



**HAL**  
open science

# Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer de l'enfant

Cécile Huntzinger

► **To cite this version:**

Cécile Huntzinger. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer de l'enfant. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-03851758

**HAL Id: hal-03851758**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03851758v1>**

Submitted on 14 Nov 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2017**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 juin 2017, sur un sujet dédié à :

**ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA  
PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'ENFANT**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Cécile HUNTZINGER

née le 30 août 1992

**Membres du Jury**

Président :	Pr. MERLIN Jean-Louis	Professeur des Universités Université de Lorraine
Juges :	HARLE Alexandre	Maitre de Conférences des Universités Université de Lorraine
	Pr. CHASTAGNER Pascal	Chef de service d'onco-hématologie pédiatrique CHRU Nancy
	LAMBERT Fanny	Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2016-2017

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Béatrice FAIVRE

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsable de la filière Officine**

**Responsables de la filière Industrie**

**Responsable de la filière Hôpital**

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

**Responsable Pharma Plus ENSGSI**

**Responsable de la Communication**

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage**

**Responsable ERASMUS**

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

## Section CNU\*

## Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

**ENSEIGNANTS (suite)**

	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

✠ *En attente de nomination*

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

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

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI  
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A  
LEUR AUTEUR ».

## REMERCIEMENTS

*A mon Président de Jury,*

Professeur **Merlin Jean-Louis**, Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Nancy, et Praticien Hospitalier à l'Institut de Cancérologie de Lorraine,  
Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,  
Pour l'ensemble de vos enseignements,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

*A mon Directeur de thèse,*

Monsieur **Harle Alexandre**, Maître de Conférences des Universités à la Faculté de Pharmacie de Nancy, et Praticien Hospitalier à l'Institut de Cancérologie de Lorraine  
Pour avoir accepté de diriger cette thèse,  
Pour votre patience, et votre implication tout au long de ce travail,  
Pour votre disponibilité et vos conseils,  
Pour vos enseignements,

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

*A mes juges,*

Professeur **Chastagner Pascal**, Chef du Service d'onco-hématologie pédiatrique au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy,  
Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury,  
Pour le temps que vous avez accepté de me consacrer, et votre disponibilité,  
Pour vos enseignements et votre accompagnement, au cours du stage hospitalo-universitaire et pour le travail de cette thèse,  
Pour vos conseils pertinents et votre rigueur,

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Madame **Lambert Fanny**, Docteur en Pharmacie,  
Pour avoir accepté de faire partie de ce jury,  
Pour m'avoir accueillie pour l'ensemble des stages officinaux d'initiation et d'application, au sein de votre pharmacie et de votre équipe,  
Pour la transmission de la passion de votre métier,  
Pour vos conseils, et votre gentillesse,

Veillez trouver l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**A mes parents,**

Pour vos encouragements et votre patience au cours de mes études et de la rédaction de ma thèse. Merci de m'avoir permis de réaliser mes rêves, et d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour votre soutien sans limite, pour Hélène et moi, dans tout ce que nous entreprenons. Merci Maman pour la relecture attentive de ma thèse, et la correction orthographique. Ces quelques lignes ne suffisent pas pour exprimer toute la reconnaissance et l'amour que je vous porte.  
Alors tout simplement, merci Papa et Maman.

**A Hélène, ma petite sœur chérie,**

Pour ta présence, et ton amour dans tous les moments de ma vie. Pour la patience dont tu dois faire preuve pour supporter mes taquineries du quotidien. Parce que tu es la personne la plus gentille du monde, parce que tu es ma sœur, je t'aime fort.

**A Papy et Angèle,**

Pour votre soutien et vos encouragements, tout au long de mes études.

**A toute ma famille,**

Pour votre présence, et pour tous les moments de bonheur passés en famille.

**A vous les filles,**

**Sarah, Delphine, Mathilde, Claire, Lise, Pauline, Caroline, Axelle et Mélanie.**

**A Nicolas,**

Pour votre présence et votre amitié ! Merci infiniment pour ces années de fac, et pour toutes les aventures vécues ensemble. Merci pour votre soutien malgré la distance.

**A Déborah,**

A ma sage-femme préférée. Merci pour ton soutien et ton amitié, pour tous tes bons conseils du quotidien. Merci d'être la personne que tu es.

**A Gaëtan,**

A mon kiné préféré. Pour nos 22 ans d'amitié, merci de ta présence et de ton soutien dans tous les moments de ma vie.

**A l'équipe du service d'oncologie pédiatrique, au Dr REROLLE et au Dr VALDUGA,**

Pour vos conseils, et pour la passion de votre métier.

**A l'équipe de la centrale,**

Pour m'avoir tant appris, et fait de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir donné confiance en moi, et pour tous les bons moments passés ensemble.  
Merci infiniment.

*A mes grands-parents,  
Mamie, Papy Paul,  
à Cédric parti trop tôt,  
Je dédie cette thèse.*

# TABLE DES MATIERES

PARTIE 1 : GENERALITES SUR LES CANCERS DE L'ENFANT ET LEURS DIAGNOSTICS .....	11
<b>1 Epidémiologie des cancers de l'enfant et de d'adolescent .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 Enregistrement des données .....</b>	<b>12</b>
1.1.1 Les registres pédiatriques nationaux .....	12
1.1.2 La classification ICCC .....	12
<b>1.2 Incidence des cancers de l'enfant et de l'adolescent .....</b>	<b>14</b>
1.2.1 Incidence selon le groupe diagnostique .....	14
1.2.2 Incidence selon le sexe .....	16
1.2.3 Incidence selon l'âge chez l'enfant et l'adolescent .....	17
<b>1.3 Survie à 5 ans des cancers de l'enfant et de l'adolescent .....</b>	<b>18</b>
1.3.1 Survie à 5 ans selon le groupe diagnostique .....	18
1.3.2 Survie à 5 ans selon l'âge de l'enfant et de l'adolescent .....	19
1.3.3 La mortalité chez les enfants et les adolescents atteints de cancer .....	20
<b>1.4 Facteurs de risques de développement de cancers chez l'enfant et l'adolescent ..</b>	<b>22</b>
1.4.1 Facteurs de risques génétiques .....	22
1.4.2 Facteurs de risques environnementaux .....	24
1.4.3 Facteurs évalués comme protecteurs .....	25
<b>2 Principaux cancers touchant l'enfant et l'adolescent .....</b>	<b>26</b>
2.1 Principe de l'oncogenèse .....	26
2.2 Répartition histologique des cancers en fonction de l'âge .....	27
<b>3 Diagnostic des cancers de l'enfant et de l'adolescent .....</b>	<b>29</b>
3.1 Signes d'appel chez l'enfant et l'adolescent .....	29
3.2 Affirmation du diagnostic .....	34
3.3 Cas particulier des urgences diagnostiques .....	35
PARTIE 2 : LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE L'ENFANT .....	36
<b>1 Principe des traitements .....</b>	<b>38</b>
<b>1.1 Spécificité de la population pédiatrique .....</b>	<b>38</b>
<b>1.2 Chimiothérapie .....</b>	<b>39</b>
1.2.1 Le principe de la chimiothérapie .....	39
1.2.2 Les différents mécanismes d'action .....	40
1.2.3 Le calcul de dose de chimiothérapie chez l'enfant .....	41
1.2.4 Les abords veineux centraux .....	43
1.2.5 L'administration de la chimiothérapie .....	45
1.2.6 La chimiothérapie à haute-dose .....	45
<b>1.3 Radiothérapie .....</b>	<b>46</b>
1.3.1 Les généralités de la prise en charge par radiothérapie chez l'enfant .....	46
1.3.2 Le principe de la radiothérapie .....	47
1.3.3 La réalisation des séances de radiothérapie .....	47
<b>1.4 Chirurgie .....</b>	<b>48</b>
1.4.1 Les généralités sur la prise en charge chirurgicale .....	48

1.4.2	Cas spécifique de prise en charge chirurgicale .....	49
1.4.3	La préparation à l'opération.....	49
<b>1.5</b>	<b>Les thérapies ciblées.....</b>	<b>51</b>
1.5.1	Le principe des thérapies moléculaires ciblées .....	51
1.5.2	Les thérapies moléculaires ciblées en pédiatrie.....	52
1.5.3	Les programmes de recherche en oncologie pédiatrique .....	53
<b>2</b>	<b>Prise en charge des effets indésirables et soins de support .....</b>	<b>54</b>
<b>2.1</b>	<b>La douleur chez un enfant atteint de cancer .....</b>	<b>54</b>
2.1.1	Origine de la douleur .....	54
2.1.2	Evaluation de la douleur .....	56
2.1.3	Prise en charge de la douleur.....	60
<b>2.2</b>	<b>Traitements des troubles digestifs .....</b>	<b>70</b>
2.2.1	Prise en charge des nausées et des vomissements.....	70
2.2.2	Traitement des troubles intestinaux, diarrhée et constipation .....	74
2.2.3	Prise en charge des mucites .....	76
<b>2.3</b>	<b>Prévention des infections et renforcement du système immunitaire.....</b>	<b>78</b>
2.3.1	Prévention de la toxicité hématologique et du risque infectieux.....	78
2.3.2	Antibioprophylaxie contre pneumocystis jiroveci .....	82
2.3.3	Prise en charge de la neutropénie fébrile.....	82
<b>PARTIE 3 : LA DISPENSATION D'ORDONNANCES ET LES CONSEILS DU PHARMACIEN</b>		
<b>D'OFFICINE DANS LE CADRE DE L'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE.....</b>		
<b>1</b>	<b>Dispensation d'ordonnances à l'officine pour un enfant atteint de cancer .....</b>	<b>85</b>
<b>1.1</b>	<b>Analyse d'ordonnance et conseils associés.....</b>	<b>87</b>
1.1.1	Ordonnance de sortie d'hospitalisation .....	87
1.1.2	Ordonnance de chimiothérapie orale : le Xaluprine® .....	91
1.1.3	Ordonnance de prise en charge d'une mucite .....	95
1.1.4	Ordonnance d'exception de Zophren® pour la prise en charge des vomissements chimio-induits.....	97
<b>1.2</b>	<b>Particularités des hors - AMM.....</b>	<b>98</b>
1.2.1	La demande d'autorisation de mise sur le marché.....	98
1.2.2	Les essais cliniques en pédiatrie.....	98
1.2.3	Le défaut des AMM en pédiatrie .....	99
1.2.4	La législation française et européenne .....	99
1.2.5	Les Plans d'Investigations Pédiatriques (PIP).....	100
1.2.6	Etat des lieux suite à la mise en place des PIP .....	101
<b>2</b>	<b>Conseils hygiéno-diététiques pour un enfant atteint de cancer.....</b>	<b>102</b>
<b>2.1</b>	<b>Conseils concernant l'alimentation .....</b>	<b>102</b>
2.1.1	Dans le cas de nausées et vomissements .....	102
2.1.2	Dans le cas de diarrhées.....	103
2.1.3	Dans le cas de constipation .....	104
2.1.4	Dans le cas de mucite.....	105
2.1.5	Dans le cas d'une neutropénie.....	105
<b>2.2</b>	<b>La vaccination .....</b>	<b>107</b>
<b>2.3</b>	<b>Les activités sportives .....</b>	<b>108</b>
<b>2.4</b>	<b>La scolarité de l'enfant malade .....</b>	<b>108</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence des cancers de l'enfant selon l'âge et le sexe en France métropolitaine pour la période 2000-2004 (6).....	17
Figure 2 : Répartition des causes de décès par cancer chez les enfants et adolescents de 0 à 19 ans, recueillie par le National Center for Health Statistics (USA) en 2001 (14) .....	21
Figure 3 : Schéma des étapes de la cancérogenèse (24).....	27
Figure 4 : Répartition histologique des cancers de l'enfant et de l'adolescent de manière croissante en fonction de l'âge, diagramme réalisé par le Pr Chastagner .....	28
Figure 5 : Carte de France des établissements de santé pour la prise en charge des cancers de l'enfant (29) .....	37
Figure 6 : Schéma des différentes cibles des familles de molécules anticancéreuses (33).....	41
Figure 7 : Evolution de la surface corporelle de l'enfant (m <sup>2</sup> ) en fonction de son âge (ans) de 0 à 18 ans (10) .....	42
Figure 8 : Schéma d'un cathéter pour voie veineuse centrale et description des différents éléments le composant (35).....	43
Figure 9 : Schéma d'un cathéter relié à une chambre implantable (36).....	44
Figure 10 : Extrait de la fiche « Votre enfant va être opéré », concernant la toilette de l'enfant (43) .....	50
Figure 11 : Schéma d'un récepteur membranaire de type HER et du site d'action des anticorps monoclonaux, et des inhibiteurs de kinase (cours Pr Merlin) .....	52
Figure 12 : Echelle visuelle analogique permettant l'auto-évaluation de la douleur chez l'enfant (57).....	57
Figure 13 : Echelle des visages utilisée pour l'auto-évaluation par l'enfant de sa propre douleur (57) .....	58
Figure 14 : Schéma du bonhomme permettant l'évaluation de la douleur par l'enfant (56) ...	58
Figure 15 : Questionnaire DN4 recherchant une douleur neuropathique (55).....	60

Figure 16 : Encadré regroupant les molécules cytotoxiques à fort potentiel émétisant, de plus de 60% (72) .....	71
Figure 17 : Algorithme de validation d'une ordonnance selon J. Calop (86) .....	86
Figure 18 : Plan de prise conseillé associé à la délivrance de l'ordonnance 1 .....	90
Figure 19 : Instruction pour la prise de Xaluprine® issue des RCP du produit .....	92
Figure 20 : Fiche « Donner un traitement de chimiothérapie à mon enfant, à domicile » à mettre à disposition des pharmaciens pour les parents au moment de la délivrance de médicaments de chimiothérapie (89) .....	94

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Groupes et sous-groupes de la classification ICCC des cancers pédiatriques (6) .	13
Tableau II : Nombre de cas, fréquence, et incidence par catégorie d'âge des cancers de l'enfant en France métropolitaine selon les données du RNHE et du RNTSE de 2007 à 2011 (7) .....	15
Tableau III : Sex-ratio selon le groupe diagnostique des cancers de l'enfant en France métropolitaine de 2000 à 2004 (6) .....	16
Tableau IV : Taux d'incidence annuels bruts des cancers chez les enfants en France de 2000 à 2004, et chez les adolescents et jeunes adultes en France métropolitaine de 2000 à 2008 (4)(6).....	17
Tableau V : Survie à 5 ans selon les groupes diagnostiques des cancers de l'enfant en France métropolitaine de 2000 à 2007 (11) .....	19
Tableau VI : Principales causes de décès chez les enfants et les jeunes adultes de moins de 24 ans en France en 2013 (13).....	21
Tableau VII : Principaux signes d'appel des cancers de l'enfant et de l'adolescent et leurs étiologies potentielles (26) .....	30
Tableau VIII : Classification des familles de molécules cytotoxiques en fonction du mode d'action.....	40
Tableau IX : Utilisation du Paracétamol et des AINS en pédiatrie : voies d'administration, spécialités et posologies correspondantes .....	60
Tableau X : Utilisation des antalgiques de palier II en pédiatrie : molécules, voies d'administration, et posologies correspondantes.....	62
Tableau XI : Utilisation de la morphine en pédiatrie : voies d'administration, spécialités et posologies correspondantes.....	64
Tableau XII : Utilisation des antalgiques de palier III (hors morphine) chez l'enfant : molécules, voies d'administration, et posologies correspondantes.....	66
Tableau XIII : Tableau d'équivalence des antalgiques de palier II et de palier III en fonction des molécules et de la voie d'administration utilisées (63).....	66

Tableau XIV : Utilisation des autres classes médicamenteuses dans le traitement de la douleur chez un enfant atteint de cancer : molécules, spécialités, voies d'administration et posologies correspondantes .....	67
Tableau XV : Molécules utilisées dans la prise en charge des nausées et des vomissements chimio-induits en oncologie pédiatrique .....	72
Tableau XVI : Spécialités utilisées dans la prise en charge de la diarrhée chez l'enfant en oncologie .....	74
Tableau XVII : Spécialités utilisées dans la prise en charge de la constipation chez l'enfant en oncologie .....	76
Tableau XVIII : Facteurs de croissance hématopoïétique utilisés en oncologie pédiatrique : spécialités, présentations et posologies équivalentes, données récoltées à partir du Vidal .....	80
Tableau XIX : Agents stimulants de l'érythropoïèse utilisés en oncologie pédiatrique : spécialités, présentations et posologies équivalentes, données récoltées à partir du Vidal .....	81
Tableau XX : Liste de l'ensemble des mentions devant figurer sur une ordonnance (85) .....	85
Tableau XXI : Tableau regroupant les principaux aliments autorisés et interdits selon les groupes alimentaires dans le cas d'une neutropénie chez un enfant atteint de cancer (105,106) .....	106

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique

**AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

**AJA** : Adolescents et Jeunes Adultes

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des produits de santé

**ARC** : Attachés de Recherche Clinique

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**ASE** : Agents Stimulants de l'Erythropoïèse

**ATP** : Adénosine-Triphosphate

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**CLIPP** : Centres Labellisés INCa de Phase Précoce

**CMV** : CytoMégaloVirus

**CNED** : Centre National d'Enseignement à Distance

**CRP** : *C-Reactive Protein* – Protéine C réactive

**DTPCa** : Diphtérie Tétanos Poliomyélite Coqueluche acellulaire

**EBV** : *Epstein-Barr Virus* – Virus Epstein-Barr

**EMA** : *European Medicines Agency* – Agence européenne de la médecine

**EVA** : Echelle Visuelle Analogique

**FDA** : *Food and Drug Administration*

**G-CSF** : *Granulocyte Colony Stimulating Factor* – Facteur de croissance de la lignée granulocytaire

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HSV** : Herpes Simplex Virus

**IASP** : *International Association for the Study of Pain* – Association internationale d'étude de la douleur

**ICCC** : *International Classification of Childhood Cancer* – Classification internationale des cancers de l'enfant

**IHN** : Internes des Hôpitaux de Nancy

**INCa** : Institut National du Cancer

**Insee** : Institut national de la statistique et des études économiques

**Inserm** : Institut national de la santé et de la recherche médicale

**InVS** : Institut de Veille Sanitaire

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**IV** : Intra-Veineux

**LI / LP** : Libération Immédiate / Libération Prolongée

**LPP** : Liaison aux Protéines Plasmatiques

**MAPPYACTS** : *Molecular Profiling for Pediatric and Young Adult Cancer Treatment Stratification* – Profilage moléculaire pour les traitements du cancer chez les enfants et les jeunes adultes

**MEOPA** : Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote

**MIBG** : Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine

**MUI** : Million d'Unité Internationale

**NCA** : *Nurse Controlled Analgesia* – Analgésie contrôlée par l'infirmière

**NF 1** : NeuroFibromatose de type 1

**NFS** : Numération formule sanguine

**NK** : Cellules Natural-Killer

**NVCI** : Nausées et Vomissements Chimio-Induits

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PAC** : Port – A – Cathéter®

**PAI** : Projet d'Accueil Individualisé

**PCA** : *Patient Controlled Analgesia* – Analgésie contrôlée par le patient

**PIH** : Prescription Initiale Hospitalière

**PIP** : Plans d'Investigations Pédiatriques

**PNN** : PolyNucléaire Neutrophile

**RNHE** : Registre Nationale des Hémopathies malignes de l'Enfant

**RNTSE** : Registre Nationale des Tumeurs Solides de l'Enfant

**ROR** : Rougeole – Oreillon - Rubéole

**RTU** : Recommandations Temporaires d'Utilisation

**SAPAD** : Services d'Assistance Pédagogique A Domicile

**SC** : Sous-Cutanée

**SNC** : Système Nerveux Central

**VHB** : Virus de l'Hépatite B

**VHC** : Virus de l'Hépatite C

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**WAGR** : Tumeurs de Wilms, Aniridie, anomalie Génito-urinaire et Retard mental.

## INTRODUCTION

En France, chaque année, on compte 1750 nouveaux cas de cancers de l'enfant de moins de 15 ans, et 800 nouveaux cas chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans. Cela représente moins de 1% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer. Mais, la mortalité par cancer reste la première cause de décès par maladie chez les enfants de plus de 1 an, et la deuxième cause de mortalité toutes causes confondues après les accidents (1).

Les problématiques de l'oncologie pédiatrique sont bien différentes, comparées à celles de l'oncologie adulte. Les caractéristiques histologiques des cancers sont propres à la catégorie d'âge, et l'évolution tumorale est plus rapide chez l'enfant. Les thérapeutiques utilisées sont les mêmes, mais doivent être adaptées à la prise en charge en pédiatrie. Aujourd'hui, la survie à 5 ans est de l'ordre de 80%, notamment grâce à l'amélioration de la qualité des soins en oncologie pédiatrique et à l'augmentation du nombre d'enfants inclus dans les essais cliniques. La survie à 5 ans n'a cessé de s'améliorer sur ces dernières décennies, mais l'enjeu actuel est d'améliorer la qualité de vie de l'enfant après la maladie en limitant au maximum les effets indésirables et les séquelles notamment liées au traitement. La problématique principale dans la prise en charge des cancers de l'enfant est aujourd'hui d'améliorer encore la survie des enfants atteints de cancer, tout en diminuant les séquelles pour leurs vies futures.

La prise en charge doit se faire dans une structure adaptée et spécialisée en onco-hématologie pédiatrique. Au cours du stage hospitalo-universitaire, où nous avons travaillé au contact de l'équipe d'oncologie pédiatrique du Professeur Chastagner à l'Hôpital d'Enfant du CHRU de Nancy, cela nous a permis de réaliser la nécessité d'apporter une information aux pharmaciens d'officine sur leur rôle dans la prise en charge des cancers de l'enfant. Le pharmacien d'officine est considéré comme un professionnel de santé accessible et proche de l'ensemble de la population, il est l'un des professionnels de santé de premier recours. Il prodigue des conseils pharmaceutiques et oriente vers un autre professionnel de santé, lorsqu'il juge que cela est nécessaire.

La première partie traitera du rôle du pharmacien d'officine dans la reconnaissance des signes d'appel des cancers de l'enfant. La rapidité du diagnostic et la prise en charge la plus précoce possible permettent d'améliorer le pronostic dans le cas de cancer chez l'enfant. Ainsi, devant l'apparition ou la persistance de symptômes inquiétants, il pourra orienter l'enfant vers la consultation médicale.

La deuxième partie s'orientera sur la prise en charge des cancers de l'enfant. Les principes des traitements et les soins de support disponibles actuellement et utilisés en oncologie pédiatrique seront développés.

La troisième partie s'intéressera à la dispensation pharmaceutique et aux conseils associés à l'ordonnance dans la prise en charge des enfants en onco-hématologie pédiatrique. Elle traitera également des conseils alimentaires, liés à la vaccination, à la scolarisation ou encore aux activités physiques que peut être amené le pharmacien à dispenser aux familles des enfants atteints de cancer.

## PARTIE 1 :

### GENERALITES SUR LES CANCERS DE L'ENFANT ET LEURS DIAGNOSTICS

# 1 EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DE L'ENFANT ET DE D'ADOLESCENT

## 1.1 Enregistrement des données

### **1.1.1 Les registres pédiatriques nationaux**

Les données sont récoltées et enregistrées via des registres nationaux, ils regroupent les informations pour une population et une période données. En France, la mise en place de deux registres pédiatriques nationaux soutenus par l'InVS (Institut de Veille Sanitaire), l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) et l'INCa (Institut National du Cancer) a permis l'enregistrement des données épidémiologiques. Le Registre National des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE), mis en place en 1995 et le Registre National des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE), effectif depuis l'année 2000 enregistrent respectivement les hémopathies malignes et les tumeurs solides malignes de l'enfant (1).

Les informations sont recueillies dans les registres par des enquêtes menées dans les unités d'onco-hématologie pédiatrique notamment par les Attachés de Recherche Clinique (ARC) (2). Les informations regroupent principalement le diagnostic, la prise en charge et la filière de soins des enfants atteints de cancer pour les enfants résidents en France métropolitaine, de moins de 15 ans (3).

Les données concernant les cancers des adolescents et des jeunes adultes (AJA), âgés de 15 à 24 ans, sont récoltées dans les registres généraux et spécialisés du cancer du réseau Francim, et depuis 2011, pour la tranche d'âge des 15 à 17 ans, les données sont recueillies par les registres nationaux pédiatriques (4).

### **1.1.2 La classification ICCC**

L'épidémiologie descriptive des cancers de l'enfant utilise la classification ICCC, International Classification of Childhood Cancer, répartie en 12 groupes et 47 sous-groupes (tableau I). La classification tient compte du type histologique et du site primaire touché par le cancer. Le faible nombre de cancers pédiatriques requiert une rigueur dans l'analyse des données, et une classification unique au niveau mondial pour assurer une cohérence dans l'exploitation de ces données (5).

Tableau I : Groupes et sous-groupes de la classification ICCC des cancers pédiatriques (6)

<b>I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques</b>
I a. Leucémies lymphoïdes I b. Leucémies aiguës myéloïdes I c. Syndromes myéloprolifératifs chroniques I d. Syndromes myélodysplasiques et autres syndromes myéloprolifératifs I e. Leucémies sans autres indications
<b>II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux</b>
II a. Lymphomes de Hodgkin II b. Lymphomes non-Hodgkiniens (sauf lymphomes de Burkitt) II c. Lymphome de Burkitt II d. Néoplasmes réticulo-endothéliaux II e. Lymphomes sans autres indications
<b>III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales</b>
III a. Ependymomes et tumeurs du plexus choroïde III b. Astrocytomes III c. Tumeurs embryonnaires du système nerveux central III d. Autres gliomes III e. Autres tumeurs du système nerveux central III f. Tumeurs du système nerveux central non précisées
<b>IV. Tumeurs du système nerveux sympathique</b>
IV a. Neuroblastomes et ganglio-neuroblastomes IV b. Autres tumeurs du système nerveux sympathique
<b>V. Rétinoblastomes</b>
<b>VI. Tumeurs rénales</b>
VI a. Néphroblastomes et autres tumeurs non épithéliales VI b. Carcinomes rénaux VI c. Tumeurs rénales non précisées
<b>VII. Tumeurs hépatiques</b>
VII a. Hépatoblastomes VII b. Carcinomes hépatiques VII c. Tumeurs hépatiques non précisées
<b>VIII. Tumeurs malignes osseuses</b>
VIII a. Ostéosarcomes VIII b. Chondrosarcomes VIII c. Tumeurs d'Ewing VIII d. Autres tumeurs malignes osseuses VIII e. Tumeurs malignes osseuses non précisées
<b>IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux</b>
IX a. Rhabdomyosarcomes IX b. Fibrosarcomes, tumeurs des gaines des nerfs périphériques et autres tumeurs fibreuses

IX c. Sarcomes de Kaposi
IX d. Autres sarcomes des tissus mous
IX e. Sarcomes des tissus mous non précisés
<b>X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques</b>
X a. Tumeurs germinales du système nerveux central
X b. Tumeurs germinales malignes extra-gonadiques et extra-crâniennes
X c. Tumeurs germinales malignes gonadiques
X d. Carcinomes gonadiques
X e. Autres tumeurs gonadiques non précisées
<b>XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales</b>
XI a. Adénocarcinomes de la corticosurrénale
XI b. Carcinomes de la thyroïde
XI c. Carcinome du nasopharynx
XI d. Mélanomes malins
XI e. Carcinomes cutanés
XI f. Autres carcinomes
<b>XII. Autres tumeurs malignes</b>
XII a. Autres tumeurs malignes précisées
XII b. Autres tumeurs malignes non précisées

## 1.2 Incidence des cancers de l'enfant et de l'adolescent

En France, on compte chaque année 1750 nouveaux cas de cancers de l'enfant de moins de 15 ans, et 800 nouveaux cas chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans. On recense tous les ans, en France, 320 000 nouveaux diagnostics sur l'ensemble de la population, les cancers de l'enfant et de l'adolescent représentent moins de 1% des nouveaux cas de cancers. Cette incidence est stable depuis les années 2000.

Selon l'Insee (Institut nationale de la statistique et des études économiques), en 2010, la population âgée de moins de 15 ans est estimée à 11,3 millions d'enfants. Un enfant sur 440 sera donc atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans (6)(7)(8).

### 1.2.1 Incidence selon le groupe diagnostique

Chez les enfants de moins de 15 ans, les cancers les plus fréquents sont les leucémies (29% des cas), puis les tumeurs du système nerveux central (23%), viennent ensuite les lymphomes (12%) et les neuroblastomes (dans 8% des cas) (9).

L'incidence des différents groupes diagnostiques varie de façon importante avec l'âge des enfants. C'est avant l'âge de 1 an que l'incidence est la plus importante, cela s'explique notamment par l'origine embryonnaire de certaines tumeurs qui se développent chez le nourrisson (10).

Pour les enfants âgés de 1 à 4 ans, les leucémies et autres syndromes myéloprolifératifs ont une incidence largement supérieure aux autres groupes diagnostiques.

Pour les tranches d'âge 5 – 9 ans et 10 – 14 ans, les lymphomes et les tumeurs osseuses malignes ont une part d'incidence en augmentation (tableau II).

Chez les 15 – 19 ans, les groupes diagnostiques les plus retrouvés sont les lymphomes (28,7% des cas), les tumeurs épithéliales et mélanomes malins (21,4%), puis les leucémies (dans 13,7% des cas) (4).

Tableau II : Nombre de cas, fréquence, et incidence par catégorie d'âge des cancers de l'enfant en France métropolitaine selon les données du RNHE et du RNTSE de 2007 à 2011 (7)

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	Effectif annuel moyen	En %	Incidence (par million)			
			<1 an	1 – 4 ans	5 – 9 ans	10 – 14 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	497	28,3%	39,0	70,6	38,2	27,3
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	196	11,2%	4,7	8,7	15,5	27,7
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	438	24,9%	39,3	45,8	38	32
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	143	8,1%	69,2	22,5	4,1	1,3
V. Rétinoblastomes	48	2,8%	27,6	8,5	0,3	0
VI. Tumeurs rénales	102	5,8%	19,8	20,2	5,7	0,9
VII. Tumeurs hépatiques	18	1,0%	5,2	2,9	0,4	0,8
VIII. Tumeurs malignes osseuses	81	4,6%	0,3	1,6	6,3	13,6
IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux	113	6,5%	15,1	11,1	9,1	8,6
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	63	3,6%	19,5	3,7	2,5	6,9
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	53	3,0%	1,0	1,8	2,7	9,4
XII. Autres tumeurs malignes	4	0,2%	0,8	0,8	0,2	0,1
TOTAL :	1757	100,0%	241,5	197,9	120,5	131,2

### 1.2.2 Incidence selon le sexe

La fréquence des cancers chez l'enfant de moins de 15 ans, reste globalement plus élevée chez les garçons que chez les filles. L'incidence annuelle est de 156,6 cas/an/million d'enfants, respectivement 166,3 pour les garçons, et 146,4 pour les filles. Le sex-ratio est de 1,2 garçon pour 1 fille, sur l'ensemble des cancers pédiatriques.

On retrouve dans le tableau III des sex-ratios variant de 1,8 pour la catégorie II de l'ICCC, les lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux, à 0,7 pour les mélanomes malins. Globalement, les lymphomes, les tumeurs hépatiques et les sarcomes des tissus mous prédominent principalement chez les garçons. Alors que, les tumeurs germinales gonadiques et les carcinomes thyroïdiens sont plus présents pour la population pédiatrique féminine (6).

Chez les adolescents et jeunes adultes, le sex-ratio H/F est de 1,1. Les cancers les plus fréquemment rencontrés dans la population masculine sont les leucémies, les ostéosarcomes, ainsi que les tumeurs germinales. Dans la population féminine, il s'agit des mélanomes malins, et des tumeurs thyroïdiennes (4).

Tableau III : Sex-ratio selon le groupe diagnostique des cancers de l'enfant en France métropolitaine de 2000 à 2004 (6)

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	Sex-ratio
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	1,2
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	1,8
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	1,2
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	1,0
V. Rétinoblastomes	0,9
VI. Tumeurs rénales	1,0
VII. Tumeurs hépatiques	1,5
VIII. Tumeurs malignes osseuses	1,3
IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux	1,4
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	0,8
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	0,7
XII. Autres tumeurs malignes	1,3
Sex-ratio moyen :	1,2

### 1.2.3 Incidence selon l'âge chez l'enfant et l'adolescent

L'âge des enfants est un critère important dans l'analyse des données épidémiologiques. L'incidence des cancers de l'enfant et de l'adolescent varie de manière significative selon leur âge. D'une manière générale, les cancers surviennent avant l'âge de 5 ans et dans l'adolescence, après 15 ans (tableau IV).

La figure 1 représente l'impact de l'âge mais également du sexe sur l'incidence des cancers de l'enfant, l'incidence restant globalement légèrement plus faible pour la population féminine comparé à la population masculine. La courbe met également en valeur l'augmentation de l'incidence aux deux extrémités, la petite enfance (âge inférieur à 5 ans) et l'augmentation du nombre de cas à partir de 14 ans.

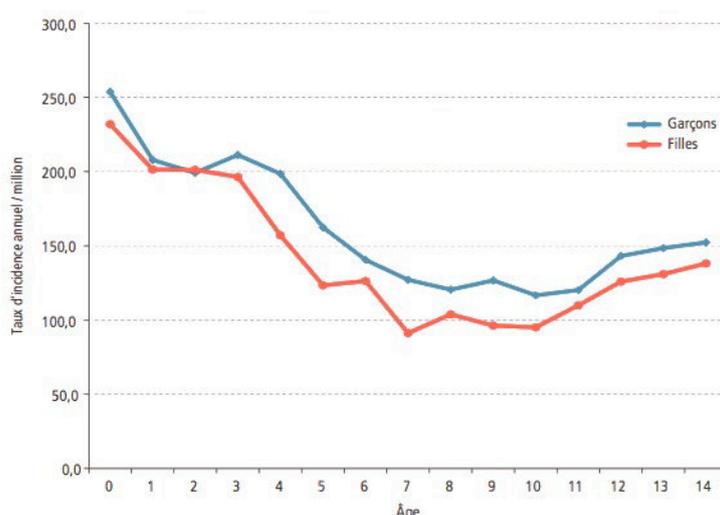


Figure 1 : Incidence des cancers de l'enfant selon l'âge et le sexe en France métropolitaine pour la période 2000-2004 (6)

Le tableau IV met également en évidence l'augmentation des taux d'incidence annuels bruts pour la tranche d'âge de moins de 1 an, ainsi que pour les 15 – 19 ans.

Tableau IV : Taux d'incidence annuels bruts des cancers chez les enfants en France de 2000 à 2004, et chez les adolescents et jeunes adultes en France métropolitaine de 2000 à 2008 (4)(6)

Tranches d'âge	Taux d'incidence annuels bruts (x10 <sup>6</sup> )
< 1 an	242,8
1 – 4 ans	197,2
5 – 9 ans	122,2
10 – 15 ans	128,6
15 – 19 ans	219,4

### **1.3 Survie à 5 ans des cancers de l'enfant et de l'adolescent**

En oncologie pédiatrique, la survie des enfants et des adolescents varie en fonction du groupe diagnostique, de l'âge, de la localisation, ainsi que du caractère localisé ou métastatique de la tumeur. La survie à 5 ans dans le cas des stades localisés est de l'ordre de 80% alors qu'elle est de moins de 50% dans les formes métastatiques de cancers solides. A l'inverse, les statistiques de survie sont faiblement influencées par le sexe de l'enfant (1).

En France, pour la période 2000 – 2007, la survie à 1 an est de 92% et la survie à 5 ans est de 85% pour les enfants de moins de 15 ans (11). Pour les adolescents et jeunes adultes, tranche d'âge 15 – 19 ans et 20 – 24 ans confondus, et pour tout type de cancers confondus, la survie à 1 an est de 94,5% et la survie à 5 ans est de 81,5%, durant la période 2000 – 2004 (4).

Au cours de la période 2000 – 2008, on a pu constater une augmentation de la survie à 5 ans, tout cancer confondu, elle est passé de 80% pendant la première période 2000 – 2002, à 83,2% au cours de la période 2006 – 2008. Cette amélioration concerne surtout les leucémies ou encore les neuroblastomes (9). La survie est en progression notamment grâce à l'amélioration de la qualité des soins dans le domaine de l'oncologie pédiatrique et à l'inclusion d'un nombre croissant d'enfants dans les études et les essais cliniques.

#### **1.3.1 Survie à 5 ans selon le groupe diagnostique**

Il existe de fortes disparités concernant les chiffres de la survie en fonction du groupe diagnostique auquel appartient l'enfant. La survie à 5 ans varie de 71,7% et 70,7% pour les tumeurs cérébrales et les sarcomes des tissus mous à 98,7% pour les rétinoblastomes (11).

Il existe également des variations dans un même groupe diagnostique en fonction des caractéristiques histologiques. Dans le cas des leucémies aiguës, la survie à 5 ans est de 90% pour les leucémies aiguës lymphoblastiques et de 66% pour les leucémies aiguës myéloblastiques. Pour le groupe III de la classification de l'ICCC, les tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales, on constate également des différences : les astrocytomes ont une survie moyenne à 5 ans de 87% alors que les gliomes de plus hauts grades n'ont une survie à 5 ans que de 38% (7).

Dans le groupe des adolescents et des jeunes adultes, les lymphomes, les tumeurs épithéliales et mélanomes malins, ainsi que les tumeurs germinales et gonadiques sont les groupes diagnostiques avec les meilleurs taux concernant la survie à 5 ans avec respectivement, 92,1%, 90,6% et 88,7% de survie. A l'inverse, les tumeurs hépatiques et les neuroblastomes ont des pronostics plus sombres (survie à 5 ans de moins de 50%) (4).

Le tableau V présente l'ensemble des taux de survie à 5 ans en fonction des groupes établis par l'ICCC.

Tableau V : Survie à 5 ans selon les groupes diagnostiques des cancers de l'enfant en France métropolitaine de 2000 à 2007 (11)

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	Survie à 5 an
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	84,3%
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	93,0%
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	71,7%
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	73,8%
V. Rétinoblastomes	98,7%
VI. Tumeurs rénales	92,2%
VII. Tumeurs hépatiques	82,7%
VIII. Tumeurs malignes osseuses	75,1%
IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux	70,7%
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	91,8%
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	92,6%
XII. Autres tumeurs malignes	63,3%

### 1.3.2 Survie à 5 ans selon l'âge de l'enfant et de l'adolescent

L'influence de l'âge au moment du diagnostic est un facteur important, notamment lorsque l'on analyse le pourcentage de survie à 5 ans. Mais selon le type de cancer, l'impact de l'âge au diagnostic est différent.

D'une manière générale pour les enfants de moins de 1 an, le pronostic des leucémies et des tumeurs du système nerveux central est nettement plus sévère. Alors que pour les neuroblastomes, le pronostic est meilleur chez les jeunes enfants (< 18 mois). On passe respectivement de 89,6% de survie à 5 ans pour les enfants de moins de 1 an, à 64,4% pour la tranche d'âge 1-4 ans. Pour les enfants âgés de 1 à 9 ans, la survie à 5 ans des cas de leucémies est supérieure aux autres classes d'âge.

Dans le cas des tumeurs du SNC, le pourcentage de survie augmente avec l'âge, il est respectivement de 57,6% pour les enfants de moins de 1 an, et il passe à 78,9% pour les enfants de 10 à 14 ans. A l'inverse, les tumeurs rénales et hépatiques ont des pourcentages de survie inférieurs pour les enfants de plus de 10 ans.

Dans le cas des lymphomes, l'âge n'influence peu la survie à 5 ans (11).

La survie à 5 ans est supérieure chez les 20 – 24 ans (84,3%), que chez les 15 – 19 ans (78,5%), cela s'explique notamment par la diminution du nombre de tumeurs de mauvais pronostic chez le jeune adulte, comme les leucémies, ou les tumeurs osseuses, au profit de tumeurs moins agressives (germinales et épithéliales) (4).

La survie à 5 ans est plus faible pour les adolescents que pour les enfants de moins de 15 ans. Plusieurs raisons peuvent être évoquées, les taux d'inclusion dans les essais thérapeutiques étant nettement plus faibles chez les adolescents et les jeunes adultes. Le suivi médical de l'adolescent étant moins encadré que durant l'enfance, il peut exister des différences de délais de diagnostic ou d'accès aux soins, ainsi qu'un défaut de compliance et d'observance thérapeutique.

### **1.3.3 La mortalité chez les enfants et les adolescents atteints de cancer**

En France métropolitaine, au cours de l'année 2010, on dénombre 287 décès par cancer chez les enfants de moins de 15 ans. Cela représente 7,7% de la mortalité dans cette tranche d'âge. Chez les adolescents de 15 à 19 ans, 117 décès par cancer ont été observés en France au cours de l'année 2009 (12).

En France, les décès par cancer de l'enfant ne représentent que 0,2% des décès par cancer dans l'ensemble de la population au cours de l'année 2005. Le cancer est la première cause de décès par maladie chez les enfants de plus de un an, et la deuxième cause de mortalité toutes causes confondues après les accidents (6).

Chez les enfants de moins de 1an, les décès par cancer représentent 0,5% des décès. Alors que pour les enfants âgés de 5 à 14 ans, 25,9% des décès sont liés à un cancer, données présentées dans le tableau VI. Ces chiffres s'expliquent par le fait que pour la tranche d'âge des enfants de la naissance à 1 an, il existe un nombre plus important de causes de mortalité infantile, citons par exemple les malformations congénitales et anomalies chromosomiques, ou encore les infections périnatales.

La mortalité liée au cancer est la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité chez les adolescents, après les accidents et les suicides (1). A partir de 15 ans, les causes externes de décès sont en forte augmentation, expliquées notamment par la part de mortalité causée par les accidents de la route, le cancer représente dans cette tranche d'âge 9,7% des causes de décès (13).

Les leucémies et les tumeurs du système nerveux central sont les deux premières causes de décès par cancer chez les enfants et les adolescents, avec respectivement 33% et 24% comme le présente la figure 2.

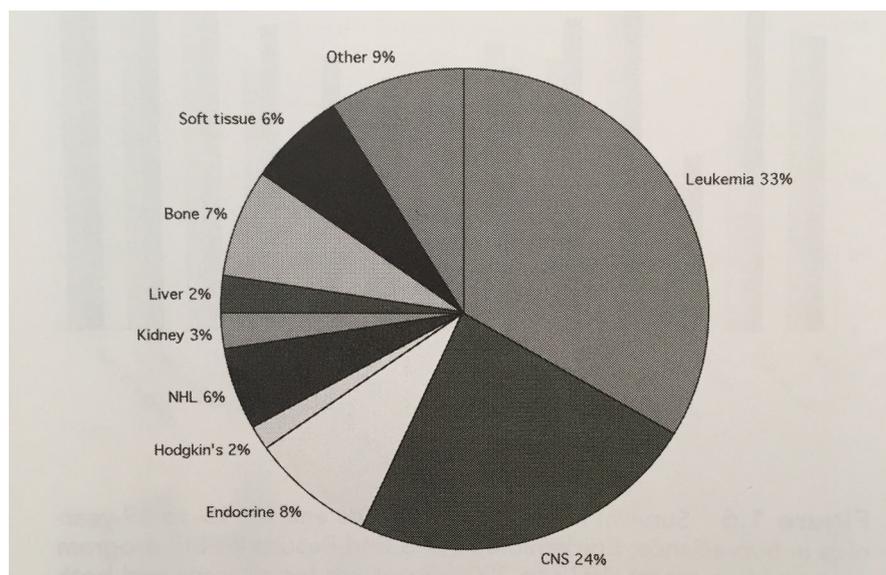


Figure 2 : Répartition des causes de décès par cancer chez les enfants et adolescents de 0 à 19 ans, recueillie par le National Center for Health Statistics (USA) en 2001 (14)

Tableau VI : Principales causes de décès chez les enfants et les jeunes adultes de moins de 24 ans en France en 2013 (13)

Causes de décès	Moins de 1an	De 1 à 4 ans	De 5 à 14 ans	De 15 à 24 ans
Causes externes dont :	2,4%	23,8%	27,0%	58,7%
- accidents de la route	0,1%	5,2%	8,1%	25,8%
- suicides	0,0%	0,0%	4,3%	17,1%
Infections de la période périnatale	51,3%	0%	0%	0%
Malformations congénitales et anomalie chromosomique	19,9%	12,6%	6,5%	2,0%
Tumeurs	0,5%	15,5%	25,9%	9,7%
Maladies du système nerveux et des organes des sens	3,6%	10,7%	10,1%	4,7%
Maladies de l'appareil circulatoire	0,9%	4,7%	3,6%	3,5%
Maladies infectieuses et parasitaires	0,9%	5,4%	2,4%	1,1%
Autres causes	20,4%	27,3%	24,6%	20,3%
Total :	100%	100%	100%	100%

La mortalité peut être liée à la maladie, aux effets indésirables liés aux traitements, mais également aux infections. La mortalité liée au cancer chez l'enfant est en diminution sur ces dernières années pour l'ensemble des pays développés, particulièrement grâce à l'évolution des connaissances médicales dans le domaine de l'oncologie notamment pédiatrique. Cette évolution est possible par l'intégration d'un nombre croissant d'enfants au niveau mondial dans des protocoles de recherche et de recueil des données.

## **1.4 Facteurs de risques de développement de cancers chez l'enfant et l'adolescent**

Dans la majorité des cas (> 95%), on ne retrouve pas d'étiologie au développement de cancer chez l'enfant. Les cas se développent de manière sporadique dans la population pédiatrique. Lorsque l'on retrouve des facteurs de risques, ils sont majoritairement génétiques.

Les études tentant de retrouver des facteurs de risques pour expliquer le développement de cancers chez l'enfant sont de plus en plus nombreuses, mais concernent principalement les leucémies aigues, première cause de cancer chez l'enfant de moins de 15 ans.

Les facteurs de risques sont donc principalement d'ordre génétique, mais également infectieux. Il existe des facteurs de risques de développer un deuxième cancer, liés à l'utilisation de certaines thérapeutiques : on parle de facteurs de risque iatrogène. Il existe également des facteurs de risque que l'on peut classer de risques environnementaux, on y retrouve les radiations ionisantes ou non-ionisantes, ou encore certains agents chimiques. Mais, le cancer reste une maladie plurifactorielle, où une seule cause ne peut expliquer le développement d'un cancer chez un individu enfant ou adulte.

Nous citons ici les facteurs de risque les plus retrouvés dans la littérature, en distinguant les facteurs de risques génétiques et environnementaux (1).

### **1.4.1 Facteurs de risques génétiques**

L'apparition d'un cancer peut être due à une mutation acquise ou constitutionnelle.

Les mutations acquises sont des altérations de l'ADN apparues au cours du cycle de division cellulaire. Elles ne sont pas présentes dans l'ensemble des cellules de l'individu et ne peuvent pas être transmises à la descendance.

Les mutations constitutionnelles, à l'inverse, sont héritées d'un des parents, et présentes dans l'ensemble des cellules de l'individu touché. Elles sont transmises de génération en génération. Les mutations germinales sont « constitutionnelles », il s'agit de mutations ayant touchées les cellules germinales parentales avant la phase de fécondation. La mutation est absente chez les parents sauf au niveau des cellules germinales, mais sera présente chez l'enfant dans l'ensemble de son organisme et transmise aux générations futures.

Lors de la mise en évidence d'une mutation génétique, l'analyse du gène touché peut faire ressortir le caractère suppresseur de tumeur ou à l'inverse une fonction de réparation de l'ADN dans laquelle le gène serait impliqué.

#### 1.4.1.1 La neurofibromatose de type I

Il existe des pathologies pédiatriques prédisposant au développement de certains cancers, citons par exemple les polyposes adénomateuses familiales, associées à un risque plus important de cancers digestifs, ou encore la neurofibromatose.

La neurofibromatose de type 1 touche 1 naissance sur 3000 (15), 20% des tumeurs pédiatriques survenant dans un contexte génétique sont associées à une neurofibromatose de type 1 (NF1) (1). Le gène NF1 possède une fonction suppresseur de tumeur, il code une protéine du cytoplasme, la neurofibromine, qui intervient dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire. Le diagnostic est surtout clinique, on retrouve des taches café au lait, des lentigines au niveau des aisselles et des plis inguinaux, de multiples neurofibromes, ou encore des nodules de Lisch, au niveau des iris (16). La neurofibromatose de type 1 prédispose principalement à des tumeurs du système nerveux central ou du système nerveux périphérique, notamment des gliomes des voies optiques (1).

#### 1.4.1.2 Autres syndromes de prédispositions

Les formes héréditaires de rétinoblastomes (toutes les formes bilatérales et 10% des formes unilatérales), sont liées à la présence d'une anomalie constitutionnelle de gène RB1 situé en 13q14. Ces patients ont un risque plus élevé que la population générale d'avoir un second cancer.

Le syndrome de Li-Fraumeni où l'on retrouve une mutation constitutionnelle en région 17p13, est responsable d'une anomalie de la protéine p53 intervenant dans le cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN. Il expose à un risque accru chez l'enfant d'ostéosarcomes, de sarcomes des tissus mous, de cancers du sein du sujet jeune, de leucémies et de lymphomes, mais également de tumeurs cérébrales et de corticosurrénales.

Le syndrome de Beckwith - Wiedemann (mutation constitutionnelle en 11p15) est un syndrome de croissance excessive, associé à un risque plus important de développer des tumeurs embryonnaires, notamment les néphroblastomes et les hépatoblastomes.

Les anomalies chromosomiques augmentent le risque de développement de certains cancers, notamment la trisomie 21, qui prédispose à un risque de leucémie chez les enfants atteints. Elle prédispose à un risque 15 à 20 fois plus élevé de développer une leucémie dans l'enfance, les leucémies aiguës lymphoblastiques représentent 60% des cas et les leucémies aiguës myéloblastiques 40% (1).

Il existe de nombreux autres syndromes génétiques de prédisposition, plus rare, tel que le syndrome WAGR (tumeur de Wilms, Aniridie, anomalie Génito-urinaire, et Retard mental). Il est important de les mettre en évidence, notamment lors de consultations d'oncogénétiques (17).

## 1.4.2 Facteurs de risques environnementaux

Actuellement de très nombreuses études cherchent à faire ressortir des facteurs de risques environnementaux ou à l'inverse des facteurs protecteurs dans le développement de cancers dans la population pédiatrique.

Nous ne pourrions citer ici l'ensemble des résultats trouvés. Nous n'évoquerons que les facteurs de risques retrouvés dans plusieurs études, ainsi que les facteurs de risques les plus récurrents au quotidien.

### 1.4.2.1 *Les infections*

Le virus d'Epstein Barr est lié au développement du lymphome de Burkitt, du lymphome de Hodgkin et plus rarement aux cancers du nasopharynx (endémique dans des régions d'Afrique et d'Asie). L'Herpes Simplex Virus est quant à lui, lié au développement de sarcome de Kaposi. Les virus des hépatites VHB et VHC sont exceptionnellement liés à des hépatocarcinomes dans la population pédiatrique. Le virus VIH entraîne un risque de lymphome et de léiomyosarcome (1)(17).

Certains virus exposent donc à un risque de cancers dans l'enfance, mais inversement, de nombreuses études ont prouvé que la mise en collectivité des enfants représente un facteur protecteur contre le développement de cancers dans l'enfance. On parle d'infections banales précoces (survenant avant l'âge de 1 an) protectrices et associées à une diminution du risque de cancer (18).

### 1.4.2.2 *Les radiations ionisantes*

Les radiations ionisantes concernent les rayonnements X et gamma. L'organisme peut être exposé à des radiations ionisantes naturelles, provenant de la terre ou de l'atmosphère, mais également à des radiations ionisantes artificielles (médicale, centrale nucléaire...).

Les bombardements atomiques survenant au cours du siècle dernier sont à l'origine de nombreuses études sur l'impact des radiations sur l'Homme. Les radiations ionisantes exposent surtout les enfants, population plus sensible, au développement d'hémopathies malignes, et de cancers de la thyroïde. L'impact de ces radiations est plus important lorsque le contact se produit durant l'enfance (1).

L'exposition aux radiations ionisantes a également une origine médicale, les techniques d'imagerie médicale, notamment la radiographie par rayons X est utilisée depuis de longues années et reste l'un des examens d'imagerie médicale le plus effectué. L'utilisation excessive d'imagerie médicale telle que la radiographie, a donc un impact non négligeable, devant conduire à une analyse bénéfice-risque avant chaque examen. Citons l'exemple de l'excès de risque de cancer du sein, chez les adolescentes suivies pour un problème de scoliose (répétition d'imagerie médicale au niveau thoracique durant la fin de l'enfance et l'adolescence) (19).

La radiothérapie est également une exposition d'origine médicale à des radiations ionisantes, le développement de cancers secondaires radio-induits est également prouvé par de nombreuses études. La radiothérapie est un des piliers du traitement des patients atteints de cancer, adultes et enfants, depuis de nombreuses années. Mais, la mise en évidence des risques radio-induits ont amené à modifier les thérapeutiques, afin de diminuer le recours à la radiothérapie et à diminuer les doses administrées, notamment chez les enfants, plus sensibles aux radiations ionisantes. La radiothérapie a un effet cancérigène sur l'ensemble des tissus sains (19).

#### *1.4.2.3 L'exposition médicamenteuse in-utéro et la iatrogénie*

L'impact de l'exposition médicamenteuse *in-utero* sur le développement de cancers dans l'enfance est très étudié, notamment la conséquence de l'utilisation de traitements antirétroviraux chez les femmes enceintes, dont les enfants sont encore actuellement très surveillés (1).

L'utilisation de certaines chimiothérapies est associée au développement de second cancer, dit chimio-induit. Parmi les classes de molécules utilisées en chimiothérapie, citons les agents alkylants, les inhibiteurs de topoisomérases II, et les intercalants pouvant être à l'origine de cancers secondaires (1). Dans le cas de la radiothérapie, la dose reçue est directement liée au risque de développement d'un cancer radio-induit. Mais, dans le cas de la chimiothérapie, le risque ne dépend pas de la dose, ni de la durée du traitement, mais de la classe de molécules utilisées dans le protocole (20). L'utilisation concomitante de la chimiothérapie à la radiothérapie peut augmenter le risque de complications, par potentialisation des effets cancérigènes sur les tissus sains (21).

### **1.4.3 Facteurs évalués comme protecteurs**

Des facteurs protecteurs ont été retrouvés dans certaines études notamment concernant la prise alimentaire de la femme enceinte, l'allaitement, ou encore l'exposition des enfants en bas-âge aux infections banales précoces.

Depuis les années 1990, de nombreuses études ont démontré l'importance de la prise alimentaire de la femme enceinte notamment en vitamines, folates, ou encore de fer et la diminution du développement de certains cancers tels que les leucémies aigues, les tumeurs cérébrales et les neuroblastomes (1). Les résultats de certaines études sont controversés, mais nous pouvons retenir l'importance d'une alimentation complète et équilibrée pour une femme durant la grossesse.

L'allaitement maternel prolongé est lié à une diminution du risque de cancers de l'enfant notamment de leucémie aigue, de lymphome de Hodgkin et de neuroblastomes (22). La promotion de l'allaitement maternel et de l'ensemble de ses effets bénéfiques sur la santé de l'enfant pourrait permettre de réduire le développement de nombreuses maladies durant l'enfance.

## 2 PRINCIPAUX CANCERS TOUCHANT L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Les pathologies malignes de l'enfant et de l'adolescent sont des maladies rares, puisqu'elles représentent moins de 1% des cancers de l'ensemble de la population.

Les cancers pédiatriques évoluent tout au long du développement de l'enfant, ainsi les groupes diagnostiques ne sont pas les mêmes en fonction des différentes tranches d'âge des enfants.

### **2.1 Principe de l'oncogenèse**

#### **2.1.1 De la cellule saine à la cellule cancéreuse**

On parle de carcinogenèse, de cancérogenèse ou encore d'oncogenèse pour définir le processus de formation d'un cancer. Il s'agit de l'ensemble des événements ayant conduit à la transformation d'un tissu physiologique sain, en tissu cancéreux.

L'accumulation d'évènements, tels que des lésions génétiques, aboutit à la formation de cellules cancéreuses. Les mutations génétiques, acquises et constitutionnelles, qui vont altérer les gènes impliqués dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire, vont aboutir à la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. Les mutations touchent des gènes dits suppresseurs de tumeurs, ou à l'inverse oncogènes. La perte de régulation des cellules, aboutit à leur prolifération anarchique.

Les cellules cancéreuses possèdent des caractéristiques structurales et fonctionnelles propres, différentes des cellules saines. Elles sont capables d'échapper aux contrôles de la croissance cellulaire, auxquels sont soumis les cellules saines, leur assurant une capacité de division illimitée. Elles ont également la capacité d'échapper à l'apoptose, mort cellulaire programmée. Le pouvoir de migration des cellules cancéreuses, leur permet l'envahissement des tissus et des organes voisins. Les cellules tumorales peuvent induire, l'angiogenèse, formation et croissance de vaisseaux sanguins, afin d'assurer leur développement (23).

#### **2.1.2 Les étapes de l'oncogenèse**

Les capacités de dissémination et d'angiogenèse des cellules cancéreuses, aboutissent à la croissance tumorale et aux développements métastatiques, migration à distance de cellules néoplasiques. L'oncogenèse peut être séparée en différentes étapes, l'initiation, la promotion et la progression (figure 3).

L'initiation est le passage de la cellule saine à la cellule cancéreuse, par une première mutation génétique dite initiatrice. La promotion permet l'accélération de la croissance tumorale, le promoteur tumoral n'impacte pas les cellules saines, mais uniquement celles ayant initié le processus de l'oncogenèse. La progression correspond à la division cellulaire et à la croissance des cellules tumorales. L'étape de la progression est plus rapide chez l'enfant, comparé à la population adulte.

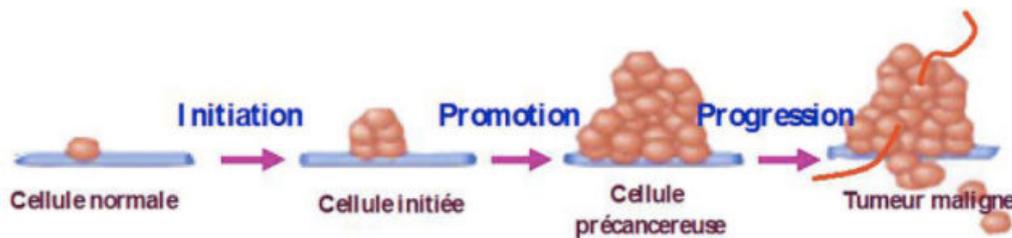


Figure 3 : Schéma des étapes de la cancérogenèse (24)

### 2.1.3 Type histologique de cancer

On peut également classer les cancers selon le tissu et le type cellulaire dont ils proviennent. Les carcinomes (forme majoritaire de cancer chez l'adulte) sont des tumeurs malignes issues des cellules épithéliales. Les sarcomes sont des cancers provenant des cellules du tissu conjonctif plus ou moins spécialisé. Les tumeurs peuvent également être issues de système hématopoïétique, telles que les leucémies et les lymphomes. De plus, on retrouve des tumeurs issues du système nerveux central, et des tumeurs d'origine embryonnaire (les blastomes), notamment chez l'enfant (23).

## 2.2 Répartition histologique des cancers en fonction de l'âge

La forme majoritaire de cancer chez l'adulte est le carcinome, les localisations tumorales regroupent principalement la peau, le tube digestif, le sein mais également l'appareil respiratoire. Chez l'enfant, les types histologiques de cancers sont les hémopathies, les sarcomes et les tumeurs dites embryonnaires : les blastomes. La répartition des groupes diagnostiques varie en fonction de l'âge des enfants et des adolescents. On peut conclure à l'existence d'une répartition histologique des cancers selon l'âge du patient, on peut parler « d'horloge biologique des cancers » (1).

Chez l'enfant, 40% des cancers sont des leucémies ou des lymphomes (hémopathies), et 60% sont des tumeurs solides. Parmi les tumeurs solides, les tumeurs cérébrales sont les plus fréquentes (17).

Chez le jeune enfant, les blastomes prédominent, il s'agit de l'ensemble des tumeurs d'origine embryonnaire, le neuroblastome, le rétinoblastome, ou encore le néphroblastome. A partir de la tranche d'âge des 1 – 4 ans apparaissent les leucémies, et c'est à partir de 5 ans, que le nombre de lymphomes et de sarcomes augmente. Chez les adolescents, les sarcomes sont majoritaires. Les leucémies et les tumeurs cérébrales sont retrouvées à tout âge (figure 4).

Les caractéristiques notamment histologiques des cancers de l'adolescent ainsi que les groupes diagnostiques les plus rencontrés sont bien spécifiques à la tranche d'âge des 15-19 ans. Les tumeurs embryonnaires sont de moins en moins rencontrées, et on note une augmentation du nombre de carcinomes. Les adolescents et les jeunes adultes présentent donc des pathologies qui ne sont plus identiques à celles de l'enfant, mais pas encore semblables aux pathologies de l'adulte. Ils forment un groupe à part entière, notamment dans leurs besoins de prise en charge spécifique en lien avec la période de transition qu'est l'adolescence (25).

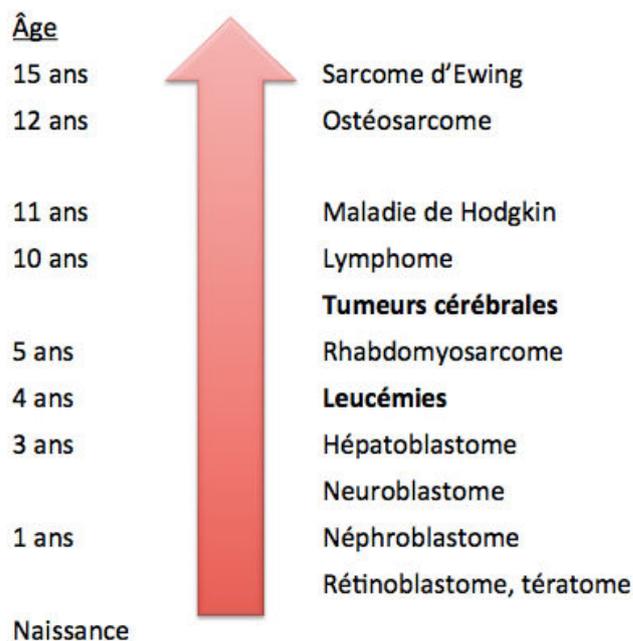


Figure 4 : Répartition histologique des cancers de l'enfant et de l'adolescent de manière croissante en fonction de l'âge, diagramme réalisé par le Pr Chastagner

### 3 DIAGNOSTIC DES CANCERS DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

Les cancers de l'enfant et de l'adolescent restent des pathologies rares et les signes d'appel communs, la difficulté diagnostique est donc majeure. Mais, il reste primordial de réduire le délai diagnostique des cancers pédiatriques, afin d'améliorer leur pronostic et de diminuer les séquelles. De plus, les cancers chez l'enfant sont d'évolution rapide rendant encore plus important la rapidité du diagnostic.

**La connaissance des signes d'appel des cancers chez l'enfant, notamment par le pharmacien d'officine, permet d'orienter les enfants et leurs parents vers la consultation médicale en cas d'apparition ou de persistance de symptômes inquiétants. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer de l'enfant passe notamment par sa connaissance des signes d'appel en oncologie pédiatrique.**

#### 3.1 Signes d'appel chez l'enfant et l'adolescent

Les signes d'appel des cancers de l'enfant et de l'adolescent peuvent être considérés comme « banals ». Ne pas les reconnaître rapidement, peut aggraver le pronostic de la maladie, qui a la particularité d'évoluer rapidement dans la population pédiatrique. A l'inverse, évoquer à tort un cancer chez un enfant ou un adolescent peut provoquer un traumatisme notamment psychologique pour celui-ci et sa famille. Une grande précaution reste donc toujours nécessaire.

Les signes d'appel vont être variables, selon le groupe diagnostique, la localisation de la tumeur, mais également sa taille. Les signes peuvent être directs, comme la présence d'une masse palpable, des adénopathies, ou à l'inverse, ils peuvent être indirects, citons par exemple une douleur persistante, des signes neurologiques (céphalées, vomissements, qui peuvent être les signes d'une hypertension intracrânienne), ou des symptômes liés à la compression par la tumeur des structures voisines (17)(26).

L'évolution de la tumeur peut être rapide malgré une conservation de l'état général de l'enfant, sauf dans le cas d'atteinte de la moelle osseuse où l'état de l'enfant se dégrade de manière plus importante. Dans ce cas, les symptômes peuvent être initialement bénin, tels que fatigue, pâleur, diminution de l'appétit, amaigrissement, mauvaise évolution staturo-pondérale, infections répétées, torticolis ou encore des déficits visuels (27).

Le tableau VII présente les principaux signes d'appel des cancers de l'enfant et de l'adolescent et leurs origines possibles, il est issu de la thèse de Marie-Anne Weidner, « Comment raccourcir le délai diagnostique du cancer chez l'enfant et l'adolescent », effectué en collaboration avec le Pr Chastagner Pascal, au sein de l'hôpital d'enfants de Nancy.

Tableau VII : Principaux signes d'appel des cancers de l'enfant et de l'adolescent et leurs étiologies potentielles (26)

Signes d'appels	Etiologies potentielles	Signes d'accompagnement possibles
<b>TETE ET COU</b>		
Exophtalmie (protrusion du globe oculaire hors de l'orbite)	Tumeur du nerf optique	Taches « café au lait » sur la peau (neurofibromatose de type 1), baisse de la vision
	Tumeur des tissus mous de l'orbite	Baisse de la vision et de la mobilité des yeux
	Neuroblastome	« Bosses » sur le crâne, hématome autour des orbites
	Rétinoblastome	Leucocorie : reflet blanc de la pupille dans certaines directions du regard, visible surtout sur les photographies prises au flash
Leucocorie : reflet blanc de la pupille surtout visible sur les photographies prises au flash	Rétinoblastome	Exophtalmie Strabisme Baisse de la vision
Otorrhée chronique : écoulement chronique de l'oreille	Histiocytose langerhansienne	Eruption cutanée, diabète insipide (prises de boisson fréquentes et abondantes/urines fréquentes et abondantes)
	Rhabdomyosarcome	Douleurs, polype du conduit auditif
« Bosse » sur le crâne	Neuroblastome	Douleurs, pâleur
	Histiocytose langerhansienne	Eruption cutanée, diabète insipide
Hématome autour des orbites	Neuroblastome	« Bosses » sur le crâne, douleurs
Strabisme permanent (déviation d'un œil par rapport à l'autre)	Tumeurs cérébrales	Céphalées (maux de tête), vomissements, torticolis
	Rétinoblastome	Leucocorie, baisse de la vision
Augmentation du périmètre crânien	Tumeurs cérébrales	Céphalées (maux de tête), vomissements, torticolis, strabisme permanent
Paralysie faciale	Méningite tumorale	Céphalées, vomissements
	Gliome du tronc cérébral	Céphalées, vomissements, troubles de la marche
Perte de dents définitives	Histiocytose Langerhansienne	Eruption cutanée, diabète insipide

Hypertrophie (gonflement) des gencives	Leucémie aigue myéloblastique	Gros foie, grosse rate, gros ganglions, pâleur, purpura (lésion hémorragique de la peau ou des muqueuses ne s'effaçant pas à la vitro pression)
Hypertrophie amygdalienne unilatérale	Lymphome	Ganglions cervicaux, grosse masse abdominale
Tuméfaction dure du cou	Lymphome de hodgkin	Autres ganglions, fièvre, prurit (grattage), amaigrissement
	Lymphomes	
	Neuroblastome	Douleurs, asymétrie des paupières, rétrécissement du diamètre de la pupille
Syndrome cave supérieur : œdème du cou, difficultés à respirer	Lymphome	Pleurésie (épanchement liquidien de la plèvre)
Torticolis	Tumeurs cérébrales	Céphalées, vomissements, strabisme
	Neuroblastome	Masse cervicale, douleur, asymétrie des paupières, et du diamètre de la pupille
Gros ganglions en dehors d'un contexte infectieux locorégional	Leucémie aiguë et lymphome	Gros foie, grosse rate, gros ganglions, pâleur, purpura
	Rhabdomyosarcome	Voussure, douleurs
<b>THORAX</b>		
Tuméfaction	Tumeur des tissus mous	Douleur, difficultés à respirer
	Tumeur osseuse	Douleur, difficultés à respirer
Pleurésie	Lymphome T	Difficultés à respirer, toux
	Sarcome	Difficultés à respirer, toux
<b>ABDOMEN</b>		
Voussure (masse visible)	Néphroblastome	Latéralisée, souvent non douloureuse
	Neuroblastome	Latéralisée ou médiane, parfois douloureuse
	Tumeur germinale ovaire	Latéralisée ou médiane, parfois douloureuse
	Lymphome	Abdomen distendu, douloureux, ascite (accumulation de liquide dans l'abdomen)
	Hépatoblastome	Flanc droit, circulation veineuse collatérale (grosses veines anormalement visibles), douleurs
<b>MEMBRES</b>		
Tuméfaction inflammatoire	Ostéosarcome	Douleur, boiterie
	Tumeur d'Ewing	Douleur, boiterie

	Tumeur des tissus mous	Ganglions régionaux
	Métastases d'un neuroblastome	« Bosses » sur le crâne, douleurs, pâleur
<b>PELVIS</b>		
Tuméfaction inflammatoire	Ostéosarcome	Douleur, boiterie
	Tumeur d'Ewing	Douleur, boiterie
	Tumeur des tissus mous	Ganglions régionaux
	Métastases d'un neuroblastome	«Bosses » sur le crâne, douleurs, pâleur
Tuméfaction d'une bourse	Tumeur des tissus mous	Ganglions régionaux
	Tumeur germinale	Ganglions régionaux
	Leucémie aiguë et lymphomes	Gros foie, grosse rate, gros ganglions, pâleur, purpura
<b>ASSOCIATIONS DE SIGNES</b>		
Paralysie des paires crâniennes	Gliome du tronc cérébral	Céphalées, vomissements, torticolis, strabisme
Troubles pour uriner et aller à la selle	Tumeur des tissus mous	
	Tumeur germinale	
	Tumeur de la moelle épinière	Paralysies, douleurs
Troubles du comportement du nourrisson	Tumeur cérébrale	Augmentation du périmètre crânien, vomissements, strabisme, troubles de la marche
Boiterie	Tumeur osseuse	Douleurs
	Métastase d'un Neuroblastome	« Bosses » sur le crâne, douleurs
	Leucémie aiguë	Gros foie, grosse rate, gros ganglions, pâleur, purpura
Perte de poids et prurit (grattage)	Maladie de Hodgkin	Gros ganglions
Diarrhée	Neuroblastome	Masse abdominale
Diabète insipide	Histiocytose langerhansienne	Atteinte cutanée et osseuse
	Tumeur diencephalique	Céphalées, vomissements, baisse de la vision
Anomalies cutanées	Nodule rouge : leucémie	Gros foie, grosse rate, gros ganglions, pâleur, purpura
	Nodule bleu : métastase	Douleurs, masse abdominale, âge < 6 mois

	d'un neuroblastome	
	Lésion nécrotique : leucémie	Gros foie, grosse rate, gros ganglions, pâleur, purpura
Purpura	Leucémie aigue	Gros foie, grosse rate, gros ganglions, pâleur, purpura
Vomissements	Tumeur cérébrale	Céphalées, augmentation du périmètre crânien
	Tumeur abdominale	Masse abdominale
Subocclusion (occlusion partielle des intestins)	Tumeur pelvienne	Troubles pour uriner, douleurs
	Lymphomes	Ascite, douleurs
Douleurs membres inférieurs < 5 ans	Métastase d'un neuroblastome	Voissures osseuses
	Leucémie aigue	Gros foie, grosse rate, gros ganglions, pâleur, purpura
Douleurs membres inférieurs > 5 ans	Tumeur osseuse	Voissure osseuse
Douleurs abdominales	Neuroblastome	Masse abdominale
	Hépatoblastome	Masse flanc droit, circulation veineuse collatérale
	Lymphome	Masse abdominale, ascite
Douleurs axiales (au niveau de la colonne vertébrale)	Tumeur osseuse	Voissure osseuse, paralysie
	Leucémie aigue	Gros foie, grosse rate, gros ganglions, pâleur, purpura
Puberté précoce	Tumeur diencephalique	Céphalée, vomissements, baisse de la vision
	Tumeur des gonades	Masse abdominale
	Corticosurréalome	Masse abdominale
Céphalées et vomissements	Tumeur cérébrale	Augmentation du périmètre crânien, strabisme
Fièvre persistante isolée	Leucémie aigue	Gros foie, grosse rate, gros ganglions, pâleur, purpura
	Lymphome	
	Tumeur métastatique	
Fièvre persistante, douleurs osseuses, prurit	Maladie de Hodgkin	Gros ganglions, fatigue
	Leucémie aigue	
	Tumeur d'Ewing	
	Neuroblastome	
Fièvre persistante, gros foie, grosse rate	Lymphome anaplasique à grandes cellules	Lésions cutanées nécrotiques, gros ganglions, purpura
Syndrome hémorragique	Leucémie aigüe myéloïde	Gros foie, grosse rate, gros ganglions, pâleur
	Tumeur maligne des	Polype vaginal

	tissus mous	
	Tumeur germinale	Masse
Ralentissement de la vélocité de croissance, troubles visuels	Craniopharyngiome	Céphalées, vomissements, diabète insipide, baisse de la vision
	Tumeur des voies optiques	Taches café au lait, strabisme, baisse de la vision
	Tumeur germinale intracérébrale	Céphalées, diabète insipide

Il n'existe pas de dépistage systématique chez l'enfant comme ceux organisés dans la population adulte. Il est donc important de ne jamais banaliser la persistance de symptômes, souvent trompeurs, chez l'enfant.

Le travail réalisé au cours de cette thèse a abouti à la réalisation d'une affiche (Annexe 1) et d'une plaquette à l'usage des médecins généralistes (Annexe 2), et qui peut être étendu à l'ensemble des professionnels de santé de ville. Le but est d'améliorer la reconnaissance des signes d'appel des cancers de l'enfant, dans le but de réduire le délai diagnostic afin de continuer à améliorer le pronostic en oncologie pédiatrique.

### **3.2 Affirmation du diagnostic**

Un examen clinique approfondi doit être pratiqué, mais seul, il ne permet pas le diagnostic de cancer de l'enfant. Les symptômes faisant évoquer un cancer nécessitent donc la réalisation d'examens complémentaires, notamment biologique, radiologique, cyto-histologique.

L'affirmation du diagnostic doit être réalisée dans un milieu spécialisé à la prise en charge des cancers de l'enfant, afin d'éviter au maximum les retards diagnostiques, les erreurs d'interprétations, et les actes réalisés au cours du diagnostic qui peuvent être dommageables à la prise en charge thérapeutique.

Certains examens biologiques sont spécifiques à un type de tumeur, citons par exemple les catécholamines urinaires dans le cas du neuroblastome ou l'alpha-foetoprotéine, et les béta-hCG dans le cas de tumeurs germinales malignes sécrétantes. Une scintigraphie au MIBG (Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine) spécifique du neuroblastome, permet de localiser avec précision la tumeur et les localisations secondaires métastatiques afin d'établir une « cartographie » du neuroblastome.

Un examen radiologique standard, associé à un examen clinique, dans certaines situations permet l'affirmation du diagnostic, comme dans le cas du néphroblastome. Une analyse biologique (numération formule sanguine, plaquettes, ponction médullaire) et la clinique assure le diagnostic des leucémies. Mais dans la majorité des cas, l'affirmation du diagnostic est réalisée sur la convergence d'arguments cliniques, radiologiques ainsi que cyto-histologiques (17).

### **3.3 Cas particulier des urgences diagnostiques**

Un cancer chez l'enfant peut être à l'origine de signes mettant en jeu le pronostic vital, ainsi certaines situations sont des urgences diagnostiques.

En cas de signes respiratoires tels qu'une dyspnée, de signes de pancytopenie (avec pâleur, essoufflement, saignement, fièvre), d'impossibilité d'uriner ou d'occlusions intestinales, il est nécessaire d'orienter en urgence vers une structure médicale (17)(28).

## PARTIE 2 :

### LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE L'ENFANT

La prise en charge des cancers de l'enfant doit se faire de manière pluridisciplinaire en regroupant des médecins de différentes spécialités, des infirmiers, des psychologues et également le pharmacien. L'ensemble des traitements est décidé au sein de réunions de concertation pluridisciplinaire interrégionale. L'enfant et sa famille sont impliqués dans la démarche des soins.

En France, les enfants et les adolescents atteints de cancer doivent être pris en charge dans un établissement ayant obtenu une autorisation et répondant à des critères de qualité spécifique pour la pratique des traitements en oncologie pédiatrique. Il existe 30 services d'oncologie pédiatrique et 17 services de radiothérapie associée, en établissements de santé agréés, regroupés en 7 organisations hospitalières inter-régionales.

La figure 5 représente les organisations hospitalières inter-régionales françaises : Nord, Grand Ouest, Grand Est, Sud-Ouest, Rhône-Alpes, Sud Est, Ile de France plus île de la Réunion.

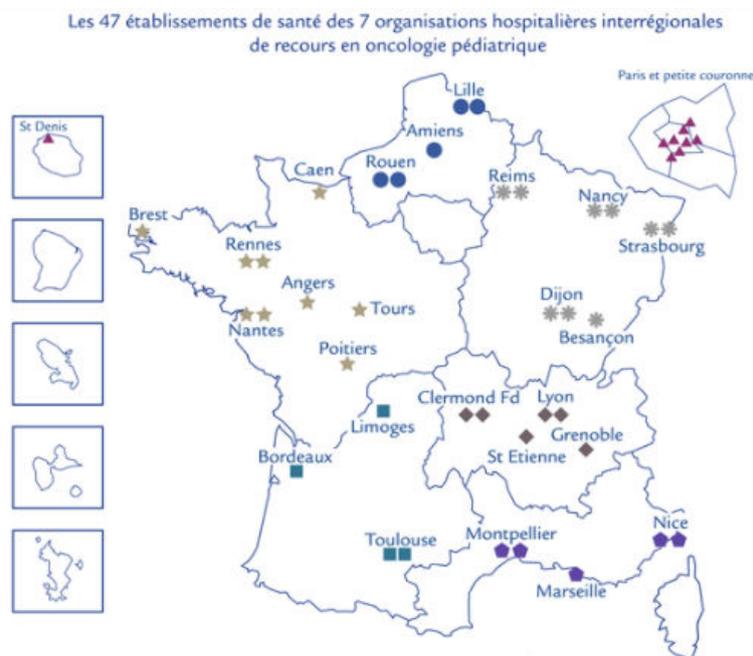


Figure 5 : Carte de France des établissements de santé pour la prise en charge des cancers de l'enfant (29)

Depuis 2009, un établissement hospitalier souhaitant prendre en charge des patients atteints de cancer doit obtenir une autorisation de l'Agence Régionale de Santé (ARS) afin de pouvoir exercer cette activité. Il doit répondre à des mesures strictes de qualité, et obtenir des critères d'agrément pour chacune des pratiques thérapeutiques, chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie. Des critères spécifiques à la prise en charge des patients de moins de 18 ans est nécessaire dans le cas de l'oncologie pédiatrique (30).

Afin de toujours mieux répondre aux besoins et aux attentes des patients en oncologie, le gouvernement français a mis en place successivement différents plans cancer. Le plan cancer 2014 – 2019 vise à encore améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer. Dans le cas de l'oncologie pédiatrique, il existe plusieurs objectifs, notamment l'amélioration de la

prise en charge plus spécifique des adolescents et des jeunes adultes. L'augmentation du nombre d'inclusions dans les essais cliniques, mais également l'instauration de la notion de droit à l'oubli pour les adultes ayant souffert d'un cancer durant leur enfance sont différents objectifs à atteindre fixé par le plan cancer.

## **1 PRINCIPE DES TRAITEMENTS**

### **1.1 Spécificité de la population pédiatrique**

La pharmacologie, étude de l'interaction d'une substance active avec le vivant, est impactée par différents facteurs de variation, notamment l'âge. Dans le cas de la population pédiatrique, il existe des caractéristiques spécifiques pour l'ensemble des thérapeutiques, notamment anticancéreuses. Peu d'études sont réalisées afin d'analyser les spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'enfant. L'étude de la pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme, elle se divise en quatre étapes, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (10).

#### **> Absorption**

Il existe globalement peu de variations de l'absorption en fonction de l'âge, mais cela va dépendre de la voie d'administration utilisée. La voie rectale et la voie veineuse ne sont pas influencées par l'âge de l'enfant, en revanche il va exister des différences pour la voie orale mais surtout pour la voie cutanée. La vidange gastrique et la vitesse de résorption intestinale sont faibles à la naissance et augmentent jusqu'à l'âge de 1 an. De même que chez le nouveau-né, il existe une hypochlorhydrie gastrique. L'absorption intestinale sera donc légèrement retardée. Dans le cas de la voie cutanée, il existe une forte augmentation de l'absorption des médicaments. La peau est fine, richement vascularisée et donc plus perméable au passage de substances percutanées.

#### **> Distribution**

A la naissance, l'organisme de l'enfant est composé de 78% d'eau, ce compartiment tend à diminuer pour atteindre 60% à l'âge adulte. La masse grasse augmente avec l'âge et le compartiment « eau » à l'inverse diminue. Cela influence l'étape de distribution, avec un volume de distribution plus important notamment pour les médicaments hydrosolubles, chez le jeune enfant.

La concentration en protéines plasmatiques, et notamment en albumine, tend à augmenter avec l'âge. La liaison aux protéines plasmatiques (LPP) est moindre, ce qui équivaut à une fraction libre importante, ce qui conduit à une meilleure disponibilité des médicaments chez l'enfant. Il faut être prudent dans le cas de prescription de médicament fortement lié aux protéines plasmatiques chez un nouveau-né du fait du risque de déplacement de la bilirubine liée à l'albumine, et par conséquent d'ictère nucléaire lié à une fraction de bilirubine libre trop importante.

### > Métabolisme

Toutes les voies métaboliques ne sont pas matures à la naissance, notamment au niveau hépatique. La maturation se fait à des vitesses variables pouvant conduire, pendant certaines périodes de l'enfance, à des capacités de métabolisme supérieures à celle d'un adulte.

### > Elimination

L'élimination des médicaments se fait en partie par la voie urinaire. Or, à la naissance l'enfant a une immaturité rénale, mais en quelques semaines, la fonction rénale d'un enfant devient très proche de celle d'un adulte, notamment pour l'élimination des métabolites d'un médicament. La filtration glomérulaire est comparable à celle d'un adulte à 2 semaines de vie et les mécanismes de transport tubulaires à 2 mois. Il est donc nécessaire d'adapter la dose à la maturité rénale de l'enfant (31).

Les moyens thérapeutiques, la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie, utilisés en oncologie pédiatrique sont les mêmes que ceux utilisés chez les adultes. Il est donc nécessaire de les adapter à la prise en charge en pédiatrie. De plus, il existe des variabilités inter et intra-individuelles, il est donc nécessaire de tenir compte de la maturité de l'organisme de l'enfant afin d'adapter les dosages et les posologies de chaque médicament.

## **1.2 Chimiothérapie**

### **1.2.1 Le principe de la chimiothérapie**

La chimiothérapie, dérivé du grec « thérapie par la chimie », utilise des molécules anti-tumorales (appelées également anticancéreuses, antinéoplasiques, cytotoxiques) qui détruisent les cellules en multiplication. Les molécules anti-tumorales peuvent agir sur le cycle cellulaire ou directement sur l'ADN de la cellule, avec dans ce cas une action sur la structure de la cellule. La chimiothérapie affecte donc les cellules à forte capacité de prolifération. Cela englobe les cellules tumorales mais également d'autres groupes cellulaires sains, expliquant ainsi les effets indésirables de cette thérapeutique (32).

La sensibilité des cancers de l'enfant à la chimiothérapie est importante. La mise en place de protocole de chimiothérapie dans la prise en charge des cancers pédiatriques a largement permis d'améliorer le pronostic et de diminuer le taux de mortalité de certains cancers. Il est néanmoins toujours nécessaire d'évaluer, dans le cas de prise en charge chez l'enfant, l'impact des thérapeutiques utilisées sur sa vie future.

La chimiothérapie est utilisée de différente manière, selon le type de cancer. Elle peut être utilisée en amont de la prise en charge chirurgicale (dans le but de diminuer la taille de la tumeur, de faciliter l'exérèse complète et d'être efficace sur d'éventuelles micro-métastases), dans ce cas, elle est dite néo-adjuvante. La chimiothérapie peut également être adjuvante, lorsqu'elle est réalisée après le geste opératoire, elle peut alors être associée à la radiothérapie.

On parle généralement de polychimiothérapie, les protocoles utilisent des associations de molécules anticancéreuses ayant des mécanismes d'action différents afin d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie, tout en évitant l'association de molécules ayant les mêmes effets indésirables afin de ne pas cumuler les toxicités. On parle de cures de chimiothérapie, qui suivent un cycle répété toutes les deux à trois semaines, afin de laisser le temps aux cellules saines de se régénérer tout en évitant la prolifération des cellules tumorales. L'administration de la chimiothérapie est effectuée à la dose maximale tolérée par l'enfant pour augmenter au maximum l'efficacité du traitement, car il existe une relation linéaire entre dose et effet (10).

### 1.2.2 Les différents mécanismes d'action

On peut classer les molécules cytotoxiques, selon leur mode d'action. Il peut s'agir d'une action indirecte avec l'ADN, on parle d'une action sur la synthèse, ou d'action directe avec l'ADN, dans ce deuxième cas on parle d'une action sur la structure.

Dans le groupe de molécules ayant une action d'inhibition sur la synthèse de l'ADN, on peut différencier celles ayant une action sur la synthèse des acides nucléiques et celles impactant la formation du fuseau mitotique.

Le tableau VIII classe les familles de molécules anticancéreuses en fonction de leur mécanisme d'action et la figure 6 schématise les différents mécanismes d'action des chimiothérapies.

Tableau VIII : Classification des familles de molécules cytotoxiques en fonction du mode d'action

<b>Interaction indirecte avec l'ADN – Action sur la synthèse</b>
Inhibition de la synthèse d'acides nucléiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Inhibition de la synthèse directe : Antimétabolites</li> <li>&gt; Inhibition d'enzymes impliquées dans la synthèse : Inhibiteurs de topoisomérases</li> </ul> Action sur la formation du fuseau mitotique : Alcaloïdes de la Pervenueche, Taxanes
<b>Interaction directe avec l'ADN – Action sur la structure</b>
Modification de la structure : Intercalants Agents électrophiles : Alkylants Coupure des brins d'ADN : Agents scindants

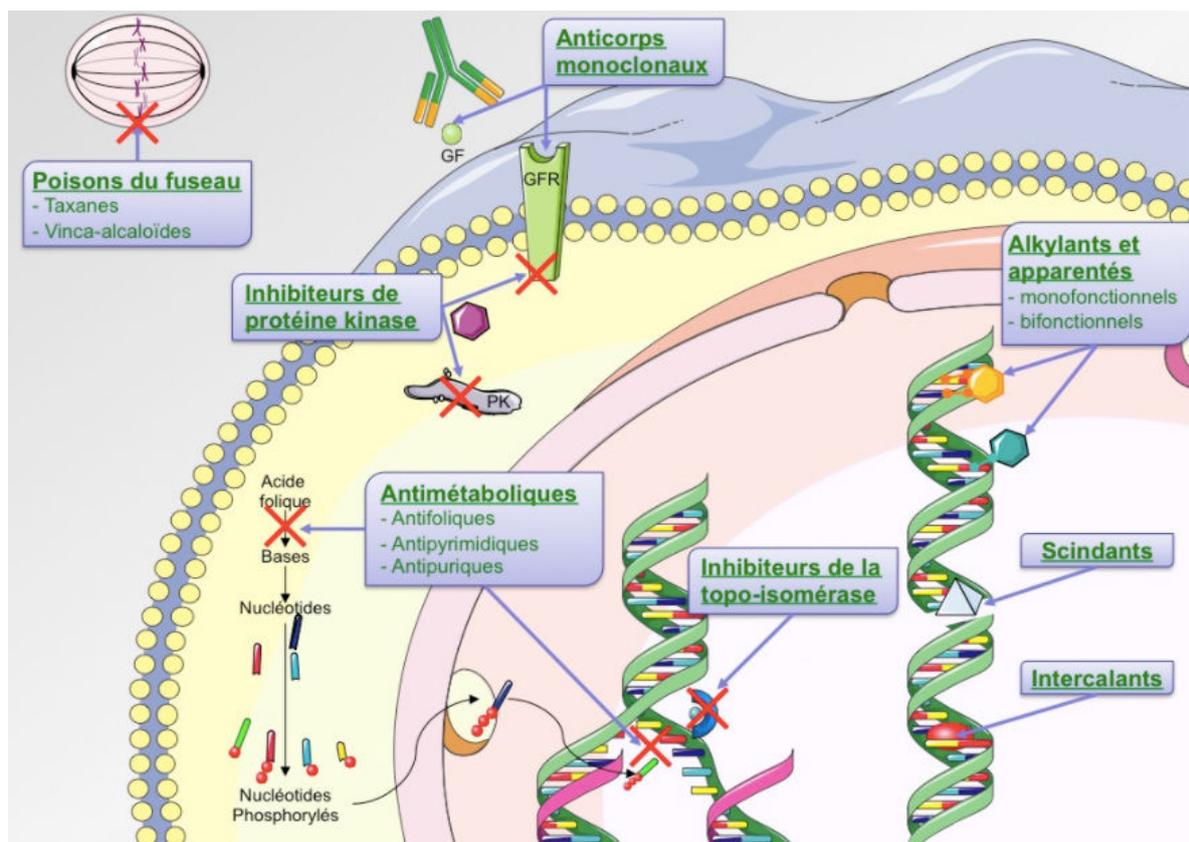


Figure 6 : Schéma des différentes cibles des familles de molécules anticancéreuses (33)  
 GF : Growth Factor = Facteur de croissance ; GFR : Growth Factor Receptor = Récepteur au facteur de croissance ; PK : Protéine Kinase.

### 1.2.3 Le calcul de dose de chimiothérapie chez l'enfant

En pédiatrie, le calcul de dose utilise traditionnellement l'âge et le poids de l'enfant. Dans le cas de la chimiothérapie, le calcul de dose utilise la surface corporelle. Elle peut être calculée grâce à des abaques mais également par des formules mathématiques. Dubois et Dubois met au point en 1916 la première formule de calcul de la surface corporelle, utilisant le poids et la taille de l'enfant. La formule est complexe à utiliser dans la pratique clinique, c'est pour cette raison qu'on lui préfère la formule de Mosteller. L'encadré ci-dessous regroupe les formules de calcul de la surface corporelle.

Formule de Dubois et Dubois :  $SC = P^{0,425} \times T^{0,725} \times 0,007184$

Formule de Mosteller :  $SC = \sqrt{P} \times \frac{T}{3600}$

Avec, SC = Surface Corporelle en m<sup>2</sup>, P = Poids corporel en kg, T = Taille en cm.

La surface corporelle, tout comme le poids, n'augmente pas de manière linéaire avec l'âge de l'enfant (figure 7).

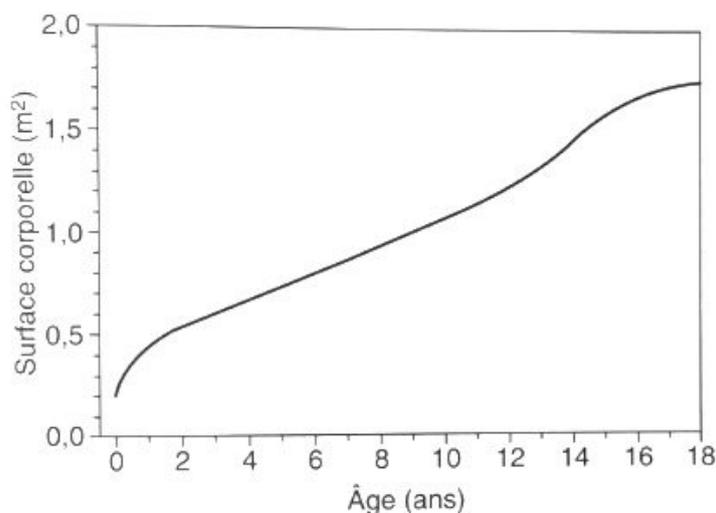


Figure 7 : Evolution de la surface corporelle de l'enfant (m2) en fonction de son âge (ans) de 0 à 18 ans (10)

De nombreuses formules d'estimation de la surface corporelle ont été mises au point afin de faciliter le calcul de dose de chimiothérapie permettant de s'adapter à des cas particuliers, aux enfants de moins de 1 an, aux patients obèses ou à l'inverse en état de dénutrition sévère (34). Mais, les formules de Dubois et Dubois ainsi que de Mosteller restent les références.

Lorsque la chimiothérapie est administrée à un enfant de moins de 1 an, il est recommandé de calculer la dose en fonction du poids de l'enfant. Dans ce cas, l'utilisation du poids, et non de la surface corporelle, permet de minimiser la dose à administrer du fait de la fragilité de cette population (période de maturation de nombreuses fonctions de l'organisme).

Il existe d'autres cas particuliers : pour un enfant en surpoids, on utilise le poids idéal fourni par une formule mathématique et non le poids réel. Car, en cas d'obésité, la masse grasse peut modifier la pharmacocinétique de la chimiothérapie et ainsi modifier l'efficacité et la tolérance du traitement.

$$\text{Poids idéal (kg)} = (\text{Taille (cm)} - 100) - [(\text{Taille (cm)} - 150) \div K]$$

Avec, K =4 pour les hommes et K=2 pour les femmes.

Dans le cas d'une chimiothérapie administrée par voie intrathécale, le calcul de posologie utilise l'âge de l'enfant (10).

## 1.2.4 Les abords veineux centraux

Il existe des chimiothérapies par prise orale, mais la grande majorité des molécules est administrée par voie veineuse. La réalisation d'un protocole de chimiothérapie en pédiatrie nécessite donc la mise en place d'une voie veineuse centrale. Les abords veineux centraux se sont largement développés en pédiatrie sur ces dernières années. Le choix du type d'abord central s'effectue en fonction de plusieurs critères liés à l'enfant, notamment son âge, et à son traitement. La voie veineuse centrale peut être constituée d'un cathéter simple ou d'un cathéter lié à une chambre implantable.

Les voies veineuses centrales sont mises en place pour faciliter la chimiothérapie anticancéreuse, mais également, l'antibiothérapie au long court, un traitement antalgique, les transfusions répétées et lorsque cela est nécessaire la nutrition parentérale.

Un cathéter (figure 8) se présente comme un conduit en silicone ou en polyuréthane, de différents diamètres possibles (gauge), dont une extrémité se termine dans la veine cave supérieure à la jonction de l'oreillette droite, avec une entrée du matériel au niveau de la veine jugulaire interne ou la veine sous-clavière. Le cathéter peut être simple ou double voie, pour pouvoir réaliser des ponctions ou des administrations simultanées. Le pansement de protection doit être changé une fois par semaine. Les activités violentes et aquatiques sont impossibles pour l'enfant porteur d'un cathéter veineux central. Les cathéters veineux centraux sont préférentiellement utilisés pour les chimiothérapies de moins de 3 mois, et la chimiothérapie haute-dose (permettant un retrait rapide en cas d'infection).

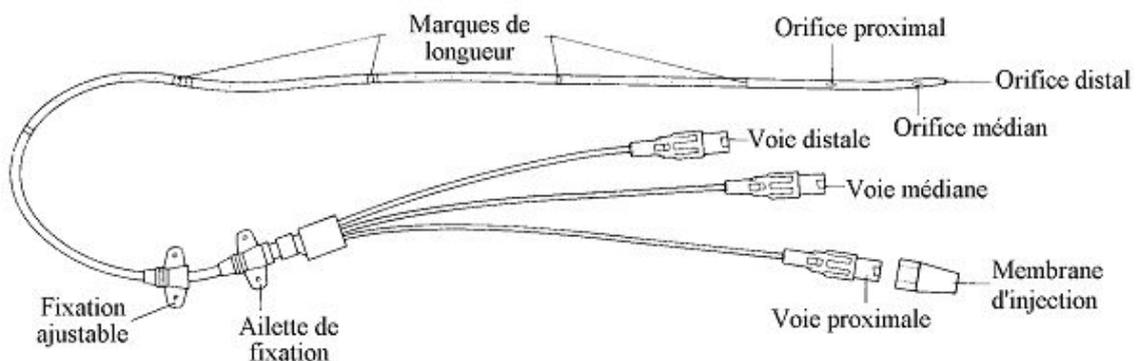


Figure 8 : Schéma d'un cathéter pour voie veineuse centrale et description des différents éléments le composant (35)

Le cathéter peut être lié à une chambre ou site implantable (figure 9), appelé usuellement PAC ou Port-à-Cath®, la chambre en matériel bio-compatible est également radio-déTECTABLE. Elle est composée d'un réservoir fermé par un septum en silicone permettant la ponction-administration à l'aide d'une aiguille spécifique, l'aiguille coudée de Huber. La chambre est palpable sous la peau pour assurer sa facilité d'utilisation. La présence d'une chambre apporte un confort pour l'enfant, avec notamment la possibilité de prendre des bains, d'aller à la piscine, ou également de faire du sport.

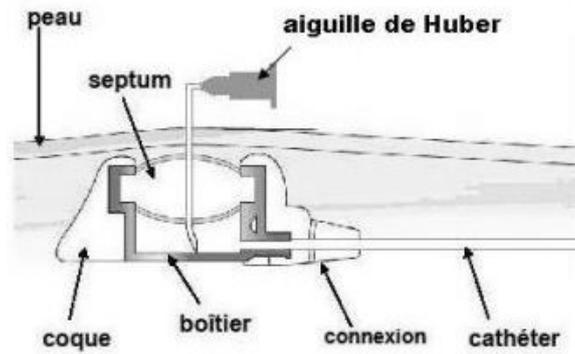


Figure 9 : Schéma d'un cathéter relié à une chambre implantable (36)

La pose de la voie veineuse centrale est généralement effectuée sous anesthésie générale et sous contrôle échographique, le passage au bloc opératoire peut durer de 30 à 60 minutes et peut être suivi d'une hospitalisation de 24 heures. Après la pose, une radiographie thoracique est effectuée pour s'assurer du bon positionnement du matériel et de l'absence de complication. Dans le service, l'auscultation pulmonaire et la recherche de reflux sanguin dans la voie veineuse sont effectuées. Un traitement antalgique est mis en place afin d'éviter le développement de douleurs liées à la pose du cathéter.

L'utilisation de la voie veineuse centrale doit être effectuée suivant des règles de bonnes pratiques, avec désinfection, rinçage et héparinisation du matériel pour éviter les complications notamment infectieuses et thrombotiques. L'utilisation de solution iodée est déconseillée pour les pansements de cathéters veineux centraux. Dans le cas d'un cathéter, le changement du pansement doit être effectué pendant toute la durée de présence du matériel, notamment pendant l'intercure au domicile par une infirmière. Cela est donc un paramètre à prendre en compte dans le choix du matériel (10).

**Lors de la présence de taches sur le pansement, en cas d'apparition de douleurs autour de la zone du cathéter ou de fièvre, il est nécessaire de contacter en urgence le service, car le risque infectieux peut être important notamment au cours d'un traitement par chimiothérapie impactant sur le système immunitaire de l'enfant.**

Il existe également des contre-indications à la pose de ces dispositifs, notamment lorsque la zone a été préalablement irradiée, infectée ou brûlée, en cas de tumeurs médiastinales ou de métastases cutanées, dans un contexte infectieux ou lors de troubles majeurs de la coagulation.

### **1.2.5 L'administration de la chimiothérapie**

L'administration des cures de chimiothérapie peut être réalisée en hospitalisation de jour, l'enfant reste à l'hôpital le temps de l'administration puis peut rentrer à domicile. Mais, elle peut également nécessiter une hospitalisation de quelques jours. Plusieurs conditions doivent être remplies afin de permettre la réalisation de la cure de chimiothérapie.

Au moment du diagnostic, la recherche d'affection cardiaque, pulmonaire, rénale et hépatique est effectuée, pour permettre d'adapter le protocole thérapeutique à l'enfant. Un bilan infectieux est réalisé, pour éliminer tout foyer infectieux latent, notamment dentaire, l'ensemble des piercings doit également être retiré. Il faut s'assurer de l'absence de dénutrition, qui diminue la tolérance de l'enfant aux différents traitements.

Chez les adolescentes, il est indispensable de s'assurer de l'absence de grossesse et d'avoir recours à une contraception adaptée lorsque cela est nécessaire. Garantir l'accès à la préservation de la fertilité pour les enfants et adolescents avant le début des traitements, doit être proposé afin d'optimiser leur qualité de vie après les traitements (37).

Avant l'administration d'une chimiothérapie, un examen doit être pratiqué pour vérifier l'absence d'anomalie clinique, telle qu'une infection ou une toxicité aux traitements ultérieurs. L'enfant est pesé, pour contrôler la courbe de poids. Une analyse de sang, si possible réalisée la veille de la cure de chimiothérapie, permet l'évaluation hématologique, rénale, hépatique ainsi que de l'hémostase. En cas de troubles hématologiques, la modification voire une suspension de l'administration peut être décidée.

Tout au long de l'administration de la chimiothérapie, des traitements adjuvants sont utilisés afin d'améliorer la tolérance de l'organisme aux différents traitements. Les soins de support permettent de minimiser les effets indésirables.

Pendant l'intercure, une surveillance clinique de l'enfant est nécessaire pour surveiller l'apparition d'effets indésirables tels que fièvre, mucite, déshydratation. Un suivi rapproché de l'enfant est indispensable à son domicile, et une éducation thérapeutique des parents est effectuée par l'équipe soignante pour leur permettre de réagir le plus rapidement à l'apparition des effets indésirables.

### **1.2.6 La chimiothérapie à haute-dose**

L'efficacité de la chimiothérapie est liée à la dose administrée. Il est possible d'administrer une posologie importante, on parle de chimiothérapie à haute-dose afin d'avoir un effet cytotoxique maximal sur les cellules tumorales résiduelles. La chimiothérapie à haute-dose est notamment utilisée dans le cas des neuroblastomes, tumeurs très chimiosensibles.

Les molécules utilisées afin de réaliser une chimiothérapie à haute-dose sont notamment les molécules de la famille des alkylants. La toxicité hématologique est alors importante, il est donc nécessaire de réaliser de manière concomitante une greffe de cellules souches hématopoïétiques autogéniques ou allogénique, afin de limiter cette toxicité. La seule limite à la réalisation de protocole de chimiothérapie à haute-dose reste donc la toxicité non-hématologique (10).

La chimiothérapie est associée en cas de tumeurs solides à une prise en charge locale, qui comprend la chirurgie et / ou la radiothérapie.

### **1.3 Radiothérapie**

#### **1.3.1 Les généralités de la prise en charge par radiothérapie chez l'enfant**

Dans 20 à 30% des cas, la prise en charge d'un cancer de l'enfant inclus la radiothérapie. Cela représente 800 enfants par an pris en charge dans une vingtaine de structures, toutes ayant obtenu les critères d'agrément pour la réalisation de radiothérapie dans le cadre de l'oncologie pédiatrique définis par l'INCa (38).

La prise en charge par radiothérapie concerne principalement les tumeurs cérébrales (80% des cas) (39), suivis par les neuroblastomes, les tumeurs d'Ewing, les lymphomes de Hodgkin et les néphroblastomes.

Le nombre d'indication de la radiothérapie a fortement diminué pour la prise en charge pédiatrique sur ces dernières années, au profit du développement de la prise en charge par chimiothérapie. La survie en oncologie pédiatrique a été nettement améliorée depuis les années 1980, de ce fait, les effets indésirables à long terme ont pu être mis en évidence, notamment liés à la radiothérapie.

On note dans ces effets indésirables des retards de croissance, des troubles de l'apprentissage, une stérilité, voire le développement de seconds cancers radio-induits. Les techniques de radiothérapie pédiatriques ont donc été modifiées, notamment par réduction des doses et irradiation plus localisée. La diminution des doses a permis d'augmenter la tolérance et de diminuer les séquelles. Les organes critiques, notamment le cœur, les poumons, ou encore les reins, nécessitent également une limitation des doses d'irradiation (40).

### **1.3.2 Le principe de la radiothérapie**

La radiothérapie est une technique médicale utilisant des radiations ionisantes. Lors de l'impact avec la matière, cela va entraîner des ruptures simple et double brins au niveau de l'ADN des cellules ciblées. L'altération structurale de l'ADN va bloquer la division cellulaire et ainsi entraîner la mort de la cellule par nécrose. Les capacités de réparations enzymatiques de la cellule sont supérieures pour les cellules saines, comparées aux cellules tumorales, permettant ainsi une récupération des cellules saines autour de la zone irradiée.

Les effets indésirables sont liés à la capacité de renouvellement des cellules touchées, ainsi les tissus à renouvellement rapide comme l'épiderme et la muqueuse gastrique, lorsqu'ils sont altérés provoquent des effets indésirables précoces apparaissant quelques semaines après la réalisation de la radiothérapie. A l'inverse les tissus à renouvellement lent, comme le tissu musculaire ou nerveux, seront à l'origine d'effets tardifs pouvant apparaître plusieurs années après la fin des traitements (10).

Les techniques d'irradiation utilisées en oncologie pédiatrique sont les mêmes que celles utilisées chez l'adulte. Il s'agit de l'irradiation conformationnelle tridimensionnelle, de l'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité ou encore de protonthérapie utilisée notamment lors du traitement de tumeurs cérébrales (40). La radiothérapie, dans le cadre du traitement des cancers de l'enfant, utilise majoritairement des techniques de radiothérapie externe, et dans de rares cas, la curiethérapie (39).

### **1.3.3 La réalisation des séances de radiothérapie**

Avant la mise en route de la radiothérapie, une séance de planification est réalisée. Une IRM, associée ou non à un scanner, est effectuée afin de recueillir l'ensemble des données anatomiques du patient pour la réalisation des séances. Cela permet notamment de connaître la localisation, le volume à irradier, la proximité d'organes critiques et l'ensemble des éléments à prendre en compte afin d'établir la dose et le volume d'irradiation nécessaire.

La réalisation de contention, notamment associée à un masque thermoformé en cas d'irradiation du crâne, est nécessaire afin de s'assurer de l'immobilité de l'enfant et de faciliter l'installation à chaque séance. L'organisation des séances est adaptée à chaque patient, mais suit généralement le schéma hebdomadaire de cinq séances réalisées quotidiennement suivi de deux jours de repos, permettant la récupération des tissus sains.

La séance est indolore et invisible, mais se déroule dans un environnement pouvant être anxiogène pour l'enfant. Il doit rester immobile, et seul dans la pièce le temps de l'irradiation. Le recours à une anesthésie générale est parfois nécessaire dans le cas des très jeunes enfants (40).

L'enfant doit se présenter à chaque séance de radiothérapie avec une peau propre. Aucun corps gras ne doit être appliqué sur la peau dans les 4 heures précédant la séance. Lorsque la peau est très irritée, enflammée, des compresses d'eau thermale peuvent être appliquées avant et après la radiothérapie. Il est nécessaire de demander l'avis du médecin avant l'application de topique sur la peau lorsque celle-ci est irritée suite à des séances de radiothérapie.

## **1.4 Chirurgie**

### **1.4.1 Les généralités sur la prise en charge chirurgicale**

La chirurgie s'inscrit dans la prise en charge locale du cancer, l'exérèse de la tumeur primitive étant indispensable dans la quasi-totalité des cas de tumeur solide. L'équipe doit nécessairement être spécialisée dans la prise en charge chirurgicale des cancers de l'enfant.

Actuellement, la prise en charge des cancers pédiatriques débute, dans la majorité des cas, par une chimiothérapie néo-adjuvante, la chirurgie est effectuée par la suite. Cela a pour but de faciliter le geste chirurgical, notamment en diminuant le risque de rupture tumorale comme dans le cas de tumeurs fragiles telles que les néphroblastomes. L'imagerie permet de savoir si la chirurgie peut être effectuée directement ou si une chimiothérapie néo-adjuvante doit être réalisée. Elle permet de faciliter le geste opératoire, et de réduire les métastases en cas de développement tumoral secondaire. La chirurgie s'inscrit donc majoritairement dans la deuxième partie des traitements, en dehors du cas des tumeurs cérébrales où la chirurgie reste en majorité effectuée en premier lieu (39).

La notion chirurgicale primordiale en oncologie est celle d'exérèse complète. La résection tumorale peut être de trois types, elle peut être intra-lésionnelle, lorsque la tumeur est dite « ouverte » avec un passage en intra-lésionnel. Ce type de résection tumorale est à éviter car elle favorise la dissémination de cellules tumorales dans le tissu sain et, de ce fait, le développement de tumeurs secondaires. La résection peut également être marginale, cela caractérise un passage à la limite entre le tissu tumoral et le tissu sain, on la qualifie d'exérèse microscopiquement incomplète. La technique chirurgicale, actuellement recommandée par la littérature, est la résection au large ; correspondant à un passage à distance de la tumeur dans le tissu sain (10).

## **1.4.2 Cas spécifique de prise en charge chirurgicale**

La prise en charge chirurgicale est spécifique à chaque tumeur. Dans le cas d'un ostéosarcome, la chirurgie a pour objectif d'enlever toutes les cellules tumorales au niveau de la tumeur dite primitive. La chirurgie conservatrice est favorisée à l'amputation. Dans le cas de chirurgie orthopédique, on peut utiliser des prothèses orthopédiques extensibles dites de croissance, ou une autogreffe osseuse vascularisée. Dans le cas d'une prothèse, un allongement est nécessaire pour s'adapter à la croissance de l'enfant. L'allongement peut être mécanique par un système de tige télescopique et de pas de vis, une anesthésie est alors nécessaire. L'allongement peut également être effectué par le principe d'un champ magnétique, dans ce cas aucune anesthésie n'est nécessaire (39,41).

Dans le cas d'un néphroblastome, la chirurgie va permettre l'analyse de la pièce opératoire pour affirmer le diagnostic. On parle alors de néphrectomie, qui consiste à retirer le rein et l'ensemble des vaisseaux annexes. Lors de l'opération, une exploration minutieuse de la cavité péritonéale doit être effectuée à la recherche de foyers tumoraux.

La prise en charge chirurgicale dans le cas de tumeurs cérébrales est plus complexe, les séquelles en neurochirurgie pouvant être importantes. La place des nouvelles techniques d'imagerie a permis d'améliorer la prise en charge chirurgicale, qui reste réalisée plus systématiquement en première intention (10).

La prise en charge chirurgicale est donc adaptée à chaque situation et s'intègre dans le parcours de soins de chaque enfant. Le geste chirurgical nécessite une préparation spécifique dans le cadre de la pédiatrie, notamment liée à l'anesthésie générale.

## **1.4.3 La préparation à l'opération**

Avant chaque passage au bloc opératoire, il est nécessaire de réaliser une consultation avec un anesthésiste. Les antécédents de l'enfant sont analysés notamment les antécédents chirurgicaux. L'anesthésiste s'intéresse également à l'état infectieux, aux allergies de l'enfant et aux problèmes broncho-pulmonaires. Une prise de sang peut également être effectuée en vue de l'anesthésie.

### *1.4.3.1 L'hygiène*

L'hygiène avant le passage au bloc opératoire est très stricte. Si l'enfant n'est pas hospitalisé, les parents se verront remettre une ordonnance contenant une solution moussante à activité antiseptique cutanée. Le produit est à récupérer en pharmacie d'officine, et à utiliser pour la réalisation des douches préopératoires.

Une douche rigoureuse devra être effectuée la veille au soir et le matin du jour de l'opération. L'ensemble du corps, visage et cheveux, est mouillé. Le produit est ensuite appliqué afin de le

faire mousser sur l'ensemble du corps en partant de la tête, et en descendant jusqu'aux pieds en insistant bien au niveau des aisselles, des organes génitaux externes, du pli inter-fessier et des espaces entre les orteils. Le produit est ensuite correctement rincé, et le corps séché à l'aide de serviettes propres. L'enfant devra porter des vêtements et dormir dans du linge propre (42).

Les ongles des mains et des pieds devront être coupés courts. Le vernis et le maquillage sont à retirer, tout comme l'ensemble des bijoux et piercings. Les lentilles sont à enlever pour l'opération, il est préférable d'apporter les lunettes de vue.

L'association Sparadrap, qui a pour vocation de guider les enfants dans le monde de la santé et de l'hôpital, a édité des fiches conseils pour les enfants et leurs parents. La fiche « Votre enfant va être opéré : Les consignes à respecter pour garantir la sécurité de votre enfant et éviter le report de l'opération » résume d'une manière claire et complète l'ensemble des points fondamentaux (voir figure 10).

**La toilette**

**La veille de l'opération**

- bain ou douche avec savon ou antiseptique (selon indication).
- ongles coupés courts (mains et pieds).
- laver corps, nombril, cheveux, oreilles et angles.
- pyjama propre.
- draps propres.





**Le matin de l'opération**

- bain ou douche avec savon ou antiseptique (selon indication).
- laver corps, nombril, cheveux, oreilles et ongles.
- vêtements propres.





**Pourquoi ?** Laver votre enfant 2 fois permet de supprimer une très grande partie des microbes présents sur sa peau. Tout le personnel présent au bloc opératoire prend aussi beaucoup de précautions pour éviter la transmission des microbes.

**Avant la toilette**

- Retirer le vernis à ongles (mains et pieds).



**Pourquoi ?** Pendant l'opération, l'anesthésiste surveille que votre enfant respire bien grâce à un appareil relié à un doigt (de sa main ou de son pied) ou en regardant la couleur de ses ongles. Le vernis empêche cette surveillance.

Figure 10 : Extrait de la fiche « Votre enfant va être opéré », concernant la toilette de l'enfant (43)

#### *1.4.3.1 L'alimentation*

Le dernier repas est pris la veille au soir de l'intervention, les derniers aliments solides doivent être ingérés au moins 6 heures avant l'intervention. Chez les enfants en bas âge, un lait deuxième âge doit être pris 6 heures avant l'intervention, le lait maternel ou un lait premier âge peut être pris jusqu'à 4 heures avant le passage au bloc opératoire. L'ensemble des horaires sera précisé par l'anesthésiste au cours du rendez-vous.

La notion d'anesthésie constitue une source d'angoisse pour les parents souvent à l'origine d'une angoisse pour l'enfant. Il est donc nécessaire de rassurer au maximum l'enfant et sa famille pour que la préparation à l'intervention soit la moins anxiogène possible.

## **1.5 Les thérapies ciblées**

### **1.5.1 Le principe des thérapies moléculaires ciblées**

L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques a permis le développement de thérapies innovantes : les thérapies ciblées. Depuis une dizaine d'années, les thérapies ciblées se sont largement développées dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge du cancer et représente en 2015, 24% des médicaments possédant une AMM dans cette indication chez l'adulte. Entre 2012 et 2015, 60% des AMM initiales dans la prise en charge des cancers ont été délivrées à des molécules appartenant à la famille des thérapies ciblées.

Les thérapies ciblées visent de manière spécifique une altération présente dans les cellules cancéreuses, dans le but de préserver les cellules saines. Les molécules sont dirigées contre les voies de signalisation de la carcinogenèse. Il est nécessaire de réaliser un diagnostic moléculaire personnalisé de la tumeur. Pour cela, des plateformes de génétique moléculaire des cancers ont été mises en place, on compte 28 plateformes en France (44).

On peut classer les thérapies ciblées dans deux groupes : les anticorps monoclonaux, et les inhibiteurs de kinase.

#### *1.5.1.1 Les anticorps monoclonaux*

Les anticorps monoclonaux (suffixe –mab), d'abord murins puis progressivement humanisés pour réduire l'immunogénicité, sont de masse moléculaire élevée et possèdent de ce fait une action extracellulaire. Ils agissent en ciblant une protéine spécifique, mais également en activant les cellules natural killer (NK), ou le système du complément. Ils sont administrés par voie injectable.

Ils peuvent également cibler les récepteurs membranaires HER impliqués dans les voies de signalisation cellulaire de l'oncogenèse et de l'angiogenèse. Il existe deux types de récepteurs HER-1 et HER-2 selon la localisation tissulaire. Les anticorps monoclonaux se fixent sur le récepteur extracellulaire et ainsi empêche la fixation du ligand, cela bloque la dimérisation du récepteur et ainsi la cascade de signalisation (représenté par la figure 11).

### 1.5.1.2 *Les inhibiteurs de kinase*

On compte les inhibiteurs de tyrosine kinase et les inhibiteurs de sérine thréonine kinase (suffixe -inib). Ils sont de masse moléculaire faible, ce qui permet une action intracellulaire et une administration par voie orale. Ils possèdent une action d'inhibition de l'activité enzymatique tyrosine kinase, par compétition avec les molécules d'ATP.

Au niveau des récepteurs de type HER, les inhibiteurs de tyrosine kinase se fixent au niveau du ligand intracellulaire, à la place des molécules d'ATP. Cela va également bloquer l'activation du récepteur, et de ce fait la cascade de signalisation impliquée dans le développement des cellules cancéreuses (figure 11) (45).

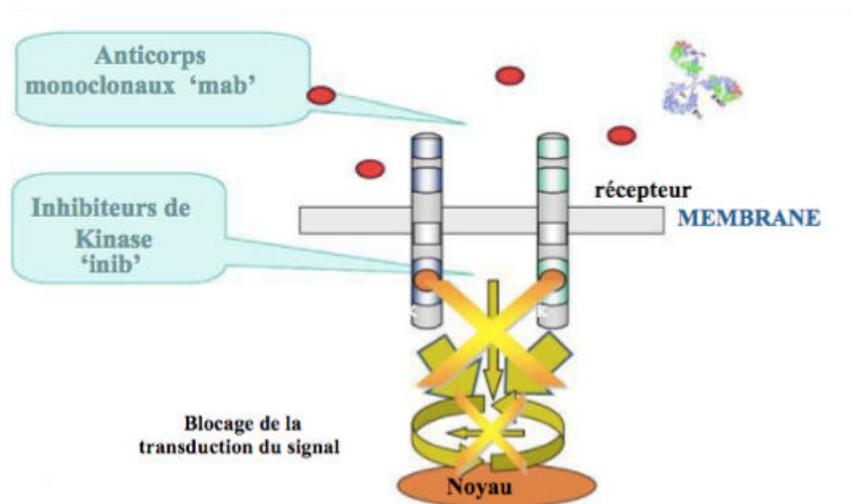


Figure 11 : Schéma d'un récepteur membranaire de type HER et du site d'action des anticorps monoclonaux, et des inhibiteurs de kinase (cours Pr Merlin)

## 1.5.2 Les thérapies moléculaires ciblées en pédiatrie

En 2015, deux molécules appartenant à la famille des thérapies moléculaires ciblées possèdent une AMM chez l'enfant ou l'adolescent : l'Imatinib dans l'indication des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies aiguës lymphoïdes, et le Dénosumab dans les tumeurs à cellules géantes de l'os.

La réglementation européenne a mis en place le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), dans le but de développer les études des nouvelles molécules dans la population pédiatrique. Des dérogations peuvent être accordées lorsque les médicaments concernent des pathologies

réservées à l'adulte. Dans le cas des thérapies ciblées, ces dérogations sont accordées en fonction du type de cancer et non de la cible moléculaire impliquée dans le mécanisme pharmacologique. Cela est regrettable compte tenu du potentiel de ces molécules dans la prise en charge des cancers chez l'enfant et l'adolescent, une évolution de la réglementation est donc nécessaire (44).

Le programme AcSé, lancé par l'INCa en 2013, a pour but de proposer à des patients adultes et enfants, en situation d'échec thérapeutique, le traitement par des thérapies ciblées en fonction des altérations génétiques mises en évidence dans leur cancer. Cela a pour but d'étendre les autorisations de mise sur le marché des thérapies ciblées à d'autres indications, et de proposer des alternatives thérapeutiques à des patients en situation d'échec (46).

### **1.5.3 Les programmes de recherche en oncologie pédiatrique**

Les cancers de l'enfant sont rares, les cas de cancers pédiatriques en échec de traitement le sont encore plus. Il est donc nécessaire de mettre en place des études au niveau national, européen, voir international afin d'améliorer la connaissance sur les altérations moléculaires à l'origine de cancer chez l'enfant et de toujours répondre à l'objectif principal : améliorer la survie des enfants en diminuant les séquelles liées aux traitements.

Le programme MAPPYACTS (Molecular Profiling for Pediatric and Young Adult Cancer Treatment Stratification) est un programme de recherche ambitieux, intégré dans un projet européen. L'étude est promue par Gustave Roussy à Villejuif, et inclus 11 centres dont le Centre Hospitalier Régional de Nancy. Le but du programme MAPPYACTS est d'accélérer la recherche et d'augmenter les connaissances en oncologie pédiatrique grâce à de nouvelles études. Ce programme intègre l'étude des anomalies moléculaires des tumeurs de l'enfant en échec de traitement, l'analyse génomique de la tumeur va permettre de proposer des thérapies ciblées correspondants aux anomalies retrouvées. Cela va permettre de donner accès à des thérapies innovantes en essais de phase précoce, aux enfants en échec thérapeutique (47).

Le programme ESMART est le troisième essai thérapeutique mis en place à la suite du programme AcSé. Il s'agit des essais des protocoles de traitements instaurés à la suite des altérations génomiques retrouvées par le programme MAPPYACTS. L'objectif est de tester une dizaine de molécules innovantes de thérapie ciblées et/ou d'immunothérapie utilisées seules ou en association, chez 260 enfants atteints d'un cancer en échec de traitement (48).

Les essais cliniques sont réalisés dans des CLIPP pédiatriques, ce sont des Centres Labellisés INCa de Phase Précoce. Il existe des CLIPP spécifiques à la cancérologie pédiatrique, ils sont au nombre de 6 en France (49).

## 2 PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES ET SOINS DE SUPPORT

Les soins de support regroupent l'ensemble des soins et des soutiens proposés aux personnes atteintes d'une maladie, notamment cancéreuse. Ils sont réalisés conjointement à la prise en charge classique, par une équipe de professionnels pluridisciplinaires. Ils ont pour but d'assurer une meilleure qualité de vie tout au long des traitements, mais également lorsque cela est nécessaire après la fin de la prise en charge, où lorsqu'une prise en charge palliative est mise en place. Les soins de support doivent être adaptés à la sur-spécialisation, qu'est l'oncologie pédiatrique.

Ils sont donc associés aux traitements onco-hématologiques spécifiques, dans le but d'améliorer leur tolérance. Les soins de support permettent également de prévenir les conséquences de la maladie et les séquelles des traitements. On peut également les définir comme des soins destinés à améliorer le confort de l'enfant malade et de sa famille. Ils font partie intégrante de la prise en charge et demeurent indispensables à la réussite des traitements (50).

Selon l'OMS, un effet indésirable se caractérise comme « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique. » Les traitements anti-cancéreux sont à l'origine de nombreux effets indésirables, leur prise en charge s'inscrit dans la globalité des soins.

Nous aborderons dans cette partie la prise en charge de la douleur cancéreuse de l'enfant, le traitement des troubles digestifs, et la prévention des infections.

### 2.1 La douleur chez un enfant atteint de cancer

#### **2.1.1 Origine de la douleur**

Lors de la prise en charge d'un enfant en oncologie, la présence de douleur peut être due aux traitements administrés, aux gestes effectués comme par exemple une ponction, une injection ou une perfusion, un prélèvement voire un geste opératoire, mais également à la pathologie cancéreuse elle-même. Dans 70% des cas, la douleur est iatrogène, liée aux traitements ou aux gestes médicaux effectués (51).

La douleur est également un motif de consultation qui permet d'effectuer le diagnostic de cancer dans une grande majorité des cas. La douleur reste un signe d'alarme de l'organisme (52).

La douleur est une sensation complexe, qui englobe l'atteinte physique, l'impact comportemental et émotionnel pour l'enfant. Elle est définie par l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes. »

Il est nécessaire de rechercher la présence d'une cause physique, et d'analyser le ressenti de l'enfant, tant physique que psychologique (53).

#### *2.1.1.1 Type de douleur*

La douleur peut être de trois types : nociceptive, neuropathique ou psychogène. Dans le cas de douleurs cancéreuses, elle peut être mixte, à la fois nociceptive et neuropathique. Mais, la présence d'une douleur psychogène ne doit jamais être sous-estimée, notamment chez l'enfant, où la peur et la douleur sont étroitement liées.

La douleur par excès de nociception reste la plus fréquente des douleurs, elle est directement liée à un excès de stimulation des nocicepteurs, les récepteurs périphériques de la douleur. Le système nerveux est dans ce cas intact. Ce type de douleur est pris en charge par des antalgiques (analgésique, antidouleur) de palier I, II et III définis par l'OMS. La douleur peut avoir un caractère inflammatoire ou mécanique. Les douleurs mécaniques se distinguent des douleurs inflammatoires, par leur présence en journée et l'amplification de la douleur par le mouvement. Les douleurs inflammatoires sont donc principalement nocturnes, en l'absence de mouvements.

Les douleurs dites neurogènes ou neuropathiques proviennent d'une altération du système nerveux au niveau central ou périphérique, avec douleur en l'absence de stimuli. Il s'agit d'une hyperactivité spontanée des voies de la douleur sans stimulation nociceptive. Elle peut être causée par certaines chimiothérapies, mais également liée au développement tumoral par compression et envahissement des structures nerveuses par les cellules cancéreuses. Ce type de douleur est évalué selon un questionnaire spécifique. Les douleurs neuropathiques ne répondent pas aux traitements antalgiques, mais sont plus sensibles à certaines molécules antiépileptiques et anxiolytiques.

Les douleurs psychogènes ont une composante psychologique, émotionnelle, et comportementale. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination, car aucune cause organique n'est retrouvée malgré la persistance de la douleur (54).

#### *2.1.1.2 Caractéristique de la douleur*

La douleur peut être aiguë ou chronique.

La douleur aiguë a une fonction sensorielle afin de permettre à l'organisme de percevoir ce qui est nocif. La douleur est un symptôme, intense et de courte durée. La recherche de la cause va permettre d'instaurer un traitement de la douleur approprié, dans le but de la contrôler. La douleur aiguë va se traduire chez l'enfant par des pleurs, des cris et une agitation. On va également retrouver des gestes de protection, une crispation de l'ensemble du

corps et des grimaces sur le visage de l'enfant (opisthotonos, position vicieuse). Lorsque l'intensité de la douleur dure, et que la prise en charge n'est pas suffisante, l'enfant peut devenir plus calme, cela ne signifie pas l'absence de douleurs, car les crispations restent présentes.

La douleur est qualifiée de chronique lorsqu'elle dépasse une durée de 3 mois, mais plus généralement lorsque la douleur persiste au-delà de la durée attendue. La douleur devient alors une maladie à part entière, indépendante de la cause. Elle peut être permanente ou intermittente. La douleur est alors plurifactorielle, et nécessite une prise en charge pluridimensionnelle (55).

### **2.1.2 Evaluation de la douleur**

L'évaluation de la douleur doit être réalisée d'une manière satisfaisante pour permettre la mise en place d'un traitement adapté à la douleur de l'enfant. Il est donc nécessaire de bien définir la douleur, sa localisation, son intensité, sa durée et de mettre en évidence des facteurs aggravant ou diminuant la douleur.

L'évaluation de la douleur repose sur deux critères en pédiatrie, la relation de confiance entre l'enfant et les soignants ainsi que l'utilisation d'outils de mesure validés scientifiquement. L'outil de mesure doit être adapté à l'âge de l'enfant et au contexte de la prise en charge.

De la naissance à 4 ans, l'hétéro-évaluation réalisée par le soignant est nécessaire. L'enfant n'est pas en mesure de communiquer sur sa douleur. Le rôle du soignant est alors primordial pour pratiquer l'évaluation de la douleur de l'enfant, on parle d'hétéro-évaluation. Le rôle des parents est également important pour analyser le comportement de l'enfant.

De 4 à 6 ans, il est possible de réaliser une auto-évaluation avec par exemple, l'échelle des visages, si nécessaire une hétéro-évaluation peut être effectuée par le soignant lorsqu'une confirmation est nécessaire.

A partir de 6 ans, l'enfant est capable d'évaluer sa douleur, il s'agit d'auto-évaluation, via l'utilisation d'échelle adaptée à l'utilisation pédiatrique.

L'évaluation doit être effectuée, lorsque que cela est possible, dans un premier temps au calme ; dans une situation où l'enfant est en confiance, notamment en présence de ses parents. Puis, l'évaluation est effectuée lors d'une mobilisation, afin d'adapter la dose de l'antalgique notamment pour permettre d'effectuer des soins nécessitant une mobilité de l'enfant. L'évaluation doit ensuite être réalisée après la mise en place du traitement antalgique afin de s'assurer de la bonne prise en charge de la douleur de l'enfant. Le même outil d'évaluation de la douleur doit être utilisé aux différentes étapes, et si possible chaque résultat doit être transcrit dans le dossier de l'enfant (55).

### 2.1.2.1 Outils utilisés lors de l'autoévaluation (56)

L'auto-évaluation est donc l'évaluation de l'enfant de sa propre douleur. Les outils utilisés pour l'autoévaluation sont l'échelle des visages, l'échelle visuelle analogique ou encore l'échelle numérique. Le schéma du bonhomme peut également être utilisé.

Le choix est fait selon la maîtrise de l'outil par le soignant et en fonction du niveau de compréhension de l'enfant. Dans tous les cas, il est nécessaire de présenter l'outil à l'enfant, de définir les règles d'utilisation de manière claire en adaptant son discours au niveau de discernement de chaque enfant. Il faut ensuite s'assurer de la bonne compréhension de l'enfant, avant de pratiquer l'évaluation. Les résultats de l'évaluation doivent être transcrits dans le dossier de l'enfant pour assurer le suivi de la prise en charge de la douleur. Il est possible de réaliser des exemples d'utilisation de l'outil, en faisant notamment appel aux souvenirs de l'enfant, comme une référence à un autre évènement douloureux « Pendant la prise de sang de ce matin, à combien tu as eu mal ? ». Le discours à l'enfant lors de la pratique de l'évaluation de la douleur ne doit pas l'effrayer.

Echelle visuelle analogique (EVA) :

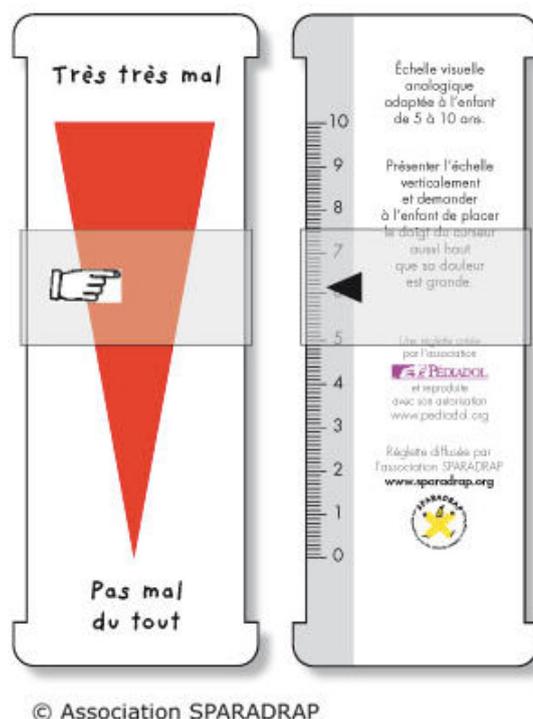
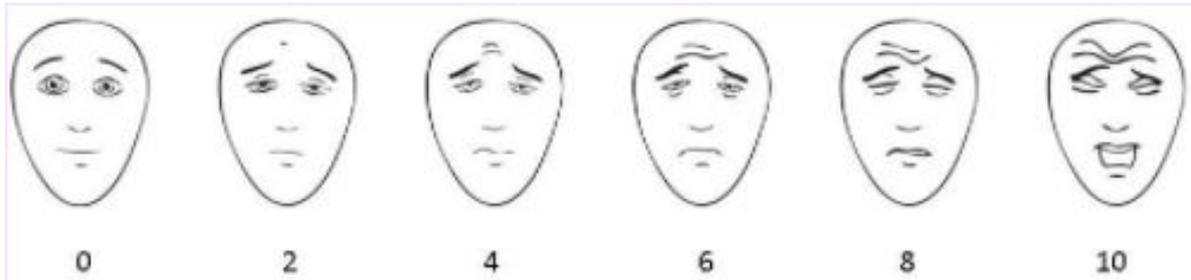


Figure 12 : Echelle visuelle analogique permettant l'auto-évaluation de la douleur chez l'enfant (57).

Cet outil peut être utilisé chez l'enfant dès 4 ans. Il doit tenir l'outil du côté coloré dans le sens vertical, il faut ensuite simplement lui présenter l'outil en lui demandant de « placer le doigt du curseur aussi haut que sa douleur est grande ». Il faut également définir les deux extrémités, tout en déplaçant le curseur, pour définir la borne basse, comme « pas mal du tout », et le haut comme « très très mal ».

Le soignant reporte ensuite le niveau de douleur sur l'échelle numérique graduée de 0 à 10 présente de l'autre côté de l'outil. Le seuil de la douleur est défini à partir de 3/10.

Echelle des visages :



« Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (montrer celui de gauche) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (les montrer un à un de gauche à droite) montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (montrer celui de droite) qui montre quelqu'un qui a très très mal. Montre-moi le visage qui montre combien tu as mal en ce moment. »

Figure 13 : Echelle des visages utilisée pour l'auto-évaluation par l'enfant de sa propre douleur (57)

Cet outil peut également être utilisé chez l'enfant à partir de 4 ans. Il faut lui le présenter et définir les extrémités de l'outil (visage de droite et de gauche et leurs correspondances). Il est important de ne pas utiliser les mots « triste » et « heureux », mais uniquement des termes faisant référence à l'intensité de douleur représentée par les différents visages. Cet outil est plus concret lorsque l'enfant est très fatigué ou douloureux, et peut représenter une alternative lorsque l'utilisation de l'échelle visuelle analogique n'a pas été concluante.

Schéma du bonhomme :

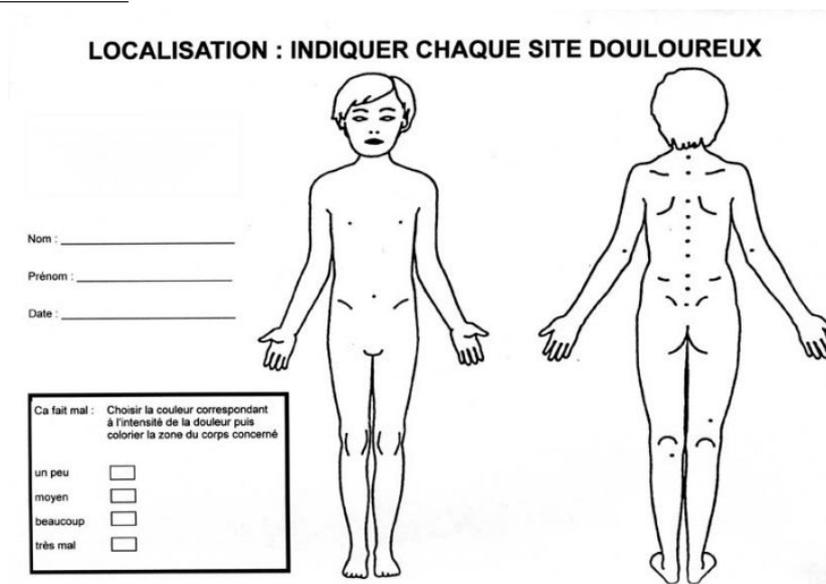


Figure 14 : Schéma du bonhomme permettant l'évaluation de la douleur par l'enfant (56)

A partir de 4 ans, l'enfant peut également réaliser le schéma du bonhomme. Il permet de recueillir des informations, telles que l'ensemble des localisations douloureuses, et leurs intensités. Le soignant doit rester auprès de l'enfant pendant toute la durée de l'évaluation. L'enfant commence par choisir quatre couleurs, pour représenter les quatre niveaux d'intensité de la douleur possible. Puis, il dessine les zones douloureuses de la couleur correspondant à l'intensité de la douleur qu'il ressent.

#### Echelle numérique :

Il s'agit de donner une note à sa douleur entre 0 et 10. L'échelle numérique peut être utilisée chez l'enfant à partir de 8 ans, mais reste surtout employée chez les adolescents. L'avantage de cette échelle est l'absence d'outils nécessaires à sa réalisation. Le seuil de douleur est défini à partir de 3/10.

#### *2.1.2.2 Hétéro-évaluation (55)*

Lorsque l'enfant est trop jeune pour exprimer sa douleur, ou que les résultats de l'auto-évaluation sont en discordance avec les résultats de l'analyse médicale, il est nécessaire de pratiquer une hétéro-évaluation. Il s'agit de l'évaluation de la douleur ressentie par l'enfant, effectuée par le soignant.

En cas d'hétéro-évaluation, un temps d'observation plus ou moins long est nécessaire pour répondre au mieux à l'évaluation. En oncologie pédiatrique, on peut utiliser la grille d'évaluation de la douleur HEDEN par exemple.

L'échelle de San Salvador est utilisée dans le cas d'enfant polyhandicapé avec déficiences cognitives, sans capacité d'exprimer sa douleur.

Il existe un cas particulier, celui du questionnaire DN4 (figure 15), à la recherche de douleurs neuropathiques. Il s'agit d'une interrogation pratiquée par le soignant auprès de l'enfant, composée de 4 questions, regroupant 10 items au total, où l'enfant doit répondre par oui (=1) ou non (=0). Le seuil de diagnostic positif de douleur neuropathique est de 4/10.

**QUESTION 1 :** La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 2 :** La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 3 :** La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 4 :** La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure 15 : Questionnaire DN4 recherchant une douleur neuropathique (55)

### 2.1.3 Prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur fait donc partie intégrante de la prise en charge d'un enfant en oncologie. Le soulagement de sa douleur fait partie des droits fondamentaux du malade. Les antalgiques ont pour but de diminuer la sensation de douleur éprouvée par le patient, d'après l'OMS, les antalgiques sont répartis en 3 paliers, les paliers 1, 2, et 3.

#### 2.1.3.1 Les antalgiques

Les antalgiques de palier 1 :

Les antalgiques de palier 1 sont utilisés en première intention pour soulager les douleurs faibles à modérées. Le palier 1 est constitué du paracétamol et du groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les tableaux ci-dessous regroupent les différentes formes, les spécialités correspondantes, ainsi que des posologies des différentes molécules.

Tableau IX : Utilisation du Paracétamol et des AINS en pédiatrie : voies d'administration, spécialités et posologies correspondantes

Molécules	Voies d'administration	Spécialités (listes non exhaustives)	Posologies	Remarques
<b>Paracétamol</b>				
	Voie orale (susp buv, sachet, cp, cp effervescent, gélule, cp lyoc)	Doliprane® Dafalgan® Efferalgan® Paralyoc®	60 mg/kg/j répartie en 4 ou 6 prises (soit environ 15 mg/kg toutes les 6h)	A adapter selon les capacités de déglutition de l'enfant
	Voie IV	Perfalgan® 10 mg/mL	Voie IV <10kg : 30 mg/kg/j	Solution pour perfusion
	Voie rectale	Doliprane®	sans dépasser 4g/j	Mauvaise absorption A éviter(58)

Molécules	Voies d'administration	Spécialités (listes non exhaustives)	Posologies	Remarques
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</b>				
<b>Ibuprofène</b>	Voie orale (susp buv, cp, cp orodispersible)	Advil® Nurofen®	30 mg/kg/j répartie en 3 ou 4 prises (selon spécialités)	> 3 mois
<b>Acide niflumique</b>	Voie orale (gélule)	Nifluril®	Environ 4 à 6 mg/kg/prise avec 3 prises/j	> 12 ans
	Voie rectale	Nifluril® (Morniflumate)	De 6 à 30 mois : ½ suppo 2x/j Dés 30 mois : 1 suppo/10kg/j Sans dépasser 3 suppo/j	Forte variabilité individuelle de la biodisponibilité  > 6 mois
<b>Diclofénac</b>	Voie orale (cp)	Voltarène® LI ou LP	2-3 mg/kg/j	> 6 ans (voir 12 ans selon dosage)
	Voie rectale	Voltarène®	2-3 mg/kg/j	> 16 kg
<b>Kétoprofène</b>	Voie orale (cp, gélule, susp buv)	Profénid® LI ou LP Toprec®	2 mg/kg/j	> 15 ans (forme cp, gélule)  > 6 mois (forme suspension buvable)
	Voie rectale	Profénid®	3 mg/kg/j	> 15 ans
	Voie IV	Profénid®	3 mg/kg/j	> 15 ans
<b>Acide tiaprofénique</b>	Voie orale (cp)	Surgam® Flanid®	10 mg/kg/j	> 15 kg
<b>Naproxène</b>	Voie orale (cp, sachet)	Apranax® Naprosyne®	10 à 20 mg/kg/j	> 25 kg (dosages 500 et 550 mg réservé +15 ans)
<b>Acide ménéamique</b>	Voie orale (gélule)	Ponstyl®	500 mg 3x/jour	> 12 ans
<b>Acide acétylsalicylique</b>	Voie orale (sachet, cp, cp effervescent)	Aspirine® Aspégic®	60 mg/kg/j réparti en 4 à 6 prises	> 3 mois (sachet 100 mg)
	Voie IV		10 mg/kg/6h	> 15 ans

### Les antalgiques de palier II :

Lorsque les antalgiques de palier I ne sont pas suffisants, ils peuvent être associés aux « morphiniques dits faibles », appelés également antalgique de palier II. Ainsi, il est recommandé d'associer un antalgique de palier II avec un antalgique de palier I.

Tableau X : Utilisation des antalgiques de palier II en pédiatrie : molécules, voies d'administration, et posologies correspondantes

Molécules	Voies d'administration	Spécialités (listes non exhaustives)	Posologies	Remarques
<b>Codéine</b> (associée au Paracétamol)	Voie orale	Codoliprane® 20mg de codéine + 400mg de paracétamol	3 mg/kg/j de codéine à répartir en 4 à 6 prises 1 cp pour 20 à 40 kg/6h	> 15 ans
		Dafalgan codéiné® (cp ou cp eff) 30mg de codéine + 500mg de paracétamol	3 mg/kg/j de codéine à répartir en 4 à 6 prises ½ cp pour 15 à 30 kg/6h	> 12 ans
<b>Tramadol</b>	Voie orale (goutte ou cp)	Contramal® Topalgic® Zamudol®  (1gtte = 2,5mg) LI ou LP	LI : 1 mg/kg/prise toutes les 6 à 8h  Maximum : 100mg par prise et 400mg par jour  LP : 1 prise toutes les 12h	Gouttes > 3 ans Cp LP > 12 ans Cp LI > 15 ans
	Voie IV	Ampoule de 100mg /2mL	1 à 2 mg/kg/6h	Hors AMM
<b>Tramadol</b> (associé au Paracétamol)	Voie orale (cp)	Ixprim® Zaldiar® 37,5mg de tramadol + 325mg de paracétamol	Dose initiale : 2 cp  Prises espacées de 6 h	> 12 ans

Depuis 2013, une alerte de la FDA (Food and Drug Administration), de l'EMA (European Medicines Agency) et de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) ont entraîné une modification des recommandations d'utilisation de la codéine, notamment de ne plus utiliser ce produit chez les enfants de moins de 12 ans, après amygdalectomie ou adénoïdectomie, ainsi que chez la femme allaitante (59). La Haute Autorité de Santé (HAS) a également rédigé une fiche mémo, afin de rappeler les différentes alternatives possibles à l'utilisation de codéine chez l'enfant (60), qui seront présentées dans les différents tableaux.

#### Antalgique de palier III :

Lors d'échec de prise en charge de la douleur avec un antalgique de palier I, ou un antalgique de palier II, il est recommandé de passer à la prise en charge par des « antalgiques dits morphiniques », ou de palier III. Le palier III doit être associé à un antalgique de palier I, généralement le paracétamol, pour un effet synergique. En revanche, lors de la prise en charge de la douleur, il est contre-indiqué d'associer un antalgique de palier III, à un antalgique de palier II, du fait du cumul des toxicités sans augmentation de l'efficacité thérapeutique.

La morphine est la molécule de référence parmi les antalgiques de palier III. Elle peut être utilisée pour des douleurs nociceptives, mais également pour la prise en charge de douleurs neuropathiques. La morphine n'est en revanche pas recommandée pour la prise en charge des douleurs dites psychogènes.

Dans le cas de douleur intense, après inefficacité des antalgiques de palier I et II, il est nécessaire de passer à la prise en charge par la morphine, de palier III. Dans le cas de l'oncologie, où les douleurs peuvent être très intenses, en cas d'une EVA > 6, il est possible de passer directement à l'utilisation de morphine par voie orale.

La morphine est utilisable dès la naissance à des doses réduites, et sous surveillance spécifique. Il n'existe pas de dosage maximal, la posologie doit permettre de soulager les douleurs en induisant le minimum d'effets indésirables. Le tableau ci-dessous décrit les conditions d'utilisation de la morphine par voie orale, en libération immédiate et prolongée, et la morphine par voie intraveineuse (61).

Tableau XI : Utilisation de la morphine en pédiatrie : voies d'administration, spécialités et posologies correspondantes

Voies d'administration	Spécialités (listes non exhaustives)	Posologies	Remarques
<b>Morphine</b>			
Voie orale à libération immédiate (délai action 30 à 60 min – durée action 4h)  (goutte, dosette, gélule, cp)	Oramorph® : sol buv en gouttes 1goutte = 1,25mg  Oramorph® dosette 10mg/5mL (attention différents dosages)  Actiskenan®  Sévédro®	Dose de départ 1 mg/kg/j  0,2 mg/kg/4h  Maximum 20mg/prise	Solution buv et gélule > 6 mois  Cp > 6 ans
		Administration toutes les 4h sans attendre la réapparition de la douleur Puis adaptation selon EVA, Si > 4 augmentation de 30 à 50% de la dose suivante Augmentation de la dose tant que la douleur n'est pas contrôlée, et que les effets indésirables sont absents.	
Voie orale à libération prolongée (délai action 2 à 4h – durée d'action 12h)	Skenan® gélules	1 à 4 mg/kg/j en 2 prises - toutes les 12 heures	> 6 mois Possibilité d'ouvrir les gélules
Voie IV	Morphine Lavoisier®	Dosage déterminé par titration Dose de charge : 0,05-0,1 mg/kg Puis, 0,025 mg/kg toutes les 10min, jusqu'à l'obtention d'une analgésie suffisante.	Dès la naissance

#### La morphine :

L'utilisation de la morphine peut être source d'inquiétude pour les parents et l'enfant, une information claire et adaptée doit leur être fournie afin de leur expliquer la nécessité d'une prise en charge adaptée de la douleur de l'enfant. L'association Sparadrapp a mis en place le livret « La morphine, un médicament pour avoir moins mal », afin de permettre aux familles et à l'enfant de mieux comprendre l'utilité de la morphine (62).

La morphine peut donc être utilisée par voie orale, à libération immédiate (LI), ou à libération prolongée (LP). Lorsque la douleur est stabilisée par la prise de morphine à libération immédiate, il est possible de passer à une prise en charge par de la morphine LP, pour cela il est nécessaire de convertir la dose quotidienne de morphine LI, en deux doses de morphine LP, administrées à 12 heures d'intervalle. Il est également possible de mettre en place des interdoses à libération immédiate, lorsque la douleur réapparaît, une interdose correspond à 1/10<sup>ème</sup> de la dose LP quotidienne. Il est nécessaire d'attendre un minimum d'une heure, entre l'administration de deux interdoses. La dose de morphine LP sera ensuite adaptée si nécessaire, en fonction du nombre d'interdose utilisée.

L'utilisation de morphine par voie intraveineuse nécessite la réalisation d'une titration afin de déterminer la posologie. Une surveillance étroite de l'enfant est nécessaire notamment avant l'âge de 6 mois. La PCA (Patient Controlled Analgesia) peut être mise en place chez l'enfant à partir de 6 ans, afin qu'il puisse gérer la prise en charge de sa douleur. La PCA peut être utilisée chez l'enfant plus jeune, mais contrôlée par l'infirmière ou les parents, on parle alors de NCA (Nurse Controlled Analgesia). Une information doit être donnée à l'enfant et ses parents sur la prise en charge de douleur par la pompe PCA, le livret « Une pompe pour avoir moins mal » mis en place par l'association Sparadrap peut également être utilisé.

La morphine est à utiliser avec prudence lors de la présence de troubles respiratoires ou neurologiques, du fait de l'aggravation possible des symptômes lors de son emploi.

L'utilisation de morphine est également à l'origine d'effets indésirables, qu'il est nécessaire de prendre en charge par des traitements préventifs. La prescription concomitante de Macrogol, va permettre de prévenir l'apparition de constipation, fréquente lors de la prise de morphine. Des nausées, vomissements, un prurit mais également une rétention urinaire peuvent apparaître. Une somnolence, parfois signe d'un surdosage à venir, est à surveiller notamment dans les premiers jours de traitement et à chaque augmentation de dose.

La surveillance doit donc inclure, l'évaluation de la douleur, le contrôle de la sédation, ainsi que la fréquence respiratoire.

Lorsque la sédation devient trop importante, par exemple un enfant difficilement reveillable, et que cela impact la fréquence respiratoire qui commence à baisser, il est nécessaire de diminuer, voir arrêter la morphine. En cas de besoin, une ampoule de Naloxone – Narcan® peut être utilisée comme antidote à la morphine (55).

Lorsque la morphine devient insuffisante ou mal tolérée, il est possible d'utiliser un autre antalgique de palier III, cité dans le tableau XII suivant.

Tableau XII : Utilisation des antalgiques de palier III (hors morphine) chez l'enfant : molécules, voies d'administration, et posologies correspondantes

Molécules	Voies d'administration	Spécialités (listes non exhaustives)	Posologies	Remarques
<b>Fentanyl</b>	Voie cutanée	Durogésic® (patch transdermique)	Patch 12µg/h ↔ 30 à 45 mg de morphine orale/j	Délai action long de 8 à 12 h Instauration si douleur sévère et stable  > 2 ans
	Appliquer sur une peau saine, dans le dos afin d'éviter le retrait du patch par l'enfant.			
	Voie trans-muqueuse sublinguale	Abstral® Effentora® Actiq® Breakyl® Recivit®	Dosage le plus faible possible, si douleur insuffisamment prise en charge par le Durogésic®	Hors AMM
	Voie trans-muqueuse intranasale	Pecfent® Instanyl®		
<b>Hydromorphone</b>	Voie orale (gélules)	Sophidone LP®	Relais de la morphine Cf Table de conversion	> 7 ans  Possibilité d'ouvrir les gélules
<b>Oxycodone</b>	Voie orale (cp, cp orodispersible, sirop)	Oxycontin LP® Oxynorm® (LI)	Relais de la morphine	Hors AMM

Tableau XIII : Tableau d'équivalence des antalgiques de palier II et de palier III en fonction des molécules et de la voie d'administration utilisées (63)

Dénomination commune	Facteur de conversion *	Equivalence de la dose de morphine orale
Poudre d'opium	1/10	25 mg de poudre d'opium = 2.5 mg de morphine
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg morphine
Tramadol oral	1/5	50 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de dihydrocodéine = 20 mg de morphine
Morphine orale	1	Opiode de référence
Morphine sous-cutanée	2	5 mg de morphine SC = 10 mg de morphine orale
Morphine intraveineuse	3	3,33 mg de morphine IV = 10 mg de morphine orale
Nalbuphine sous-cutanée	2	5 mg de nalbuphine SC = 10 mg de morphine orale
Oxycodone orale	1,5 à 2	5 mg d'oxycodone orale => 7,5 à 10 mg de morphine 10 mg de morphine => 5 mg d'oxycodone orale
Oxycodone sous-cutanée et intraveineuse	1,5 à 2	1 mg d'oxycodone SC ou IV = 2 mg de morphine orale
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone = 30 mg de morphine orale
Buprénorphine sublingual	30	0,2 mg de buprénorphine = 6 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique	100 (d'après Donner)	25µg/h de fentanyl transdermique = 600 µg/j = 60 mg de morphine orale/j
Fentanyl transmuqueux	pas d'équianalgésie = titration obligatoire si introduction ou si changement de spécialité	

\* Facteur de conversion = dose de morphine orale/dose de l'opioïde (référence = Standards, Options et Recommandations, Traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, 2002)

Le but de l'ensemble des antalgiques est de soulager rapidement et durablement la douleur de l'enfant. D'une manière générale, il est conseillé de privilégier la voie orale ou intraveineuse, la voie rectale est remise en cause, notamment pour le paracétamol, du fait d'une moindre absorption, très aléatoire d'un patient à un autre (64).

Les antalgiques peuvent être associés à d'autres molécules, lorsque la prise en charge de la douleur n'est pas complète.

### 2.1.3.2 Les autres molécules utilisées dans le traitement de la douleur

Lors de douleurs spasmodiques intestinales, de douleurs neuropathiques ou de douleurs insuffisamment prises en charge par les antalgiques dites « classiques », le recours à d'autres molécules de différentes familles peut s'avérer nécessaire, elles sont regroupées dans le tableau ci-dessous. Les corticoïdes peuvent également avoir un effet sur la douleur, mais ne seront pas traités dans cette partie.

Tableau XIV : Utilisation des autres classes médicamenteuses dans le traitement de la douleur chez un enfant atteint de cancer : molécules, spécialités, voies d'administration et posologies correspondantes

Familles	Molécules Spécialités	Voies d'administration	Posologies	Remarques
Antispasmodiques	Phloroglucinol Spasfon®	Voie orale (cp, cp lyoc)	6 mg /kg /j en 2 à 4 prises	> 6 ans (cp)
		Voie IV	¼ amp /15kg /8h	
		Voie rectale	1 à 3 suppo/j	
	Trimébutine Débridat®	Voie orale (cp, susp buv, sachet)	5 – 10 mg/kg/j en 2 à 3 prises (1 ml/kg/j)	> 15 ans (cp) > 5 ans (sachet) Dés naissance (susp buv)
Voie injectable		1 amp IM ou IV durant la phase aigue	Attention chez prématuré et NN	
Anticonvulsivants – antidépresseurs	Carbamazépine Tégrétol®	Voie orale (cp, susp buv)	10 mg/kg/j	AMM épilepsie chez enfant > 6 ans (cp)
	Amitriptyline Laroxyl®	Voie orale (sol buv, cp)	0,3 mg/kg/j Max : 1 mg/kg/j	Prise le soir > 6 ans (cp)
		Voie IV	0,3 à 0,5 mg/kg/j	
	Clonazépam Rivotril®	Voie orale (cp,goutte) 1goutte = 0,1mg	0,05 à 0,1 mg/kg/j en 2 prises	< 6 ans (gtte) > 6 ans (cp)
Voie injectable		De 1 à 15 ans : ¼ amp		

	Gabapentine Neurontin®	Voie orale (gélule, sol buvable)	5 à 50 mg/kg/j	AMM épilepsie de l'enfant > 6 ans
Hypnotiques	Alimémazine Théralène®	Voie orale (susp buv, gtte, cp) 1mL = 2mg	0,25 mg/kg/prise sans dépasser 4 prises /j	> 1 an > 6 ans (cp)
	Hydroxyzine Atarax®	Voie orale (cp, susp buv) 1mL = 2mg	1 mg/kg/j	> 30 mois (susp buv) > 6 ans (cp)

Il existe des moyens non thérapeutiques de prise en charge de la douleur, mais la médecine complémentaire ne doit jamais se substituer aux traitements conventionnels.

La sophrologie est notamment utilisée lors de la réalisation de soins douloureux afin de détendre l'enfant et ainsi réduire sa douleur.

#### Sources des tableaux :

Les tableaux ont été réalisés à partir des données Vidal, du Répertoire des spécialités pharmaceutiques (65), du guide établi par Pédiadol (55) et de l'article Soins de support en Oncologie pédiatrique (66).

#### *2.1.3.3 Exemple de prise en charge*

##### La prise en charge de la douleur causée par les soins (67):

La prise en charge de la douleur doit toujours être adaptée, si l'analgésie est insuffisante lors de la pratique d'un soin à l'origine de douleur chez l'enfant, cela va réduire l'efficacité d'un traitement antalgique adapté ultérieurement.

La douleur induite par les soins est prise en charge par des antalgiques per-os mais également locaux. Il est possible d'utiliser conjointement, une crème ou patch anesthésiant, le MEOPA, un anesthésique local en infiltration, une solution sucrée, des antalgiques, des anxiolytiques lorsque le soin est à l'origine d'une angoisse pour l'enfant, mais également des techniques non pharmaceutiques. La bonne relation entre le soignant et l'enfant, ainsi que la présence des parents vont également permettre d'améliorer le déroulement des soins.

Il est important de tenir compte du délai d'efficacité des différentes méthodes antalgiques, afin de prévoir l'heure du soin (Annexe 3).

Le patch Emla® est un anesthésique local, qui va permettre d'induire une anesthésie des couches superficielles de la peau, l'épiderme et le derme, afin de réduire la douleur lors de l'effraction de la peau (notamment au cours d'une prise de sang). Il doit être posé sur la zone concernée par le soin, et sur une peau saine, au moins une heure avant et retiré juste avant le geste.

La solution sucrée contenant du saccharose à 24% ou du glucose à 30%, donnée en goutte à goutte et tétée permet d'induire une antalgie quasi instantanée chez l'enfant de moins de 6 mois. Lorsqu'une solution sucrée n'est pas disponible, la tétée de lait maternel peut permettre d'induire le même effet antalgique (68).

Le MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) induit une sédation légère et une analgésie, on parle de sédation consciente à ne pas confondre avec une anesthésie générale. Il s'agit d'un des traitements de référence de la douleur causée par les soins. L'analgésie est obtenue au bout de 3 minutes et l'inhalation doit durer tout au long du soin. Le MEOPA ne doit pas être utilisé en cas de pneumothorax, d'occlusion digestive, d'hypertension-intracrânienne, ou de troubles de la conscience. Afin d'expliquer le principe d'utilisation du MEOPA à l'enfant, l'association Sparadrap a établi une affiche et un guide (57).

#### Le cas des douleurs neuropathiques (69):

Les douleurs neuropathiques ne proviennent donc pas d'un excès de stimulation nociceptive mais d'une lésion des fibres nerveuses au niveau du système nerveux central ou périphérique. Les causes peuvent être nombreuses, notamment liées à l'envahissement cancéreux, les symptômes sont donc complexes. On retrouve une sensation de brûlure, de froid douloureux, avec des engourdissements et des fourmillements, on parle également d'une allodynie, douleur lors de la réalisation d'une stimulation non nociceptive, comme l'effleurement. La douleur peut diffuser dans l'ensemble du corps, et perdurer dans le temps, malgré une stimulation brève et localisée.

Le diagnostic est donc difficile et la prise en charge complexe pour permettre de réduire la totalité des douleurs. La prise en charge a pour but de diminuer la douleur et de permettre une amélioration de la qualité de vie du malade en lui permettant notamment la reprise d'activités. Le traitement comprend l'Amitriptyline ou la Gabapentine, indiqués dans la prise en charge des douleurs neuropathiques de l'adulte, mais utilisés hors AMM chez l'enfant. La morphine peut également être utilisée dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, notamment lorsqu'elles sont liées à des douleurs nociceptives. L'utilisation de traitement par voie locale notamment au niveau de la zone de l'allodynie, comme les patches Emla® ou Versatis®, emplâtre contenant 700 mg de lidocaïne, hors AMM chez l'enfant, est possible.

## **2.2 Traitements des troubles digestifs**

Les traitements utilisés en oncologie peuvent être à l'origine de nombreux troubles digestifs, nausées, vomissements, diarrhées, ou encore une constipation. La maladie peut également provoquer ou aggraver de tels troubles. Leur prise en charge est donc essentielle pour augmenter la réussite des traitements et entre dans la globalité de la prise en charge.

La nécessité d'une alimentation adaptée est requise pour assurer l'efficacité des traitements des troubles digestifs, cette notion sera traitée dans la partie III.

### **2.2.1 Prise en charge des nausées et des vomissements**

Les nausées et les vomissements peuvent être d'origine médicamenteuse, la chimiothérapie, mais également les antalgiques de la famille des opiacés ou certains antibiotiques sont susceptibles d'en provoquer. Il existe également des causes physiopathologiques, citons par exemple des troubles gastro-intestinaux liés au développement tumoral, à une hypertension intracrânienne. L'anxiété, la toux, et un grand nombre d'autres causes peuvent être à l'origine de nausées, et de vomissements.

Cependant, l'étiologie majeure reste la chimiothérapie cytotoxique. La radiothérapie peut également avoir un potentiel émétisant, par stimulation directe de la zone du vomissement au cours d'une irradiation crânienne, ou par stimulation indirecte lors de l'irradiation intestinale. Le risque est d'autant plus important, que les risques de nausées et vomissements liés au profil du patient sont importants (70).

#### *2.2.1.1 Evaluation du risque émétisant*

Afin d'adapter la prise en charge des nausées et des vomissements, il est nécessaire d'évaluer les facteurs de risque, liés au patient mais également aux agents utilisés dans le protocole de chimiothérapie, influençant directement le risque émétisant.

Les nausées et vomissements peuvent donc être liés à la chimiothérapie utilisée mais également au profil du patient, l'ensemble de ces éléments permet de déterminer le niveau de risque de chaque cas (71).

Les risques liés au patient sont fonction de son âge, au-delà de 5 ans, les vomissements sont plus fréquents. L'anxiété est un facteur à prendre en compte, car en cas de stress, les vomissements apparaissent plus facilement. La présence de mal des transports augmente le risque de vomissements liés à la chimiothérapie. Les antécédents de chimiothérapie ayant eu un impact émétisant important, qui ont marqué l'enfant, risque d'induire des vomissements plus fréquents même lors d'une prise en charge adaptée du risque émétisant ultérieur.

Les chimiothérapies peuvent également être classées en fonction de leur potentiel émétisant. La classification n'est pas la même que celle élaborée pour la population adulte, la sensibilité des enfants est différente et les protocoles de chimiothérapie utilisés en pédiatrie sont plus

intenses, notamment en terme de dosage. La dose, la voie d'administration mais également la vitesse d'administration peuvent avoir un impact sur le potentiel émétisant.

Les chimiothérapies à potentiel émétisant élevé, avec plus de 60% de risque d'induire des nausées et vomissements, sont listées ci-après (72).

<b>RISQUE EMETIQUE LIE AU TRAITEMENT</b> (d'après Hesketh, JCO 1997 ;15 :103-9)	
<b>Chimiothérapie hautement émetisante (risque &gt;60%)</b>	
Actinomycine D	Doxorubicine > 60 mg/m <sup>2</sup>
Alkeran HD	Epirubicine >90 mg/m <sup>2</sup>
Carboplatine	Ifosfamide > ou = 3 g/m <sup>2</sup>
Carmustine	Méchlorétamine
Cisplatine	Méthorexate >1000 mg/m <sup>2</sup>
Cyclophosphamide >750 mg/m <sup>2</sup>	Procarbazine
Cytarabine >1 g/m <sup>2</sup>	streptozocine
Dacarbazine	

Figure 16 : Encadré regroupant les molécules cytotoxiques à fort potentiel émétisant, de plus de 60% (72)

L'ensemble de ces éléments va permettre de déterminer le protocole de prise en charge, qui peut également différer en fonction du type de nausées et vomissements chimio ou radio-induits.

#### 2.2.1.2 Différents types de nausées et vomissements chimio-induits

Les nausées et vomissements peuvent être aigus lorsqu'ils apparaissent dans les 24 heures suivant le début de la réalisation de la cure de chimiothérapie.

Ils peuvent être retardés lorsqu'ils apparaissent dans les 24 heures à 10 jours suivant l'administration de chimiothérapie cytotoxique. Une des molécules la plus impliquée dans le développement de NVCi (nausées et vomissements chimio-induits) retardés est le Cisplatine. La cause principale retrouvée dans le développement de nausées et vomissements retardés est la mauvaise prise en charge anti-émétique des cures précédentes.

Mais, ces troubles peuvent également être anticipés, ou anticipatoires, lorsqu'ils se développent dans les 24 à 48 heures avant la réalisation de la cure de chimiothérapie. Il s'agit d'une réponse de l'organisme à des sons, des odeurs, un lieu lui rappelant les séances de chimiothérapies précédentes. La notion d'angoisse est dans ce dernier cas importante et doit nécessairement être prise en charge.

On parle de NVCI réfractaire lorsqu'ils perdurent plus de 24 heures malgré leur prise en charge, avec la présence de 4 heures d'état nauséeux dans la journée, ou de deux vomissements quotidiens. Dans ce genre de cas, il est nécessaire de modifier le traitement antiémétique, en modifiant les molécules utilisées ou les dosages (70).

### 2.2.1.3 *Anti-émétiques et protocoles utilisés en pédiatrie*

Le contrôle efficace des nausées et vomissements chimio et radio-induits repose sur la prévention et non sur le traitement, avec une évaluation préalable du risque émétique. Il est nécessaire d'intensifier les thérapeutiques anti-émétiques chez l'enfant. Les posologies sont calculées en fonction du poids, ou de la surface corporelle (SC). Il est possible d'utiliser la voie *per os*, et lorsque celle-ci n'est plus utilisable, notamment par l'apparition de vomissements, il est possible de réaliser une administration par voie intraveineuse.

Les anti-émétiques utilisés pour les NVCI chez l'enfant sont issus d'une extrapolation des thérapeutiques utilisés chez l'adulte, ainsi de nombreuses molécules sont utilisées hors AMM chez l'enfant. La HAS a modifié en mai 2007, les indications thérapeutiques du Zophren® afin d'étendre son utilisation aux NVCI en traitement chez l'enfant à partir de 6 mois (73).

L'utilisation des Sétrons a montré une efficacité supérieure aux inhibiteurs dopaminergiques sur la prise en charge des NVCI, leur utilisation associée aux corticoïdes est devenue le standard de cette prise en charge. Le Granisétron et l'Ondansétron ont montré une efficacité équivalente, lors de la prise *per os* mais également intraveineuse. Lors de l'emploi d'antiémétique inhibiteurs dopaminergiques, il faut également surveiller l'apparition de signes extrapyramidaux chez l'enfant (74).

Le tableau XV ci-dessous regroupe l'ensemble des molécules utilisables pour la prise en charge des nausées et vomissements chimio et radio-induits dans la population pédiatrique.

Tableau XV : Molécules utilisées dans la prise en charge des nausées et des vomissements chimio-induits en oncologie pédiatrique

Familles	Molécules Spécialités	Voies d'administration	Posologies	Remarques
Inhibiteurs dopaminergiques	Alizapride Plitican®	Voie orale (cp) Voie injectable	5 mg/kg/j (2 mg/kg/prise)	Cp > 6 ans Aucune étude sur l'efficacité de prise de Plitican en cp écrasé.
	Métoclopramide Primperan®	Voie orale (cp, susp buv) Voie rectale Voie injectable	0,1 mg/kg/prise 3x/j Maximum : 0,5 mg/kg/j	> 1 an Cp > 30 kg Suppo > 15 ans

	Dompéridone Motilium®	Voie orale (sol buv, cp) 1mg/mL	0,25 mg/kg/prise 3x/j	Avant repas Cp > 35 kg
	Métopimazine Vogalène®	Voie orale (sol buv, lyoc, gélule) Voie rectale Voie injectable	< 15 kg : 1 mg/kg/j  +15 kg : 7,5 à 15 mg/j à répartir en 3 prises	Avant repas  Forme inj : > 12 ans Cp ou gélule > 6 ans
Antagonistes des récepteurs 5-HT3 « Sétrons »	Granisétrons Kytril®	Voie orale (cp) Voie injectable	Injectable : 10 à 40 µg/kg en IV de 5 min	CP : Pas d'AMM en pédiatrie Inj : > 2 ans
	Ondansétron Zophren®	Voie orale (sol buv, 4mg/5mL Lyoc, Cp) Voie injectable Voie rectale	0,5 mg/kg en 2 à 3 prises /j  IV puis relais <i>per os</i>	AMM dès 6 mois, sauf : cp > 6 ans rectale > 15 ans <i>Attention à la constipation et aux céphalées</i>
Antagoniste des récepteurs à la neurokinine 1	Aprépitant Emend®	Voie orale (gélule)	125 mg à J1 80 mg à J2 + J3	AMM dès 12 ans Ne pas ouvrir les gélules.
Corticoïdes	Prednisone, Prednisolone, Methylprednisolone Cortancyl® Solupred®	Voie orale ou injectable	1 mg/kg/j	<i>Sur une courte durée + protecteur gastrique</i>
	Dexaméthasone	Voie injectable	0,15 mg/kg 2x/j	
Anxiolytiques	Alprazolam Xanax®	Voie orale (cp)	0,5 à 1 mg/j	Hors AMM chez l'enfant Cp > 6 ans Possibilité de broyer les cp.
	Bromazéпам Lexomil®	Voie orale (cp)	3 à 6 mg/j	Cp > 6 ans (cp quadriséable)
	Clorzéпate dipotassique Tranxène®	Voie orale (gélule) Voie injectable	0,5 mg/kg/j en plusieurs prises	> 6 ans Inj : adulte
	Hydroxyzine Atarax®	Voie orale (sol buv, cp) 1mL = 2mg	1 mg/kg/j	Sol buv > 30 mois Cp > 6 ans

Les données du tableau ont été obtenues à partir du Vidal, du Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, du Guide d'utilisation des formes orales sèches (75).

## 2.2.2 Traitement des troubles intestinaux, diarrhée et constipation

### 2.2.2.1 *La diarrhée*

La chimiothérapie cytotoxique peut être à l'origine de diarrhées, qu'il est nécessaire de prendre en charge. Une diarrhée peut être source de nombreuses complications, chez le jeune enfant. Le risque principal est la déshydratation qui peut être accentuée lorsqu'il est en état de dénutrition.

Ainsi, en cas de diarrhée, il est nécessaire d'adapter l'alimentation de l'enfant, les principales recommandations seront traitées dans la partie III. L'enfant doit également être suffisamment hydraté afin d'éviter les risques de déshydratation causée par la diarrhée. L'hydratation est orale, et lorsque cela est impossible, une réhydratation parentérale est alors mise en place.

La prise en charge de la diarrhée sous chimiothérapie fait appel à plusieurs classes médicamenteuses, citées dans le tableau XVI ci-dessous, réalisé à partir des données du Vidal.

Tableau XVI : Spécialités utilisées dans la prise en charge de la diarrhée chez l'enfant en oncologie

Familles	Molécules Spécialités	Posologies	Remarques
Anti-diarrhéique antisécrétoire intestinal (inhibiteur de l'enképhalinase)	Racécadotril Tiorfan® en sachet ( <i>per os</i> )	1,5 mg/kg/prise 3 prises /jour	Dilution eau ou alimentation
Pansements digestifs	Diosmectine Smecta® en sachet ( <i>per os</i> )	Avant 1 an, 2 sachets/jour pendant 3 jours, puis 1 sachet/jour  Après 1 an, 4 sachets/jour pendant 3 jours, puis 2 sachets/jour	Dilution eau ou alimentation semi-liquide (compote, purée, ...)  Dilution possible dans un biberon de 50mL d'eau à repartir au cours de la journée  Prise à distance des repas

En cas de diarrhées, chez le jeune enfant, cela peut provoquer l'apparition de lésions ulcéreuses du siège. Un traitement local doit alors être mis en place, il comprend généralement un antiseptique pour le nettoyage de la plaie, puis l'application d'un topique protecteur. L'Aloplastine®, pâte à l'eau à base d'oxyde de zinc, ou encore la Mitosyl®, à base d'huiles de foie de poisson et d'oxyde de zinc, peuvent être utilisés. En cas d'apparition de fissure anale, l'utilisation de Proctolog®, contenant de la trimébutine et des ruscogénines, peut être envisagée. Les fissures anales pouvant être à l'origine de douleurs, un traitement antalgique adapté doit également être mis en place (66).

#### 2.2.2.2 *La constipation*

La constipation peut être causée par différents facteurs, notamment médicamenteux, on peut citer la chimiothérapie cytotoxique notamment à base de vincristine, la prise d'antalgiques opioïdes, le traitement anti-émétique à base de sétrons. Il existe également d'autres facteurs, le changement des habitudes alimentaires, l'alitement prolongé peuvent induire ou aggraver la constipation de l'enfant.

Le traitement de la constipation doit comporter des modifications alimentaires, qui seront abordés dans la partie III. Une bonne hydratation est également nécessaire dans le traitement de la constipation chez l'enfant, notamment par des eaux riches en magnésium, type l'eau Hepar.

Lors de l'instauration d'un traitement à risque de provoquer une constipation chez l'enfant, il est nécessaire qu'un traitement préventif de la constipation soit mis en place (76). La prise en charge de la constipation peut inclure des traitements par voie orale, mais également par voie locale. Les médicaments utilisés par voie orale sont listés dans le tableau XVII ci-dessous, réalisé à partir des données du Vidal.

Tableau XVII : Spécialités utilisées dans la prise en charge de la constipation chez l'enfant en oncologie

Familles	Molécules Spécialités	Posologies	Remarques
Laxatifs osmotiques	Forlax ® Macrogol (sachet)	6 mois à 1 an : 1 sachet (4g) /j 1 an à 4 ans : 1 à 2 sachets /j →4 sachets/j	> 6 mois
	Movicol enfant® Macrogol, bicarbonate de Na, chlorure de K, chlorure de Na (sachet)	4 à 10 sachets/jour en fonction de l'âge (à répartir en deux prises par jour)	> 2 ans
Laxatifs osmotiques hypoammonioméchants	Duphalac® Lactulose (sol buv, sachet)	Jusqu'à 1 an : 5 mL/j → 10 à 15 mL/j	Sachet > 7 ans Dés naissance
	Importal® Lactilol (sachet)	Jusqu'à 1 an : 1 sachet (2,5 g)/j → 4 sachets /j	Dés naissance

Lorsque la prise en charge par voie orale, n'est pas suffisante il est possible d'avoir recours à la voie rectale. Il existe des lavements pédiatriques, citons par exemple Microlax® et Normacol®. Il est également possible d'utiliser des suppositoires à la glycérine, et les suppositoires Eductyl®. La voie rectale ne doit pas être utilisée en cas de contre-indication locale, ou de cytopénie (66).

Des études récentes ont également mis en évidence l'efficacité du Séné dans la prise en charge de la constipation en oncologie pédiatrique, avec une efficacité supérieure aux autres traitements utilisés par voie orale (77).

### 2.2.3 Prise en charge des mucites

La chimiothérapie mais également la radiothérapie peuvent être à l'origine de mucites. Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse buccale, pouvant atteindre le tube digestif. On retrouve une rougeur, une ulcération de la muqueuse, à l'origine d'une grande douleur et d'un inconfort chez l'enfant. Le traitement sera adapté en fonction de l'évaluation du grade d'intensité de la mucite.

Lorsqu'une mucite apparaît, cela peut avoir une incidence sur l'alimentation de l'enfant, du fait de la douleur provoquée par la présence d'aliment dans la cavité buccale. Il est donc nécessaire d'adapter l'alimentation de l'enfant en cas de mucites, les conseils alimentaires seront développés dans la partie III. Il est indispensable de continuer à assurer une hydratation suffisante. Lorsque la nutrition par voie orale devient impossible, il est parfois nécessaire d'assurer le relais par voie parentérale.

#### *2.2.3.1 Traitements préventifs de la mucite buccale*

Le bilan odontologique réalisé avant la mise en route des soins et la prévention ont pour but de limiter le développement de mucite buccale. L'hygiène bucco-dentaire doit être maintenue pendant toute la durée des traitements (78).

Les soins de bouche sont à réaliser quotidiennement, 3 à 4 fois par jour, après chaque repas. Ils comprennent un brossage des dents, avec une brosse à dent souple humidifiée, adaptée à l'âge de l'enfant. Le brossage de dents peut être contre-indiqué lorsque l'enfant est en thrombopénie sévère, du fait du risque de saignement important. Après chaque brossage, selon les protocoles, il est conseillé de réaliser un bain de bouche antiseptique, sans alcool, afin d'éviter toutes infections d'origine buccale, puis un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium à 1,4%. Il va permettre de limiter l'acidité buccale, et ainsi le développement d'infections fongiques (79).

#### *2.2.3.2 Traitement curatif de la mucite buccale*

Si une mucite apparaît malgré la prévention, il est nécessaire de mettre en place rapidement les traitements. Car, la présence de mucite buccale est une porte d'entrée aux infections, notamment lorsque l'enfant est en période de neutropénie.

Le traitement de la mucite buccale inclus, un traitement antalgique, adapté selon EVA, notamment à base de morphine. Il est également possible d'utiliser hors AMM, la Xylocaïne visqueuse® 2% (à base de lidocaïne) en application locale sans dépasser 2 mg/kg/application/2h (55), ainsi que les sucettes Actiq® (Fentanyl), lors d'un traitement antalgique concomitant à base de morphine (79).

Il est nécessaire de poursuivre les soins bucco-dentaires quotidiens, en y associant un traitement spécifique. En cas de suspicion de surinfection fongique ou de prélèvement fongique positif, il est utilisé des bains de bouche à base d'Amphotéricine B - Fungizone® 0,5 – 1 mL/kg/j, en 3 prises orales, ou de Fluticazone – Triflucan® 6 à 12 mg/kg/j en 1 prise. Si le prélèvement viral au HSV est positif, il est nécessaire de mettre en place un traitement antiviral, notamment à base d'Aciclovir – Zovirax® (66).

L'utilisation de laser basse énergie a montré un intérêt dans la prise en charge des mucites buccales, notamment en favorisant la cicatrisation des lésions (80). Ainsi, l'amélioration des soins de support, permet aux enfants de mieux supporter les traitements et ainsi de toujours améliorer leur prise en charge globale.

## **2.3 Prévention des infections et renforcement du système immunitaire**

### **2.3.1 Prévention de la toxicité hématologique et du risque infectieux**

En oncologie pédiatrique, le risque infectieux est important. Les causes sont multiples, on retrouve notamment la présence d'une voie veineuse centrale, pour l'administration des traitements, qui est une porte d'entrée aux infections. Les traitements, la chimiothérapie et la radiothérapie, perturbent le développement du système immunitaire, et par conséquent augmente le risque infectieux. Il peut également être directement lié à la pathologie, notamment en cas d'hémopathie maligne ou d'une compression tumorale sur les voies d'écoulement des fluides.

La myélotoxicité se traduisant par une altération de la formule sanguine, est l'effet indésirable le plus fréquent de la chimiothérapie anticancéreuse. La chimiothérapie entraîne une destruction des cellules souches hématopoïétiques en développement, ce qui aboutit à une diminution du nombre de cellules sanguines. Cette toxicité est réversible et dose-dépendante, elle est amplifiée lorsque l'on associe plusieurs molécules myélotoxiques (10).

En cas de diminution du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine, on parle d'anémie. Les symptômes de l'anémie sont fatigue, pâleur, essoufflement, tachycardie. L'atteinte plaquettaire est plus rare, on parle de thrombocytopenie. Le risque majeur devient alors celui de l'hémorragie. Lorsque la lignée blanche est atteinte, on parle de leucopénie. On peut distinguer la lymphopénie, lorsque le nombre de lymphocytes est en diminution, et la neutropénie lorsque le nombre de polynucléaires est diminué. Il existe plusieurs taux de gravité défini par l'OMS. La leucopénie est à l'origine de l'augmentation du risque infectieux.

On parle de NADIR des leucocytes lorsque le taux de globules blancs est le plus bas après l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse. Il n'est pas le même pour toutes les molécules cytotoxiques, on le retrouve dans les Résumés des caractéristiques du produit (RCP) de chaque spécialité. La profondeur et la durée du NADIR ont donc un impact direct sur le risque infectieux (81).

Lorsque les trois lignées, plaquettaires, érythrocytaires et leucocytaires, sont touchées on parle de pancytopénie.

En cas d'atteintes hématologiques, des mesures de prévention doivent être mises en place, notamment hygiéno-diététiques. Les règles alimentaires sont plus strictes lorsque le risque infectieux est augmenté, elles seront développées dans la partie III. Les mesures d'hygiène sont données aux parents lors du retour à domicile, elles concernent l'hygiène corporelle, domestique, et de l'ensemble du foyer familial notamment en cas de présence d'animaux domestiques. L'hygiène buccale, les soins du cathéter veineux doivent également être réalisés au quotidien afin d'éviter le développement d'infections. La prévention comprend également le suivi de la Numération Formule Sanguine (NFS) et de la température pour permettre rapidement la mise en place d'une thérapeutique anti-infectieuse, lorsque cela devient nécessaire.

L'origine des infections est multiple, on peut retrouver les bactéries (notamment staphylococcus aureus), les virus (CMV, HSV..), les candidoses (aspergillose..), et les parasites (pneumocystis jiroveci). Selon une étude (82), 80,5% des infections en oncologie pédiatrique ont pour origine le cathéter veineux central. Les staphylocoques ont été retrouvés dans 47,7% des hémocultures, les causes fongiques sont plus rares 7,1% des cas.

L'utilisation de facteurs de croissances des granuleux est courante en pédiatrie, permettant de renforcer le système immunitaire, et ainsi de prévenir dans une certaine mesure le risque d'infection.

#### *2.3.1.1 Les facteurs de croissance hématopoïétique*

Les facteurs de croissance des granuleux, G-CSF, sont indiqués en cas de chimiothérapies cytotoxiques afin de réduire la durée de la neutropénie. La Prescription Initiale est Hospitalière (PIH). L'administration est réalisée en SC, au moins 24 heures après la fin de la chimiothérapie. Elle est quotidienne jusqu'à obtention d'un taux de Polynucléaires Neutrophiles (PNN) satisfaisant (date attendue du NADIR dépassée). Il est également possible de réaliser l'administration par voie intraveineuse. Le tableau XVIII regroupe les facteurs de croissances hématopoïétiques disponibles.

Tableau XVIII : Facteurs de croissance hématopoïétique utilisés en oncologie pédiatrique : spécialités, présentations et posologies équivalentes, données récoltées à partir du Vidal

Molécules	Spécialités	Présentations	Posologies	Conservations
Filgrastim	Neupogen® (existence de bio-similaire)	Flacon (30 MU) Seringue (de 30 et 48 MU)	0,5 MU (5 µg)/kg/j	Conservation au frigo entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière
Lenograstim	Granocyte®	Seringue (de 13 et 34 MUI)	AMM > 2 ans 19,2 MUI (150 µg)/m <sup>2</sup> /j ou 0,64 MUI (5 µg)/kg/j	Conservation à température ambiante, après reconstitution 24 h au frigo
Pegfilgrastim	Neulasta®	Seringue de 6 mg	Absence d'étude	Conservation au frigo entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière

Il est également possible d'utiliser des agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE), lorsque le risque d'anémie est important, ou qu'il existe des antécédents d'anémie induite par la chimiothérapie cytotoxique.

#### 2.3.1.2 *Les agents stimulants de l'érythropoïèse*

Les agents stimulants de l'érythropoïèse sont utilisés rarement afin de traiter les anémies induites par la chimiothérapie cytotoxique, notamment chez les adolescents. La prescription initiale hospitalière annuelle renouvelable par tout médecin, nécessite une ordonnance d'exception. L'administration est réalisée en sous-cutanée, dès le début de l'administration de la chimiothérapie, de manière hebdomadaire. Il est possible de réaliser l'administration par voie intraveineuse. Les ASE sont présentés dans le tableau XIX.

Tableau XIX : Agents stimulants de l'érythropoïèse utilisés en oncologie pédiatrique : spécialités, présentations et posologies équivalentes, données récoltées à partir du Vidal

Molécules	Spécialités	Présentations	Posologies	Conservations
Darbepoétine	Aranesp®	Seringue ou stylo de 10 µg à 500 µg	Pas d'AMM en pédiatrie pour l'anémie chimio-induite 2,25 µg /kg/sem	Conservation au frigo entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière OU 7 j à T° ambiante (< 25°C)
Epoétine alfa	Eprex®	Seringue de 2000 UI à 40 000 UI/mL	Pas d'AMM en pédiatrie pour l'anémie chimio-induite 450 UI/kg/sem	Conservation au frigo entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière OU 3 j à T° ambiante (< 25°C)
Epoétine bêta	Neorecormon®	Seringue de 500 à 30 000 UI	Pas d'AMM en pédiatrie pour l'anémie chimio-induite 450 UI/kg/sem	Conservation au frigo entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière OU 3 j à T° ambiante (< 25°C)

### 2.3.1.3 *La transfusion*

Lorsque le taux d'hémoglobine descend en dessous du seuil de 7 g/dL, la transfusion globulaire est nécessaire. Le volume administré est fonction du poids du patient, ainsi que de son taux d'hémoglobine.

Dans le cas d'une thrombocytopénie, lorsque le seuil des 20 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> est atteint, et 50 000 plaquettes /mm<sup>3</sup> lorsqu'un facteur de risque hémorragique existe, la transfusion plaquettaire devient alors indispensable.

Les culots utilisés dans le cas de l'oncologie pédiatrique sont déleucocytés et irradiés (66).

### **2.3.2 Antibioprophylaxie contre pneumocystis jiroveci**

La chimiothérapie entraîne l'abaissement du système immunitaire et des défenses de l'organisme, il est donc nécessaire d'apporter une prophylaxie antibiotique pour éviter le développement d'infections à germes opportunistes, qui peuvent avoir des conséquences désastreuses. Une antibioprophylaxie, contre le parasite, *Pneumocystis jiroveci*, à l'origine de pneumocystoses qui est une forme mortelle de pneumonie pour les personnes immunodéprimés, est notamment mise en place.

On utilise pour cela le Bactrim® (Sulfaméthoxazole + Triméthoprim) en comprimé ou sirop à la dose de 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 6 mg/kg /j de triméthoprim, trois fois par semaine. La prise est recommandée au cours du repas. Le Bactrim® est contre-indiqué avec l'utilisation de méthotrexate. Lorsque la chimiothérapie en contient, il est donc nécessaire d'utiliser le Pentacarinat® (Pentamide iséthionate) en aérosol, une fois par mois.

L'administration de l'aérosol de Pentacarinat® requiert des recommandations, notamment l'utilisation préalable de Ventoline® (Salbutamol). La réalisation de l'aérosolthérapie est pratiquée en milieu hospitalier, avec un personnel formé à la manipulation de cette molécule. Le soignant doit utiliser des lunettes et des gants, et la pièce doit être ventilée pendant 2 heures après l'opération. Le nébuliseur doit être à usage unique, ou stérilisé avec changement du réservoir et du circuit. Le Pentacarinat® est utilisé à la dose de 60 mg une fois par semaine pendant un mois, puis 120 mg/mois (66).

Dans le cas d'hémopathie maligne, en phase d'intensification, une décontamination digestive est réalisée, elle contient de la colimycine et de la gentamicine.

### **2.3.3 Prise en charge de la neutropénie fébrile**

En cas de neutropénie et d'une fièvre (température supérieure à 38,5°C, ou à 38°C à deux reprises à 12 heures d'intervalle), accompagnées d'un état fébrile et de frissons, cela devient une urgence et nécessite l'hospitalisation de l'enfant.

L'enfant est placé en isolement, afin de limiter au maximum le risque de transmission de micro-organismes. Une surveillance clinique et biologique est nécessaire. Une antibiothérapie à large spectre est alors mise en place, ainsi que la recherche de la cause infectieuse (urinaire par Examen Cytobactériologique Urinaire (ECBU), digestive par coproculture, infection au niveau du cathéter...). Plusieurs hémocultures sont réalisées afin de permettre de trouver le germe en cause. Malgré cela, la cause de l'infection n'est pas toujours trouvée.

Un traitement antibiotique à large spectre est alors instauré. Lorsque l'infection est documentée, le traitement est alors réduit et adapté à la cause de l'infection trouvée (83).

La mise en évidence de critères de risque de gravité des neutropénies fébriles chez l'enfant a été étudiée. Les critères de risques seraient l'état clinique, l'âge, et le taux de CRP. Cela permettrait de prédire le risque de gravité des épisodes de neutropénie fébrile afin d'adapter les prises en charge hospitalière, voir ambulatoire (84).

## PARTIE 3 :

### LA DISPENSATION D'ORDONNANCES ET LES CONSEILS DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE CADRE DE L'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

# 1 DISPENSATION D'ORDONNANCES A L'OFFICINE POUR UN ENFANT ATTEINT DE CANCER

La dispensation d'une ordonnance nécessite, par le pharmacien d'officine, un contrôle de la prescription, ainsi qu'une analyse de l'adéquation de l'ensemble des médicaments prescrits au patient, avant la délivrance de l'ensemble des produits.

L'ensemble des mentions légales doit apparaître pour assurer la validité d'une ordonnance, comme décrit dans le tableau XX.

Tableau XX : Liste de l'ensemble des mentions devant figurer sur une ordonnance (85)

<b>Mentions légales devant figurer sur une ordonnance</b>
Identification complète du prescripteur (nom, qualification, numéro d'identification)
Nom et prénom du patient (âge, sexe, poids et taille si nécessaire)
Date de rédaction de l'ordonnance
Dénomination commune internationale, nom de spécialités, dosage et forme pharmaceutique
Posologie et mode d'emploi
Cas d'une préparation : formule détaillée
Durée du traitement ou nombre d'unité de conditionnement
Nombre de renouvellement de la prescription si nécessaire
Signature du prescripteur

L'analyse pharmaceutique doit suivre une procédure structurée afin de permettre la validation de la prescription. Les étapes de la validation pharmaceutique d'une ordonnance selon J. Calop sont représentées dans l'algorithme de la figure 17 (86). Il est nécessaire de s'intéresser au patient, son âge, son poids, son historique, ainsi que son état physiopathologique. Puis, il faut s'intéresser aux médicaments présents sur l'ordonnance, leurs voies d'administration et leurs hiérarchies en regroupant les médicaments selon leurs objectifs thérapeutiques. L'analyse s'oriente ensuite sur les points critiques de l'ordonnance : les contre-indications physiopathologiques, les posologies et les interactions médicamenteuses.

Nous analyserons ici 4 ordonnances issues du service d'oncologie pédiatrique de l'Hôpital d'Enfant de Nancy.

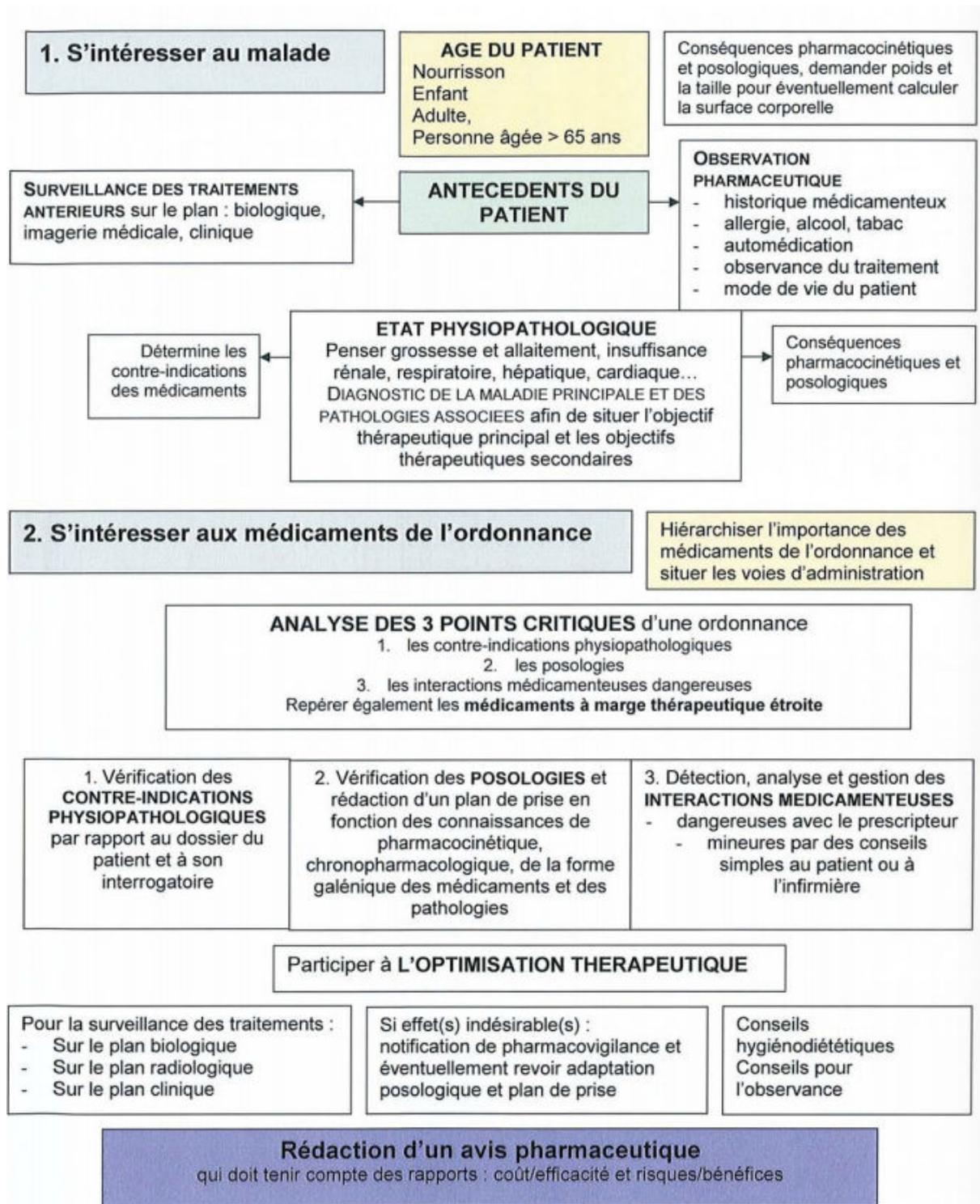


Figure 17 : Algorithme de validation d'une ordonnance selon J. Calop (86)

## **1.1 Analyse d'ordonnance et conseils associés**

### **1.1.1 Ordonnance de sortie d'hospitalisation**

Prescripteur : IHN du service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'Enfant de Nancy

Patient : Fille de 3 ans et 10 mois – 16,5 kg

Prescription :

- > Amphotéricine B (Fungizone®) 2,5 mL 3x/jour
  - > Chlorhexidine sans alcool (Eludril Perio®) 1 bain de bouche 4x/j
  - > Esoméprazole (Inexium®) 10mg 1 sachet le soir
  - > Amoxicilline – acide clavulanique (Augmentin®) 1 dose poids 3x/j
  - > Sulfaméthoxazole - Triméthoprim (Bactrim®) 10mL lundi – mercredi – vendredi
  - > Clonazepam (Rivotril®) 1 goutte 2x/j
  - > Paracétamol (Doliprane®) 1 dose poids toutes les 6h (si douleurs)
  - > Tramadol (Contramal®) 6 gouttes 3x/j (si douleurs malgré Doliprane®)
  - > Bicarbonate de sodium 1,4% 1 bain de bouche 4x/jour
  - > Macrogol (Forlax®) 4g 1 à 2 sachets en une prise, pour obtenir des selles normales
- QSP 1 mois  
(Annexe 4)

L'ordonnance de sortie d'hospitalisation comporte un traitement anti-infectieux, un traitement antalgique, ainsi qu'un traitement des mucites. On retrouve également un traitement pour limiter les effets indésirables digestifs, la constipation et l'acidité gastrique, ainsi que le Rivotril® pour limiter un effet indésirable lié à la chimiothérapie cytotoxique.

#### *1.1.1.1 Le traitement anti-infectieux*

Le traitement anti-infectieux inclut un traitement antibiotique (Augmentin® et Bactrim®), et un traitement antifongique (Fungizone®).

> Amoxicilline – acide clavulanique (Augmentin®) 1 dose poids 3x/j

La présentation est une poudre pour suspension buvable à 100 mg/ 12,5 mg/mL, indiqué dans le traitement des infections invasives à germes sensibles des adultes et des enfants, à la dose de 80 mg/ 10 mg/kg/jour en 3 prises. La prise est conseillée en début de repas, afin de réduire l'intolérance gastro-intestinale (nausées et diarrhées fréquemment retrouvées) et d'améliorer l'absorption de l'antibiotique.

Il est nécessaire de reconstituer la poudre, pour ce faire, agiter le flacon afin de détacher la poudre et ajouter de l'eau jusqu'à la limite présente sur le flacon. Après reconstitution, le flacon se conserve une semaine au réfrigérateur (température comprise entre +2°C et +8°C). Avant chaque administration, il est nécessaire d'agiter le flacon et d'utiliser la seringue graduée en fonction du poids.

> Sulfaméthoxazole - Triméthoprim (Bactrim®) 10 mL lundi – mercredi – vendredi

La suspension buvable contient du sulfaméthoxazole (200 mg), et du triméthoprim (40 mg), par cuillère mesure de 5 mL, possédant une activité antibactérienne et antiparasitaire, utilisée dans le cadre de la prévention des infections à *Pneumocystis jiroveci* chez l'immunodéprimé. La posologie utilisée en pédiatrie dans cette indication est de 25 mg/kg/j en une prise par jour, et trois prises par semaine. Cela correspond pour cet enfant à 10 mL le lundi, le mercredi et le vendredi, soit 2 cuillères-mesure de 5 mL. L'administration doit être réalisée de préférence pendant le repas.

L'utilisation de Bactrim® est contre-indiquée lors de l'utilisation de méthotrexate.

Un risque de photosensibilisation existe lors de la prise de Bactrim®, il convient de préciser lors de la délivrance, d'éviter l'exposition au soleil et d'utiliser une protection solaire et vestimentaire adéquate.

> Amphotéricine B (Fungizone®) 2,5 mL 3x/jour

La suspension buvable contient 100 mg d'amphotéricine B par mL, elle est indiquée dans la prévention et le traitement des candidoses chez les sujets immunodéprimés, notamment soumis à une chimiothérapie cytotoxique. La dose est de 50 mg/kg/jour, soit une dose de 1 mL pour 2 kg par jour, à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes. Cela représente bien, une dose de 2,5 mL 3x/jour pour cet enfant de 16,5 kg. L'administration doit être réalisée de préférence en dehors des repas, la suspension buvable peut être utilisée en bain de bouche avant d'être déglutie.

*1.1.1.2 Le traitement antalgique*

Le traitement de la douleur contient le Doliprane® (antalgique de palier I) et le Contramal® (antalgique de palier II). La prescription précise que le traitement ne doit être administré que si nécessaire, en cas de douleurs. En première intention, le Doliprane® est utilisé, et lorsque la douleur n'est pas suffisamment soulagée, le Contramal®.

> Paracétamol (Doliprane®) 1 dose poids toutes les 6h (si douleurs)

Le Doliprane® se présente sous forme de suspension buvable contenant 2,4% de paracétamol. Il est indiqué dans le traitement des états fébriles et/ou des douleurs d'intensité légère à modérée, à la dose de 60 mg/kg/j. La pipette poids présente dans le conditionnement facilite l'administration, deux prises doivent être espacées de 4 à 6 heures. La suspension peut être prise pure, ou diluée dans une petite quantité de liquide.

> Tramadol (Contramal®) 6 gouttes 3x/j (si douleurs malgré Doliprane®)

La solution buvable de Contramal® contient 100 mg/mL de tramadol, antalgique de palier II, utilisé dans le traitement des douleurs modérées à intenses. La posologie habituelle est de 1 mg/kg par prise, à renouveler si nécessaire 3 à 4 fois par jour, en respectant un intervalle de 6 heures avec deux prises. La solution est administrée sous forme de gouttes buvables, qui peuvent être prises avec une petite quantité de liquide (eau, lait, jus de fruit...) ou sur un morceau de sucre.

### 1.1.1.3 La prévention et le traitement des mucites

Le traitement de la mucite comporte l'emploi de deux bains de bouche, l'Eludril Perio® et un bain de bouche au bicarbonate de sodium. La prise en charge de la mucite sera détaillée dans l'analyse de l'ordonnance n°3.

#### > Chlorhexidine sans alcool (Eludril Perio®) 1 bain de bouche 4x/j

L'Eludril Perio® est une solution pour bain de bouche à 0,2% de Chlorhexidine prête à l'emploi, utilisé dans le traitement d'appoint des affections parodontales.

#### > Bicarbonate de sodium 1,4% 1 bain de bouche 4x/jour

### 1.1.1.4 La prise en charge des troubles digestifs

La prise en charge des troubles digestifs comporte la prise en charge de la constipation, par l'emploi de Forlax®, ainsi que la prise en charge de l'acidité gastrique par l'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons, l'Inexium®. Le traitement des troubles digestifs doit être associé à des mesures hygiéno-diététiques adaptées.

#### > Macrogol (Forlax®) 4 g 1 à 2 sachets en une prise, pour obtenir des selles normales

Le Forlax Enfant® se présente sous forme de poudre pour solution buvable, contenant 4 g de Macrogol 4000 par sachet. Il est utilisé dans le traitement symptomatique de la constipation chez l'enfant à partir de 6 mois. Pour un enfant âgé de 3 ans, la posologie est de 1 à 2 sachets par jour, à adapter afin d'obtenir des selles normales. Un sachet doit être dissous dans 50 mL d'eau, à prendre de préférence le matin. L'effet de FORLAX® se manifeste dans les 24 à 48 heures suivant la prise.

#### > Esoméprazole (Inexium®) 10 mg 1 sachet le soir

L'Inexium® existe sous forme de granulés gastro-résistants dosés à 10 mg d'ésoméprazole, pour suspension buvable. Il est indiqué dans le cas d'oesophagite érosive ou de reflux gastro-oesophagien, notamment d'origine iatrogène. La dose recommandée est de 1 mg/kg/j, pour un enfant > 1 an (poids > 10kg) cela représente un 1 sachet de 10 mg par jour. Le sachet doit être dissous dans 15 mL d'eau, l'ensemble des granulés doit être dispersé, il est nécessaire de bien remuer avant l'administration.

### 1.1.1.5 La prise en charge des effets indésirables liés à la chimiothérapie

#### > Clonazepam (Rivotril®) 1 goutte 2x/j

La vincristine est à l'origine de douleurs neuropathiques. Lorsque la chimiothérapie cytotoxique contient de la vincristine, un traitement par Rivotril® est donc mis en place afin de diminuer ces douleurs. La solution buvable de Rivotril® contient 0,1 mg de clonazépan par goutte, la posologie est de 0,05 à 0,1 mg/kg/j à adapter selon l'efficacité et la sensibilité de l'enfant. Les gouttes sont à administrer pures (à l'aide d'une cuillère) ou diluées (dans de l'eau, du thé, ou un jus de fruit) à l'enfant. Une somnolence et une hypotonie musculaire sont possibles, chez le jeune enfant, le Rivotril® peut également induire une augmentation de la sécrétion de salive et des sécrétions bronchiques.

L'ensemble des médicaments de l'ordonnance sont détaillés aux parents, les posologies sont notées sur les boîtes. Afin de faciliter la prise, un plan de prise, décrit en figure 18, peut également être réalisé par le pharmacien.

 <h2>Plan de prise conseillé</h2>				
Médicaments	Matin 	Midi 	Soir 	Coucher 
AUGMENTIN	1 dose poids (au repas)	1 dose poids (au repas)	1 dose poids (au repas)	
BACTRIM	10mL (2 cuillères-mesure) le lundi, le mercredi, le vendredi (au repas)			
FUNGIZONE	2,5mL (en dehors des repas)	2,5mL (en dehors des repas)	2,5mL (en dehors des repas)	
DOLIPRANE	1 dose poids toutes les 6 heures (si douleurs)			
CONTRAMAL	6 gouttes 3x/j (si douleurs non soulagées par DOLIPRANE)			
ELUDRIL PERIO	1 bain de bouche (après brossage de dents)	1 bain de bouche (après brossage de dents)	1 bain de bouche (après brossage de dents)	1 bain de bouche (après brossage de dents)
Bicarbonate de sodium	1 bain de bouche (après brossage de dents)	1 bain de bouche (après brossage de dents)	1 bain de bouche (après brossage de dents)	1 bain de bouche (après brossage de dents)
FORLAX	1 à 2 sachets			
INEXIUM			1 sachet	
RIVOTRIL	1 goutte			1 goutte

Figure 18 : Plan de prise conseillé associé à la délivrance de l'ordonnance 1

## 1.1.2 Ordonnance de chimiothérapie orale : le Xaluprine®

Prescripteur : IHN du service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'Enfant de Nancy

Patient : Fille de 5 mois – 5,7 kg

Prescription :

- > Adrigyl® 4 gouttes/j
  - > Bactrim® 3 mL lundi – mercredi – vendredi
  - > Zovirax® 2,5 mL 3x/j
  - > Vfend® 50 mg 2x/j
  - > Bain de bouche au bicarbonate de sodium 4x/j
  - > Xaluprine® 5 mg/j soit 0,25 mL/j
- QSP 4 jours  
(Annexe 5)

L'ordonnance comporte une chimiothérapie orale, associée à une prise en charge anti-infectieuse. Elle comporte également un bain de bouche et une supplémentation vitaminique.

### 1.1.2.1 La chimiothérapie orale : le Xaluprine®

> Xaluprine® 5 mg/j soit 0,25 mL/j

Le Xaluprine® est une suspension orale à 20 mg/mL de mercaptopurine, chimiothérapie cytotoxique appartenant à la famille des analogues des purines. Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière réservée à certains spécialistes en hématologie et médecins compétents en maladies du sang, et à surveillance particulière pendant le traitement (87).

Il est indiqué dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques chez les adultes, les adolescents et les enfants. La posologie est adaptée selon le patient et le protocole de traitement utilisé.

Avant l'administration, il est nécessaire d'agiter le flacon pendant 30 secondes afin de redisperser la suspension buvable. Le conditionnement contient deux seringues graduées, l'une de 1 mL, l'autre de 5 mL. Dans ce cas, il faut utiliser la seringue de 1 mL (couleur violette), afin de prélever 0,25 mL de la suspension (figure 19). L'administration de Xaluprine® doit être effectuée le soir, et suivie par la prise d'un verre d'eau pour éviter que le produit ne reste dans la bouche. Il peut être pris à jeun ou au cours du repas, mais il est nécessaire de conserver le même mode d'administration chaque jour. En revanche, aucun produit laitier ne doit être pris dans l'heure avant ou 2 heures après la prise du médicament.

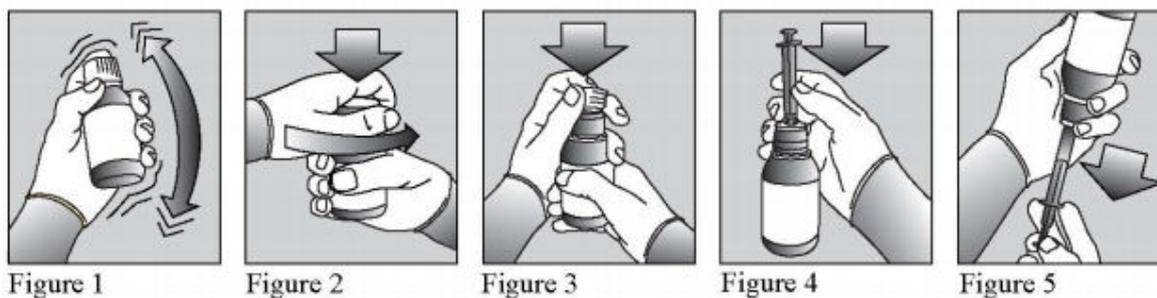


Figure 19 : Instruction pour la prise de Xaluprine® issue des RCP du produit

Lors de la manipulation, des précautions sont nécessaires, notamment un lavage des mains avant et après l'administration, ainsi que le port de gants à usage unique. La manipulation ne doit pas être effectuée par une femme enceinte, ou allaitante. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, il est nécessaire de rincer abondamment à l'eau savonneuse.

La conservation de la suspension buvable est de 56 jours après ouverture à une température ne dépassant pas 25°C, dans une armoire fermée, hors de portée des enfants.

Le pharmacien doit également rappeler la nécessité, au moment de la délivrance, de suivre les consignes concernant la surveillance hématologique. La prise de Xaluprine® est également susceptible de provoquer des hypoglycémies chez l'enfant, une surveillance de la glycémie et un rappel des signes d'hypoglycémie (pâleur, nausées, fatigue, transpiration, tremblement, malaise) sont à effectuer (88).

#### 1.1.2.2 Le traitement anti-infectieux

Le traitement anti-infectieux comporte un antibiotique (Bactrim®), un antiviral (Zovirax®) ainsi qu'un antifongique (Vfend®).

##### > Bactrim® 3 mL lundi – mercredi – vendredi

La suspension buvable est prête à l'emploi et afin de faciliter l'administration de 3 mL, la mise à disposition d'une seringue graduée de 3 mL est souhaitable.

##### > Zovirax® 2,5 mL 3x/j

Le Zovirax® se présente sous forme d'une suspension buvable contenant 200 mg d'aciclovir par cuillère mesure de 5 mL, il est utilisé en prévention des infections à Herpès Simplex Virus (HSV) chez les patients immunodéprimés ou en traitement dans le cas d'infections cutanées ou muqueuses à HSV. La posologie est dans ce cas de 2,5 mL (½ cuillère mesure), trois fois par jour. Des troubles digestifs sont possibles (diarrhées) lors de la prise de Zovirax®.

##### > Vfend® 50 mg 2x/j

La présentation est une poudre pour suspension buvable, contenant 40 mg/mL de voriconazole. Le Vfend® est indiqué dans le traitement des aspergilloses, des candidémies chez les patients neutropéniques ou dans toutes infections évolutives menaçant le pronostic

vital. Il est également utilisé en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à haut risque, chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans.

La dose d'entretien par voie orale chez l'enfant est de 9 mg/kg, deux fois par jour. Il est recommandé d'initier le traitement par voie intraveineuse, puis d'effectuer un relais *per os* lors d'une amélioration clinique. Dans ce cas, l'utilisation est « hors AMM » à la dose 50 mg (1,25 mL) deux fois par jour.

Afin de reconstituer la poudre avant la première administration, il est nécessaire de libérer la poudre. A l'aide du gobelet doseur, il faut ajouter 2x 23 mL, puis agiter pendant 1 minute, pour s'assurer de l'homogénéité de la suspension buvable. La mise en place de l'adaptateur sur le goulot du flacon, facilite le prélèvement de la suspension à l'aide de la seringue.

La prise doit être effectuée en dehors des repas, une heure avant, ou deux heures après la prise alimentaire.

La conservation de la poudre avant reconstitution doit être entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur), une fois reconstituée la suspension buvable se conserve 14 jours (noter la date de reconstitution sur le flacon) à une température ne dépassant pas 30°C.

Le Vfend® entraîne une photosensibilisation plus importante dans la population pédiatrique, des recommandations concernant la protection solaire sont donc nécessaires. De même, une augmentation du taux d'enzymes hépatiques est plus fréquente chez l'enfant, une surveillance étroite doit être effectuée.

#### *1.1.2.3 Le traitement et la prévention des mucites*

La prise en charge de la mucite sera détaillée dans l'analyse de l'ordonnance n°3.

> Bain de bouche au bicarbonate de sodium 4x/jour

#### *1.1.2.4 La complémentation vitaminique*

> Adrigyl® 4 gouttes/j

Il s'agit d'une solution buvable en gouttes de cholécalciférol (vitamine D3) à 10 000 UI/mL (10 mL = 300 gouttes), utilisée dans le traitement et/ou la prophylaxie de la carence en vitamine D. La posologie chez l'enfant en cas d'exposition insuffisante au soleil, de la naissance à 24 mois, est de 2 à 5 gouttes/j selon le type de lait utilisé. Dans ce cas, la posologie est de 4 gouttes/jour. La prise est possible dans une cuillère à café (pur ou mélangé dans un aliment liquide ou semi-liquide). Il faut éviter l'administration dans le biberon d'eau ou de lait, le produit se dépose sur la paroi.

Au moment de la délivrance, le pharmacien d'officine doit également mentionner l'importance de l'observance. Il est nécessaire de rappeler qu'en cas de problème au cours de la prise du traitement (oubli de prise, prise accidentelle), il faut immédiatement prendre contact avec le service hospitalier en charge de l'enfant.

Le pharmacien peut mettre à disposition des parents, des fiches rappelant l'ensemble des précautions nécessaires lors de l'administration d'un médicament de chimiothérapie à son enfant.

Un exemple de fiche (représenté par la figure 20) est présenté en Annexe 6.

**DONNER UN TRAITEMENT DE CHIMIOTHÉRAPIE  
À MON ENFANT, À DOMICILE**

*Fiche d'information à lire avant l'administration de médicaments de chimiothérapie à votre enfant*

**Qu'est ce que la chimiothérapie ?**  
La chimiothérapie détruit les cellules cancéreuses et les empêche de se développer. La chimiothérapie a également un effet sur les cellules saines du corps, ce qui implique **une grande précaution** lors de la manipulation de médicaments de chimiothérapie.

Certaines chimiothérapies sont administrées par voie veineuse à l'hôpital, et d'autres peuvent être prises par voie orale à domicile.

**Où ranger les médicaments de chimiothérapie orale ?**  
Ils peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, ou encore de suspension buvable. Il est dans tous les cas nécessaire de conserver le médicament dans son **conditionnement d'origine** :

- hors de portée des enfants, et des animaux dans un endroit fermé à clé
- dans un **endroit frais, sec et à l'abri de la lumière** (éviter le rangement dans la salle de bain ou la cuisine)
- à **ranger immédiatement après chaque utilisation.**

**Précautions à prendre lors de la manipulation :**

**Les femmes enceintes et allaitantes ne doivent pas manipuler des médicaments de chimiothérapie.**

Il est nécessaire de se laver les mains avant et après la manipulation des médicaments. Il convient également de porter :

- des **gants** lors de la manipulation de médicaments de chimiothérapie (comprimés, gélules, ou liquide)
- un **masque**, lorsqu'il est nécessaire de couper les comprimés ou d'ouvrir les gélules
- une **blouse**, lors de la manipulation d'une préparation liquide afin d'éviter toute éclaboussure.

*Les gants et les masques sont disponibles en pharmacie de ville.*

La manipulation doit se faire sur une **surface stable et propre**, hors des courants d'air. Il faut éviter de manipuler les médicaments de chimiothérapie sur une surface destinée à la préparation alimentaire.

A la fin de la manipulation, il est nécessaire de nettoyer la surface et les ustensiles utilisés, de jeter les gants et de soigneusement se laver les mains.




En cas de contact avec la peau, nettoyer longuement avec de l'eau savonneuse, et rincer pendant une dizaine de minutes, si des rougeurs ou des démangeaisons apparaissent, contacter le médecin.

**Comment administrer les médicaments de chimiothérapie ?**  
Il est nécessaire de **respecter la prescription médicale** (nombre de prises, doses...), et de lire attentivement les fiches d'informations remises par les professionnels de santé. Il est possible de noter sur un calendrier la prise des médicaments, afin d'améliorer le suivi du traitement. Il ne faut pas interrompre le traitement sans avis médical. Il est également nécessaire de :

- Ne pas donner d'autres traitements à votre enfant que ceux prescrits par les médecins
- D'éviter certains aliments pour ne pas interférer avec le traitement, notamment le jus de pamplemousse.

**En cas d'oubli, de donner le traitement à votre enfant :**  
**Contactez immédiatement le médecin**, et suivez les instructions données.

**Précaution à prendre avec les déchets physiologiques de l'enfant (vomissements, selles, urines) :**  
Dans les 3 à 4 jours après la prise d'un médicament de chimiothérapie (par voie orale ou veineuse), les vomissements, les selles et les urines contiennent des **résidus de médicaments**, il s'agit de l'élimination progressive de la chimiothérapie du corps de l'enfant. Il convient donc de prendre des précautions pour le nettoyage de la maison et du linge (draps, vêtements, serviettes...), et notamment de nettoyer immédiatement toutes surfaces souillées et laver le linge contaminé en machine, séparément, à deux reprises.  
**Il faut éviter qu'un membre de la famille entre en contact avec les résidus de chimiothérapie.**

Lorsque l'enfant va aux toilettes, s'assurer qu'il ferme le couvercle et qu'il tire la chasse à deux reprises. Pour les enfants en bas-âge, il convient d'utiliser des gants au moment de changer les couches, les jeter dans une poubelle spécifique scellée et se laver les mains.

**Hygiène à la maison :**  
La maison doit être maintenue aussi propre que possible et aérer quotidiennement. Les vêtements doivent être changés tous les jours, tout comme les draps et les serviettes de toilette, 1 à 2 fois par semaine, et lavés minutieusement lorsqu'ils sont salis notamment par les liquides physiologiques. La toilette de l'enfant doit être quotidienne, en utilisant un linge de toilette qui lui est propre. Le doudou doit être lavé aussi souvent que nécessaire, et la tétine doit être stérilisé quotidiennement.

Document réalisé à partir : <http://www.aboukidthealth.ca/>  
La société canadienne du cancer  
La fiche « La chimiothérapie par voie orale à la maison » élaboré par le Centre Léonard de Vinci  
L'Institut National du Cancer

Figure 20 : Fiche « Donner un traitement de chimiothérapie à mon enfant, à domicile » à mettre à disposition des pharmaciens pour les parents au moment de la délivrance de médicaments de chimiothérapie (89)

### 1.1.3 Ordonnance de prise en charge d'une mucite

Prescripteur : IHN du service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'Enfant de Nancy

Patient : Garçon de 6 ans– 26 kg

Prescription :

> Aciclovir (suspension buvable) 10 mL – 5 mL – 10 mL

> Fungizone® (suspension buvable) 5 mL 3x/j

> Eludril® pour bain de bouche 4x/j

> Sodium bicarbonate 1,4% bain de bouche 4x/j

> Eryfluid® application cutanée 2x/j

QSP 2 semaines

(Annexe 7)

L'ordonnance comprend deux bains de bouche, ainsi qu'un traitement antiviral et antifongique, pouvant être utilisés dans le cas d'une mucite associée à une sur-infection. On retrouve également l'Eryfluid® en application cutanée.

> Eryfluid® application cutanée 2x/j

L'Eryfluid® est une lotion d'érythromycine, utilisée dans le traitement de l'acné, pour les formes inflammatoires papulo-pustuleuses, notamment d'origine iatrogène. Après nettoyage de la peau, la lotion peut être appliquée deux fois par jour sur les lésions.

Le traitement de la mucite buccale repose sur le traitement de la douleur, ainsi qu'un traitement local comportant différents bains de bouche associés à une alimentation adaptée.

> Aciclovir (suspension buvable) 10 mL – 5 mL – 10 mL

La suspension buvable Zovirax® contient 200 mg d'aciclovir par cuillère mesure de 5 mL, elle est utilisée dans le traitement des infections muqueuses liées à Herpès Simplex virus (HSV), à la posologie de 5 cuillères-mesure de 5 mL par jour. Dans ce cas, cela représente 10 mL (2 cuillères-mesure) le matin et le soir et 5 mL (1 cuillère-mesure) le midi. La suspension buvable est prête à l'emploi.

> Fungizone® (suspension buvable) 5 mL 3x/j

La suspension buvable contient 100 mg d'amphotéricine B par mL, elle est indiquée, dans ce cas, dans le traitement des candidoses chez un sujet immunodéprimé. La dose est de 1 mL/2 kg par jour, à répartir en 2 à 3 prises quotidienne, pour cet enfant 5 mL matin, midi et soir, en dehors des repas. Il est possible d'utiliser la pipette doseuse de 1 mL présente dans le conditionnement. La suspension buvable, également prête à l'emploi, est à utiliser en bain de bouche avant d'être déglutie.

> Eludril® pour bain de bouche 4x/j

L'Eludril® est une solution pour bain de bouche contenant 0,5 mL de chlorhexidine et 0,5g de chlorobutanol pour 100 mL, utilisée en traitement antiseptique local d'appoint des affections de la cavité buccale. Le bain de bouche est utilisable chez l'enfant à partir de 6 ans, à la dose de 10 mL diluée à l'aide du gobelet doseur, jusqu'à la limite supérieure du gobelet avec de l'eau tiède, à réaliser 4 fois par jour. Le bain de bouche ne doit pas être avalé.

Ce bain de bouche contient de l'alcool, il peut être nécessaire de confirmer auprès du médecin la prescription. Il existe Eludril Perio®, une solution pour bain de bouche à 0,2% de chlorhexidine prête à l'emploi et sans alcool, utilisée dans le traitement d'appoint des affections parodontales.

> Sodium bicarbonate 1,4% bain de bouche 4x/j

Il est possible de délivrer un flacon de bicarbonate de sodium 1,4% pour usage IV (remboursé), ou le bicarbonate de sodium Fresenius® 1,4% pour bain de bouche, en flacon de 500mL (non remboursé).

Le bicarbonate de sodium est utilisé dans le cas de mucites, afin de dissoudre le mucus et les débris, pour une action nettoyante et hydratante. Il permet également d'augmenter le pH de la cavité buccale afin d'éviter le développement d'infection fongique.

La réalisation des soins de la bouche apporte une hygiène et un confort à l'enfant en cas de mucites. Dans le cas de jeunes enfants, incapables de réaliser un bain de bouche, on peut utiliser une compresse que l'on imbibe de la solution, enroulée autour du doigt ou d'un coton tige, afin de tamponner l'intérieur de la cavité buccale de l'enfant. On réalise un nettoyage en douceur du fond de la bouche vers l'avant, sans oublier les dents, le palais, l'intérieur des joues et la langue.

Lorsque l'âge de l'enfant le permet, le brossage de dents est nécessaire après chaque repas, il est réalisé à l'aide d'une brosse à dent souple, humidifiée et d'un dentifrice doux et fluoré. Il est nécessaire de rappeler aux parents, qu'en cas de thrombopénie sévère, le brossage de dents est déconseillé. Les bains de bouche sont réalisés après le brossage des dents, quatre fois par jour (90).

La prise en charge d'une mucite doit être accompagnée d'une alimentation adaptée, afin de permettre à l'enfant de continuer à boire et manger sans difficultés, afin d'éviter dénutrition et déshydratation. L'ensemble des conseils alimentaires sera détaillé dans la partie suivante.

### 1.1.4 Ordonnance d'exception de Zophren® pour la prise en charge des vomissements chimio-induits

Les médicaments dits d'exception pour être remboursés et pris en charge doivent être prescrits sur une « ordonnance de médicaments ou de produits de prestations d'exception », conforme au modèle Cerfa 12708\*02, comportant 4 volets (volet n°1 pour l'assuré, n°2 et 3 pour le remboursement et le contrôle médical, n°4 pour le pharmacien) (91).

Prescripteur : IHN du service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'Enfant de Nancy

Patient : Garçon de 6 ans– 26 kg

Prescription :

> Zophren® lyoc 4mg 2x/j si vomissements

Pendant 7 jours

(Annexe 8)

Le Zophren® est un médicament d'exception ouvrant droit à la prise en charge notamment dans l'indication de la prévention et du traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte et l'enfant. Le Zophren® Lyoc contenant 4 mg d'ondansétron peut être utilisé dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique, chez l'enfant à partir de 6 mois.

Le traitement est débuté par voie intraveineuse, avant le début de la chimiothérapie. Le relais par voie orale peut commencer 12 heures plus tard et être continué pendant 5 jours, à la dose de 2 mg (en suspension buvable) toutes les 12 heures pour les enfants de poids inférieur ou égal à 10kg et de 4 mg (forme suspension buvable, lyoc ou comprimé selon l'âge) toutes les 12 heures, lorsque le poids excède les 10 kg. Dans ce cas, l'enfant pèse 26 kg, la posologie est donc de 4 mg deux fois par jour (toutes les 12 heures) en cas de vomissements.

Lors de l'administration, le feuillet de protection de la plaquette doit être retiré avant de repousser le lyophilisat oral en dehors de l'alvéole. La forme lyoc peut être administrée sans eau, en le plaçant directement sur le dessus de la langue où il se dissout en quelques secondes, ou après dissolution dans une petite quantité d'eau.

Le traitement par Zophren® peut induire une constipation, une surveillance du transit est donc nécessaire. Toutes manifestations cutanées (notamment développement de bulles et décollement de la peau) liées à la prise de Zophren® imposent l'arrêt du traitement (risque de nécrolyse épidermique toxique). La fonction hépatique doit être suivie dans le cas de la population pédiatrique, par un bilan hépatique régulier.

Au moment de la délivrance, le pharmacien peut également rappeler des conseils hygiéno-diététiques, liés à la prise alimentaire en cas de vomissements chimio-induits.

## **1.2 Particularités des hors – AMM**

### **1.2.1 La demande d'autorisation de mise sur le marché**

Le développement du médicament, passe de la découverte de la molécule active à sa commercialisation. Les recherches se déroulent pendant 10 à 15 ans, afin de réaliser les tests précliniques, les essais cliniques, et enfin le développement industriel. Chaque étape est encadrée par la loi et aboutit à la constitution du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) que doit déposer l'entreprise, à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). L'AMM comporte également les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), ainsi que la notice destinée aux patients. L'ANSM procède alors à l'évaluation de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité du médicament, et délivre les AMM après avis de ses différentes commissions.

Afin d'être commercialisé, un médicament doit donc bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché. L'AMM peut être délivrée par les autorités européennes (après avis de l'EMA) ou nationales (ANSM).

L'AMM peut être retirée dans différentes situations, notamment lorsqu'une nocivité est mise en évidence dans les conditions normales d'emploi du médicament. Mais également, lorsque l'absence d'efficacité thérapeutique est rapportée.

Lorsque le brevet du médicament expire, après 20 ans d'existence, le médicament peut être génériqué (92).

### **1.2.2 Les essais cliniques en pédiatrie**

La pédiatrie se définit par la période de la naissance à 18 ans, elle englobe donc les nourrissons, les enfants et les adolescents, dont les caractéristiques pharmacologiques évoluent tout au long de la croissance.

Les essais cliniques sont plus complexes à réaliser chez l'enfant, du fait notamment des contraintes plus nombreuses imposées par les comités d'éthiques en pédiatrie. Les essais cliniques sont également plus coûteux, comparés aux essais cliniques organisés chez l'adulte, les problèmes de galéniques mais également de population cible, sont autant de raisons qui expliquent le nombre moins important d'essais cliniques réalisés par les industriels chez l'enfant. L'une des particularités des essais cliniques en pédiatrie est la nécessité d'obtenir le consentement du représentant légal, ainsi que la recherche d'adhésion de l'enfant. Pour cela, une information claire et adaptée au niveau de compréhension de l'enfant doit être donnée.

Les essais thérapeutiques effectués sont différents comparés à la population adulte, la place du placebo est beaucoup plus rare et n'existe pas en comparaison avec une chimiothérapie. Le placebo ne peut pas être utilisé en remplacement d'un traitement efficace pour une pathologie considérée comme grave, pouvant menacer le pronostic vital de l'enfant. Le placebo n'est

utilisé qu'en l'absence d'un traitement efficace et que l'effet placebo sera sans danger. Les études effectuées sont des études de supériorité ou des études de non-infériorité. Dans ces deux cas, le choix du médicament de référence est important. Il doit représenter le traitement standard dans la pathologie indiquée, dans le cas de la pédiatrie, un médicament sans AMM peut être utilisé (93).

### **1.2.3 Le défaut des AMM en pédiatrie**

Le manque de recherche pharmacologique chez l'enfant, conduit à un défaut des AMM en pédiatrie aboutissant à l'augmentation des prescriptions hors-AMM, comme le montre une étude réalisée en 2011.

#### *1.2.3.1 Enquête de terrain sur la prescription hors-AMM en pédiatrie*

Une enquête menée dans le sud de la France, de mars à juillet 2011, a conclu que durant cette période, 37,6% des enfants de moins de 16 ans ont été exposés à la prescription d'un médicament hors-AMM, chiffre en baisse depuis les années 2000. L'étude a également conclu à l'absence d'augmentation des effets indésirables associés à la prescription hors-AMM.

La prescription hors-AMM est liée à l'absence d'indication chez l'enfant dans 56% des cas, à un dosage inférieur (26% des cas), ou supérieur (dans 20% des cas). Cela peut également provenir du non-respect de l'âge présent dans l'indication, de la voie d'administration (notamment pour les vaccins) ou d'une contre-indication. Les classes pharmacologiques les plus concernées sont les décongestionnants nasaux, les anti-histaminiques H1, ainsi que les corticoïdes (94).

### **1.2.4 La législation française et européenne**

#### *1.2.4.1 Législation relative aux prescriptions hors AMM*

La loi N°2011-2012 du 29 décembre 2011 est la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, les articles 18 et 31 concernent plus particulièrement la prescription hors-AMM, et le développement des RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation) et ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation) qui sécurisent l'utilisation des médicaments prescrits en dehors des indications fixées par l'AMM (95).

#### *1.2.4.2 Législation relative aux essais cliniques en pédiatrie*

L'ANSM s'est engagée à améliorer la prise en charge thérapeutique des enfants, notamment par la mise en place des Plans d'Investigations Pédiatriques (PIP), la promotion des essais cliniques en pédiatrie, le soutien du développement de médicament adapté à l'usage pédiatrique, et l'évaluation des demandes d'AMM.

En France, la loi Huriet-Sérusclat N°88-1138 du 20 décembre 1988 est la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, elle établit notamment les principes d'étude dans la population pédiatrique. Au niveau européen, des directives ont également été mises en place afin d'harmoniser la recherche biomédicale chez l'homme, entre les différents pays de la communauté européenne.

Le 26 janvier 2007, le Règlement européen (N°1901/2006) est mis en place afin de développer la recherche dans le domaine des médicaments pédiatriques, il impose aux industries pharmaceutiques pour chaque demande d'AMM, ou de modification d'AMM de réaliser un plan d'investigation pédiatrique (PIP). En contrepartie, la durée de protection du brevet peut être prorogée de 6 mois.

Ce règlement a pour but d'améliorer l'accès aux nouveaux médicaments de la population pédiatrique, mais également d'assurer la qualité de la recherche dans le cadre des autorisations de mise sur le marché pour les enfants, par la mise en place des plans d'investigations pédiatriques. Le règlement Européen va améliorer la mise à disposition d'information sur le développement de médicaments en pédiatrie, par la mise en place de base de données européennes sur les essais cliniques et les médicaments autorisés en pédiatrie en Europe (96).

### **1.2.5 Les Plans d'Investigations Pédiatriques (PIP)**

Le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) est composé d'un ensemble de documents regroupant des données administratives et médicales, concernant les mesures pharmaceutiques d'élaboration des essais précliniques et cliniques, à réaliser dans le but de développer le produit dans la population pédiatrique.

Des dérogations existent, dans le cas où le développement du médicament n'a pas d'intérêt dans la population pédiatrique. Les médicaments génériques, les médicaments homéopathiques, les médicaments à base de plantes et les médicaments d'usage médical bien établi sont exclus du champ d'application pour la mise en place d'un PIP, dans ces cas, la procédure d'enregistrement est simplifiée.

Le règlement Européen permet également d'éviter la réalisation d'essais cliniques non nécessaires chez les enfants, et de ne pas retarder les autorisations de mises sur le marché du médicament pour la population adulte (93,96).

### **1.2.6 Etat des lieux suite à la mise en place des PIP**

L'Académie Nationale de Pharmacie a établi un état des lieux en 2012 du règlement n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil de l'Union Européenne, qui est entré en vigueur le 26 janvier 2007. En cinq ans, 1600 PIP ont été déposés et 1200 sont validés par le comité pédiatrique.

On peut conclure à une difficulté de mise en œuvre, notamment liée à la complexité du règlement, malgré cela, les résultats rapportés sont considérés comme encourageants. Les essais cliniques en pédiatrie enregistrés ont augmenté, mais il reste nécessaire de faciliter les procédures établies entre les firmes et les autorités.

Les recommandations de l'Académie Nationale de Pharmacie précisent que le but final est de limiter l'usage des médicaments hors-AMM chez l'enfant, notamment en collectant les données scientifiques disponibles et en favorisant le développement de nouveaux médicaments et surtout de nouvelles formes galéniques chez l'enfant. Pour cela, l'EMA publie une liste d'une cinquantaine de spécialités à adapter en priorité à l'usage pédiatrique, en fonction de leur utilisation hors-AMM (97).

Le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie mentionne également qu'il est nécessaire de développer les ATU et RTU. En cas de prescription hors AMM, le prescripteur doit porter sur l'ordonnance la mention « hors AMM » et informer le patient de l'absence d'autorisation pour l'utilisation du médicament dans sa situation. Un suivi des patients soumis à une prescription hors-AMM doit être réalisé afin de pouvoir analyser le développement éventuel d'effets indésirables (98).

## 2 CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES POUR UN ENFANT ATTEINT DE CANCER

### 2.1 Conseils concernant l'alimentation

*Dois-je adapter l'alimentation de mon enfant ?*

Le conseil du pharmacien porte également sur les mesures hygiéno-diététiques et notamment l'alimentation à adopter dans différentes situations cliniques. Nous aborderons les conseils alimentaires liés à un traitement des nausées, vomissements, en cas de troubles intestinaux (constipation, et à l'inverse diarrhée), de mucite, et de neutropénie fébrile.

L'insuffisance d'apport alimentaire entraîne un amaigrissement, et peut aboutir à une dénutrition. En cas de dénutrition, le risque d'infections (notamment nosocomiales), de complications et de toxicités augmente, et l'efficacité des traitements à l'inverse diminue, du fait d'une moindre tolérance de l'organisme aux différentes thérapeutiques.

En cas de pathologie cancéreuse, les besoins énergétiques de l'organisme augmentent et les apports alimentaires tendent à diminuer. La maladie tout comme les traitements affectent l'état nutritionnel de l'enfant. L'alimentation doit être adaptée afin d'éviter la dénutrition (99).

Lorsque les conseils nutritionnels ne sont plus suffisants, il peut être nécessaire d'utiliser des compléments nutritionnels oraux, voire la mise en place d'une nutrition artificielle (entérale ou parentérale). En cas de système digestif fonctionnel, la nutrition entérale doit être préférée (100).

D'une manière générale, lors de la préparation d'un repas il convient d'adopter des mesures d'hygiène stricte (lavage des mains, du plan de travail et des ustensiles de cuisine). La conservation des denrées alimentaires doit respecter la chaîne du froid, et les dates de péremption doivent être respectées.

Il est conseillé de fractionner les repas, manger de manière régulière des plus petites quantités. Il faut favoriser les plats préférés de l'enfant, « les aliments plaisir », tout en respectant les conseils nutritionnels de l'équipe médicale et des diététiciennes (101).

#### **2.1.1 Dans le cas de nausées et vomissements**

Les nausées et vomissements sont notamment induits par les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie, mais ils peuvent également être liés au stress de l'hospitalisation et du changement des habitudes notamment alimentaire. Il est conseillé d'éloigner l'alimentation des séances de traitement et des prises médicamenteuses, lorsque cela est possible.

- > Les aliments préférés de l'enfant doivent être privilégiés, et ses envies alimentaires doivent être respectées, même si cela modifie les habitudes et les rythmes alimentaires.
- > Le repas doit être convivial, en privilégiant des assiettes colorées (par exemple des salades composées), afin d'éviter la perte d'appétit de l'enfant.
- > Il convient de ne pas laisser l'estomac vide, car la sensation de ventre vide augmente l'état nauséux. Il faut manger plusieurs fois dans la journée, en petite quantité. De même, il convient de boire régulièrement, par petite gorgée.
- > Lorsque les odeurs alimentaires sont à l'origine de nausées, il faut privilégier les aliments froids (sans odeurs). Certains modes de cuisson sans odeurs doivent être préférés, par exemple la cuisson vapeur, ou en papillote. Le repas doit être pris en dehors de la cuisine, où les odeurs alimentaires sont les plus fortes.
- > Les aliments doivent être cuits sans graisse, les graisses cuites restent longtemps dans l'estomac. Ainsi, il est préférable de les éviter, lorsque l'alimentation de l'enfant doit être enrichie en matières grasses, il est possible d'ajouter du beurre cru après la cuisson (102,103).

En cas de vomissements importants, il est conseillé de stopper les prises alimentaires, jusqu'à la fin des vomissements, puis de reprendre progressivement la boisson (par des petites quantités d'eau, de bouillon, de tisane), puis les aliments mous faciles à digérer (compotes, purée), avant de recommencer une alimentation solide (104).

### **2.1.2 Dans le cas de diarrhées**

La diarrhée peut être de cause multiple, iatrogène, liée au stress, aux modifications du rythme de vie. La diarrhée risque d'entraîner un état de déshydratation et de dénutrition, il est donc important de la traiter par les prises d'anti-diarrhéiques prescrites par le médecin et par le choix d'une nutrition adaptée.

- > Afin d'éviter la déshydratation et compenser les pertes d'eau, il est nécessaire de boire régulièrement des petites quantités de liquides, riches en sucres ou en sels minéraux. Citons par exemple, les eaux fortement minéralisées, les bouillons de légumes, les tisanes sucrées, et les boissons à base de cola sans gaz (faire disparaître les bulles en agitant la bouteille).
- > Il faut choisir les aliments ralentissant le transit intestinal : riz accompagné de son eau de cuisson, féculents (notamment la pomme de terre), purée de carottes, bananes mixées, compote de pommes, gelée de coings, ...
- > Et à l'inverse, il est conseillé d'éviter les aliments riches en fibres : les légumes et fruits crus, les légumes verts cuits (épinards, haricots verts...). Il est nécessaire de réduire la prise de légumes à l'origine de flatulence (pois, lentilles, choux, oignons...)

- > Les repas riches en graisses (fritures, charcuteries, sauces, mayonnaises) et copieux sont à éviter. Les aliments riches en graisses peuvent entraîner des difficultés de digestion.
- > Il convient de limiter les produits à base de lactose qui aggravent la diarrhée (il est préférable d'utiliser des laits et des yaourts sans lactose). Les fromages et les produits à fermentation sont à l'origine de ballonnements, qui peuvent accentuer la diarrhée.
- > Il faut préférer les biscottes et le pain blanc plutôt que les pains complets à base de céréales qui sont riches en fibres.
- > Les produits sans sucres et allégés, pouvant contenir du sorbitol connu pour ses effets laxatifs, sont à éviter (102,103).

### **2.1.3 Dans le cas de constipation**

La constipation peut être provoquée par différentes classes médicamenteuses utilisées dans le traitement du cancer chez l'enfant, notamment les traitements antalgiques et anti-émétiques. La sédentarité peut également aggraver le ralentissement du transit. Ces troubles peuvent être soulagés par la prise de médicaments laxatifs, et atténués par une prise alimentaire adaptée.

- > A l'inverse des conseils donnés dans le cas d'une diarrhée, il faut préférer les aliments riches en fibres, les fruits et les légumes crus, les pruneaux et les fruits secs, le pain et les céréales complètes, les légumes riches en fibres tels que les haricots.
- > Les aliments riches en eau sont à privilégier. Citons par exemple, les courgettes, les épinards hachés, les compotes de pommes et de pruneaux.
- > Il est nécessaire de boire suffisamment tout au long de la journée, notamment des jus de fruits (jus de pommes, jus de raisins, jus de pruneaux). Les fruits et les jus de fruits peuvent être notamment apportés au moment du petit déjeuner.
- > Les confiseries et pâtisseries riches en sucres doivent être réduites.
- > La pratique d'une activité physique régulière et adapté à l'enfant permet également de rétablir le transit dans le cas de constipation (102,103).

#### **2.1.4 Dans le cas de mucite**

Les mucites sont à l'origine d'un inconfort et d'une douleur importante pour l'enfant, pouvant entraîner des difficultés pour manger et boire. Les soins de la bouche doivent être réalisés quotidiennement, notamment brossage de dents et bains de bouche, afin de prévenir et de traiter le développement de mucites. L'alimentation doit également être adaptée afin de réduire la douleur au moment de la prise alimentaire.

> Il faut éviter les aliments acides à l'origine de brûlures au contact de la muqueuse lésée. Citons par exemple, les tomates, les vinaigrettes, les jus de fruits.

> Les aliments durs, tels que les croutons de pain, les biscottes, les aliments panés, sont également à éviter pour ne pas blesser et irriter la muqueuse buccale.

> Les aliments froids, neutres (peu salés et peu sucrés), lisses sont à privilégier (desserts lactés, glaces, milkshakes). Ils apaisent la douleur et facilitent la prise alimentaire. En cas de mucites, les repas mixés (purées, viandes hachées) sont mieux tolérés chez l'enfant, ils peuvent être servis mélangés avec de la crème ou de la sauce

> L'utilisation d'une paille peut également éviter le contact des liquides avec la muqueuse et ainsi améliorer la prise alimentaire (103).

#### **2.1.5 Dans le cas d'une neutropénie**

En cas de neutropénie, l'enfant est plus sensible aux infections, du fait d'une baisse de son immunité. Il est donc nécessaire de prendre des précautions au quotidien, notamment concernant la prise alimentaire, afin d'éviter le développement d'infections.

Il est prouvé que 85% des pathogènes à l'origine d'infections chez un patient en neutropénie proviennent de la flore endogène digestive, notamment des bacilles à Gram négatif. La décontamination digestive, à base d'antibiotiques systémiques à large spectre, peut être utilisée selon certains protocoles hospitaliers. La prophylaxie anti-infectieuse dans la période de neutropénie inclut également l'élimination du risque de contamination alimentaire (99).

Les mesures d'hygiène doivent donc être strictement appliquées, l'hygiène des mains, du plan de travail et de l'ensemble des ustensiles de cuisine utilisés. Les aliments doivent suivre la chaîne du froid et ne pas être consommés après la date de péremption indiquée sur l'emballage. Les repas doivent être consommés directement après la confection, l'enfant ne doit pas manger de « restes ».

Certains aliments sont à privilégier, et d'autres à exclure en cas de neutropénie. Le tableau XXI suivant regroupe, en fonction des groupes alimentaires, les aliments autorisés et interdits.

Tableau XXI : Tableau regroupant les principaux aliments autorisés et interdits selon les groupes alimentaires dans le cas d'une neutropénie chez un enfant atteint de cancer (105,106)

Groupes d'aliments	Aliments autorisés	Aliments interdits
Lait et produits laitiers	Lait de vache stérilisé ou pasteurisé Fromages à pâte cuite emballés en portion individuelle Fromages fondus en portion individuelle (Kiri®, St Moret®) Yaourts au lait cuit	Fromages au lait cru, à moisissures internes (à pâte molle)
Viandes – Poissons - Oeufs	Viandes fraîches et bien cuites Poissons frais et surgelés Œufs de poule frais et cuits	Abats, viandes hachées, viandes insuffisamment cuites Coquillage, mollusques, crustacés et poissons crus Œufs à la coque Charcuterie
Pain – Céréales - Féculents	Pâte, riz, semoule, légumes secs Purée Biscotte, céréales en sachet individuel	Pain
Légumes et fruits	Légumes frais et cuits Fruits cuits (pomme, poire épluchées et cuites) Fruits crus à grosse pelure : banane, orange, clémentine, citron, mangue...	Légumes crus, crudités Fruits abimés Fraise, framboise, kiwi Fruits secs et oléagineux (amande, noix, noisette, ...)
Confiseries	Sucre, bonbons, confiture, miel en portion individuelle Chocolat, confiserie en portion individuelle	Glace, sorbet Pâtisserie du commerce en vrac
Boissons	Eau minérale naturelle embouteillée, jus de fruit, café, thé, infusion, cacao	
Condiments	Sel et moutarde en sachet individuel Ketchup en conditionnement hermétique	Mayonnaise et sauce à base d'œufs non cuits

## **2.2 La vaccination**

*Dois-je respecter le calendrier vaccinal présent dans le carnet de santé ?*

Au cours de la chimiothérapie, les taux de lymphocytes B, de lymphocytes T et d'immunoglobulines chutent, le retour à la normale de ces taux peut prendre 3 à 6 mois après la fin des traitements. Il existe donc une difficulté pour l'organisme à maintenir une immunité acquise suffisante pour l'ensemble des vaccinations effectuées avant le traitement par chimiothérapie cytotoxique, et pour les vaccinations réalisées au cours de ces traitements.

Une étude réalisée auprès de 192 enfants atteints de cancers (tumeurs solides et hémopathies malignes), en médiane 15 mois après la fin de la chimiothérapie et au moins 6 mois après la dernière transfusion, a mis en évidence la perte d'immunité dans 52% des cas pour le virus de l'hépatite B, dans 21% des cas pour les oreillons, 25% et 18% des cas respectivement pour la rougeole et la rubéole, mais également dans 13% des cas pour le tétanos et 8% pour la poliomyélite. Cette étude prouve la baisse de l'immunité acquise par la vaccination chez les enfants après la fin des traitements en oncologie (107).

Une seconde étude effectuée auprès d'enfants atteints de leucémie a mis en évidence que malgré la revaccination pendant les traitements par le vaccin coqueluche acellulaire, le titre des anticorps reste inférieur à celui de la population générale (108).

Au vue de l'ensemble de ces données, les recommandations précisent que l'ensemble des vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant les traitements par chimiothérapie cytotoxique, et jusqu'à 6 mois après la fin des traitements. Dans les cas où l'enfant atteint d'un cancer ne peut être vacciné, la vaccination de l'entourage doit être réalisée et le calendrier vaccinal respecté. En cas de risque de contamination, l'administration d'immunoglobulines peut être effectuée.

Pour les vaccins inactivés, une analyse bénéfice risque doit être faite. Lorsque le risque infectieux est sévère, dans le cas de la grippe et du pneumocoque, la vaccination est recommandée pendant les traitements, et effectuée selon l'âge de l'enfant et le calendrier vaccinal en vigueur. L'annexe n° 9 regroupe les recommandations vaccinales pour les patients traités par chimiothérapie pour l'ensemble des vaccins vivants atténués et inactivés.

Les revaccinations sont adaptées en fonction de la durée et de l'intensité de la chimiothérapie et en fonction des taux d'anticorps de vaccination que l'on peut doser. Une revaccination est conseillée 3 à 6 mois après la fin des traitements par chimiothérapie, notamment pour le vaccin DTPCa, et le ROR. Dans le cas d'absence de vaccination, 3 à 6 mois après la fin de la chimiothérapie, une vaccination complète peut être effectuée selon le calendrier vaccinal en vigueur (109).

## **2.3 Les activités sportives**

*Malgré son cancer, mon enfant peut-il faire du sport ?*

L'activité physique et sportive doit être adaptée à l'état de santé de l'enfant, notamment sa fatigue. Il est nécessaire de prendre en compte la présence d'un cathéter, celui-ci empêchant la réalisation de baignade et de sport violent. La présence d'une chambre implantable est plus propice à la réalisation d'activités de loisir et sportive, car elle permet notamment la baignade. En cas de thrombopénie, il est également nécessaire d'éviter les activités « violentes » pouvant entraîner un saignement, compte tenu du risque hémorragique dans cette période.

En milieu hospitalier, une équipe de professeurs d'activité physique (APA) peut être présente dans les unités de cancérologie pédiatrique. Elle organise, en lien avec l'équipe médicale, des activités adaptées à chaque enfant, son état de santé, ses envies. Ces activités peuvent être réalisées en continuité à la maison, comme les idées de jeux en période d'alitement, avec la participation de la famille, des amis.

L'activité physique adaptée fait partie intégrante des soins de support, afin d'améliorer la qualité de vie de l'enfant notamment en milieu hospitalier. Elle permet de guérir mieux, en permettant à l'enfant de redécouvrir son corps autrement.

L'activité physique adaptée peut également être mise en lien avec les activités de socio-esthétique également proposées dans les services d'oncologie pédiatrique, notamment aux adolescents, afin de permettre à ceux-ci de reprendre confiance en leur corps impacté par la maladie (110).

## **2.4 La scolarité de l'enfant malade**

*Quand va-t-il retourner à l'école ?*

La scolarité apporte un équilibre à l'enfant, tout en assurant son développement intellectuel, affectif et sa vie sociale. Le suivi scolaire d'un enfant hospitalisé est encadré par la loi, la circulaire n°91-303 du 18 novembre 1991, précise qu'il est nécessaire « *d'assurer la scolarisation pendant les temps d'hospitalisation, soit en favorisant la constitution de groupes d'enfants, et d'adolescents dans l'établissement de soins, soit en proposant un enseignement individualisé auprès du malade.* » Le droit à la scolarité concerne tous les enfants et adolescents quels que soit leur maladie, ou leur handicap (111).

Le but est de permettre un suivi de la scolarité de l'enfant, à la fois pendant le temps d'hospitalisation et le temps de convalescence, en assurant des activités scolaires adaptées à son âge et à ses capacités. Le lien avec l'école d'origine doit être conservé au maximum, afin de faciliter la réinsertion dans le système scolaire lorsque cela sera possible. En oncologie pédiatrique, la scolarisation de l'enfant dépendra principalement de son état immunitaire.

Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI), réalisé conjointement entre les parents et les médecins scolaires, a pour but de faciliter le suivi de la scolarité de l'enfant en précisant les aménagements d'horaires, les dispenses de certaines activités, ou encore les modalités de récupérations de cours.

A l'hôpital, il peut exister des classes spécialisées de la maternelle au lycée, avec la participation d'enseignants spécialisés et bénévoles. Dans le cas de l'oncologie pédiatrique, l'enfant peut être plus sensible aux risques infectieux, et nécessiter un isolement thérapeutique, dans ce cas, un enseignement peut être organisé individuellement dans la chambre de l'enfant (112).

La scolarité peut également être organisée à domicile, on parle d'assistance pédagogique à domicile de la maternelle à la préparation du baccalauréat. Cela est mis en place notamment grâce aux structures départementales, les SAPAD (Services d'assistance pédagogique à domicile). Une inscription au CNED (Centre National d'Enseignement à Distance) peut également être proposé.

Les parents ont plusieurs interlocuteurs afin de trouver la meilleure solution pour la scolarisation de leur enfant malade, notamment le directeur de l'école, les médecins et infirmiers scolaires, le centre scolaire de l'hôpital ou encore les associations départementales (113).

## CONCLUSION :

Le rôle du pharmacien d'officine est essentiel dans la prise en charge des cancers de l'enfant. En effet, il participe à la détection des signes d'appel des cancers en pédiatrie, à la connaissance des thérapeutiques utilisées dans la prise en charge en onco-hématologie pédiatrique et à la délivrance d'ordonnances à l'officine pour un enfant atteint de cancer, avec l'ensemble des conseils associés.

L'arrivée à l'officine d'un grand nombre de spécialités en oncologie et l'augmentation du lien ville - hôpital, a placé le pharmacien d'officine à la jonction entre les médecins et les patients. Le pharmacien d'officine est un véritable acteur de santé dans la prise en charge des cancers, il doit à présent développer son rôle dans la prise en charge en oncologie pédiatrique.

La cancérologie est un domaine en constante évolution, en pédiatrie il existe plusieurs enjeux majeurs, tels que le développement des nouvelles thérapeutiques adaptées à l'enfant. Mais également, le développement de nouvelles galéniques afin de faciliter l'administration des médicaments en pédiatrie. L'ensemble de ces enjeux est une opportunité à saisir pour le pharmacien d'officine afin d'affirmer son rôle dans la prise en charge des enfants en oncologie.

Le pharmacien d'officine doit actualiser ses connaissances, afin de développer sa place et ses compétences dans la prise en charge en oncologie notamment pédiatrique. Ses capacités d'écoute et sa disponibilité font du pharmacien d'officine un professionnel de santé de premier recours, ses facultés de conseils et d'accompagnement doivent être un bénéfice pour l'enfant et sa famille.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Sommelet D., Clavel J., Lacour B. *Épidémiologie des cancers de l'enfant*. Springer. Paris, New York. 2009, 361 p.
2. INSERM – RNCE. Registre national des cancers de l'enfant. [Internet]. Disponible sur: <http://rnce.inserm.fr/rnce.php> (consulté le 10 septembre 2016)
3. CHU Nancy. Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant. [Internet]. Disponible sur: <http://www.chu-nancy.fr/rntse/> (consulté le 10 septembre 2016)
4. Désandes E., Clavel J., Lacour B., Grosclaude P., Brugières L. La surveillance des cancers de l'adolescent et du jeune adulte en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, décembre 2013, N° 43-44-45 : pp. 589-595.
5. National Cancer Institute. International Classification of Childhood Cancer (ICCC) - SEER Documentation. [Internet]. Disponible sur: <http://seer.cancer.gov/iccc/> (consulté le 10 septembre 2016)
6. Lacour B., Guyot-Goubin A., Guissou S., Bellec S., Désandes E., Clavel J. Incidence des cancers de l'enfant en France : données des registres pédiatriques nationaux, 2000-2004. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, décembre 2010, N° 49-50 : pp. 497-500.
7. INCA. Les cancers en France en 2015, l'essentiel des faits et chiffres. Institut National du Cancer Edition. France. Février 2016, 23 p.
8. Desandes E., Clavel J., Berger C., Bernard J-L., Blouin P., de Lumley L, et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer*, Décembre 2004, volume 43 : pp. 749-757.
9. Lacour B, Clavel J. Aspects épidémiologiques des cancers de l'enfant. *La Revue de Praticien*, Novembre 2014, volume 64 : pp. 1264-1291.
10. Kalifa C. *Cancers de l'enfant*. Flammarion médecine. Paris, France. 2008, 378p.
11. INSERM. Statistiques de survie des cancers de l'enfant. [Internet]. Disponible sur: <http://rnce.inserm.fr/statistiques-survie-tableau-1.php> (consulté le 23 septembre 2016)
12. InCA. Epidémiologie des cancers, les chiffres du cancer en France. [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers> (consulté le 16 mars 2017)
13. INSEE. Principales causes de décès des jeunes et des enfants en 2013. [Internet]. Disponible sur: [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=NATCCJ06206](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATCCJ06206) (consulté le 25 septembre 2016)
14. Pizzo P-A., Poplack D-G. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia: USA. 2006, 1780 p.
15. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet*, Mars 1999, volume 89 : pp. 1-6.
16. Orphanet. Neurofibromatose type 1. [Internet]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=185&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Neurofibromatose-type-1&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Neurofibromatose-type-1](http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=185&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Neurofibromatose-type-1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Neurofibromatose-type-1)

rofibromatose-type-1&title=Neurofibromatose-type-1&search=Disease\_Search\_Simple  
(consulté le 21 octobre 2017)

17. Orbach D., Chastagner P., Doz F. Cancer de l'enfant, particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. *La revue du praticien*, Mars 2008, volume 58 : pp. 557-563.
18. Jourdan-Da Silva N., Perel Y., Méchinaud F., Plouvier E., Gandemer V., Lutz P, et al. Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia. *Br J Cancer*, Janvier 2004, volume 90 : pp. 139-145.
19. Ron E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys*, Juillet 2003, volume 85 : pp. 47-59.
20. Vathaire F., François P., Hill C., Schweisguth O., Rodary C., Sarrazin D., et al. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of second malignant neoplasms after cancer in childhood. *Br J Cancer*, Mai 1989, volume 59 : pp. 792-796.
21. Haddy N., Le Deley MC., Samand A., Diallo I., Guérin S., Guibout C., et al. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood. *Eur J Cancer*, Novembre 2006, volume 42 : pp. 2757-2764.
22. Martin R-M., Gunnell D., Owen C-G., Smith G-D. Breast-feeding and childhood cancer: a systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer*, Décembre 2005, volume 117 : pp. 1020-1031.
23. Blay J-Y., Ray-Coquard I. Cancer : Epidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification. *La revue du praticien*, Janvier 2010, volume 60 : pp. 1-9.
24. La ligue contre le cancer. Comment une cellule devient-elle cancéreuse ? [Internet]. Disponible sur: <http://www.ligue-cancer21.net/blog/article/comment-une-cellule-devient-elle-cancereuse> (consulté le 17 mars 2017)
25. Desandes E., Lacour B., Belot A., Molinie F., Delafosse P., Tretarre B., et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008. *Pediatr Hematol Oncol*, Mai 2013, volume 30 : pp. 291-306.
26. Weidner M-A. Comment raccourcir le délai diagnostique du cancer chez l'enfant et l'adolescent, proposition de moyen de sensibilisation. Thèse de médecine. Nancy : Université de Lorraine. 2015. 78 p.
27. InCa. Symptômes - Les cancers chez l'enfant. [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-l-enfant/Symptomes> (consulté le 24 mars 2017)
28. Collège National des Pédiatres Universitaires. Particularités diagnostiques des cancers de l'enfant. [Internet]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/cancers\\_enfant/site/html/1\\_2.html](http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/cancers_enfant/site/html/1_2.html) (consulté le 24 mars 2017)
29. INCa. Cancers des enfants et des adolescents : une prise en charge adaptée. [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique/Une-prise-en-charge-adaptee> (consulté le 3 décembre 2016)
30. INCa. Les autorisations de traitement du cancer : les établissements autorisés [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer> (consulté le 9 décembre 2016)
31. Robert J., Marty M. Pharmacologie des cancers. Lavoisier. Paris, France. 2015, 639p.

32. Faculté de Médecine, Pierre et Marie Curie. Pharmacologie - La chimiothérapie anticancéreuse. [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.2.html> (consulté le 16 décembre 2016)
33. Pharmaco-médicale. Anticancéreux : Les points essentiels. [Internet]. Disponible sur: <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels> (consulté le 31 décembre 2016)
34. Sharkey I., Boddy A-V., Wallace H., Mycroft J., Hollis R., Picton S., et al. Body surface area estimation in children using weight alone: application in paediatric oncology. *Br J Cancer*, Juillet 2001, volume 85 : pp. 23-28.
35. Soins-Infirmiers. Le cathéter veineux central. [Internet]. Disponible sur: [http://www.soins-infirmiers.com/catheter\\_veineux\\_central.php](http://www.soins-infirmiers.com/catheter_veineux_central.php) (consulté le 23 décembre 2016)
36. OMÉDIT Centre. Bonnes Pratiques d'utilisation d'une Chambre à Cathéter Implantable (CCI). [Internet]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/chambreimplantable\\_web\\_gen\\_web/co/Definition.html](http://www.omedit-centre.fr/chambreimplantable_web_gen_web/co/Definition.html) (consulté le 23 décembre 2016)
37. Agence de la biomédecine. Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité - état des connaissances et propositions. [Internet]. Disponible sur: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_fertilite\\_et\\_cancer\\_web\\_final.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_fertilite_et_cancer_web_final.pdf) (consulté le 27 janvier 2017)
38. Carrie C., Mahe M-A. Organisation de la radiothérapie pédiatrique en France. *Cancer/Radiothérapie*, Octobre 2009, volume 13, numéro 6-7 : pp. 525-526.
39. Schell M. Particularités thérapeutiques des cancers de l'enfant. *La revue du praticien*, 2007, volume 57 : pp. 1092-1097.
40. Laprie A., Padovani L., Bernier V., Supiot S., Huchet A., Ducassou A., et al. Radiothérapie des cancers de l'enfant. *Cancer / Radiothérapie*, Septembre 2016, volume 20 : pp. 216-226.
41. Orphanet. Ostéosarcome. [Internet]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=3758&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=os-teosarcome&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Osteosarcome&title=Osteosarcome&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3758&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=os-teosarcome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Osteosarcome&title=Osteosarcome&search=Disease_Search_Simple) (consulté le 14 novembre 2015)
42. VIDAL en ligne. [Internet]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=2056> (consulté le 26 janvier 2017)
43. Sparadrap. La santé, les soins et l'hôpital expliqués aux enfants. La consultation d'anesthésie, mon enfant va être opéré. [Internet]. Disponible sur: <http://www.sparadrap.org/Parents/Conseils-sur-la-sante-de-mon-enfant/Mon-enfant-va-etre-opere/La-consultation-d-anesthesie> (consulté le 26 janvier 2017)
44. INCa. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015, état des lieux et enjeux. Institut National du Cancer Edition. France. 2016, 80p.

45. Dhyevre M. Education thérapeutique des patients atteints de cancer : les thérapies ciblées, le diagnostic moléculaire et les essais cliniques d'individualisation thérapeutiques expliqués à l'officine. Thèse de pharmacie. Nancy : Université de Lorraine. 2014, 140p.
46. INCa. L'essentiel sur le programme AcSé. [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Le-programme-AcSe/L-essentiel> (consulté le 31 mars 2017)
47. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. MAPPYACTS : Un programme ambitieux entièrement dédié à l'enfant. [Internet]. Disponible sur: <http://www.fondation-arc.org/Projets-Finances/mappyacts-un-programme-ambitieux-entierement-dedie-a-l-enfant.html> (consulté le 30 avril 2017)
48. INCa. Essais cliniques : lancement du programme AcSé-ESMART, dédié aux enfants. [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Essais-cliniques-lancement-du-programme-AcSe-ESMART-dedie-aux-enfants> (consulté le 30 avril 2017)
49. INCa. Les Centres labellisés de phase précoce (CLIP2) - Structuration de la recherche clinique. [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Structuration-de-la-recherche-clinique/Les-CLIP2> (consulté le 30 avril 2017)
50. Schmitt C., Mechinaud F. Oncologie pédiatrique, Soins de support, passé, présent et avenir. *Oncologie*, Mai 2005, volume 7 : pp. 209-212.
51. Moukhliissi M., Aitidir M., Bouamama I., Maani K., Hachim J. La prise en charge de la douleur chez l'enfant cancéreux. *Pan Afr Med J*, 2015, volume 21 : p. 319.
52. CNRD. La douleur de l'enfant en cancérologie [Internet]. Disponible sur: <http://www.cnr.fr/La-douleur-de-l-enfant-en.html> (consulté le 11 février 2017)
53. INCa. Prise en charge de la douleur - Les cancers chez l'enfant. [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-l-enfant/Prise-en-charge-de-la-douleur> (consulté le 11 février 2017)
54. Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Qu'est-ce que la douleur ? [Internet]. Disponible sur: <http://www.chu-toulouse.fr/-qu-est-ce-que-la-douleur-> (consulté le 11 février 2017)
55. Fournier-Charrière E., Tourniaire B., Groupe PEDIADOL. La douleur de l'enfant, l'essentiel. Edition Sparadrap. France. 2015, 84p. Disponible sur: [http://www.pediadol.org/viewer/viewer.php?pdf=guide\\_essentiel\\_interactif.pdf](http://www.pediadol.org/viewer/viewer.php?pdf=guide_essentiel_interactif.pdf)
56. PEDIADOL. La douleur de l'enfant. Auto-évaluation [Internet]. Disponible sur: <https://www.pediadol.org/-Auto-evaluation-.html> (consulté le 16 février 2017)
57. Sparadrap. La santé, les soins et l'hôpital expliqués aux enfants. [Internet]. Disponible sur: <http://www.sparadrap.org/Catalogue> (consulté le 16 février 2017)
58. CNRD. Le Paracétamol. [Internet]. Disponible sur: <http://www.cnr.fr/Le-Paracetamol.html> (consulté le 23 février 2017)
59. Haute Autorité de Santé. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. [Internet]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine) (consulté le 23 février 2017)

60. Haute Autorité de Santé. Fiche mémo. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives de la codéine. [Internet]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise\\_en\\_charge\\_medicamenteuse\\_de\\_la\\_douleur\\_chez\\_lenfant\\_alternatives\\_a\\_la\\_codeine\\_-\\_fiche\\_memo.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_lenfant_alternatives_a_la_codeine_-_fiche_memo.pdf) (consulté le 23 février 2017)
61. PEDIADOL. Antalgiques de palier 3. [Internet]. Disponible sur: <http://www.pediadol.org/-Morphiniques-niveau-3-.html> (consulté le 25 février 2017)
62. Sparadrap. La santé, les soins et l'hôpital expliqués aux enfants. La morphine, un médicament pour avoir moins mal? [Internet]. Disponible sur: <http://www.sparadrap.org/Catalogue/Tout-le-catalogue/La-morphine-un-medicament-pour-avoir-moins-mal-Ref.F04> (consulté le 24 février 2017)
63. CHU de Toulouse. Table de conversion des paliers II et III [Internet]. Disponible sur: [http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/12\\_table\\_conversion\\_palier\\_ii\\_et\\_iii\\_v6.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/12_table_conversion_palier_ii_et_iii_v6.pdf) (consulté le 23 février 2017)
64. PEDIADOL. Utilisation du paracétamol en pédiatrie. [Internet]. Disponible sur: <https://www.pediadol.org/Paracetamol-1292.html> (consulté le 11 février 2017)
65. ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/> (consulté le 25 février 2017)
66. Rivère-Nicloux M., Orbach D., Helfre S. Soins de support en oncologie pédiatrique. *Oncologie*, Juillet 2006, volume 8 : pp. 597-606.
67. PEDIADOL. Douleur des soins. [Internet]. Disponible sur: <http://www.pediadol.org/-Douleur-des-soins-.html> (consulté le 25 février 2017)
68. CNRD. Solutions sucrées et tétines pour soulager la douleur des gestes chez le nouveau-né. [Internet]. Disponible sur: <http://www.cnr.fr/Solutions-sucrees-et-tetines-pour.html> (consulté le 25 février 2017)
69. PEDIADOL. Douleurs neuropathiques. [Internet]. Disponible sur: <http://www.pediadol.org/-Douleurs-neuropathiques-.html> (consulté le 25 février 2017)
70. Christopher M., Ouellet G., Therrien R. Pharmacothérapie des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants. *Pharmactuel*, Septembre 2006, volume 39, N° 4 : pp. 202-212.
71. OMÉDIT Centre. Thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse. [Internet]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/5213.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5213.pdf) (consulté le 26 février 2017)
72. CHU Rennes. Prendre en charge les nausées et les vomissements en pédiatrie. [Internet]. Disponible sur: <http://www.oncobretagne.fr/wp-content/uploads/2015/06/IT3-3-2-4prendreenchargesnauseesetvomissementsenpediatrie.pdf> (consulté le 26 février 2017)
73. HAS. Commission de transparence - Zophren (9 mai 2007). [Internet]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4357\\_zophren\\_.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4357_zophren_.pdf) (consulté le 26 février 2017)
74. RHéOP. Stratégie anti-émétique. [Internet]. Disponible sur: [http://www.rheop.org/IMG/article\\_PDF/article\\_a290.pdf](http://www.rheop.org/IMG/article_PDF/article_a290.pdf) (consulté le 26 février 2017)
75. OMÉDIT. Administration des formes sèches. [Internet]. Disponible sur: [http://www.asdr.asso.fr/wp-content/uploads/2013/08/Administration-formes-s%C3%A9ches\\_ENR094.pdf](http://www.asdr.asso.fr/wp-content/uploads/2013/08/Administration-formes-s%C3%A9ches_ENR094.pdf) (consulté le 2 mars 2017)

76. Essa M., Santo A-E., Fleming A., Mitchell D., Abish S. Exploring the attitudes of pediatric oncologists toward the use of laxatives for the prevention of constipation in patients undergoing active treatment: a Canadian perspective. *Pediatric Hematology and Oncology*, Août 2014, volume 31 : pp. 448-547.
77. Feudtner C., Freedman J., Kang T., Womer J-W., Dai D., Faerber J. Comparative effectiveness of senna to prevent problematic constipation in pediatric oncology patients receiving opioids: a multicenter study of clinically detailed administrative data. *J Pain Symptom Manage*, Août 2014, volume 48 : pp. 272-280.
78. SARRAZIN F. Cancer chez l'enfant : généralités et prise en charge des séquelles bucco-dentaires. Thèse de chirurgie dentaire. Lyon : Université Claude Bernard, 2015, 41p.
79. Réseau Espace Santé Cancer. Fiche pratique : La mucite buccale. [Internet]. Disponible sur: <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/BPP-FPI-12-04-MUCITE.pdf> (consulté le 4 mars 2017)
80. Bousaadani A-E., Eljahd L., Benzaouia A., Belfaquir L., Abada R., Rouadi S., et al. Prise en charge des mucites orales chez les enfants cancéreux : Recommandations de bonnes pratiques en 2015. *Journal Africain du Cancer*, Novembre 2015, volume 7 : pp. 206-212.
81. InfoCancer. La Neutropénie. [Internet]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/hematologiques/neutropenie.html> (consulté le 1 avril 2017)
82. Calton E-A., Le Doaré K., Appleby G., Chisholm J-C., Sharland M., Ladhani S-N., et al. Invasive bacterial and fungal infections in paediatric patients with cancer: incidence, risk factors, aetiology and outcomes in a UK regional cohort 2009-2011. *Pediatr Blood Cancer*, Juillet 2014, volume 61 : pp. 1239-1245.
83. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Dossier du CNHIM : Médicaments utilisés en cancérologie, 4ème édition. France. 2001, 424p.
84. Santolaya M-E., Alvarez A-M., Avilés C-L., Becker A., Venegas M., O'Ryan M., et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*, Décembre 2013, volume 32 : pp. 1318-1323.
85. AMELI. Règles générales de prescription de médicaments. [Internet]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/prescriptions/medicaments/regles-generales-de-prescription-des-medicaments.php> (consulté le 6 avril 2017)
86. Bakir-Khodja-Chorfa L., Calop J. 50 ordonnances à la loupe. Tome 1. Le Moniteur des pharmacies : Newsmed. Courbevoie Edition, France. 2014, 386p.
87. Meddispar - Médicaments à dispensation particulière. XALUPRINE. [Internet]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-orphelins-MO/XALUPRINE-20-FL-1/\(id\)/19076](http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-orphelins-MO/XALUPRINE-20-FL-1/(id)/19076) (consulté le 13 avril 2017)
88. Résumé des caractéristiques du produit XALUPRINE. [Internet]. Disponible sur: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161118136141/anx\\_136141\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161118136141/anx_136141_fr.pdf) (consulté le 13 avril 2017)
89. AboutKidsHealth. Chimiothérapie à la maison : manipulation et administration des médicaments en toute sécurité. [Internet]. Disponible sur:

- <http://www.aboutkidshealth.ca/Fr/HealthAZ/TestsAndTreatments/GivingMedication/Pages/c-hemotherapy-at-home-safely-handling-and-giving-medicines.aspx> (consulté le 20 avril 2017)
90. PEDIADOL. Soins de bouche. [Internet]. Disponible sur: <http://www.pediadol.org/Soins-de-bouche.html> (consulté le 17 avril 2017)
  91. Meddispar – Médicaments d’exception - Conditions de délivrance. [Internet]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/Conditions-de-delivrance#nav-buttons> (consulté le 17 avril 2017)
  92. ANSM. L’AMM et le parcours du médicament. [Internet]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/1) (consulté le 20 avril 2017)
  93. Bonneaux O. Les essais cliniques en pédiatrie, un enjeu majeur pour le développement des médicaments pédiatriques dans l’union européenne. Thèse de pharmacie. Nancy : Université de Lorraine. 2010, 148p.
  94. Inserm. Toujours trop de médicaments prescrits aux enfants hors AMM. [Internet]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/toujours-trop-de-medicaments-prescrits-aux-enfants-hors-amm> (consulté le 20 avril 2017)
  95. Légifrance, le service public de l’accès au droit. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/> (consulté le 22 avril 2017)
  96. ANSM. Médicaments en pédiatrie. [Internet]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset)/0) (consulté le 22 avril 2017)
  97. EMA. Draft inventory of paediatric therapeutic needs. [Internet]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/10/WC500175064.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500175064.pdf) (consulté le 22 avril 2017)
  98. Académie Nationale de Pharmacie. Promouvoir les médicaments pédiatriques - Recommandations de l’Académie nationale de pharmacie. Paris. 2012.
  99. Goulet O., Vidailhet M., Turck D. Alimentation de l’enfant en situations normale et pathologique. 2<sup>ème</sup> édition. Doin Edition. Rueil-Malmaison, France. 2012, 666p.
  100. La ligue contre le cancer. Les soins de support, pour mieux vivre les effets du cancer. La ligue contre le cancer Edition. France. 2009, 83p.
  101. RHéOP - Réseau d’Hématologie et d’Oncologie Pédiatrique PACA et Corse. Cahier d’information pour les familles. Hopital d’Enfant de la Timone.
  102. La ligue contre le cancer. Alimentation et Cancer : Comment s’alimenter pendant les traitements ? La ligue contre le cancer Edition. France. 2010, 27p.
  103. Mottard-Goerens A., Cuilleron G. Mieux dans mon assiette avec le cancer. Biogaran Edition. France. 2016, 71p.
  104. Berthozat C., Bouliou R., Charbonnel J-F. Guide d’aides à l’usage des anticancéreux disponibles en officine. Le Moniteur des pharmacies : Newsmed. Courbevoie Edition, France. 2014, 377p.
  105. Otmani N., Ziani A., Hattad S., El Yamani S., Elhand L. Soins de support en oncologie pédiatrique - Guide pratique à l’intention des enfants atteints de cancer et leurs parents. Centre Hospitalier de Rabat.
  106. OncoCentre - Réseau de Cancérologie de la Région Centre. Protocoles d’onco-pédiatrique. Centre Hospitalier Gatién.

107. Nilsson A., De Milito A., Engström P., Nordin M., Narita M., Grillner L., et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics*, Juin 2002, volume 109 : p. 91.
108. Ercan T-E., Soycan L-Y., Apak H., Celkan T., Ozkan A., Akdenizli E., et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, Mai 2005, volume 27 : pp. 273-277.
109. Haut Conseil de Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques - Recommandations. 2ème édition. Haut Conseil de Santé Publique. France. 2014, 166p.
110. Ducassou S., Genelini F., Rochard C., Pérel Y. L'activité physique en cancérologie pédiatrique en pratique. *Oncologie*, Novembre 2016, volume 18 : pp. 573-578.
111. Sparadrap. Droit de poursuivre une scolarité pendant l'hospitalisation et/ou la maladie. [Internet]. Disponible sur: <http://www.sparadrap.org/Parents/Conseils-sur-la-sante-de-mon-enfant/Les-droits-de-mon-enfant/Droit-de-poursuivre-une-scolarite-pendant-l-hospitalisation-et-ou-la-maladie> (consulté le 1 mai 2017)
112. INCa. Scolarité à l'hôpital. [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-l-enfant/Scolarite/Scolarite-a-l-hopital> (consulté le 1 mai 2017)
113. Éduscol. Scolarisation des enfants malades. [Internet]. Disponible sur: <http://eduscol.education.fr/cid53567/la-scolarisation-des-enfants-malades.html> (consulté le 1 mai 2017)

## LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Affiche « Signes d'appel des cancers chez l'enfant »

Annexe 2 : Plaquette d'informations destinée aux professionnels de santé de ville « Signes d'appel des cancers de l'enfant et de l'adolescent »

Annexe 3 : Délai d'action des antalgiques

Annexe 4 : Ordonnance n° : 1

Annexe 5 : Ordonnance n° : 2

Annexe 6 : Fiche « Donner un traitement de chimiothérapie à mon enfant, à domicile »

Annexe 7 : Ordonnance n° : 3

Annexe 8 : Ordonnance n° : 4

Annexe 9 : Recommandations vaccinales pour les patients traités par chimiothérapie pour l'ensemble des vaccins vivants atténués et inactivés

## ANNEXES

### Annexe 1 : Affiche « Signes d'appel des cancers chez l'enfant »

# SIGNES D'APPELS DES CANCERS CHEZ L'ENFANT

Les cancers de l'enfant sont très rares mais nécessitent un diagnostic précoce afin de limiter la propagation de la maladie et le risque de séquelles. Ils se présentent souvent sous une forme banale qui peut faire évoquer d'autres pathologies. Mais leur persistance, leur aggravation, l'apparition de douleurs, surtout si elles sont nocturnes, doivent faire consulter auprès du médecin traitant qui demandera des examens ou un avis complémentaire. Voici quelques signes cliniques qui peuvent être caractéristiques d'un cancer.

			
<p>Echymose « en lunettes » devant faire évoquer la possibilité de métastases orbitales d'un neuroblastome.</p>	<p>Une masse bourgeonnante de la sclérotique doit faire évoquer la possibilité d'une tumeur, ici un rhabdomyosarcome.</p>	<p>L'apparition très rapide d'une masse blanche ou rouge peut être un angiome, mais très souvent il peut s'agir d'une tumeur, ici un fibrosarcome.</p>	<p>L'apparition de petits points rouges, « cerise », disséminés sur la peau ou d'echymoses doit faire visiter une prise de sang en urgence.</p>
			
<p>Leucocorie (reflet blanc dans la pupille, masqué ou au flash), devant faire évoquer la possibilité d'une tumeur de la rétine, le rétinoblastome. Touche essentiellement le nourisson. L'autre signe fréquent est le strabisme ou déviation d'un œil par rapport à l'autre.</p>	<p>Une dilatation de la tige palpébraire permanente, peut être révélatrice de l'existence d'une tumeur, ici un neuroblastome, tumeur la plus fréquente chez le nourisson.</p>	<p>Une augmentation du périmètre crânien, surtout s'il est associé à un strabisme et à des vomissements doit faire évoquer la possibilité d'une lésion expansive intracrânienne.</p>	<p>L'apparition de petits points rouges, « cerise », disséminés sur la peau ou d'echymoses doit faire visiter une prise de sang en urgence.</p>
			
<p>L'exophtalmie ou protubérance de l'œil en dehors de l'orbite, doit faire évoquer un processus tumoral de l'œil ou un anévrisme de celui-ci qui le repousse vers l'extérieur, ici une tumeur du nerf optique.</p>	<p>L'apparition d'une masse, qu'elle que soit sa localisation, son caractère douloureux ou non et sa vitesse d'apparition, doit faire pratiquer des examens pour éliminer la possibilité d'une tumeur, ici un rhabdomyosarcome.</p>	<p>Le gonflement d'un membre, y compris après un choc, doit faire évoquer, en cas de persistance, la possibilité d'une tumeur, ici un ostéosarcome.</p>	<p>La perte de poids progressive chez un nourisson qui mange bien, dont le périmètre crânien augmente et dont le comportement se modifie doit faire évoquer la possibilité d'une tumeur cérébrale.</p>

**Certains signes ne correspondent pas à des cancers mais à des maladies qui peuvent prédisposer à développer un cancer. Il peut s'agir des signes suivants qui doivent conduire à des examens complémentaires et à un dépistage :**

		
<p>Taches « café au lait » en rapport avec une neurofibromatose de type 1 qui doit faire rechercher les autres signes de la maladie.</p>	<p>Une grosse langue dès la naissance, parfois associée à un angiome plan de la racine du nez et à une hernie ombilicale.</p>	<p>Une hémihypertrophie qui correspond à l'existence d'un côté du corps entièrement ou partiellement plus grand que l'autre côté.</p>

## Annexe 2 : Plaquette d'informations destinée aux professionnels de santé de ville « Signes d'appel des cancers de l'enfant et de l'adolescent »

SIGNES D'APPELS	ETIOLOGIES POTENTIELLES	SIGNES D'ACCOMPAGNEMENT POSSIBLES	SIGNES D'APPEL	ETIOLOGIES POTENTIELLES	SIGNES D'ACCOMPAGNEMENT POSSIBLES
<b>TETE ET COU</b>					
Exophtalmie	Tumeur du nerf optique Tumeur des tissus de l'orbite Neuroblastome Rétinoblastome	Taches « café au lait » (NFI), baisse de la vision Baisse de la vision et de la mobilité des yeux « Bosse » sur le crâne, hématome autour des orbites Leucocorie : reflet blanc de la pupille (photo au flash)	Paragangliome des paires crâniennes	Gliome du tronc cérébral Tumeur des tissus mous Tumeur germinale Tumeur de la moelle épinière	Céphalées, vomissements, torticolis, strabisme Voussure Voussure Paralysies, douleurs
Leucocorie : reflet blanc de pupille	Rétinoblastome	Exophtalmie, strabisme, baisse de la vision	Troubles du comportement du nourrisson	Tumeur cérébrale	Augmentation du périmètre crânien, vomissements, strabisme, troubles de la marche
Enflure chronique de l'orbite « Bosse » sur le crâne	Histiocytose langerhansienne Rhabdomyosarcome	Eruption cutanée, diabète insipide Douleurs, polype du conduit auditif	Boiterie	Tumeur osseuse Métastase de neuroblastome	Douleurs « Bosses » sur le crâne, douleurs
Hématome autour des orbites	Neuroblastome	Douleurs, pâleur	Perte de poids et prurit	Leucémie aigue Lymphome de Hodgkin	Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur, purpura Adénopathies
Strabisme	Histiocytose langerhansienne Neuroblastome	Eruption cutanée, diabète insipide « Bosse » sur le crâne, douleurs	Diarrhée profuse, liquide	Neuroblastome	Masses abdominales, douleurs Atteinte cutanée et osseuse
Augmentation du périmètre crânien	Tumeur cérébrale Meningiome tumorale	Céphalées, vomissements, torticolis, strabisme permanent	Diabète insipide	Histiocytose langerhansienne	Tumeur d'encéphalique Céphalées, vomissements, baisse de la vision
Parotite bilatérale	Neuroblastome	Céphalées, vomissements	Asymétrie cutanée	Nodule rouge : leucémie Nodule bleu : neuroblastome	Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur, purpura Douleurs, masse abdominale, âge < 6 mois
Perte de poids et/ou fièvre	Gliome du tronc cérébral	Céphalées, vomissements, troubles de la marche	Purpura	Lésion nécrotique : leucémie	Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur, infections récidivantes
Hypertrophie des genoux	Histiocytose langerhansienne	Eruption cutanée, diabète insipide	Diarrhée profuse, liquide	Leucémie aigue	Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur, purpura
Hypertrophie d'une anguaise	Leucémie aigue myéloïde	Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur, purpura	Diabète insipide	Tumeur cérébrale	Céphalées, augmentation du périmètre crânien
Tumefaction dure du cou	Lymphome Neuroblastome	Adénopathies cervicales, grosse masse abdominale Autres adénopathies, fièvre, prurit, amaigrissement Douleurs, Claude-Bernard-Horner	Distension palpable des intestins	Tumeur abdominale Tumeur pelvienne	Masses abdominales Dysurie, douleurs
Gonflement de la face, dyspnée	Lymphome	Pleurésie	Distension des intestins inférieurs (au) < 7 ans	Lymphomes	Ascite, douleurs
Rhinorrhée	Tumeur cérébrale Neuroblastome	Céphalées, vomissements, strabisme Masse du cou, douleur, Claude-Bernard-Horner	Distension des VE < 3 ans	Métastase de neuroblastome Leucémie aigue	Voussures osseuses, boiterie Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur, purpura
Rhinorrhée sans infection	Leucémie aigue et lymphome Rhabdomyosarcome	Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur, purpura Voussure, douleurs	Douleurs abdominales	Tumeur osseuse Neuroblastome Hépatoblastome Lymphome	Voussure osseuse, boiterie Masse abdominale Masse du flanc droit, circulation veineuse collatérale Masse abdominale, ascite
<b>TORSE</b>					
Tumefaction	Tumeur des tissus mous Tumeur osseuse	Douleur, dyspnée Douleur, dyspnée	Douleurs osseuses	Leucémie aigue	Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur, purpura
Pleurésie	Lymphome Sarcome	Dyspnée, toux Dyspnée, toux	Pâleur bilatérale	Tumeur osseuse Leucémie aigue	Voussure osseuse, boiterie Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur, purpura
<b>ABDOMEN</b>					
Voussure	Néphroblastome	Latéralisée, souvent non douloureuse	Pâleur générale	Tumeur d'encéphalique Tumeur des gonades	Céphalées, vomissements, baisse de la vision Masse abdominale
	Neuroblastome	Latéralisée ou médiane, parfois douloureuse	Céphalées et vomissements	Tumeur cérébrale	Augmentation du périmètre crânien, strabisme
	Tumeur germinale ovaire	Latéralisée ou médiane, parfois douloureuse	Rhombisme persistant osseux	Leucémie aigue	Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur, purpura
	Lymphome	Abdomen distendu, douloureux, ascite	Fièvre persistante, douleurs osseuses	Lymphome	Hépatosplénomégalie, adénopathies
Hépatoblastome	Flanc droit, circulation veineuse collatérale, douleurs			Tumeur métastatique	Pâleur, purpura
<b>MEMBRES</b>					
Tumefaction inflammatoire	Ostéosarcome	Douleur, boiterie	Fièvre persistante, douleurs osseuses	Lymphome de Hodgkin Leucémie aigue	Adénopathies, fatigue, prurit Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur, purpura
	Sarcome d'Ewing	Douleur, boiterie		Sarcome d'Ewing	Voussure osseuse, boiterie
	Tumeur des tissus mous	Adénopathies régionales		Neuroblastome	Masse abdominale, voussure osseuse, boiterie, pâleur
	Métastase (neuroblastome)	« Bosse » sur le crâne, douleurs, pâleur			Lésions cutanées nécrotiques, adénopathies, purpura
<b>PELVIS</b>					
Tumefaction inflammatoire	Ostéosarcome Sarcome d'Ewing	Douleur, boiterie Douleur, boiterie	Fièvre persistante, douleurs osseuses	Lymphome anaplasique à grandes cellules Leucémie aigue myéloïde	Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur
	Tumeur des tissus mous	Adénopathies régionales		Tumeur maligne des tissus mous	Polype vaginal
	Métastase (neuroblastome)	« Bosse » sur le crâne, douleurs, pâleur		Tumeur germinale	Masse
Tumefaction d'une bourse	Tumeur des tissus mous Tumeur germinale	Adénopathies régionales Adénopathies régionales	Revenant à la normale de la vitesse de sédimentation, troubles visuels	Oriopharyngiome Tumeur des voies optiques Tumeur germinale cérébrale	Céphalées, vomissements, diabète insipide Taches café au lait, strabisme Céphalées, diabète insipide
	Leucémie aigue et lymphome	Hépatosplénomégalie, adénopathies, pâleur, purpura			



### SITES ET CONTACTS

POUR EN SAVOIR PLUS :

- Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent : <http://sfcc.afpediatric.com/>
- Institut National du Cancer : <http://www.e-cancer.fr/>
- Ligue nationale contre le cancer : <http://www.liguecancer.org/>
- Agence régionale de santé : [www.ars.lorraine.santeh.fr/Internet/lorraine\\_0.html](http://www.ars.lorraine.santeh.fr/Internet/lorraine_0.html)

### SIGNES D'APPEL DES CANCERS DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

**Epidémiologie**

- Moins de 1% de l'ensemble des cancers mais première cause de mortalité par maladie chez les enfants et les adolescents.
- 1700 nouveaux cas de cancer par an pour les enfants de moins de 15 ans.
- 700 nouveaux cas par an pour les 15-19 ans.
- Survie globale à 5 ans de 80 %.
- En France, un enfant sur 500 est atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans.

**Signes d'appel**

Ils sont banals, ce qui pose un double risque :

- Le méconnaître :
  - Risque d'aggraver le pronostic
  - Augmente le risque de survenue d'une atteinte fonctionnelle de l'organe atteint
- Evocuer à tort une pathologie potentiellement fatale, ce qui peut engendrer un traumatisme psychologique.

Ces signes sont souvent d'apparition et d'évolution rapides, alors que l'enfant ou l'adolescent conserve un bon état général, hormis s'il existe une atteinte ostéo-médullaire.

Il est important de les reconnaître précocement afin de raccourcir au maximum le délai diagnostique et ainsi d'améliorer dans certains cas le pronostic vital et limiter le risque de séquelles.

## Annexe 3 : Délai d'action des antalgiques

# PRÉVENIR LA DOULEUR PROVOQUÉE PAR LES SOINS CHEZ L'ENFANT : QUEL MÉDICAMENT À QUEL MOMENT ?

VERSION 2017

indication âge = AMM  
indication âge = Avis d'experts

Fin d'administration  
du médicament

**Je ne fais pas le soin**

**Je peux faire le soin**  
Période optimale d'action du médicament

ANTALGIQUES				PIC D'ACTION	
MÉOPA	VOIE RESPIROTOIRE	à partir de 1 mois	À administrer tout le temps que dure le soin. Si l'inhalation est interrompue, attendre à nouveau 3 minutes avant de poursuivre le soin. Si la durée prévisible du soin est supérieure à 60 minutes, se poser la question d'une AG	3'	La sédation dure le temps de l'inhalation et persiste 2' après le retrait du masque
MORPHINE MORPHINIQUE FORT	VOIE ORALE	dès la naissance	D'emblée si EVA prévisible du soin > 6	1 h	1 h
	VOIE INTRA-VEINEUSE	dès la naissance	5 minutes de perfusion. D'emblée si EVA prévisible du soin > 6	10'	1 h
TRAMADOL MORPHINIQUE FAIBLE	VOIE ORALE	à partir de 3 ans	Gouttes pour les petits, comprimés pour les plus grands	2 h	1 h
	VOIE INTRA-VEINEUSE	à partir de 15 ans	20 minutes de perfusion. Si trop rapide : risque de vomissements	10'	1 h
NALBUPHINE MORPHINIQUE FAIBLE	VOIE INTRA-VEINEUSE	à partir de 18 mois	Antalgique et sédatif. Parfois insuffisant car effet plafond.	20 minutes de perfusion.	10'
	VOIE RECTALE	à partir de 18 mois	Possible avant 18 mois sous surveillance.	Voie rectale = absorption et durée d'action variables.	20'
Le paracétamol, les AINS et la codéine (à partir de 12 ans) sont insuffisants pour prévenir la douleur provoquée par les soins. Mais ces antalgiques peuvent compléter l'analgésie post-soin (dans ce cas les administrer une heure avant).					
ANESTHÉSITIQUES LOCAUX					
LIDOCAÏNE PRILOCAÏNE	VOIE TRANSCUTANÉE CRÈME OU PATCH	dès la naissance (nouveau-né > 37 SA)	Profondeur d'anesthésie : 1 h d'application = 3 mm / 2 h d'application = 5 mm Vasocostriction possible : enlever la crème ou le patch 10 minutes avant le soin ou appliquer de l'eau chaude	1 h	1 h
			Possible chez le nouveau-né < 37 SA à dose réduite	2 h	2 h
LIDOCAÏNE	INTRADERMIQUE SOUS-CUTANÉE	dès la naissance	Suture, ponction, geste chirurgical ou dermatologique superficiel. Si nécessaire, compléter l'injection superficielle par une injection plus profonde.	3'	30'
	GEL BUCCAL	à partir de 9-12 mois	Plaie de bouche. Lèvres et langue : uniquement en antérieur (attention à ne pas anesthésier le carrefour)	5'	15'
	SPRAY	à partir de 6 ans	Pose de sonde naso-gastrique. Pulvérisation dans la narine, pas dans la gorge. Possible à partir de 10 kg : 2 pulvérisations maximum	5'	15'
SOLUTIONS SUCRÉES + SUCCION NON NUTRITIVE					
GLUCOSE / SACCHAROSE	VOIE ORALE	0 à 4 mois voire plus	Effet renforcé grâce à la succion non nutritive. Administrations répétées possibles si soin long. Allaitement au sein = action équivalente	2'	5'
AUTRES MÉDICAMENTS					
MIDAZOLAM	VOIE ORALE	à partir de 6 mois	Anxiolytique à associer avec antalgique	30'	1 h
	VOIE RECTALE	à partir de 6 mois	Surveillance respiratoire (ancien prématuré ++)	10'	1 h
	VOIE INTRA-VEINEUSE	à partir de 6 mois	Reservé aux équipes formées	10'	1 h
KÉTAMINE	VOIE INTRA-VEINEUSE	à partir de 6/12 mois	Utile si échec MÉOPA, phobies. Titration de faibles doses. Reservé aux équipes formées	2'	10'
AUTRES MOYENS					
FROID	APPLICATION LOCALE SPRAY	selon tolérance	30 secondes avant l'effraction cutanée	0,5'	1'
FROID + STIMULATION	APPLICATION LOCALE	selon tolérance	Dispositif BUZZY®	0,5'	3' à 10' selon soin

Ces médicaments doivent être associés systématiquement à des moyens non-médicamenteux : une information sur le déroulement du soin, l'installation confortable de l'enfant, la présence des parents, la distraction, l'hypnoanalgésie...

### Molécules et voies d'administration

- Pour choisir le médicament, tenir compte :
  - de la durée du soin et de l'intensité prévisible de la douleur induite
  - d'un éventuel traitement antalgique déjà existant pour une douleur de fond
- Voie d'administration :
  - Privilégier la forme orale (sauf si un cathéter est déjà en place)
  - Voie rectale : parfois en l'absence de voie IV et/ou si vomissements
  - Limiter au maximum les injections sous-cutanées ou intramusculaires
- Respecter les délais d'action avant de faire le soin pour éviter :
  - l'insuffisance ou l'échec de l'analgésie
  - la démotivation et l'insatisfaction des professionnels
  - l'insatisfaction et la perte de confiance de l'enfant et de ses proches
- Doses en fonction : de l'âge, du poids et du niveau supposé de douleur induite ++
- Dose de charge et association de plusieurs molécules : efficacité ++
- Anticiper une éventuelle douleur post-soin. Un traitement est parfois à envisager
- Prévenir et surveiller les effets secondaires

### Organisation, environnement et évaluation

- Analgésie de qualité = planification, anticipation
- Pour prévenir et limiter la contention :
  - encourager un mouvement du membre opposé à celui immobilisé
  - privilégier la position assise, faire des pauses si le soin est long
  - en cas d'agitation, suspendre le soin, réévaluer l'urgence et les moyens utilisés
- Évaluer systématiquement la douleur (auto ou hétéro-évaluation) :
  - pendant : pour modifier ou compléter la thérapeutique si nécessaire
  - après : pour traçabilité et réadapter pour le soin suivant
- Évaluer le ressenti de l'enfant et noter le résultat. Critère de succès : l'enfant est d'accord pour avoir le même soin dans les mêmes conditions
- Féliciter l'enfant (par ex. en lui remettant un certificat de bravoure)
- Pour les posologies et spécialités se reporter aux protocoles de l'établissement ou au guide de l'association PÉDIADOL "Douleur de l'enfant, l'essentiel"



Ce poster a été rédigé par un groupe de travail :  
Pr Daniel ANNEQUIN, Marie Anne BEL, Patricia CIMERMAN, Dr Claire DELORME, Dr Catherine DEVOLVÈRE, Dr Elisabeth FOURNIER-CHARRIÈRE, Céline GUIOT, Dr Michel OLIVIER, Marine OLIVIER, Christine THIBERGE, Dr Barbara TOURNIAIRE ainsi que Françoise GALLAND et Sandrine HERRENSCHMIDT pour l'association SPARADRAP.  
En s'inspirant des posters réalisés par le CLUD du CHU de Toulouse, le Réseau Régional Douleur Basse Normandie et le CLUD de l'Hôpital Privé d'Antony. Merci aux professionnels qui ont accepté de relire ce document.  
Réalisation graphique : Sandrine HERRENSCHMIDT.  
Avec la collaboration de :



Un document édité par l'association SPARADRAP  
Grâce au soutien de  
Il est actualisé tous les ans selon l'évolution des recommandations  
L'impression est autorisée sans aucune modification de tout ou partie des textes, crédits et mentions

© Association SPARADRAP décembre 2016 - Version janvier 2017 - Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

ISBN : 9782912096483

# Annexe 4 : Ordonnance n° : 1

Annexe

MEDECINE INFANTILE 2

CHU DE NANCY  
HOPITAUX DE BRABOIS - HOPITAL D'ENFANTS  
RUE DU MORVAN  
54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX  
Tel : 03 83 15 30 30

Age: 3 ans 10 mois Poids: 16.5 Kg



Duplicata

Le : 08/02/2017

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)

(AFFECTION EXONERANTE)

- AMPHOTERICINE B (FUNGIZONE) 10% 4000 mg 40 mL Suspension buvable (voie d'administration : voie orale) : 2.5 millilitre 3 fois par jour pendant 30 jours - condition d'administration : soit 50mg/kg/j
- CHLORHEXIDINE (ELUDRILPERIO) SANS ALCOOL 0.2% 200 ml Solution pour bain de bouche (voie d'administration : voie buccale) : 1 bain de bouche 4 fois par jour pendant 30 jours
- ESOMEPRAZOLE (INEXIUM) 10 mg Granulés gastro-résistants pour suspension buvable (voie d'administration : voie orale) : 10 milligramme soir pendant 30 jours
- AMOXICILLINE-AC. CLAV ENFANT (AUGMENTIN) FLAC 60 mL Poudre pour suspe (voie d'administration : voie orale) : 1 dose-kg 3 fois par jour pendant 30 jours
- SULFAMETHOXAZOLE/TRIMETHOPRIME (BACTRIM)NOUR. 4000/800 100 mL Suspensi (voie d'administration : voie orale) : 10 millilitre toutes les 24 heures LUNDI MERCREDI VENDREDI pendant 30 jours (Première administration le 08/02/2017).
- CLONAZEPAM (RIVOTRIL) 50 mg 20 mL Solution buvable en gouttes (voie d'administration : voie orale) : 1 goutte 2 fois par jour pendant 30 jours
- PARACETAMOL (DOLIPRANE) PEDIATRIQUE 2400 mg 100 mL Suspension buvable (voie d'administration : voie orale) : 1 dose-kg toutes les 6 heures pendant 30 jours (si besoin) - condition d'administration : si douleurs
- TRAMADOL (CONTRAMAL) 100mg/ml 10 mL Solution buvable (voie d'administration : voie orale) : 6 goutte 3 fois par jour pendant 30 jours (si besoin) - condition d'administration : si douleurs malgré doliprane, maximum toutes les 6h
- SODIUM BICARBONATE 1,4% 250 mL Solution pour bain de bouche (voie d'administration : voie buccale) : 1 bain de bouche 4 fois par jour pendant 30 jours
- FORLAX 4G PDR ORALE SACHET :2 sachet par prise 1 fois par jour pendant 30 jours 1 a 2 sachets, pour obtenir une selle normale par jour

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée

(MALADIES INTERCURRENTES)

Annexe 5 : Ordonnance n° : 2

Annexe 5



Identification du prescripteur

Barcode  
Age 5m

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONERANTE)

ADRYGIL 4 gouttes /j  
BACTRIA 3 mL : le lundi, mercredi, vendredi  
ZOVIRAX 2,5 mL 3 fois /j  
VFEND 50 mg 2 fois /j  
Bain de bouche: bicarbonate de sodium 4 fois /j  
XALUPRINE 5 mg /j = 0,25 mL /j

le 09/01/2017  
Poids 5,7 kg

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

CPA 45  
MEDECINE 2 - SOINS INTENSIFS  
POLE ENFANTS  
09 JAN. 2017  
UF 1384 - Tél. 54  
CHRU NANCY

UCANSS 12 2008

S 3321 a

## DONNER UN TRAITEMENT DE CHIMIOThERAPIE À MON ENFANT, À DOMICILE

Fiche d'information à lire avant l'administration de médicaments de chimiothérapie à votre enfant

### Qu'est ce que la chimiothérapie ?

La chimiothérapie détruit les cellules cancéreuses et les empêche de se développer. La chimiothérapie a également un effet sur les cellules saines du corps, ce qui implique **une grande précaution** lors de la manipulation de médicaments de chimiothérapie.

Certaines chimiothérapies sont administrées par voie veineuse à l'hôpital, et d'autres peuvent être prises par voie orale à domicile.

### Où ranger les médicaments de chimiothérapie orale ?

Ils peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, ou encore de suspension buvable.

Il est dans tous les cas nécessaire de conserver le médicament dans son **conditionnement d'origine** :

- > **hors de portée des enfants, et des animaux** dans un endroit fermé à clé
- > dans un **endroit frais, sec et à l'abri de la lumière** (éviter le rangement dans la salle de bain ou la cuisine)
- > à ranger immédiatement **après chaque utilisation**.

### Précautions à prendre lors de la manipulation :



**Les femmes enceintes et allaitantes ne doivent pas manipuler des médicaments de chimiothérapie.**

Il est nécessaire de se laver les mains avant et après la manipulation des médicaments.

Il convient également de porter :

- > des **gants** lors de la manipulation de médicaments de chimiothérapie (comprimés, gélules, ou liquide)
- > un **masque**, lorsqu'il est nécessaire de couper les comprimés ou d'ouvrir les gélules
- > une **blouse**, lors de la manipulation d'une préparation liquide afin d'éviter toute éclaboussure.

*Les gants et les masques sont disponibles en pharmacie de ville.*

La manipulation doit se faire sur une **surface stable et propre**, hors des courants d'air. Il faut éviter de manipuler les médicaments de chimiothérapie sur une surface destinée à la préparation alimentaire.

A la fin de la manipulation, il est nécessaire de nettoyer la surface et les ustensiles utilisés, de jeter les gants et de soigneusement se laver les mains.



En cas de contact avec la peau, nettoyer longuement avec de l'eau savonneuse, et rincer pendant une dizaine de minutes, si des rougeurs ou des démangeaisons apparaissent, contacter le médecin.

### Comment administrer les médicaments de chimiothérapie ?

Il est nécessaire de **respecter la prescription médicale** (nombre de prises, doses...), et de lire attentivement les fiches d'informations remises par les professionnels de santé.

Il est possible de noter sur un calendrier la prise des médicaments, afin d'améliorer le suivi du traitement. Il ne faut pas interrompre le traitement sans avis médical. Il est également nécessaire de :

- > Ne pas donner d'autres traitements à votre enfant que ceux prescrits par les médecins
- > D'éviter certains aliments pour ne pas interférer avec le traitement, notamment le jus de pamplemousse.

### En cas d'oubli, de donner le traitement à votre enfant :

**Contactez immédiatement le médecin**, et suivre les instructions données.

### Précaution à prendre avec les déchets physiologiques de l'enfant (vomissements, selles, urines) :

Dans les 3 à 4 jours après la prise d'un médicament de chimiothérapie (par voie orale ou veineuse), les vomissements, les selles et les urines contiennent des **résidus de médicaments**, il s'agit de l'élimination progressive de la chimiothérapie du corps de l'enfant. Il convient donc de prendre des précautions pour le **nettoyage de la maison et du linge** (draps, vêtements, serviettes...), et notamment de nettoyer immédiatement toutes surfaces souillées et laver le linge contaminé en machine, séparément, à deux reprises.

**Il faut éviter qu'un membre de la famille entre en contact avec les résidus de chimiothérapie.**

Lorsque l'enfant va aux toilettes, s'assurer qu'il ferme le couvercle et qu'il tire la chasse à deux reprises.

Pour les enfants en bas-âge, il convient d'utiliser des gants au moment de changer les couches, les jeter dans une poubelle spécifique scellée et se laver les mains.

### Hygiène à la maison :

La maison doit être maintenue aussi propre que possible et aérée quotidiennement. Les vêtements doivent être changés tous les jours, tout comme les draps et les serviettes de toilette, 1 à 2 fois par semaine, et lavés minutieusement lorsqu'ils sont salis notamment par les liquides physiologiques.

La toilette de l'enfant doit être quotidienne, en utilisant un linge de toilette qui lui est propre.

Le doudou doit être lavé aussi souvent que nécessaire, et la tétine doit être stérilisé quotidiennement.

Document réalisé à partir :

<http://www.aboutkidshealth.ca/>

La société canadienne du cancer

La fiche « La chimiothérapie par voie orale à la maison » élaborée par le Centre Léonard de Vinci

L'Institut National du Cancer

# Annexe 7 : Ordonnance n° : 3

n° 14465\*01

Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Annexe 7-

Identification du prescripteur <i>(nom, prénom et identifiant)</i>	Identification de la structure <i>(raison sociale du cabinet, de l'établissement, et n° AM, FINISS ou SIRET)</i>
	

Identification du patient

n° d'immatriculation (à compléter par l'assureur)

de 10/03/17  
Poids = 26 kg

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONÉRANTE)

- 1) Aciclovir suspension buvable = 10 ml - 5 ml - 10 ml
- 2) Fungizone suspension buvable = 5 ml x 3/J
- 3) Eludril pour bain de bouche = x 4/J
- 4) Sodurim bicarbonate 1,6% bain de bouche = x 4/J
- 5) Eryfluid application cutanée = x 2/J

QSP 2 semaine

 ANJEREM

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 à 313-3, 441-1 et 441-6 du Code pénal, article L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

IMP COSTE AUBENAS

S 3321b

## Annexe 8 : Ordonnance n° : 4

n° 12708\*02

### de produits ou de prestations d'exception

Annexe 8  
VOLET 1  
à conserver  
par l'assuré(e)

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

#### personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

**personne recevant les soins** (le nom et le prénom est obligatoirement rempli par le médecin)

nom et prénom \_\_\_\_\_  
(nom de famille (de naissance)

numéro d'immatriculation \_\_\_\_\_

date de naissance \_\_\_\_\_

**assuré(e)** (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom \_\_\_\_\_  
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

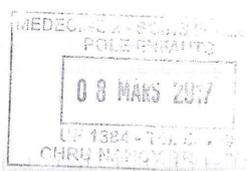
numéro d'immatriculation \_\_\_\_\_

adresse de l'assuré(e) \_\_\_\_\_

nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)

#### identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom _____  adresse _____  identifiant _____	raison sociale _____  adresse _____  n° structure _____ <small>(AM, FINESS ou SIRET)</small>
---	---



#### à compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : **Zophren**

produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

**Zophren lyoc 4 mg x2 15 si vomissements**

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant **7J**

#### conditions de prise en charge

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date \_\_\_\_\_

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement **15 03 2017**

date **08 03 2017** signature du prescripteur

#### identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom _____  adresse _____  identifiant _____	raison sociale _____  adresse _____  n° structure _____ <small>(AM, FINESS ou SIRET)</small>
---	---

#### à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

\_\_\_\_\_

date de délivrance \_\_\_\_\_

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal et articles L. 144-13 et L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).  
La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

S 3326b

**Annexe 9 : Recommandations vaccinales pour les patients traités par chimiothérapie pour l'ensemble des vaccins vivants atténués et inactivés**

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination
<p><b>VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>BCG</b></li> <li>➤ <b>Rougeole-oreillons-rubéole</b></li> <li>➤ <b>Varicelle</b></li> <li>➤ <b>Rotavirus</b></li> <li>➤ <b>Grippe saisonnière (vaccin vivant nasal atténué)</b></li> <li>➤ <b>Fièvre jaune</b></li> </ul>	<p><b>Contre-indiqué</b></p> <p><b>Contre-indiqué en cours de chimiothérapie et jusqu'à 3 mois après l'arrêt en cas de tumeur solide ou 6 mois en cas d'hémopathie maligne.</b></p> <p><b>Après un délai de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie, chez l'enfant et l'adulte nés après 1980 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ayant reçu une vaccination complète avant traitement : 1 dose supplémentaire ;</li> <li>- non préalablement vaccinés ou n'ayant reçu qu'une dose : schéma général à 2 doses séparées d'au moins un mois.</li> </ul> <p><b>Contre-indiqué en cours de chimiothérapie et jusqu'à 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie.</b></p> <p><b>Après un délai de 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie chez les sujets non immuns, la vaccination est recommandée :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- systématiquement chez les patients à risque de rechute ;</li> <li>- selon les recommandations de la population générale chez les patients considérés guéris.</li> </ul> <p><b>Contre-indiqué en cours de chimiothérapie. Non recommandé à distance de la chimiothérapie.</b></p> <p><b>Contre-indiqué chez le patient sous chimiothérapie et dans les 6 mois qui suivent et pour son entourage.</b></p> <p><b>Contre-indiqué chez le patient sous chimiothérapie et dans les 6 mois qui suivent. Pourra être réalisé après un délai minimal de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie.</b></p>

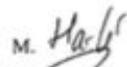
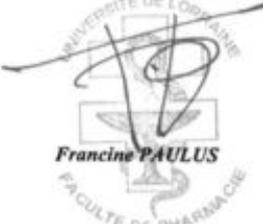
VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES	
<p>➤ <b>Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTPCa)</b></p>	<p><b>Chez le nourrisson</b> Vaccination par un schéma renforcé 3+1 : M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.</p> <p><b>Chez l'enfant et chez l'adulte</b> 1 dose supplémentaire devra être administrée 3 mois (tumeur solide) ou 6 mois (hémopathie maligne) après l'arrêt de la chimiothérapie.</p>
<p>➤ <b><i>Haemophilus influenzae</i> de type b</b></p>	<p><b>En cours de chimiothérapie</b> Pas d'indication spécifique.</p> <p><b>A distance de la chimiothérapie</b> Une injection de rappel chez les enfants âgés de moins de 5 ans et les personnes à risque (asplénie).</p>
<p>➤ <b>Hépatite B</b></p>	<p><b>En cours de chimiothérapie</b> Vaccination des patients à risque d'exposition au VHB avec un contrôle du titre des anticorps 4 semaines après la dernière injection.</p> <p><b>A distance de la chimiothérapie</b> 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie, une injection de rappel chez les personnes à risque (voir recommandations générales).</p>
<p>➤ <b>Méningocoque conjugué</b></p>	<p><b>En cours de chimiothérapie</b> Pas d'indication spécifique.</p>
<p>- <b>Méningocoque C</b></p>	<p><b>A distance de la chimiothérapie</b> 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie, tous les patients âgés de 2 à 24 ans, vaccinés ou non, doivent recevoir une dose de vaccin conjugué méningocoque C.</p>
<p>- <b>Méningocoque B</b></p>	<p><b>Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur pour les personnes à risque élevé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les personnes des laboratoires travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;</li> <li>- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment par éculizumab (Soliris®) ;</li> <li>- les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;</li> <li>- les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;</li> <li>- les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.</li> </ul>

<p>- Méningocoque A,C,Y,W</p>	<p><b>A partir de l'âge de 1 an en fonction de l'AMM des vaccins, si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asplénie ;</li> <li>- déficit en complément et en properdine ;</li> <li>- voyageur en zone à risque.</li> </ul> <p><b>Schéma : 2 doses administrées à au moins 8 semaines d'intervalle.</b></p>
<p>➤ Pneumocoque</p>	<p><b>Pour tous les patients (enfants et adultes)</b></p> <p><b>En cours de chimiothérapie</b></p> <p><b>Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois.</li> <li>- 1 dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent.</li> </ul> <p><b>Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage)</b></p> <p>Vaccination par 2 doses de vaccin conjugué 13 valent administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.</p> <p><b>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte non préalablement vaccinés</b></p> <p>1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent.</p> <p><b>A distance de la chimiothérapie : 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie</b></p> <p><b>Chez les enfants âgés de moins de 5 ans ayant une vaccination complète avant la chimiothérapie :</b></p> <p>1 dose de vaccin conjugué.</p> <p><b>Chez l'enfant âgé de moins de 5 ans non vacciné antérieurement</b></p> <p>Vaccination selon le schéma vaccinal normal.</p> <p><b>Les sujets âgés de plus de 2 ans et présentant des facteurs de risque d'infection sévère à pneumocoque, doivent recevoir une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent dans un délai minimum de 2 mois.</b></p>

<p>➤ <b>Grippe saisonnière (vaccin inactivé)</b></p>	<p><b>En cours de chimiothérapie et dans les six mois suivant son arrêt</b>  Vaccin grippal inactivé recommandé à l'automne et en période épidémique chez les patients âgés de plus de 6 mois avec un schéma vaccinal adapté à l'âge.</p> <p><b>Chez l'enfant</b>  - 2 doses à 1 mois d'intervalle en cas de primo-vaccination jusqu'à l'âge de 8 ans (demi-dose jusqu'à 36 mois) ;  - 1 injection annuelle à partir de l'âge de 9 ans et pour les rappels.</p> <p><b>Chez l'adulte</b>  1 injection annuelle.</p> <p><b>Avis d'expert :</b> une revaccination réalisée à au moins 1 mois d'intervalle est recommandée en période épidémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore en traitement par chimiothérapie.</p>
<p>➤ <b>Hépatite A</b></p>	<p>Mêmes recommandations qu'en population générale</p>
<p>➤ <b>Papillomavirus humains</b></p>	<p>Mêmes recommandations qu'en population générale</p>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Mercredi 28 juin 2017

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : HUNTZINGER Cécile</p> <p><u>Sujet</u> : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'ENFANT</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. MERLIN Jean-Louis, Professeur          Directeur : M. HARLE Alexandre, Maitre de conférence          Juges : M. CHASTAGNER Pascal, Professeur          Mme LAMBERT Fanny, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 26/05/2017</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">               M. <b>Pr Jean-Louis MERLIN</b>  <small>Service de Biopathologie - Unité Biologie des Tumeurs RPPS 10100347144 - ADELI 5421009 INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE 54519 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex T. 03.83.59.85.88 - F. 03.83.59.85.89</small> </p> <p align="center">               M. <b>Dr Alexandre HARLE</b>  <small>Service de Biopathologie - Unité Biologie des Tumeurs RPPS 10100347144 - ADELI 5421009 INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE 54519 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex T. 03.83.59.85.88 - F. 03.83.59.85.89</small> </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 06.06.17</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Francine PAULUS</b>  <small>UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE PHARMACIE</small> </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 3.07.2017</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Pierre MUTZENHARDT</b>  <small>Université de Lorraine Le Doyen</small> </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 9895.</p>

N° d'identification :

**TITRE**

**ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE  
DU CANCER DE L'ENFANT**

**Thèse soutenue le 28 juin 2017**

**Par HUNTZINGER Cécile**

**RESUME :**

Chaque année, en France, on compte 1750 nouveaux cas de cancers de l'enfant de moins de 15 ans, et 800 nouveaux cas chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans. La mortalité par cancer reste la première cause de décès par maladie chez les enfants de plus de 1 an, et la deuxième cause de mortalité toutes causes confondues après les accidents. Les problématiques de l'oncologie pédiatrique sont différentes comparées à celles de l'oncologie adulte. La prise en charge des enfants atteints de cancer, doit donc se faire dans une structure adaptée et spécialisée en onco-hématologie pédiatrique.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé accessible et impliqué dans les soins de premier recours. L'amélioration du lien ville-hôpital, et l'arrivée à l'officine de molécules anticancéreuses, ont augmenté l'implication du pharmacien dans la prise en charge des patients en oncologie. Ce travail a pour but d'apporter une information aux pharmaciens d'officine sur leur rôle dans la prise en charge des cancers de l'enfant.

Ce travail s'orientera sur trois axes, la reconnaissance des signes d'appel des cancers de l'enfant par le pharmacien d'officine, la description des principes de traitements et des soins de support disponibles et utilisés en oncologie pédiatrique, ainsi que la dispensation pharmaceutique et les conseils associés à l'ordonnance dans la prise en charge des enfants en onco-hématologie pédiatrique.

**MOTS CLES :**

ONCOLOGIE - PEDIATRIE - CONSEILS - OFFICINE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
HARLE Alexandre	Service de Biopathologie, Unité de Biologie des Tumeurs, Institut de Cancérologie de Lorraine	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 6

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---