbre décisionnel peut être modifié en fonction du site infectieux initial et de l'écologie du service.

Figure 1: Arbre décisionnel devant une neutropénie fébrile

Points pratiques:

- * La neutropénie est définie par un nombre de PNN inférieur à 1000/mm³.
- * La fièvre chez le neutropénique est définie par une seule prise de température supérieure ou égale à 38.3°C ou par deux prises de température supérieures à 38°C à une heure d'intervalle.
- * Le risque infectieux est inversement proportionnel au degré de neutropénie. Il dépend aussi de la durée de celle-ci et de l'état immunitaire du patient.
- * Chez les patients neutropéniques, la fièvre est synonyme d'infection jusqu'à preuve du contraire.
- * Même les microorganismes peu invasifs peuvent causer des infections sévères chez les neutropéniques. Ces germes appartiennent souvent à la flore microbienne commensale du patient ou de son environnement.
- * Toute effraction des barrières de défense naturelles (peau, muqueuses) peut entraîner rapidement une septicémie.
- * Les patients neutropéniques altérés, même s'ils sont apyrétiques, doivent être traités comme s'ils avaient une infection.
- * Tous les patients ayant une neutropénie fébrile doivent recevoir une antibiothérapie intraveineuse empirique à large spectre dès qu'ils se présentent aux urgences, sans attendre la présence d'un foyer clinique ou le résultat des hémocultures.

A retenir:

-L'antibiothérapie de première intention doit avoir un spectre large, couvrant les BGN et en particulier le *Pseudomonas aeruginosa*, être rapidement bactéricide et induire peu de mutants résistants: bêta-lactamine + aminoside.

-Le choix de l'association doit prendre en compte:

- *le passé microbiologique du patient lors d'épisodes aseptiques 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)

-Les patients faisant partie du groupe à faible risque peuvent être traités en toute sécurité par une antibiothérapie orale en milieu extrahospitalier après 48H d'antibiothérapie parentérale et d'observation.

-L'utilisation d'un glycopeptide de première intention n'est pas justifié en l'absence de circonstance particulière (forte incidence de staphylocoques dorés méthiciline-résistants ou streptocoques, tennellite sur cathéter).

-Un foyer périnéal ou oropharyngé nécessite un antibiotique anti-anaérobie.

-La persistance de la fièvre à la quarante-huitième heure doit faire élargir le spectre antibiotique et discuter l'adjonction d'un antiviral et d'un antifongique.

IV- Le syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est un ensemble de troubles métaboliques observés essentiellement, mais non exclusivement, dans les hémopathies malignes à temps de dédoublement rapide. Le SLT résulte du relargage massif de produits de la dégradation cellulaire dans la circulation sanguine, dépassant les capacités d'épuration rénale. Les anomalies biologiques observées associent une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie associée à une hypocalcémie. Les risques immédiats sont liés à l'hyperkaliémie et à la précipitation tubulaire d'acide urique et de phosphates pouvant être responsables d'insuffisance rénale.

Complication métabolique sévère toujours d'actualité, l'incidence du SLT reste sous-estimée en dehors des lymphomes de Burkitt et des leucémies aiguës lymphoblastiques de type 3 où il est particulièrement fréquent et a été bien étudié [24, 25]. Ce syndrome est associé à une morbidité ainsi qu'à une mortalité importante, rendant nécessaire sa reconnaissance et son traitement rapide et adapté. L'utilisation récente de nouvelles molécules anticancéreuses avec de nouveaux modes d'action a créé un regain d'intérêt pour évaluer l'incidence de ce syndrome éventuellement déclenché par leur utilisation car il reflète une activité rapide et importante de l'agent anticancéreux sur les cellules tumorales.

Les troubles métaboliques liés au syndrome de lyse tumorale et leurs conséquences tissulaires sont aujourd'hui mieux connus et la plupart de ces conséquences font l'objet d'interventions planifiées. L'objectif thérapeutique est avant tout de prévenir la survenue d'une insuffisance rénale, en corrigeant la déshydratation extracellulaire et en luttant contre l'hyperphosphorémie et l'hyperuricémie.

1-physiopathologie

Le SLT trouve son origine dans la destruction massive de cellules, destruction qui suit habituellement l'instauration d'une chimiothérapie. La libération du contenu des cellules aboutit au tableau biologique du syndrome de lyse tumorale, composé d'une hyperkaliémie, d'une hyperphosphatémie, d'une hypocalcémie et d'une hyperuricémie (figure n°2).

L'hyperkaliémie apparaît généralement 6 à 72 heures après le début de la chimiothérapie. Cette apparition précoce est liée à la libération d'une grande quantité de potassium cellulaire dans le liquide extracellulaire. Elle est exacerbée par une insuffisance rénale chronique ou aiguë ou par une acidose métabolique associée. Elle est responsable d'un tableau neuromusculaire fait de faiblesse musculaire, de paresthésies et de crampes, auxquelles peuvent s'associer des nausées, des vomissements et une diarrhée. Les signes électrocardiographiques sont un aplatissement des ondes P, un élargissement du complexe QRS et des ondes T pointues. Le risque majeur est la survenue de troubles du rythme cardiaque, dont le plus dangereux est l'arythmie ventriculaire.

L'hyperphosphatémie est secondaire 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, ce qui est très souvent le cas. Fréquemment asymptomatique en elle-même, l'hyperphosphatémie expose au risque de précipitation de cristaux de phosphate de calcium dans différents tissus, en particulier dans le rein, provoquant une néphrocalcinose. La conséquence métabolique secondaire de l'hyperphosphatémie est une hypocalcémie.

L'hypocalcémie peut être symptomatique, se manifestant par des crampes, un syndrome tétanique, voire des troubles du rythme cardiaque ou des convulsions. Elle est fréquente lorsqu'il existe une hyperphosphatémie et ne doit pas être corrigée qu'en cas d'expression clinique.

L'hyperuricémie est la conséquence de la libération de nucléotides des noyaux cellulaires des cellules tumorales. La voie du métabolisme des purines aboutit à la formation d'hypoxanthine, puis de xanthine et enfin d'acide urique grâce à des réactions métaboliques catalysées par l'enzyme xanthine oxydase.

L'insuffisance rénale est la conséquence organique majeure du syndrome de lyse tumorale. Son origine est multifactorielle, les principales causes sont : une diminution du volume extracellulaire, la précipitation d'acide urique dans les structures tubulaires (formation de cristaux intratubulaires), la précipitation de phosphate de calcium (à l'origine d'une néphrocalcinose), l'éventuelle sténose urétérale d'origine tumorale, l'infiltration du parenchyme rénal par la tumeur (notamment avec les lymphomes) et enfin des facteurs de néphrotoxicité médicamenteuse liée à la chimiothérapie, à l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour traiter la douleur ou aux produits de contraste iodé utilisés pour suivre les patients [26, 27, 28].

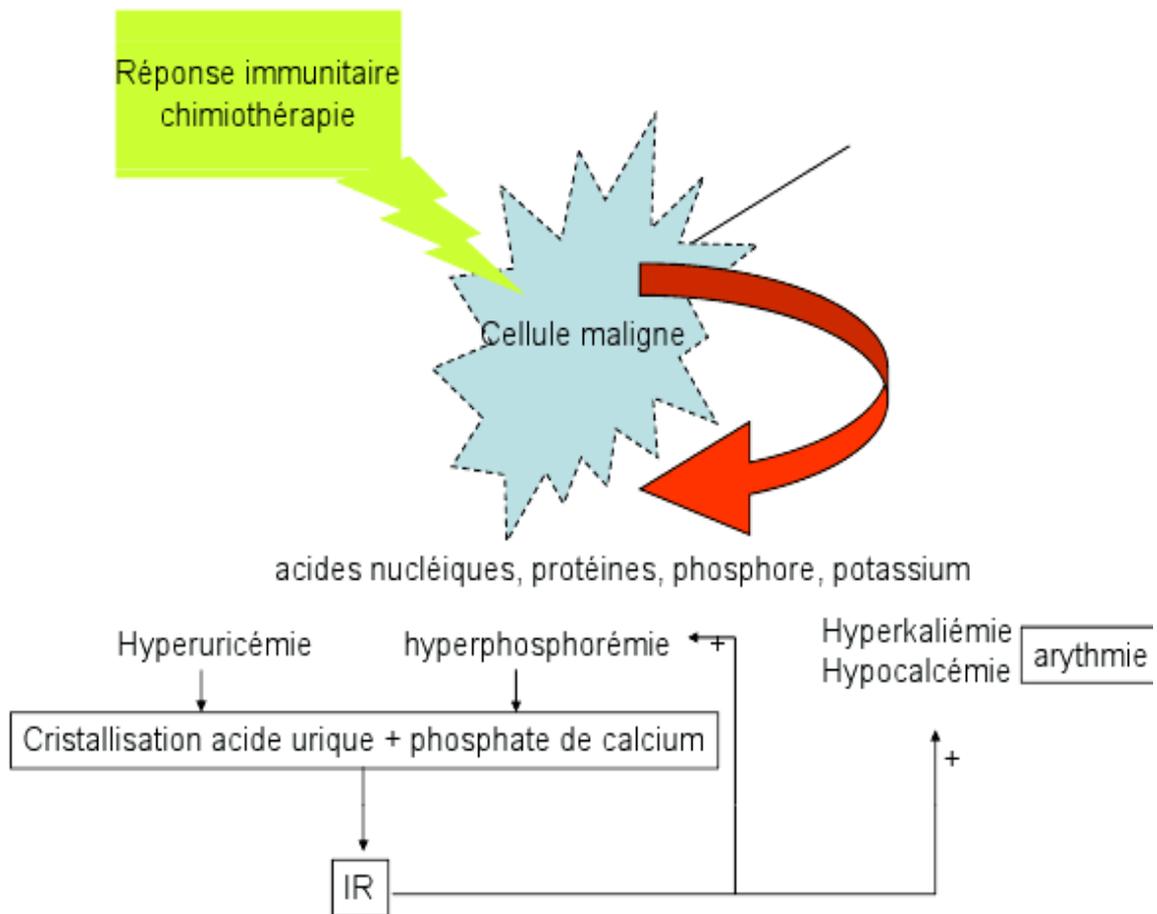


Figure 2: Physiopathologie du syndrome de lyse tumorale

2-Facteurs prédictifs

Les facteurs prédictifs du SLT ont surtout été étudiés dans le lymphome de Burkitt, qui représente la principale pathologie hématologique à risque. La plupart des séries pédiatriques retrouvent le taux initial de LDH comme facteur prédictif d'insuffisance rénale post-chimiothérapie. Ces séries sont, dans leur grande majorité, anciennes et utilisent l'urate oxydase comme traitement préventif de l'insuffisance rénale. Bien qu'il soit difficile de fixer un seuil, un taux de LDH supérieur à 600 UI/ml semble corrélé à une insuffisance rénale post-thérapeutique. L'importance du taux des LDH dans la survenue d'un syndrome de lyse tumorale au décours des traitements des lymphomes de Burkitt s'explique probablement par la bonne corrélation entre la masse tumorale et le taux de LDH. La faible diurèse horaire pré thérapeutique, reflet d'une atteinte rénale préexistante, a également été retrouvée comme facteur prédictif du SLT. Enfin, la présence d'une hypophosphorémie préexistante, traduisant une tumeur rapidement proliférative qui consomme le phosphore extracellulaire, est un élément essentiel de prédiction d'un syndrome de lyse tumorale.

Dans les autres pathologies tumorales, les facteurs prédictifs du SLT et d'insuffisance rénale sont moins bien établis. En fonction des études, les facteurs retrouvés sont soit liés à la masse tumorale (hyperleucocytose, hyperuricémie ou hypophosphorémie), soit en rapport avec le non-étalement de la chimiothérapie [28, 29].

A retenir:

- ✚ Il n'existe pas de facteurs de risque prédictifs de la survenue du SLT commun à l'ensemble des hémopathies malignes ou des tumeurs solides.
- ✚ Les pathologies les plus à risque ont été définies par une conférence de consensus américaine :
 - les lymphomes de Burkitt.
 - les leucémies aiguës lymphoblastiques de type 3.
 - les leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoïdes hyperleucocytaires (Leucocytes > 50 g/l) 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, une insuffisance rénale, une hyperphosphorémie > 2 mmol/l ou une hypophosphorémie < 0.8 mmol/l.

3-Prise en charge du SLT

La prise en charge des SLT repose sur une collaboration étroite entre hématologues et réanimateurs. Elle dépend à la fois de signes biologiques du SLT (IRA, hyperuricémie, hyperphosphorémie) et de la présence de facteurs de risque de développer un SLT (syndrome tumoral important, LDH élevés ainsi que l'existence d'une insuffisance rénale antérieure). Le SLT doit être systématiquement prévenu en cas d'hémopathie à temps de doublement élevé et de forte masse tumorale, d'autant plus que le patient a une fonction rénale altérée et/ou un taux de LDH plasmatique élevé.

✚ En l'absence de stigmates biologiques du SLT ou de facteurs de risque, le traitement préventif associe classiquement dans les leucémies aiguës et les lymphomes de haut grade de malignité essentiellement (lymphomes lymphoblastiques et lymphomes de Burkitt):

*Un rétablissement de la volémie et instauration d'une hyperdiurèse alcaline 3l/m²/24H dont 2/3 de sérum glucosé 5% + électrolytes en fonction de l'ionogramme sanguin (NaCl 2-3g/l, Calcium 500mg-1g/m²/j, ne pas ajouter du KCl au départ) et 1/3 de bicarbonaté 14 p.1000. La diurèse doit être maintenue à 400-500 ml/m²/4H avec, si nécessaire, du furosémide à la dose de 1 à 2mg/kg/injection (fiche technique d'hyperhydratation: figure n°3). En cas d'oligoanurie, injecter le furosémide à la dose de 5mg/kg en perfusion de 30 min renouvelable une fois. Son but est de prévenir le SLT. L'hyperhydratation doit précéder le traitement de 12 à 24 heures et doit être poursuivie en moyenne 3 à 7 jours jusqu'à la disparition de l'hyperleucocytose et/ou du syndrome tumoral.

*La prévention de l'hyperuricémie par l'administration précoce d'urate oxydase recombinante (Rasburicase FASTURTEC® à la dose de 0,2 mg/kg/j en une injection jusqu'à obtention d'une phosphatémie à 1,5 X normale), qui permet

maintenant un contrôle rapide en quelques heures d'une éventuelle hyperuricémie (figure n°4). Ce contrôle rapide de l'hyperuricémie rend maintenant discutable l'alcalinisation systématique par du bicarbonate de sodium du fait du risque maintenant au premier plan de néphrocalcinose aiguë favorisée par l'alcalinisation urinaire. L'alcalinisation est d'autant plus injustifiée que l'uricémie est normale et que le produit calcium × phosphore est $\geq 4,6$ [25].

Pour les autres et en relais du Rasburicase : Allopurinol (ZYLORIC®) 10 mg/kg/j PO en 2 fois (max 400 mg par prise) après repas (cp à 100,200 et 300 mg) ou l'urate oxydase (Uricozyme®) en IV à raison d'une ampoule/10kg de poids, à donner en 3 à 4 fois/j (sans dépasser 4 ampoules/j).

*Une utilisation progressive de chimiothérapies permettant de diminuer d'une façon significative le risque de survenue du SLT.

✚ En présence de stigmates de lyse biologique associés ou non aux facteurs de risques précités (surtout en cas d'altération antérieure de la fonction rénale), une admission en réanimation médicale doit être discutée. En fonction de la gravité du tableau clinico-biologique, seront alors initiées :

ü Une prise en charge de l'hyperkaliémie:

1. Arrêter l'apport de K+.
2. Alcalinisation sur 15 min puis mise en place d'une hyperhydratation alcaline.
3. Si hyperkaliémie majeure non contrôlée par l'hyperhydratation alcaline et la diurèse forcée au LASILIX® :
 - KAYEXALATE® oral 1 g/kg/j en 3 prises en lavement ou peros.
 - Perfusion de 100 ml de SG 10% + 5UI d'insuline ordinaire: Donner 2 ml/kg en 30 min puis perfusion prolongée: 1 à 2 ml/heure.

- 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 dialyse en urgence.

ü Une prise en charge de l'hypocalcémie:

On ne supplémente en calcium qu'en cas d'hypocalcémie importante.

Attention :

- Toxicité du calcium sur 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).

ü Une épuration extrarénale (EER): hémodialyse ou hémofiltration

Les critères de l'épuration extrarénale sont :

- $K^+ > 6$ mmol/l
- Phosphates > 10 mg/dl ou 3.2 mmol/l
- Hypocalcémie symptomatique
- Surcharge hydrique

Les techniques d'épuration extrarénale dépendent de nombreux facteurs et ne font pas encore l'objet d'un consensus. Deux techniques peuvent être utilisées : l'hémodialyse intermittente (EER) et l'hémofiltration veineuse continue (CVVHDF). On peut schématiquement considérer que l'EER pourrait être privilégiée en cas de troubles métaboliques menaçants (hyperkaliémie,

acidose métabolique, hyperphosphatémie) mais l'EER peut être mal tolérée ou impossible chez des patients en état de choc et expose au risque de récurrence rapide des troubles métaboliques chez des patients présentant un SLT massif imposant des séances rapprochées.

L'hémodiafiltration est mieux tolérée sur le plan hémodynamique mais nécessite une anticoagulation efficace (problème chez les patients thrombopéniques) et serait mieux adaptée à des SLT massifs qui nécessitent une épuration prolongée. Elle pourrait avoir sa place en cas de SLT massif en relais de l'EER.

L'évolution de la fonction rénale n'est pas aisément anticipable dans les SLT, ce qui pose la question de l'épuration préemptive chez ces patients. La fonction rénale doit être préservée, vu les chimiothérapies indispensables qui devront être ultérieurement prescrites. L'EER préemptive des patients atteints du SLT consiste à débiter une EER chez les patients présentant déjà des stigmates d'IRA, mais n'ayant pas encore, à proprement parler, les critères métaboliques imposant une dialyse immédiate. L'objectif de cette attitude est de prévenir une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, en corrigeant le plus rapidement possible l'ensemble des troubles métaboliques, et notamment l'hyperphosphorémie, avant d'exposer le patient à un fort risque de néphrocalcinose. L'objectif secondaire est bien sûr la préservation de la fonction rénale, permettant au patient de recevoir tous les cytotoxiques prévus, lui donnant ainsi des chances maximales de rémission [30].

- *Une lutte contre les facteurs aggravants.

- *Une prise en charge des défaillances supplémentaires.

- *Une poursuite/adaptation des traitements indispensables.

*Une surveillance clinique et biologique intensive (bilan de lyse toutes les 4 à 6H pendant les 48 premières heures de chimiothérapie).

La surveillance clinique et biologique se fait au moins 2 fois par jour (examen clinique, poids, diurèse, ionogramme sanguin+/- urinaire, urée sanguine, créatininémie, phosphorémie, calcémie, uricémie, LDH, pH urinaire/12h qui doit être maintenu supérieur à 7 en cas d'hyperuricémie ou inférieur à 7 en cas d'hyperphosphorémie prédominante) pour adapter la réanimation. Si PH <7, rajouter 6ml/kg de sérum bicarbonaté 14 p1000 ou 1ml/kg de sérum bicarbonaté 84 p 1000. Si non, donner des gélules de bicarbonate de soude 1mEq/kg.

Unité d'héματο-oncologie

Fiche de prescription

Nom du patient :

Age :

IP :

Poids :

SC :

Prescripteur :

Hyperhydratation

Débit:

goutte/min

Date				
SG Iso :500ml+				
NaCl + Kcl +				
GCa				
8 h - 14h				
16h - 22h				
0h - 6h				
SB 14p1000: 250 ml				
14h - 16h				
22h - 0h				
6h - 8h				

Lasilix: 1 à 2 mg/kg				
si diurèse inf à				
400 cc/m2/4 heures				

Figure 3: Fiche technique d'hyperhydratation alcaline

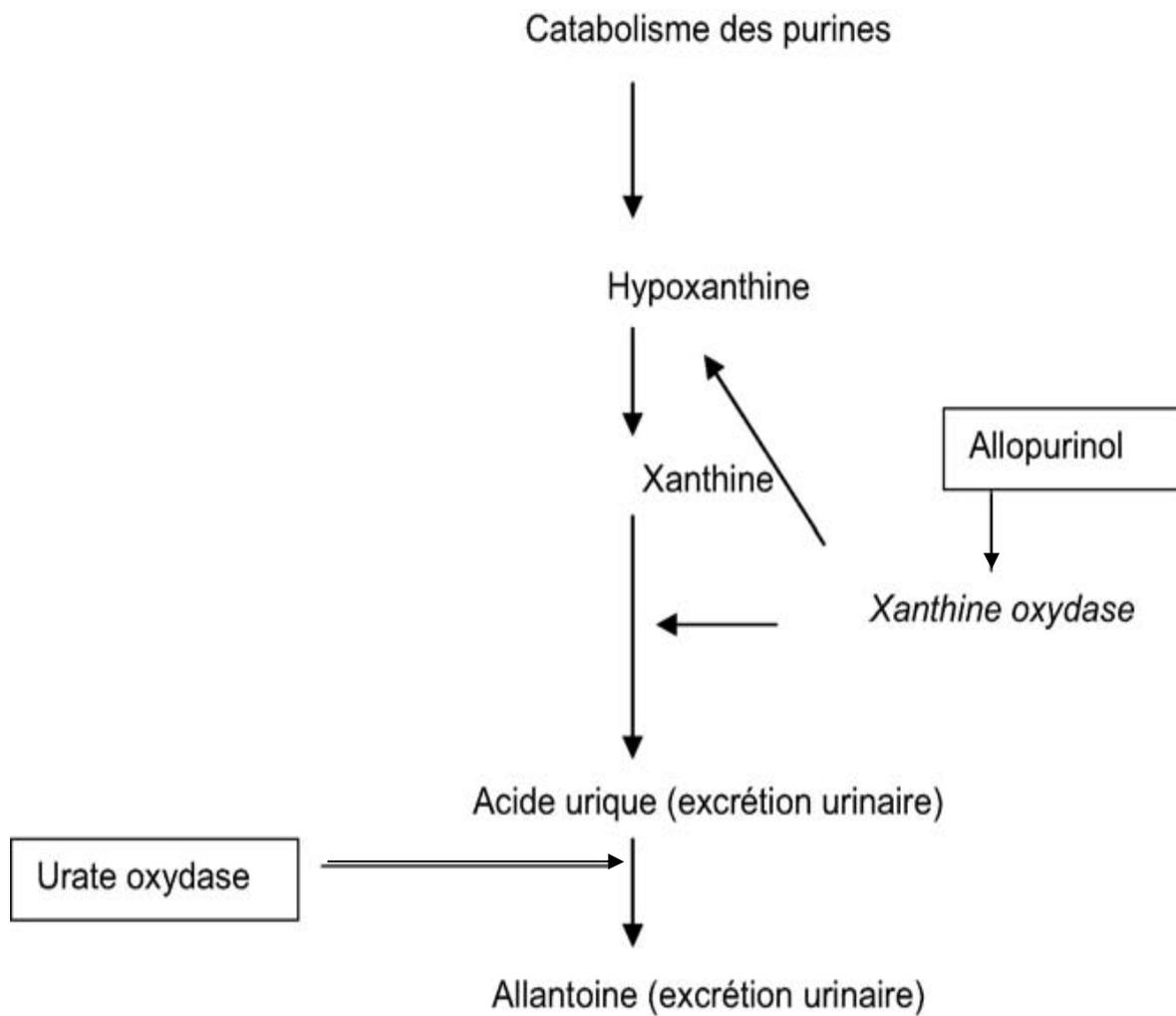


Figure 4: Mécanisme d'action de l'urate oxydase et de l'allopurinol.

4-Conséquences et pronostic

Le risque du SLT doit être considéré de principe lors du traitement d'hémopathie à risque. L'insuffisance rénale aiguë est la conséquence organique majeure du SLT. Plusieurs mécanismes participent à l'IRA [31]:

- La néphropathie uratique, liée à l'hyperuricémie, semble en être le principal. La précipitation massive de cristaux d'acide urique se fait aussi bien dans le néphron (tubes et interstitium) que dans la voie excrétrice (calices, bassinet, uretères). Elle est prévenue par l'hyperhydratation, l'alcalinisation des urines et l'allopurinol ou l'urate oxydase. Chez les patients sous allopurinol, l'accumulation de xanthine (le précurseur de l'acide urique) peut conduire à la précipitation de cristaux de xanthine dans les tubes rénaux. Ces cristaux sont peu solubles même à pH alcalin.
- L'hyperphosphorémie participe au SLT par la néphrocalcinose (dépôts de phosphate de calcium dans les tubes et l'interstitium rénal). L'hyperphosphorémie s'accompagne d'une hypocalcémie parfois sévère liée à la précipitation du phosphate de calcium dans les tissus.
- L'adénosine libérée par les cellules tumorales favorise la vasoconstriction rénale.

Le pronostic à long terme des SLT dialysés est mal connu. La mortalité globale des IRA admises en réanimation et dialysées est d'environ 60 % [31]. Si certaines séries mentionnent la mortalité à la phase aiguë de l'IRA, elles n'apportent que très rarement des informations concernant l'impact de ce phénomène sur la stratégie et l'efficacité des traitements chimiothérapeutiques dont doivent bénéficier ces patients. L'administration des chimiothérapies devient difficile du fait du nombre d'études limitées concernant les adaptations posologiques des agents anticancéreux en cas d'IRA. Vu l'index thérapeutique étroit de ces médicaments, l'IRA expose donc à la

fois à un risque de sous dosage, et donc de moindre efficacité, ou de surdosage, avec une toxicité importante dans ce contexte. La manipulation des autres traitements associés (antibiotiques, antifongiques, antalgiques) est aussi plus complexe.

Enfin, à plus long terme, la persistance d'une fonction rénale altérée peut remettre en question des schémas thérapeutiques ultérieurs, notamment les chimiothérapies intensives avec auto ou allogreffes de cellules souches hématopoïétiques.

A retenir:

- La gravité du SLT réside dans la mise en jeu du pronostic vital immédiat par hyperkaliémie, et du pronostic fonctionnel rénal par 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.

V-Le support transfusionnel

Les besoins transfusionnels chez l'enfant cancéreux sont secondaires soit à l'envahissement de la moelle osseuse par la maladie (cellules blastiques ou métastase de tumeurs solides), soit à l'effet cytotoxique du traitement anticancéreux. En effet l'utilisation de chimiothérapie de plus en plus intensive a considérablement augmenté les besoins transfusionnels en plaquettes et en culots globulaires. La décision de transfusion doit être bien réfléchi étant donné ses risques potentiels (infections virales, accidents hémolytiques...). Dans certaines situations particulières, des produits sanguins labiles (PSL) (culot globulaire, unité plaquettaire...) qualifiés sont indiqués (tableau n°3)

1-Transfusion de culots globulaires

Les hémopathies malignes et les tumeurs solides sont responsables d'une anémie de cause centrale, due principalement à un envahissement médullaire à la phase initiale, ou à la toxicité hématologique de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie. Les autres facteurs d'anémie rencontrés éventuellement chez les patients cancéreux adultes (syndrome inflammatoire, saignement chronique, carences associées) [32] sont rarement à prendre en compte sur le plan thérapeutique compte tenu de l'évolution aiguë des cancers pédiatriques.

Le support transfusionnel est systématique chez tout enfant atteint d'hémopathie maligne ou de tumeur solide en dehors de situations rares : hémopathie myéloïde chronique (leucémie myéloïde chronique de type adulte) ou rares tumeurs malignes pédiatriques dont le traitement ne comporte pas une polychimiothérapie. Une des spécificités de l'hématologie et de l'oncologie pédiatriques est, en effet, l'intensité des polychimiothérapies administrées, réalisables uniquement grâce au support transfusionnel. Même s'il existe des

arguments pour penser que l'EPO est efficace chez l'enfant tout comme chez l'adulte, son intérêt n'a pas été clairement démontré chez l'enfant, les études randomisées réalisées incluant un nombre insuffisant de patients [33].

1.1- Indication de la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR)

L'indication à la transfusion de CGR est une Hb à 8 g/dl, chez un enfant recevant une chimiothérapie continue ne laissant pas espérer une réparation spontanée à court ou à moyen terme [33]. La tolérance de l'anémie est bonne chez l'enfant et sa correction est le plus souvent non urgente. Néanmoins, il ne s'agit pas ici véritablement d'une anémie chronique et une telle anémie est le plus souvent symptomatique et justifie un support transfusionnel.

1.2- Modalités de la transfusion des CGR [34, 35]

Il s'agit ici de patients à la fois polytransfusés et immunodéprimés, voire très immunodéprimés. Les CGR utilisés doivent être :

- phénotypés RH-KELL-DUFFY-KIDD.
- irradiés.

Ces différentes caractéristiques des CGR reposent plus sur une expérience et sur des études effectuées chez l'adulte que sur des attitudes validées par des études pédiatriques spécifiques. Le caractère phénotypé RH et KELL des CGR est justifié par l'âge des patients, donc leur espérance de vie, et le risque théorique d'une immunisation ayant un impact à long terme. Les résultats globaux des traitements sont en effet bons sur ce terrain (plus de 2 enfants sur 3 atteints d'hémopathie maligne ou de tumeur solide sont des survivants à long terme). D'autre part les possibilités de fécondité sont préservées dans la majorité des cas et en particulier pour les filles qui sont ainsi exposées à un risque théorique d'immunisation foeto-

maternelle lors d'une future grossesse. L'immunosuppression induite par le traitement est généralement invoquée pour expliquer le faible taux d'immunisation de ces enfants contre des antigènes érythrocytaires. En pratique, on sait néanmoins que dans le cas des sérologies infectieuses, une séropositivité très décalée est possible sur ce terrain. Aucune étude n'a évalué le risque d'immunisation contre un antigène érythrocytaire à long terme chez l'enfant. Le consensus minimal paraît être le respect, outre du phénotype ABO, du phénotype pour l'ensemble des antigènes du système RH et pour l'antigène KELL chez les filles.

Le caractère irradié des CGR est justifié par le risque de réaction greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle. Les facteurs de risque de GVH post-transfusionnelle sont [34, 35].

- l'âge.
- le degré d'immunosuppression.
- la quantité de lymphocytes T apportés par le produit sanguin.
- le degré de parenté entre le receveur et le donneur et, dans le cas de donneur non apparenté, le degré de polymorphisme HLA de la population du fait du rôle favorisant dans la survenue de la GVH post-transfusionnelle de la présence d'un haplotype commun entre le receveur et le donneur, situation non exceptionnelle dans des populations où certains haplotypes sont très fréquents [32]. Il est possible que le risque de GVH post-transfusionnelle soit actuellement diminué par la déleucocytation des CGR, mais la déleucocytation ne doit pas être considérée comme suffisante pour supprimer ce risque.

Tableau 3: Qualification du produit sanguin labile [14].

Qualification du PSL	Intérêt	Indication
Phénotypé	Prévention de l'allo-immunisation	Patient polytransfusé
Compatible	Prévention de l'hémolyse	Patient immunisé (RAI+)
CMV négatif		Patient CMV négatif inclus dans un programme de greffe de moelle osseuse
Irradié	Prévention de la GVH post-transfusionnelle	Après greffe de moelle osseuse
Déplasmatisé	Soustraction des Ac anti IgA	Déficit en IgA
Déleucocyté	Prévention de l'allo-immunisation Prévention des infections à CMV	Indisponibilité de produits CMV négatifs Réaction frissons et hyperthermie
Réduction de volume	Eviter la surcharge du receveur	Maladie veino-occlusive grade III

Les raisons invoquées pour l'irradiation systématique sont la gravité de la GVH post-transfusionnelle, la relative simplicité de l'irradiation et le bénéfice évident d'une attitude systématique qui permet d'éviter un accident. La GVH post-transfusionnelle, probablement sous-estimée, a une incidence qui est faible compte tenu de la population étudiée, une enquête rétrospective anglaise, effectuée en onco-hématologie pédiatrique, estime ce risque à 1/4 000 (3 cas rapportés sur 12 000 enfants traités par chimiothérapie seule, excluant l'auto- et l'allogreffe) [32].

En résumé, les indications minimales (en dehors des situations d'autogreffes et d'allogreffes) paraissent être :

- la maladie de Hodgkin.
- les lymphomes non hodgkiniens traités par polychimiothérapie.
- les enfants âgés de moins de 1 an traités pour cancer.

Enfin, il faut rappeler ici la nécessité formelle d'irradier tous les produits sanguins dans la semaine qui précède un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques.

En ce qui concerne le caractère CMV négatif des CGR, le taux de séroprévalence pour le CMV est globalement plus faible chez l'enfant que chez l'adulte et ceci fait des enfants une population plus à risque de primo-infection à CMV transmise par un PSL. Le risque de transmission du CMV par les produits sanguins a néanmoins fait l'objet de plusieurs études et revues [36]. Les deux facteurs de risque de transmission sont le statut CMV positif du donneur et le caractère non déleucocyté des produits. Il a été établi, même s'il n'y a pas d'étude spécifiquement pédiatrique, que la qualité actuelle des filtres utilisables pour les globules rouges (techniquement supérieurs à ceux utilisables pour les plaquettes) permet de réduire la transmission du CMV de manière équivalente aux produits déleucocytés.

Le volume transfusé doit être suffisant pour remonter [Hb] à au moins 10 g/dl. Un niveau plus élevé peut être considéré dans le souci de diminuer le nombre de donneurs. L'autre approche visant à diminuer le risque transfusionnel est l'utilisation, chez l'enfant de faible poids, de préparations pédiatriques (plusieurs CGR préparés à partir d'un seul donneur). Le volume à perfuser (en ml de CGR) est estimé habituellement par la formule simple suivante :

$$P \times \Delta Hb \times (3 \text{ à } 4)$$

P : poids en kg ; ΔHb : élévation souhaitée de [Hb] en g/dl.

Généralement, la plupart des enfants traités pour une affection maligne sont porteurs d'un cathéter central ou d'une chambre implantable. Celui-ci ou celle-ci peuvent et doivent être utilisés pour la transfusion de CGR. Le risque de thrombose du cathéter est prévenu par la surveillance de la transfusion, le rinçage du cathéter par du sérum physiologique après la transfusion et l'héparinisation systématique si le cathéter est refermé.

1.3- Transfusion de globules rouges homologues au cours des allogreffes et des autogreffes [32, 33].

Dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques, qu'il s'agisse d'autogreffe ou d'allogreffe, l'anémie est toujours de cause centrale liée à une insuffisance de production médullaire. Cette insuffisance de production médullaire est la résultante du conditionnement de greffe particulièrement intense, associant chimiothérapie à très fortes doses et bien souvent irradiation corporelle totale. La réinjection du greffon autologue ou allogénique permettra la repopulation érythroïde de la moelle. Le délai qui s'écoulera entre la réapparition de cette repopulation et le conditionnement de greffe est variable, fonction du type de greffe et de la manipulation ou non du greffon in vitro. La purge de la moelle, notamment

par chimiothérapie, allonge ce temps de récupération. Enfin d'autres facteurs peuvent intervenir dans l'importance des besoins érythrocytaires: insuffisance de production d'EPO au décours de la greffe, incompatibilité majeure ABO dans le cas des allogreffes, existence ou non d'une GVH et d'infections virales, syndromes hémorragiques associés.

🚦 Indications

Les transfusions de globules rouges ont pour objectif de maintenir [Hb] au-dessus du seuil de 8g/dl. Le rationnel de ce seuil est le même que celui développé précédemment. Le maintien de ce seuil est d'autant plus important qu'il n'est à espérer aucune récupération spontanée avant un minimum de 3 à 4 semaines. Par ailleurs l'intensité du conditionnement de greffe, chez des patients en général lourdement traités antérieurement, expose les malades greffés à des complications infectieuses graves pouvant augmenter rapidement la consommation en O₂.

🚦 Modalités

Tous les CGR doivent impérativement être irradiés, afin de prévenir la GVH post transfusionnelle. La prévention de la transmission du CMV et l'absence de réactivation du CMV étant un objectif majeur, les CGR doivent être CMV négatifs lorsqu'il s'agit de patients CMV négatifs receveurs de donneurs CMV négatifs. L'intérêt des CGR CMV négatifs chez les malades CMV négatifs en cas de donneurs CMV positifs n'est pas clairement établi mais mériterait d'être étudié. En ce qui concerne l'autogreffe notamment avec irradiation corporelle totale et/ou manipulation du greffon in vitro, il semble que l'incidence des infections par le CMV ait été initialement sous-estimée. La gravité potentielle de ces infections et le retentissement qu'elles peuvent avoir sur la reconstitution hématologique incitent à

appliquer les mêmes mesures prophylactiques transfusionnelles en cas de malades CMV négatifs que dans le cas de l'allogreffe. Les indications du phénotypage des CGR sont les mêmes que celles décrites précédemment.

***Cas particuliers des transfusions érythrocytaires au cours des allogreffes**

Les règles transfusionnelles tiennent compte des groupes érythrocytaires du donneur et du receveur (incompatibilité majeure ABO, incompatibilité mineure ABO, compatibilité ABO) et du délai d'administration des culots par rapport à la date de greffe [37].

✚ Alternatives aux transfusions érythrocytaires

L'administration d'EPO pendant la phase initiale de la greffe (allo ou autogreffe) n'a pas permis de mettre en évidence une réduction des besoins transfusionnels érythrocytaires. Cela est sans doute la conséquence du délai d'action de 2 à 3 semaines de l'EPO alors que le maximum des besoins transfusionnels se situe dans les 2 à 3 premières semaines après greffe. Par contre, le traitement par EPO a été utilisé avec succès à distance de la greffe en cas d'anémie chronique traduisant une insuffisance prolongée de la production d'EPO en post-greffe [38].

A retenir:

- Le seuil de transfusion de CGR est une Hb à 8 g/dl.
- Le respect, outre du phénotype ABO, du phénotype pour l'ensemble des antigènes du système RH et pour l'antigène KELL, Kidd et Duffy.
- Les CGR doivent être irradiés pour prévenir la GVH.
- La nécessité formelle d'irradier et déleucocyter tous les produits sanguins au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques.
- Le traitement par EPO est utile à distance de la greffe en cas d'anémie chronique.

2- Transfusion de concentrés plaquettaires [14, 39, 40]

2.1- Indications

Prévention des hémorragies liées aux thrombopénies

- Thrombopénie d'origine centrale < 20.000/mm³, réversible, sans facteur de risque hémorragique.
- Thrombopénie d'origine centrale < 30.000/mm³, transitoire, avec facteur de risque hémorragique (fièvre, HTA).
- Thrombopénie d'origine centrale < 50.000/mm³, transitoire ; en cas de CIVD, de geste invasif (pose de cathéter veineux central, ponction lombaire, endoscopie, chirurgie), de maladie veino-occlusive du foie, de traitement par du sérum anti-lymphocytaire, d'héparinothérapie à dose hypocoagulante, tumeur cérébrale.

✚ Traitement des hémorragies liées aux thrombopénies et thrombopathies

- Patient présentant un syndrome hémorragique lié à une thrombopénie d'origine centrale, avec un taux de Plaquettes $< 50.000/mm^3$. La transfusion de concentrés de plaquettes vise à maintenir un taux de plaquettes $> 50.000/mm^3$.
- Patient présentant un syndrome hémorragique lié à une thrombopénie avec un temps de saignement > 12 mn, en l'absence de prise d'anti-agrégant plaquettaire ou d'anémie < 8 g/100ml.

2.2- Conditions avant toute transfusion

- Détermination des groupes sanguins ABO, Rhésus (D, Cc, Ee) et Kell.
- Détermination des sérologies virales : HIV, HBV et HCV.

2.3- Modalités

- Utiliser des concentrés de plaquettes d'aphérèse (CPA) plutôt que des concentrés de plaquettes standards (CPS).
- De préférence ABO – Rhésus(D) compatibles (si donneur Rhésus+ et receveur Rhésus- faire une injection IV d'anticorps anti-D dans les 72 heures qui suivent la transfusion).
- Déleucocytés.
- Irradiés si une greffe de cellules souches hématopoïétiques est envisagée dans le mois qui suit, si une greffe est en cours, ou si le patient reçoit un traitement immunosuppresseur (ciclosporine, corticothérapie prolongée).
- Transfusion immédiatement après réception.
- Le nombre d'unités plaquettaires (UP) à transfuser est de : 1 à 2 UP/10kg de poids.

- Transfusion à travers un transfuseur, en moins de 30 mn.
- Evaluation clinique de l'efficacité transfusionnelle (arrêt du syndrome hémorragique).
- Deux possibilités de l'évaluation biologique : le rendement transfusionnel (RT) ou pourcentage de récupération et l'Accroissement plaquettaire (AP).

Ø le rendement transfusionnel (RT):

$$RT = \frac{(NP \text{ postT} - NP \text{ préT}) \times \text{Poids} \times 0.075}{\text{Nbre de plaquettes transfusées}}$$

= varie entre 0 et 1

NP postT = numération plaquettaire après transfusion (1 ou 24 heures).

NP préT = numération plaquettaire avant transfusion.

0.075 = évaluation du volume sanguin total (VST).

Une heure après la transfusion : RT = 0,5 à 0,6.

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire = RT < 0.2

Ø l'Accroissement plaquettaire (AP):

$$AP = \frac{(NP \text{ postT} - NP \text{ préT}) \times SC \times 100}{\text{Nbre de plaquettes transfusées}}$$

SC = surface corporelle en m².

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire si AP < 7.

2.4- Thrombopénies réfractaires

- Elles sont définies par l'absence de rendement transfusionnel au décours d'au moins 2 épisodes transfusionnels successifs (RT < 0.2 ou AP < 7)

- Elles sont le plus souvent dues à la présence d'anticorps anti-HLA.
- D'autres étiologies doivent être éliminées (mauvaise conservation des plaquettes, CIVD, microangiopathie thrombotique, maladie veino-occlusive du foie, réaction du greffon contre l'hôte, traitement par sérum anti-lymphocytaire, administration de vancomycine ou d'amphotéricine B).
- Le traitement repose sur la suppression de la cause lorsque cela est possible et l'utilisation de concentrés de plaquettes à visée curative, en fractionnant la dose quotidienne en 3 à 4 fois, en augmentant la quantité de plaquettes, ou en transfusant des CUP compatibilisés au laboratoire ou HLA-Compatibles.

A retenir:

- Utiliser des culots plaquettaires déleucocytés, irradiés.
- Maintenir un taux de Plaquettes > 20 000/mm³.

3- Transfusion de plasma frais congelé [39, 40]

3.1- Indications

- CIVD avec effondrement des facteurs de la coagulation.
- Hémorragie aiguë avec déficit global des facteurs de la coagulation, lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles.

3.2- Modalités

- Utiliser un PFC issu d'un don de sang par aphérèse et qualifié à risque viral atténué ou sécurisé.

- Transfusion dans les 2 heures qui suivent la décongélation au bain marie à 37°C avec agitation.
- Utiliser un transfuseur
- Dose : 10 à 20 ml/kg de poids
- Evaluation de l'efficacité sur les données du bilan de coagulation.

Principale indication = CIVD

VI-Les facteurs de croissance hématopoïétiques

Les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) sont des glycoprotéines qui régulent la prolifération et la différenciation des cellules hématopoïétiques grâce à des récepteurs membranaires spécifiques. A ce titre, ils font partie de l'arsenal thérapeutique des affections malignes.

Les facteurs de croissance hématopoïétique et en particulier le G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) sont utilisés dans le but d'atténuer la myélosuppression induite par la chimiothérapie en espérant ainsi diminuer le nombre d'infections. L'utilisation des FCH peut être envisagée de manière curative, en prévention primaire ou en prévention secondaire.

Parmi ces FCH, le G-CSF induit une hyperleucocytose intense exclusivement neutrophile, le GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) induit quant à lui une hyperleucocytose neutrophile mais aussi éosinophile et monocyttaire. De nombreuses études montrent que les facteurs de croissance hématopoïétiques diminuent la durée de la neutropénie induite par la chimiothérapie. Les études récentes à ce sujet sont encore controversées [14, 41].

1-G-CSF et GM-CSF [41, 42]

Deux molécules de G-CSF sont commercialisées : le filgrastime (Neupogen®, Gran®) utilisé à la dose de 5µg/kg/j en SC ou IV ; le lenograstime (Granocyte®) utilisé à la dose de 150µg/m²/j en SC ou IV. La molécule de GM-CSF commercialisée est le sargamostin (Leukine®), utilisé à la dose de 250µg/m²/j en SC ou IV. Cette molécule n'est pas commercialisée au Maroc.

Le NEUPOGEN est indiqué dans :

- La réduction de la durée des neutropénies et l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).
- La réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.
- La mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

Ces produits doivent être utilisés à titre préventif, débutés 24 à 72 heures après la chimiothérapie et arrêtés dès la normalisation des polynucléaires neutrophiles. Ils sont également utilisés seuls, ou en association avec la chimiothérapie pour la mobilisation des cellules souches et leur collecte au niveau du sang dans le but d'une greffe de moelle. Ces molécules sont généralement bien tolérées mais des effets secondaires sont possibles (thrombopénie, glomérulonéphrite, vascularite, douleurs osseuses, fièvre). Quoique les données soient parcellaires, et en partie non homogène, il existe de façon concordante plusieurs études cliniques qui amènent à penser que le G-CSF probablement au delà d'un certain seuil, peut avoir un effet leucémogène et favoriser l'apparition de transformation leucémique secondaire dans des pathologies déjà connues pour favoriser les transformations leucémiques. La dose précise à partir de laquelle cet effet est noté ne peut être précisée simplement, car elle manque dans la plupart des études [41, 42].

2-L'érythropoïétine [14]

Elle stimule la prolifération et la différenciation de la lignée érythroblastique. Découverte en 1906 par Carnot et Deflandre, elle a été purifiée grâce aux travaux de Miyake et Goldwasser à partir d'échantillons d'urine humaine. Son gène a été cloné en 1985 (chromosome 7q21), et c'est à partir de ce gène que très rapidement une protéine recombinante humaine (rHuEPO) a pu être reconstituée. Son administration, concomitante à la chimiothérapie, en SC ou IV, prévient l'installation d'une anémie chimio-induite et réduit les besoins transfusionnels.

De nombreuses études depuis 1990 ont démontré l'efficacité et la bonne tolérance du traitement par la rHuEPO chez l'adulte atteint de cancer, permettant une diminution du nombre de transfusions sanguines et une nette amélioration de la qualité de vie des patients. Il existe peu de données sur l'utilisation de la rHuEPO chez l'enfant cancéreux. Même si les études publiées ne concernent que des cohortes de patients de faible effectif, l'usage de la rHuEPO a montré des résultats encourageants avec une diminution du nombre de transfusions sanguines et l'absence d'effets indésirables notables.

Les doses utilisées sont de 150 à 300 UI/kg. Une supplémentation en fer associée à l'EPO est indiquée en cas de ferritinémie inférieure à 100µ/l. La réponse à l'érythropoïétine est cependant inconstante et semble meilleure avec les chimiothérapies comportant du cisplatine. Plusieurs produits sont actuellement commercialisés au Maroc :

- Recormon® : 150 à 300 UI/kg, 3 fois par semaine, en injection sous cutanée.
- Eprex® : 150 à 300 UI/kg, 3 fois par semaine, en injection sous cutanée.

L'EPO est un traitement efficace de l'anémie chez les sujets adultes atteints de pathologies tumorales. Cette efficacité reste à démontrer dans la population

pédiatrique souffrant de cancer. Des études complémentaires sont nécessaires concernant la pharmacocinétique chez l'enfant atteint de cancer, le choix de la molécule de rHuEPO, la voie d'administration intraveineuse ou sous-cutanée, ainsi que l'intérêt d'un traitement concomitant par fer sérique permettant de faire du traitement par rHuEPO l'un des défis de l'oncologie pédiatrique dans un futur proche, dans le souci d'optimiser la prise en charge hématologique et psychosociale de nos jeunes patients.

3-La thrombopoïétine [14, 23, 43]

La thrombopoïétine (TPO) est l'hormone physiologique qui régule la production plaquettaire. Cette molécule a une action prépondérante sur la lignée mégacaryocytaire, mais joue aussi un rôle clé au cours des étapes précoces de l'hématopoïèse. Après l'identification de la thrombopoïétine et son clonage, des thrombopoïétines recombinantes (rHuTPO) ont été développées et évaluées cliniquement. Les recherches portaient principalement sur leur utilisation dans le traitement des purpuras thrombopéniques idiopathiques (PTI). Les traitements anticancéreux touchant également les lignées plaquettaires, des recherches se sont légitimement portées sur leur utilisation en oncologie. Deux molécules recombinantes ont été utilisées en thérapeutique et ont montré leur intérêt dans l'augmentation du taux de plaquettes après une chimiothérapie non myélo-ablative. Il faut également prendre en compte dans cette indication le risque d'augmenter la croissance tumorale et surtout le risque d'événements thrombo-emboliques si ce traitement se révélait efficace. Cependant, la TPO n'a montré aucun bénéfice en cas de thrombopénie profonde et prolongée induite par une chimiothérapie intensive ou une greffe de moelle osseuse.

Contrairement aux autres facteurs de croissance sus-cités, la TPO est d'utilisation limitée et son apport thérapeutique reste à préciser. Des études sont encore nécessaires et en cours dans le but de connaître l'étendue des possibilités thérapeutiques qu'offrent les agonistes du récepteur de la TPO ainsi que la connaissance des effets secondaires à leur utilisation afin d'en assurer une utilisation optimale.

A retenir:

- L'utilisation des G-CSF et GM-CSF permet de raccourcir la durée de la neutropénie en cas de neutropénie secondaire à la chimiothérapie.
- L'administration concomitante de l'EPO à la chimiothérapie, prévient l'installation d'une anémie chimio-induite et réduit les besoins transfusionnels.
- La TPO est d'utilisation limitée en cas de thrombopénie profonde et prolongée induite par une chimiothérapie.

VII-Le traitement antalgique

Le profil de la douleur cancéreuse en pédiatrie est différent de celui retrouvé dans le cancer de l'adulte. Soixante à soixante-dix pour cent des adultes atteints de cancer ont des douleurs en rapport avec le cancer. Chez l'enfant cancéreux, la douleur directement liée à la maladie cancéreuse ne survient que dans 25% des cas [44]. La douleur est le plus souvent secondaire aux traitements anticancéreux (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) ou induite par des actes aigus invasifs à visée diagnostique ou thérapeutique.

La prise en charge de la douleur des enfants atteints de cancer est un élément essentiel du traitement, au même titre que la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie. La plupart des douleurs répondent à un traitement par voie générale selon les recommandations de l'OMS. Cependant, un petit nombre de douleurs chez des patients souvent en fin de vie résiste à tout traitement, même à de très fortes doses d'opiacés par voie parentérale, du fait d'un mécanisme de tolérance [45] ou d'une progression de la maladie.

L'objectif du traitement est d'obtenir un soulagement rapide et durable de la douleur. Toute prescription d'antalgique doit être précédée d'une évaluation et réévaluée régulièrement. Cette évaluation se fait grâce à une échelle validée, adaptée à l'âge de l'enfant. La prescription est conditionnée par un score de douleur.

1-Evaluation de la douleur [46]

L'évaluation de la douleur chez l'enfant cancéreux est indispensable pour permettre la prescription du traitement antalgique adéquat. En effet, avant d'évaluer, il faut d'abord reconnaître la douleur chez l'enfant qui constitue la première étape de prise en charge. Elle est basée sur la recherche des :

- Signes d'expression volontaire de la douleur : plaintes somatiques ou localisation par l'enfant des zones douloureuses.
- Signes directs de la douleur : position antalgique au repos, attitude antalgique dans le mouvement, protection spontanée des zones douloureuses ou une réaction à l'examen des zones douloureuses.
- Signes d'atonie psychomotrice : manque d'expressivité, désintérêt pour le monde extérieur, lenteur et rareté des mouvements.

Une fois la douleur est diagnostiquée, son évaluation est indispensable pour pouvoir :

- Quantifier la douleur de façon objective.
- Proposer un traitement adéquat.
- Juger de l'efficacité du traitement et l'ajuster si nécessaire : Evaluation systématique après l'administration d'un antalgique en tenant compte du délai d'efficacité selon la voie d'administration (IV = 15 minutes, PO = 30 minutes, IR = 1 heure pour formes suppositoires, 15 à 20 minutes pour formes liquides administrées IR). Prévoir une prescription de rattrapage en cas de soulagement insuffisant.

Les outils d'évaluation de la douleur sont multiples. Il faut choisir la méthode la plus adaptée à l'enfant, à son âge et au type de douleur. Schématiquement, on distingue deux types d'évaluation:

a) Auto-évaluation

Elle est utilisée pour évaluer la douleur chez les enfants âgés de plus de 6 ans.

Ø L'échelle visuelle analogique (EVA)

Cette échelle est la plus utilisée et se présente sous forme de réglette (figure n°5).

Elle comporte deux faces :

- sur la face que l'on présente à l'enfant, se trouve un trait horizontal de 10 cm avec, à chaque extrémité, un qualificatif : à gauche « pas de douleur », à droite « douleur maximale imaginable»,
- en face de l'évaluateur, il y a une graduation de 0 à 10.
- En sachant que 0 correspond à une absence de douleur et que 10 correspond à une douleur décrite comme la plus forte, la plus insupportable, l'EVA est placée verticalement devant l'enfant qui doit placer son doigt "aussi haut que sa douleur est grande".



Face patient

La règlette est placée verticalement devant l'enfant qui doit placer le curseur ou son doigt "aussi haut que sa douleur est grande".



Face soignant

0 correspond à une absence
10 correspond à une douleur décrite comme la plus forte

Figure 5: Echelle visuelle analogique (traduite en arabe) [46]

Ø L'échelle des visages

Cette échelle représente une succession de visages, allant graduellement du non douloureux à l'extrêmement douloureux (figure n°6). L'enfant doit désigner le visage qui correspond le mieux à ce qu'il ressent "au fond de lui" (et non pas à son propre visage). "Le premier visage montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Les autres visages montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'au dernier, qui montre quelqu'un qui a très très mal". On demande à l'enfant: "montre-moi le visage qui a mal autant que toi en ce moment".

Les scores sont de gauche à droite : 0, 2, 4, 6, 8 et 10. Le 0 correspond à "pas mal du tout" et le 10 correspond à "très mal".

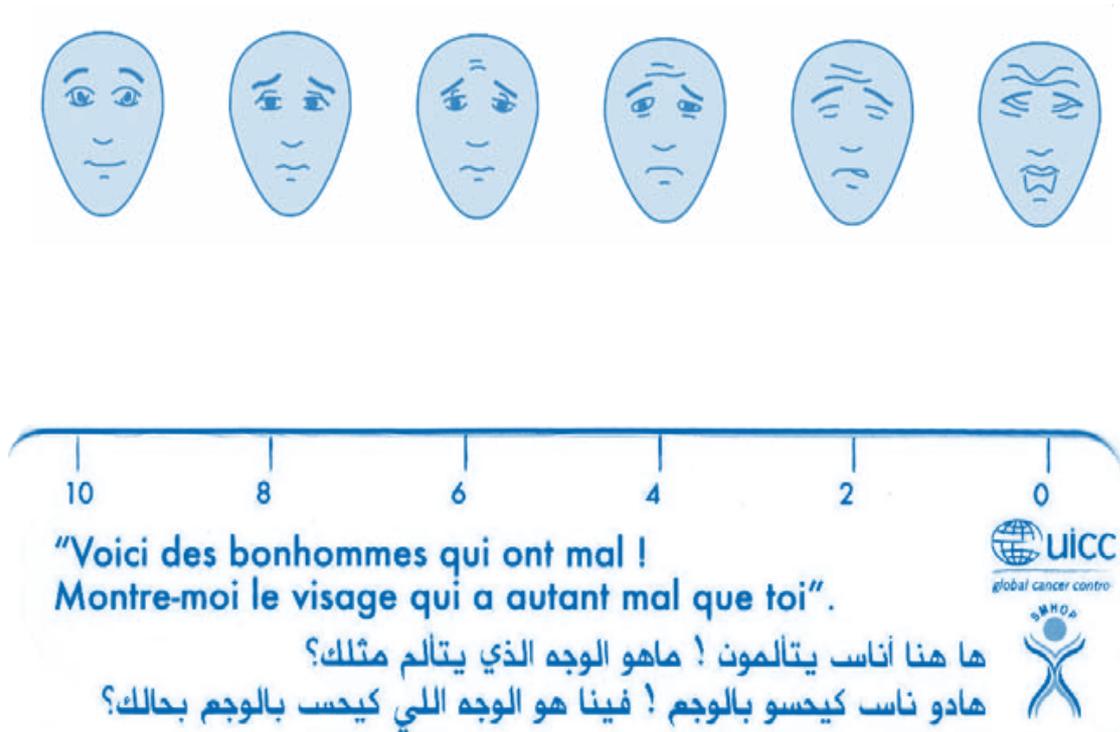


Figure6: Echelle des visages [46]

Ø L'échelle verbale simple ou EVS

Il s'agit d'une méthode simple d'évaluation quand on ne dispose pas des autres échelles : on demande au patient si sa douleur est modérée, moyenne ou forte. Elle reste cependant très approximative.

b) Hétéro-évaluation

C'est l'évaluation de la douleur par quelqu'un d'autre que l'enfant (infirmiers, médecins, parents). Elle est utilisée chez les enfants de moins de 6 ans ou s'il existe un problème de communication verbale.

Il existe plusieurs grilles d'hétéro-évaluation dont les plus utilisées sont :

- Pour la douleur aiguë : Objective Pain Scale (OPS), le score sera entre 0 et 10 (Tableau n° 4)

- Pour la douleur prolongée :

* L'échelle de douleur chronique DEGR (Douleur Enfant Gustave Roussy)

Elle comporte 10 items cotés de 0 à 4 (après une observation de 4 heures) qui se regroupent en 3 parties (tableau n°5):

✓ Les signes directs de la douleur rassemblent 5 items :

- La position antalgique au repos,
- La protection spontanée des zones douloureuses,
- L'attitude antalgique dans le mouvement,
- Le contrôle exercé par l'enfant quant on le mobilise (mobilisation passive),
- Les réactions à l'examen des zones douloureuses.

✓ L'expression volontaire de la douleur rassemble 2 items :

- Les plaintes somatiques
- Les localisations de zones douloureuses par l'enfant.

✓ L'atonie psychomotrice rassemble 3 items :

- Manque d'expressivité.
- Désintérêt pour le monde extérieur.
- Lenteur et rareté des mouvements.

Ø L'échelle HEDEN (Hétéro-Evaluation-Douleur-Enfant)

Cette échelle est plus simple à utiliser car les items sont au nombre de 5 seulement avec une cotation de 0 à 2 pour chaque item, ce qui donne un total de 0 à 10. Elle a été adaptée à partir de l'échelle DEGR (tableau n°6)

c) Interprétation de l'évaluation

Que l'on utilise l'EVA, l'OPS ou l'HEDEN, on se retrouve avec un score de la douleur allant de 0 à 10.

Entre 0 et 3 : la douleur est d'intensité légère

Entre 4 et 7 : la douleur est d'intensité modérée

Entre 8 et 10 : la douleur est d'intensité sévère.

Ce qui fait trois niveaux d'intensité de la douleur, auxquels vont correspondre trois paliers thérapeutiques.

Tableau 4: Objective Pain Scale [46]

Score	0	1	2
Pleurs	Absents	Présents mais enfant consolable	Présents et enfant inconsolable
Mouvements	Enfant éveillé et calme ou endormi	Agitation modérée, Change de position sans cesse	Agitation désordonnée et intense, l'enfant risque de se faire mal
Comportement	Enfant éveillé et calme ou endormi	Contracté, voix tremblante, mais enfant accessible aux questions et aux tentatives de réconfort	Enfant non accessible aux tentatives de réconfort, yeux écarquillés. Enfant accroché aux bras de ses parents ou d'un soignant
Expression verbale ou corporelle	Enfant éveillé et calme ou endormi, sans position antalgique	Se plaint d'une douleur faible, inconfort global, ou position jambes fléchies sur le tronc, bras croisés sur le corps	Douleur moyenne, localisée verbalement ou désignée de la main. Position jambes fléchies sur le tronc, poings serrés. L'enfant porte la main vers une zone douloureuse, ou cherche à la protéger
Variation de la pression artérielle systolique (par rapport à la valeur pré-opératoire)	Augmentation de moins de 10%	Augmentation de 10 à 20%	Augmentation de plus de 20%

Tableau 5: Echelle Douleur Enfant Gustave Roussy (DEGR) [46]

ITEM	Cotation 0	Cotation 1	Cotation 2	Cotation 3	Cotation 4
1. Position antalgique au repos	Absence de position antalgique ; l'enfant peut se mettre à marcher comme d'habitude.	L'enfant semble éviter certaines positions.	L'enfant évite certaines positions mais n'en paraît pas gêné.	L'enfant choisit une position antalgique évidente, qui lui apporte un certain soulagement.	L'enfant recherche sans succès une position antalgique et n'arrive pas à être bien installé.
2. Marque d'expressivité	L'enfant est vif, dynamique, avec un visage animé.	L'enfant paraît un peu ferme, étié.	Au moins un des signes suivants : - traits du visage peu expressifs, regard morne, yeux marmonnés et mondane, débit verbal lent.	Plusieurs des signes ci-dessus sont nets.	Visage figé, comme agrandi. Regard vide. Parle avec effort.
3. Protection spontanée des zones douloureuses	L'enfant ne montre aucun souci de se protéger.	L'enfant évite les heurts vidents.	L'enfant protège son corps, en évitant et écartant ce qui pourrait le toucher.	L'enfant se préoccupe visiblement de limiter tout atouchement d'une région de son corps.	Toute l'attention de l'enfant est attirée par la zone atteinte.
4. Plaintes sonatiques	Pas de plainte ; l'enfant n'a pas dit qu'il a mal.	Plaintes "maîtres" : - sans expression affective (dit en passant : "j'ai mal") ; - et sans effort pour le dire (ne se dérange pas exprès).	Au moins un des signes suivants : - a suscité la question : "qu'est-ce que tu as, tu as mal ?" - vox géométrique pour dire qu'il a mal ; - minique expressive accompagnant la plainte.	En plus de la cotation 2, l'enfant : - a attiré l'attention pour dire qu'il a mal ; - a demandé un médicament.	C'est au milieu de gémissements, sanglots ou supplications que l'enfant dit qu'il a mal.
5. Attitude antalgique dans le mouvement	L'enfant ne présente aucune gêne à bouger tout son corps, ses mouvements sont souples et aisés.	L'enfant montre une gêne, un manque de naturel dans certains de ses mouvements.	L'enfant prend des précautions pour certains gestes.	L'enfant évite nettement de faire certains gestes, il se mobilise avec prudence et attention.	L'enfant doit être aidé, pour lui éviter des mouvements trop pénibles.
6. Désintérêt pour le monde extérieur	L'enfant est plein d'énergie, s'intéresse à son environnement, peut livrer son attention et est capable de se distraire.	L'enfant s'intéresse à son environnement mais sans enthousiasme.	L'enfant s'annule facilement mais peut être stimulé.	L'enfant se traîne, incapable de jouer, il regarde passivement.	L'enfant est apathique et indifférent à tout.
7. Contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise (mobilisation passive)	L'enfant se laisse mobiliser sans y accorder d'attention particulière.	L'enfant a un regard attentif quand on le mobilise.	En plus de la cotation 1, l'enfant montre qu'il faut être attention en le remuant.	En plus de la cotation 2, l'enfant revient de la main ou guide les gestes du soignant.	L'enfant s'oppose à toute initiative du soignant ou objecte qu'aucun geste ne sert à rien sans son accord.
8. Localisation de zones douloureuses par l'enfant	Pas de localisation, à aucun moment, l'enfant désigne une partie de son corps comme gênante.	L'enfant signale, uniquement verbalement, une sensation pénible dans une région vague sans autre précision.	En plus de la cotation 1, l'enfant montre avec un geste vague cette région.	L'enfant désigne avec la main une région douloureuse précise.	En plus de la cotation 3, l'enfant décrit, d'une manière assurée et précise, le siège de sa douleur.
9. Réactions à l'examen des zones douloureuses	Aucune réaction déclenchée par l'examen.	L'enfant manifeste, liste au moment ou on l'examine, une certaine révérence.	Lors de l'examen, on note au moins un de ces signes : radieur de la zone examinée, crispation du visage, pleurs brusques, hochage respiratoire.	En plus de la cotation 2, l'enfant change de couleur, transpire, gémit ou cherche à arrêter l'examen.	L'examen de la région douloureuse est quasiment impossible, en raison des réactions de l'enfant.
10. Lenteur et rareté des mouvements	Les mouvements de l'enfant sont larges, vifs, rapides, vertes et lui apportent un certain plaisir.	L'enfant est un peu lent, et bouge sans entrain.	Un des signes suivants : - lenteur du geste, mouvements résistants ; gestes lents ; initiatives motrices rares.	Plusieurs des signes ci-dessus sont nets.	L'enfant est comme figé, alors que rien ne l'empêche de bouger.

Tableau 6: Echelle HEDEN [46]

Signes de douleur	Cotation 0	Cotation 1	Cotation 2
Plaintes somatiques	Aucune	Se plaint d'avoir mal	Plainte avec geignements, cris, sanglots ou supplications
Intérêt pour le monde extérieur	L'enfant s'intéresse à son environnement	Perte d'enthousiasme, intérêt pour activité en y étant poussé	Inhibition totale, apathie, indifférent et se désintéresse de tout
Position antalgique	L'enfant peut se mettre n'importe comment, aucune position ne lui est désagréable	L'enfant choisit à l'évidence une position antalgique	Recherche sans succès une position antalgique, n'est jamais bien installé
Lenteur et rareté du mouvement	Mouvements larges, rapides, variés	Latence du geste, mouvements restreints, gestes lents et initiatives motrices rares	Enfant comme figé, immobile dans son lit alors que rien ne l'empêche de bouger
Contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise	Examen et mobilisation sans problème	Demande de faire attention, protège la zone douloureuse, retient ou guide la main du soignant	Accès impossible à la zone douloureuse ou opposition à toute initiative du soignant pour la mobilisation

2-Traitement de la douleur chez l'enfant [46]

a) Principes du traitement (Recommandations de l'OMS)

La prise en charge optimale de la douleur obéit à certaines règles qu'il convient de respecter. Ces règles peuvent être résumées ainsi :

- Cibler des objectifs précis et réalistes : soulager la nuit, le jour au repos, lors de la mobilisation passive ou active;
- Atteindre l'adhésion de l'enfant et de ses parents;
- Préférer la voie orale à la voie injectable;
- Tenir compte de la durée d'action du produit (prescription à horaires fixes) et éviter la prescription "à la demande";
- Prévenir la douleur chaque fois que c'est possible;
- Adapter le traitement au type de la douleur: le traitement est différent selon que la douleur est nociceptive ou neuropathique;
- Prévenir et rechercher systématiquement les effets secondaires et les interactions médicamenteuses des traitements antalgiques;
- Proposer, de manière simultanée au traitement antalgique et chaque fois que possible, le traitement étiologique de la douleur (chimiothérapie, chirurgie...);
- Utiliser un antalgique de palier I pour les douleurs légères à modérées, un antalgique de palier II pour les douleurs modérées à intenses, et un antalgique de palier III pour les douleurs intenses ou très intenses (figure n°7)
- Evaluer et réévaluer pour adapter le traitement.

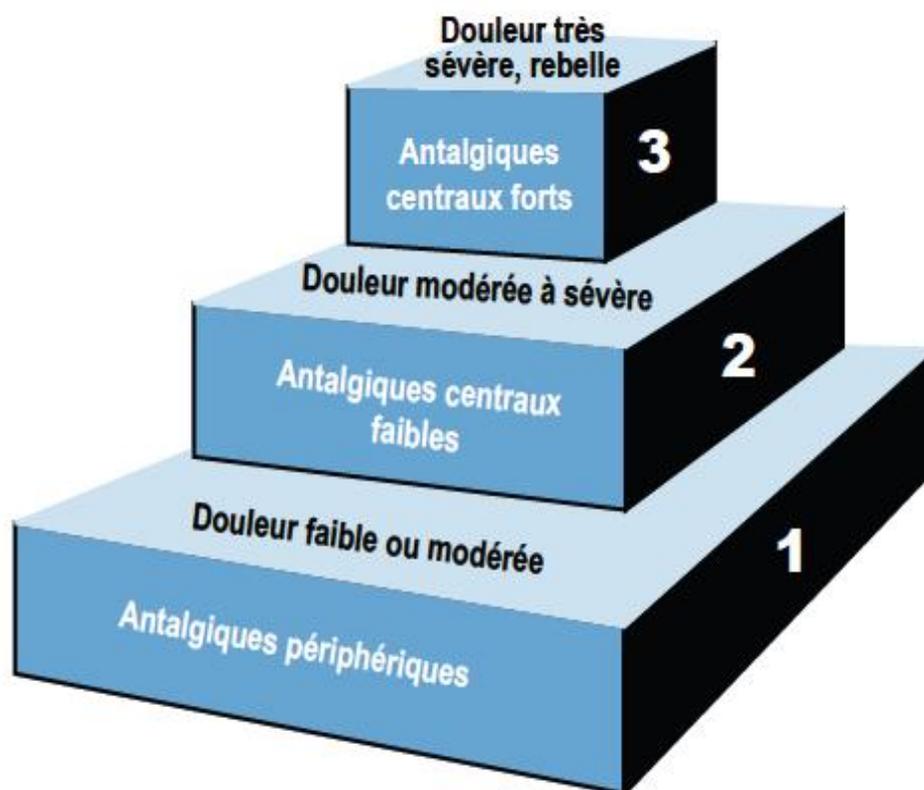


Figure 7: Les paliers OMS des antalgiques

b) Les médicaments antalgiques des douleurs nociceptives

Les antalgiques du palier I: correspondent aux antalgiques non opioïdes. Ils sont indiqués dans les douleurs faibles à modérées (EVA<4). Ils sont prescrits seuls ou en association à des antalgiques des paliers II ou III.

- LE PARACETAMOL: par voie orale ou IV (DOLIPRANE®, DOLIPEDIATRIQUE®, CETAMYL®, PARANTAL®, DAFALGAN®, EFFERALGAN®) ou IV (PERFALGAN® IVL 10 min) : 15 mg/kg/6 heures.
- LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS):
 - o L'ibuprofène: par voie orale à partir de l'âge de 6 mois à la dose de 30 mg/kg/jr en 3 ou 4 prises. Son utilisation doit être limitée dans le temps (pas plus de 48 H). Ses indications sont très restreintes en hémato-oncologie.
 - o L'acide niflumique (Nifluril®): à partir de l'âge de 6 mois à la dose de 10 mg/kg/8h.
 - o Le kétoprofène : par voie orale dès 6 mois (Toprec®) à 0.5 mg/kg/6 à 8 h, ou intraveineuse (IV) (Profénid®) à partir de l'âge de 15 ans.
 - o L'acide tiaprofénique (Surgam®): à partir de l'âge de 4 ans, à la dose de 10 mg/kg/j.
 - o Le naproxène (Apranax®, Naprosyne®): à partir de 25 kg, 10 mg/kg/j.
 - o L'aspirine: elle est de moins en moins utilisée comme antalgique, en raison de l'allongement du temps de saignement induit et du risque de survenue de syndrome de Reye. Son utilisation chez les enfants atteints de cancer doit être évitée vue la thrombopénie souvent associée. La posologie est de 25 à 50 mg/kg/j, les prises étant espacées de 4 heures au moins.

- NÉFOPAM (Acupan®): est un analgésique non morphinique d'action centrale. Par voie intraveineuse lente en perfusion de 20min, à partir de l'âge de 15 ans, la dose initiale 20mg, puis 20mg/6h.

Les antalgiques du palier II: correspondent aux antalgiques opioïdes faibles.

Ils sont indiqués dans les douleurs modérées à intenses ($4 < \text{EVA} < 7$) :

- CODEINE:
 - o CODENFAN® sirop: 0.5 à 1 mg/kg/prise toutes les 4 à 6 H à partir de 12 mois, sans dépasser 6mg/kg/j.
 - o CO-DOLIPRANE®: cp sécables, contenant une association de 20 mg de codéine et 400 mg de paracétamol, à la dose de 1/2 cp pour 15 kg toutes les 4 à 6 heures, à partir de l'âge de 6ans ou de 14 kg, sans dépasser 6 cp/jour.
 - o DAFALGAN CODEINE®: gélules, association de 30 mg de codéine et 500 mg de paracétamol (non disponible au Maroc).
 - o EFFERALGAN CODEINE®: effervescent, association de 30 mg de codéine et 500 mg de paracétamol, 1/2 cp pour 15 kg toutes les 4 à 6 heures (non disponible au Maroc).
- LE CHLORYDRATE DE TRAMADOL: action mixte sur les douleurs nociceptives et neurogènes (agoniste des récepteurs μ et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline). Son AMM est à partir de 12 ans.
 - o TOPALGIC® sirop, cp et forme LP.
 - o CONTRAMAL®, TRAMADOL®, TRAMAL® : la posologie est 1 à 2 mg/kg/prise, 3 à 4 fois par jour, sans dépasser 8 mg/kg/j.

Les antalgiques du palier III: correspondent aux antalgiques opioïdes forts. Ils sont indiqués dans les douleurs intenses à très intenses (EVA > 7) :

- LA MORPHINE:

* Morphine orale à libération immédiate : (Chlorhydrate de morphine®, Sevrédol®, Actiskenan®), on peut obtenir une préparation magistrale à base d'ampoules injectables de chlorhydrate de morphine réalisée hors AMM pour obtenir un « sirop » de morphine orale à 0.5, 1 ou 2mg/ml en l'édulcorant par du sirop de grenadine, dont la posologie initiale est de 0.2 mg/kg toutes les 4 heures (soit 1.2 mg/kg/j);

* Morphine orale à libération prolongée ou retard dont une seule forme galénique est disponible au Maroc (Moscontin® 10, 30, 60, 100 mg ; Skénan®), à une dose journalière minimale de 20 mg, qui s'adresse donc en début de traitement à des enfants de 20 kg (en général à partir de 6 ans), en situation chronique, capables d'avaler (et non de croquer ou d'écraser) les comprimés. La dose initiale est de 1 mg/kg/j répartie en 1 à 2 prises. Si la douleur n'est pas contrôlée, on augmente les doses de 50%. Il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

* Morphine IV :

Dose de charge possible : 0.1 mg/kg IVD (maximum 6 mg)

Enfant < 3 mois : débit continu 0.01 mg/kg/h au départ puis augmentation par paliers de 30 à 50%

Enfant > 3 mois et < 5 ans : débit continu 0.02 mg/kg/h au départ puis augmentation par paliers de 30 à 50%.

Enfant > 5 ans: PCA de morphine (Patient Controlled Analgesy):

Modalités de prescription d'une PCA de morphine: Avant tout, cette prescription requiert une bonne compréhension de l'enfant. La PCA peut se prescrire à partir de 5 ans ou plus tôt si l'enfant comprend le principe.

Ø Prescription initiale

Utiliser systématiquement une valve anti-retour

Concentration: 1 mg/ml (morphine 50mg = 5ml dans 45 ml de NaCl pour un total de 50 mg/50 ml).

Possibilité d'une dose de charge : 0.1 mg/kg (dose max = 6 mg)

Dose PCA : bolus de 0.02 à 0.04 mg/kg

Période réfractaire : 6 à 10 minutes

Débit continu si besoin : 0.02 à 0.04 mg/kg/h

Dose cumulée maximale par 4 heures : doit prendre en compte 16 à 24 bolus (soit 4 à 6 bolus par heure) et la dose de débit continu pendant 4 heures.

Ø Adaptation des doses selon la douleur

- Si besoin, augmenter progressivement par paliers de 50% (ex : passer de 1 à 1.5 mg).
- Si l'enfant appuie sans cesse pour avoir des bolus, discuter d'introduire ou d'augmenter le débit continu (augmentation par paliers de 30 à 50%).
- Si l'enfant n'appuie pas, plusieurs possibilités: non compréhension de la PCA, découragement car bolus insuffisants, peur de la morphine ou de la pompe, pression des soignants ou de la famille, apparition d'effets secondaires à chaque bolus.

Ø Attention aux associations médicamenteuses

Codéine, Di-Antalvic, morphine orale,...

Benzodiazépines (Valium, Hypnovel, Tranxène, Rivotril, ...)

Anti-histaminiques (Atarax, Polaramine,...)

Antidépresseurs (Laroxyl)

Neuroleptiques (Largactyl,...)

Administration de MEOPA

Ø Surveillance et traitement des effets indésirables

ü Surveillance: la mise en place d'une pompe à PCA nécessite une surveillance rigoureuse du patient pour évaluer la survenue d'effets indésirables.

- Sédation:

Echelle de sédation :

S0 = patient bien réveillé

S1 = patient somnolent, éveillable par stimulation verbale

S2 = patient somnolent, éveillable par stimulation physique

S3 = patient difficilement réveillable

- Fréquence respiratoire (il doit s'agir d'un calcul de FR réel , ne pas se fier au scope).

Seuils d'alerte :

*Moins de 1 an < 20c/min

*1 à 5 ans < 15c/min

*6 ans et plus < 10c/min

- saturation (sa normalité ne doit pas faussement rassurer)

- pupilles : mydriase, normales, myosis

- apparition d'effets secondaires : constipation, prurit, nausées ou vomissements, dysurie, hallucinations, cauchemars.

ü Traitement des effets indésirables

Le traitement standard de tout effet indésirable est le Narcan IV sur 24h : à la dose de 0.25 µg/kg/h jusqu'à 0.5 à 1 µg/kg/h (1 ampoule = 400 µg).

Les antagonistes de la morphine à petite dose diminuent les effets indésirables sans gêner l'action antalgique (*Efficaces surtout sur le prurit, les nausées et la rétention urinaire*) :

- Constipation : prescription systématique de Lansoyl, Duphalac ou Forlax.
- Nausées, vomissements : Plitican, Zophren (attention à la constipation), Vogalène.
- Rétention d'urine : Narcan (bolus de 0.5 à 1 µg/kg répétés toutes les 5 minutes jusqu'à miction ou Narcan (IV continue), Nubain (0.1 à 0.5 mg/kg/jr), sondage en cas d'inefficacité.
- Prurit : Narcan (IVC), Nubain (0.1 à 0.5 mg/kg/jour)

Ø Surdosage

- Les signes de surdosage sont représentés par:
 - § Sédation S3.
 - § Fréquence respiratoire manuelle < 10c/min après 5 ans, < 15c/min entre 1 et 5 ans, < 20 c/min avant 1 an.
 - § Myosis.
- En cas de signes de surdosage il faut :
 - § Stimulation, oxygénation, arrêt PCA.

§ Antidote: NARCAN® 1 amp de 0.4 mg dans 9 ml de sérum physiologique. Donner 2 à 4 µg/kg IVD, renouvelable (durée action courte = 30 minutes) puis relais par NARCAN® IV à la seringue électrique (IVSE).

Ø Règles d'arrêt de la PCA

- L'arrêt de morphiniques ne doit jamais être brutal.
- Lorsque le niveau de douleur baisse, l'enfant fait moins de bolus. Il faut alors diminuer puis arrêter le débit continu et laisser les bolus seuls.
- Quand l'enfant ne fait plus ou presque plus de bolus, la pompe peut-être enlevée.
- LES ANTALGIQUES MORPHINIQUES FORTS AGONISTES ANTAGONISTES:

*Buprénorphine (TEMGESIC®), il est indiqué dans les douleurs intenses en particulier post-opératoires et néoplasiques chez les enfants âgés plus de 15 ans. Il est administré par voie intramusculaire ou sous cutanée à la dose de 0.3 à 0.6 mg toutes les 6 à 8 heures en cas de douleurs aiguës et 0.3 mg toutes les 12 heures en cas de douleurs chroniques. Parfois il peut être administré par voie épidurale ou sublinguale. Exceptionnellement, il peut être administré chez l'enfant âgé de 7 à 15 ans sous surveillance médicale strict.

*La nalbuphine (Nubain®, Nalbuphine®) :

C'est un agoniste-antagoniste de la morphine qui entraîne moins d'effets secondaires que la morphine. Il est donné soit :

- En discontinu: 0.2 mg/kg/4heures en IVL
- En continu: 1.2 mg/kg/j à la suite d'une dose de charge de 0.2 mg/kg.
- Parfois, utilisé à faibles doses (0.1 mg/kg/j) pour diminuer les effets indésirables de la morphine.

c) Les médicaments antalgiques des douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques nécessitent l'utilisation de molécules plus spécifiques. Les antidépresseurs sont indiqués pour les douleurs neuropathiques permanentes à type de brûlures. L'amitriptyline (Laroxyl®) est utilisé à la dose initiale de 0.3 mg/kg/j pour atteindre progressivement la dose de 1mg/kg/j. Les anti-épileptiques sont indiqués dans les douleurs neuropathiques intermittentes en salve (décharges électriques). Ce sont le clonazépam (Rivotril®) à la dose de 0.02 à 0.03 mg/kg/j augmenté progressivement jusqu'à 0.1 mg/kg/j. L'utilisation de la carbamazépine (TégrétoI®) est abandonnée progressivement en raison de sa toxicité hématologique et hépatique.

3-Traitement préventif de la douleur provoquée liée aux gestes médicaux [46]

Ø La ponction veineuse

1) Les aspects psychologiques

- Décider avec les parents de leur présence auprès de leur enfant pendant le soin.
- Expliquer le geste, son but et son déroulement à l'enfant et aux parents.
- S'assurer du maintien du calme pendant toute la durée du geste.
- Utiliser des méthodes de distraction choisies en fonction de l'âge de l'enfant (chants, contes).

2) L'utilisation d'un matériel adapté

- Utiliser des aiguilles de prélèvement adaptées à la taille de l'enfant (aussi fines que possible).
- Garrot en tissu élastique plutôt qu'en caoutchouc.

3) Les moyens pharmacologiques

Ø Enfant de moins de 8 semaines

- Moyens de succion : tétine...
- Application de la crème Emla au moins 1 heure avant le geste.
- Solutions sucrées : sucre à 30% (solution de glucose) à 0.3 ml/kg sans dépasser 2 ml de solution sucrée, 1 à 2 min avant le geste. La durée d'action n'excédant pas 5 min, il est possible de renouveler la dose autant que nécessaire.

Ø Enfant de plus de 8 semaines

- Application de la crème Emla au moins 1 heure avant le geste.
- Si enfant trop anxieux, prémédication environ 15 min avant le geste :

Midazolam (Hypnovel*) :

- o en intra rectal à la dose de 0.3 à 0.4 mg/kg 15min avant le geste
- o en IV : de 6 mois à 5 ans: 0.1 mg/kg (dose totale < 6 mg)
de 6 à 12 ans: 0.2 mg/kg (dose totale < 10mg).

4) L'évaluation de la douleur après le geste

Il convient une fois le geste terminé d'évaluer dans la mesure du possible l'appréciation du patient quant à la douleur ressentie. Ceci permettra de mieux adapter le traitement ultérieurement.

Ø Les ponctions médullaire et lombaire

1) Les aspects psychologiques

- Décider avec les parents de leur présence auprès de leur enfant pendant le soin.
- Expliquer le geste, son but et son déroulement à l'enfant et aux parents.
- S'assurer du maintien du calme pendant toute la durée du geste.

- Utiliser des méthodes de distraction choisies en fonction de l'âge de l'enfant (chants, contes).

2) Les moyens pharmacologiques

Ø Enfant de moins de 8 semaines

- Moyens de succion : tétine...
- Application de la crème Emla au moins 1 heure avant le geste.
- Solutions sucrées: sucre à 30% (solution de glucose) à 0.3 ml/kg sans dépasser 2 ml de solution sucrée, 1 à 2 min avant le geste. La durée d'action n'excédant pas 5 min, il est possible de renouveler la dose autant que nécessaire.

Ø Enfant de plus de 8 semaines

- Application de la crème Emla au moins 1 heure avant le geste.
- Prémédication environ 15 min avant le geste :
 - ü Midazolam (Hypnovel*) :
 - en intra rectal à la dose de 0.3 à 0.4 mg/kg 15min avant le geste
 - en IV : de 6 mois à 5 ans : 0.05 à 0.1 mg/kg (dose totale < 6 mg)
de 6 à 12 ans : 0.2 mg/kg (dose totale < 10mg).
 - ü Morphine IV : 0.1mg/kg en bolus ou nalbuphine : 0.2mg/kg.
- Administration du MEOPA au moins 3 min avant le geste qui doit être poursuivie pendant toute la durée de celui-ci.

3) L'évaluation de la douleur après le geste

Il convient une fois le geste terminé d'évaluer dans la mesure du possible l'appréciation du patient quant à la douleur ressentie. Ceci permettra de mieux adapter le traitement ultérieurement.

Remarques

1. En l'absence de voie veineuse l'hypnovel et le nubain peuvent être faits en intra-rectal : nubain 0.4mg/kg et hypnovel 0.3mg/kg (dose unique).
2. En cas d'administration d'hypnovel, quelle que soit la voie d'administration :
=> surveillance pouls et FR au scope pendant 2 heures, oxygène à proximité.

Dans tous les cas, on adaptera la prémédication à chaque enfant en fonction de son âge et de sa situation (phase de traitement, vécus de gestes invasifs antérieurs, anxiété, ...), on évaluera la douleur lors de chaque geste et on réadaptera si besoin lors du geste suivant.

VIII-L'extravasation de la chimiothérapie [47]

L'extravasation des drogues de chimiothérapie est une complication rare pouvant entraîner la nécrose de l'ensemble des tissus qui ont été en contact avec le médicament anticancéreux (figure n°8 et n°9).

1-Physiopathologie

La cause de l'extravasation est le plus souvent 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 sera 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°7 montre la classification de ces produits en fonction du risque encouru.

2-Diagnostic

Le diagnostic clinique est parfois 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.

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



Figure 8: Extravasation de chimiothérapie

Service de pédiatrie, CHU Fès



Figure 9: Après cicatrisation

Tableau 7: Classification en fonction de la réaction locale à l'extravasation du produit de chimiothérapie [47]

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®)

3-Prise en charge des extravasations [48]

3-1 Mesures générales

Le traitement doit être mis en place idéalement dans les dix minutes, vraisemblablement dans l'heure, 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. Si possible, 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.
4. Si un bourgeon de substance cytotoxique persiste, aspirer en plusieurs sites en utilisant une seringue de calibre 25.
5. Injecter par l'aiguille en place 5 à 10 ml de NaCl isotonique à 0,9% (dilution du médicament).
6. Retirer le dispositif d'injection.
7. 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.
8. Délimiter les contours du territoire extravasé avec un crayon dermographique indélébile.
9. Application de compresses froides (phénomène réflexe vasoconstricteur) sauf pour vinca alcaloïdes.
10. 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 pendant une certaine période 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.

11. 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 n° 8) 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.
12. Enlever la seringue.
13. A l'exception des alcaloïdes de la pervanche, appliquer comme indiqué 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.
14. 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.
15. Elever si possible le territoire extravasé au dessus du cœur (1 nuit pour un patient, hospitalisé, 2 jours si le patient est en ambulatoire)
16. Noter sur le dossier du malade les paramètres suivants: médicament extravasé, concentration, volume extravasé estimé, état du site, actions mises en place.
17. Demander l'avis d'un chirurgien 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.

3-2 Antidotes et mesures particulières

Le tableau n°8 montre les mesures particulières et les antidotes appropriés, utilisés selon le type des anticancéreux mis en cause de l'extravasation, dont leur efficacité est controversée. Seule la hyaluronidase, préconisée en cas d'extravasation de poisons du fuseau semble présenter une certaine efficacité.

- Cas particuliers

- Ø En cas d'administration de la Daunorubicine liposomiale DAUNOXOME® :

- Application des mesures générales sans injection de NaCl ou d'application de DMSO: rincer à l'eau pour préparation injectable.

- Ø En cas de mélange d'anticancéreux dans protocole VAD (Vincristine + Doxorubicine): se conformer aux recommandations concernant la Doxorubicine.

- Ø En cas d'extravasation après administration en chambre Implantable:

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

Tableau 8: Les antidotes selon le type des anticancéreux mis en cause de l'extravasation [47]

<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>

4- Conseils

Puisque la prévention est la meilleure méthode d'éviter l'extravasation des drogues cytotoxiques, il est important de :

- bien préparer le patient à la perfusion intraveineuse.
- sélectionner prudemment une veine de gros calibre appropriée qui ne serait pas au-dessus de tendons ou de ligaments superficiels.
- Il faut ensuite réchauffer la zone d'injection afin de créer une vasodilatation avant de démarrer la perfusion intraveineuse.
- Il faut par ailleurs veiller à ce qu'il n'y ait pas d'extravasation imprudente des produits cytotoxiques pendant leur perfusion.

L'avantage d'une épicrotémienne est que les infiltrations peuvent être vues précocement. Cependant, elle a l'inconvénient de se mobiliser plus facilement.

- Il faut donc vérifier constamment la perméabilité de la ligne, d'abord en utilisant du sérum salé 0.9 % puis en s'assurant du reflux sanguin tout au long de la perfusion des agents cytotoxiques.
- Il faut ensuite nettoyer la ligne avec du sérum salé 0.9 % avant de retirer l'aiguille.
- Il faut respecter les mêmes principes en cas d'utilisation de réservoirs sous-cutanés (tels le Port-A-Cath) ou de lignes à demeure (telles la Hickman ou la Broviac).

Par ailleurs, un kit d'extravasation contenant les antidotes appropriés doit être gardé en permanence aux alentours immédiats de l'endroit où la chimiothérapie est administrée :

Contenu d'un kit d'extravasation

- 1 stylo bille
- 1 seringue 1ml
- 2 seringues de 5 ml
- 2 seringues de 10 ml
- 1 seringue de 20 ml
- Aiguilles hypodermiques
- Compresses stériles
- Méfix
- Lidocaïne® 2% 20cc
- 5 ampoules Diméthyl Sulfoxyde pur (DMSO)
- 1 flacon de 500 ml de sérum physiologique versable
- 1 flacon de Thiosulfate de sodium 10 U
- 5 ampoules de 20 ml de sérum physiologique
- Pansements chauds
- Pansements froids
- Crème (Betneval® ou Hydrocortisone®)

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- L'alopecie [49]

L'alopecie est un des effets secondaires des chimiotherapies les plus redoutés. Elle concerne la chute des cheveux mais également des poils et des cils (figure n°10). Elle est toujours réversible mais les conséquences psychologiques peuvent être non négligeables sur les patients. Elle entraîne une dégradation de l'image corporelle avec un reflet négatif de la personne.

L'alopecie est variable suivant les traitements par chimiothérapie ou radiothérapie, très important pour les anthracyclines, le taxotère et le taxol. Elle commence environ 2 à 4 semaines après la première perfusion de chimiothérapie ou après la première séance de radiothérapie (uniquement si celle-ci est délivrée au niveau du crâne). Après arrêt du traitement, les cheveux repoussent en quelques semaines ou mois, parfois de façon modifiée (couleur, texture). D'où l'intérêt d'une bonne information avant l'initiation du traitement, notamment en ce qui concerne la réversibilité constante de cette alopecie.

Les premiers signes apparaissent souvent entre 15 et 20 jours après le début du traitement, l'importance de la chute varie en fonction du produit utilisé. Les 2 à 3 jours avant la chute des cheveux, les patients ont mal au cuir chevelu.

1- Différents cytotoxiques et grades de l'alopecie: tableau n°9

L'alopecie dépend des médicaments anticancéreux utilisés.

- Cotation OMS alopecie:

G0	G1	G2	G3	G4
Sans changement	Perte de cheveux	Alopecie modérée par plaques	Alopecie complète réversible	Alopecie irréversible



Figure 10: Alopécie secondaire à la chimiothérapie

Service de pédiatrie, CHU Fès

Tableau 9 : Différents cytotoxiques et grades de l'alopecie [49]

DCI	NOM DEPOSE	G0	G1	G2	G3	G4
ALTRETAMINE	HEXASTAT®		+			
AMSACRINE	AMSALYO®			+		
BLEOMYCINE	BLEOMYCINE®				+	
BUSULFAN	MYLERAN® / BUSILVEX®		+			
CAPECITABINE	XELODA®				+	+
CARBOPLATINE	PARAPLATINE®		+			
CARMUSTINE	BICNU®/ GLIADEL®		+			
CHLORAMBUCIL	CHLORAMINOPHENE®	+				
CHLORMETHINE	CARVOLYSINE®	+				
CISPLATINE	CISPLATYLE®	+				
CLADRIBINE	LEUSTADINE®/LITAK®				+	
CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN®			+	+	
CYTARABINE	ARACYTINE®/ DEPOCYTE ®				+	
DACARBAZINE	DETICENE®			+		
DACTINOMYCINE	COSMEGEN®		+	+		
DAUNORUBICINE	CERUBIDINE®				+	
DAUNORUBICINE LIPOSOMALE	DAUNOXOME®					
DOCETAXEL	TAXOTERE®				+	+
DOXORUBICINE	ADRIBLASTINE®				+	
DOXORUBICINE LIPOSOMALE	CAELYX®				+	+
PEGYLEE						
DOXORUBICINE POUR DISPERSION LIPOSOMALE	MYOCET®				+	+
EPIDRUBICINE	FARMORUBICINE®			+	+	
ETOPOSIDE	VEPESIDE®/CELLTOP®			+		
ETOPOSIDE phosphate	ETOPHOS®			+	+	
FLUDARABINE	FLUDARA®		+	+		
FLURO-URACILE	FLURO-URACILE®		+	+		
FOTEMUSTINE	MUPHORAN®			+		
GEMCITABINE	GEMZAR®	+	+			

Tableau 9 (suite) : Différents cytotoxiques et grades de l'alopecie [49]

DCI	NOM DEPOSE	G0	G1	G2	G3	G4
HYDROXYCARBAMIDE	HYDREA®		+			
IDARUBICINE	ZAVEDOS®			+	+	
IFOSFAMIDE	HOLOXAN®			+	+	
IRINOTECAN	CAMPTO®			+	+	
L-ASPARAGINASE	KIDROLASE® / ERWINASE®	+	+	+		
LOMUSTINE	BELUSTINE®		+			
MELPHALAN	ALKERAN®		+	+		
MERCAPTOPYRINE	PURINETHOL®				+	+
METHOTREXATE	LEDERTREXATE®/NOVATREX®			+		
MILTEFOSINE	MILTEX®	+				
MITOGUAZONE	METHYL-GAG®		+			
MITOMYCINE C	AMETYCINE®		+			
MITOXANTRONE	NOVANTRONE®		+	+		
OXALIPLATINE	ELOXATINE®	+	+			
PACLITAXEL	TAXOL®				+	
PEMETREXED	ALIMTA®				+	+
PENTOSTATINE	NIPENT®	+				
PIPOBROMAN	VERCYTE®				+	
PIRARUBICINE	THEPRUBICINE®			+	+	
PROCARBAZINE	NATULAN®		+			
RALTITREXED	TOMUDEX®		+	+		
STREPTOZOCINE	ZANOSAR®		+			
TEGAFUR-URACILE	UFT®				+	+
TEMOZOLOMIDE	TEMODAL®			+		
THIOTEPA	THIOTEPA®				+	+
TIOGUANINE	LANVIS®				+	
TOPOTECAN	HYCANTIN®			+	+	
VINBLASTINE	VELBE®		+			
VINCRISTINE	ONCOVIN®			+		
VINDESINE	ELDISINE®			+		
VINORELBINE	NAVELBINE®		+	+	+	

2-Prévention de la chute

Il faut informer le patient de l'existence du casque réfrigérant qui peut réduire, voire empêcher la chute des cheveux. Le port d'un casque réfrigérant pendant la perfusion peut ralentir ou limiter la chute des cheveux, mais son efficacité est fonction du produit, de la dose et du temps d'administration. Elle est très faible en cas d'association d'agents alopeciants. Par ailleurs, Il existe des contre-indications à son emploi : carcinomes à petites cellules, métastases crâniennes, tumeurs à temps de doublement rapide, tumeur cérébrale, ou toute tumeur pouvant métastaser au niveau du crâne.

a. Mode d'action du casque :

Le froid, appliqué par l'intermédiaire du casque sur le cuir chevelu, provoque une diminution de la circulation sanguine dans les vaisseaux qui alimentent le cuir chevelu (vasoconstriction). De ce fait, le médicament perfusé arrive en moindre quantité, donc moins absorbé, les follicules pileux sont ainsi moins atteints.

b. Inconvénients du casque :

Le casque n'est pas très confortable. Il peut être responsable de maux de tête, de douleurs de la nuque et quelquefois de sinusites.

c. Conseil pour optimiser l'efficacité du casque

- 1- Il doit être posé 10 minutes avant la perfusion et être maintenu 30 minutes après la fin de la chimiothérapie,
- 2- Eviter de se laver les cheveux à l'eau trop chaude,
- 3- Ne pas brosser les cheveux trop énergiquement,
- 4- Eviter les traitements agressifs des cheveux (colorations, permanentes et brushing).

3- Soins capillaires

Pendant le traitement :

- Préférer une coupe courte de cheveux (moins déprimante quand la chute des cheveux survient).
- Se laver les cheveux à l'eau tiède.
- Eviter les colorations et permanentes.
- Sécher les cheveux à faible chaleur.
- Utiliser une brosse souple.
- Faire des shampoings doux.
- Se protéger du soleil (coiffe, foulard, bandeau, voire même crème solaire).
- Informer le patient de l'existence de prothèse capillaire.

4- La repousse des cheveux

La repousse des cheveux débute environ un mois après la dernière cure, à la vitesse de 1cm/mois. Les cheveux sont généralement différents (texture et couleur). Pendant la repousse, il faut éviter les couleurs et les permanentes, on conseille d'épointer les cheveux. Dans le cas de radiothérapie cérébrale, et en fonction de la dose reçue, les cheveux peuvent ne pas repousser.

A retenir:

- L'alopécie est un des effets secondaires des chimiothérapies les plus redoutés.
- L'intérêt d'une bonne information avant l'initiation du traitement, notamment en ce qui concerne la réversibilité constante de cette alopécie.

X-Les complications digestives

1-Les nausées et vomissements [14, 50, 51]

Les nausées et vomissements (NV) représentent une complication majeure du traitement anticancéreux. Leur fréquence et leur sévérité dépendent du patient lui-même (âge et sexe), du type de chimiothérapie administrée et de sa dose. En plus des conséquences physiologiques importantes, telles que la perte de poids, l'anorexie, la déshydratation, la malnutrition et les carences vitaminiques, chez de nombreux patients, les vomissements entraînent parfois des complications mécaniques avec pneumopathies de déglutition, déchirure œsophagienne ou pneumo-médiastin.

La répétition et la sévérité des épisodes de vomissement entraînent une diminution notable de la qualité de vie. Les plaintes fonctionnelles accompagnatrices les plus souvent rapportées étant l'anorexie, l'altération de l'état général, la fatigue, la dyspnée et l'insomnie. Le retentissement psychologique des vomissements répétés conduit à une mauvaise compliance au traitement, avec appréhension des cures ultérieures et survenue de vomissements anticipés. Les vomissements compliquent la prise en charge thérapeutique des patients, entraînant une altération de l'état général avec une moins bonne tolérance thérapeutique, un retard entre les cures et une prolongation des hospitalisations.

La fréquence des nausées et des vomissements sous chimiothérapie était de l'ordre de 80 % avant la découverte des antagonistes des récepteurs à la 5 hydroxytryptophane (sérotonine) de type 3 (5HT₃). L'utilisation des antagonistes de la sérotonine depuis 1990, a permis une nette amélioration de leur contrôle. Malgré cela, et peut-être à cause de l'utilisation de polychimiothérapies plus émétogènes, de nombreux enfants continuent à vomir en cours de traitement. Ce risque varie

selon le produit utilisé, la dose administrée, le mode et la voie d'administration. Il est potentialisé par les associations de cytotoxiques.

Le traitement doit être entrepris dès la première cure et de façon prophylactique. Il doit être efficace pour prévenir les vomissements qui, une fois installés, s'avèrent plus difficiles à contrôler. De plus, c'est le meilleur moyen pour éviter les vomissements anticipés des cures suivantes. Le coût élevé des antagonistes des récepteurs à la 5HT3 implique d'avoir une stratégie thérapeutique adaptée au pouvoir émétogène de la chimiothérapie administrée, les antiémétiques classiques ayant prouvé leur efficacité dans la prévention des vomissements induits par de nombreux produits anticancéreux. L'association de plusieurs médicaments est souvent efficace et justifiée par leur action sur des cibles pharmacologiques différentes.

1-1 Les moyens thérapeutiques

On dispose de classes médicamenteuses qui ont des niveaux d'action différents (tableau n°10).

Ø Les neuroleptiques

Les molécules utilisées sont le métoclopramide (Primpéran®), l'alizapride (Plitican®) et le chlorpromazine (Largactil®). Ils sont utilisés depuis longtemps en pédiatrie, leur efficacité et leurs effets secondaires fréquents bien connus (somnolence, hypotension orthostatique, syndrome extrapyramidal) limitent leur utilisation. L'administration en perfusion intraveineuse lente de plus de 30 minutes ou en perfusion continue permet de les limiter. Ces effets indésirables sont moins fréquents avec l'alizapride et le dompéridone (ces produits n'ayant pas d'action centrale). Outre le blocage des récepteurs D2 à la dopamine, certains neuroleptiques, comme le métoclopramide, ont un effet antiémétique puissant à

fortes doses (> 2 mg/kg de métoclopramide par exemple), probablement en raison d'une fixation modérée sur les récepteurs 5HT₃, à la fois périphériques et centraux. De plus, le métoclopramide augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et la vidange du contenu gastrique, ce qui peut également participer au contrôle des vomissements.

Ø Les antagonistes des récepteurs à la 5HT₃

Ils ont une action périphérique sur les terminaisons du nerf vagal et une action centrale sur le centre du vomissement, soit directement, soit via la zone chémoréceptrice située dans l'area postrema de l'hypothalamus. Ils sont largement utilisés en pédiatrie, le représentant ayant actuellement une AMM chez l'enfant est l'ondansetron (Zophren®, Onset®). Il est efficace à la posologie de 5 mg/m²/dose, l'augmentation des doses à 10 mg/m² n'étant pas plus efficace. Le granisétron (Kytril®) n'a pas encore l'AMM pédiatrique; son efficacité est prouvée chez l'enfant à la posologie de 20 à 40 µg/kg/dose. D'autres antagonistes sont en cours de développement clinique chez l'adulte. Ces médicaments ont en commun d'être efficaces, bien tolérés et pratiquement dénués d'effets secondaires, mais leur coût élevé justifie qu'on les utilise avec discernement, selon le pouvoir émétogène de la cure réalisée.

Ø Les corticoïdes

Ils sont efficaces à forte dose (2 mg/kg/dose d'équivalent prédnisolone), en association avec les autres antiémétiques. Leurs effets indésirables justifient qu'ils ne soient utilisés qu'en cas d'échec des autres traitements, en raison de l'immunodépression et du risque d'hémorragie digestive qui existe chez ces patients. De plus, ils doivent être utilisés avec prudence chez les enfants ayant des tumeurs cérébrales, l'arrêt brutal des corticoïdes pouvant entraîner une poussée

d'hypertension intracrânienne. Il faut savoir aussi qu'ils diminuent le passage méningé des chimiothérapies. Généralement, on utilise la dexaméthasone à la dose de 0.1 à 0.2 mg/kg/dose.

Ø Les benzodiazépines

Elles sont utilisées pour prévenir les vomissements anticipés grâce à leur effet anxiolytique. Leur fixation aux protéines limite leur utilisation avec certains produits, en particulier le Méthotrexate, largement utilisé dans le traitement des ostéosarcomes, qui touchent souvent des adolescents sujets à ces vomissements anticipés. La molécule la plus utilisée est le clonazépam (Rivotril®).

Tableau 10: Drogues antiémétiques chez l'enfant cancéreux [50]

<u>médicaments</u>	<u>Classe thérapeutiques</u>	<u>CI</u>	<u>Posologie</u>	<u>Principaux effets indésirables</u>	<u>Précaution d'emploi</u>
Zophren® (ondansetron),	Antiserotoninergique	Aucune	5mg/m2/dose dose maximale/8 mgximum 2/doses	Céphalées,flush, constipation cytolyse hépatique	Pas d'administration concomitante de bicarbote
Largactil® (chlorpromazine)	Phenothiazine Aliphatique	Hypersensibilite + celles des atropiniques	0,5-1 mg/kg/j	Somnolence, hypotension. syndrome malin, signes extrapyramidaux	Surveillance de l'état de conscience
Plitican ® (alizapride)	Benzamide	Hypersensibilite	1-5 mg/kg/j	Somnolence, hypotension	Aucune
Prinperan ® (metoclopramide)	Benzamide substitué	Hypersensibilité	1-5 mg/kg/j dose maximale 10mg/kg/j	signes extrapyramidaux	Aucune
Vogalene® (metopimazine)	Phenothiazine	Hypersensibilité	0,5 mg/kg/dose Jusqu'à 3fois/j	Signes extrapyramidaux, Somnolence,	En association à ondansetron
Solumedrol (methylprednisolone)	Corticoïde	En rapport avec les effets indésirables	0,5-2 mg/kg/dose Max 60 mg dose 2fois/j	HTA,hyperglycemie Troubles de l'humeur	Diminution du passage méningé des chimiothérapies
Xanax® (alprazolam)	Benzodiazépine	Myasthénie	0,25-0,5 mg/8h 48h avant	Somnolence, excitation paradoxale, troubles mnésiques	Fixation aux protéines plasmatiques avec risque de surdosage (MTx)

1-2 Les principes thérapeutiques

Le traitement antiémétique doit être adapté au potentiel émétogène de la chimiothérapie. Pour des raisons d'indications thérapeutiques, on distinguera les vomissements aigus, retardés et anticipés.

a) Les vomissements aigus

Ils surviennent dans les 24 heures suivant la chimiothérapie. Le traitement des vomissements aigus repose sur trois principes: il doit être prophylactique et prolongé, adapté à la chimiothérapie, et enfin, il doit tenir compte du profil du patient.

Ø Traitement prophylactique

L'objectif est de saturer les récepteurs la zone gâchette chémoréceptrice (chemoreceptor trigger zone, CTZ) avant l'action de la chimiothérapie et de maintenir le blocage tant que dure la stimulation. Il faut donc débiter les antiémétiques 30 minutes à 1 heure avant la chimiothérapie et les poursuivre jusqu'à élimination des produits (cela implique de connaître leur pharmacocinétique). Le traitement doit être préventif car il est beaucoup moins efficace une fois que les produits ont stimulé la CTZ et que les vomissements ont débuté (action des antiémétiques par antagonisme compétitif).

Ø Traitement adapté à la chimiothérapie

La fréquence et la sévérité des vomissements sont très variables:

- selon les produits utilisés (le cisplatine entraîne des nausées et/ou des vomissements chez plus de 90 % des patients, alors que la vincristine n'en provoque pratiquement jamais).

- selon la dose (le Méthotrexate utilisé à 50 mg/m² ne fait pas vomir alors qu'à partir de 1.5 g/m², il est très émétogène) ;
- selon la voie d'administration (la prise orale est plus émétogène que la voie intraveineuse, les bolus plus que l'administration en continu) ;
- enfin, l'association des produits a un effet additif.

Une classification en cinq groupes a été proposée par Hesketh et al [50], en tenant compte de la proportion de patients ayant eu des nausées et/ou des vomissements quand ils ont reçu ce produit sans traitement antiémétique (tableau n°11). Ces données, obtenues chez l'adulte, ne sont pas directement transposables chez l'enfant. De plus, certaines chimiothérapies ou modes d'administration sont spécifiques à l'enfant et nécessitent une prophylaxie adaptée. Le tableau n°11 montre la répartition des produits selon leur pouvoir émétogène chez l'enfant. Le traitement antiémétique proposé selon les groupes repose sur le principe de l'escalade thérapeutique et sur l'efficacité des associations de différentes classes de médicaments. L'association antagonistes des récepteurs à la 5HT₃-corticoïdes est la prophylaxie antiémétique la plus efficace. Elle est supérieure aux anti-5HT₃ seuls et à l'association métoclopramide-corticoïdes-benzodiazépines. L'association des anti-5HT₃ au métoclopramide constitue, une meilleure prophylaxie antiémétique que lorsqu'ils sont utilisés seuls, avec une diminution des effets secondaires dus au métoclopramide. L'association métoclopramide-corticoïdes peut aussi être efficace dans des protocoles moins émétogènes.

Pour les protocoles multidrogues, on respecte les règles suivantes: on part du médicament le plus émétisant, et l'addition d'un produit d'un même groupe ou de deux produits d'un groupe inférieur doit conduire à une prophylaxie comme pour le groupe supérieur (sauf pour les médicaments du groupe 1). L'échec thérapeutique

doit faire utiliser le traitement du pallier supérieur et la cure suivante sera commencée d'emblée avec la prophylaxie efficace de la cure précédente.

Ø Les traitements antiémétiques

Le traitement proposé selon les groupes (tableau n°11) est le suivant:

- groupe 1: aucun traitement antiémétique.
- groupe 2: alizapride per os à la dose de 1 mg/kg/dose, trois fois par jour, à commencer au moins 30 minutes avant la chimiothérapie, ou par voie intraveineuse continue à la dose de 1 à 2 mg /kg/j, après avoir fait un bolus d'une dose. On peut aussi utiliser, selon les mêmes modalités, le métoclopramide à la dose de 1 à 2 mg/kg/j.
- groupe 3 : alizapride par voie intraveineuse continue à la dose de 2 a 5 mg/kg/j, ou métoclopramide à la dose de 2 à 5 mg/kg/j. L'apparition d'un syndrome extrapyramidal avec le métoclopramide doit faire changer de médicament (alizapride ou dompéridone à la dose de 0.75 mg/kg/j).
- groupe 4: ondansetron par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/m²/dose, une fois par jour, 1 heure avant la chimiothérapie, en sachant qu'une fois les récepteurs saturés, l'augmentation des doses ou du nombre d'injections est inefficace. L'ondansetron utilisé seul est plus efficace que l'association neuroleptique-corticoïdes ; il peut être donné par voie orale, mais au moins 2 heures avant la chimiothérapie.
- groupe 5: associations médicamenteuses d'emblée.

En effet, l'ondansetron administré avec un neuroleptique (métopimazine ou métoclopramide) ou avec un corticoïde est plus efficace que lorsqu'il est donné seul.

Ø Les vomissements retardés

Ils surviennent entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour suivant la fin de la chimiothérapie. Ils sont très fréquents avec le cisplatine chez l'adulte (60 % des patients), mais

paraissent moins fréquents chez les enfants. Les antagonistes des récepteurs à la 5HT3 seuls ne sont pas plus efficaces qu'un placebo. En revanche, leur association avec la dexaméthasone ou l'association dexaméthasone-métoclopramide ont prouvé leur efficacité. L'utilisation des corticoïdes doit être brève (4 jours) en raison des risques d'une corticothérapie prolongée chez un malade en aplasie. En première intention, on doit surtout s'attacher à contrôler efficacement les vomissements aigus. Ce qui permet de diminuer la fréquence des vomissements retardés. En l'absence d'antécédents de vomissements retardés et si les vomissements aigus ont été bien contrôlés, on ne fera pas de prophylaxie systématique.

Ø Les vomissements anticipés

Ils surviennent chez 25 % des patients qui ont des cures répétées ou lors du traitement d'une rechute. Ils commencent dans les heures ou dans les jours précédant la chimiothérapie, et sont dus à un réflexe de type pavlovien déclenché par divers stimuli (gustatifs, auditifs, olfactifs, visuels), évoquant la première cure de chimiothérapie. Les facteurs de risque prédictifs sont: le sexe féminin, la susceptibilité au mal des transports, l'anxiété du patient, les perfusions prolongées d'anticancéreux, l'existence de nausées/vomissements lors de la première cure de chimiothérapie, la survenue après traitement de nausées et de vomissements modérés à sévères, une transpiration accrue et des sensations gustatives anormales pendant la cure, la sensation de vertiges et d'étourdissement après la cure avec des bouffées de chaleur, une sensation de faiblesse généralisée après la cure. La présence de quatre de ces signes doit faire redouter la survenue de vomissements anticipés lors de la répétition des cures de chimiothérapie, si bien qu'on peut définir des patients à risque et prévenir ces vomissements de façon ciblée. Le traitement repose sur les anxiolytiques et les conduites de réassurance. L'hypnose et les thérapies comportementales ont prouvé leur efficacité.

Tableau 11: Classification des chimiothérapies selon leur potentiel émétogène [50]

<p><u>Groupe 1 (moins de 10 %de nausées/vomissements)</u></p> <p>Bléomycine (Bleomycine®)</p> <p>Busulfan (Misulban®)</p> <p>Chlorambucil (Chlorarninophene®)</p> <p>2-chlorodeoxyadénosine</p> <p>Audarabine</p> <p>Hydroxyurée (Hydréa®)</p> <p>Méthotrexate< 50 mg/m2</p> <p>Moutarde pmnylalanine (orale)</p> <p>6-thioguanine oral (1Irioguanine!!)</p> <p>6-mercaptopurine oral (Purinéthol®)</p> <p>Vinorelbine (Navelbine®)</p> <p>Vincristine (Oncovin®)</p> <p>Vindésine (Eldésine®)</p> <p>Vinblastine (Velbé®)</p>	<p>Epirubicine (Epiadriamycine®)</p> <p>Ifosfamide (Holoxan®)</p> <p>Methotrexate de 250 à 1000 mg/m2</p> <p>Mitoxantrone (Novantrone®) < 15 mg/m2</p> <p>MéthylGAG</p> <p>Fotémustine (Muphoran®)</p>
<p><u>Groupe 2 (de 10 à 30 %de nausées/vomissements)</u></p> <p>Actinomycine D à 1S µg/kg (Lyovac Cosmegen®)</p> <p>Gemcitabine</p> <p>Asparginase (Kidrolase®, Erwinia®)</p> <p>5FU (Fluoro-Uracile) < 1g/m2</p> <p>Docetaxel (Taxotere®)</p> <p>Paclitaxel (Taxol®)</p> <p>Etoposide = VPI6 (Vépéside®)</p> <p>Méhotrexate de 50 à 250 mg/m2</p> <p>Mitomycine(Amétycine®)</p> <p>Amsacrine (Amsidine®)</p>	<p><u>Groupe 4 (de 60 à 90 % de nausées/vomissements)</u></p> <p>Actinomycine D à 1.5 mg/m2</p> <p>Melphalan</p> <p>Carboplatine doses conventionnelles (paraplatine®)</p> <p>Carmustine (BiCNU®) < 250 mg/m2</p> <p>Lomustine= CCNU (Bélustine®)</p> <p>Cisplatine (Cispatyl®) < 50 mg/m2</p> <p>Cyclophosphamide de 750 à 1500 mg/m2</p> <p>Cytarabine (Aracytine®) > 1 g/m2</p> <p>Doxorubicine, adriamycyne > 60 mg/m2</p> <p>Méthotrexate > 1000 mg/m2</p> <p>Irinotecan= CPTI 1 (Campto®)</p> <p>Procarbazine (Natulan®)</p>
<p><u>Groupe 3 (de 30 à 60 % de nausées/vomissements)</u></p> <p>Cyclophosphamide (Endoxan®) < 750 mg/m2</p> <p>Daunorubicine (cérubidine®)</p> <p>Doxorubicine (Adriblastine®) de 20 à 60 mg/m2</p> <p>Hexaméthylmélamine (Hexastat®)</p>	<p><u>Groupe 5 (90 % de nausées/vomissements)</u></p> <p>Thiotépa</p> <p>Carmustine (BiCNU®) > 250 mg/m2</p> <p>Cyclophosphamide> 1500 mg/m2</p> <p>Dacarbazine (Déticene®)</p> <p>Méchlorétamine (Caryolysine®)</p> <p>Carboplatine haute-dose</p> <p>Streptozoeine (Zanosar®)</p> <p>Cisplatine > 50 mg/m2</p> <p>Etoposide haute-dose</p>

Ø Les vomissements liés à la radiothérapie

Moins fréquents chez les enfants que chez les adultes, leur mécanisme est mal compris, mais la sérotonine paraît jouer un rôle majeur. L'irradiation abdominale a un effet cytotoxique sur les cellules entérochromaffines du tube digestif riches en sérotonine, et l'irradiation cérébrale aurait un effet direct sur le centre du vomissement. Leur intensité dépend de la dose délivrée, du fractionnement de l'irradiation, du site irradié et de sa surface. Les sites les plus émétogènes sont la partie supérieure de l'abdomen et le pelvis. Typiquement, les nausées et les vomissements surviennent lors de la 2^{ème} heure post radiothérapie. L'efficacité des antagonistes des récepteurs à la 5HT3 est démontrée dans les vomissements provoqués par l'irradiation de l'abdomen, du foie et du système nerveux central. Le traitement antiémétique est débuté après la première séance si elle provoque des nausées et/ou des vomissements. Pour les séances suivantes, le traitement sera donné avant le début de la séance. Il existe aussi des vomissements retardés avec la radiothérapie; on utilise en général l'ondansetron per os pendant 3 à 5 jours. Les corticoïdes sont utiles dans les vomissements liés à l'irradiation cérébrale, et peuvent entraîner un œdème cérébral. On les donne dès le 1^{er} jour de l'irradiation, à une dose de 1 à 2 mg/kg/j.

A retenir:

- Les nausées et vomissements représentent une complication majeure du traitement anticancéreux.
- Il y a plusieurs classes thérapeutiques dans le traitement des NV de l'enfant cancéreux.
- Les antagonistes des récepteurs à la 5HT3 constituent le traitement de choix des vomissements chimio-induits.
- Le traitement antiémétique doit être adapté au potentiel émétogène de la chimiothérapie et au moment de la survenue des NV.

2- Les mucites [14, 52]

2-1 Définition et description

La mucite est caractérisée par la destruction plus ou moins complète des épithéliums de recouvrement de la cavité buccale pouvant être responsable de complications graves. Les mucites représentent une complication fréquente chez l'enfant atteint de cancer, et sont secondaires soit à l'action directe du traitement anti-cancéreux (chimiothérapie ou radiothérapie) sur l'épithélium digestif, soit à une surinfection virale (Herpès simplex virus) ou mycotique (Candida) (figure n°11).



Figure 11: Mucite surinfectée d'une mycose

Service de pédiatrie, CHU Fès

Ø Délai d'apparition :

- Environ 1 semaine après la dernière chimiothérapie.
- Concomitante à la survenue de la neutropénie.

Ø Description et grades OMS :

- Atteinte préférentielle de la face interne des lèvres, des joues, du palais et de la face ventrale de la langue.
- Sur le plan sémiologique on distingue:

ü Les formes hautes caractérisées par:

- Douleurs
- Hypersalivation
- Dysphagie pouvant aller jusqu'à une impossibilité d'alimentation
- Dysphonie
- Obstruction des voies aériennes dans les formes très hémorragiques

ü Les formes diffuses caractérisées par :

- Diarrhées profuses
- Fissures anales

- Grades OMS: selon la gravité de la mucite, on distingue 4 grades :

Grade 1 : érythème et muqueuses sèches + alimentation normale

Grade 2 : vésicules, ulcérations minimales et érythème + peut absorber des aliments solides.

Grade 3 : ulcérations + dysphagie et ne peut absorber que des aliments liquides.

Grade 4 : nécrose et mucite diffuses + ne peut pas s'alimenter.

2-2 Complications

- Syndrome algique majeur.
- Surinfections par des bactéries surtout les BGN, Candida ou par le virus Herpès simplex.
- Dénutrition.
- Troubles électrolytiques en cas de diarrhée importante.

2-3 Facteurs favorisants

Ø Le type de médicament anticancéreux

La toxicité est fonction des drogues utilisées, leur posologie, leur durée de perfusion et leur association. Les principaux médicaments potentiellement toxiques sur les muqueuses sont: Cytarabine, Chlorétamine, Etoposide, Méthotrexate, Vincristine, Doxorubicine, Daunorubicine, Idarubicine, Mercaptopurine, Vinblastine, Busulfan, Melphalan, Cyclophosphamide, Epirubicine, Melphalan.

Ce sont essentiellement les protocoles de prise en charge des lymphomes de Burkitt, des LAL à risque élevé et des sarcomes. L'incidence de la toxicité sur la muqueuse buccale de la plupart des conditionnements pour greffe de moelle ou cellules souches périphériques est de 90%.

Ø Le type de maladie maligne: les patients atteints d'hémopathies malignes sont 3 fois plus sujets aux mucites que les patients présentant des tumeurs solides.

Ø L'âge: les sujets jeunes sont particulièrement exposés aux mucites.

Ø L'état bucco-dentaire : un mauvais état bucco-dentaire favorise la survenue de mucites et leur surinfection.

Ø L'association avec une radiothérapie.

Ø Sérologie HSV1 (IgG positifs): réactivation possible.

2-4 Traitement

A-Préventif

Il n'y a pas de traitement curatif des mucites mais une prophylaxie de leurs complications à faire :

- Maintenir un état nutritionnel satisfaisant des patients.
- Soins bucco-dentaires avant toute chimiothérapie et brossage des dents après chaque repas avec une brosse souple.
- Eviter les surinfections par :
 - Soins de bouche prophylactiques 3 à 4 fois par jour après les repas par une solution magistrale : à conserver 3 jours à l'abri de la lumière.
 - Pour les moins de 6 ans : Bicarbonate de sodium (14 p 1000) 375 ml + 1 flacon de MYCOSTATINE®
 - Pour les plus de 6 ans : Bicarbonate de sodium (14 p 1000) 300 ml + 1 flacon de MYCOSTATINE® + 75 ml d'ELUDRIL®
 - Prophylaxie Herpès simplex virus.

B- Curatif

La prise en charge des mucites reste actuellement essentiellement symptomatique :

B-1 - Traitement énergique de la douleur

Où les morphiniques ont d'emblée leur place.

a) Mucites grade II

<20kg: Sirop de Morphine, (10mg/5ml, 100mg/5ml, 20mg/5ml et 30 mg/5ml) à la dose de 1mg/kg/j répartis en 6 prises, avant repas et/ou soins de bouche.

>20kg: Morphine LP+LI

Moscantin® : 1 mg/kg/j en 1 à 2 prises

Skénan LP®: 0.5 mg/kg/j en 2 prises

Actiskénan®: 0.5 mg/kg/j en 6 prises, si EVA>3/10.

* NB: si + de 4 interdoses/j, monter la dose LP de 50%.

b) Mucites grade IV

Analgésie auto-contrôlée de Morphine

Traitement d'attaque: 1mg/kg/j

0.5 mg/kg/j en débit continu

0.5 mg/kg/j en bolus

c) Co analgésie

- Paracétamol si possible.
- RIVOTRIL® (0.1mg/goutte), solution buvable 2.5 mg/ml, à débiter 24h après
- la morphine de 0.05 à 0.1mg/kg/j en fonction de la tolérance et en 3 prises
- La Kétamine® sera discutée au cas par cas.

B-2-Traitement de toute surinfection.

- Bains de bouche: avec la solution associant Amphotéricine B, solution de bicarbonate et xylocaine (solution ABX)
- Traitement antiviral oral ou IV: Acyclovir à 250-600 mg/m² en 5 prises/jour.

A retenir:

-Les mucites représentent une complication fréquente chez l'enfant cancéreux.

-Les mucites représentent une porte d'entrée à des infections systémiques pouvant être redoutables chez l'enfant neutropénique.

-Le traitement des mucites est d'abord préventif reposant sur des mesures d'hygiène bucco-dentaire.

XI- Les cystites [52, 53]

1-Cystite chimio-induite

Il s'agit essentiellement de cystite hémorragique stérile. Celle-ci est due principalement à l'utilisation du cyclophosphamide. Elle a également été décrite avec l'ifosfamide. Cette toxicité est rare, du fait de l'utilisation fréquente de corticoïdes en association avec le cyclophosphamide. Ceux-ci, par la diurèse importante qu'ils entraînent, permettent d'éviter le plus souvent cet effet secondaire.

Sur le plan clinique, la toxicité vésicale se manifeste par une hématurie et une dysurie. 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. Dans le cas de la cystite induite par l'agent alkylant, un ECBU est toujours négatif.

Ø Prévention

- Hyperhydratation agressive: obtenir une diurèse d'au moins 200 ml/h
- Irrigation vésicale: à raison de 1L de NaCl 0.9 % par heure via une sonde urinaire à 3 voies jusqu'à 24h après la fin de traitement
- 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 faisant 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.

Ø Traitement

- Corriger les éventuels troubles de coagulation
- Lavage vésical
- Diurèse forcée
- Reprise Mesna
- Cautérisation par voie cytoscopique, coagulation par instillation
de formol ou de solution à 1% d'alun
- En dernier recours: envisager cystectomie

2-Cystite radique [54]

L'atteinte tardive de la vessie se manifeste sous quatre formes essentielles : la cystite radique, les hématuries vésicales, les fistules vésico-vaginales et les rétractions vésicales.

Il est généralement admis que la cystite radique se développe après 6 mois. La médiane d'apparition des complications est de 13 à 20 mois. La cystite radique se manifeste par des signes d'irritation vésicale (douleur hypogastrique, pollakiurie, impériosités) et par des hématuries. L'uroculture est le plus souvent négative. L'examen clinique est rassurant. L'urographie intraveineuse montre une vessie inflammatoire. La cystoscopie révèle typiquement une muqueuse dépolie, jaunâtre, parsemée de télangiectasies hémorragiques, parfois des ulcérations torpides à bords boursoufflés. Le recours à la biopsie vésicale sous anesthésie générale doit être limité aux seules formes faisant craindre une évolution néoplasique (risque d'hémorragie et de fistules). Le traitement de ces cystites, difficile et long, repose sur des médicaments symptomatiques. Les hématuries sont d'abondance variable,

modérées, de type vésical c'est-à-dire terminales ou abondantes, totales avec caillots.

Elles peuvent survenir isolément. Lorsqu'elles sont peu abondantes, ce qui est le plus fréquent, il vaut mieux ne pas les traiter localement (éviter les biopsies). En cas de caillots ou d'hémorragies abondantes, on est amené à tenter d'arrêter le saignement en décaillotant la vessie et en la lavant avec des solutions glacées. On peut également coaguler à la demande les zones hémorragiques. Mais l'atteinte est souvent diffuse. Dans les formes graves, le traitement repose sur la dérivation urinaire avec formolisation de la vessie ou la cystectomie d'hémostase. L'embolisation artérielle peut parfois éviter d'en arriver à ces extrémités. La rétraction vésicale survient quelques années après la radiothérapie externe. Elle provoque une gêne fonctionnelle intolérable (douleurs hypogastriques, mictions impérieuses et douloureuses toutes les demi-heures, voire plus fréquentes, notamment la nuit, incontinence) et par le retentissement sur le haut appareil qui aboutit à une insuffisance rénale. La capacité vésicale est alors réduite à moins de 50 cm³.

Le diagnostic est fait facilement sur les données de l'urographie intraveineuse. L'examen clinique montre souvent un petit bassin gelé. La cystoscopie confirme la diminution de la capacité vésicale. La muqueuse est jaunâtre, dépolie, saignant au contact, avec des zones d'œdème et de cystite pseudo-tumorale. Un agrandissement vésical par un greffon intestinal avec réimplantation des uretères est souvent difficile dans ce petit bassin irradié. La dérivation trans-intestinale paraît raisonnable si la gêne fonctionnelle devient intolérable ou l'insuffisance rénale préoccupante.

A retenir:

-La cystite chimio-induite est une cystite hémorragique stérile, elle est due principalement à l'utilisation du cyclophosphamide.

-Le traitement préventif et curatif de la cystite hémorragique repose sur une bonne hydratation.

-Le mesna doit être prescrit en cas de chimiothérapie cytotoxique.

-La cystite radique est une complication tardive, son traitement est difficile et long.

XII- Les complications cardiaques [52, 53, 55, 56]

Outre leur action anti-tumorale, les anticancéreux exercent des effets secondaires sur les tissus sains de l'organisme. Si certains effets délétères sont communs à la plupart des antimétabolites (nausées, vomissements, aplasie médullaire, alopecie. . .), les effets indésirables au niveau cardiaque sont surtout l'apanage de quelques agents, notamment les anthracyclines.

Depuis leur introduction en thérapeutique à la fin des années 1960, les anthracyclines ont été utilisées avec succès dans le traitement de diverses hémopathies et tumeurs solides. Leur usage est toutefois limité par une toxicité cardiaque très tôt reconnue, et dont le corollaire est un risque d'insuffisance cardiaque (IC). Le problème est d'importance compte tenu du nombre croissant de sujets ayant survécu à des cancers traités par les anthracyclines.

On conçoit donc l'intérêt du bilan cardiologique dont l'objectif est la recherche d'une dysfonction myocardique: chez des sujets en cours de chimiothérapie par un suivi régulier visant à éviter l'aggravation de dommages myocardiques ou bien à distance du traitement pour assurer une prise en charge spécialisée aussi optimale que possible, soit enfin, dans le cadre d'études cliniques des nouveaux analogues des anthracyclines, la surveillance régulière de la fonction cardiaque étant alors une impérieuse nécessité.

1-Les antracyclines

1-1 Manifestations de la toxicité cardiaque des anthracyclines

Les manifestations cardiaques toxiques liées aux anthracyclines sont variables (tableau n°12): les anomalies électrocardiographiques asymptomatiques, hypotension artérielle modérée, arythmies, myocardite, péricardite, syndrome coronarien aigu, insuffisance cardiaque congestive et aspect de cardiomyopathie

chronique. Cette toxicité peut être aiguë ou chronique. La forme aiguë survient pendant l'administration même du produit, dans les heures ou encore durant la première semaine qui la suivent. Elle n'est pas rare (fréquence de l'ordre de 40 %). Toutefois, l'incidence d'une toxicité aiguë symptomatique demeure actuellement faible (aux alentours de 1 % à peine). Il s'agit pour l'essentiel de manifestations transitoires de symptômes suggérant une insuffisance cardiaque.

Hormis la tachycardie sinusale, souvent enregistrée et qui pourrait correspondre à un dysfonctionnement du système nerveux autonome, les manifestations électrocardiographiques (arythmies supraventriculaires, bas voltage du QRS, anomalies non spécifiques de ST-T, extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, allongement de QT) sont rares. Les symptômes s'amendent avec l'interruption du traitement et ne semblent imputables ni à la dose ni au schéma d'administration. Cette forme clinique ne reconnaît aucun autre facteur de risque favorisant et ne constitue pas une indication à l'arrêt du traitement. La forme chronique est la plus importante. Elle se présente comme une myocardiopathie dégénérative dose-dépendante et qui peut aboutir à une insuffisance cardiaque congestive.

Cette toxicité cardiaque chronique peut survenir assez rapidement, dans l'année suivant l'arrêt du traitement, ou au-delà de la première année. La fonction cardiaque commence à se détériorer, associée à une perte de cardiomyocytes, conduisant à la réduction de l'épaisseur pariétale ventriculaire gauche et à la dilatation progressive de la cavité ventriculaire gauche. Les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques: insuffisance ventriculaire gauche ou biventriculaire. Il peut encore s'agir de dysfonction systolique asymptomatique documentée par l'échocardiographie-Doppler de diminution de la capacité d'effort, ou encore d'anomalies de la masse cardiaque qui semblent plus prononcées chez les sujets

traités dans la première enfance, suggérant un effet négatif du traitement sur la croissance myocardique. En règle, les anomalies sont d'autant plus évidentes que le délai depuis l'interruption du traitement est long et après la sixième année, 2/3 des sujets ont une structure ou une fonction cardiaque anormale. Selon les séries, la mortalité des patients qui ont des signes d'IC oscille entre 25 et 60 %. La survie est moindre lorsque cette toxicité cardiaque se manifeste dans le mois suivant la fin du traitement.

Tableau 12: Manifestations toxiques liées à l'usage des anthracyclines [55]

Anthracyclines	Insuffisance cardiaque congestive	Cardiomyopathie	Myocardopéricardite	Arrhymies ventriculaires	Modifications ECG	Dose Max.
Doxorubicine	+++	+++	+	+	++	450-550
Daunorubicine (Cerubidine [®] , Daunoxome [®])	+++	+++	++	+	++	
Épirubicine	++	++				900
Idarubicine (Zavedos [®])	++	++				120
Ésorubicine	++	++				

+ = rare ou sans traduction clinique.

++ = assez fréquente ou dont la traduction clinique est modeste.

+++ = très fréquente ou cliniquement significative.

ECG : électrocardiographiques ; Dose Max : dose maximale (mg/m²).

1-2 Détection de la toxicité cardiaque chronique des anthracyclines

L'importance de ce suivi est évidente pendant et après le traitement par anthracyclines. Des recommandations basées sur des preuves font cruellement défaut. De ce fait, le suivi sous traitement, la fréquence de sa réalisation et les techniques utilisées varient énormément dans les protocoles de recherche et dans la pratique. Ce suivi précis est dominé surtout par l'échocardiographie. Plusieurs méthodes sont disponibles pour tenter de déceler les anomalies cardiaques induites par les anthracyclines mais avec des performances très variables.

1-3-Prévention et traitement de la toxicité cardiaque chronique des anthracyclines

La meilleure prise en charge de tels patients consiste en la prévention de l'atteinte cardiaque. Ceci est au mieux réalisé en cours de traitement par anthracycline. Diverses approches ont été tentées avec des résultats contrastés. Actuellement, les résultats les plus intéressants du moins chez l'enfant, sont ceux obtenus avec le dexrazoxane (Cardioxane®), chélateur intracellulaire du fer.

Le traitement de la cardiopathie toxique en tant que telle repose sur les mêmes principes que celui des insuffisances cardiaques « classiques »: les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone. Le pronostic péjoratif attaché à la cardiopathie toxique aux anthracyclines s'est amélioré grâce à l'utilisation de ces classes thérapeutiques. À l'heure actuelle, la majorité de ces patients peut être stabilisée par un traitement médical.

L'utilisation d'hormone de croissance a pu être proposée dans la mesure où elle peut maintenir une masse ventriculaire gauche adéquate, mais n'influence pas l'évolution de la dysfonction progressive du VG.

Enfin, comme dans la prise en charge habituelle de l'insuffisant cardiaque, on insiste sur l'éducation thérapeutique, la diététique avec un régime à teneur contrôlée en sodium, la lutte contre l'obésité et les facteurs de risque cardiovasculaire en général et la réadaptation.

2-Autres drogues cardiotoxiques

2-1 Cyclophosphamide

Des cas de pancardite ont été rapportés avec de hautes doses de cyclophosphamide (120 à 240 mg/kg). Ils sont caractérisés par une décompensation cardiaque globale apparaissant 7 à 9 jours après le traitement et s'améliorant classiquement en 3 semaines. Néanmoins, des cas d'évolution fatale ont été rapportés. Les facteurs de risque actuellement identifiés sont: l'existence d'un traitement antérieur par antracycline ainsi qu'une fraction d'éjection ventriculaire isotopique <50% avant cyclophosphamide.

2-2 Amsacrine

Des troubles du rythme ventriculaires peuvent survenir en cours d'administration. Ceux-ci sont favorisés par des troubles hydroélectrolytiques associés qui doivent être corrigés avant l'administration de l'amsacrine (hypokaliémie et hypomagnésémie). Une dose totale de 1000 mg/m² semble ne pas devoir être dépassée.

2-3 Vincristine et vinblastine

De rares cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés lors de l'utilisation de ces médicaments.

2-4 Interféron

Deux types de cardiomyopathies ont été décrits : les cardiomyopathies ischémiques et les myocardiopathies avec fibrose inflammatoire du myocarde pouvant régresser à l'arrêt du traitement. Il n'a pas été identifié de lien entre la dose d'interféron reçue et le risque de survenue d'une complication cardiaque. En ce qui concerne les complications ischémiques, des antécédents ischémiques doivent faire déconseiller l'utilisation de l'interféron.

A retenir:

- les complications cardiaques de la chimiothérapie sont l'apanage de quelques agents anticancéreux, notamment les anthracyclines.
- L'intérêt du bilan cardiologique dans l'évaluation de la fonction myocardique.
- Deux types de cardiotoxicité sont distingués: aigue, classiquement bénigne et cumulative, dose-dépendante pouvant avoir un pronostic sombre.

XIII- Les complications hépatiques [52, 53, 57, 58]

La spécificité de la plupart des médicaments anticancéreux est faible. Cela explique leur toxicité importante comparée à celle des autres médicaments notamment sur le foie non tumoral. Les principales lésions induites par la chimiothérapie sont la stéatose hépatique fréquemment observée après administration de 5-FU seul ou en association avec l'Irinotecan, et les lésions vasculaires liées à l'Oxaliplatine.

On distingue les lésions hépatiques par atteinte hépatocytaire et par atteinte vasculaire.

1-Par atteinte hépatocytaire

-Les hépatites médicamenteuses: sont caractérisées par l'amélioration des lésions après l'arrêt du médicament. Les drogues les plus fréquemment responsables de cytolyse hépatique sont le 6-mercaptopurine, la cytarabine, le BCNU et l'interféron. Le Méthotrexate peut donner, aux doses conventionnelles comme lors des hautes doses, une cytolysse modérée n'imposant pas l'arrêt de médicament.

-les fibroses hépatiques: sont observées chez les patients traités par le Méthotrexate de façon prolongée. Cette hépatotoxicité croît avec le temps et la dose totale, elle peut régresser à l'arrêt du traitement.

-la stéatose hépatique et l'inhibition de la synthèse hépatique de nombreuses protéines dont plusieurs impliquées dans la coagulation, sont essentiellement secondaires à l'asparaginase. L'inhibition du fibrinogène est au premier plan, mais d'autres facteurs impliqués dans la coagulation sont touchés (prothrombine, protéine C, protéine S, antithrombine III, plasminogène, facteurs V, VII et X) responsables de complications thrombotiques des gros vaisseaux plutôt

que des complications hémorragiques. Un taux sérique de fibrinogène < 0.8 g/l interdit l'administration d'asparaginase et doit faire proposer une substitution par fibrinogène, antithrombine III, pour obtenir un taux de fibrinogène > 0.8 g/l.

2-Par atteinte vasculaire

Les lésions vasculaires induites par la chimiothérapie peuvent être responsables de tableaux variés :

§ La thrombose des veines sus-hépatiques: secondaires à une polychimiothérapie associant doxorubicine poisons du fuseau ou antimétabolites (vincristine, vinblastine) et dacarbazine.

§ La maladie veino-occlusive hépatique ou syndrome d'obstruction sinusoidale :

Ø Les mécanismes de constitution

Le terme classique de maladie veino-occlusive (MVO) a été initialement utilisé pour désigner un syndrome hépatique correspondant à un aspect histologique de fibrose obturante, par un mécanisme non thrombotique des veinules hépatiques après ingestion de certains toxiques. Il a par la suite été relié à un syndrome clinique associant hépatomégalie douloureuse, ictère et prise de poids survenant après un traitement myéloablatif. Il est désormais remplacé par le terme de syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS). En effet, l'atteinte initiale siège au niveau des sinusoides du foie plutôt qu'au niveau des veinules hépatiques. Les cellules endothéliales des sinusoides, plus sensibles à la toxicité des conditionnements que les hépatocytes, s'altèrent avec une perte de leur fenêtrage. Des ouvertures apparaissent au sein de l'endothélium, entraînant une extravasation des hématies vers l'espace de Disse. Les débris cellulaires sont responsables de l'obstruction de la lumière des sinusoides.

Ø Les médicaments impliqués

Le médicament le plus impliqué est le cyclophosphamide. Son métabolisme est très variable selon les patients. Une production en excès de métabolites toxiques (notamment l'acroléine) favoriserait le développement de SOS. Certains auteurs incriminent également le busulfan qui pourrait être impliqué en agissant sur le métabolisme du cyclophosphamide auquel il est parfois associé.

Ø Les symptômes

Les symptômes débutent classiquement dans les deux premières semaines après la réinjection mais peuvent être plus tardifs notamment en cas d'utilisation du busulfan. La triade clinique associe une hyperbilirubinémie, une rétention hydrosodée responsable d'une prise de poids rapide (supérieure à 5 %) et une hépatomégalie douloureuse. D'autres symptômes peuvent être observés tels que l'ascite, l'inefficacité transfusionnelle des plaquettes et à un stade plus avancé une encéphalopathie. Une élévation des transaminases est habituelle mais un taux très élevé serait de mauvais pronostic.

Ø Les données paracliniques

Bien que les modifications morphologiques retrouvées par l'imagerie soient tardives et non spécifiques, l'échographie, le scanner et l'imagerie par résonance magnétique permettent d'éliminer certains diagnostics différentiels et confirment l'hépatomégalie, l'ascite, voire une splénomégalie, signes indirects du SOS. La biopsie hépatique, seul outil diagnostique de certitude.

Ø L'évolution

Dans la majorité des cas les symptômes régressent en deux à trois semaines sous traitement symptomatique. Ailleurs, l'évolution peut se faire vers une défaillance multiviscérale. Les atteintes les plus fréquentes sont rénale (syndrome hépatorénal) et pulmonaire (maladie veino-occlusive pulmonaire, pneumopathie interstitielle et hémorragie). Il peut également survenir des hémorragies digestives et une insuffisance cardiaque. Il n'existe pas de classification pronostique réellement utile en pratique.

Ø Traitement

Les traitements spécifiques sont à ce jour incomplètement satisfaisant et se classent en deux catégories :

- le traitement thrombolytique: l'association d'héparine à dose isocoagulante et d'activateur tissulaire du plasminogène permet la réduction de moitié du taux de bilirubinémie en dix jours dans 30 % des cas mais avec un risque hémorragique non négligeable.
- le défibrotide est un polydésoxyribonucléotide simple brin avec des propriétés anti-ischémique, antithrombotique et thrombolytique. Une résolution complète des symptômes a été observée dans 30–60 % des SOS modérés ou sévères avec une toxicité jugée acceptable.
- La prise en charge de SOS gravissimes varie selon les auteurs entre des mesures purement palliatives jusqu'à la greffe hépatique. Un shunt portosystémique transjugulaire intrahépatique a également été proposé dans des rares cas.

A retenir:

-Les principales lésions hépatiques induites par la chimiothérapie sont la stéatose hépatique et les lésions vasculaires.

-Un taux sérique de fibrinogène <0.8 g/l interdit l'administration d'asparaginase et doit faire proposer une substitution par fibrinogène, antithrombine III, pour obtenir un taux de fibrinogène >0.8 g/l.

XIV- Les complications neurologiques [52, 53, 59, 60]

Les complications neurologiques sont assez fréquentes chez les enfants en cours de traitement pour un cancer. L'incidence exacte est difficile à estimer. En dehors de l'atteinte cérébelleuse liée à l'aracytine, les signes cliniques révélateurs d'une toxicité neurologique des médicaments chimiothérapeutiques sont peu spécifiques : troubles de la conscience, convulsions, anomalie du comportement, déficit moteur. Le tableau n°13 résume les grands syndromes neurologiques observés en rapport avec chaque médicament. Un score de neurotoxicité a été développé pour évaluer l'importance du retentissement de ces médicaments sur le système nerveux central (SNC). Quelle que soit l'étiologie suspectée, la première urgence devant une anomalie neurologique est d'éliminer un trouble métabolique. En effet, ces médicaments s'administrent avec une hyperhydratation (3l/m²/j), certains sont néphrotoxiques, d'autres anomalies métaboliques sont possibles (diabète).

1-Neurotoxicité des anticancéreux

Les complications neurologiques de la chimiothérapie sont fréquentes et la richesse de leurs expressions cliniques témoigne de la diversité de la topographie de leur toxicité potentielle sur l'ensemble du système nerveux. Les manifestations cliniques rencontrées peuvent alors diversement associer: coma, encéphalopathies aiguës, troubles de l'humeur et du comportement, céphalées, crises convulsives, états pseudo démentiels, troubles visuels, cécité corticale, myélopathie, syndromes extrapyramidaux, syndrome méningé, et neuropathies périphériques.

Tableau 13: Principaux tableaux neurologiques occasionnés par les Chimiothérapies [60]

Principaux tableaux neurologiques occasionnés par les chimiothérapies		
Tableaux neurologiques	Chimiothérapies	Modes d'administration [#]
Encéphalopathie aiguë	Ifosfamide–Holoxan [®]	IV
	Aracytine–Cytarabine [®]	IV HD
	méthotrexate	IV
Atteinte cérébelleuse	Aracytine–Cytarabine [®]	IV HD
	Ifosfamide–Holoxan [®]	IV
Convulsions	Carboplatine	IV – IA
	Aracytine–Cytarabine [®]	IV HD
	Ifosfamide–Holoxan [®]	IV
	Busulfan	IV HD
Cécité corticale	Carboplatine	IV
Arachnoïdite aiguë	Méthotrexate	IT
	Aracytine	IT
Encéphalomyélite aiguë	Méthotrexate	IT
	Aracytine	IT
	Thiotépa	IT
Leuco-encéphalopathie progressive	Méthotrexate	IV/IT
Encéphalopathie métabolique :		
<i>Siadh</i> :	Oncovin–Vincristine [®] ,	IV
	Ifosfamide–	
	Holoxan [®] , cyclo-	IV
	phosphamide–Endoxan [®]	
<i>Tubulopathie</i> :	Holoxan [®] , cysplatine	IV
<i>Diabète</i> :	L-asparaginase	IV
Thromboses/hémorragies cérébrales	L-asparaginase :	IV
	Kidrolase [®] , Erwiniase [®]	

Les atteintes périphériques représentent la majorité des atteintes neurologiques liées à la toxicité des chimiothérapies. Elles font suite à une atteinte directe axonale ou par démyélinisation. Toutes les fibres nerveuses sont susceptibles d'être atteintes: sensitives, motrices mais également végétatives. L'atteinte centrale est moins fréquente et théoriquement peu probable en raison du poids moléculaire des substances utilisées qui empêche le passage de la barrière hémato-méningée. Les doses utilisées et les modalités de leurs administrations rendent compte de leurs mécanismes de toxicité effectivement observée. Ainsi, par exemple, l'administration intrathécale ou intracérébrale directe est associée à la survenue d'une méningite aseptique chez 10 à 50 % des patients, se manifestant alors par un syndrome méningé fébrile dans 60 % des cas, et résolutif dans les 72 heures après l'injection.

Une autre des expressions fréquemment rencontrée de toxicité de la chimiothérapie est l'encéphalopathie postérieure réversible (PRES). Ce syndrome radio clinique est caractérisé par des troubles neurologiques d'apparition brutale (confusion, crise convulsive ou état de mal épileptique, céphalées, troubles visuels, nausées et vomissements) associés à des anomalies de l'imagerie cérébrale qui sont le mieux identifiées à l'aide d'une IRM. Dans sa forme typique on observe à l'IRM des anomalies de signal bilatérales et symétriques de la substance blanche, localisées dans les régions postérieures pariéto-occipitales. Les zones corticales peuvent occasionnellement être impliquées. Moins souvent, les lobes frontaux, temporaux ou la région de la fosse postérieure peuvent être affectés. Les séquences en T2 pondéré et FLAIR montrent un hypersignal alors que les séquences en diffusion sont normales. De nombreux agents et substances cytotoxiques ont pu être incriminés. Le Tableau n°14 rapporte le spectre des complications neurologiques centrales et périphériques avec les molécules de chimiothérapie habituellement utilisées.

2-Neurotoxicité liée à la radiothérapie

La radiothérapie joue également un rôle important dans l'arsenal thérapeutique de prise en charge des patients d'oncohématologie. Son utilisation est associée à des complications cérébrales spécifiques qu'il est important de connaître car potentiellement fatales. Des atteintes médullaires et périphériques sont également possibles. Les effets cérébraux attendus d'une irradiation cérébrale évoluent schématiquement en trois phases:

-La phase aiguë (premières semaines suivant l'irradiation) est marquée par des manifestations aiguës et réversibles qui sont imputées à une aggravation de l'œdème cérébral. On observe ainsi l'apparition de céphalées, nausées, vomissements, somnolence, voire une aggravation de la symptomatologie neurologique préexistante.

-La phase subaiguë (au-delà du premier mois et typiquement jusqu'à six mois après le début de l'irradiation) est marquée par l'apparition d'une encéphalopathie dont l'origine est rapportée à des lésions diffuses de démyélinisation. Les manifestations alors observées associent céphalées, somnolence, fatigabilité et aggravation de déficits préexistants.

-La phase tardive (au-delà du sixième mois après le début de l'irradiation) est marquée par des manifestations cliniques variables dont les effets sont liés à des lésions habituellement à type de démyélinisation et/ou vasculaires aboutissant au maximum à une nécrose cérébrale. La symptomatologie observée dépend alors de la localisation de l'atteinte. Ainsi, les lésions de nécrose focale se manifestent habituellement par des signes en rapport avec une hypertension intracrânienne ou par des crises convulsives. Lorsque l'atteinte concerne la substance blanche on observe des troubles de mémoire et un syndrome démentiel parfois marqué. Enfin, lors d'une atteinte à type de leuco-encéphalopathie il peut s'associer une ataxie, une confusion, une dysarthrie, des crises convulsives et au maximum un syndrome

démontiel d'intensité variable. Il est admis qu'une dose maximale d'irradiation de 50 Gy en cas d'irradiation totale, ou de 60 Gy en cas d'irradiation focale est associée à un risque de nécrose inférieure à 5 % à cinq ans, si ces irradiations ont été fractionnées, c'est-à-dire réalisées à raison d'une dose inférieure à 2 Gy par séance d'irradiation.

L'irradiation cérébrale peut également être responsable d'anomalies vasculaires à type sténose artérielle intracrânienne, thrombose carotidienne interne, état lacunaire, rupture carotidienne interne, anévrismes artériels intracrâniens, angiomes caverneux, malformations vasculaires cryptiques.

Le principal diagnostic différentiel des lésions induites par la radiothérapie est représenté par l'évolution locale de la tumeur elle-même. Le diagnostic positif peut alors s'avérer extrêmement difficile à mettre en évidence. La réalisation d'un PET-scan ou d'une spectro-IRM peuvent aider à différencier ces deux hypothèses, les lésions de radionécroses étant typiquement « froides » et donc non rehaussées par les marqueurs radioactifs du métabolisme injectés. Dans ce cas, la certitude diagnostique repose sur l'analyse anatomopathologique et seule une biopsie cérébrale stéréotaxique permettra alors d'éliminer une progression tumorale.

Les irradiations médullaires peuvent être responsables d'une neuropathie motrice post-radique, le plus souvent de topographie lombosacrée qui associe fonte et faiblesse musculaire, aréflexie et des troubles sphinctériens. Ces lésions se développent dans les deux à huit mois suivant l'irradiation. Les atteintes périphériques liées aux radiations affectent principalement les plexus brachial et lombaire dont les manifestations cliniques se révèlent dans les cinq mois à cinq ans après l'irradiation. Il est également important de retenir les nombreuses complications iatrogènes potentielles des traitements psychotropes et antalgiques que reçoivent habituellement ces patients. En absence de contre-indication,

l'injection d'antidotes tels que la naloxone ou le flumazénil permettront alors de redresser le diagnostic.

Tableau 14: Les complications neurologiques centrales et périphériques des anticancéreux [60].

Classe	Agent	Effets secondaires neurologiques
Alkylants	Cisplatine	Neuropathie périphérique, neuropathie dysautonomique, signe de Lhermitte, encéphalopathie, névrite optique, cécité corticale, PRES, céphalées, myélopathie
	Carboplatine	Neuropathie périphérique, névrite optique, PRES, encéphalopathie, crises convulsives, cécité corticale
	Oxaliplatine	Neuropathie périphérique, altération du champ visuel, PRES
	Ifosfamide	Encéphalopathie, crises convulsives, coma, neuropathie périphérique, syndrome extrapyramidal, syndrome cérébelleux
	Cytarabine	Syndrome cérébelleux, crises convulsives, encéphalopathie, neuropathie périphérique, syndrome démentiel, méningite aseptique
	Carbustine	Encéphalopathie
	Busulfan	Crises convulsives
	Chlorambucil	Crises convulsives, encéphalopathie
	Cyclophosphamide	Encéphalopathie, troubles visuels, crises convulsives
	Temozolomide	Céphalées
	Thiotépa	Méningite aseptique, myélopathie, encéphalopathie, myélopathie
Antimétabolites	Méthotrexate	Méningite aseptique, encéphalopathie, myélopathie si intrathécal, crises convulsives, syndrome démentiel, PRES, céphalées, cécité corticale
	5-Fluorouracil	Syndrome cérébelleux, encéphalopathie, crises convulsives, syndrome extrapyramidal
	Capecitabine	Confusion
	Hydroxyurée	Céphalées, encéphalopathie, crises convulsives
	Ciadrabine	Confusion, Céphalées, neuropathie périphérique, tétraparésie
	Fludarabine	Céphalées, confusion, paresthésies, syndrome démentiel, cécité corticale, crises convulsives, coma, encéphalopathie
	Gemcitabine	Somnolence, paresthésies, PRES
	Cytarabine	Encéphalopathie, myélopathie, crises convulsives, céphalées, syndrome cérébelleux
Inhibiteurs de la topo-Isomérase	Topotecan	Céphalées, paresthésies
	Irinotecan hydrochloride	Encéphalopathie, PRES
	Etoposide	Neuropathie axonale sensitive/motrice, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie, céphalées, crises convulsives
Alcaloïdes végétaux	Paclitaxel	Neuropathie périphérique, encéphalopathie
	Docétaxel	Neuropathie périphérique, myélopathie, signe de Lhermitte
	Vincristine	Neuropathie périphérique, neuropathie dysautonomique, ataxie, céphalées, crises convulsives, cécité corticale, PRES, syndrome extrapyramidal
	Vinblastine	Neuropathie périphérique, ataxie, diplopie
	l-asparaginase Thalidomide	Encéphalopathie, crises convulsives, céphalées Somnolence, neuropathie périphérique, céphalées, tremblements, encéphalopathie, crises convulsives, syndrome cérébelleux

Tableau 14 (suite): Les complications neurologiques centrales et périphériques des anticancéreux [60].

Classe	Agent	Effets secondaires neurologiques
	Corticoïdes Tamoxifène	Tremblements, troubles visuels
Inhibiteur ADN polymérase	Suramin	Neuropathie axonale sensitivomotrice, syndrome Guillain-Barré, encéphalopathie, céphalées
AC monoclonal anti-CD20	Rituximab	Céphalées, paresthésies, PRES
AC monoclonal anti-ErbB2	Trastuzumab	Céphalées, paresthésies
AC monoclonal anti-CD33	Gentuzumab	Céphalées
Inhibiteur des tyrosine kinase	Imatinib	Céphalées, confusion
Cytokines immunomodulatrices	Interferon-alfa	Encéphalopathie, PRES, céphalées, crises convulsives, syndrome démentiel, myéopathie, syndrome extrapyramidal
	Interleukin-2	Encéphalopathie, PRES, céphalées, crises convulsives, syndrome démentiel, cécité corticale, syndrome cérébelleux
Anti angiogéniques	Bévacizumab	Encéphalopathie, PRES
	Sunitinib	Encéphalopathie, PRES
	RAF kinase Inhibitor BAY 43-9006	Encéphalopathie, PRES
Immunoglobulines intraveineuses		Encéphalopathie, PRES
Globulines anti-lymphocyte		Encéphalopathie, PRES
Agents immunosuppresseurs	Cyclosporine A	Encéphalopathie, PRES
	Tacrolimus (FK 506)	Encéphalopathie, PRES
	Sirolimus	Encéphalopathie, PRES
	Corticothérapie forte dose	Encéphalopathie, PRES, céphalées, myéopathie
Facteurs de croissance hématopoïétiques		Encéphalopathie, PRES, crises convulsives, cécité corticale
Antibiotiques antitumoraux	Mitomycine C	Encéphalopathie
	Doxorubicine	Encéphalopathie, myéopathie, méningite aseptique
Erythropoïétine		Crises convulsives, PRES, cécité corticale

PRES: *posterior reversible encephalopathy syndrome*.

A retenir:

- Les complications neurologiques sont assez fréquentes chez les enfants en cours de traitement pour un cancer.
- La première urgence devant une anomalie neurologique est d'éliminer un trouble métabolique.
- Les atteintes périphériques représentent la majorité des atteintes neurologiques chimio-induites, et sont observées avec les antimétabolites et les dérivés des sels de platine.
- Les complications cérébrales liées à la radiothérapie sont spécifiques et potentiellement fatales.

XV- Les complications pulmonaires [52, 53, 61]

1- Pneumopathies diffuses

Fréquentes, les pneumopathies diffuses (aussi appelées pneumopathies interstitielles) peuvent être dues à de nombreuses causes, infectieuses ou non. Le tableau clinique sera celui d'une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiante dont le mécanisme de base est un œdème pulmonaire lésionnel. Les formes les plus graves donneront un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Il faut savoir que la neutropénie n'empêche pas le développement d'un SDRA et que celui-ci pourra se majorer lors de la récupération de la leucocytose. Il sera très important d'établir un diagnostic étiologique vu les possibilités de traitement spécifique. A l'heure actuelle, le test le plus performant est le lavage broncho alvéolaire mais il a souvent été réalisé avant le transfert à l'unité de soins intensifs où son utilité devient questionnable. Il peut être réalisé sans risque majeur même en cas de thrombopénie ou de neutropénie. La tomodensitométrie thoracique devra être faite précocement car elle est plus parlante que la simple radiographie du thorax chez le neutropénique fébrile. La biopsie pulmonaire sera un examen de seconde intention, permettant en pratique d'affirmer un diagnostic non infectieux, l'alternative étant le traitement empirique par antibiothérapie multiple.

2-Les toxicités des traitements

Les médicaments, essentiellement la chimiothérapie, peuvent avoir une toxicité pulmonaire par divers mécanismes: bronchospasmes aigus (vinorelbine, paclitaxel, VM26, cisplatine), pneumopathies d'hypersensibilité (méthotrexate), pneumopathies interstitielles et fibrose pulmonaire (bléomycine, mitomycine, cyclophosphamide, nitrosourées, erlotinib), pneumopathies à éosinophiles

(méthotrexate, bléomycine), oedème pulmonaire lésionnel (cytosine arabinoside, interleukine-2, gemcitabine), pleurésies (mitomycine, docétaxel, méthotrexate).

La protéinose alvéolaire est une cause rare qui peut se rencontrer au décours des chimiothérapies intensives et surtout chez le patient leucémique. Cliniquement elle se caractérise par une pneumopathie diffuse avec aspiration trachéale d'un matériel d'aspect laiteux. Elle est causée par une carence locale en GM-CSF induisant une immaturation du surfactant avec accumulation de matériel protéinacé dans les alvéoles, matériel retrouvé au lavage bronchoalvéolaire. Le traitement reposera sur le support ventilatoire, la réalisation répétée de lavage alvéolaire et l'administration de GM-CSF.

Le syndrome de l'acide rétinoïque s'observe lors du traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire par acide rétinoïque. Il résulte de l'accumulation de cellules myéloïdes matures dans les poumons sans l'effet de l'agent différentiant, entraînant un syndrome de fuite capillaire évoluant vers le SDRA. Le traitement reposera sur la corticothérapie.

Dans le cadre des chimiothérapies intensives avec greffe de moelle, on peut observer exceptionnellement une maladie veino-occlusive pulmonaire. Plus fréquemment dans les greffes allogéniques, surviennent, à un stade précoce, la pneumopathie interstitielle dite idiopathique très probablement liée au traitement et, à un stade beaucoup plus tardif, la bronchiolite oblitérante.

La toxicité pulmonaire de la radiothérapie peut revêtir divers aspects. La forme la plus fréquente est la pneumonie radique dans le champ d'irradiation évoluant vers la fibrose. Des cas de SDRA ont cependant été décrits de même que des bronchiolites oblitérantes avec pneumonie organisée (BOOP) tardives et observées dans le poumon non irradié.

3-Leucostase pulmonaire et pneumopathie de lyse

Le syndrome de leucostase associera une détresse respiratoire avec SDRA et une encéphalopathie. Le tableau pulmonaire consistera en dyspnée, fièvre, tachypnée, infiltrats interstitiels diffus, épanchements pleuraux et hypoxémie sévère. La leucostase pourra se compliquer d'une hémorragie alvéolaire. Le syndrome s'observera habituellement en cas d'hyperleucostase $> 100.000/mm^3$ et aura comme principales causes: la leucémie hyperleucocytaire, le traitement par facteurs de croissance G-CSF ou GM-CSF, la récupération hématologique dans le contexte d'une greffe de moelle, les syndromes paranéoplasiques, le syndrome de l'acide rétinoïque et l'hématopoïèse extramédullaire. Le traitement associera leukaphérèses, support ventilatoire et chimiothérapie ou corticothérapie.

La pneumopathie de lyse tumorale résulte d'une atteinte alvéolaire diffuse responsable d'une détresse respiratoire survenant avec l'initiation d'une chimiothérapie pour une leucémie aiguë. Elle s'observe de 10 heures à 20 jours après le début de la chimiothérapie et peut se compliquer d'hémorragie alvéolaire diffuse. Le traitement sera celui de tout SDRA.

4-Embolies néoplasiques et lymphangite carcinomateuse

A côté de son développement à partir d'une tumeur pulmonaire ou à retro au départ de ganglions médiastinaux, la lymphangite carcinomateuse peut résulter de l'embolie de cellules néoplasiques dans la circulation pulmonaire. Au stade initial, le tableau consistera en dyspnée, parfois aiguë comme dans l'embolie pulmonaire ordinaire. Ensuite les cellules cancéreuses seront résorbées et infiltreront les vaisseaux lymphatiques, entraînant un tableau de pneumopathie interstitielle diffuse avec dyspnée, toux non productive, hypoxémie. Au stade précoce, le diagnostic peut être posé par la recherche de cellules néoplasiques dans le sang prélevé dans la

microcirculation pulmonaire. Au stade plus tardif, il sera donné par la TDM thoracique et les biopsies transbronchiques. Si la corticothérapie peut aider le patient, seule la chimiothérapie permettra de contrôler la maladie.

5- Hémoptysies et hémorragie alvéolaire diffuse

L'hémoptysie massive est une complication gravissime entraînant la noyade des voies aériennes et le décès par asphyxie. Elle est principalement due chez le cancéreux à l'hémorragie tumorale (essentiellement cancer bronchopulmonaire), à l'aspergillose pulmonaire et aux hémorragies alvéolaires diffuses. Le traitement d'urgence reposera sur les mesures de réanimation, la localisation de l'hémorragie par endoscopie, la correction des éventuels troubles de coagulation et la résection de la lésion ou son embolisation lors d'une artériographie bronchique. Le mécanisme en est souvent multiple: augmentation de la pression capillaire pulmonaire, lésions de la membrane alvéolocapillaire (infections, infiltration néoplasique, toxicité, microangiopathie en cas de greffe de moelle), troubles de l'hémostase. Le tableau clinique, qui peut être silencieux associera dyspnée, hémoptysie, anémie aiguë et pourra évoluer vers le SDRA. Le diagnostic sera posé sur la base des images radiologiques et de l'examen du LBA. Il conviendra d'exclure une aspergillose pulmonaire avant tout. Si celle-ci est exclue, on traitera le patient avec une corticothérapie à haute dose. Les troubles de coagulation devront être corrigés et un support ventilatoire mis en œuvre.

6- Les épanchements pleuraux

L'épanchement pleural est une complication fréquente du cancer. Il peut être responsable d'une dyspnée très importante et de douleurs thoraciques. S'il faut exclure diverses causes (infections, insuffisance cardiaque, tuberculose, dénutrition

par hypoalbuminémie, ...), il sera le plus souvent directement dû à l'affection néoplasique. Le diagnostic reposera dans l'ordre sur la ponction pleurale, la biopsie pleurale à l'aiguille, la thoracoscopie (pleuroscopie) avec biopsies. Le traitement d'urgence consistera en une ponction-vidange. Dans un deuxième temps, en cas de reformation de l'épanchement, on procédera à un talcage soit par drain pleural soit par thoracoscopie qui offre un léger bénéfice chez le patient capable de supporter une anesthésie générale.

A retenir:

- Les complications pulmonaires liées à la chimiothérapie sont l'apanage de nombreux agents anticancéreux, notamment la Bléomycine et le Busulfan.
- La symptomatologie clinique des pneumopathies induites par la chimiothérapie est essentiellement marquée par une dyspnée.
- Les complications pulmonaires post chimiothérapie et post radique sont partiellement réversibles.

XVI- Les complications rénales [52, 53, 62]

L'élimination de nombreuses drogues et de leurs métabolites se fait par les reins qui sont donc particulièrement exposés lors des chimiothérapies. Les perturbations observées peuvent aller de la simple élévation modérée de la créatininémie à l'insuffisance rénale aiguë anurique nécessitant le recours à l'hémodialyse. Deux mécanismes doivent être évoqués: la néphropathie uratique liée à l'hyperproduction d'acide urique et la toxicité rénale directe des produits utilisés.

1-Néphropathie uratique

La chimiothérapie antitumorale s'accompagne d'une lyse cellulaire avec libération accrue d'acides nucléiques provenant de l'ADN cellulaire. Le catabolisme de ces acides nucléiques entraîne une augmentation de la production d'urates avec hyperuricémie et hyperuraturie. En milieu acide (pH urinaire < 6), ceux-ci précipitent sous forme de cristaux dans les tubules et une insuffisance rénale oligoanurique apparaît. Cette complication s'observe essentiellement pour les tumeurs très chimiosensibles, hématologiques (leucémies aiguës, leucémies myéloïdes chroniques, Burkitt, lymphomes diffus) ou non (cancer anaplasique). Sa prévention est indispensable par le maintien d'une hydratation correcte avec diurèse forcée, alcalinisation des urines (surveillance du pH) et administration d'inhibiteurs de la synthèse d'acides uriques (Uricozyme, Zyloric). Au maximum peut s'observer le classique "syndrome de lyse" lié à une lyse cellulaire brutale et massive sous chimiothérapie. Il s'observe essentiellement avec les hémopathies malignes de gros volume tumoral (leucémies aiguës, lymphome de Burkitt) et résulte de la libération brutale dans la circulation sanguine d'électrolytes provenant des cellules lysées (calcium, potassium, protons H⁺, phosphates). Deux complications essentielles sont à redouter: d'une part l'hyperkaliémie pouvant être mortelle, d'autre part l'installation d'une insuffisance rénale aiguë anurique par précipitation intra-rénale

de cristaux de phosphate de calcium. Son traitement est préventif et repose sur l'hyperhydratation avec hyperdiurèse, l'alcalinisation, l'emploi de chélateurs de l'absorption digestive du phosphate (Lithiagel), de résines échangeuses d'ions (Kayexalate), d'inhibiteurs de la synthèse d'acide urique (Uricozyme) et l'initiation "prudente" de la chimiothérapie avec réduction initiale des doses et/ou étalement sur quelques jours. L'hémodialyse pourra être nécessaire en cas de menace vitale persistant malgré le traitement.

2-Toxicité directe des produits sur le rein

Cette néphrotoxicité concerne essentiellement 5 produits :

- Le cisplatine : son élimination est essentiellement rénale et se fait sur plusieurs jours. La toxicité du cisplatine est dose-dépendante, cumulative et constitue le principal facteur limitant. A chaque cure, il y a concentration et accumulation de cisplatine au niveau du parenchyme rénal avec risque d'apparition d'une insuffisance rénale aiguë. Les risques sont peu importants pour des doses inférieures à 40 mg/m². L'élévation de la créatininémie est souvent la première manifestation de cette toxicité. Pour des doses plus importantes, le risque majeur est celui d'une nécrose tubulaire proximale pouvant aller jusqu'à l'anurie et justifier le recours à l'hémodialyse. Sa prévention repose essentiellement sur des précautions d'administration comportant une diurèse forcée qui diminue le temps de contact entre le produit et les cellules tubulaires et la concentration des métabolites néphrotoxiques (hyperhydratation, mannitol), ainsi que l'administration dans du sérum salé hypertonique (les ions chlorures inhibent l'hydrolyse tubulaire du cisplatine) et en perfusion lente. Toute association à des médicaments néphrotoxiques pendant le traitement est fortement déconseillée (aminosides +++). Par ailleurs, un contrôle de la fonction rénale sera effectué avant toute initiation de traitement par le cisplatine et avant chaque cycle.

Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie contenant du cisplatine, une diminution du taux de filtration glomérulaire avec ou sans élévation de la créatininémie est fréquemment observée et impose une grande prudence quant à la prescription éventuelle de médicaments néphrotoxiques. Le risque d'insuffisance rénale chronique liée à l'accumulation de cisplatine au niveau du rein peut apparaître pour une dose cumulative supérieure à 600 mg/m². Dès lors qu'une telle dose est atteinte, la poursuite du traitement nécessitera une surveillance accrue de la fonction rénale.

- Mitomycine C : sa toxicité est dose-dépendante et cumulative. Deux complications rénales s'observent: d'une part le développement d'une microangiopathie thrombotique avec anémie hémolytique, puis de façon retardée (parfois de quelques mois) le développement d'un syndrome hémolytique et urémique avec insuffisance rénale (protéinurie++), thrombopénie et anémie hémolytique, schizocytose périphérique, pneumopathie, hypertension artérielle, fièvre, rash cutané... Ces troubles sont responsables du décès du patient dans environ 50 % des cas, l'évolution étant le plus souvent extrêmement rapide. Son traitement repose sur l'hémodialyse et la plasmaphérèse. Par ailleurs, l'apparition de ce syndrome peut être précipitée par la réalisation de transfusions ou la prise concomitante de tamoxifène. Il impose une surveillance régulière (toxicité retardée) avant chaque cycle de la fonction rénale avec recherche d'une protéinurie, de l'hémogramme et la réalisation de clichés pulmonaires fréquents. Les doses seront adaptées à la clearance de la créatininémie. Ce syndrome apparaît dans 25 % à 30 % des cas pour une dose totale cumulative supérieure à 70 mg/m².

- Méthotrexate : sa néphrotoxicité est rare aux doses conventionnelles et se voit essentiellement lors des traitements à hautes doses (sarcomes ostéogéniques). Elle est liée à la précipitation intra-tubulaire du MTX (élimination urinaire à 80 %) et de

son métabolite de solubilité moindre le 17-OH-MTX. Celle-ci s'observe lorsque le pH urinaire est acide (< 5,7) et se traduit par l'apparition de douleurs lombaires et par une élévation de l'urée et de la créatininémie. Sont formellement contre-indiqués les anti-inflammatoires (diminution de la clairance du méthotrexate) et l'aspirine (acidification des urines) et une grande prudence est requise en cas de traitement antérieur par le cisplatine et les aminosides. La prévention repose sur l'hyperdiurèse (> 100 ml/h) alcaline (pH > 8) avec sauvetage par l'acide folinique et méthotrexatémies régulières à H4-H24 et H48. En cas de toxicité majeure, une hémodialyse au charbon peut être nécessaire.

- Ifosfamide: son administration à doses élevées peut entraîner une nécrose tubulaire avec apparition d'une insuffisance rénale à diurèse conservée le plus souvent définitive. Une atteinte neurologique (encéphalopathie) et hépatique est souvent associée. La prévention repose sur une administration fractionnée sur plusieurs jours.

- Nitrosourées: La toxicité rénale concerne surtout un dérivé : la streptozotocine dont elle constitue la toxicité limitante avec atteinte glomérulaire et tubulaire réversible à l'arrêt du traitement. Elle associe une protéinurie précoce, initialement isolée puis associée à une acidose tubulaire proximale (glycosurie, aminoacidurie...). L'élévation de la créatininémie est tardive et parfois irréversible. Le risque est moindre avec les autres nitrosourées (dose cumulative pour la lomustine).

- Les traitements par interleukine 2 s'accompagnent fréquemment d'une insuffisance rénale fonctionnelle par hypoperfusion rénale due à la chute des résistances vasculaires périphériques et au syndrome de fuite capillaire.

A retenir:

-Les complications rénales des médicaments anticancéreux sont dues à deux mécanismes: les troubles hydroélectrolytiques et les tubulopathies.

-Deux complications essentielles sont à redouter :

Ø l'hyperkaliémie pouvant être mortelle.

Ø l'insuffisance rénale aiguë anurique par précipitation intra-rénale de cristaux de phosphate de calcium.

-Trois agents anticancéreux sont responsables de tubulopathies graves: les dérivés de sels de platine, l'ifosfamide et le méthotrexate à haute dose.

XVII-Le support nutritionnel [14, 63, 64, 65]

La malnutrition est fréquemment associée au cancer. Dans les pays en voie de développement, la prévalence de la malnutrition chez l'enfant cancéreux est estimée à 50%. Plusieurs mécanismes intervenant dans la physiopathologie de la malnutrition chez l'enfant cancéreux sont illustrés dans la figure n°12 et peuvent être résumés en:

- réduction des apports (anorexie)
- augmentation des pertes (diarrhées, vomissements...)
- augmentation des besoins (secrétions de cytokines par la tumeur...)
- irradiation abdominale étendue et la chimiothérapie intensive.

La malnutrition peut affecter la tolérance au traitement, augmenter les risques de morbidité et de mortalité, imposer des réductions de doses de chimiothérapie et des espacements de cures et par conséquent, influencer le taux de survie. Ainsi l'évaluation de l'état nutritionnel doit faire partie intégrante de la prise en charge d'un enfant cancéreux. Une malnutrition identifiée doit être traitée et ne doit jamais être acceptée comme conséquence inévitable du cancer et de son traitement.

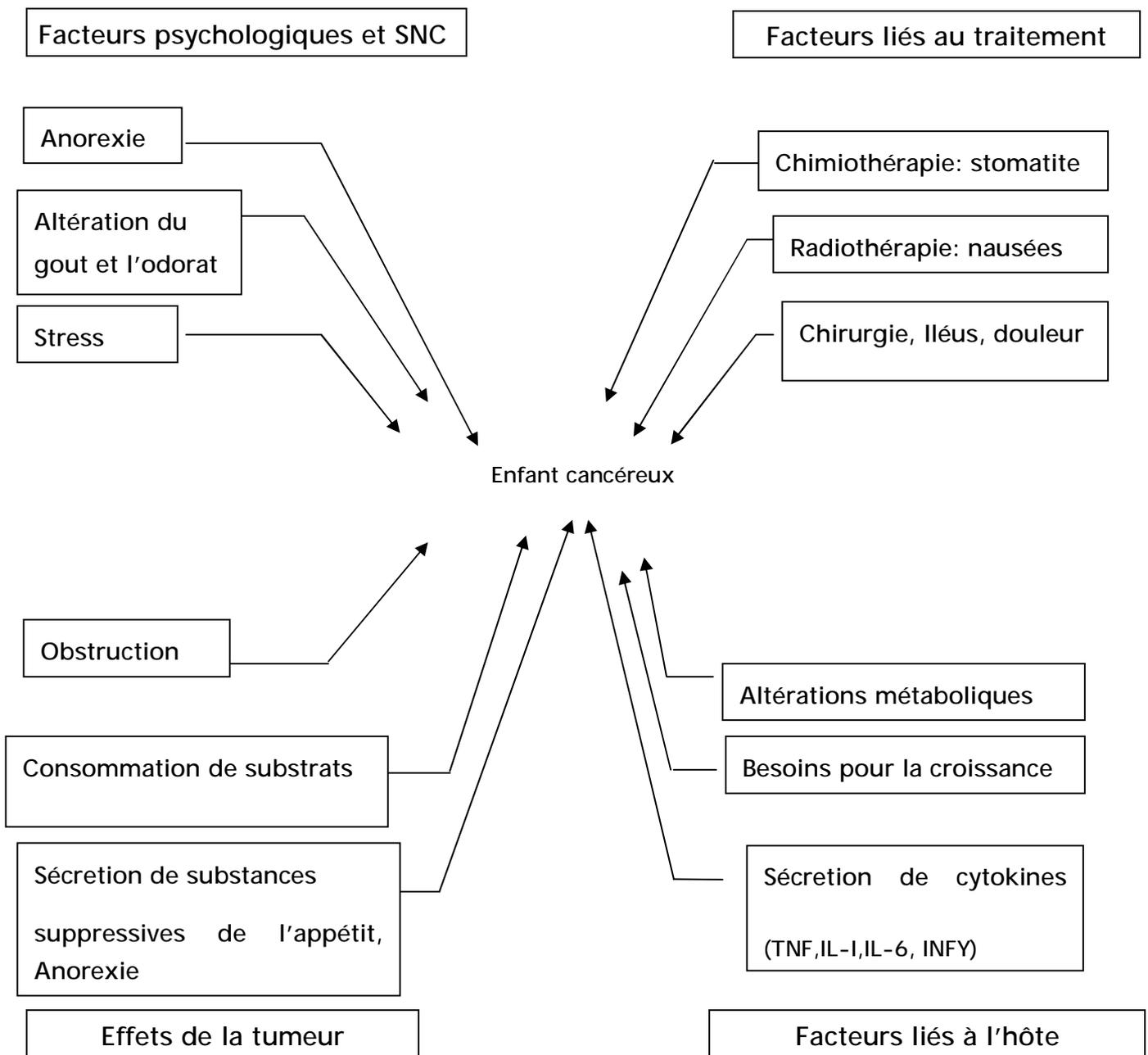


Figure 12: Les facteurs contribuant dans la malnutrition de l'enfant atteint de cancer [14]

1-Évaluation de l'état nutritionnel

-Enquête alimentaire :

- Recueil des habitudes alimentaires avant la chimiothérapie afin d'éliminer les aliments les moins appréciés.
- Contrôle des apports alimentaires au cours du traitement. En effet, une réduction des apports caloriques au delà de 50% des normes recommandées au delà de un mois est un facteur de risque de dénutrition sévère.
- Evaluation de l'intensité des vomissements induits par la chimiothérapie.

-Données anthropométriques :

- Poids, taille, calcul du BMI ou IMC (Body Mass Index ou Indice de Masse Corporelle = poids en kg/taille² en cm).
- Rapports taille pour l'âge et poids pour taille :
$$TpA = T \times 100 / T \text{ moyenne attendue pour âge}$$
$$PpT = P \times 100 / P \text{ moyen attendu pour taille}$$
 - Etat nutritionnel normal si PpT > 90% et TpA > 95%
 - Dénutrition modérée si PpT = 80-90% et/ou TpA= 85-95%
 - Dénutrition sévère si PpT < 80% et/ou TpA < 85%
- Examen clinique :
 - Evaluation de l'aspect général de l'enfant
 - Appréciation de l'état musculaire, en cherchant une fente musculaire
 - Evaluation du panicule adipeux par la recherche de plis de dénutrition.

-Evaluation de l'état d'hydratation de l'enfant surtout en cas de vomissement.

2- Principales étiologies de la malnutrition:

- La dénutrition :

En règle, elle est multifactorielle, le plus souvent elle est en rapport avec :

-anorexie liée au: cancer lui-même, la mucite, l'hyposialie, les douleurs abdominales, les vomissements, les troubles du transit, les problèmes psychologiques et les modifications du goût.

-augmentation des besoins énergétiques en rapport avec l'hypercatabolisme.

-troubles métaboliques liés à la prolifération néoplasique, la malabsorption, la mal digestion, l'entéropathie exsudative, la chirurgie abdominale, la radiothérapie abdominale et la chimiothérapie.

- La surcharge pondérale :

Les principaux facteurs de risque sont représentés par:

- La corticothérapie intense et prolongée
- La réduction de l'activité physique des patients
- Les modifications des comportements alimentaires et psychologiques

La surcharge pondérale peut persister après l'arrêt du traitement (30% des LAL). Comme elle peut être en rapport avec une tumeur cérébrale irradiée ou non, un déficit en hormone de croissance ou une atteinte méningée.

3-suivi nutritionnel

Il est primordial, et doit faire partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de cancer. Ainsi, à chaque hospitalisation et consultation il faut évaluer:

- Les courbes de poids et de la taille
- Le BMI
- Les rapports taille pour l'âge et poids pour taille

*Dans le cas de haut risque nutritionnel ou d'incident (cassure de courbe staturo-pondérale, ralentissement de la vitesse de croissance, anorexie, diarrhée, ...) il faut établir une bonne enquête diététique

*En cas de nouveau régime instauré et expliqué à la famille, il faut établir un journal alimentaire de 3 jours.

*En cas d'hospitalisation: il faut établir un relevé des apports alimentaires (fiche diététique), et réaliser un bilan biologique: albumine, préalbumine, fer sérique, Zinc, hémostase (vit ADEK).

Les besoins nutritionnels journaliers recommandés en apports énergétiques et liquidiens sont indiqués dans le tableau n°15. Ces apports doivent être augmentés en cas de perte excessive (fièvre, diarrhée) et réduits en cas d'insuffisance hépatique (MVO) ou rénale. Un support nutritionnel hypercalorique est alors proposé à titre préventif ou pour corriger une malnutrition avérée. Le type de nutrition choisi va dépendre de l'examen clinique de l'enfant et de l'importance de malnutrition. Le patient ainsi que sa famille doivent être impliqués dans ce choix.

Tableau 15: Besoins nutritionnels en fonction de l'âge [65]

Age	Apports énergétiques (Kcal/kg/jr)	Apports liquidiens (ml/kg/jr)
0-12 mois	85-120	100-130
1-8 ans	60-100	80-120
8-15ans	60-75	50-75
>15 ans	40-55	50

4-Nutrition par voie orale

La voie orale est privilégiée chaque fois qu'elle est possible. C'est une voie qui est saine, économique et efficace. Les apports journaliers recommandés en protéines et en calories sont indiqués dans le tableau n°16. Ces apports peuvent être augmentés de 50% en cas de malnutrition. L'alimentation peut être renforcée par des boissons hypercaloriques actuellement disponibles au Maroc (Fortimel®).

Les aliments peuvent être source de contamination microbienne aérienne et/ou digestive pour les patients immunodéprimés. Aussi, il est indispensable de fournir à ces patients une alimentation "protégée" exempte de germes pathogènes et à faible contamination bactérienne.

Pour obtenir une alimentation "protégée" à partir de l'alimentation normale de l'hôpital, les mesures suivantes sont à suivre:



Supprimer les aliments source de contamination microbienne.



"Décontaminer" dans les offices:

Ø les périphériques du plat chaud

- les produits emballés

- les fruits

Ø traitement particulier de certains aliments:

-les produits en sachet type thé, tisane

-les produits déshydratés ou lyophilisés type potage, café, chocolat

Ø la vaisselle.

L'étude de l'existant concernant l'alimentation donnée aux patients et les résultats des analyses microbiologiques ont permis d'établir une liste d'aliments interdits et autorisés (tableau n°17).

Tableau 16: Les besoins journaliers en calories et protéines [14]

Age	Sexe	Protéines (g/kg/j)	Calories (Kcal/kg/j)
<6mois		2.2	108
6-12mois		1.6	98
1-3ans		1.2	102
4-6ns		1.2	90
7-10ans		1.0	70
11-14ans	M	1.0	55
15-18ans	M	0.9	45
11-14ans	F	1.0	47
15-18ans	F	0.8	49

Tableau 17: La liste d'aliments interdits et autorisés en oncologie pédiatrique [65]

GROUPES D'ALIMENTS	ALIMENTS INTERDITS	ALIMENTS AUTORISES
LES PRODUITS LAITIERS	<ul style="list-style-type: none"> - Lait pasteurisé, frais - Les fromages à la coupe et au lait cru - Les fromages : * à moisissures internes : bleu, morbier, roquefort... * fermentés à pâte molle : brie, camembert... - Les fromages à emballages pliés (boursin®, tartare®). - Les entremets fabrication maison. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lait UHT, stérilisé *en portion individuelle, froid ou chaud *en litre servi immédiatement après ouverture. En emballage hermétique et en portion individuelle - Les laitages - Les desserts lactés - Les fromages à pâte pressée (gruyère, édam, emmental...) - Les fromages fondus (kiri®, samos®...)
LES VIANDES	<ul style="list-style-type: none"> - Viandes aux herbes. - Viandes saignantes, crues - Tous les abats. 	<ul style="list-style-type: none"> - A consommer chaudes
LES POISSONS	<ul style="list-style-type: none"> - Les crustacés. - Les fruits de mer même cuits (moules, coquilles Saint Jacques...) - Fumés, crus, séchés 	<ul style="list-style-type: none"> - A consommer chauds
LES OEUFS	<ul style="list-style-type: none"> - Omelettes aux fines herbes - Oeufs durs en coquille servis froids. 	<ul style="list-style-type: none"> - Omelettes - Oeufs durs nature ou en sauce servis chauds
LES CHARCUTERIES	<ul style="list-style-type: none"> - Sans conditionnement individuel. - Jambon froid 1. - Rillettes 	<ul style="list-style-type: none"> - En portion individuelle si consommées froides - Toutes si consommés chaudes
LES FECULENTS	<ul style="list-style-type: none"> - Cuits consommés froids. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cuits consommés chauds - Cuits consommés froids seulement conditionnement individuel industriel)

<p>LES CEREALES</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les pâtisseries - Les viennoiseries (croissant, pain au chocolat) - Le pain 	<ul style="list-style-type: none"> - Les viennoiseries chaudes En emballage hermétique et en portion individuelle - Les pâtisseries sèches. - Les céréales au petit déjeuner - Le pain de mie - Les biscottes.
<p>LES LEGUMES VERTS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cuits consommés froids - En persillade - Crus. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cuits consommés chauds - Cuits consommés froids (seulement conditionnement individuel industriel)
<p>LES FRUITS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tous ceux qui ne s'épluchent pas : kiwis, pêches, nectarine, abricots, cerises, fraises, raisins, prunes... - Tous les fruits coupés. - Les salades de fruits frais 	<ul style="list-style-type: none"> - Tous ceux qui s'épluchent : bananes, pommes, poires, oranges, clémentines, ... - Servis entiers épluchés : citrons, pamplemousses, avocats, melons En emballage hermétique et en portion individuelle - Les fruits au sirop - Les compotes.
<p>LES PRODUITS SUCRES</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Crèmes glacées, sorbets 	<p><i>En portion individuelle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sucre, miel, confiture - Chocolat en poudre (reconstitué selon fiche technique) - Carrés de chocolat
<p>DIVERS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La mayonnaise - Le poivre cru. - Les Herbes aromatiques et les épices crus 	<ul style="list-style-type: none"> - Le poivre, les épices, les oignons, l'ail, les échalotes ajoutés avant cuisson et bien cuits <i>En portion individuelle</i> - La moutarde, le ketchup, le sel Reconstitués selon fiches techniques - Le thé, la tisane, le café, le chocolat en poudre, les potages déshydratés

5-Nutrition entérale

a) Indications et contre-indications

- Indications :

- jeûne total ou partiel prévisible pendant plus d'une semaine et absence de voie d'abord centrale.
- dénutrition sévère en complément de la nutrition parentérale risque d'autant plus important que :
 - IMC < ou égal à 18.5
 - perte de poids de 5% en 1 mois ou > 10% en 6 mois.
 - poids du malade/poids normal pour sa taille < 85%.
 - Marqueur biologique: albuminémie < 30-35 g/L.

- Non-indications:

- patients non dénutris chez qui le jeûne prévisible < 1 semaine et le niveau d'agression peu sévère.
- patients dont le pronostic vital est engagé à court terme et pour lesquels les thérapeutiques curatives ont été arrêtées.

- Contre-indications:

*patients comateux sans protection des voies aériennes

*occlusion digestive mécanique.

b) Modalités pratiques

- Voie d'abord et matériel

La sonde naso ou oro-gastrique est indiquée en première intention; la gastrostomie ou jéjunostomie est indiquée si nutrition entérale de longue durée. L'introduction de la sonde peut se faire par voie nasale ou par voie buccale en cas d'obstacle nasal bilatéral ou de traumatisme du massif facial. Chez le nourrisson (âge < 3 mois) la voie buccale est impérative. L'extrémité distale de la sonde doit être placée dans l'estomac, en évitant la position sous-cardiale. Il faut utiliser des sondes de petit calibre (6-10 F chez l'enfant), en silicone ou en polyuréthane. Il faut rediscuter de la pose de la sonde en cas de: thrombopénie < 30 000/mm³ ou bien de vomissements.

La mixture peut être préparée de manière artisanale à partir d'aliments assurant l'apport nécessaire en calories. Des mixtures toutes prêtes à l'emploi sont actuellement disponibles (Nutrison®). En cas de mauvaise tolérance de la sonde nasogastrique ou en cas d'un état nutritionnel précaire nécessitant une intervention urgente, la mise en place d'une gastrostomie d'alimentation peut être envisagée.

- Contrôle après la pose

La prévention des fausses routes ou du déplacement secondaire de la sonde dépend de la bonne fixation et du contrôle régulier de la position de la sonde par une radiographie. Il faut s'assurer de l'absence de mobilisation de la sonde par un contrôle quotidien de visu du repère extérieur de la sonde et par les radiographies de thorax effectuées en routine. Devant l'apparition de troubles digestifs (vomissements, diarrhée, reflux..): il faut faire un nouveau contrôle radiologique.

- Modalités d'administration

L'alimentation entérale se fait par l'utilisation d'une pompe à débit continu. A la phase initiale on mesure du volume résiduel gastrique toutes les 4 à 6 heures
seuil d'intolérance gastrique = 150 mL

- si résidu < 150, continuer l'administration au même débit.
- si résidu > 150, diminuer débit de ½ et reconstrôler 4 h après.

En cas d'intolérance digestive haute et après élimination des facteurs favorisants, la prescription de prokinétiques est recommandée, on utilise le plus souvent le métoclopramide (0.5 mg/kg/jour en 3 prises)

c) Surveillance et complications

- Surveillance clinique et biologique

- examen clinique quotidien (abdomen et transit notamment)
- volume résiduel gastrique toutes les 4 heures, seuil d'intolérance gastrique = 150mL
- contrôle de la glycosurie (BU) une fois par jour et de la glycémie si BU positive.
- attention aux désordres métaboliques tels que hypophosphatémie, hypomagnésémie, hypocalcémie et hypokaliémie.

- Complications

- Pneumopathies d'inhalation => prévention par la position demi-assise du malade.
- Sinusites nosocomiales => plus fréquentes avec les sondes digestives introduites par le nez qu'avec celles introduites par la bouche.
- Obstruction de sonde => prévention par un rinçage suffisant avec de l'eau à chaque prise médicamenteuse.

- Contamination des apports nutritionnels => prévention par l'asepsie lors des manipulations
- Diarrhée=> recherche de toxine de Clostridium difficile est indispensable.

d) Evaluation

- Surveillance quotidienne du poids et de son évolution
- Albuminémie hebdomadaire

6-Nutrition parentérale

La voie parentérale n'est démarrée qu'en cas de contre-indication des voies précédentes et particulièrement en cas de vomissements et de diarrhée. Elle fait appel à des préparations hypercaloriques (Vitrimix®, Trivé1000®)

A retenir:

- La malnutrition est fréquemment associée au cancer.
- L'évaluation de l'état nutritionnel doit faire partie intégrante de la prise en charge d'un enfant cancéreux.
- La malnutrition identifiée doit être traitée et ne doit jamais être acceptée comme conséquence inévitable du cancer et de son traitement.
- La voie orale est privilégiée chaque fois qu'elle est possible.

XVIII- Le support psychologique [14, 66, 67, 68]

En dépit des avancées dans le traitement médical des cancers et de l'augmentation constante des taux de survie, le cancer de l'enfant reste une épreuve psychologique et existentielle à la fois pour les jeunes patients et leurs parents. Les professionnels doivent garder à l'esprit deux idées centrales concernant les enfants et adolescents qui souffrent de cancer :

1) le cancer est une maladie qui menace le pronostic vital et induit de ce fait des réactions émotionnelles, cognitives et comportementales.

2) l'impact du diagnostic de cancer chez les jeunes patients dépend de leur niveau de développement psychoaffectif.

La situation de ces enfants et adolescents qui ont à faire face à la fois à la maladie et à son traitement relève d'une prise en charge au sein d'une unité spécialisée. Les recommandations récentes du plan cancer insistent sur le soutien psychologique et psychiatrique qui doit être proposé à ces enfants et l'intérêt de développer des études évaluant l'impact psychologique du cancer sur les jeunes patients et leur famille. L'équipe de pédopsychiatrie participe au soutien psychologique des enfants et de leurs familles, mais également de l'ensemble de l'équipe soignante, à toutes les étapes de la prise en charge du patient. « Proposé, jamais imposé, dès que le diagnostic est posé et annoncé », ce soutien peut être poursuivi, en fonction des demandes, au-delà même de la fin du traitement.

L'équipe de pédopsychiatrie participe également à la prise en compte de la dimension sociale et familiale (qui doit être incluse dans le projet de service du centre de cancérologie pédiatrique), aux côtés des travailleurs sociaux qui évaluent les besoins socioprofessionnels et familiaux. Ainsi, pendant l'hospitalisation, l'environnement doit être adapté aux enfants et adolescents, leur permettre la meilleure qualité de vie possible, la poursuite d'une scolarité et des activités

adaptées. Le maintien des liens avec les parents et la fratrie est une priorité, ce qui implique notamment que des possibilités d'hébergement soient offertes aux parents par le centre de cancérologie pédiatrique.

Une information renforcée et détaillée, des parents et des enfants, doit être assurée à toutes les étapes du diagnostic et du traitement. Le contenu des informations doit être clair et complet; il constitue un point essentiel de la dimension relationnelle, non seulement avec la famille, mais également avec les équipes soignantes.

1-Les complications physiques et psychologiques

Si le risque vital, les problèmes physiques, la lourdeur des traitements sont au premier plan des préoccupations, la prise en compte des réactions psychologiques, alors qu'elle était autrefois secondaire, s'impose maintenant comme incontournable, du fait de l'amélioration des taux de guérison et de l'évolution des mentalités. Les psychologues, sollicités au titre de la souffrance psychique, des difficultés d'adaptation, voire des réactions psychopathologiques, savent que les aléas de la maladie conditionneront leur pratique, depuis les difficultés à parler du fait de problèmes somatiques (nausées, vomissements...), jusqu'au cadre particulier de l'entretien avec un enfant ou un adolescent isolé dans une chambre stérile.

2-Le soutien psychologique

La survenue du cancer bouleverse les repères et modes de fonctionnement habituels de l'enfant, de l'adolescent et de sa famille. Elle impose de s'adapter toujours, de renoncer parfois. L'empathie ouvre un espace de relation où la souffrance de l'un va rencontrer la disponibilité de l'autre. Les émotions douloureuses, difficiles à vivre, trouvent auprès des membres de l'équipe une

possibilité de s'exprimer, en mots ou en actes. Tous les membres de l'équipe sont partie prenante du soutien psychologique qui commence dès les premiers contacts avec l'hôpital, avant même le service.

Les psychologues aident le sujet à se repérer dans ses émotions, à les comprendre, à les exprimer, à les gérer, à réaménager des modes de fonctionnement, pour lui-même et dans ses relations avec les autres. Ce faisant, ils contribuent à lui permettre de vivre cette épreuve qu'est le cancer.

Au fil d'une collaboration régulière, les psychiatres s'intègrent dans une équipe pluridisciplinaire au sein de laquelle ils apprennent à analyser les demandes qu'elle formule pour elle-même ou pour les patients et leurs familles.

Connaître, par rapport au malade et sa famille la position de chacun, sa responsabilité dans les décisions et applications thérapeutiques, leur permet de mieux aider l'enfant. S'intégrer évite d'être un recours, une alternative dans une prise en charge clivée. S'intégrer implique d'accepter et de faire comprendre la dimension relationnelle spécifique, mais non exclusive, qui est la leur, et permet de la mettre au service de la prise en charge thérapeutique, en étroite synergie avec tous.

3-Rôle du pédopsychiatre et du psychologue

Suivant les équipes, pédopsychiatre et psychologue articulent leur travail de manière variable. Face à cette épreuve qu'est le cancer, ils font l'expérience des frustrations, de la solitude, de l'angoisse, et sont confrontés à leurs limites, leurs interrogations, leur souffrance. La connaissance de leur métier, les compétences enrichies au fil de l'exercice professionnel et des formations, leur travail de réflexion en commun, leur intégration à l'équipe, leurs références éthiques les aident à y faire face.

Au plan clinique, le pédopsychiatre assure le diagnostic des décompensations psychiatriques, des interfaces psychosomatiques et la prescription éventuelle de psychotropes. Conjointement, pédopsychiatre et psychologue déterminent la meilleure prise en charge psychothérapeutique pour le patient et sa famille. Ils s'intègrent à l'ensemble de l'équipe dans ses activités de recherche clinique et épidémiologique, d'enseignement et de formation, contribuant avec les oncopédiatres à améliorer en permanence les connaissances, la prise en charge globale de l'enfant et le système de soins.

A retenir:

- Le consentement de l'enfant et/ou les parents est nécessaire, avant toute décision ou acte médical.
- La prise en compte des complications et réactions psychologiques s'impose maintenant comme incontournable.
- Les processus d'apprentissage (école à l'hôpital), une salle de jeux sont d'une importance extrême.
- Un accompagnement pédopsychiatrique de l'enfant cancéreux, de la famille et de l'équipe médicale doit faire partie intégrante de la prise en charge.

XIX-Résumé

Les cancers de l'enfant sont des affections rares, représentant seulement 1% à 3% de l'ensemble des néoplasies. Ils se distinguent de ceux de l'adulte par leur nature et par un meilleur pronostic. Les dernières décennies ont connu une amélioration notable dans la survie des enfants cancéreux. Le taux de survie dépasse actuellement les 70%. Cette amélioration est certes en rapport avec l'utilisation de protocoles de traitement impliquant chimiothérapeutes, chirurgiens et radiothérapeutes, mais une partie non négligeable de cette amélioration est due à l'intérêt de plus en plus accordé au traitement symptomatique communément appelé « supportive care ».

Les soins de support sont définis comme l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements spécifiques, lorsqu'il y en a. Le concept de soins de support est beaucoup plus large que celui des soins palliatifs de par les compétences qu'il coordonne et de par le temps de la maladie qu'il concerne ; il s'intéresse au traitement préventif ou curatif des éventuelles complications pouvant résulter de la maladie et des différentes thérapeutiques utilisées dans le traitement du cancer. C'est un traitement symptomatique qui comprend différents volets tels que le traitement des infections, des vomissements, support transfusionnel, la nutrition, la prise en charge psychologique et réadaptation fonctionnelle.

Les soins de support ne pourront, en effet, n'être efficaces que s'il existe une réelle volonté des acteurs et des équipes de soins transversaux de travailler ensemble, ce qui nécessitera, là encore, la mise en place d'une démarche participative centrée autour d'un projet commun et de réunions multidisciplinaires. Ce projet commun doit réfléchir à une véritable complémentarité avec le rôle des soignants des équipes de soins en cancérologie ou du domicile.

XX-Bibliographie

- [1]: Sala A, Pencharz P, Barr RD.
Cheldren, cancer, and nutrition.
A dynamyc triangle in review. *Cancer*. 2004, 100 (4): 677-87.
- [2]: C. Schmitt, F. Mechinaud.
Oncologie pédiatrique, soins de support, passé, présent et avenir
Oncologie (2005) 7: 209-212.
- [3]: R.Aubry, D.D'Hérouville, M.C.Daydé, G.Hirsch
Soins palliatifs et soins de support
Oncologie Printemps 2005.
- [4]: Marie-Claude Daydé- et Vice Présidente de la SFAP
Dossier La prise en charge du cancer
in *ADSP [actualité et dossier en santé publique]* n° 51
Revue du Haut Comité de la santé publique. Editions La Documentation
Française 2005.
- [5]: R.Aubry, D.D'Hérouville, M.C.Daydé, G.Hirsch
Soins palliatifs et soins de support -Oncologie
Printemps 2005.
- [6]: Circulaire n° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février
2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.
- [7]: Les soins de support dans le cadre du Plan Cancer-
rapport du groupe de travail DHOS- juin 2004.
- [8]: 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.
- [9]: Herbrecht R.
Les infections à cocci à Gram positif en hématologie et en cancérologie.
Med Mal Infect 1994; 24:1222-8.
- [10]: Roland A. Ammann, Berne
Evaluation des risques et traitement individualisé en cas de neutropénie
Fébrile chez les enfants et adolescents
Paediatrica Vol. 16 No.1 2005.

- [11]: Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brow AE et al.
Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer.
Clin Infect Dis. 2002, 34: 730-51.
- [12]: Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL.
Cefepime–amikacin vs ceftazidime–amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study.
Clin Infect Dis 1997;24:41–51.
- [13]: Jacobs RF, Vats TS, Pappa KA, Chaudhary S, Kletzel M, Becton DL.
Ceftazidime versus ceftazidime plus tobramycin in febrile neutropenic children. Infection 1993;4:223–8.
- [14]: S. Zafad, S. E. Nejmi, A. Benjelloun, M. Harif, S. Benchekroun
Les thérapies de soutien de l'enfant cancéreux
Revue Marocaine des Maladies de l'enfant 2004, 4: 107-117.
- [15]: Ammann RA, Hirt A, Aebi C, Ridolfi Lüthy A.
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.
- [16]: F. Leonard Johnson, M.D., Lawrence J. Wolff, M.D., David J. Gnarra, M.D.
The management of Fever with Neutropenia
Supportive Care of Children with Cancer 1993,13-24.
- [17]: Holdsworth M, Hanrahan J, Albanese B, et al.
Out patient management of febrile neutropenia in children with cancer.
Paediatr Drugs 2003; 5: 443–455.
- [18]: Bruno Varet
Réanimation hématologique: les infections bactériennes
Le livre de l'interne hématologie, chapitre 10, 1998, 388-395.
Médecine-Sciences 1997. Flammarion.
- [19]: Sheila M. Lane, Janice A. Kohler,
The management of febrile neutropenia,
Current Paediatrics (2005) 15, 400-405.

[20]: Cometta A. Kern W.

Traitement antibiotique oral des neutropénies fébriles en onco-hématologie:
L'expérience du groupe antimicrobien de l'EORTC : Prise en charge
ambulatoire des neutropénies fébriles en onco-hématologie
La Presse Médicale Vol 33, N° 5- mars 2004 pp. 327-329.

[21]: C. Dunyach, C. Eiden, A. Jalabert, G. Margueritte, F. Bernard, 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.

[22]: A. Berthe, A. Duclos, I. Ray-coquard, C. Colin. N. Bleyzac

Évaluation de l'adhésion au référentiel Afssaps sur les antifongiques, en
héματο-oncologie pédiatrique
Médecine et maladies infectieuses 41 (2011) 25-32.

[23]: Amélie Boillot

Facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies
anticancéreuses: effets indésirables et précautions lors de leur dispensation à
l'officine.

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, université henri poincare - Nancy
2010.

[24]: Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, Baruchel A, Plouvier et al.

Urateoxidase in the prevention and treatment of metabolic complications
in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société
Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol.
Ann Oncol 2002;13:789-95.

[25]: E. Jabbour, V. Ribrag

Traitement actuel du syndrome de lyse tumorale
La revue de médecine interne 26 (2005) 27-32.

[26]: D'après la communication de G. Friedlander

Syndrome de lyse tumorale • physiopathologie
Réanimation 14 (2005) S 221-S 223.

- [27]: Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, et al.
A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis.
Blood 2001;97:2998-3003.
- [28]: D' après la communication de F. Dreyfus
Syndrome de lyse tumorale: épidémiologie et facteurs de risque
Réanimation 14 (2005) S 217-S 220.
- [29]: Arthur R. Ablin, M.D., Richard S. Pieters, M.D., and Larry Singher, M.D.
The prevention and treatment of Tumor Lysis Syndrome
Supportive Care of Children with Cancer 1993, 85-95.
- [30]: D' après la communication de D. Moreau
Prise en charge des syndromes de lyse tumorale en réanimation
Réanimation 14 (2005) S 224-S 228.
- [31]: Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al.
Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients.
Crit Care Med 2002;30:2051-8.
- [32]: Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, août 2002.
- [33]: Roger ZR, Aquino VM, Buchanan GR.
Hematologic supportive care and hematopoietic cytokines.
In: Principles and Practices in Pediatric Oncology. 3^{ème} Edition. Lippincott Williams and Wilkins Company. Philadelphia. 2002.
- [34]: Anderson KC, Weinstein HJ.
Transfusion-associated graft-versus-host disease.
N Engl J Med 1990 ; 323 : 315-21.
- [35]: Greenbaum BH.
Transfusion-associated graft-versus-host disease. Historical perspectives, incidence, and current use of irradiated blood products.
J Clin Oncol 1991 ; 9 : 1889-902.

- [36]: De Graan-Hentzen YCE, Gratama JW, Mudde GC, Verdonck LF, Houbiers JGA, Brand A et al.
Prevention of primary infection in patients with hematologic malignancies by intensive white cell depletion of blood products.
Transfusion 1989 ; 29 : 757-60.
- [37]: Friedberg RC.
Transfusion therapy in the patient undergoing hematopoietic stem cell transplantation.
Hematol Oncol Clin North Am 1994 ; 8 : 1105-16.
- [38]: Miller CB, Mills S.
Erythropoietin after bone marrow transplantation.
Hematol Oncol Clin North Am 1994 ; 8 : 975-92.
- [39]: Manuel de bonnes pratiques transfusionnelles
Unité Centrale de la Transfusion Sanguine et des Banques du Sang
Tunisie.
- [40]: H. Gouëzec , P. Jego, Pierre Bétrémieux, Stanislas Nimubona, Isabelle Grulois
Les indications des produits sanguins labiles et la physiologie de la transfusion en médecine
Transfusion Clinique et Biologique 12 (2005) 169-176.
- [41]: S. Thomas, I. Casamayou, B. Brichard, Ch. Vermynen
Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique au cours de 409 cycles de chimiothérapies chez 34 enfants traités pour une affection maligne effets cliniques et biologiques
LOUVAIN MED. 118: 365-374, 1999.
- [42]: Evaluation des effets secondaires du G-CSF chez les patients porteurs de neutropénies chroniques
Registre Français des neutropénies chroniques sévères. Juin 2004.
- [43]: Haznedaroglu IC, Goker H, Turgut M, Buyukasik Y, Benekli M.
Thrombopoietin as a drug: biologie expectations, clinical realities, and future directions.
Clin Appl Thromb Hemost. 2002, 8: 193-212.
- [44]: Daut RL, Cleeland CS.
The prevalence and severity of pain in cancer.
Cancer. 1982, 50: 1913-8.

- [45]: M Portas, JY Marty, C Buttin, JC Gentetl, C Coze, K Fallouh I, JL Bernard
Douleurs réfractaires de l'enfant cancéreux : place de l'analgésie péridurale
Arch Pédiatr 1998 ; 5 : 851-60.
- [46]: La douleur chez l'enfant atteint de cancer
Guide à l'usage des soignants. Société Marocaine d'Hématologie et
Oncologie Pédiatrique *Groupe Douleur*. Juillet 2009.
- [47]: 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).
- [48]: 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.
- [49]: Fiche pratique sur l'alopecie : version 1 du 15/05/2007.
- [50]: MA Guitteny, C Pajot, M Chalumeau, F Pein, J Grill, O Hartmann
Traitement des vomissements induits par la chimiothérapie des cancers
chez l'enfant
Arch Pediatr 1998 ; 5 : 661-8.
- [51]: Donna L. Betcher, R.N., and Arthur R. Ablin, MD.
Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting
Supportive Care of Children with Cancer 1993, 59-66.
- [52]: RIBRAG V.
Principaux effets secondaires des chimiothérapies.
Le livre de l'interne en hématologie : chapitre7 p 330-357. Médecine-
Sciences 1997. Flammarion.
- [53]: John J.lacuone, MD., Laurel J. Steinherz, MD.,
Modifications for Toxicity
Supportive Care of Children with Cancer 1993, 37-57.
- [54]: JL Lagrange
Effets tardifs de l'irradiation
Cancer/Radiother 1997; 1: 764-9.

- [55]: Gerald Roul, Cyril Cohen, Ari Lieber
Cardiopathie aux anthracyclines
Presse Med. 2009; 38: 987–994.
- [56]: Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE.
Anthracycline-induced cardiotoxicity course, pathophysiology, prevention and management.
Expert Opin Pharmacother 2007;8:1039-58.
- [57]: Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, et al.
Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a highrisk population and factors predictive of outcome.
Blood 2002;100: 4337– 43.
- [58]: R. Guïèze, J.P. Jouet, I.Yakoub-Agha
Complications hépatiques des allogreffes de cellules souches Hématopoïétiques.
Réanimation 13 (2004), 399–406.
- [59]: D. Orbach , H. Brisse , F. Doz
Toxicité neurologique centrale des chimiothérapies: état des connaissances Actuelles.
Archives de pédiatrie 10 (2003) 533–539.
- [60]: S. Legriel, E. Azoulaya
Complications neurologiques du patient d'oncohématologie.
Réanimation (2008) 17, 681—694.
- [61]: White K, Cebon J.
Transient hypoxaemia during neutrophil recovery in febrile patients.
Lancet 1995 April 22;345(8956):1022-4.
- [62]: N. Jourde-Chiche, B. Dussol, L. Daniel
Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique
La Revue de médecine interne 31 (2010) 685–696.

- [63]: Barr RD.
Nutrition, cancer and children.
Nutrition. 2002, 18: 434-5.
- [64]: Sacks N, Meek RS.
Nutritional support. In: Supportive care of children with cancer.
Current therapy and guidelines from the Children's Cancer Group.
2nd Edition. Johns Hopkins University Press Ltd. London. 1997. p: 193-
209.
- [65]: Protocoles onco pédiatriques
Documents de l'unité d'Onco-hématologie Pédiatrique du CHU Gatien
de Clocheville. Chapitre 6, 35-52.
- [66]: Lewis IJ and al.
Conference report: cancer and adolescent. The Second Teenage Cancer
Trust International Conference. Royal College of Physicians, London,
England, March 2001
Med Pediatr Oncol. 2002, 39: 198-201.
- [67]: I. Jalenques, S. Levallois, J. Geneste, F. Demeocq
La psycho-oncologie de l'enfant et de l'adolescent : évolution des
connaissances et des pratiques
Annales Médico Psychologiques 165 (2007) 290-292.
- [68]: Robert B. Noll, Terese Pawletko, and Stephen Sulzbacher
Psychosocial Support
Supportive Care of Children with Cancer 1993,153-160.