

جامعة أبو بكر بلقايد

ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵔⴰ ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵔⴰ ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵔⴰ ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵔⴰ

Abou Bekr Belkaid University Tlemcen

كلية الطب

الدكتور بن زرجب بن عودة

Faculty of Medicine

Dr Benzerdjeb Benaouda

Département de Médecine

Année : 2022



Mémoire de fin d'études :

**LA RÉANIMATION HÉMATOLOGIQUE ET
ANTI_INFECTIEUSE POST-CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ
L'ENFANT**

Réalisée par :

BOUKHALFA Khadidja

BOUKARTA Assia

RAFAI Nouha

Encadrées par :

Dr KADDOUR .A

Dr MOUMENI .M

Le chef de département de Médecine :

Dr KHELIL

Plan

➤ <i>Introduction</i>	10
1- Epidémiologie	11
2- Les différents cancers de l'enfant	12
• Les tumeurs solides	
• Les hémopathies	
3- Les thérapeutiques anticancéreuses.....	20
• Thérapeutiques locorégionales	
a. La radiothérapie	
• Thérapeutiques générales	
a. La chimiothérapie	
b. Les thérapies ciblées	
c. La corticothérapie	
d. La thérapie cellulaire	
e. L'immunothérapie	
f. La thérapie génique	
4- La chimiothérapie	24
5- La réanimation post-chimiothérapie.....	26
A. La réanimation post-infectieuse : la neutropénie	
infectieuse	26
1) Définition	
2) Les signes cliniques de la neutropénie fébrile et	
épidémiologie	
3) Evaluation des risques des enfants atteints de la neutropénie	
fébrile	
4) Evaluation initiale et investigations paracliniques	
5) Traitements empirique initiale	
5.1 : traitement empirique initial chez les patients à haut	
risque	
5.2 :traitement empirique initial chez les patients à faible	
risque	

5.3 :modification du traitement en cours

5.4 :Traitement anti-fongique

B. La réanimation hématologique.....39

1) Anémie associée à une affection néoplasique.....41

- a. Caractéristiques de l'anémie associée au cancer
- b. Mécanisme de l'anémie associée au cancer chez l'adulte
- c. Traitements de l'anémie du cancer chez l'adulte
- d. Traitement de l'anémie du cancer chez l'enfant
- e. Mécanisme des altérations de l'érythropoïèse induite par la chimiothérapie anti-cancéreuse

2) Physiopathologie de la thrombopénie associée à une hémopathie maligne.....51

- a. Thrombocytopénie et cancer
- b. Mécanisme de la thrombocytopénie associée à une leucémie
- c. Mécanisme de la thrombocytopénie post-chimiothérapie
- d. Thrombopoïtine et leucémie

3) La PEC de l'anémie sous chimiothérapie.....54

- A. Transfusion des culots globulaires
- B. Les agents stimulants l'érythropoïèse
- C. Indications des agents stimulants l'érythropoïèse en oncologie
- D. Modalités , objectifs et monitoring du traitement par ASE
- E. Contre-indications des agents stimulants l'érythropoïèse
- F. Risque d'évènements thromboemboliques et ASE

4) La PEC de la thrombocytopénie sous chimiothérapie.....60

➤ *L'étude pratique*65

➤ *Bibliographies*..... 94

REMERCIEMENTS

Tout d'abord nous remercions ALLAH d'avoir nous donner la santé , la force et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire .

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

La réalisation de ce travail a bénéficié du soutien inestimable de plusieurs personnes. Que ces personnes trouvent ici l'expression de notre plus grande reconnaissance.

A notre encadreur

Monsieur le docteur KADDOUR

Maitre assistant en pédiatrie A -EHS-TLEMCEN

Nous vous remercions sincèrement de nous avoir fait l'honneur de bien vouloir nous encadrer. Nous garderons en mémoire votre pédagogie, votre gentillesse et vos qualités humaines tout au long de nos études.

Merci pour votre confiance , vos précieux conseils , votre disponibilité . Nous espérons que ce travail est digne de vos attentes .

Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance .

A notre co-encadreur

Monsieur Dr MOUMENI

Résident en pédiatrie A-EHS-TLEMCEN

Veillez accepter nos remerciements les plus infinis d'avoir guider activement la réalisation de ce travail .

Merci pour votre disponibilité et vos nombreux conseils tout au long de ce travail.

Pour leur contribution, nous remercions également les parents des enfants concernés par notre travail ,de leurs compréhension ; leurs patience avec nous et leurs disponibilité .

إهداء

إلى روح جدي بل قل أبي : « بوخالفة عبد الحاكم رحمه الله »

يوم انتظرتة كثيرا قد أتى ، غير أن شمسك غربت قبل طلوع شمسه

و طريق بنيت لي معالمه قد أوصلني ، غير أنك لم تشهد نهايته.....



كنت و لازلت و ستظل لي مدرسة و مرجعا و قدوة.....

كلي تقدير لفضلك و عرفان بجميلك ، فرحمك الله رحمة واسعة و أسكنك فسيح جناته

إلى روح صديقة ، كانت لتكون اليوم بيننا ، لولا أن الموت اختطفها منا في حين غفلة منا

.....

إلى روح أختي : « إبتسام عاشوري » ، عشتي طيبة و متي طيبة ، رحمك الله فيمن رحم من عباده ، و

رزق والديك و أهلك الصبر على فراقك.....

إلى من لا توفيتها الكلمات قدرها ، و لا تصف العبارات فضلها

إلى من شقت و تعبت ، و كافحت و صبرت ، و ساندت و دعت

إلى الغالية أمي

إلى نبع الحنان و ركن الأمان ، إلى كاتب الرواية و بطلها

إلى الغالي أبي

إلى سندي و رفيق دربي و أول الاصدقاء ، إلى النور الذي اهتديت به في طريقي

إلى الغالي أخي « محمد ».....

إلى أختي رفيقتي و كل إخوتي.....إلى كل عائلتي و أحبتي

إلى أصدقائي و رفقائي ، زهو الحياة و بهجتهاو على العهد باقون

إلى معلمي و أساتذتي ، و كل من له فضل علي

هانت بوجـودكم جميعا

خالد التيجاني



بعد بسم الله الرحمن الرحيم و الصلاة و السلام على أشرف المرسلين ..ها أنا بفضل
الله و عونه أصل إلى مسك الختام فلك اللهم..... الحمد و المنة.....

إلى أمي قرة عيني ..إليك أيتها الجوهرة الغالية...يا صاحبة النبع الصافي ...من لن
توفي كل كلمات الدنيا حقها... للتي في كل مرة تحيي أمني.. للتي مسحت دمعتي و غسلت حضرتي...و
أطعمتني و سقتني بيدها...للتي جعلت حضنها مسكنا لي...و عينها حارسة لي...إلى التي بفضل جهدها
نلت أعلى المراتب و غنمت بأسمى درجات علم الدنيا..إلى أجمل النساء...إلى زهرة الحياة..إلى روح
..المساء و نور الفجر و قبلة الصباح...يا نفحة من جنان الخلد يا سعادي .

إلى والدي حبيبي كتفي و سندي الذي بفضل شقائه نلت أنا الراحة..قدوتي في العطاء و
التميز.. للذي علمني أن المثابرة مفتاح الوصول ...و أن الحلم النبيل يستوجب المحاربة لبلوغه..و أن
العمل الحار و المتواصل يأتي بنتيجة عظيمة لا محالة...للذي جعل نهاره و ليله و ملئ وقته لتوفير
أحسن الظروف لكي تطأ قدمي هذا اليوم ...إلى الذي أفنا حياته و قدم لي كل ما يملك لتحقيق هدفي و
...أشعل أصابعه شموعا لينير عتمة طريقي و صعب منرجاتها .

والدي الكريمين أهدي إليكما هذا العمل...و جزاكما الله عني خير الجزاء اللهم بارك لي
في وجودهما و أطل عمرهما و اجعلهما لي خير عون في كل الأحوال و الظروف .

إلى روح أجدادي الذين توفتهم المنية قبل أن يشهدوا هذا اليوم...إلى جدتي الحنون التي
..أرى اشتياقها لي حين أذهب إليها منهكة بعد طول انتظار...حفظك الله لنا و رعاك .

إلى أخي العزيز الذي دائما ما يجعل مزاحه سببا في ابتسامتي و كلماته حافزا لي...من
يقاسمني حتى قطعة الحلوى فماذا إذا عن الأمور الأخرى...إلى أخواتي الحنونات اللاتي كنت في أعينهن
أول طبيبة حتى في أولى سنوات دراستي...و كنت بالنسبة لهن المستشار الأولى في كل شأن صحي
يطراً عليهن...داعماتي وقت الجد و ملاذي وقت اليأس..اللاتي أفر لهن بالشكوى في كل تارة حين أمر
بأشد الأوقات صعوبة و في أعسر الفترات و إذا بي أجد الأذان صاغية...و القلوب دافئة...دائما ما
تغمرني بنفس جديد وبنبض حار قوي يدفعني نحو الأمام..إلى من يحتوين مزاجي الصعب و يمتصن
غضبي وقت الضغط بحنانهن و عطفهن شكرا لكم ... و جعلكم الله لي ظهرا صلبا أستندة حين تضيق بي
الدنيا و جعلني في مستوى تطلعاتكن.

و لا أنسى بالذكر نسبنا الصالح مثال الكرم و الأخلاق و طبعا عصافير البراعة من حظيت
معهن بلقب العمة و الخالة عنوان البهجة و السرور و رمز المرح و البسمة من أمتن إلى حضنهم
الصغير و قبلتهم التي تغمر قلبي فرحا و تشعرني بالسعادة من يشار إلي في حضرتهم...كونوا مثلها !
شاهد, رحاب ,تسنيم ,ريان ,نورهان ,آية ,علي,رحمة ,رهف و آخر العنقود المشاكس ياسين...أحبكم.

أخص بالذكر من طاب العمر بلقائها و هان الصعب بوجودها...من صار العسير
بمشاركتها يسيرا...من تقاسمت معي رغيف يومي...و صانت سري...من تخلق لي التفاؤل و تريني
بصيص الأمل حتى قبل أن أراه...من تمدني بالعزيمة...من تجدد ثقتي ..من أجدها في لحظات ضياعي و

ضعفي كي تربت على كتفي و تمسك بساعدي نحو الأفق من جمعت بين الصداقة و الأخوة... فأصبحت
العلاقة أسمى بكثير غاليتي حليلة....

إلى من شاركتني هذا العمل و تشاركت معي كرسي المحاضرة و درب الجامعة و المستشفى
إلى من شاركتني طول المسافة و رمق التحمل...تلك التي شاركتني ضحكاتي ولحظات حزني...من لا
تبخلني مديحها و كلماتها الطيبة لتغمر أجوائي إيجابية...تلك التي تمنيت لو أنني التقيتها أبكر بكثير..و
..التي تقاسمت معها سرير المناوبة و عناء الرحلة عزيزتي خديجة

أهدي تحياتي أيضا لزميلتنا نهى و كل من كان سببا لتحفيزي طوال السبع سنوات سواء
من قريب أو بعيد و كل من وسعه قلبي و لم تسعه الورقة ...شكرا جزيلا لكم .

أشياء



To my parents who never stop giving of themselves in countless ways..
.and whose encouragement had made sure that i give it all it takes to finish that
which I have started and still ...

To the memory of my grandfather and my 2 uncles...Although they were part of my inspiration
to continue strongly and consciously this path and still they are...They were not able to see my
graduation...May Allah bless your souls and make of paradise your forever home. To my Friend
Khawla ...whom I haven't known for long but whom impact was ever greater. For her constant
support during the challenges of college life and of life itself

To my colleagues. Khadidja and Assia ...Whom Support, Patience and Comprehension were one
of the pillar to help me overcome the obstacles I faced this year and succeed in finishing this humble
work

To the people I had the chance to work with this particular year. And whom impact shall Never
be forgotten ...from colleagues to residents to heads of departments

To whomever taught me anything...and helped building the person I'm now.....

To you all. I dedicate this work ...



Introduction

L'espérance de vie des patients atteints de cancer a largement augmenté grâce aux progrès des thérapeutiques anticancéreuses. En France, leur survie à 5 ans est supérieure à 80%. Selon l'American Society of Clinical Oncology, le nombre d'enfants survivants à un cancer a été multiplié par 4 en 40 ans aux Etats-Unis, et leur espérance de vie a aussi été prolongée. Les progrès thérapeutiques ont permis d'administrer des médicaments plus toxiques et plus efficaces aux patients c'est la chimiothérapie (Sciences et avenir, 2015). Cependant leur qualité de vie reste néanmoins altérée. En effet, des complications aiguës ; tardives voir même des séquelles irréversibles apparaissent suite à ces traitements chez 75% des patients en raison de leur non-spécificité.

L'action de la chimiothérapie cytotoxique n'affecte pas seulement les cellules tumorales mais également les cellules normales à renouvellement rapide y compris les plaquettes, les hématies et les globules blancs : c'est la toxicité hématologique à savoir l'anémie ; la thrombocytopenie et la neutropénie chimio-induites.

La neutropénie est une complication majeure de la morbidité du traitement anticancéreux. Elle se définit par une chute des polynucléaires neutrophiles inférieurs à $1\ 500/\text{mm}^3$ de sang., les agents utilisés en chimiothérapie peuvent cibler les cellules à fort taux de division, ce mécanisme d'action entraîne l'atteinte des cellules de la moëlle osseuse à l'origine des neutrophiles.

Quatre grades permettent de qualifier la sévérité de la neutropénie : elle est légère quand le taux de neutrophiles est compris entre $1\ 000$ à $1\ 500/\text{mm}^3$ de sang, elle est modérée pour un taux entre 500 à $1\ 000$ neutros/ mm^3 de sang. La neutropénie est sévère (grade 4) lorsque le taux est inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou inférieur à $1\ 000/\text{mm}^3$ avec une chute à 500 dans les 48 heures. On parle d'agranulocytose pour moins de $100/\text{mm}^3$ de sang. La neutropénie fébrile correspond au taux diminué de neutrophiles associé à une fièvre de 38.3°C .

La thrombopénie (< 150 G/L de plaquettes), accroît le risque de saignement. On note principalement deux causes à cette diminution : soit une destruction trop importante (qui peut être la cause d'agents thrombogènes comme le tamoxifène ou le bévacizumab), soit une diminution de la production.

L'anémie est une conséquence fréquente de la maladie cancéreuse. Elle est retrouvée dans environ 30 % des cas de cancer au diagnostic. Elle est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl. Elle est qualifiée de mineure ou légère entre 10 et 12 g/dl (grade 1 NCI-CTC), de modérée entre 8 et 10 g/dl (grade 2 CTC) et de sévère au-dessous de 8 g/dl (grades 3 CTC au-dessus de 6,5 g/dl et 4 au-dessous).

Son étiologie est multifactorielle, secondaire à la toxicité médullaire du traitement (chimiothérapie, radiothérapie), à l'inflammation qui diminue la survie des hématies et l'utilisation du fer, au déficit nutritionnel, à l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules tumorales, au saignement au niveau de la tumeur ou à la toxicité rénale de la chimiothérapie à base de sels de platines qui peut entraîner un déficit de production de l'érythropoïétine. L'anémie chimio-induite (ACI) est définie par un taux d'hémoglobine (Hb) < 12 g/dL chez un patient ayant un cancer en cours de chimiothérapie, après avoir écarté et corrigé les autres étiologies. Chez les malades atteints de cancer, l'anémie s'accompagne d'une diminution du taux d'érythropoïétine endogène liée à l'activation du système immunitaire secondaire à la prolifération tumorale.

L'anémie a un impact majeur sur la qualité de vie des patients atteints de cancer. Elle est un facteur pronostique de la survie et peut influencer sur l'efficacité et la tolérance des traitements par chimiothérapie. Sa correction est donc primordiale. Sa prise en charge peut s'effectuer selon deux modalités thérapeutiques : la transfusion de culots globulaires et le traitement par les érythropoïétines recombinantes, ou agents stimulant l'érythropoïèse (ASE).

La plus part des molécules utilisées en chimiothérapie induit une toxicité hématologique . Ainsi une altération des défenses immunitaires se voit chez ces patients. Des infections locales mais également générales peuvent se développer facilement et engager le pronostic vital de l'enfant . Des hémorragies surviennent suite à la thrombopénie, et se manifestent sous diverses formes. Par ailleurs, certains cancers associés à la chimiothérapie entraînent une toxicité digestive , neurologique ,néphrologique

1. Épidémiologie :

Chaque année en France, **2500** nouveaux cas de cancers chez l'enfant sont diagnostiqués (**1700** chez les enfants **de moins de 15 ans** et **800 chez les adolescents de 15 à 19 ans**). En 2010, **287 décès** chez les **moins de 15 ans** et **117 décès chez les plus de 15 ans** ont été répertoriés (Institut National du Cancer, 2016). Le cancer de l'enfant représente entre **0,5 et 4,6 % de l'ensemble des cancers** (Organisation Mondiale de la Santé, 2015). Après les accidents (400 décès par an), le cancer est la seconde cause de mortalité chez l'enfant (Laprie et coll., 2016).

De **0 à 15 ans**, la **leucémie** est le cancer de l'enfant le plus fréquent. Elle représente environ un tiers des cancers de l'enfant (Organisation Mondiale de la Santé, 2015). Elle est suivie de près par les **tumeurs du Système Nerveux Central** (24,9 %) et par **les lymphomes** (11,2 %) (Institut National du Cancer, 2016). Certains cancers apparaissent presque exclusivement chez l'enfant. C'est le cas du neuroblastome, du néphroblastome, ou encore du rétinoblastome (Organisation Mondiale de la Santé, 2015).

De **15 à 19 ans**, les cancers les plus fréquemment rencontrés sont la **maladie de Hodgkin** (22 %) et **les leucémies aiguës** (12 %) (Institut national du cancer, 2016).

2. Les différents cancers de l'enfant :

2.1. Les tumeurs solides :

2.1.1. Tumeurs cérébrales :

Les tumeurs cérébrales se localisent au sein de l'encéphale et de la moelle épinière de l'enfant. Elles représentent environ 30 % des cancers pédiatriques, et s'imposent comme étant la tumeur solide la plus fréquente chez l'enfant. Les symptômes de ces tumeurs diffèrent en fonction de leur localisation. La plupart des enfants décrivent des vomissements et des céphalées matinales associés à une hydrocéphalie. Des convulsions et des signes de déficit moteur peuvent survenir. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est l'examen à privilégier pour diagnostiquer les tumeurs cérébrales. Le scanner détecte 90 % des tumeurs, et l'angiographie est utilisée en préopératoire pour étudier la vascularisation tumorale. La neurochirurgie dont l'amélioration des techniques diminue les effets délétères est la thérapeutique de choix des tumeurs cérébrales. La radiothérapie est indiquée en 23 postopératoire mais elle altère les tissus sains adjacents (Lemerle et coll., 2008 ; Laprie et coll., 2016).

2.1.2. Neuroblastome :

Dérivé des cellules des crêtes neurales, le neuroblastome est la tumeur solide maligne extra-crânienne la plus fréquente chez l'enfant. C'est la première tumeur solide chez l'enfant âgé de moins de un an. Il représente 10 % des tumeurs solides de l'enfant de moins de 15 ans, avec une incidence annuelle d'environ 1/70 000 enfants de cette tranche d'âge (Orphanet, 2009). Divers symptômes peuvent être évocateurs du neuroblastome. Outre l'altération de l'état général, la localisation de la tumeur permet de différencier divers signes cliniques. Le neuroblastome cervical se manifeste par une tuméfaction cervicale. Des signes neurologiques associés à une enophtalmie peuvent survenir. Le neuroblastome thoracique est révélé par une

radiographie du thorax et sa découverte est souvent fortuite. Le neuroblastome abdominal est révélé principalement par une masse abdominale. Différents examens permettent d'envisager le diagnostic de neuroblastome : - la numération de formule sanguine pour rechercher une anémie et une thrombopénie - la mesure des catécholamines urinaires - la mesure des Neuron Specific Enolase (leur augmentation est évocatrice mais non spécifique du neuroblastome), - la mesure de la Ferritine sérique (son élévation est de mauvais pronostic), - un myélogramme, - une échographie (topographie des tumeurs cervicales, abdominales, pelviennes), - un scanner, - une IRM (topographie de la tumeur, rapports avec les organes, appréciation de l'opérabilité de la tumeur), - une scintigraphie (diagnostic, extension, suivi). Si le patient ne présente pas de métastase et que la tumeur est opérable, une chirurgie suivie d'une chimiothérapie seront réalisées. Si la tumeur n'est pas accessible, une chimiothérapie permet de diminuer le volume tumoral afin de réaliser une chirurgie d'exérèse. Lorsque des métastases sont présentes, une chimiothérapie agressive est administrée au patient, suivi d'une chirurgie d'exérèse et d'une nouvelle chimiothérapie intensive (Couanet et Valteau-Couanet, 2006 ; Reyes, 2009).

2.1.3. Rétinoblastome :

Le rétinoblastome est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente chez l'enfant. Son incidence est de 1/15 000-20 000 naissances par an. Il est unilatéral chez 60 % des enfants. Les symptômes spécifiques du rétinoblastome sont la leucocorie (reflet blanc de la pupille) et le strabisme. Un examen de fond d'oeil sous anesthésie générale est réalisé en urgence mettant en évidence une tumeur blanchâtre. L'échographie oculaire permet d'affiner le diagnostic et de mettre en évidence une masse échogène avec de fines calcifications. L'IRM recherche les extensions locales et d'éventuelles lésions intracrâniennes. L'énucléation du rétinoblastome unilatéral peut être réalisée en complément d'un examen anatomopathologique du globe oculaire. Une irradiation est nécessaire si la résection tumorale est incomplète. Lorsque le rétinoblastome est bilatéral, ou lorsqu'il est unilatéral (mais que la tumeur est petite ou que l'enfant est très jeune), un traitement

conservateur est réalisé. La radiothérapie externe est peu utilisée en raison des troubles de la croissance orbitofaciale, et des séquelles ophtalmologiques. Elle a cependant quelques indications précises ; tumeurs massives, atteintes vitréennes diffuses et rechutes après un traitement conservateur sur le seul œil conservé. La chimiothérapie néo-adjuvante est souvent utilisée pour réduire le volume tumoral. Elle est suivie d'un traitement ophtalmologique local ; la thermothérapie, la combinaison chimiothérapie-laser, la cryothérapie, ou encore la curiethérapie (Aerts et coll., 2016).

2.1.4. Rhabdomyosarcome :

Le rhabdomyosarcome est une tumeur mésoenchymateuse maligne se développant aux dépens des tissus conjonctifs. Il peut toucher les muscles, les tissus adipeux et les vaisseaux sanguins (Institut Curie, 2017). C'est la tumeur mésoenchymateuse la plus fréquente. Sa prévalence est de 60 à 70 %. Il survient majoritairement chez l'enfant et l'adolescent. Il peut concerner toutes les parties du corps, mais sa localisation préférentielle est la tête, le cou et plus rarement l'appareil génito-urinaire. Cliniquement les symptômes divergent en fonction de la localisation tumorale, mais une altération générale, une anémie, un trouble de l'hémostase, ou encore des douleurs osseuses sont retrouvés quelque soit la localisation. L'examen radiologique permet d'évaluer l'extension tumorale et la biopsie confirme le diagnostic. Le traitement de première intention est chirurgical, seulement si la tumeur est facilement accessible avec de moindres répercussions fonctionnelles et esthétiques. Le cas échéant, chimiothérapie et irradiation sont recommandées (Lemerle et coll., 2008 ; Faure et coll., 2012).

2.1.5. Néphroblastome :

Le néphroblastome ou tumeur de Wilm's est la tumeur maligne rénale la plus fréquente chez l'enfant. Plus de trois quarts des enfants ont moins de 5 ans. En France, une centaine d'enfants est touchée chaque année. Le néphroblastome

représente 6 % des tumeurs pédiatriques. Il touche principalement les enfants de 3 mois à 6 ans. Dans 95 % des cas, un seul rein est atteint. La palpation de l'abdomen révèle le néphroblastome. Une analyse d'urines et un examen radiologique peuvent également confirmer ce diagnostic. Afin de diminuer le volume tumoral, une chimiothérapie préopératoire est administrée durant 4 semaines. Si des métastases sont présentes, une molécule plus puissante est ajoutée, et 2 semaines supplémentaires de chimiothérapie sont prescrites au 26 patient. Puis la chirurgie permet l'exérèse totale du rein atteint. Une chimiothérapie postopératoire sera proposée plus ou moins associée à une radiothérapie (Laprie et coll., 2016 ; Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, 2017).

2.1.6. Ostéosarcome :

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente. Les cellules tumorales sont à l'origine de la formation directe d'os ou de substance ostéoïde. Très rare avant 6 ans, cette tumeur touche préférentiellement le sujet masculin. En France l'incidence est de 3,6 nouveaux cas par million d'enfants de moins de 15 ans. Cliniquement, une douleur importante apparaît. Elle est souvent accompagnée d'une fièvre ou d'un antécédent de traumatisme. Les examens radiologiques par tomodensitométrie et une IRM sont nécessaires afin d'évaluer l'extension locorégionale dans les tissus mous. La biopsie chirurgicale est indispensable afin de préciser le diagnostic. Une chimiothérapie préopératoire afin de réduire le volume tumoral, puis une chirurgie d'exérèse sont recommandées. Une chimiothérapie adjuvante sera également prescrite. Si le cancer récidive, une chimiothérapie avec greffe de cellules souches peut être envisagée ou alors l'amputation du membre est réalisée (Lemerle et coll., 2008 ; Raherinantenaina et coll., 2014).

2.1.7. La tumeur d'Ewing :

La tumeur d'Ewing est la deuxième tumeur osseuse maligne primitive de l'enfant et de l'adolescent après l'ostéosarcome. Si 90 % des cas apparaissent avant 20 ans, il s'agit d'une tumeur osseuse rare. Elle touche préférentiellement les os plats du squelette axial et les os longs. Elle est prédominante chez les garçons. La tumeur d'Ewing représente 6 à 8 % des tumeurs osseuses malignes primitives et 3 % des cancers pédiatriques. En France, l'incidence annuelle est de 3,2 nouveaux cas par million d'enfants de moins de 15 ans avec une survenue prédominante entre 10 et 15 ans. 27 Les symptômes sont peu spécifiques de la tumeur d'Ewing mais une douleur, une tuméfaction ainsi qu'une altération de l'état général sont présentes. L'examen radiologique est indispensable, il révèle une lésion lytique associée très fréquemment à une réaction périostée agressive. Une biopsie afin de confirmer le diagnostic est nécessaire. Une chimiothérapie est administrée dans un premier temps puis une exérèse chirurgicale de la tumeur est pratiquée afin d'obtenir des marges saines. Une chimiothérapie adjuvante vise ensuite à éliminer les cellules cancéreuses pouvant persister. La thérapeutique anticancéreuse peut également dans certains cas comprendre une radiothérapie pré ou postopératoire (Renaud et coll., 2014 ; Laprie et coll., 2016).

2.2. Les Hémopathies Malignes :

2.2.1. Leucémies Aigües Lymphoblastiques :

Les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) correspondent à une prolifération médullaire d'un clone anormal de précurseurs lymphoïdes, bloqué à un stade donné de maturation (Thomas et coll., 2000). En France, son incidence annuelle est de 34,3 par million d'enfants de moins de 15 ans et de 11,8 par million d'adolescents de 15- 20 ans. C'est la leucémie aiguë la plus fréquente chez l'enfant (Fondation contre le cancer, 2017). Il existe un pic d'incidence situé entre 1 et 4 ans. Les garçons sont plus touchés que les filles. Les signes cliniques des LAL reposent

sur : - une insuffisance médullaire : anémie, thrombocytopénie, neutropénie, - des signes de prolifération tumorale : douleurs osseuses, adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie, syndrome médiastinal, atteinte neurologique, atteinte testiculaire. L'hémogramme, le myélogramme, des examens biologiques confirment le diagnostic de LAL. 28 A

Avant de commencer la chimiothérapie, un traitement d'urgence est réalisé afin de pallier le risque infectieux et hémorragique. Une transfusion et une antibiothérapie peuvent alors être prescrites. Puis une chimiothérapie intensive de 6 à 9 mois ainsi qu'un traitement d'entretien sont administrés à l'enfant. En cas de rechute, une association de médicaments cytotoxiques est prescrite durant 5 à 7 jours, et ceci est répété tous les 21 jours. Si cela est insuffisant, une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut alors être envisagée. Le pronostic de guérison des enfants greffés par un donneur de la fratrie est d'environ 60-70 % (Michel, 2008).

2.2.2. Leucémies Aigües Myéloblastiques :

Les leucémies aigües myéloblastiques (LAM) sont caractérisées par une expansion clonale de blastes myéloïdes. Les blastes anormaux envahissent la moelle osseuse à l'origine d'une insuffisance médullaire. Elles représentent 15 à 20 % des leucémies aigües de l'enfant. La NFS met en évidence une pancytopénie (association d'anémie, thrombopénie et neutropénie). Divers symptômes non systématiques peuvent apparaître, tels que des adénopathies, une splénomégalie, une hépatomégalie, des gingivites, ou encore des douleurs osseuses. Le diagnostic de la LAM repose sur l'observation d'une prolifération massive de blastes myéloïdes mis en évidence par un myélogramme. Une Numération de Formule Sanguine (NFS) perturbée et une analyse du liquide céphalo-rachidien permettent de rechercher une éventuelle atteinte neurologique. La chimiothérapie est administrée en phase d'induction puis de consolidation. Une prophylaxie cérébro-méningée et un traitement de prévention des accidents hémorragiques sont prescrits au patient. En

cas de rechute, seule la greffe permet une rémission complète (Lemerle et coll., 2008 ; Société Française d'Hématologie, 2009 ; Preudhomme et coll., 2012). 29

2.2.3. Lymphomes Non Hodgkiniens :

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des affections malignes du système lymphatique, développées aux dépens d'une lignée de cellules lymphoïdes (La ligue contre le cancer, 2009). Il existe 4 types de LNH chez l'enfant (Institut Curie, 2014) : - Le lymphome lymphoblastique (à cellules T ou Pré-B), - Le lymphome de Burkitt (à cellules B), - Le lymphome B diffus à grandes cellules, - Le lymphome anaplasique à grandes cellules. Les LNH représentent 7 à 10 % des cancers de l'enfant et touchent majoritairement les garçons. Ils surviennent à tout âge mais sont très rares avant l'âge de 2 ans (Fondation Arc pour la recherche contre le cancer, 2012). Le diagnostic des LNH se fait au moyen d'une NFS, d'une biopsie, d'une ponction lombaire, mais également d'un scanner thoraco-abdominal pour évaluer l'extension du lymphome. La chimiothérapie est le principal traitement des LNH. Elle peut être administrée seule ou en association avec d'autres traitements. Des anticorps monoclonaux ou encore des autogreffes de cellules souches sanguines ont prouvé leur efficacité pour ces lymphomes. Lorsque les LNH sont agressifs, des cures de polychimiothérapies intraveineuses sont prescrites au patient. La radiothérapie est peu utilisée dans le traitement des LNH (La ligue contre le cancer, 2009), mais de rares indications subsistent comme pour les lymphomes lymphoblastiques à grandes cellules (Lemerle et coll., 2008).

2.2.4. Lymphome de Hodgkin :

Le lymphome de Hodgkin est la multiplication incontrôlée de cellules de ReedSternberg dans les ganglions lymphatiques. La maladie de Hodgkin est rare chez les enfants ; elle représente 5 à 10 % des patients de tout âge et 10 à 15 % des cancers pédiatriques. Elle est exceptionnelle avant l'âge de 2 ans. Elle est deux

fois plus fréquente après 10 ans qu'entre 2 et 10 ans. 30 Une augmentation de la taille d'un ganglion survient, plus particulièrement au niveau du cou, ou des aisselles. Une altération de l'état général caractérisée par de la fièvre, une perte de poids inexpliquée, et des sueurs nocturnes peuvent également se manifester. La biopsie ganglionnaire met en évidence des cellules de Reed-Sternberg et un examen sanguin peut compléter le diagnostic. Une radiographie du thorax et un scanner du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis permettent de rechercher des extensions du cancer. La tomothérapie par émission de positons apporte plus de précision. Le traitement dépend du pronostic du lymphome. Lorsque le cancer est localisé et de bon pronostic, quatre cures de chimiothérapie sont administrées. Puis une radiothérapie seule ou avec chimiothérapie concomitante sont réalisées. Lorsque le cancer est étendu, une première chimiothérapie est prescrite puis en cas d'échec, une seconde chimiothérapie à haute dose et une greffe de cellules souches sont indiquées (Société Française d'Hématologie, 2009 ; Laprie et coll., 2016 ; Gustave Roussy, 2017).

3. Les Thérapeutiques anticancéreuses :

Diverses thérapeutiques anticancéreuses sont utilisées chez l'enfant.

3.1. Thérapeutiques locorégionales

3.1.1. La radiothérapie :

En 2009, 800 enfants en France ont subi une radiothérapie (Demoor-Goldschmidt et Bernier, 2015). Son principe est d'émettre des rayonnements ionisants altérant l'ADN des cellules cancéreuses et empêchant leur différenciation (Carriera et Maheb, 2009). La radiothérapie est indiquée principalement pour les tumeurs solides, en préopératoire afin de réduire leur volume ou en postopératoire pour éviter d'éventuelles récurrences ou l'apparition de métastases (Levy-Piedbois et Habrand, 1999). Chez l'enfant, l'Irradiation Corporelle Totale (ICT) est fréquemment utilisée avant une greffe de moelle osseuse (Wang et coll., 2006). Même si le ciblage de la tumeur est de plus en plus précis (Demoor-Goldschmidt et Bernier, 2015), des tissus sains adjacents peuvent être endommagés (Coze, 2014).

3.1.2. La chirurgie La chirurgie permet l'exérèse de la tumeur. Elle peut être précédée par une chimiothérapie et suivie d'une radiothérapie et/ou d'une chimiothérapie (Institut National du Cancer). Chez l'enfant, la chirurgie est souvent indiquée dans le traitement des tumeurs solides (Lemerle et coll., 2008 ; Reyes, 2009 ; Institut d'Hématologie et d'oncologie pédiatrique, 2017).

3.2. Thérapeutiques générales :

3.2.1. La chimiothérapie :

La plupart des enfants admis en oncologie pédiatrique bénéficient d'une chimiothérapie. Elle est indiquée pour les hémopathies malignes, en préopératoire pour diminuer le volume d'une tumeur solide, ou encore en postopératoire afin de réduire le risque de récurrence d'un cancer. Il existe trois types de chimiothérapie : -

Néo-adjuvante : traitement primaire d'un cancer - Adjuvante : secondaire à un premier traitement, destinée à traiter une maladie résiduelle - Palliative : ralentit l'évolution du cancer Durant 1 à 5 jours, 2 à 4 antimétabolites sont prescrits au patient. Ce cycle est à répéter tous les 21 ou 28 jours pendant plusieurs mois en fonction du type de tumeur (Roche, 2010).

3.2.2. Les thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées se développent grâce à la compréhension des mécanismes d'oncogénèse (Sibaud et coll., 2014).

- Les biphosphonates Anti-angiogéniques et inhibiteurs du remodelage osseux, les biphosphonates ont également un rôle antalgique et antitumoral. Ils sont indiqués pour traiter l'ostéogénèse imparfaite mais également l'hypercalcémie maligne (Kerdudo et coll., 2005 ; Laurent et coll., 2013 ; Torres et coll., 2016). Chez l'adulte, les biphosphonates sont indiqués dans le traitement des métastases osseuses du cancer du sein, du poumon et de la prostate, mais également de certains myélomes et de l'hypercalcémie maligne (Laurent et coll., 2013).

- Le Dénosumab Le Dénosumab est un anticorps monoclonal humain inhibant la fonction ostéoclastique et donc la résorption osseuse (Vidal, 2016).

- Les anti-angiogéniques Parmi ces thérapies, les anti-angiogéniques permettent d'inhiber la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, indispensables à la croissance tumorale. Les facteurs angiogéniques sécrétés par les cellules cancéreuses, comme le Vascular Endothelial Growth Factor deviennent alors une cible privilégiée des traitements anticancéreux (Taylor et coll., 2009).

3.2.3. La corticothérapie :

En oncologie pédiatrique, les corticoïdes sont prescrits pour leur action immunosuppressive et cytotoxique. La corticothérapie est indiquée dans le traitement des hémopathies malignes, telles que les leucémies aigües lymphoblastiques (Gatineau-Sailliant, 2013). Selon une étude chez des enfants atteints de leucémie aigüe néonatale, la corticothérapie est à privilégier, par rapport à la chimiothérapie (Ben Thabet et coll., 2013). 33

3.2.4. La thérapie cellulaire :

La thérapie cellulaire vise à réaliser une greffe de cellules afin de réparer les tissus et les organes lésés. Les cellules souches peuvent être utilisées dans certains cancers. Leur renouvellement infini et leur capacité de réparation tissulaire permettraient de régénérer des tissus altérés ou disparus (Inserm, 2017). Deux types de greffes sont réalisés. Une greffe autologue utilise les cellules souches du patient, cependant il peut persister des cellules cancéreuses, donc la chance de guérison de l'enfant est diminuée. Une greffe allogénique nécessite des cellules souches d'un donneur compatible. Le risque de rejet existe cependant ce type de greffe est à privilégier (Fondation contre le cancer, 2017).

3.2.5. L'immunothérapie :

L'immunothérapie permet de soigner le cancer en stimulant le système immunitaire du patient (Institut Curie, 2017). Elle est indiquée pour soigner certains lymphomes et leucémies (La Ligue contre le cancer, 2017).

3.2.6. La thérapie génique :

Le principe de la thérapie génique est de transférer les acides nucléiques (ADN ou ARN) au patient malade dans un but préventif ou curatif. Actuellement 65 % des essais cliniques sont consacrés à la cancérologie (Inserm, 2014). Cependant les seuls protocoles de thérapie génique admis pour les hémopathies malignes de l'enfant sont

aux Etats-Unis. L'absence d'effets secondaires chez des patients ayant participé à une étude de thérapie génique est malgré tout encourageante (Rousseau et coll., 2002). Ces traitements sont administrés chez des patients en pleine croissance. Ainsi les complications précoces et tardives auront souvent des répercussions irréversibles sur certains organes ou certaines fonctions tels que le coeur, les reins, la fertilité, les tissus osseux, muqueux, musculaires, articulaires, ou encore dentaires.

4- La Chimiothérapie

La chimiothérapie garde aujourd'hui un rôle prépondérant et reste un traitement de première ligne dans la plupart des cancers de l'enfant. Elle agit en bloquant le fonctionnement du noyau cellulaire (la réplication d'acide désoxyribonucléique [ADN] ou la transcription d'acide ribonucléique [ARN]), ayant un effet cytotoxique (qui tue la cellule).

Il existe différentes classes de chimiothérapie avec des mécanismes d'action différents (figure 1) : **les alkylants** (cyclophosphamide, ifosfamide), **les platinants** (cisplatine, carboplatine), **les antimétaboliques** (méthotrexate, cytarabine, 6-mercaptopurine), **les inhibiteurs de topoisomérases de classes 1** (irinotecan, topotecan) ou **2** (anthracyclines, etoposide), **les poisons du fuseau** (vincristine, vinblastine) et **l'asparaginase**. Dans la majorité des cancers, on associe différents types de chimiothérapies, afin de cibler plusieurs mécanismes d'action et d'obtenir un effet synergique.

Les chimiothérapies, en agissant aussi sur les cellules saines, provoquent des effets indésirables sur les tissus à renouvellement rapide, tels que l'alopécie, des troubles digestifs ou une fatigue. Ces effets sont transitoires et bien souvent contrôlés (médicaments antiémétiques...), contrairement à d'autres effets secondaires plus spécifiques de certaines chimiothérapies et pouvant motiver une désescalade thérapeutique (**ototoxicité et sels de platine, cardiotoxicité et anthracyclines, etc.**).

Les défis actuels de la chimiothérapie sont de limiter les effets secondaires en répertoriant les maladies considérées comme à bas risque, grâce à une meilleure caractérisation des maladies. Dans certains cas, il est nécessaire d'avoir recours à l'utilisation de chimiothérapies à haute dose, suivie soit d'une greffe de moelle osseuse soit d'une réinjection de cellules souches périphériques (maladie très

agressive, de très mauvais pronostic ou présentant une mauvaise réponse au traitement standard).

5 .la réanimation post-chimiothérapie

A . La réanimation post-infectieuse : la neutropénie

fébrile.

La survie des enfants atteints de cancer a augmenté de façon spectaculaire au cours des dernières décennies, parallèlement aux progrès des traitements. Cependant, des effets secondaires importants dus au traitement peuvent être observés. La neutropénie fébrile est l'un des principaux effets secondaires aigus du traitement intensif du cancer chez l'enfant, nécessitant l'instauration rapide d'antibiotiques empiriques à large spectre. Un retard dans le traitement peut entraîner une morbidité, voire une mortalité. Les patients peuvent être classés comme étant à faible ou à haut risque selon certains facteurs de risque (durée de la neutropénie, profondeur de la neutropénie, type de cancer, état de la maladie, atteinte de la moelle osseuse, type de traitement, problèmes de santé supplémentaires). L'évaluation initiale de l'enfant neutropénique fébrile doit inclure l'histoire de l'enfant, un examen physique détaillé, une hémoculture (périphérique et sur cathéter), une analyse et une culture des urines, des cultures des lésions.

1. Définition

La neutropénie fébrile est l'apparition de fièvre au cours d'un épisode neutropénique. La neutropénie est définie par un taux de neutrophiles (ANC) < 500 cellules / mm^3 ou un nombre de neutrophiles qui devrait diminuer à < 500 cellules / mm^3 au cours des prochaines 48h.

La fièvre est définie comme une seule mesure de température orale de 38.3°C (101°F) ou une température de $> 38.0^\circ\text{C}$ (100.4°F) maintenue sur une période d'une heure selon les directives de pratique clinique de la société américaine des maladies infectieuses (IDSA)

La fièvre est définie comme une température orale $>38,5^{\circ}\text{C}$ ou deux lectures consécutives de $>38,0^{\circ}\text{C}$ pendant 2 heures, conformément au guide de pratique clinique de la Société européenne d'oncologie médicale (SEOM) .

L'utilisation de la température rectale, qui est préférée dans certains centres, doit être évitée chez les enfants atteints de fièvre neutropénique.

2. Les signes cliniques de la neutropénie fébrile et épidémiologie :

Malgré les progrès majeurs réalisés dans la prévention et le traitement, la NF reste l'une des complications les plus préoccupantes de la chimiothérapie anticancéreuse, et constitue une cause majeure de morbidité, pouvant entraîner la mort si elle n'est pas traitée rapidement. Les principaux sites anatomiques d'infection comprennent le tube digestif, où les lésions muqueuses induites par la chimiothérapie anticancéreuse permettent l'invasion d'organismes opportunistes. De même, les lésions du tégument causées par des procédures invasives, telles que la pose de dispositifs d'accès vasculaire, constituent souvent des portes d'entrée pour les organismes infectieux . Chez les enfants, les infections des voies respiratoires supérieures sont les infections les plus fréquemment documentées cliniquement, alors que chez les adultes, les infections des voies respiratoires inférieures sont plus souvent documentées .

Les signes et symptômes d'inflammation peuvent être absents chez 50 % des patients neutropéniques. La fièvre est souvent le seul signe d'infection occulte chez l'hôte neutropénique. Cependant, ce signe peut être absent chez certains patients infectés qui, au contraire, peuvent être hypothermiques, hypotendus, apathiques ou confus. Ainsi, l'infection doit être envisagée et traitée empiriquement si des signes de détérioration clinique sont présents chez un enfant neutropénique, quelle que soit la température enregistrée .

Différents centres connaissent différents modèles d'agents pathogènes responsables principaux. Au cours des dernières décennies, un changement s'est produit à partir de NF associée principalement à des bactéries Gram-négatives à des NF associées à des organismes Gram-positifs.

une augmentation des souches résistantes aux antibiotiques telles que les bactéries Gram-négatives productrices de b-lactamases à spectre étendu (BLSE), les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) a été constatée.

La bactériémie à Gram négatif peut être relativement plus fréquente dans les milieux à faible revenu en raison de l'absence de cathéters veineux centraux. Les infections fongiques sont rarement détectées au début d'un épisode neutropénique fébrile ; cependant ils sont observés plus souvent chez les patients traités pour fièvre neutropénique pendant une longue période . Une augmentation du nombre d'infections par des souches de *Candida non albicans* (par exemple *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* et *Candida glabrata*), *Aspergillus* et des champignons rares ont également été signalés .

3. Evaluation des risques des enfants atteints de la neutropénie fébrile :

Les patients atteints de neutropénie fébrile sont classés comme à risque faible ou élevé. Parmi les facteurs qui déterminent le risque de cette fièvre neutropénique dans diverses études pédiatriques sont : Durée de la neutropénie (>10 jours), profondeur de la neutropénie (<100/mm³), type de cancer (tumeur solide, lymphome, leucémie aiguë lymphoblastique [LAL], leucémie aiguë myéloïde [LAM]), état de la maladie (rémission, progression de la maladie, récurrence), l'atteinte de la moelle osseuse , type de traitement (chimiothérapie conventionnelle, greffe de cellules souches hématopoïétiques), les comorbidités associées (tels que problèmes respiratoires, neurologiques, hypotension, hypoxie) .

Le risque relatif d'infection est lié à la fois au degré et la durée de la neutropénie. Le risque d'infection est plus grand chez les patients avec un nombre de neutrophile ≤ 500 cellules/microL et il est encore plus plus élevé à un nombre de neutrophile ≤ 100 cellules/microL (neutropénie profonde) et chez les patients avec une durée de neutropénie plus longue ($> 7-10$ jours) .

Chez les enfants, six schémas de stratification à faible risque ont été validé dans différentes études . Dans ces études, les éléments communs informatifs pour la stratification du risque étaient les facteurs spécifiques au patient (y compris l'âge, le type de malignité et la maladie). les facteurs spécifiques au traitement (type et moment de la chimiothérapie) et les facteurs spécifiques à l'épisode (y compris Le degré de la fièvre, hypotension, mucosite, numération globulaire et C-réactif protéine [CRP]). Il est recommandé que chaque centre adopte une stratégie de stratification des risques validée en fonction de leur installations et l'intègre dans sa gestion clinique de routine . Les schémas excluent uniformément ceux avec une aplasie médullaire plus sévère et ceux subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) des définitions du faible risque.

4. Evaluation clinique initiale et investigations paracliniques:

L'évaluation initiale de l'enfant neutropénique fébrile doit inclure l'histoire de l'enfant, un examen physique détaillé avec une attention particulière à la peau, région périorale et périrectale . L'hémoculture (périphérique et cathéter), l'analyse et la culture d'urine doivent être obtenues chez tous les enfants .

Pour les enfants porteurs d'un cathéter veineux central à demeure (CVC); les hémocultures de toutes les lumières du CVC sont importantes. Dans une étude pédiatrique dans 12 % des cas ; seules les hémocultures périphériques ont été signalées comme positives ;alors que les hémocultures de CVC étaient négatives, donc les hémocultures périphériques sont recommandées . Bien que les cultures

périphériques augmentent systématiquement l'identification de la véritable bactériémie par rapport aux cultures CVC seules.

La culture d'urine est recommandée chez les enfants chez qui un spécimen de capture propre à mi-parcours peut être obtenu. Cependant les antibiotiques ne doivent pas être retardés pour obtenir un échantillon d'urine . Le cathétérisme urinaire doit être évité. l'échantillon doit être évalué avec un dosage des toxines du *Clostridium difficile* chez les enfants souffrant de diarrhée. Il y a une valeur limitée dans l'envoi d'un échantillon de selles pour les cultures de pathogènes bactériens ou pour l'examen parasitaire pour la plupart des patients traités dans des centres de pays développés, sauf en cas de voyager ou résider dans des zones de forte endémicité .

L'examen et la culture du liquide céphalo-rachidien ne sont indiqués que si une méningite est suspectée, une transfusion de plaquettes doit être administrée avant la ponction lombaire si la thrombocytopénie est préoccupante.

Les échantillons de culture provenant d'autres sites d'infection suspectée doit être obtenu .

Si le bureau de santé se trouve dans une zone d'endémie palustre, des frottis sanguins pour les parasites du paludisme doivent être réalisés. Dans le contexte des ressources limités, où les médecins sont peu nombreux et les numérations globulaires

ne sont pas facilement disponibles, le personnel infirmier doit faire une prise de sang avec culture chaque fois que possible et commencer immédiatement des antibiotiques à large spectre chez tout enfant fébrile sous traitement .

Les radiographies pulmonaires de routine ne sont pas recommandées chez les enfants qui ne présentent aucun signe ou symptôme respiratoire . Si le patient présente des signes et symptômes respiratoires ou des symptômes détériorants malgré une antibiothérapie de 4 à 7 jours, que les infections fongiques doivent faire partie du diagnostic différentiel.

Les patients présentant une neutropénie fébrile prolongée, particulièrement chez les patients à risque élevée, il est recommandé de réaliser une TDM du thorax ou CT haute résolution (HRCT) pour confirmer l'origine fongique de l'infection . Les données limitées sur les études d'imagerie chez les enfants avec une malignité sous-jacente et une NF persistante ont démontré que les résultats radiographiques chez les enfants immunodéprimés atteints de mycose pulmonaire invasive prouvée (IFD) sont souvent non spécifiques. En particulier, chez les enfants de moins de 5 ans, les signes typiques d'IFD pulmonaire (signe de halo, signe de croissant d'air et cavités) ne sont pas observé chez la majorité des patients .

En cas de fièvre neutropénique prolongée, une échographie abdominale peut être utile pour le diagnostic d'infection fongique hépatosplénique .

Dans fièvre neutropénique prolongée, l'imagerie des sinus (comme par TDM) n'est pas systématiquement recommandé ; cependant ca doit être pris en considération si le patient présente des signes en faveur .

Le moment optimal de l'imagerie initiale et répétée n'est pas connu. Chez les enfants avec galactomannane positif ou imagerie études qui suggèrent IFD, autres investigations diagnostiques tels que BAL et biopsie trans-bronchique ou trans-thoracique dans le cas de lésions pulmonaires doit être envisagé dans la mesure du possible. Cependant, pas de données pédiatriques publiées pour identifier la procédure de diagnostic avec le plus grand rendement par rapport aux risques liés à la procédure dans ce contexte .

5. Traitement empirique initiale :

5.1. Traitement empirique initial chez les patients à haut risque :

La norme de soins chez les enfants neutropéniques fébriles, en particulier chez les patients à haut risque, est qu'ils doivent être hospitalisés et traités d'urgence par voie intraveineuse par des antibiotiques empiriques à large spectre jusqu'à

disparition de la fièvre et de la neutropénie ($PNN > 500/mm^3$) . La thérapie empirique doit être modifiée en fonction des résultats de la culture et la situation clinique.

L'antibiothérapie empirique doit avoir un large spectre (couvrant les bactéries Gram positives et Gram négatives, y compris *P. Aeruginosa*), des taux élevés de médicaments bactéricides dans le sérum, une faible toxicité et doit être facile à administrer. Le traitement peut commencer par une monothérapie (antibiotique unique).

La duothérapie (ajout d'aminoglycosides à la monothérapie) ou de glycopeptides doit être envisagée chez les patients cliniquement instables, lorsqu'une infection résistante est suspectée ou pour les centres avec un haut degré d'agents pathogènes résistants. Dans de nombreuses études, la monothérapie s'est avérée aussi efficace que la duothérapie et moins toxique .

Les régimes de monothérapie spécifiques évalués chez les enfants comprennent : les pénicillines anti-pseudomonas (telles que pipéracilline-tazobactam et ticarcilline-acide clavulinique), les céphalosporines anti-pseudomonas (telles que céfépime, ceftazidime, sulperazone-sulbactam) et les carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème). Aucune différence dans l'échec du traitement, la mortalité ou des effets indésirables ont été observés lorsque les pénicillines antipseudomonales ont été comparés aux céphalosporines antipseudomonales ou carbapénèmes . Cependant, les carbapénèmes

peuvent être associée à plus de colite pseudomembraneuse par rapport à d'autres antibiotiques types B-lactamines . La monothérapie à la ceftazidime ne doit pas être utilisée s'il existe des risques d'infections à Gram positif ou à Gram négatif résistantes . En ce qui concerne les céphalosporines antipseudomonales, un méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (ECR) a révélé une augmentation statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues chez les patients traités au céfépime par rapport aux autres patients traités aux B-lactamines .

Cependant, cette découverte a été réfutée dans une étude américaine sur les aliments et les médicaments, et l'augmentation de la mortalité n'ont pas été observés dans une méta-analyse pédiatrique.

Par conséquent, le céfépime est recommandé comme traitement empirique initial approprié pour traiter les enfants atteints de FN si les circonstances locales permettent son utilisation.

La bithérapie et/ou les glycopeptides (vancomisine / teicoplanine) ne doivent pas être utilisés comme traitement empirique initial ; elles ou ils doivent être ajoutés en fonction des résultats de culture ou des signes cliniques, à moins qu'il n'y ait des infections graves du cathéter cliniquement manifestes, colonisation par le SARM ou les pneumocoques résistants à la pénicilline / céphalosporines ou hypotension.

6.2. Traitement empirique initial chez les patients à faible risque :

Chez les patients à faible risque, des antibiotiques en iv comme chez les patients à haut risque peuvent être initiés et poursuivis à l'hôpital. Au cours des dernières années, chez les patients à faible risque la prise en charge semi-ambulatoire (comme l'initiation d'antibiotiques iv à l'hôpital et continuer en ambulatoire à 24 - 48 heures, si le patient est cliniquement stable, aucun agent pathogène détecté et il y a une preuve de récupération de la moelle) est recommandée si l'infrastructure du centre assure une surveillance attentive ou un suivi du patient.

Cependant, le traitement oral ambulatoire ne doit être utilisé que chez les patients et les familles avec une bonne observance, qui peuvent reconnaître les signes ou les symptômes de détérioration et qui ont la possibilité de se rendre immédiatement à l'hôpital. L'observation vigilante et l'accès rapide aux soins médicaux appropriés doit également être assuré 24h/24 et 7j/7. Les patients avec la récupération du nombre de phagocytes sont généralement considérés comme être de

meilleurs candidats pour un traitement ambulatoire que les patients avec des décomptes décroissants ou aucune indication de récupération de la moelle.

Pour de nombreux patients et établissements dont les ressources sont limitées, la thérapie ambulatoire peut ne pas être recommandée.

Les antibiotiques oraux peuvent être avantageux, car ils facilitent la prise en charge ambulatoire et sont généralement moins coûteux par rapport aux antibiotiques parentéraux pour les patients qui ont absence de foyer d'infection bactérienne ou de symptômes et signes évoquant une infection systémique (p. ex. frissons, hypotension) autre que la fièvre . Les antibiotiques oraux utilisés dans les études pédiatriques sont les fluoroquinolones en monothérapie , le fluoroquinolone et amoxicilline-acide clavulanique , et céfixime. Il n'y avait pas de différences dans l'échec du traitement (y compris la modification) et aucun décès lié à l'infection parmi les 676 enfants ayant reçu des antibiotiques oraux . Cependant, le traitement oral ne peut être donné qu'aux enfants qui sont capables de tolérer cette voie d'administration. L'administration de médicaments par voie orale peut présenter des défis majeurs chez les enfants à savoir la disponibilité des médicaments sous forme de liquide oral, la palatabilité, la coopération des jeunes enfants, mucosité, nausées-vomissements et troubles de l'absorption gastro-intestinale.

La ceftriaxone a été utilisée dans certaines études pédiatriques sur la neutropénie fébrile à faible risque avec de bons résultats. Cependant la ceftriaxone est déconseillée dans les centres où *P. auroginosa* est détecté dans plus de 1 % des agents pathogènes .

Dans les pays à ressources limitées, où les seuls médicaments disponibles sont ceux figurant sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS (<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicinda/en/index.html>); un antibiotique à large spectre (c'est-à-dire l'ampicilline) et un aminoglycoside (c'est-à-dire la gentamycine) peuvent être utilisés comme régime de première ligne ; la ceftriaxone ou une autre troisième génération la céphalosporine peut être un choix .

Ciprofloxacine, qui couvre pseudomonas peut être une alternative peu coûteuse dans patients tolérant la prise orale .

5.3. Modifications du traitement en cours :

Tous les enfants atteints de NF doivent faire l'objet d'un suivi clinique et microbiologique. Le traitement empirique initial doit être modifié en fonction des résultats microbiologiques et de l'état clinique.

Des modifications du traitement empirique initial peuvent être envisagées pour les patients à risque d'infection par les anti-organismes résistants aux biotiques, en particulier si l'état du patient est instable ou si le patient a une hémoculture positive suspect de bactéries résistantes. Ceux-ci inclus SARM, ERV, bactéries gram-négatives productrices de BLSE et organismes producteurs de carbapénémase, y compris *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase (KPC). Les facteurs de risque comprennent : une infection ou une colonisation antérieure par le micro-organisme et traitement dans un hôpital où les taux d'endémicité sont élevés. Pour SARM, ajout précoce de vancomycine, teikoplanine, linézolide ; pour les ERV, ajout précoce de linézolide ; pour les BLSE, utilisation précoce de un carbapénème ; pour les KPC, utilisation précoce de la polymyxine-colistine doit être considéré .

Les facteurs de croissance des lignées blanches (G-CSF, GM-CSF) peuvent être utilisés en prévention primaire ou secondaire des neutropénies fébriles. Il existe des formes en une seule injection après le J-0 de chimiothérapie et des formes en injection quotidienne au nadir du taux de leucocytes (entre le J-6 et le J-12 du cycle de chimiothérapie). Ils peuvent être utilisés dans certains cas en curatif, lors d'une neutropénie fébrile. Ils ne doivent pas être utilisés lors d'une association radio-chimiothérapie concomitante .

Pour d'autres modifications chez les patients cliniquement stable et répondant à une antibiothérapie empirique initiale, si une duothérapie a été initiée, il est recommandé d'arrêter la double couverture pour infection à Gram négatif ou glycopeptide empirique (si initié) après 24 à 72 heures, s'il n'y a pas d'indication microbiologique spécifique pour poursuivre l'association thérapeutique.

La modification du traitement antibactérien empirique initial basé uniquement sur la fièvre persistante chez les enfants cliniquement stable n'est pas recommandé. Chez les enfants avec une fièvre persistante qui deviennent cliniquement instables, le régime antibactérien empirique initial doit être augmenté pour inclure la couverture des bactéries Gram-négatives, Gram-positives et anaérobies résistantes .

5.4. Traitement antifongique empirique :

Les patients à haut risque d'une maladie fongique invasive (IFD) sont ceux qui ont une leucémie myéloïde aiguë, la leucémie aiguë récidivante, ceux recevant des chimiothérapie myélosuppressive pour d'autres tumeurs malignes, et ceux receveurs allogéniques de GCSH avec fièvre persistante malgré l'antibiothérapie à large spectre prolongée (> 96 heures) et neutropénie prolongée attendue (> 10 jours). Tous les autres peuvent être classés comme étant à faible risque d'IFD (invasive fungal disease) .

La stratification du risque d'IFD chez les enfants est basée sur La malignité sous-jacente ou type de GCSH ainsi que sur certains facteurs cliniques et biologiques (risque plus élevé chez les patients neutropénie sévère et prolongée, mucosite, CVC, stéroïde exposition et augmentation de la CRP au 4^{eme} jour de la FN) .

Les patients à faible risque d'IFD incluent les enfants à risque standard :

la leucémie aiguë lymphoblastique, le lymphome et la plupart des tumeurs solides ; bien que des IFD aient été décrits chez ces patients et ils devraient également être évalués pour IFD . Il est important de noter que des facteurs environnementaux tels que la proximité des travaux de construction influencent également le risque d'aspergillose invasive .

Chez les enfants neutropéniques à haut risque d'IFD, un traitement antifongique empirique doit être instauré en cas de fièvre persistante ou récurrente d'étiologie incertaine qui ne répond pas à un traitement prolongé (> 96 heures) des agents antibactériens à large spectre.chez les enfants neutropéniques à faible risque

d'IFD, un traitement antifongique empirique doit également à considérer en fonction des résultats des paramètres cliniques et radiologiques dans le cadre de la FN persistante. L'amphotéricine-B liposomale ou la caspofongine ont une efficacité prouvée chez les enfants pour un traitement antifongique empirique . Cependant, le désoxycholate d'amphotéricine-B peut être considéré comme une alternative dans des environnements à ressources limitées. Bien qu'il n'y ait presque pas des données pour guider l'arrêt du traitement antifongique, le traitement antifongique empirique doit être poursuivi jusqu'à la résolution de la neutropénie (nombre absolu de neutrophiles $> 500/uL$) en l'absence d'IFD documentée ou suspectée . Chez les patients en chez qui un pathogène fongique (tel que *Candida albicans*, nonalbicans-*Candida*, *aspergillus*, *mucor*, *fusarium* etc.) est détecté, le traitement doit être poursuivi en fonction de la sensibilité du pathogène détecté tels que les azolés (fluconazole, voriconazole, posaconazole), les échinocandines (caspofongine, micafungine), amphotéricine B liposomale. Chez les patients chez qui un *mucor* est suspecté, ou devant un résistance à l' amphotéricine B liposomale : le posaconazole doit être envisagé .

Le traitement antifongique préventif a été accepté comme alternative à la thérapie antifongique empirique dans quelques cas de patients adultes neutropéniques à haut risque d'IFD. Il n'y a pas d'études évaluant cette approche chez les enfants. Bien qu'une approche préventive puisse être réalisable dans les centres disposant de l'expérience et les moyens, une recherche décrivant la sécurité et l'efficacité de cette approche chez les enfants est nécessaire .

consultation ambulatoire initiale ou descendante a été recommandée pour les patients à faible risque.

Cependant, cela ne doit être fait que si le patient est stable, avec aucun germe n'est détecté et si l'infrastructure du centre assure une surveillance ou un suivi attentif du patient et ne devrait pas être recommandé dans la plupart des contextes aux ressources limitées.

En résumé :

Contrôle de la NFS avant chaque cure

En cas de température $t^{\circ} > 38,5^{\circ}\text{C}$: NFS en urgence si :

- PNN $< 500/\text{mm}^3$ et mauvaise tolérance : hospitalisation
- PNN $< 500/\text{mm}^3$ et bonne tolérance : bilan bactériologique, antibiothérapie orale à large spectre type (augmentin / ciflox) et surveillance à domicile possible après avis de l'équipe d'oncologie référent .
- PNN entre 500 et $1000/\text{mm}^3$: bilan bactériologique, antibiothérapie orale à large spectre type (augmentin / ciflox) et surveillance à domicile en l'absence de fièvre pas de nécessité d'hospitalisation ni d'antibiothérapie prescription de G-CSF préventif en cas de neutropénie profonde selon avis de l'oncologue référent .

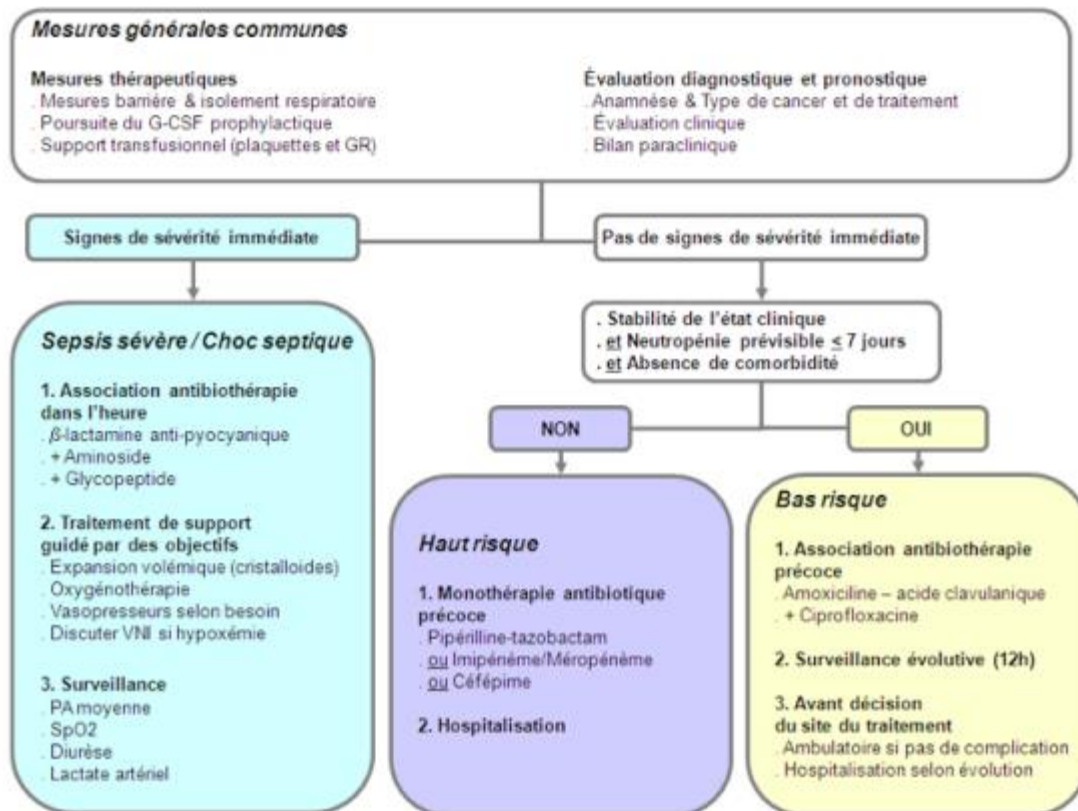


Figure 1 : la prise en charge de la neutropénie fébrile .

B. La réanimation hématologique : anémie et thrombocytopénie chimio-induite .

L'anémie et la thrombocytopénie sont deux complications fréquentes des néoplasies ainsi que de leur traitement. L'anémie qui se rencontre chez 30 à 65 % des patients souffrant d'un cancer affecte la qualité de vie et assombrit le pronostic de la maladie. Elle est secondaire à la pathologie cancéreuse elle-même ou aux traitements cytotoxiques administrés.

De même la thrombocytopénie complique plus de 60% des cycles de chimiothérapie/radiothérapie et l'hémorragie massive reste l'une des principales causes de mortalité chez ces patients. Elle est également très fréquente chez le patient leucémique avant tout traitement.

L'érythropoïèse et la mégacaryopoïèse/thrombopoïèse sont chacune sous le contrôle précis d'une hormone, respectivement l'érythropoïétine (EPO) et la thrombopoïétine (TPO). De nombreux travaux se sont penchés sur les mécanismes de développement de l'anémie et dans une moindre mesure de la thrombocytopénie associée au cancer.

Le traitement par EPO recombinante permet une réduction de l'anémie et des besoins transfusionnels chez de nombreux patients cancéreux (entre 40 et 85%) bien que les doses nécessaires soient plus élevées que dans l'insuffisance rénale. Récemment, l'effet de l'EPO sur la survie des patients cancéreux a fait l'objet d'une controverse très vive, plusieurs études ayant suggéré un effet défavorable sur l'évolution de la maladie cancéreuse. Quant à l'utilisation thérapeutique de la TPO recombinante, elle fut interrompue en 2000 suite au développement d'anticorps anti-TPO responsables d'une thrombocytopénie sévère chez des volontaires sains. La mise au point de molécules mimant l'effet de la TPO tout en évitant son effet immunogène a récemment redonné un nouvel élan aux projets d'applications cliniques dans diverses formes de thrombocytopénie.

1. Anémie associée à une affection néoplasique :

L'anémie est l'anomalie hématologique la plus fréquente chez les patients présentant une affection néoplasique, touchant plus de 50% des patients ce qui, à l'échelle des Etats Unis par exemple, représente plus de 900000 patients. Une étude européenne a récemment évalué que 72 % des patients avec une hémopathie maligne et 66 % des patients avec une tumeur solide développent une anémie au cours de l'évolution de leur maladie.

L'anémie étant un facteur pronostic indépendant de la survie, elle représente un élément important dans le suivi de ces patients. Notamment, il est maintenant bien démontré que l'anémie même modérée réduit l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie probablement en aggravant l'hypoxie tissulaire, facteur de résistance au traitement. Enfin, au cours des dix dernières années, une attention plus importante a été accordée à l'impact de l'anémie sur la fatigue et, d'une manière plus générale, sur la qualité de vie du patient, elle-même étant un facteur pronostic majeur.

Les principaux facteurs potentiellement impliqués dans le développement de l'anémie chez les patients cancéreux sont les saignements, l'hypersplénisme, l'hémolyse, les déficiences nutritives, l'hémophagocytose, l'infiltration médullaire, la chimiothérapie, la radiothérapie.

Cependant, même en l'absence de ces facteurs et à distance des traitements par chimiothérapie ou radiothérapie l'anémie reste un événement fréquent chez ces patients . C'est à cette dernière forme que se réfère généralement le terme d'anémie du cancer dont les mécanismes et les caractéristiques biologiques sont similaires à ceux observés dans l'anémie inflammatoire (« anemia of chronic disease » des anglo-saxons).

a) Caractéristiques de l'anémie associée au cancer :

Il s'agit généralement d'une anémie hypoproliférative de moyenne importance (Hb rarement inférieure à 8 g/dl) normocytaire ou légèrement microcytaire typiquement observée chez des patients présentant une activation aiguë ou chronique du système immunitaire telle qu'on peut voir lors d'une infection, d'une maladie inflammatoire ou d'une néoplasie. L'une de ses caractéristiques est une hypoferrémie malgré des réserves en fer abondantes dans le tissu macrophagique.

b) Mécanismes de l'anémie associée au cancer Chez l'adulte :

les mécanismes physiopathologiques en ont été disséqués et sont de 4 types (Figure 9):

i. Inhibition de l'érythropoïèse

Nous avons déjà mentionné l'existence d'inhibiteurs de l'érythropoïèse. Le rôle joué par certaines cytokines inflammatoires ($\text{TNF}\alpha$, IL1, $\text{IFN}\gamma$, $\text{TGF}\beta$) souvent élevées dans ce contexte clinique a été bien démontré .

Notamment, le $\text{TNF}\alpha$, l'IL1 et l' $\text{IFN}\gamma$ inhibent la croissance des progéniteurs érythroïdes in vitro, effet qui peut être partiellement compensé en augmentant considérablement la concentration d'EPO dans le milieu de culture. De même, l'injection de $\text{TNF}\alpha$ induit une anémie chez la souris.

ii. Réduction de la durée de vie des hématies

On sait depuis longtemps que la durée de vie des hématies est réduite chez les patients présentant une anémie inflammatoire telle que dans l'arthrite rhumatoïde et ce d'une manière proportionnelle à la concentration d'IL1. Il en est de même chez des animaux exposés au $\text{TNF}\alpha$. Cela peut s'expliquer par une hémolyse prématurée (néocytolyse) secondaire au déficit en EPO, par une augmentation de

l'érythrophagocytose secondaire à l'activation des monocytes, ainsi que par une augmentation de la rigidité de la membrane érythrocytaire secondaire à la production de radicaux libres qui représentent un second messager pour de nombreuses cytokines inflammatoires.

iii. Production insuffisante d'érythropoïétine

Il a été démontré qu'à l'instar de l'anémie inflammatoire, l'anémie du cancer est associée dans certains cas à une production d'EPO endogène insuffisante, inappropriée compte tenu de la sévérité de l'anémie comparativement à d'autres formes d'anémie d'origine extra-rénale (par exemple l'anémie ferriprive). Cette observation a offert une base rationnelle au traitement par érythropoïétine recombinante. Par la suite, une production insuffisante d'EPO a été bien documentée dans le myélome multiple, chez les patients ayant reçu un traitement à base d'un dérivé du platine, par le biais de la toxicité rénale, ou une transplantation médullaire allogénique.

Une production excessive d'IL1 et de $TNF\alpha$, outre son effet inhibiteur sur l'érythropoïèse, pourrait également inhiber la production rénale d'EPO comme montré en 1992 par Jelkmann et Faquin sur des cultures de cellules d'hépatoblastome et sur des reins de rat perfusés ex-vivo. Cette inhibition est probablement due, au moins en partie, à une production de radicaux libres qui d'une part affectent les facteurs de transcription contrôlant l'expression de l'EPO et d'autre part peuvent altérer les cellules rénales productrices d'EPO.

Ces cytokines peuvent ainsi affecter l'érythropoïèse à la fois en réduisant le taux d'EPO et en réduisant son effet sur les progéniteurs.

iv. Altération de l'utilisation du fer :

Une des caractéristiques de l'anémie associée tant aux syndromes inflammatoires qu'à un cancer est une altération du métabolisme du fer consistant en

une diminution de l'absorption intestinale du fer et sa séquestration à l'intérieur des macrophages ce qui conduit à une diminution de sa disponibilité pour la synthèse de l'hémoglobine.

Ces altérations sont probablement au moins en partie induites par les cytokines inflammatoires. En effet, des souris auxquelles on injecte de manière répétée de l'IL1 ou du TNF α développent non seulement une anémie mais également une hypoferrémie .

Depuis peu, on sait que la plupart de ces altérations peuvent être reproduites au moins en partie par une production excessive d'hepcidine. Il s'agit d'un petit peptide (25 aa) ayant une activité anti-bactérienne appartenant à la famille des protéines de la phase aiguë et dont la concentration est influencée par le fer. Son expression est également induite par les lipopolysaccharides et l'IL6 et est inhibée par le TNF α . Une surexpression de l'hepcidine entraîne une anémie ferriprive sévère chez la souris. En cas d'inflammation, une souris déficiente en hepcidine ne développe pas d'hypoferrémie ce qui démontre son rôle central dans l'altération du métabolisme martial associée aux syndromes inflammatoires. C'est en liant et en induisant une rapide internalisation de la ferroportine, transporteur membranaire permettant la libération du fer hors du macrophage et son absorption à la base de l'entérocyte, que l'hepcidine induit une hypoferrémie et une séquestration du fer dans les macrophages .

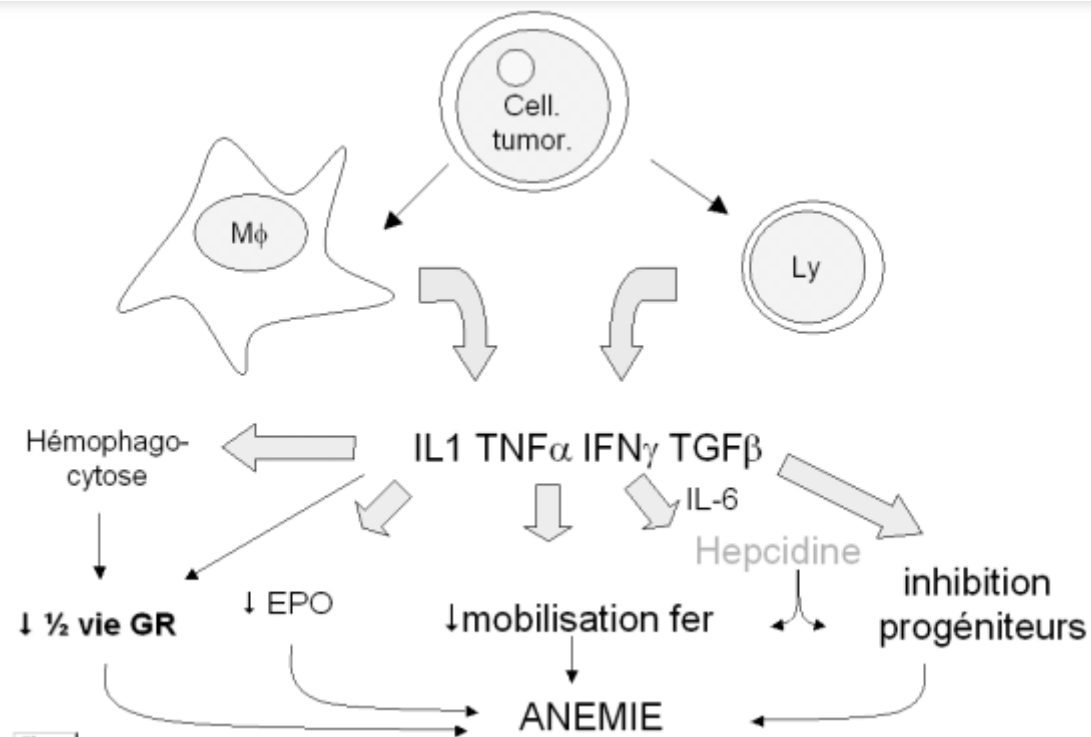


Figure 9 : Mécanismes potentiellement impliqués dans l'anémie associée au cancer. (Adapté d'après Bohlius J, Nat Clin Pract Oncol. 2006;12:5)

c) Traitement de l'anémie du cancer

Actuellement, nombreuses sont les études qui ont montré que l'EPO peut au moins réduire la sévérité de l'anémie, les besoins transfusionnels et accroître la « qualité de vie » chez le patient atteint d'un cancer. Cependant, de nombreux patients ne répondent pas au traitement même avec des doses très élevées. Par conséquent, malgré les recommandations internationales de traiter les patients anémiques sous chimiothérapie, quelques études ayant évalué le rapport coût bénéfice de ce traitement ont abouti à la conclusion que l'administration d'EPO en routine génère globalement un bénéfice modéré par rapport au coût très élevé. Alors que jusque là peu d'études avaient évalué l'impact du traitement par EPO sur l'espérance de vie du patient, au cours de ces dernières années, plusieurs travaux ont suscité une certaine inquiétude quant à d'éventuels effets négatifs à long terme. Il s'agit d'études

randomisées qui ont démontré soit une réduction de la survie soit une évolution défavorable de la maladie chez des patients cancéreux recevant un agent stimulant l'érythropoïèse. Même si pour certaines de ces études la méthodologie a été critiquée, l'inquiétude suscitée fut suffisante pour justifier l'établissement de nouvelles recommandations émises par l'ASH et l'ASCO ainsi qu'une mise en garde par la FDA mettant notamment l'accent sur un danger potentiel d'administrer des doses trop élevées chez des patients ne recevant pas de chimiothérapie concomitante, et déconseillant l'usage d'un agent stimulant l'érythropoïèse (ESA) chez des patients présentant une pathologie cancéreuse potentiellement curable.

d) Traitement de l'anémie du cancer chez l'enfant :

L'anémie est également une complication fréquente chez l'enfant atteint d'un cancer et présente généralement, comme chez l'adulte, une étiologie multifactorielle. A la différence de ce qui fut décrit chez l'adulte, la majorité des travaux, quoique moins nombreux, ayant étudié les taux d'EPO sérique chez l'enfant atteint d'une néoplasie ont observé des valeurs élevées en fonction de la sévérité de l'anémie, témoignant d'un mécanisme en feedback fonctionnant de manière adéquate chez la plupart des patients. Seule une fraction de ceux-ci (20%) s'écartaient de la relation physiologique et montraient des valeurs plus élevées ou plus basses que celles attendues .

Comme chez l'adulte, l'anémie affecte non seulement la qualité de vie mais peut avoir un impact négatif sur la réponse au traitement. Bien que les transfusions sanguines soient un traitement efficace des symptômes de l'anémie, elles peuvent conduire à des effets secondaires tels qu'infections, alloimmunisation, et surcharge en fer.

Chez l'enfant, plus encore que chez l'adulte, l'efficacité de l'EPO dans le traitement de l'anémie du cancer est encore l'objet de controverses. Les premières études moins nombreuses et sur des effectifs plus réduits n'avaient pas permis de démontrer de manière formelle une efficacité .

Shankar et al ont récemment revu l'ensemble des études cliniques publiées. Sur les quelques études randomisées seules la moitié suggèrent une réduction généralement modeste des besoins transfusionnels et une seule étude rapporte un effet favorable sur la qualité de vie. Bien que la plupart du temps, ce point n'ait pas été investigué, nous n'avons aucune preuve d'un effet favorable sur la survie des patients.

En outre, de manière totalement inattendue, l'EPO combinée au G-CSF en support du traitement intensif des neuroblastomes de mauvais pronostic semble augmenter les besoins transfusionnels.

Plus récemment, deux études randomisées un peu plus importantes n'ont pas apporté d'information nouvelle .

Enfin, les inquiétudes concernant l'impact négatif sur la survie, provenant des récentes études chez l'adulte accroît davantage la réticence à utiliser l'EPO chez l'enfant. La FDA a d'ailleurs récemment recommandé de ne pas utiliser l'EPO en cas de néoplasie potentiellement curable, situation fréquente chez l'enfant.

e) Mécanismes des altérations de l'érythropoïèse induites par la chimiothérapie anti-cancéreuse :

i. Altérations de l'érythropoïèse induites par la chimiothérapie :

Un effet myélosuppresseur variable est associé à la plupart des agents cytostatiques utilisés dans le traitement du cancer. Leur action pour la plupart ciblée sur les cellules en phase active du cycle cellulaire s'exerce principalement sur les étapes de l'hématopoïèse associées à une prolifération importante (stades CFU-E et érythroblastes pour l'érythropoïèse). Plus l'effet cytotoxique est marqué et plus les stades précoces de l'érythropoïèse sont affectés et plus le temps de récupération sera long.

ii. Effets de la chimiothérapie sur les cellules souches

De nombreux travaux ont révélé l'existence d'une altération quantitative et qualitative du pool de cellules souches hématopoïétiques pouvant persister très longtemps après la fin du traitement d'un cancer, particulièrement après un traitement intensif (leucémie myéloblastique, transplantation médullaire). Les mécanismes sous-jacents de cette atteinte sont restés très longtemps mal compris. En effet, il n'est pas certain que l'effet toxique de la chimiothérapie s'exerce de manière directe sur les cellules souches. Celles-ci consistant en une population cellulaire relativement quiescente, elles ne représentent théoriquement pas une cible privilégiée pour la majorité des molécules utilisées dans le traitement du cancer, dont l'activité cytostatique s'exerce préférentiellement sur les cellules en phase active du cycle cellulaire (phase S, mitose).

iii. Effet de la chimiothérapie sur la production d'érythropoïétine

Comme dans l'anémie du cancer, les dosages d'EPO chez les patients sous chimiothérapie ont montré des résultats variables selon la maladie et la nature du traitement. Dans l'étude de Miller et al, un certain nombre de patients présentant des valeurs basses d'EPO étaient sous traitement. Les molécules ayant une toxicité rénale telles que les dérivés du platine, ont indéniablement un effet négatif sur la production d'EPO. Hormis ces molécules, le déficit en EPO semble lié à la pathologie plutôt qu'au type de chimiothérapie reçu.

Inversement, plusieurs auteurs ont montré une élévation du taux d'EPO au cours des deux premières semaines de traitement par chimiothérapie telle que le méthotrexate à haute dose ; celle-ci débutant même chez certains patients avant la moindre chute de l'hémoglobine . Les mécanismes de cette élévation ne sont pas clairs mais celle-ci pourrait être le témoin d'une forme de catabolisme de l'EPO par

les cellules érythropoïétiques bien que la rapidité d'élévation de l'EPO dans certains cas évoque un effet plus direct de la molécule sur les cellules rénales .

iv. Effet de la chimiothérapie sur le micro-environnement médullaire.

Comme évoqué dans le chapitre I-A-3, le micro-environnement médullaire joue un rôle essentiel dans la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques.

Plusieurs études ont montré le rôle essentiel joué par le micro-environnement médullaire dans le maintien de l'intégrité du pool de cellules souches. Celles-ci ont abouti ces dernières années à la définition du concept de « niche » hématopoïétique. Il est possible que les altérations du pool de cellules souches soient une conséquence de l'effet délétère du traitement cytotoxique sur le micro-environnement médullaire.

La chimiothérapie, particulièrement lorsque administrée à haute dose (tel qu'en conditionnement d'une transplantation médullaire), affecte la capacité du stroma à supporter l'hématopoïèse. Bien qu'une réduction du nombre de progéniteurs des cellules stromales (CFU-F) ait été invoquée, il n'existe pas de corrélation stricte entre leur nombre et la fonction de support exercée par le stroma sur l'hématopoïèse. Certains ont suggéré que l'altération de cette fonction de support pouvait être associée à l'induction par certains agents de chimiothérapie de la production de molécules inhibitrices .

Un argument clinique fréquemment invoqué en faveur d'une altération du microenvironnement médullaire est l'observation des résultats de transplantation médullaire d'autant moins bon que le patient a reçu des cycles de traitement intensifs et nombreux. En 2000 le groupe de Zanjani a apporté une démonstration expérimentale de l'importance des cellules stromales en montrant qu'après greffe de cellules souches humaines chez le fœtus de mouton, la persistance des cellules

greffées pouvait être accrue par co-transplantation de cellules stromales autologues ou allogéniques .

Bien que la chimiothérapie et la radiothérapie soient généralement considérées comme des traitements affectant directement la cellule néoplasique il existe de plus en plus de données indiquant que ces traitements agissent également sur les cellules environnementales telles que le stroma tumoral, les cellules du système immunitaire ainsi que le micro-environnement médullaire notamment en induisant la production de cytokines. Ces effets « collatéraux » peuvent non seulement participer au développement d'une partie des effets secondaires, comme l'anémie, mais également renforcer l'action anti-tumorale du traitement d'une manière significative .

2. Physiopathologie de la thrombocytopénie associée à une hémopathie maligne.

1) Thrombocytopénie et cancer :

La thrombocytopénie observée chez le patient souffrant d'une tumeur solide est généralement attribuable au traitement par chimiothérapie et radiothérapie . Par contre, en cas de leucémie aiguë, elle est le plus souvent présente et sévère avant tout traitement. Suite au succès des applications thérapeutiques des formes recombinantes du G-CSF et surtout de l'EPO, beaucoup d'espoirs reposèrent sur les potentialités thérapeutiques de la TPO recombinante. Comme nous l'avons vu, après un intermède de quelques années, le développement de nouveaux agonistes du TPO-R a réouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques et, en même temps, relancé le débat concernant l'expression éventuelle du TPO-R par les cellules néoplasiques .

1) Mécanismes de la thrombocytopénie associée à une leucémie

La thrombocytopénie présente dès le diagnostic dans la majorité des leucémies est, comme les autres cytopénies, secondaire à l'infiltration médullaire massive par les cellules blastiques et donc, associée à une réduction du nombre de mégacaryocytes médullaires.

2) Mécanismes de la thrombocytopénie post-chimiotérapie

La thrombocytopénie est une observation quasi constante au cours du traitement d'induction d'une leucémie aiguë et une complication fréquente du traitement des tumeurs solides. Elle s'explique, à l'instar de l'anémie, par l'effet des agents cytotoxiques qui la plupart du temps induisent une déplétion en précurseurs hématopoïétiques ayant pour conséquence une réduction du nombre de cellules sanguines qui persiste jusqu'à ce que le tissu hématopoïétique se reconstruise : c'est

l'aplasie post-chimiothérapie. La lignée mégacaryocytaire n'y fait pas exception et les plaquettes sont souvent les dernières à rejoindre les valeurs normales.

3) Thrombopoïétine et leucémie

a) Expression du récepteur de la TPO par les cellules leucémiques

L'expression du Mpl ou TPO-R a été observée tant au niveau du mARN qu'au niveau protéique dans 40 à 80% des leucémies aiguës myéloblastiques, quel qu'en soit le type morphologique ou l'immunophénotype, bien que, proportionnellement, son expression ait été plus fréquemment observée dans les formes érythroblastiques et mégacaryoblastiques. Le nombre de récepteurs a été estimé à 500 par blaste en moyenne (jusqu'à 2500). Cette expression est associée dans certaines séries à un mauvais pronostic : lien avec anomalie cytogénétique défavorable, taux plus faible de rémission complète ou plus courte durée de rémission complète, voire de survie. Cette valeur pronostique reste valable après ajustement pour l'âge, la leucocytose, la cytogénétique ainsi que l'expression du CD34.

De même, dans les syndromes myélodysplasiques, le TPO-R est exprimé dans un tiers des cas et semble avoir une signification pronostique, étant associé à un risque accru d'évolution en leucémie aiguë et une survie médiane plus courte. Les leucémies lymphoblastiques (LAL) ont été moins fréquemment étudiées et des résultats contradictoires ont été observés. Alors que plusieurs auteurs n'ont pas mis en évidence le TPO-R à la surface des blastes lymphoïdes, Takeshita et al. l'ont détecté sur un faible nombre de LAL par une mesure en cytométrie de la liaison de TPO marquée. Par la suite, Iijima et al. confirmèrent l'expression du TPO-R (mARN et protéine) par les blastes dans 13/17 lignées lymphoïdes B. La plus forte expression ayant été observée en association avec une translocation impliquant le 11q23. Bien que le mARN fut détecté dans 3 cas de lignées leucémiques T, aucune d'entre elles n'exprimait le récepteur membranaire.

b) Effets biologiques de la TPO sur les cellules leucémiques.

L'effet de la TPO sur la prolifération ou la survie des cellules leucémiques a été testé dans de nombreuses études. Selon les travaux, entre 20% et 70% des leucémies myéloblastiques (LAM) exprimant le TPO-R montrent en présence de TPO une réponse proliférative, une diminution de l'apoptose ou, plus rarement, une différenciation mégacaryocytaire. De la même manière que pour l'expression du récepteur, un effet de la TPO s'observe avec tous les types morphologiques de LAM, même si cette réponse est plus fréquente et plus intense avec les leucémies érythroïdes ou mégacaryoblastiques.

De manière similaire la TPO augmente la prolifération et la proportion de blastes au départ de cellules médullaires de patients présentant une AREB .

Enfin, les rares travaux ayant mis en évidence le récepteur sur des leucémies lymphoïdes B ont également montré dans un faible nombre de cas, une réponse proliférative en réponse à la TPO, médiée par une phosphorylation de JAK2, effet suggérant la possibilité d'un TPO-R fonctionnel sur certaines lignées leucémiques lymphoïdes.

5. La prise en charge de l'anémie sous chimiothérapie

La prise en charge de l'anémie chimio-induite repose essentiellement sur l'utilisation d'agents stimulants l'érythropoïèse et dans certaines situations, sur le recours aux transfusions sanguines. Cela impose, dans un premier temps, de rechercher et de corriger une carence en vitamine B12 ou en folates, une carence martiale ou une autre cause sous-jacente d'anémie. La carence en fer, absolue ou relative, et son traitement ne sera pas abordée dans ce chapitre. Les carences en folates et vitamine B12 sont des causes rares d'anémie en oncologie mais peuvent être observés en cas de dénutrition.

On réalisera donc, au minimum, chez tout patient cancéreux présentant une anémie, une numération formule sanguine et un bilan martial avec ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine. Pourront être également demandés selon la situation : un dosage des réticulocytes, de la CRP, de la TSH, des vitamines B9 et B12, un bilan d'hémolyse ou un myélogramme (figure 10).

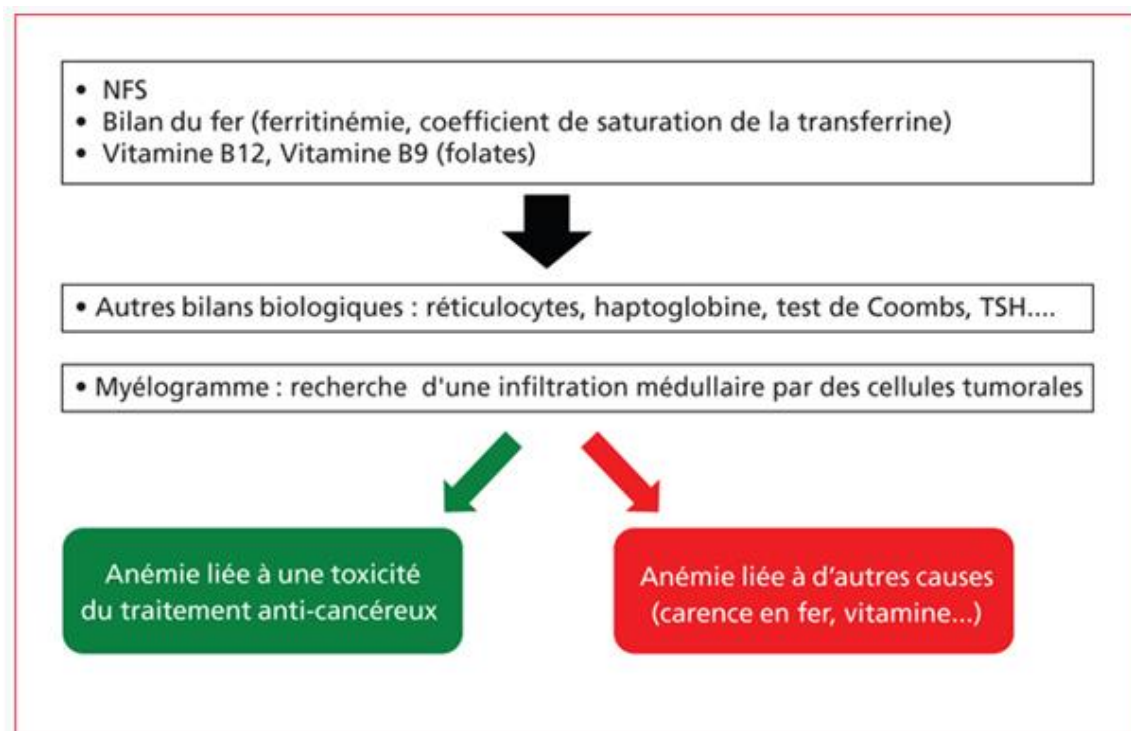


Figure 10 : Bilan initial en cas d'anémie chez un patient sous chimiothérapie

A. Transfusion de culots globulaires

Chez les patients ayant un taux d'hémoglobine $< 7-8$ g/dL et/ou un retentissement important de leur anémie, une transfusion sanguine sans délai est justifiée (**figure 11**).

En dehors de cette situation particulière, les patients atteints de cancer associé à une anémie qui peut être chimio-induite mais dont le pronostic vital n'est pas menacé ne doivent pas recevoir de transfusion, comme cela est encore trop souvent constaté en pratique clinique alors même que les preuves de l'efficacité clinique de la transfusion sur la correction de l'anémie en l'absence de prise en charge de sa cause sous-jacente sont très limitées.

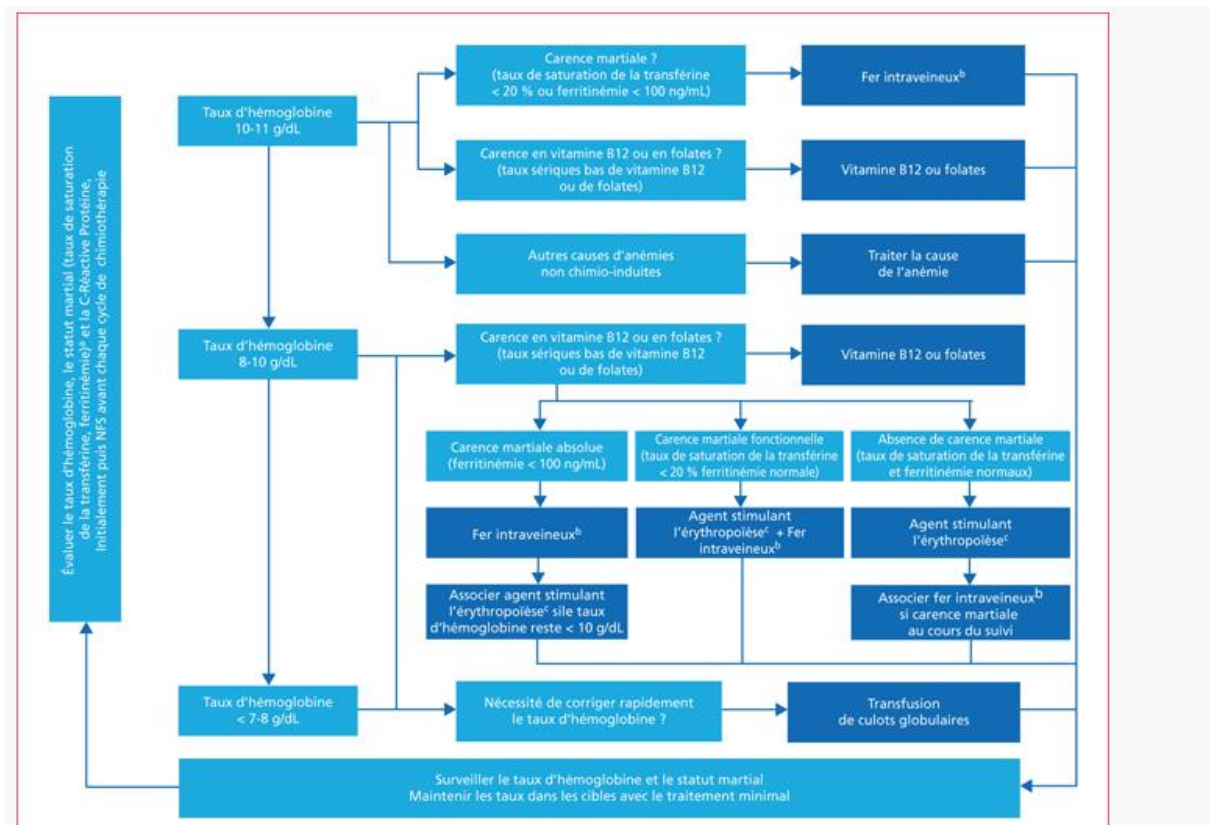


Figure 11 : la prise en charge de l'anémie au cours des cancers (d'après les recommandations de l'ESMO).

B. Les agents stimulants l'érythropoïèse

Chez les patients atteints de cancers solides ou d'hémopathies malignes, les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), qui sont des analogues recombinants de l'érythropoïétine humaine, permettent l'augmentation du taux d'hémoglobine et la diminution du recours aux transfusions sanguines. En augmentant le taux d'hémoglobine, ils améliorent la qualité de vie et la survie des patients ainsi que la réponse aux traitements.

C. Indications des agents stimulants l'érythropoïèse en oncologie (ASE) :

En cancérologie, les ASE sont indiqués uniquement chez les patients en cours de chimiothérapie ou de radiochimiothérapie. Ils doivent être envisagés chez les patients symptomatiques ayant un taux d'Hb inférieur à 10 g/dL et chez les patients asymptomatiques lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dL.

Les agents stimulants de l'érythropoïèse sont indiqués uniquement chez des patients traités par chimiothérapie ou radiochimiothérapie et après correction d'une carence en fer ou autre cause d'anémie

Ils doivent être envisagés en cas d'anémie symptomatique avec un taux d'Hb < 10 g/dL et chez les patients asymptomatiques avec un taux d'Hb < 8 g/dL.

D. Modalités ,Objectifs et Monitoring du traitements par ASE

Il existe différents types d'ASE, molécules de référence ou biosimilaires, dont les doses et le rythme d'administration sont différents d'une molécule à l'autre. Tous les ASE s'administrent par voie sous-cutanée. Les produits biosimilaires sont en moyenne 10 à 20 % moins chers que les produits de référence. Cependant, ne pouvant être strictement identiques au produit de référence, le principe de

substitution, valable pour les produits chimiques et les génériques qui sont leurs copies, ne peut donc pas s'appliquer automatiquement .

L'objectif thérapeutique des ASE est d'obtenir un taux d'hémoglobine stable autour de 12 g/dL sans transfusion sanguine. La posologie de l'ASE peut être doublée après quatre semaines en cas de réponse insuffisante (**figure 4**). En revanche, il n'y a pas lieu d'augmenter la dose d'ASE en cas d'inefficacité après huit semaines de traitement, auquel cas l'ASE doit être définitivement arrêté . L'efficacité des différents agents étant équivalente, il n'y a pas lieu de changer de molécule si les objectifs ne sont pas atteints. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dL ou que le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dL, l'ASE doit être arrêté. Le traitement pourra être repris lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu en dessous de 11 g/dL en diminuant la dose de l'ASE de 25 %. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est située entre 1 et 2 g/dL et que le taux d'hémoglobine reste inférieur à 12 g/dL, l'ASE est poursuivi à la même dose et un nouveau contrôle est réalisé après quatre semaines. Le traitement sera maintenu au maximum jusqu'à quatre semaines après la dernière cure de chimiothérapie.

La surveillance biologique devra être régulière avec réalisation d'une NFS toutes les deux-trois semaines (calquée sur le rythme des prélèvements imposés par la chimiothérapie) et contrôle du bilan martial tous les deux mois. Il faudra en effet, s'assurer régulièrement que les réserves martiales sont suffisantes en associant, si besoin, une supplémentation en fer.

L'objectif thérapeutique des agents stimulants l'érythropoïèse est d'obtenir un taux d'hémoglobine stable autour de 12 g/dL. Au-delà de ce chiffre, ils doivent être arrêtés .

E. Contre-indications des agents stimulants l'érythropoïèse

L'hypersensibilité aux EPO ou l'un de leurs excipients, une hypertension artérielle mal contrôlée et une érythroblastopénie sont les trois contre-indications formelles aux ASE.

F. Risque d'évènements thromboemboliques et ASE

La survenue d'un événement thromboembolique au cours de la prise en charge d'un patient atteint de cancer est une situation fréquente. Il s'agit d'un des effets indésirables connus des traitements par ASE qui augmentent le risque de thrombose veineuse par 1,5 . Le cancer lui-même, notamment le cancer du pancréas et certains traitements du cancer, augmentent également le risque de maladie veineuse thromboembolique (MVTE). D'autres facteurs, fréquemment rencontrés en oncologie, sont aussi associés à un sur-risque thrombogène comme l'âge avancé, une immobilisation prolongée ou une chirurgie importante. En l'absence d'étude prospective randomisée ayant évalué l'intérêt d'un traitement anti-thrombotique préventif chez les patients traités par ASE, aucune prophylaxie n'est actuellement recommandée. En cas d'antécédent de MVTE ou de survenue d'une thrombose veineuse sous ASE, le rapport bénéfice/risque doit être (ré)évalué.

L'administration des agents stimulants l'érythropoïèse est associée à une augmentation du risque d'évènements thromboemboliques veineux .

Résumé de la PEC de l'anémie chimio-induite :

- bilan d'anémie à réaliser (bilan martial ,vitaminique....)
- prescription d'EPO exceptionnelle à discuter avec l'oncologue référent
- transfusion sanguine si $Hb < 8g/dl$ ou $> 8g/dl$ et mauvaise tolérance clinique. Les produits sanguins utilisés sont **des culots globulaires phénotypés, déleucocytés et irradiés**. Le volume à perfuser, en général sur deux heures, peut être calculé par la formule suivante :

$$Q \text{ (volume en mL)} = \text{poids (en kg)} \times (\text{variation du taux d'Hb recherché}) \times (3 \text{ à } 4)$$

La déleucocytation permettrait une prévention efficace de la transmission du CMV (cytomégalovirus) pour un receveur CMV négatif ; actuellement les recommandations de la Haute Autorité de santé ne soulignent plus l'indication exclusive d'un produit sanguin d'un donneur CMV négatif .

- Interruption du traitement si un besoin répété de transfusion apparaît
- Myélogramme ou analyse cytogénétique si persistance de l'anémie au-delà de 4 semaines après l'arrêt du traitement.

6. La prise en charge de la thrombocytopénie sous chimiothérapie :

La thrombopénie dont le score CTCAE est rappelé dans le **tableau 01**, peut être induite par de nombreuses molécules de chimiothérapie (**Tableau 03**). Cette thrombopénie peut être responsable d'hémorragie, individuellement évaluable dans la classification CTCAE ou bien par le score OMS du **tableau 02**. Le délai avant cette myélo-suppression est souvent long (plusieurs semaines), correspondant au délai nécessaire pour détruire la population des mégacaryocytes .

Il s'agit donc d'une thrombopénie centrale. Dans ce cas précis, elle pose rarement de problème diagnostique car il s'agit d'un effet secondaire attendu.

Le romiplostim (protéine de fusion analogue de la thrombopoïétine, se fixant sur les récepteurs rTPO) et l'eltrombopag olamine (facteur de croissance plaquettaire oral) sont disponibles en France mais n'ont pas d'AMM en oncologie solide.

En 2018, l'ASCO a actualisé ses recommandations sur ce sujet .

Grade 1	$75\ 000/\text{mm}^3 \leq \text{Plaquettes} < 100\ 000/\text{mm}^3$
Grade 2	$50\ 000/\text{mm}^3 \leq \text{Plaquettes} < 75\ 000/\text{mm}^3$
Grade 3	$25\ 000/\text{mm}^3 \leq \text{Plaquettes} < 50\ 000/\text{mm}^3$
Grade 4	$\text{Plaquettes} < 25\ 000/\text{mm}^3$
Grade 5	-

Tableau 01 – Scores OMS - Evaluation de la sévérité de la thrombopénie

Grade 0	Pas de saignement
Grade 1	Saignement pétéchial
Grade 2	Perte de sang légère (cliniquement significatif)
Grade 3	Perte de sang importante, nécessité de transfusion (sévère)
Grade 4	Perte de sang invalidante, hémorragie rétinienne ou cérébrale, décès

Tableau 02– Scores OMS - Evaluation de la sévérité des saignements

Molécule	Risque de thrombopénie	Proposition d'adaptation de la posologie du cytotoxique incriminé
Carboplatine	< 50 000/mm ³ chez 25% des patients	Ne pas administrer si < 100 000/mm ³ à la date théorique d'administration
Cisplatine	Rare	Il paraît souhaitable de différer l'administration si < 100 000/mm ³ à la date théorique d'administration
Docétaxel	< 25 000/mm ³ chez 0,2% des patients	85% de la dose si < 25 000/mm ³ au nadir (Résumé des Caractéristiques du Produit)
Gemcitabine	Non négligeable	75% de la dose si entre 50 000 et 100 000/mm ³ lors du nadir Arrêt si < 25 000/mm ³ lors du nadir (Résumé des Caractéristiques du Produit)
Paclitaxel	11% de thrombopénie < 50 000/mm ³ chez 3% des patients	Ne pas administrer si < 100 000/mm ³ à la date théorique d'administration
Pemetrexed	8,3% de thrombopénie < 50 000/mm ³ chez 1,9% des patients	Ne pas administrer si < 100 000/mm ³ à la date théorique d'administration
Topotecan	Très fréquent	Ne pas administrer si < 100 000/mm ³ à la date théorique d'administration
Etoposide	Rare	Il paraît souhaitable de différer l'administration si < 100 000/mm ³ à la date théorique d'administration

Tableau 03: Risque de thrombopénie et proposition d'adaptation posologique

D'un point de vue thérapeutique, devant une thrombocytopénie chimio-induite, il s'agit de décaler le cycle suivant, surtout si la thrombopénie est de grade 1 ou 2, afin de permettre à la moelle de régénérer, voire de réduire la dose ou le nombre de cycles envisagés, mais en prenant alors un risque de réduire les chances de rémission ou de réponse. Les modifications du schéma ou protocole de chimiothérapie sont fréquentes en pratique clinique, pour une hémorragie dans 22% des cas et en raison d'une thrombopénie profonde dans 30% des cas. Les patients effectuent une surveillance régulière de leur numération formule sanguine, sont informés des

risques liés à la thrombopénie et de la nécessité de consulter en cas de signes hémorragiques inhabituels (épistaxis, gingivorragies, purpura).

L'administration de concentrés plaquettaires d'aphérèse est le moyen le plus sûr et le plus rapide de réduire les risques associés à une thrombopénie profonde . Les risques liés à une telle transfusion sont d'ordre infectieux ou immuno-allergique (alloimmunisation anti-HLA ou contre des antigènes plaquettaires) . Le recours aux concentrés plaquettaires d'aphérèse a permis néanmoins de réduire significativement les taux d'allo-immunisation, jadis estimé à environ 30% des patients et le nombre de patients réfractaires aux transfusions plaquettaires . Mais la demande transfusionnelle croît en raison de l'augmentation d'incidence des cancers, du vieillissement des patients et du recours à des traitements plus agressifs . Elle induit donc un surcout important à la prise en charge.

Il est habituellement d'usage de transfuser des plaquettes pour une thrombopénie $<50.10^9$ /L avec signes hémorragiques ou infection non contrôlée. Une transfusion systématique est proposée pour une thrombopénie $<20.10^9$ /L . L'ASCO ou American Society of Clinical Oncology recommande une transfusion plaquettaire pour une thrombopénie $<20.10^9$ /L avec signes hémorragiques et une transfusion systématique pour une thrombopénie $<10.10^9$ /L, notamment en cas d'infection ou de geste chirurgical programmé . Une étude multicentrique a comparé deux seuils de transfusion plaquettaire prophylactique (20.10^9 versus 10.10^9 /L) chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastiques, sans démontrer de différence significative de saignement entre les 2 groupes .

L'utilisation de transfusion prophylactique à un seuil de 10.10^9 /L permet de diminuer d'environ 20% les quantités transfusées sans conséquences délétères démontrées sur les risques d'hémorragie .

Les agents thrombopoïétiques de première génération ont été utilisés avec un certain succès pour traiter les thrombopénies induites par la chimiothérapie, dans de

multiples essais randomisés contrôlés et pour de nombreux types de cancers ou d'hémopathies . Il s'agissait de TPO recombinante humaine (rhTPO), de megakaryocyte growth and development factor pégylée (PEGrHuMGDF) ou de promégapoïétine, molécule chimérique d'IL-3 et Mpl ligand. Mais en raison de la survenue de cas d'immunisation avec apparition d'autoanticorps dirigés contre la TPO endogène et l'apparition de thrombopénies réfractaires , l'utilisation de ces agents de première génération a été stoppée. Ceci ressemblait à ce qui avait été observée avec l'érythropoïétine. Des agonistes peptidiques et non peptidiques des récepteurs du TPO, comme le romiplostim, l'eltrombopag, l'AKR501 et l'AMG 531, ont alors été développés et leur efficacité à corriger la thrombopénie induite par la chimiothérapie et à en réduire les risques établie dans des essais randomisés .

Il faut quand même savoir que l'administration de tels produits peut s'accompagner de modifications morphologiques de la moelle pouvant revêtir l'aspect inquiétant de proliférations myéloïdes chroniques, réversibles à l'arrêt du traitement .Par contre, l'utilisation thérapeutique des autres facteurs de croissance des lignées mégacaryocytaires s'est révélée à l'origine d'effets secondaires importants. Ainsi, l'IL-11 a montré dans un essai randomisé contre placebo de phase II, une réduction significative des besoins transfusionnels en plaquettes mais son administration s'est accompagnée d'un risque de fatigue accru, de dyspnée, de syncope, d'arythmies auriculaires . Par ailleurs, des études encore expérimentales suggèrent un intérêt thérapeutique pour le SCF capable après interaction avec le récepteur c-kit, de protéger les progéniteurs plaquettaires de la survenue d'apoptose in vitro .

Résumé de la PEC de la thrombocytopénie chimio-induite :

- surveillance de saignement ou apparition de pétéchies
- transfusion plaquettaire si $plq < 20000$ ou saignement.
- Il est recommandé d'utiliser des produits déleucocytés, irradiés, et de préférence des concentrés de plaquettes par aphérèse (CPA) plutôt que des mélanges de concentrés de plaquettes (MCP). La quantité est fonction du poids de l'enfant, $0,5 \times 10^{11}$ (= 1 unité) de plaquettes pour 5 à 7 kg de poids, sans dépasser 4×10^{11} plaquettes et un volume de 15 mL/kg .

MATERIELS & METHODES

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive de la réanimation hématologique et anti-infectieuse au sein du service de pédiatrie « A » de EHS de TLEMCEM, sur une période de 04 ans allant de Juin 2018 à Juin 2022.

2. Les objectifs de l'étude :

Les objectifs de notre étude sont :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et étiologiques de la population pédiatrique en réanimation postchimiothérapie.
- Etudier les seuils transfusionnels en cas d'anémie et thrombocytopénie dans le cadre de la réanimation hématologique postchimiothérapie.
- La conduite anti-infectieuse et l'antibiothérapie utilisée dans le service de pédiatrie en cas de neutropénie ou aplasie fébrile chimio-induite.

3. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patients cancéreux de tout âge pédiatrique bénéficiant d'une chimiothérapie et hospitalisés au sein du service de pédiatrie A pour prise en charge anti-infectieuse et /ou réanimation hématologique au cours de la période d'étude. Le recrutement des malades se faisait en intra hospitalier:

***tout malade qui consulte pour :

- une fièvre ou un syndrome infectieux ,un syndrome hémorragique ou altération de l'état général y compris une asthénie avec pâleur cutanéomuqueuse bénéficiant d'une numération formule sanguine ou/et dosage de la protéine c-réaction .

- les patients qui consulte pour la surveillance systématique des troubles hématologiques chimio induite.

4. Critères d'exclusion :

Ont été exclus tous les patients dont les données étaient insuffisantes pour permettre leur exploitation ainsi que tous les patients présentant une fièvre inexpliquée ,une anémie, une thrombopénie ,bi ou pancytopenie non chimio induite .

5. Collecte des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients y compris les rapports médicaux,les bilans biologiques,les fiches de transfusions. Ces données ont été notées dans une fiche d'exploitation préalablement établie, englobant les paramètres suivants: données épidémiologiques, pathologie sous-jacente, signes cliniques et foyers infectieux,stratégie thérapeutique .

6. Analyse statistique :

Toutes les données recueillies sont codées et saisies sur Excel (Microsoft Office 2007). Une analyse descriptive de l'échantillon a été faite, les résultats ont été présentés sous forme de pourcentage et de moyennes.

7. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

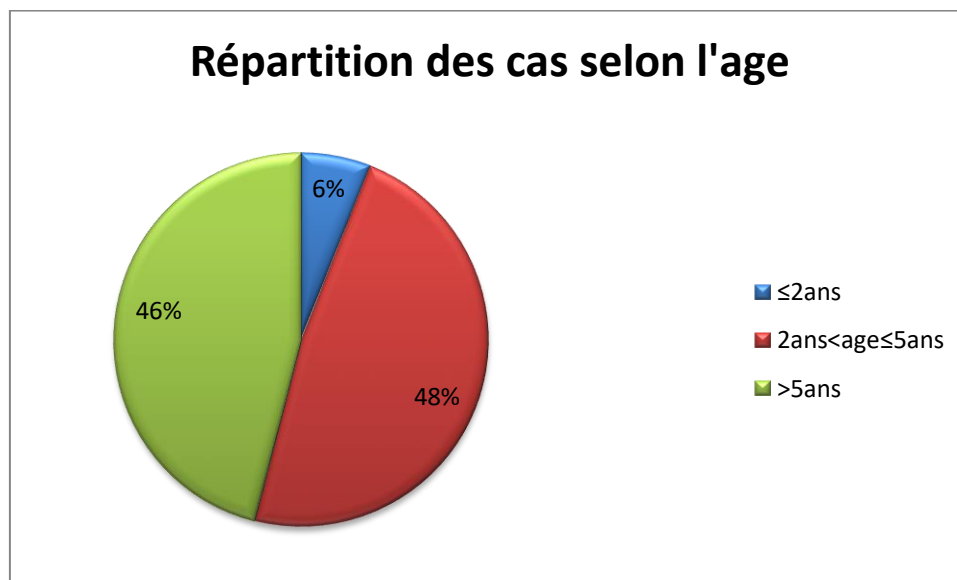
RÉSULTATS

➤ Les caractéristiques épidémiologiques :

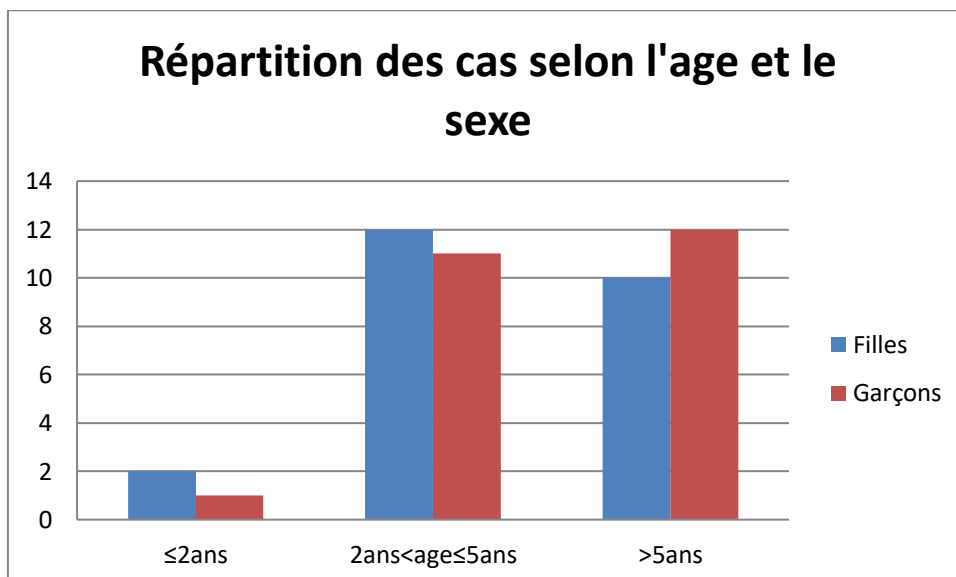
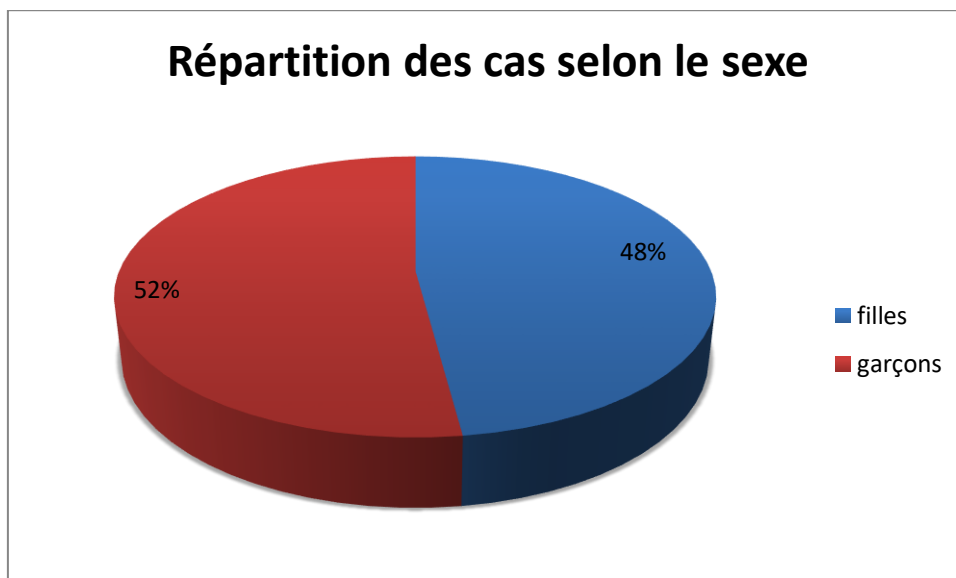
Allant de la période entre JUIN 2018 jusqu'au JUIN 2022 on a inclus 48 patients hospitalisés au sein du service de pédiatrie A à l'EHS TLEMCEM pour la prise en charge anti-infectieuse et hématologique dont 4 patients étaient en 2018 ; 10 patients en 2019 ; 8 patients en 2020 ; 13 patients en 2021 et 13 patients en 2022.

1. Âge :

notre étude concerne la population pédiatrique , l'âge de notre échantillon varie entre 15 mois et 13 ans dont 4 patients ont un âge \leq à 2 ans soit un pourcentage de 6% ; 22 patients dont l'âge varie entre 2 et 5 ans soit un pourcentage de 48% et 22 patients ont un âge supérieur à 5 ans soit un pourcentage de 46%.

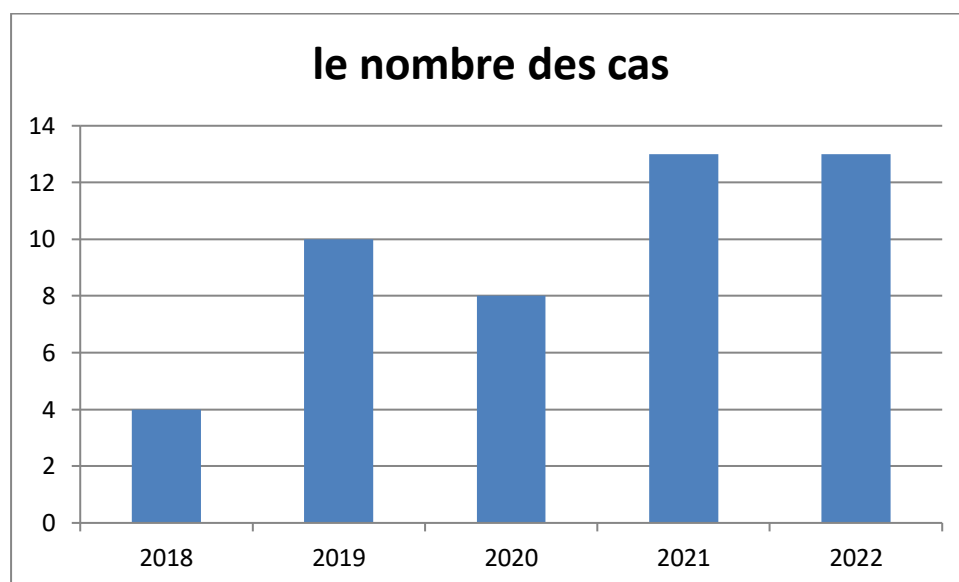


2. **Sexe** : notre échantillon est fait de 23 filles soit un pourcentage de 48% et 25 garçons soit un pourcentage de 52% .



3 . La répartition annuelle des cas :

Nous avons traité 04 cas en 2018 ,10 cas en 2019 , 08 cas en 2020 , 13 cas en 2021 et aussi 13 cas jusqu'à juin 2022.



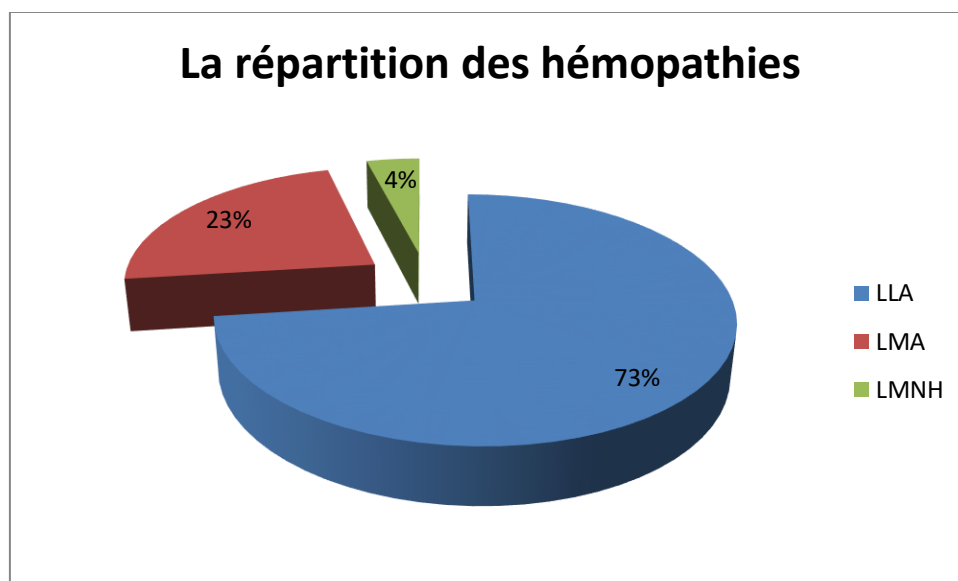
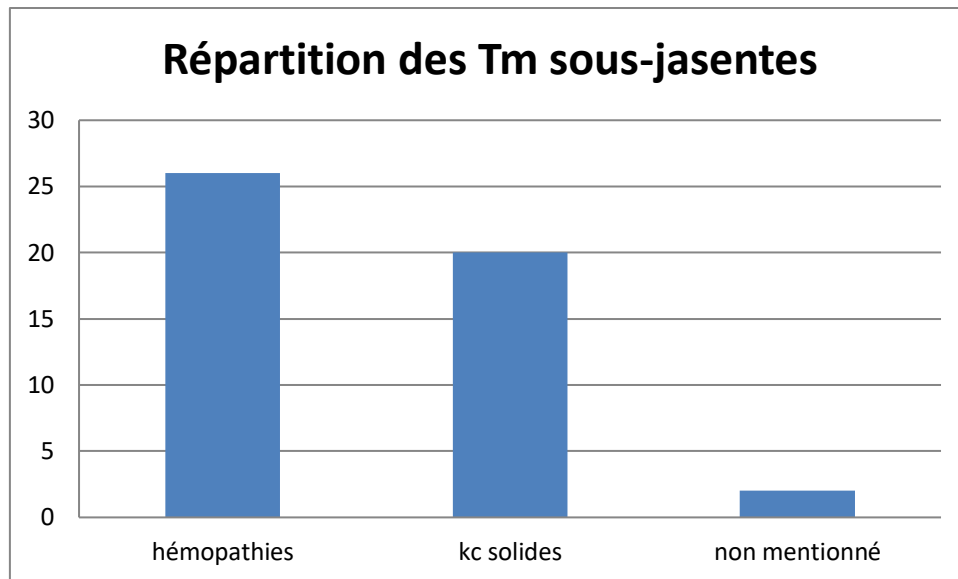
4 . Les pathologies sous-jacentes :

Nos patients ont comme antécédents soit une hémopathie soit un cancer solide on note que :

** 26 patients présentaient une hémopathie.

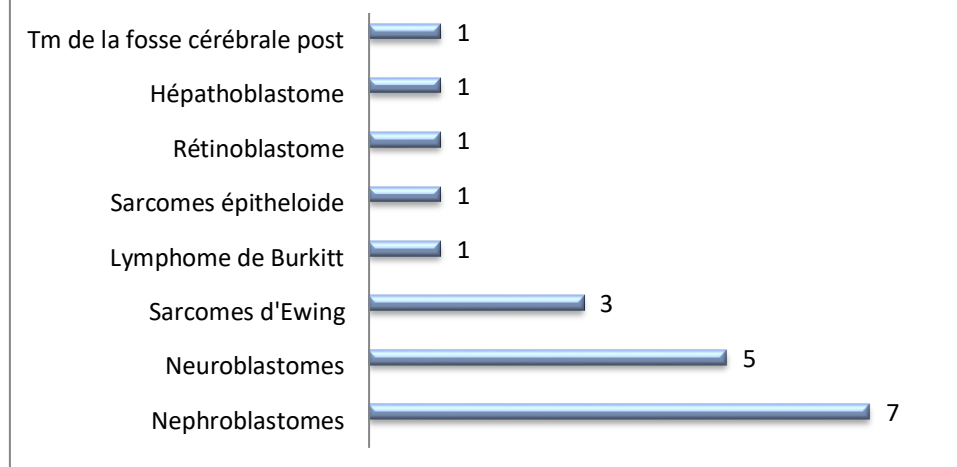
**20 patients présentaient un cancer solide .

** on a 02 patients qui ont été admis pour prise en charge d'une aplasie fébrile post chimiothérapie et dont le type de cancer n'était pas mentionné dans leurs dossiers.



***On note que la leucémie aigue lymphoide représente le type majoritaire dans les hémopathies (19 cas) soit un pourcentage de 73% suivi par la leucémie aigue myéloide (9 cas) soit un pourcentage de 23% et le Lymphome malin non hodgkinien (1 seul cas) soit un pourcentage de 4%.

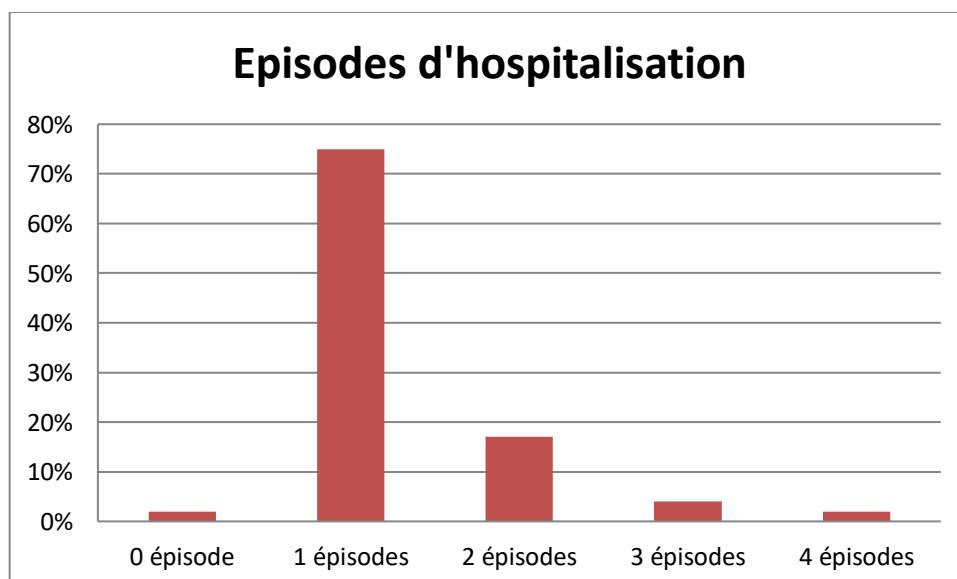
La répartition des Kc solides



***le néphroblastome est le type de cancer le plus fréquent (7cas) suivi par ordre de fréquence par le neuroblastome (5 cas) ;Ensuite le sarcome d'Ewing (3 cas) et 1 seul cas chacun pour le lymphome de burkitt,le sarcome épitheloïde, le rétinoblastome, l'hépatoblastome et enfin la tumeur de la fosse cérébrale postérieure .

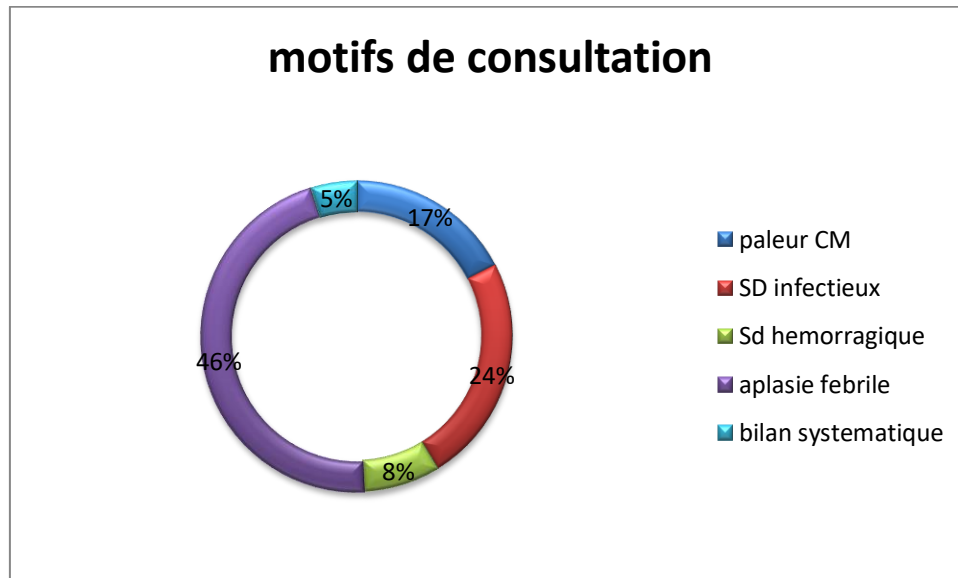
5. Épisodes d'hospitalisation :

dans notre échantillon ; la majorité des cas ont été hospitalisés 1 seule fois soit 75% , 17% ont été hospitalisés deux fois ;4% ont été hospitalisés trois fois ;2 % ont été hospitalisés quatres fois ; 2% n'ont pas été hospitalisés .



6. Motifs de consultation :

L'aplasie fébrile représente le motif de consultation le plus fréquent (46%) chez nos patients, suivi par ordre de fréquence par le syndrome infectieux (24%) ; la pâleur cutanéomuqueuse (17%) ; le syndrome hémorragique (8%) et 5% ont consulté dans le cadre d'un bilan systématique.



➤ **Donnés cliniques :**

1.Le mode d'expression clinique :

nos patients consultaient pour :

- La fièvre : était présente chez 44 cas hospitalisés à des degrés variables entre 38,5 C° et 40C° :

** 27 cas présentaient une fièvre isolé soit un pourcentage de 61%

**17 cas consultaient pour une fièvre associée soit à un tableau digestif dans 18% des cas ; des signes respiratoires dans 16% des cas (toux, détresse respiratoire, geignement) ; dans 5% des cas les patients consultaient pour une fièvre associée à un muguet .

- Pâleur cutanéomuqueuse avec une asthénie chez 11 cas hospitalisés soit un pourcentage de 17%.
- Syndrome hémorragique chez 5 cas hospitalisés soit un pourcentage de 8% (gingivorragie, ecchymose ,épistaxis ,hématurie , otorragie)
- 3 cas ont consulté pour un bilan systématique ne présentant rien sur le plan clinique .

2.L'examen clinique :

- **L'état général :**

la majorité de nos patients présentaient un état général conservé à moyennement altéré , stable hémodynamiquement .

- **Les signes cutanéomuqueux :**

Les ecchymoses cutanéomuqueux était présents chez 03 de nos patients .

La pâleur cutanéomuqueuse : 11 cas .

Nous avons retrouvé un seul cas qui se présentait avec des escarres des membres inférieurs .

- **Les signes stomatologiques :**

03 cas de nos hospitalisations présentaient un muguet .

La gingivorragie : 01 cas .

Abcés para-parotidien : 01 cas .

L'aphtose buccale était noté dans un seul cas .

- **Les signes ORL :**

Epistaxis : 03 cas .

Les angines : 02 cas .

Pharyngite : 02 cas .

Otalgie (otite) avec écoulement auriculaire : 01 cas .

Otorragie : 01 cas.

- **Les signes respiratoires :**

Les signes respiratoires étaient représentés par :

une dyspnée chez 12 patients .

une détresse respiratoire : 04 patients .

une toux : 03 patients.

les râles crépitants à l'auscultation : 03 cas .

- **Les signes digestifs :**

la douleur abdominale ; la diarrée ; les vomissements : 06 cas.

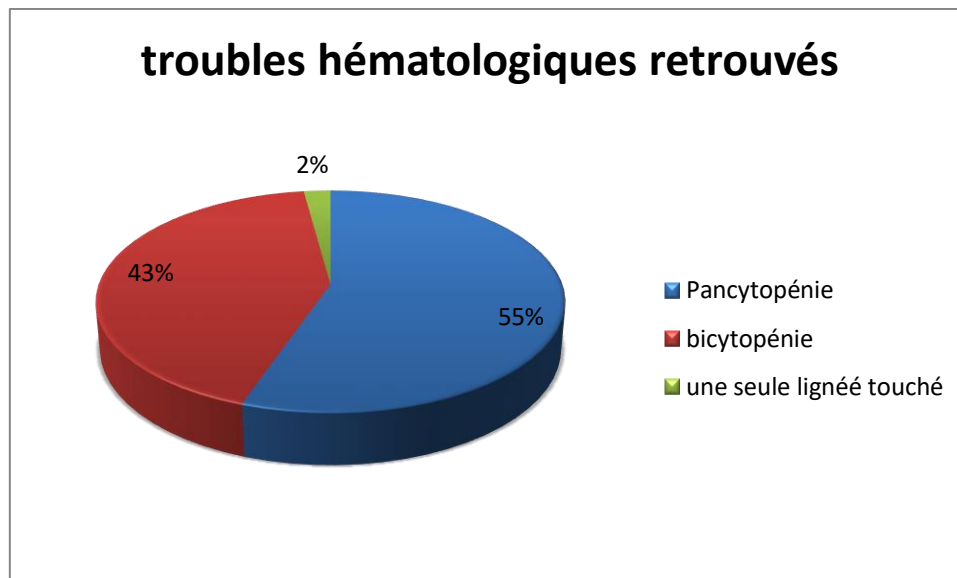
La fissure péri-anale : 01 cas.

➤ Les données paracliniques :

1 .Hemogramme :

On a retrouvé **une pancytopénie** dans la majorité des cas soit un pourcentage de **52%** . **une bicytopénie** a été retrouvé dans **40%** des cas (soit 24% pour thrombopénie+anémie ; 14% anémie+neutropénie ; 2% thrombopénie+neutropénie) .

Dans **8%** des cas **une seule lignée** a été touché (soit une anémie isolée ; soit thrombopénie isolée ; soit neutropénie isolée)



❖ Lignée rouge :

le taux d'hémoglobine varie entre 2,5 à 12 g/dl :

**11 cas avaient un hémoglobine ne dépassant pas 7 g/dl .

**41 cas avaient un hémoglobine entre 7 et 10 g/dl.

**11 cas avaient un hémoglobine supérieur à 10 g/dl.

❖ Plaquettes :

Le taux des plaquettes varie entre 2000 et 450 000 élément par litre :

** 31 cas avaient un taux de plaquettes inférieur à 50000 /L.

**13 cas avaient un taux de plaquettes entre 50000 et 100000 /L.

**5 cas avaient un taux de plaquettes inférieur à 150000/L .

**14 cas avaient un taux de plaquettes normal .

❖ **Lignée blanche :**

Le taux des globules blanc varie entre 150 élément /mm³ et 17000 éléments /mm³ :

**42 cas avaient une leucopénie.

**17 cas avaient un taux de globules blanc normal.

**4 cas avaient une hyperleucocytose

Le taux des neutrophiles oscille entre 0 et 9770 élément par mm³.

**27 cas avaient un taux de PNN inférieur à 500 élément par mm³ .

**9 cas avaient un taux de $500 \leq \text{PNN} < 2000$ élément par mm³ .

**6 cas avaient un taux de PNN > 2000 .

**On note que la répartition de PNN n'était pas mentionnée chez 21 cas ; 13 patients avait une leucopénie et 8 cas avait un taux de globules blanc normal .

2. La protéine C-réaction :

La C-Réactive Protéine (CRP): Le taux normal de la CRP doit être inférieur à 6 mg/l.

le total des hospitalisations des fièvres post-cure et des aplasies fébriles c'est 44 cas chez 05 patients le CRP n'a pas été retrouvé sur leurs dossiers .

Elle était positive dans les 39 cas restants ; variant entre 12 et 252 mg/l .

- Chez 12 cas, la CRP a été supérieure à 100 mg/L ; soit 31% des cas.
- Chez 7 cas, le taux de CRP était compris entre 80 et 100 mg/L ; soit 18% des cas.
- chez 20 cas avaient une CRP inférieure ou égale à 50 mg/L ; soit 51 % des cas.

CRP (mg/l)	Nombre de cas	Le pourcentage
≤50	20	51%
50-100	7	18%
>100	12	31%
TOTAL	39	100%

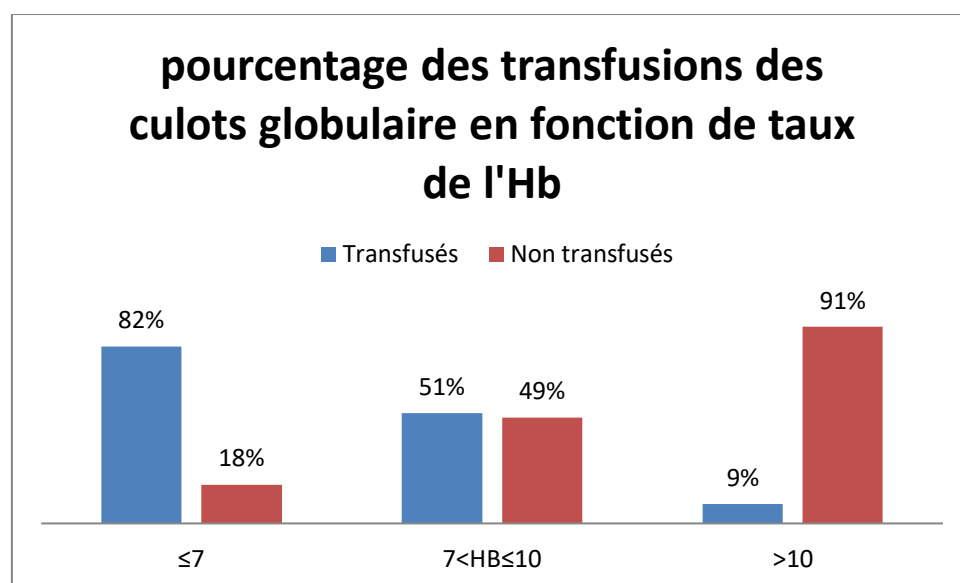
➤ **TRAITEMENT :**

1. Réanimation hématologique :

a. Lignée rouge :

**selon le taux d'hémoglobine ;notre population d'étude est réparti en 03 catégories :

- 11 cas presentaient une anemie sévère dont d'HB <7 ; La majorité soit un pourcentage de 82% ont bénéficié de la transfusion par des culots globulaires , le reste (18%) n'a pas été transfusé.
- 41 cas presentaient une anémie modérée dont $7 < HB \leq 10$; seulement la moitié a été transfusé par des culots globulaires .
- 11 cas présentaient une anémie légère avec un taux d'HB >10 ; la partie majoritaire soit un pourcentage de 91% n'a pas été transfusé par des culots globulaire, la partie restante (9%) était bénéficiaire .

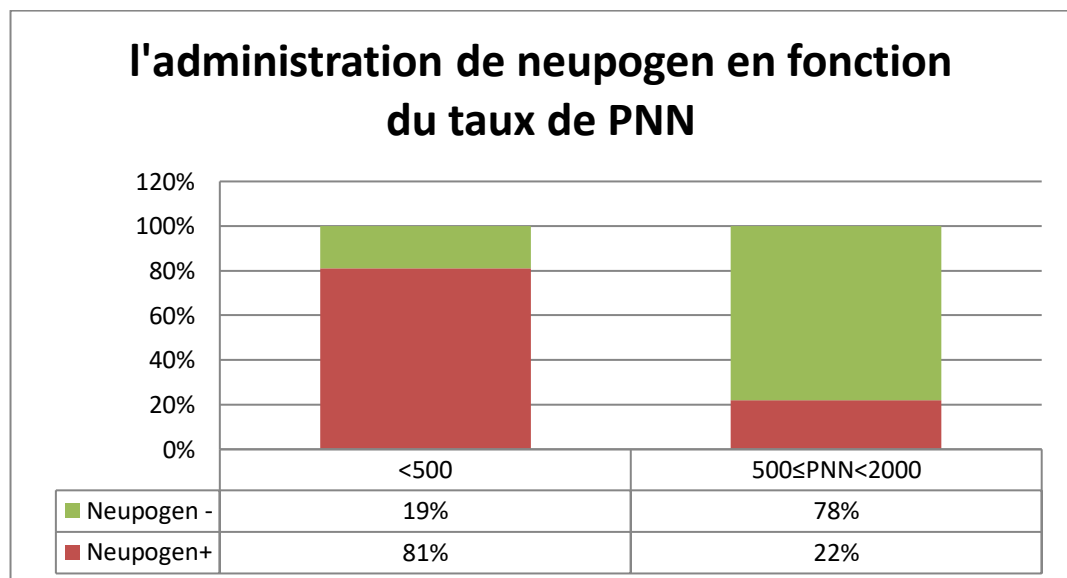


b .Lignée blanche :

***on a objectivé 36 patients qui ont une neutropénie (PNN<2000) :

- ❖ On a 27 patients dont le taux de PNN <500 ; Le NEUPOGEN a été administré chez 22 cas soit un pourcentage de 81% .Les 19% qui restent n'ont pas bénéficié (5 cas) .
- ❖ On a 9 patients dont le taux de $500 \leq \text{PNN} < 2000$; Le NEUPOGEN n'a pas été utilisé chez la majorité des cas (78%) .

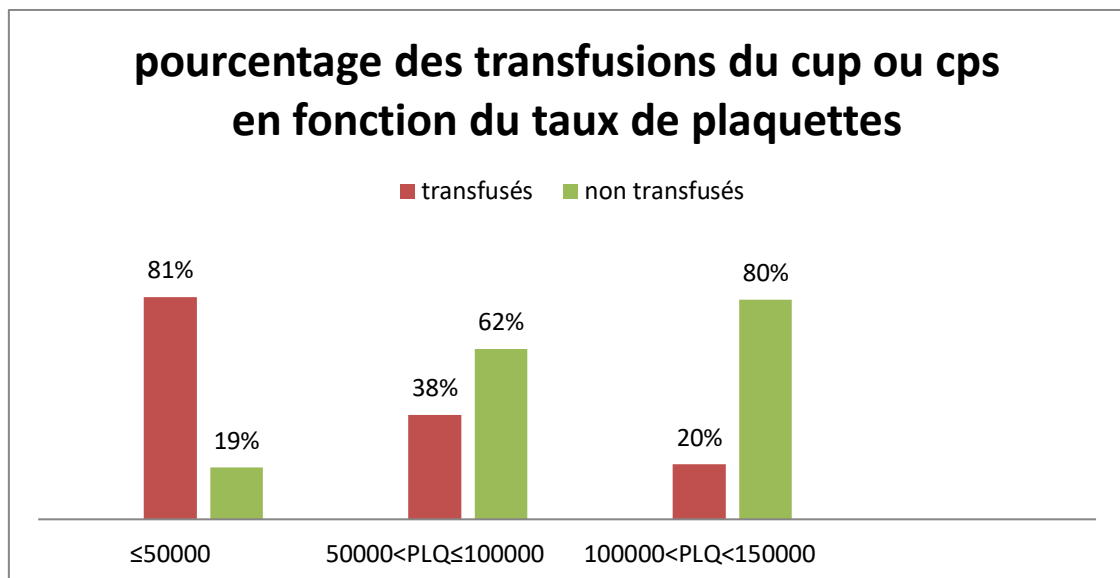
PNN	NEUPOGEN+	NEUPOGEN-
<500	22	5
$500 \leq \text{PNN} < 2000$	2	7



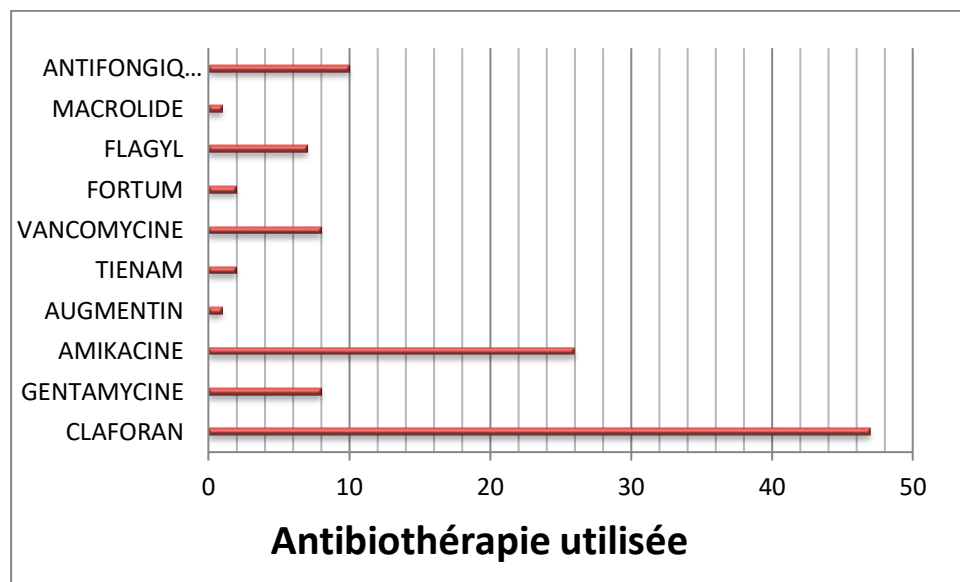
c .Plaquettes :

***Selon le taux de plaquettes ; on distingue 03 cas de figures :

- ❖ 31 patients dont le taux de plaquettes est ≤ 50000 ; 81% ont été transfusés par des culots plaquettaires ,19% n'ont pas été transfusés .
- ❖ 13 patients dont le taux de plaquettes varie entre 50000 à 100000 ; 62% n'ont pas bénéficié de cup ; 38% ont été transfusés .
- ❖ 19 patients avaient $100000 < \text{plaq} < 150000$;seulement la partie minoritaire a été transfusé(20%) , la majorité avec un pourcentage de 80% n'a pas été transfusé par des cup .



➤ **Réanimation post-infectieuse :**



Chez les patients admis pour une neutropénie voir une aplasie fébrile , on remarque que les antibiotiques les plus utilisés sont en 1er lieu : claforan (CEFOTAXIME) , amikacine et gentamycine soit 72 % des antibiotiques utilisés .

l'antibiothérapie	le nombre des cas	Le poucentage
CLAFORAN	10	23%
CLAFORAN +AMIKACINE	23	52%
CLAFORAN +GENTAMYCINE	8	18%
AUTRES : augmentin; oroken	3	7%

DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSIONS

Avant d'entamer ce chapitre de discussion, nous voulons d'abord signaler certains problèmes auxquels on a été confronté au cours de l'exploitation des dossiers. Nous présentons une étude rétrospective ce qui rend parfois l'analyse des résultats difficile du fait de la petite cohorte d'enfants d'un part, et avec tous les biais inhérents à ce type d'étude de l'autre part. Les données ont été recueillies a posteriori à partir des dossiers des patients et la pertinence des informations colligées dépend de leur exhaustivité. AINSI Certaines données manquaient parfois . Dans certains cas le type de cancer n'était pas mentionné sur le dossier ; alors que dans certains cas admis pour anomalies hématologiques sur bilans il y avait même pas de dossier , et donc nous avons trouvé des difficultés à prendre leur données épidémiologiques ,cliniques et paracliniques .Ainsi, l'estimation de la durée d'hospitalisation des patients et l'appréciation clinique de l'état général du patient, critère permettant d'estimer le risque de complications chez le patient neutropénique, n'ont pas toujours pu être précisées. De même, certaines conduites à tenir n'ont pu être expliquées du fait du caractère rétrospectif de notre travail.

Il faut noter que nos patients reçoivent leur séances de chimiothérapie à ORAN par manque de service d'oncopédiatrie à TLEMCEM et donc c'était difficile d'avoir accès à leur dossiers pour savoir les différentes molécules qu'ils reçoivent ni leur bilans antérieurs .

A. La neutropénie fébrile :

La neutropénie fébrile consécutive à l'administration d'une chimiothérapie constitue la complication la plus sérieuse et la plus fréquente des chimiothérapies cytotoxiques. Elle induit une prise en charge, comprenant toujours une prescription d'antibiotiques, souvent une hospitalisation en isolement et parfois une admission en réanimation. Les données de la littérature en termes d'épidémiologie sont très variables et hétérogènes en fonction des sources de données utilisées et de la

population étudiées La neutropénie prédispose les patients à un risque d'infection sévère et rapidement progressive. Elle constitue donc une urgence diagnostic et thérapeutique.

La prise en charge comme décrite par **LA RIFHOP** (Réseau d'île de France d'hématologie et d'oncologie pédiatrique) est la suivante :

1. Antibithérapie probabiliste initiale :

- En cas de troubles hémodynamiques faisant craindre un choc septique : Triple antibiothérapie associant : TAZOCILLINE + AMIKLIN + VANCOMYCINE (posologies ci-dessous).

- Si point d'appel clinique ou antécédent bactériologique particulier :

L'antibiothérapie sera choisie selon le contexte et si possible après discussion avec le CDR (Centre de référence) de l' enfant.

- Chez les patients porteurs de germes résistants de type BLSE (bactérie productrice de bêta-lactamases à spectre étendu), vérifier la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la Tazocilline qui peut parfois être utilisée en première intention, à dose adaptée.

- Chez les patients porteurs de prothèse osseuse, la vancomycine doit être instaurée si la chirurgie est récente (<30 jours), si la cicatrice n'est pas parfaite, s'il y a le moindre signe d'infection locale. La vancomycine doit être instaurée d'emblée également si le cathéter est suspect d'infection et dès qu'une hémoculture revient positive à cocci gram +.

2- Posologies et modes d'administration :

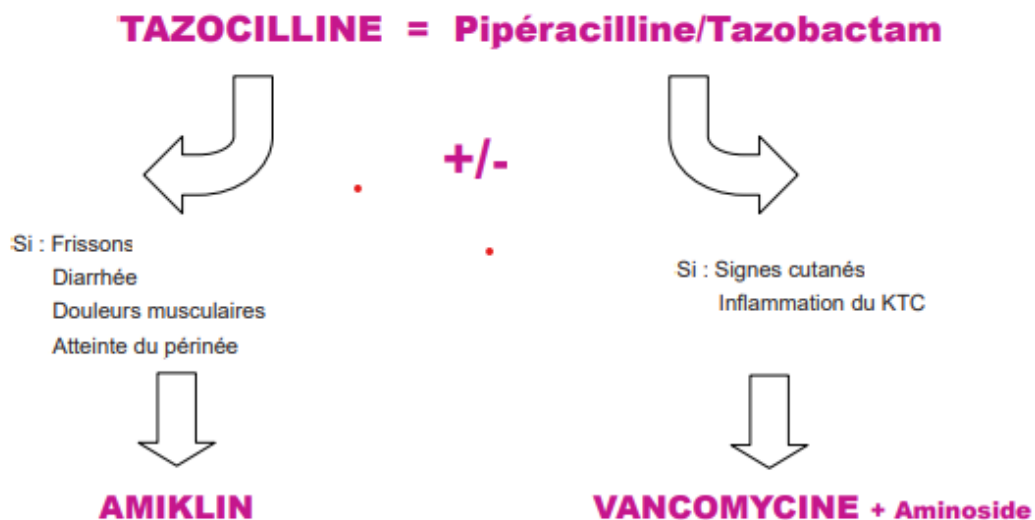
1. Tazocilline = Pipéracilline/Tazobactam, 300 à 400 mg/kg/j de Pipéracilline en 3 ou 4 injections IVL de 30 minutes, dose max : 12 à 16 g / 24 heures. Compte tenu des données PK / PD, on sait que la Tazocilline est plus

efficace en 4 injections. Bien préciser à l'infirmière que la dose prescrite est celle de Pipéracilline et non pas de Tazobactam (confusion possible).

2. Vancomycine - 60 mg/kg/j en 4 injections (IVL 1 heure, dose max initiale : 500 mg ×4/j). En cas d'administration simultanée de 2 autres médicaments néphrotoxiques, la dose est ramenée à 40 mg/kg/j - ou 20 mg/kg en dose de charge puis 40 mg/kg/24h en continu. Préférer l'administration continue après avoir vérifié avec l'infirmière que la vancomycine ne devrait pas être interrompue pour le passage d'autres médicaments. Si la Vancomycine est instaurée pour suspicion d'infection à staphylocoque, il faut y associer un aminoside (de préférence la Gentamycine) pour les 48 premières heures pour obtenir une bactéricidie rapide.

3. Amiklin, 20 mg/kg/j en une IVL de 30 minutes en dose maximale. Si obésité, dose à calculer avec le poids idéal. Gentamycine, 5 à 8 mg/kg/j en IVL de 30 min, à préférer à l'Amiklin en cas de suspicion d'infection à cocci gram +.

- **DANS LES AUTRES CAS**, en l'absence de points d'appel clinique et d'antécédents bactériologiques notables :



3 – Adaptation du traitement :

- Adapter le traitement au jour le jour en fonction des résultats des examens bactériologiques et poursuivre une antibiothérapie tant que la neutropénie $< 0,5$ G/L (ou $500/mm^3$) persiste.

En cas d'antibiothérapie probabiliste par carbapénèmes (imipénem ou méropénem) en raison d'un portage de germe BLSE : désescalade antibiotique après 48 heures de traitement probabiliste si le patient est apyrétique et si les hémocultures sont négatives (ou positives à des germes non BLSE).

- Si la Vancomycine a été instituée, réévaluer son utilité régulièrement, surveiller la fonction rénale, prélever des dosages sériques à H48 afin d'optimiser le rapport efficacité/toxicité (résiduel attendu = 15 à 20 mg/l.). Si les hémocultures initiales sont négatives et que la vancomycine a été introduite précocement, on pourra l'interrompre au bout de 72 heures.

- En cas de nécessité de prolongation de l'administration de l'Amiklin au-delà de 48h ou en cas d'insuffisance rénale, faire un dosage du taux résiduel avant d'administrer chaque dose suivante.

- La dose de Gentamycine doit être adaptée au taux résiduel.

➤ Cas particuliers :

- En cas de signe de gravité clinique ou de pneumopathie radiologique, demander l'avis du réanimateur local et appeler le centre de référence (CDR) de l'enfant.

- En cas de grippe (confirmée sur TDR test de diagnostic rapide) + en période d'endémie, au maximum 48 heures après le début des symptômes, ajouter le TAMIFLU oral à l'antibiothérapie IV .

• **PERSISTANCE D'UNE FIÈVRE NON DOCUMENTÉE ET DE LA NEUTROPÉNIE :**

- Prélever une hémoculture par jour jusqu'à l'apyrexie.
- En cas de mucite, principalement chez les enfants ayant reçu de l'ARA-C haute dose ou un COPADM, discuter l'ajout du **ZOVIRAX** : 250 mg/m²/8 h en IVL de 1 heure.
- **H 72** : ajouter la **VANCOMYCINE** si elle n'a pas été encore débutée.
- **H 96** : discuter avec le CDR du transfert et éventuellement des examens à faire avant (antigénémie aspergillaire, TDM thoracique...).

• Si amélioration clinique (H 48) : si apyrexie, examen clinique normal et bactériologie négative, on peut arrêter les aminosides s'ils ont été institués.

• H 72 : tableau ci-dessous :

HÉMOULTURES	Négatives	Négatives	Négatives
PNN /mm³	> 500	> 500	< 500
FIÈVRE	< 38°C	> 38°C	< 38°C
ANTIBIOTIQUES	Arrêt	Poursuite des antibiotiques, adaptés au(x) point(s) d'appel clinique(s)	Poursuite de la TAZOCILLINE ou relais oral (voir point 9)
SORTIE DU PATIENT	OK, le jour même	Discutée avec le CDR	Discutée avec le CDR

4 – Relais orale : à discuter avec le CDR pour les enfants atteints de tumeurs solides et certaines hémopathies malignes .

• **CONDITIONS PRÉALABLES AU RELAIS ORAL :**

- Apyrexie, examen clinique normal, hémocultures négatives
- Aplasie prévue de courte durée
- Absence de trouble digestif
- Absence d'antécédents infectieux notables
- Situation oncologique stabilisée
- Compliance de l'enfant et des parents à un traitement oral
- Proximité du domicile
- Disponibilité téléphonique des médecins

• Antibiothérapie proposée : CIPROFLOXACINE : 40 mg/kg/j en 2 prises (dose max : 1g /j) + AMOXICILLINE : 100 mg/kg/j en 3 prises .

➤ Les Critères de réhospitalisation :

- Vomissements
- Reprise de la fièvre
- Mucite
- Diarrhée profuse
- Altération de l'état général
- Surveillance : NFS : 2 fois par semaine.
- Durée du traitement : Jusqu'à la fin de la neutropénie (PNN > 0,5 G/L (ou 500/mm³)).

Une étude américaine menée sur les principes de prise en charge d'une neutropénie fébrile chez les cancéreux sous chimiothérapie a rapporté que 21% des épisodes d'aplasie fébrile ont été documentés tout âge confondu puis scindé en 2 groupes, population adulte et pédiatrique .Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, ce qui est un argument montrant qu'il n'y a pas de différence de gravité des aplasies fébriles entre les deux secteurs. L'hétérogénéité de prise en charge concerne aussi le choix de l'antibiothérapie en cas d'aplasie fébrile. En pédiatrie, l'antibiothérapie probabiliste initiale est le plus souvent l'association céftriaxone–vancomycine–amikacine, sauf en cas d'antécédent infectieux ou de portage de germe résistant et en cas de point d'appel, où l'antibiothérapie est alors adaptée .

Dans notre étude :

❖ Dans 23% des cas une monothérapie à base de C3G (claforan) était suffisante .

❖ Dans 70% des cas une bi-antibiothérapie à base de C3G + un aminoside a été administré dont 52% de nos patients ont été mis sous : « claforan + amikacine » et 18% sous : « claforan + gentamycine » .

❖ L'ajout de vancomycine (antibiotique glycopeptique) a été nécessaire dans 16% des cas.

❖ Le passage vers le TIENAM ou FORTUM a été réalisé dans 10% soit 5% chacun.

❖ FLAGYL a été utilisé dans 05 % des cas seulement .

❖ Les anti-fongiques ont été utilisés dans 05 cas ; soit c'est des patients qui présentaient un foyer apparent cliniquement (muguet) ou devant toute fièvre persistante malgré une antibiothérapie adaptée.

En ce qui concerne le neutropène : Les doses recommandées chez l'enfant sont celles préconisées chez l'adulte après chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive et pas de nécessité d'ajustement de posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique .

Tableau 1. Posologie du filgrastim (Neupogen®)

Indications	Posologie
Après chimiothérapie cytotoxique	0,5 MU (5 µg)/kg/jour Première injection au plus tôt 24h après la fin de la chimiothérapie Durée du traitement jusqu'à 38 jours
Chez les patients souffrant de neutropénie chronique sévère	Neutropénie congénitale : 1,2 MU (12 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées Neutropénie idiopathique ou cyclique : 0,5 MU (5 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée en dose unique ou en doses fractionnées La dose est ajustée pour maintenir un taux de neutrophiles adéquat (entre $1,5 \cdot 10^9/l$ et $10 \cdot 10^9/l$)
Mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de cellules souches progénitrices	1 MU (10 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours
Chez les patients infectés par le VIH	0,1 MU (1 µg)/kg/jour par voie sous-cutanée La dose peut être augmentée par paliers jusqu'à 0,4MU (4 µg)/kg/jour pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles(PN) ($>2 \cdot 10^9/l$) Lorsque la correction de la neutropénie est obtenue, la dose minimale efficace pour maintenir le taux de PN doit être recherchée. La dose initiale est ajustée en administrant, un jour sur deux, une injection sous-cutanée de 30 MU (300 µg) par jour. Une administration au long cours peut s'avérer nécessaire

EN RESUME ; la prise en charge de la neutropénie fébrile post infectieuse au niveau du service de pédiatrie A à l'EHS mère –enfant Tlemcen, était conforme aux données de la littérature et les recommandations, sauf que les explorations bactériologiques manquaient souvent.

Pour le neutropogène, il a été utilisé surtout chez les patients souffrant d'une neutropénie sévère, ceux avec un taux de PNN > 500 n'en ont pas bénéficié, alors qu'aux recommandations, il est préférable de recevoir la première injection 24h après la fin de la séance de chimiothérapie.

B. L'anémie chimio-induite :

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl⁻¹ et se caractérise par des symptômes cliniques majeurs permettant son diagnostic. Une asthénie constante en est un des signes évocateurs; des anomalies cardiovasculaires, des troubles du système nerveux central, etc., peuvent également être constatées. La transfusion permet de compenser rapidement les symptômes de l'anémie.

L'anémie est considérée comme un corollaire négatif au traitement, chimiothérapie et/ou radiothérapie. Elle interrompt la rythmicité des cycles et donc limite le traitement. Elle est également reconnue pour altérer la qualité de vie du patient. Il est donc important de contrôler ce symptôme. La commission d'évaluation du Collège français des hématologues recommande une transfusion lorsque l'hémoglobine atteint le seuil de 8 g/dl⁻¹. Ce seuil peut être plus élevé (9 à 10 g/dl⁻¹) si le patient présente certaines caractéristiques (patient âgé, antécédents pulmonaires ou cardiaques...).

Dans la phase active d'un traitement pour un cancer solide, la proportion de patients nécessitant une transfusion est dépendante de l'âge du patient, de la localisation du cancer, de la chimiothérapie et du nombre de cycles administrés. En

moyenne, environ un patient sur trois aura recours à la transfusion durant son traitement . L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) rapporte en 2002 qu'au-dessous d'un seuil d'hémoglobine de 8 g/dl-1 tous les patients sont transfusés, contre 1/2 lorsque la concentration d'hémoglobine est entre 8 et 10 g/dl-1 et moins de 1/3 quand elle est supérieure ou égale à 10 g/dl-1. L'avancée dans l'efficacité des traitements de chimiothérapie a été possible en partie grâce aux progrès des transfusions . En effet, un patient ayant une anémie importante ne peut suivre correctement son traitement, pour certains patients, trop affaibli, le traitement doit être arrêté.

Dans notre étude ; 82 % des patients avec un taux d' HB \leq 7g/dl ont été transfusés contre seulement 9% des patients chez qui le taux d'HB était $>$ 10 g/dl ; le pourcentage des patients transfusés lorsque le taux d'HB se situait entre 7 et 10 g/dl c'était 51% c'est-à-dire presque la moitié .

La transfusion, qui était le traitement de référence de l'anémie, tend à être associée aux stimulateurs de l'érythropoïèse. Soit avant au début d'une anémie pour éviter de transfuser le patient, soit après pour solidifier l'effet positif de la transfusion. Quel que soit le moment d'administration, l'emploi d'érythropoïétine (EPO) permet de réduire la proportion de transfusions et la quantité de sang transfusé .

Quelques études ont semblé mettre en avant le fait que l'utilisation de ces traitements accentuait le risque de développer des effets indésirables. En 2007, la Food and Drug Administration (FDA) parlait de toxicité cardiovasculaire et thrombotique et avançait l'hypothèse que ce traitement accélérerait la progression de la maladie . Une méta-analyse récente a mis en avant le fait que les stimulateurs ne doivent pas être utilisés en routine comme alternative à la transfusion .

Chez les patients en fin de vie, il n'existe pas de seuil à partir duquel il est recommandé de transfuser le patient .

basé essentiellement sur les transfusions par des culots globulaires. En ce qui concerne le seuil de transfusion ; il dépend de la tolérance clinique de cette anémie donc c'est au cas par cas et c'est aux cliniciens de juger la nécessité ou non de la transfusion mais d'une manière générale ; plus le taux d'HB est bas plus cela retenti sur l'état général et la qualité de vie du patient et c'est généralement à partir d'un taux d'HB < 7g /dl que la symptomatologie clinique s'installe et qu'une transfusion est nécessaire.

C. La thrombocytopénie chimio-induite :

Le nombre normal de plaquettes se situe entre 150 000 et 450 000 plaquettes par microlitre. La thrombopénie est un trouble au cours duquel l'individu manque de plaquettes. Lorsque le nombre de plaquettes diminue, l'organisme n'est plus en mesure de former des caillots et donc de contrôler les saignements. La formation de pétéchies et l'apparition de saignements sont possibles, même en cas de traumatisme relativement mineur. Lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 10 000 plaquettes par microlitre, des saignements peuvent survenir sans qu'aucun traumatisme n'ait lieu.

La thrombopénie post-chimiothérapie est un effet secondaire de la chimiothérapie qui peut survenir par trois mécanismes décrits :

****Les anticancéreux ont une action toxique directe sur les cellules sanguines ,ils ne tuent pas que les cellules cancéreuses, ils peuvent également endommager les cellules à l'origine de la production des plaquettes dans la moelle osseuse.**

****Mécanisme immunologique impliquant la production d'auto-anticorps dirigés contre les plaquettes (notamment pour le Rituximab, l'Oxaplatine ou le Thalidomide).**

****Syndrome hémolytique et urémique (rare, décrit avec la cisplatine ,la bléomycine,la gemcitabine,la mitomycine C).**

La gravité de ce trouble dépend du type de chimiothérapie utilisé et de la durée du traitement. Heureusement, la thrombopénie post-chimiothérapie peut être prise en charge par la pratique de transfusions de plaquettes, de traitements

supplémentaires, comme les facteurs de croissance de cellules hématopoïétiques ou la greffe de cellules souches.

Pour la prise en charge :

1. Traitement symptomatique :

- Soins locaux si lésion hémorragique
- Les transfusions de CPA (concentrés de plaquettes d'Aphérèse) ou MCPS (Mélanges de concentrés de plaquettes standard)sont indiqués pour :

- toute thrombopénie $<50000/mm^3$ associée à un saignement ,une affection non contrôlée ou en vue d'un geste chirurgical programmé .

- toutes thrombopénies $<10000/mm^3$.

2. Traitement étiologique :

Adaptation éventuelle de la stratégie thérapeutique (posologie, espacement des cures, changements éventuels de la ligne thérapeutique)

3. Mesures préventives :

Prescription de la chimiothérapie lorsque le taux de plaquettes est adéquat (en général $>100000/mm^3$)

■ Dans notre population d'étude :

** la majorité de nos cas hospitalisés(31 patients) avaient un taux de plaquettes $<50000/mm^3$ dont 81% de ces patients ont été transfusés par des CUP , 19% n'ont pas été transfusés.

**13 patients ont un taux de plaquettes situé entre 50000 et 100000 ,62 % n'ont pas été transfusés tandis que 38% ont été transfusé

**19 patients avaient un taux de plaquettes >100000 seulement 20% ont été transfusés et la majorité avec un pourcentage de 80% n'ont pas été transfusés.

Devant ces résultats on peut admettre que la réanimation de la thrombopénie post chimiothérapie au sein de service de pédiatrie A à l'EHS de tlemcen est basée principalement sur la transfusion de Cup ou de Cps comme il a été décrit théoriquement selon les recommandations internationales c'est-à-dire à partir d'un taux de plaquettes

inferieur ou égale à 50000 /mm³ avec une mauvaise tolérance clinique (apparition du saignement ou des signes hémorragiques)

on peut expliquer le faible pourcentage des patients qui ont un taux de plaquettes inférieur à 50000 /mm³ et qui n'ont pas été transfusés soit par leurs bonne tolérance clinique ou bien par le manque des données (fiches de transfusions) qu'on a malheureusement rencontrés lors de la collecte de données. Cependant on peut expliquer la transfusion des patients thrombopéniques mais avec un taux de plaquettes supérieur au seuil transfusionnel par leurs mauvaise tolérance clinique et l'apparition des signes hémorragiques.

Les patients contrôlent leurs taux de plaquettes par la réalisation d'une formule sanguine de façon régulière et sont informés des risques liés à la thrombopénie et la nécessité de consulter devant tout signe clinique inhabituel (épistaxis ,purpura , otorragie.....)

Il n'y avait aucun cas chez qui l'utilisation des facteurs de croissance des cellules hématopoïétiques ou la greffe des cellules souches a été fait.

Bibliographie

1. Les neutropénies fébriles en réanimation

thèse d'obtention du doctorat en Médecine ; Mme. Fatima LAGROUBOU
faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakch .

2. Febrile neutropenia in children

F Crokaert - International journal of antimicrobial agents, 2000 – Elsevier

3. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment.

Rejin Kebudi and Hande Kizilocak –
Cerrahpaa Faculty of Medicine , Pediatric Hematology-Oncology, Istanbul
University , Istanbul, Turkey .
Current Pediatric Reviews, 2018, 14, 204-209

4. Contribution à l'étude de la physiopathologie de l'anémie et de la thrombocytopénie associées à une affection néoplasique chez l'enfant.

Francis Corazza -Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de docteur en
sciences médicales - UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES FACULTE DE
MEDECINE .

5. Traitements anticancéreux chez l'enfant : Complications aiguës et séquelles bucco-dentaires tardives.

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE par Lucile ROUSSEL -ACADÉMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ D'ODONTOLOGIE .

6. Prise en charge de l'anémie chez les patients traités par chimiothérapie pour un cancer digestif

Eugénie Rigault ,Astrid Lièvre -- CHU Pontchaillou, Service des maladies de l'appareil digestif - Faculté de Médecine, Université Rennes 1, Rennes .

7. Toxicité médullaire :centre de lutte contre le cancer ; LEON BERRARD .

<https://www.centroleonberard.fr/>

8. Qualité de vie et transfusion en cancérologie: revue de la littérature. Transfusion Clinique et Biologique, 17(5-6), 357-361.

Poirier, A.-L., Commer, J.-M., Kwiatkowski, F., Mercier, M., & Bonnetain, F.

9. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer.

Freifeld AG,Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al .: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2011)

10. La thrombopénie chimio-induite ; Référentiels en oncologie thoracique ;Auvergne-Rhône-Alpes

11. Thrombopénie iatrogène B Megarbane ; L Drouet ;i ElAlamy

12. Thrombopénie ; article sur le site du CHU DE VAUDOIS , suisse

13. Thrombopénie , <https://netcancer.net>