

André Baruchel déclare avoir eu ou avoir des liens et/ou collaborations scientifiques avec les laboratoires suivants : Jazz, Novartis, Celgene, Sigma-Tau, Onyx.
Thierry Leblanc déclare avoir eu ou avoir des liens et/ou collaborations scientifiques avec les laboratoires suivants: Amgen, Novartis, Celgene



696. Offre et niveaux de soins : place des intervenants.
Pr Virginie Gandemer, Dr Béatrice Pellegrino



699. Quand penser à ce diagnostic ? Dr Thierry Leblanc

705. Confirmation du diagnostic et évaluation du pronostic. Dr Benoît Brethon

708. L'annonce : non pas un mais des temps.
Arianne Haggège-Bonnefont, Camille Bailly

710. L'annonce : point de vue du médecin.
Dr Thierry Leblanc



712. Chimiothérapies initiales : protocoles actuels.
Pr Yves Bertrand

716. L'allogreffe de moelle : efficace mais lourde de conséquences. Pr Jean-Hugues Dalle



718. Leucémies aiguës lymphoblastiques : l'importance de la phase d'entretien. Dr Laure Saumet, Pr Nicolas Sirvent

720. Accompagnement psychologique à chaque étape du parcours et après. Arianne Haggège-Bonnefont, Camille Bailly

723. Accompagnement social : décliné au présent et au futur. Catherine Mazin

724. Maintien de la scolarité : un lien avec la normalité de l'enfance. Laurence Bénard, Dr Béatrice Pellegrino

727. Offre associative : la force du lien avec les soignants. Entretien avec Dominique Davous



730. Suivi sur le long terme après traitement pendant l'enfance. Pr Gérard Michel, Dr Céline Launay

Offre et niveaux de soins : place de chacun des intervenants

Pr Virginie Gandemer (virginie.gandemer@chu-rennes.fr), unité d'hémo-oncologie et greffes de moelle, CHU hôpital Sud, Rennes
Dr Béatrice Pellegrino, service de pédiatrie générale, CHI Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Poissy

Malgré la rareté des leucémies aiguës chez l'enfant et l'adolescent (encadré 1), le médecin traitant libéral, qu'il soit généraliste (ce qui est le cas pour 80 % des enfants) ou pédiatre, sera souvent le premier maillon conduisant à la prise en charge de l'enfant concerné. Alertée par les symptômes d'insuffisance médullaire ou d'infiltration tumorale, la famille va en effet consulter son médecin traitant en premier lieu. Celui-ci devra savoir reconnaître les symptômes cliniques et déclencher les examens complémentaires appropriés (un hémogramme suffit à ce stade le plus souvent) de façon rapide mais sans panique. Il sera ensuite confronté à la difficulté de l'annonce d'une maladie hématologique grave alors qu'il ne maîtrise pas les connaissances spécialisées lui permettant de conduire le traitement. Le rôle du médecin traitant n'est pas alors de répondre précisément aux questions de l'enfant et sa famille mais de les orienter au mieux vers une prise en charge spécialisée à la fois en cancérologie et en pédiatrie. Cette attitude sera garante de son implication ultérieure dans le suivi par la famille.

Le service de pédiatrie hospitalier de proximité sera habituellement le deuxième relais. Une éventuelle urgence infectieuse ou transfusionnelle pourra y être prise en charge, mais l'important est que les professionnels soient alors intégrés dans un réseau régional de soins en cancérologie pédiatrique. En effet, la spécificité de la prise en charge des enfants atteints de cancer conduit à une centralisation des soins sur un centre de référence pour la prise en charge initiale.

Dix-sept réseaux régionaux en cancérologie pédiatrique

En France en 2015, 17 réseaux pour 21 régions sont formalisés et assurent un maillage territorial (cartographie sur www.leconcoursmedical.fr)^[3].

Chaque réseau est animé par un (ou des) centre(s) de référence en cancérologie pédiatrique qui coordonne(nt) la continuité des soins avec les services de pédiatrie des centres hospitaliers, les structures de soins et les professionnels médicaux et non médicaux intervenant au domicile. Ce réseau régional garantit la qualité et la sécurité des soins et tient compte de la dimension psychosociale du patient en lui permettant de se rapprocher de son domicile chaque fois que l'organisation des soins le permet. Il permet aussi de faciliter les diagnostics précoces et d'assurer l'accompagnement de fin de vie. En effet, le centre de référence organise des réunions et des formations, travaille à l'harmonisation des pratiques et met en place des outils de communication entre soignants et soignants-parents.

Centres de référence et organisations interrégionales

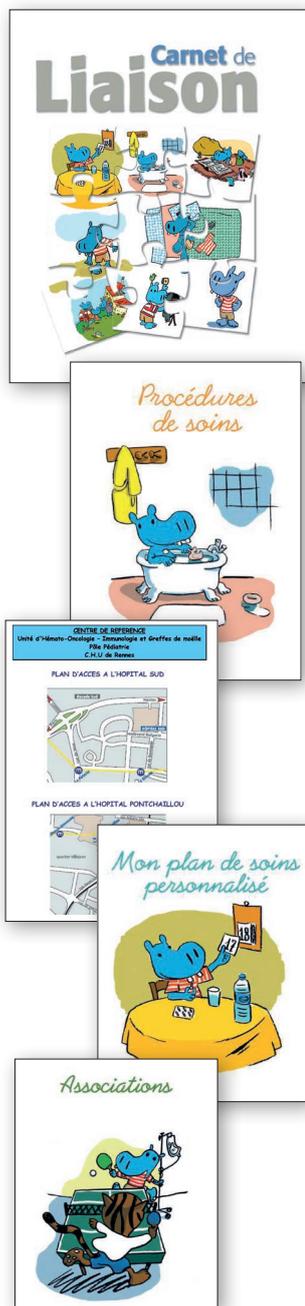
Le diagnostic et la mise en place du traitement nécessite une hospitalisation initiale dans un centre spécialisé en cancérologie pédiatrique appelé centre de référence. La prise en charge des cancers de l'enfant est ainsi très structurée, avec l'identification de 30 centres de référence depuis 2004, puis la mise en place d'organisations interrégionales (OIR) de recours en cancérologie pédiatrique depuis 2010^(3,4).

- Les établissements doivent répondre en termes de qualité aux conditions d'autorisations

1. Une maladie rare mais le cancer pédiatrique le plus fréquent

Un enfant sur 450 sera atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans. Les registres recensent chaque année en France environ 1 700 nouveaux cas dans cette tranche d'âge, soit une incidence standardisée de 156,6 cas par million d'enfants et par an, auxquels il faut ajouter près de 700 autres âgés de 15 à 19 ans⁽¹⁾. Les leucémies aiguës représentent le cancer pédiatrique le plus fréquent, avec près de 30 % des cas. Pour autant, les cancers de l'enfant ne représentent que 1 % des nouveaux cas de cancer alors qu'ils diffèrent de ceux de l'adulte par leur rapidité évolutive et par une sensibilité élevée à la chimiothérapie. Ainsi, la survie à cinq ans des leucémies de l'enfant de 1 à 15 ans atteint désormais 90,6 % [89,7-91,5] pour les leucémies aiguës lymphoblastiques et 66,7 % [63-70,2] pour les leucémies aiguës myéloblastiques⁽²⁾.

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent



Le carnet de liaison « HIPPO » : outil d'information et de communication utilisé par les patients, leurs familles et par les professionnels de santé intervenant dans la prise en charge. Remis à l'enfant et à ses parents dès l'accueil dans le centre de référence d'onco-hématopédiatrie de Bretagne, ce document qui accompagne l'enfant durant toute la durée de son traitement, peut être utilisé par les différents intervenants.

soignants, la coordination par le réseau régional permettront de faciliter les relais entre ces différents acteurs et de limiter au mieux les craintes des familles en leur fournissant des repères indispensables au retour à domicile dans de bonnes conditions. Beaucoup d'outils ont été développés (fiches, livrets, classeurs de suivi...) et servent de support à ces entretiens d'information puis aux familles à domicile (annuaire des personnes ressources, conduite à tenir en cas de symptôme...).

- Ces dernières années, le développement des réseaux régionaux d'oncologie pédiatrique a permis d'identifier les différents soignants intervenant auprès de l'enfant, et de mieux définir les missions de chacun :

- les services spécialisés en hématologie et/ou oncologie pédiatrique sont référents et décisionnaires dans la conduite des traitements antileucémiques. Ils décident de la délégation de certains soins, selon la situation clinique, le traitement institué et l'offre de soins de proximité (autour du domicile du patient). Ils proposent l'inclusion du malade dans le réseau régional, lorsque la prise en charge sera partagée, multidisciplinaire et prolongée plusieurs mois. Ils transmettent dans les meilleurs délais le PPS et les différents comptes-rendus aux médecins concernés ;

- les services de pédiatrie de centres hospitaliers généraux sont les relais principaux de ces soins de proximité. Ils assurent, selon les compétences médicales et paramédicales développées au sein de ces services, tout ou partie des soins ambulatoires : chimiothérapies, surveillance clinique, biologique et radiologique, soins de voies veineuses centrales, transfusions. Ils permettent souvent, dans un contexte d'urgence, une prise en charge rapide des complications, facilitée et sécurisée par la proximité du domicile, notamment pour les aplasies fébriles. Le pédiatre référent en oncologie est contacté par le centre spécialisé ou le réseau, afin d'organiser le relais. Ce changement d'équipe, souvent redouté par les familles, sera facilité par un premier contact éventuel, au moment du diagnostic ;

- les professionnels libéraux trouvent désormais également toute leur place dans cette organisation soucieuse de favoriser les soins de proximité quand les conditions sont réunies. Le développement des soins infirmiers ou paramédicaux réalisés à domicile doit se faire, là aussi, dans un souci constant de qualité et de sécurité, grâce à une

bonne transmission d'informations (documents de liaison, correspondants tracés...) et à des pratiques harmonisées (fiches techniques, formations...).

Le rôle du médecin traitant, pédiatre ou généraliste, peut être très varié, au sein de cette organisation. Il pourra être sollicité, comme « médecin de famille », pour l'enfant malade mais souvent également pour ses parents et la fratrie, tant on connaît les difficultés des aidants et de l'entourage durant tout ce temps de la maladie et bien au-delà parfois. La confiance partagée, parfois de longue date, avec la famille et la continuité de ce suivi seront des atouts supplémentaires pour faire du médecin traitant un acteur essentiel dans cette prise en charge globale mise en place autour de l'enfant atteint de cancer.

En réponse au Plan cancer mais encore des questions

Cette organisation de l'oncologie pédiatrique répond aux axes principaux du Plan cancer 2014-2018⁽⁸⁾, notamment en termes de personnalisation de la prise en charge des malades. Si de réels progrès ont été réalisés dans le partage et la coordination des soins hospitaliers, la place du médecin traitant dans cette organisation spécialisée reste variable selon les régions ; sans doute restet-il à y réfléchir mieux encore, à partir d'expériences partagées, voire d'enquêtes auprès des médecins et des familles. De même, la place de l'accompagnement associatif dans le parcours de soins mériterait d'être mieux précisée. •

Virginie Gandemer déclare avoir des liens durables ou permanents avec la société savante SFCE (secrétaire bénévole de l'association) et avoir été prise en charge (transport, hôtel, repas), à l'occasion de déplacements pour congrès, par la SFCE.
Béatrice Pellegrino déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

1. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, et al. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev* 2010 May;19(3):173-81.
2. Lacour B, Goujon S, Guissou S, et al. Childhood cancer survival in France, 2000-2008. *Eur J Cancer Prev* 2014 Sep;23(5):449-57.
3. Rapport sur l'offre de soins en cancérologie pédiatrique. État des lieux des centres spécialisés (septembre 2007-mars 2009). Collection Rapports & synthèses, INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2010.
4. Circulaire n° 161 DHOS/O/2004 du 29 mars 2004 relative à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique.
5. Décret n° 2007-388 du 21 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de traitement du cancer.
6. Décret n° 2007-389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer.
7. Critères d'agrément pour la pratique du traitement des cancers des enfants et adolescents de moins de 18 ans adoptés par le conseil d'administration de l'INCa le 17 décembre 2008.
8. Plan cancer 2014-2018 http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer.pdf

étape 1 Quand penser à ce diagnostic ?

Dr Thierry Leblanc (thierry.leblanc@aphp.fr), service d'hématologie-immunologie, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris

Les leucémies aiguës (LA) sont des hémopathies malignes que l'on peut qualifier de « cancer de la moelle osseuse » ; la cellule tumorale, médullaire, est dérivée d'un progéniteur bloqué à un stade précoce de différenciation. Les LA restent des pathologies rares chez l'enfant. Pour les enfants d'âge inférieur à 15 ans, l'incidence annuelle des cancers est de 1 700 cas par an ; les leucémies aiguës sont les plus fréquentes et représentent 29 % des cas, avant les tumeurs cérébrales (23 %) et les lymphomes (12 %) [1]. Les LA se répartissent entre LA lymphoblastiques (LAL) et LA myéloblastiques (LAM), ces dernières étant 4 à 5 fois moins nombreuses que les LAL. On estime qu'un médecin généraliste sera confronté à ce diagnostic 2 à 3 fois dans sa carrière.

Quand penser à une leucémie aiguë devant un enfant malade ?

Le mode de présentation est très variable ; quelques exemples de présentation clinique sont exposés ci-après (cas cliniques pp. 700, 701).

Le pic de fréquence des LAL se situe entre 1 et 6 ans ; plus de la moitié des cas sont inclus dans cette tranche d'âge [2]. Les symptômes les plus fréquents sont une altération de l'état général, une fièvre prolongée ou des tableaux infectieux récurrents, un syndrome anémique ou hémorragique et des douleurs osseuses ayant une composante inflammatoire. Le syndrome tumoral concerne principalement les ganglions, le foie et la rate, mais il peut être discret, voire absent.

Le tableau 1 précise les données au diagnostic de 1 395 enfants inclus dans le protocole FRALLE 93 (protocole national de traitement des LAL en France actif entre 1993 et 1999). En pratique, les données cliniques initiales sont très associées au sous-type de leucémie. Les LAL-T, par exemple, sont plus souvent tumorales, avec en particulier un gros médiastin dans 72 % des cas, et ont plus souvent également une atteinte du SNC (10,5 %), une leucocytose élevée au diagnostic (56,5 % ont plus de $50.10^9/L$ globules blancs) de même qu'une hémoglobine non abaissée (seulement 15,3 % des cas ont moins de 80 g/L) [3]. Les LAM ont aussi des présentations variables, ici selon la classification cytologique (FAB) : les LAM3 par exemple sont en règle non tumorales, non hyperleucocytaires et associées à un syndrome hémorragique majeur alors que les LAM5 sont souvent tumorales et hyperleucocytaires.

Le caractère non spécifique des signes cliniques présents au diagnostic, la bonne tolérance clinique habituelle de l'enfant ou de l'adolescent, ce dernier peu communicant par nature, de même que le caractère peu rapidement évolutif de certaines leucémies expliquent que le diagnostic n'est parfois posé qu'après plusieurs semaines d'évolution clinique et, en pratique courante, après deux ou trois consultations. La non-résolution des symptômes chez un enfant qui jusque-là allait

Tableau 1. Données au diagnostic chez 1 395 enfants et adolescents

Sexe masculin (%)	55,8
Âge :	
- valeur médiane	5,1 ans
- valeur moyenne	6,6 ans
- < 1 an ⁽¹⁾	N = 46 (3,2 %)
- ≥ 15 ans ⁽²⁾	N = 77 (5,7 %)
Adénopathies (≥ 3 cm)	8 %
Hépatomégalie (débord > 6 cm)	14,5 %
Splénomégalie (débord > 6 cm)	20 %
Masse médiastinale ⁽³⁾	10 %
Patients classés SNC ⁽⁴⁾	3 %
Leucocytose :	
- valeur médiane ($10^9/L$)	12
- valeur moyenne ($10^9/L$)	57
- enfants avec leucocytose > $100.10^9/L$	14 %
- enfants SANS blastes circulants	8 %
Plaquettes ($10^9/L$) :	
- valeur médiane	51
- valeur moyenne	85
Hémoglobine (g/L) :	
- valeur médiane	73
- valeur moyenne	76

Données de la base du protocole FRALLE 93 (données non publiées ; courtoisie du Dr Marie-Françoise Auclerc)

SNC : système nerveux central.

1. Les enfants de moins de 1 an sont actuellement (depuis 1999) traités dans un protocole européen (INTERFANT).
2. Les adolescents (≥ 15 ans) pouvaient être à l'époque inclus dans des protocoles pédiatriques ou pour patients adultes ; plusieurs études ont démontré le bénéfice d'une approche pédiatrique, et actuellement tous les adolescents (< 18 ans) sont inclus dans les protocoles pédiatriques.
3. La présence d'une masse médiastinale est très corrélée à la nature T de la LAL, et si le gros médiastin correspond à une infiltration thymique on est proche de 100 % de LAL-T.
4. Les enfants sont classés comme ayant une atteinte du SNC s'ils ont soit une atteinte clinique secondaire à une infiltration blastique, par exemple une paralysie faciale, soit une atteinte au LCR : au moins 5 éléments/mm³ avec présence de blastes.

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

Garçon de 4 ans présentant depuis un mois une asthénie avec pâleur et douleurs fluctuantes des membres inférieurs. Il avait consulté son médecin traitant qui, devant le syndrome anémique, avait prescrit un traitement par fer. L'apparition secondaire d'une fièvre avait conduit à une deuxième consultation ; le médecin avait prescrit un bilan sanguin, qui n'avait été fait que secondairement. La NFS a alors objectivé une pancytopenie justifiant une consultation aux urgences de l'hôpital local, puis un transfert en hématologie. À l'examen : enfant algique, altération de l'état général, adénopathies cervicales d'allure banale, hépatomégalie et splénomégalie modérées (débord costal de 2 à 3 cm), absence de signes hémorragiques.

NFS à l'arrivée : hémoglobine : 57 g/L, réticulocytes : 12.10⁹/L, GB : 2,79.10⁹/L avec PNN : 0,39, PNE : 0, PNB : 0, L : 2.12, Mo : 0,03, blastes : 0,25, plaquettes : 40.10⁹/L. Le frottis révèle la présence de blastes d'allure lymphoïde. Le myélogramme confirmera le diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique avec, au bilan moléculaire, identification d'un transcriteur TEL-AML1.

Commentaires : présentation assez classique d'une LAL de l'enfant avec aggravation progressive des signes cliniques conduisant finalement à la réalisation d'une NFS (faite ici un mois après la première consultation). À noter, la profondeur de l'anémie qui, chez l'enfant, du fait de sa constitution très progressive, reste longtemps bien tolérée, et l'absence de signes hémorragiques malgré une thrombopénie majeure (mais non associée à des troubles de l'hémostase).

Garçon de 8 ans présentant depuis une dizaine de jours des douleurs de la hanche droite responsables d'une boiterie d'esquive puis d'une impotence fonctionnelle (refus de la marche). Rythme en partie inflammatoire. Échographie de hanche faite en ville : normale. Persistance des douleurs conduisant l'enfant à consulter aux urgences de l'hôpital local. Diagnostic retenu : rhume de hanche ; prescription d'un bilan à faire en ville. NFS effectuée 48 heures après : constatation d'une bicytopenie justifiant une consultation aux urgences de l'hôpital Robert-Debré.

NFS à l'arrivée : hémoglobine : 89 g/L, réticulocytes : 12,170.10⁹/L, GB : 4,44.10⁹/L avec PNN : 0,36, PNE : 0,04, PNB : 0, L : 3,37, Mo : 0,04, blastes : 0,62, plaquettes : 6.10⁹/L. Le frottis révèle la présence de blastes d'allure lymphoïde. Le myélogramme confirmera le diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique.

Commentaires : la persistance et l'aggravation des douleurs de hanche chez un enfant sans antécédent justifiaient un bilan sanguin (NFS, bilan inflammatoire) ; le rhume de hanche était peu probable à cet âge (d'autant plus que l'échographie de hanche était normale). En dehors de la hanche et d'un pôle de rate, l'examen physique était normal. La radiographie de bassin montre des bandes claires au niveau des fémurs (image).



Cortiosie du Dr Tiliés Baglana

bien justifie en pratique la réalisation d'un bilan sanguin qui, le plus souvent, va orienter vers une hémopathie dans la majorité des situations. Les cas les plus difficiles à diagnostiquer sont ceux pour lesquels la première numération formule sanguine (NFS) est normale ou ne montre que des anomalies mineures.

L'infiltration leucémique de différents organes et tissus peut parfois se manifester de façon plus trompeuse.

Sans vouloir être exhaustif, on peut citer :

- tableau de fièvre au long cours ou de syndrome inflammatoire isolé avec altération de l'état général (parfois associé à un syndrome d'activation macrophagique) ;
- atteintes ostéoarticulaires avec des douleurs osseuses liées à l'infiltration des os à partir de la moelle ou des fractures pathologiques (dont des tassements vertébraux), des tableaux d'ostéoporose sévère mais aussi de véritables arthrites d'aspect inflammatoire (avec présence de blastes dans le liquide synovial). Les aspects radiologiques sont variés (encadré 1, p. 702), les plus typiques étant les bandes claires métaphysaires (figure 1). Typiquement, il s'agit de tableaux plutôt inflammatoires et d'aggravation progressive, mais les douleurs peuvent être initialement plus trompeuses (variables, migratrices, fluctuantes...). Les « douleurs de croissance », encore citées aux parents, ne sont pas un diagnostic à retenir. Les petits enfants ont par ailleurs du mal à exprimer leurs douleurs, et celles-ci ne sont pas toujours bien perçues par l'entourage. Des signes d'hypercalcémie maligne peuvent s'associer aux formes osseuses ;
- dyspnée, voire détresse respiratoire, liées à une infiltration du thymus (dyspnée inspiratoire avec orthopnée et syndrome cave supérieur) et avec, à la radiographie de thorax, un aspect d'élargissement du médiastin (encadré 1, p. 702), un épanchement pleural, un syndrome de leucostase (tableau 2, p. 704) ;
- infiltration cutanée et muqueuse : leucémides et, chez le petit enfant, syndrome du « *blueberry muffin baby* » (localisations leucémiques nodulaires de couleur violette) ou hypertrophie gingivale (ces atteintes sont typiquement associées à certains sous-types de LAM : M4 et M5) ;
- atteintes neurologiques ou ophtalmologiques : atteinte des nerfs crâniens (paralysie faciale, par exemple) ou présentations plus sévères (tableau 2, p. 704) ;



Fig. 1 Bandes claires des membres inférieurs : aspect typique au niveau des extrémités supérieures des tibiais

- atteintes digestives (tumeurs, invagination intestinale, hémorragies digestives), plus fréquentes dans les lymphomes mais qui peuvent se voir aussi dans des LA ;
- chlorome (tumeur faite de blastes) qui est de localisation typiquement paraméningée mais qui peut en fait être situé dans n'importe quel site anatomique.

À noter qu'il n'y a pas de corrélation absolue entre les signes cliniques et le type de LA. Une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ou myéloblastique (LAM) peut se présenter de la même manière, et seule l'analyse cytologique permettra de définir le type de LA même si certains tableaux cliniques peuvent orienter l'hématopédiatre vers un sous-type de leucémie.

Dans certains cas, minoritaires, le tableau clinique est beaucoup plus bruyant et met en jeu le pronostic vital à court terme ; les principales urgences cliniques associées à une LA sont indiquées dans le tableau 2 (p. 704). Ces formes doivent être adressées en urgence dans un service d'hématologie pédiatrique, mais dans les situations les plus graves un passage par l'hôpital local peut être justifié. L'enfant peut y être mis en condition et éventuellement transfusé, puis transféré dans un deuxième temps, souvent par le SAMU, avec parfois la nécessité de l'hospitaliser d'emblée dans une unité de traitement intensif.

On peut ajouter à ces situations urgentes le caractère hyperalgique de certaines présentations osseuses, qui justifie la prescription d'antalgiques majeurs.

Garçon de 14 ans, sans antécédents notables, présentant depuis plusieurs jours une dyspnée de plus en plus marquée, l'obligeant à dormir en position semi-assise. Vu par son médecin traitant. Diagnostic porté : bronchite asthmatiforme, traitée par antibiotiques et corticoïdes. Aggravation de la dyspnée, conduisant à une consultation aux urgences. Réalisation d'une NFS, objectivant une hyperleucocytose majeure, et d'une radiographie de thorax montrant un élargissement médiastinal. Transfert en hématologie pédiatrique.

NFS à l'arrivée : hémoglobine : 145 g/L, GB : $130.10^9/L$ (avec PNN : 49,9, PNE : 2,6, PNB : 0, L : 26, Mo : 17) ; présence par ailleurs d'une myélobémie (méta-myélocytes : $2.6.10^9/L$) et de blastes circulants : $37.7.10^9/L$, plaquettes : $100.10^9/L$. Le frottis révèle la présence de blastes d'allure lymphoïde. L'immunophénotype, fait ici sur le sang, confirmera le diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique de type T.

Commentaires : l'existence d'une dyspnée inspiratoire avec orthopnée (dyspnée se majorant en décubitus dorsal) est typique d'une compression médiastinale par une masse antérieure (ici une infiltration blastique du thymus). Chez cet enfant, il existait également un syndrome cave supérieur, un épanchement pleural massif à gauche et des signes hémorragiques liés à une CIVD. L'enfant a été transféré en USI dès son arrivée, et les corticoïdes et la chimiothérapie ont été débutés dans la foulée. À noter, la formule très particulière (le plus souvent, le pourcentage de blastes est supérieur à 90 % dans ces formes très hyperleucocytaires) et l'absence de retentissement sur les autres lignées (traduisant le caractère rapidement prolifératif des blastes leucémiques). L'ensemble de ces constatations cliniques et biologiques est très évocateur de la nature T de la LA.

Fille de 14 ans présentant depuis trois semaines une asthénie associée à des saignements spontanés ou provoqués (ecchymoses des membres inférieurs, hémorragies muqueuses : lèvres et gencives lors du brossage des dents) suivis, depuis une semaine, par des règles très abondantes et une majoration de l'asthénie avec essoufflement au moindre effort. L'enfant est conduite aux urgences de l'hôpital local. La NFS montre une pancytopenie justifiant son transfert à l'hôpital Robert-Debré.

NFS à l'arrivée : hémoglobine : 52 g/L, réticulocytes : $92.580.10^9/L$, GB : $4.62.10^9/L$ avec PNN : 1,29, PNE : 0, PNB : 0, L : 1,43, Mo : 0,05, blastes : 1,85, plaquettes : $29.10^9/L$. Le frottis révèle la présence de blastes myéloïdes de type M3 avec présence de corps d'Auer. Le myélogramme confirmera le diagnostic de leucémie aiguë promyélocytaire.

Commentaires : la gravité du syndrome hémorragique s'explique ici par une coagulopathie associée : le bilan d'hémostase initial a montré un TCK à 46,9 s pour un témoin à 31, un TQ à 24 %, un fibrinogène à 0,32 g/L ; les PDF sont à 32 µg/mL. Cette coagulopathie, qui associe une CIVD et une fibrinolyse, est pathognomonique des LAM3 et va se corriger sous traitement spécifique. Dans un premier temps, elle met en jeu le pronostic vital et impose en urgence un traitement symptomatique (transfusions de plaquettes, de plasma et de fibrinogène). La présence de corps d'Auer (inclusions cytoplasmiques azurophiles en forme de bâtonnet) est typique d'une LAM.

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

1. Autres examens pouvant faire évoquer un diagnostic de LA

1. Radiographies

Radiographies osseuses : faites pour des douleurs osseuses ou une fracture (ici sur os pathologique), elles peuvent révéler plusieurs aspects :

- déminéralisation diffuse ;
- fractures pathologiques dont un ou plusieurs tassements vertébraux ;
- bandes claires métaphysaires qui sont des zones de déminéralisation linéaires (images pp. 700, 701).

Radiographie de thorax :

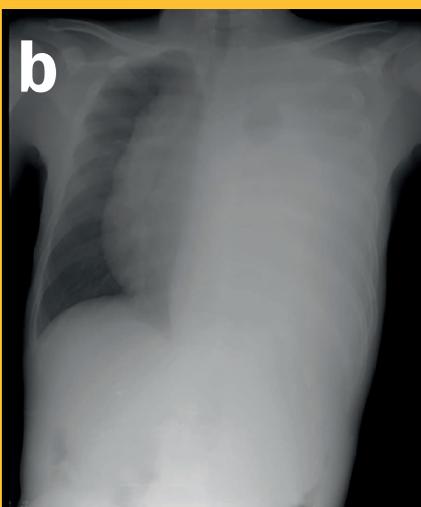
- adénopathies hilaires ;
- élargissement du médiastin (lié à une infiltration thymique, typique d'une LAL-T, images ci-dessous).

2. Autres examens d'imagerie

Échographie abdominale : adénopathies profondes, hépatomégalie et splénomégalie d'aspect homogène ou nodulaire, infiltration rénale nodulaire ou diffuse (néphromégalies).

Scintigraphie osseuse : fixations osseuses multiples.

Exemples de gros médiastin chez des enfants avec LAL-T



a. Élargissement du médiastin supérieur

b. Élargissement du médiastin associé à un épanchement pleural compressif repoussant le cœur à droite.

NB : ces gros médiastins sont liés à l'infiltration du thymus qui s'observe dans les LAL de la lignée T. Globalement les LAL-T qui prédominent chez le garçon et des enfants en moyenne plus âgés, sont caractérisés par un syndrome tumoral plus marqué et une plus grande fréquence des formes hyperleucocytaires.

Courtesy of Dr Titea Bugliana

Courtesy of Dr Titea Bugliana

En termes d'examen complémentaires, c'est bien sûr l'hémogramme qui est l'examen le plus rentable. Rarement, un diagnostic de LA peut être évoqué sur d'autres examens (encadré 1).

Quand penser à une leucémie aiguë devant un hémogramme ?

L'hémogramme est un examen clé pour le diagnostic de LA, mais ses résultats sont variables. Une NFS normale n'exclut pas un diagnostic de LA.

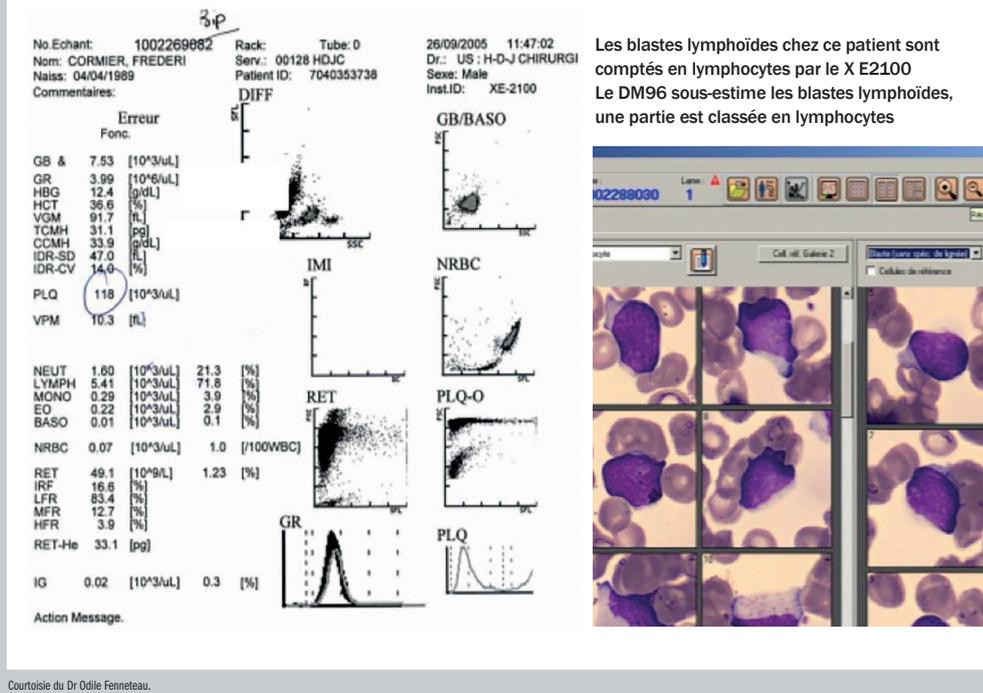
À noter qu'une NFS normale peut être surprenante dans certains contextes, et ceci devrait faire évoquer une atteinte médullaire : c'est le cas des LAL de l'enfant à présentation ostéo-articulaire et associées à un syndrome inflammatoire franc, clinique (fièvre) et biologique (VS élevée, hyperfibrinogénémie, anémie inflammatoire) : l'absence d'hyperleucocytose à polynucléaires dans ce contexte doit alerter.

Le plus souvent, on note néanmoins une ou plusieurs cytopénies sanguines (anémie normochrome normocytaire non régénérative, neutropénie, thrombopénie) ; la normalité d'une ou de deux lignées n'exclut pas le diagnostic de LA. D'une manière générale, la présence d'au moins 2 cytopénies doit faire de principe évoquer une pathologie centrale et faire discuter la pratique d'un myélogramme.

La présence de blastes circulants n'est pas constante (8 % des enfants de l'étude FRALLE 93 n'ont pas de blastes sur le frottis initial), et l'analyse du frottis sanguin (examen au microscope d'un étalement de sang) est fondamentale. Cet examen, rarement prescrit en tant que tel, doit être mis en œuvre par le biologiste devant une cytopénie ou une alarme de l'automate. Son analyse reste difficile. Les blastes leucémiques peuvent en effet ne pas être faciles à identifier, en particulier les lymphoblastes, qui sont parfois comptés par les automates comme des lymphocytes (en particulier quand ils ont un rapport nucléocytoplasmique très élevé et une taille proche des lymphocytes normaux ; encadré 2) ou pris pour des cellules activées comme on peut en voir lors d'une infection virale, voire pour un syndrome mononucléosique. Toute suspicion de la présence de cellules anormales circulantes doit faire discuter un myélogramme qui peut parfois (si les cellules suspectes sont assez nombreuses) être précédé d'un immunophénotype sur le sang.

2. Les erreurs de l'automate

Leucémie aiguë lymphoïde



Les blastes lymphoïdes chez ce patient sont comptés en lymphocytes par le X E2100. Le DM96 sous-estime les blastes lymphoïdes, une partie est classée en lymphocytes.

Chez cet enfant la NFS est normale en dehors d'une thrombopénie modérée ; on peut aussi noter que l'on est proche du seuil de la neutropénie ($< 1,5 \cdot 10^9/L$). L'automate rend $7,53 \cdot 10^9/L$ leucocytes avec une formule comportant 71,8 % de lymphocytes ; la formule, après analyse du frottis sanguin par le cytologiste, identifie en fait que 30 % des leucocytes sont des lymphoblastes. Les automates ont des difficultés pour identifier les lymphoblastes notamment ceux de taille proche du lymphocyte et qui ont une chromatine assez dense et un haut rapport nucléocytoplasmique ; ces cellules sont alors comptées comme des lymphocytes et aucune alarme n'est générée.

Cellules sélectionnées : Blastes : tous sauf 9 et 10 (lymphocytes à grains).

Le diagnostic de LA sera bien sûr plus facilement évoqué devant une pancytopénie (une LA est alors la cause la plus fréquente chez l'enfant) ou une hyperleucocytose, qui peut être majeure. La leucocytose au diagnostic est variable, comme illustré par les données de FRALLE 93 (tableau 1, p. 699) ou d'une étude internationale (tableau 3, p. 704). Dans une étude statistique portant sur 1 552 enfants atteints de LAL inclus dans des protocoles FRALLE, la moyenne des leucocytes au diagnostic est de $53 \cdot 10^9/L$, mais la médiane de seulement $12,109/L$ ⁽⁴⁾. On parle classiquement de forme hyperleucocytaire s'il y a plus de $100 \cdot 10^9/L$ leucocytes/ mm^3 ; ces formes représentent un peu plus de 10 % des cas⁽²⁾. Dans le cas d'une LA, la formule leucocytaire comporte alors classiquement plus de 90 % de blastes. Ces formes très hyperleucocytaires mettent en jeu le pronostic vital avec syndrome de leucostase (tableau 2, p. 704).

Enfin, certains sous-types de LA, y compris lymphoblastiques, peuvent être associés à la présence d'une myélobémie.

Le taux d'hémoglobine (Hb) est variable également (tableau 1, p. 699). À noter qu'un taux d'Hb normal peut se voir dans le cadre d'une NFS normale dans son ensemble, mais aussi dans des formes très proliférantes, avec hyperleucocytose majeure, formes dans lesquelles le taux d'Hb n'a pas le temps de baisser. À l'inverse, les formes de bon pronostic du petit enfant, lentement évolutives, sont associées à un taux parfois très bas d'Hb, qui est ici identifié comme un facteur de bon pronostic.

Le myélogramme affirmera le diagnostic de LA en montrant un envahissement blastique de la moelle. Chez l'enfant, la ponction est faite au niveau d'une épine iliaque antérieure ou postérieure. Outre les frottis de moelle pour l'analyse cytologique, sont réalisés, lors de la ponction de moelle, des prélèvements pour l'analyse immunophénotypique, cytogénétique et moléculaire de LA (article p. 705). La définition de la LA par l'OMS est une infiltration médullaire supérieure à 20 % ; ce seuil est en pratique surtout utile pour différencier les LAM des syndromes myélodysplasiques (SMD).

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

Tableau 2. Urgences vitales au diagnostic des leucémies aiguës

Situation clinique	Commentaires
Hyperleucocytose et syndrome d'hyperviscosité	On parle d'hyperleucocytose quand les globules blancs (dans leur ensemble) sont > 100.10 ⁹ /L. Une telle hyperleucocytose expose à un risque d'hyperviscosité et de leucostase cérébrale (troubles de conscience), ophtalmologique (troubles visuels), pulmonaire (détresse respiratoire) et périphérique (nécroses de la pulpe des doigts). Le risque augmente avec le nombre de globules blancs et il est aussi variable avec le type de LA : il est maximal pour les LAM où les blastes sont de plus grande taille, en particulier les types M4 et M5. Pour les LAM, le pronostic vital est engagé au-delà de 200.10 ⁹ /L.
Syndrome tumoral compressif ou expansif	Il s'agit ici de complications liées à l'infiltration blastique de certains organes ou à l'expansion de chloromes (des tumeurs faites de blastes que l'on peut voir dans certains sous-types de LAM [typiquement M2 avec t(8 ;21), M4, M5] et plus rarement de LAL [de type pro-B]. Les exemples les plus fréquents de ces complications sont : la compression trachéale par un gros thymus infiltré que l'on voit lors de LAL-T avec détresse respiratoire, orthopnée et risque d'arrêt cardiorespiratoire en décubitus dorsal ; des complications neurologiques en cas de chlorome intracérébral (signes déficitaires, convulsions, troubles de conscience) d'autant plus que ces chloromes sont souvent associés à des tableaux d'hyperleucocytose et de syndromes hémorragiques sévères.
Complications neurologiques	Certaines LA peuvent se présenter sur un mode neurologique de physiopathologie variable (localisations du SNC dont chloromes, hémorragies, complications métaboliques). Les tableaux cliniques possibles sont très variés : troubles de conscience, signes focaux, convulsions...
Complications cardiopulmonaires	Les atteintes pulmonaires ne sont pas exceptionnelles. Outre le syndrome de leucostase et la détresse par compression médiastinale (v. supra), le tableau initial peut comporter des épanchements pleuraux blastiques, des hémorragies intra-alvéolaires ou des infections pulmonaires. Les présentations cardiaques sont plus rares, mais des péricardites blastiques peuvent se voir.
Syndrome hémorragique	Il est lié à la thrombopénie et aux troubles de l'hémostase. Bien que centrale, et parfois très profonde, la thrombopénie est souvent bien tolérée chez l'enfant, avec des signes hémorragiques absents ou limités (pétéchies, ecchymoses). Les transfusions de plaquettes sont indiquées en dessous de 20.10 ⁹ /L. Les tableaux hémorragiques les plus sévères se voient quand il existe de façon associée des troubles de l'hémostase : CIVD et fibrinolyse. Ces derniers se voient plus spécifiquement dans certaines formes de LA : LAM3, LAL de la lignée B avec t(17;19), formes hyperleucocytaires, en particulier les LAL-T. Ils peuvent s'aggraver après le début du traitement. Le risque majeur est l'hémorragie intracérébrale massive.
Syndrome anémique	Il est rarement grave cliniquement car il s'agit ici le plus souvent d'un défaut de production et donc d'une anémie de constitution très progressive. Parfois il peut s'agir d'une anémie aiguë liée à des hémorragies (règles abondantes, exceptionnelles localisations leucémiques à potentiel hémorragique, traumatisme).
Syndrome infectieux et choc septique	La neutropénie (surtout si < 0,5.10 ⁹ /L) expose à un risque d'infection bactérienne sévère (choc septique, cellulites péri-orificielles) et impose une antibiothérapie intraveineuse en urgence (délai < 6 h).
Complications métaboliques	Certaines LAL, en particulier les formes à présentation ostéo-articulaire, peuvent s'accompagner d'une hypercalcémie maligne. Les LA très proliférantes exposent à un risque de syndrome de lyse tumorale (hyperkaliémie, hyperphosphorémie induisant une hypocalcémie, hyperuricémie et insuffisance rénale) ; celui-ci peut être spontané (LAL de Burkitt) ou, plus souvent, déclenché par le traitement. Il peut nécessiter une prise en charge en USI avec épuration extrarénale.

Tableau 3. Leucocytose et envahissement du LCR au diagnostic de LAL chez 5 060 enfants

NFS : leucocytes (x 10 ⁹ /L)		
< 10	2 521	49,8 %
10 à 20	685	13,5 %
20 à 50	825	16,3 %
50 à 100	462	9,1 %
100 à 200	290	5,7 %
≥ 200	277	5,5 %
Analyse du LCR		
Présence de blastes (*)	182	3,6 %

Selon Stary J, et al.⁽²⁾

* Un LCR est dit envahi quand l'analyse révèle plus de 5 éléments par mm³ avec présence de blastes.

Conclusion

Le diagnostic de LA chez l'enfant devient souvent facile dès qu'une NFS a été réalisée même si un hémogramme normal n'exclut pas ce diagnostic. Le retard au diagnostic apparaît fréquent, par rapport aux premiers signes, et ceci s'explique par le caractère non spécifique des signes cliniques et la bonne tolérance de l'enfant ou de l'adolescent. Néanmoins, ce retard ne modifie pas le pronostic à long terme en dehors des rares présentations cliniques mettant en jeu le pronostic vital initial où une prise en charge est urgente ; l'impact pronostique des données cliniques et biologiques, en dehors de l'âge et de la leucocytose, est très réduit actuellement ; le taux de guérison est surtout corrélé aux caractéristiques hématologiques de la LA et à sa sensibilité au traitement. •

L'auteur déclare avoir eu ou avoir des liens et/ou collaborations scientifiques avec les laboratoires suivants: Amgen, Novartis, Celgene.

1. Lacour B, Clavel J. Epidemiological aspects of childhood cancer. Rev Prat 2014;64:1264-9.

2. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. J Clin

Oncol 2014;32:174-84.

3. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. Blood 1994;84:3122-33.

4. Donadieu J, Auclerc MF, Baruchel A, Leblanc T, et al. Critical study of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukaemia: differences in outcome are poorly explained by the most significant prognostic variables. Fralle group. French Acute Lymphoblastic Leukaemia study group. Br J Haematol 1998;102:729-39.

étape 1 Confirmation du diagnostic et établissement du pronostic

Dr Benoît Brethon (benoit.brethon@aphp.fr), service d'hématologie-immunologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris

Seul le myélogramme (ponction/aspiration de moelle osseuse) fait le diagnostic de certitude de leucémie aiguë (LA), même si un cytologiste entraîné reconnaît facilement des cellules anormales sur le frottis sanguin lorsqu'elles sont présentes. Le myélogramme se pratique plus facilement sur un os plat (bassin chez l'enfant, sternum chez l'adolescent) que sur les os longs (figures 1a et b). La seule exception concerne le nouveau-né, chez lequel la face antéro-supérieure du tibia est préférée (les os plats sont encore mous).

La préparation de ce geste douloureux nécessite une anesthésie cutanée par lidocaïne/prilocaine. Il est nécessaire de prévoir une prémédication par anxiolytiques (hydroxyzine, benzodiazépines) et/ou des antalgiques de palier II ou III (nabulphine, morphiniques). Le gaz protoxyde d'azote est maintenant largement utilisé, parfois avec des techniques d'hypnose.

Les techniques actuelles de l'analyse de la moelle osseuse

Cytomorphologie

L'objectif est d'aspirer 3 à 5 gouttes de moelle osseuse pour réaliser des frottis sur lame de verre et obtenir une monocouche de cellules (figure 1c). Une fois secs, ils sont colorés selon la technique de May-Grünwald Giemsa, et la lecture se fait au microscope optique sur les franges en bout de frottis.

Une moelle osseuse normale contient des mégacaryocytes (absents, rares, présents, nombreux) ainsi que les différentes lignées : érythroblastique (10 à 30 %), granuleuse (50 à 70 %), éosinophile et basophile (2 à 4 %) et monocytaire (2 à 3 %). S'y associent des cellules indifférenciées (1 à 2 % chez le grand enfant, parfois plus de 5 % chez le nourrisson) et d'autres cellules non myéloïdes (moins de 20 % ; lymphocytes, plasmocytes). Le diagnostic LA est posé lorsque la moelle est envahie par au moins 20 % de blastes anormaux, en pratique souvent plus de 80 % (figure 2).

L'aspiration est poursuivie pour récupérer les quantités nécessaires de cellules anormales permettant de préciser leurs caractéristiques de surface et intrinsèques, et établir le pronostic.

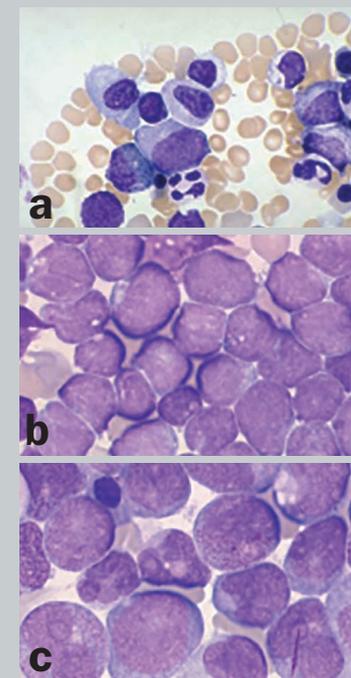
Figure 1.



Technique de prélèvement

a) Trocart de ponction-aspiration de moelle osseuse avec son mandrin. La ponction s'effectue mandrin inséré dans le corps du trocart ; b) Une fois la corticale dépassée, le mandrin est ôté et la moelle est aspirée par une seringue de 20 mL ; c) Étalement sur des lames de verre afin d'obtenir des franges en bout de frottis pour la lecture au microscope optique.

Figure 2.



Étude des cellules médullaires au microscope optique après coloration de May Grünwald Giemsa

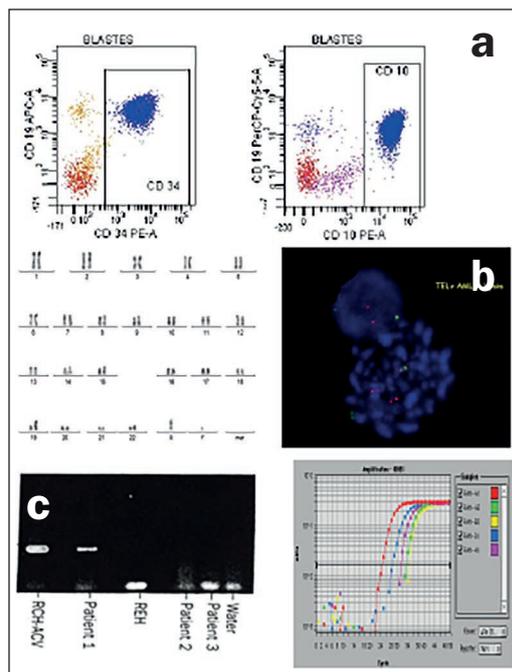
a) Moelle osseuse normale ; b) LAL, cellules anormales avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et sans granulations ; c) LAM2, cellules anormales avec plus de cytoplasme contenant des granules parfois organisés en corps d'Auer.

Images par courtoisie du Dr A. Desbarre, laboratoire d'hématologie, hôpital Saint-Louis, Paris

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

Figure 3.
Analyse
complémentaires des
leucémies aiguës.

a) Immuno-phénotypage par cytométrie de flux permettant de déterminer la lignée médullaire concernée et son degré de maturation (en l'occurrence B CD10+) ;
b) Cytogénétique : caryotype (bandes, translocation entre les chromosomes 1 et 19) et hybridation par fluorescence *in situ* (fusion TEL/AML1 témoin d'une translocation entre les chromosomes 12 et 21) ;
c) *Real Time Quantitative* PCR, détection d'un ARN chimérique ou d'un transcrite hyperexprimé.



Images par courtoisie des Drs A. Delabante, W. Ducruim et JM. Cayuela, laboratoire d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, Paris

Immunophénotypage

La technique de cytométrie de flux permet d'étudier les protéines de surface des cellules (clusters de différenciation CD, immunoglobulines de surface, récepteurs) mais aussi certains composants intracytoplasmiques. L'objectif est d'isoler les leucocytes après centrifugation sur gradient et d'appliquer des anticorps monoclonaux couplés à divers fluorochromes. Les cellules passent une par une devant le faisceau laser du cytomètre. Après plusieurs combinaisons de marquage, il est possible d'obtenir la signature des cellules leucémiques (figure 3a) : leur lignée, le stade de blocage de maturation mais aussi une combinaison de 6 à 10 marqueurs spécifiques de la maladie pour suivre la réponse au traitement à un stade inframicroscopique avec une sensibilité d'une cellule leucémique sur 10 000 cellules normales (alors que la résolution de l'œil humain au microscope est seulement de 1 à 5 %).

À l'issue de l'analyse morphologique et immunophénotypique, il est ainsi possible de savoir si la leucémie est de la lignée lymphoblastique B (de pro-B, la plus immature, à B, mature ou cellule de Burkitt) ou T (de « Early T-cell Precursor » à T mature) ou de la lignée myéloblastique (LA M0 la plus immature, M1 à M3 pour les formes myéloïdes « pures », M4 et M5 avec des composants monocytaires, M6 érythroïdes, M7 mégacaryocytaires).

Il existe dans moins de 3 % des cas une ambiguïté du fait de la nature biphénotypique (mélange de marqueurs de plusieurs lignées sur des cellules morphologiquement homogènes) ou biclonale (coexistence de plusieurs sous-clones morphologiquement distincts avec des combinaisons immunophénotypiques différentes) de la LA. Ces leucémies sont plus difficiles à traiter.

Cytogénétique

• Caryotype standard

La moelle osseuse est récupérée dans un milieu de culture. Une fois que des mitoses sont visibles (24-48 heures) et après coloration par du Giemsa, les chromosomes sont photographiés et triés selon leur taille et leur forme. Il est alors possible de compter (la ploïdie normale est de 46 chromosomes) et de rechercher des anomalies de structure (figure 3b). Plus de 90 % des LA ont des anomalies cytogénétiques : anomalies de nombre (hyper- et hypodiploïdies), translocations équilibrées ou pas, des inversions, des délétions, etc.

• FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*)

Cette technique utilise des sondes spécifiques de certaines séquences de nucléotides couplées à des fluorochromes. Elle a l'avantage d'être réalisable sur des cellules en interphase (avant la mitose). Elle permet de préciser des anomalies de structure (figure 3b), de rechercher des anomalies cassantes de certains gènes (réarrangement, amplification).

• Caryotype spectral ou technique de peinture chromosomique

Cette technique permet de « peindre » chacun des chromosomes, globalement ou dans leurs parties d'intérêt (centromères, bras longs ou courts, télomères) pour rechercher des gains ou des pertes de matériel chromosomique.

• CGHArray (*Comparative Genomic Hybridization*)

Cette technique de « cytogénétique sur puces » permet de préciser plus finement les chromosomes ou les régions de l'ADN ayant subi des gains ou des pertes.

Biologie moléculaire

La technique de RT-PCR (*Polymerase Chain Reaction*) permet d'amplifier des ARN de fusion récurrents pour confirmer les anomalies décrites en cytogénétique (translocations, inversions) ou de compléter l'analyse lorsque ces dernières sont prises en défaut (absence de mitose, matériel de mauvaise qualité). Il est aussi possible de déterminer des

surexpressions anormales de certains gènes. Enfin, l'ADN des cellules lymphoblastiques est étudié, à la recherche de réarrangements illégitimes des gènes d'immunoglobulines ou du récepteur T (figure 3c). Une fois caractérisées, ces anomalies sont la signature de la LA de chaque patient. On peut ensuite fabriquer la sonde correspondante permettant de détecter la maladie résiduelle après chimiothérapie avec une bonne sensibilité et spécificité (jusqu'à 1 cellule leucémique pour 100 000 cellules normales).

Orientation pronostique et thérapeutique

Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant⁽¹⁾

La figure 4 montre la répartition des différents types de LAL pédiatriques (80 à 85 % des LA de l'enfant).

- Les LAL de la lignée B en représentent plus de 80 % des cas :
 - 2 % sont des leucémies de type B matures, dites de Burkitt (couleur rose), et sont traitées dans les protocoles de lymphomes avec de très bons résultats ;
 - 50 % sont des LAL-B, de très bon pronostic (couleur grise) ; elles s'agrègent chez l'enfant jeune et sont peu prolifératives. Des protocoles de désescalade thérapeutique ont ici leur place, réservant pour le plus grand nombre une guérison sans séquelle majeure ;
 - 30 % des LAL sont des LAL-B de plus haut risque, qui nécessitent des traitements par polychimiothérapie encore agressive. Des médicaments alternatifs sont en développement (thérapies ciblées) et 5 % des cas nécessitent une procédure d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en première ligne.
- Les LAL-T ne représentent que 15 % du total, contrairement à l'âge adulte. Elles requièrent d'emblée plus d'intensité du traitement cytotoxique, et c'est ici aussi que des intensifications par allogreffe se discutent (10 % des cas environ).

Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) de l'enfant⁽²⁾

Le tableau ci-contre montre la répartition des différents sous-types de LAM pédiatriques (15 à 20 % des LA de l'enfant). Il n'y a pas de prédominance manifeste d'un sous-type cytologique par rapport à un autre, même si les formes M0, M6 et M7 sont plus rares. Ce sont les anomalies cytogénétiques et moléculaires qui fixent le pronostic.

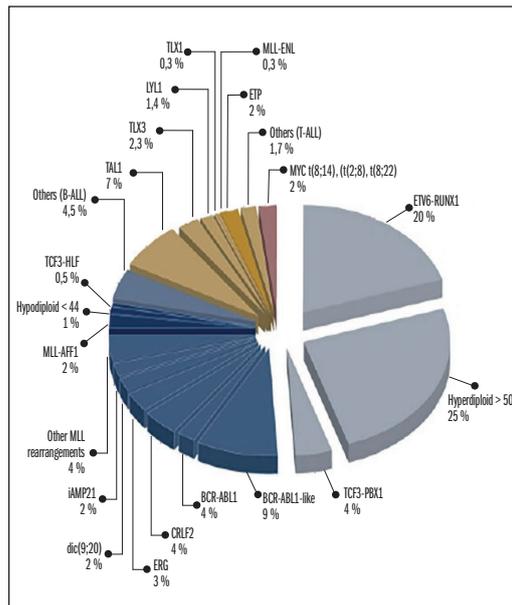


Figure 4.

Fréquence des génotypes dans les LAL de l'enfant. Données de Pui et al. modifiées avec les génotypes les plus récents. Les anomalies génétiques visibles seulement dans les LAL-T sont de couleur dorée, celles des LAL-B en bleu et gris. Les couleurs foncées, dorées ou bleues, sont les sous-types associés aux plus mauvais pronostics. Les cas BCR-ABL1-like peuvent être séparés en un groupe avec dérégulation de CRLF2 et l'autre groupe avec activation de récepteur de cytokines et voie de signalisation par des kinases.

Tableau. Répartition des sous-types de LAM de l'enfant en fonction de leur aspect cytologique, de la cytochimie, leur fréquence et les principales anomalies cytogénétiques associées.

Type FAB	Terminologie commune	Corps d'Auer	Réactions cytochimiques	Anomalies cytogénétiques	Répartition FAB n=593
M0	Indifférenciée #LAL2	non	MPO +/-		< 1 %
M1	Myéloblastique sans maturation	±	MP +		13 %
M2	Myéloblastique avec maturation	+	MP +	t(8;21)	23 %
M3	Promyélocytaire	+++ (fagots)	MP +	t(15;17)	10 %
M4	Myélomonozytaire	±	MP + NSE +		22 %
M4 éos	Myélomonozytaire avec éosinophilie	±	MP + NSE +	Inv(16)	
M5	Monoblastique sans (a) ou avec (b) différenciation	-	NSE +	Anomalies 11q23	14 %
M6	Érythroleucémie	±	MP + PAS +		3 %
M7	Mégacaryoblastique	-	MP plaquettaire +	t(1;22)	8 %

MP : myéloperoxydase; NSE : estérases non spécifiques; PAS : periodic acid schiff

Globalement, les résultats obtenus dans les LAM pédiatriques restent insuffisants (1 enfant sur 2 guérit en première ligne), et ce malgré une chimiothérapie très intensive et encore de nombreuses indications d'allogreffe. Là aussi, les thérapeutiques innovantes sont vivement attendues. •

1. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? Blood 2012;120:1165-74.

2. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2015;33:2949-62.

L'auteur déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour MedImmune, Amgen, Boehringer Ingelheim, Novartis (essais cliniques + industriels + de phases I et II) et avoir été pris en charge (transport, hôtel, repas) à l'occasion de déplacements pour congrès par Amgen, MSD.

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

1 étape L'annonce : non pas un mais des temps

Ariane Haggège-Bonnefont (ariane.bonnefont@aphp.fr), Camille Bailly, psychologues, service d'hématologie-immunologie, hôpital Robert-Debré, APHP, Paris

Les leucémies aiguës de l'enfant sont considérées comme une maladie rare dont les taux de guérison avoisinent les 80 % tous types confondus grâce à la combinaison de différentes thérapeutiques et aux progrès de la recherche médicale. En dépit de ces évolutions et progrès, la survenue d'une leucémie reste une expérience bouleversante qui introduit une rupture profonde et durable dans la vie d'un enfant et de ses proches : ses parents mais aussi sa fratrie et ses grands-parents. Depuis de nombreuses années, psychologues et psychiatres collaborent avec les équipes soignantes d'hématologie pédiatrique pour comprendre, prévenir et limiter les répercussions de cette maladie grave et de ses traitements sur la vie psychique de l'enfant et permettre ainsi la poursuite de son développement psychoaffectif, cognitif et psychomoteur durant les traitements et à distance de ceux-ci. Chaque étape du parcours de soins, à commencer par l'entrée dans la maladie et l'annonce diagnostique, comporte en soi des particularités générant pour chaque enfant et ses proches des enjeux psychiques singuliers et subjectifs qui doivent être accompagnés⁽¹⁾.



Fotolia

Les récits parentaux concernant l'entrée dans la maladie sont singuliers. Ils font état de l'absence de symptômes, de symptômes banals le plus souvent évoluant à bas bruit comme une asthénie, une pâleur, des douleurs, mais aussi de symptômes parfois très bruyants. L'état de l'enfant peut nécessiter son admission en réanimation avec un pronostic vital réservé. Au temps de l'attente souvent angoissante doit succéder le temps de l'annonce diagnostique afin d'éviter que les pensées des parents et de l'enfant ne s'égarant dans des interprétations autrement inquiétantes. C'est un temps toujours délicat qui n'est pas sans évoquer cet optimum entre « ne pas dire encore et ne jamais plus dire », ce « juste moment » dont parlait Aristote inspiré par l'allégorie du Kairos : « *le jeune homme chauve à l'arrière et portant une épaisse touffe de cheveux à l'avant passait toujours très vite et il fallait se saisir de sa touffe juste au moment où il passait devant soi, faute de quoi il était trop tard* ».

Annouer : un exercice difficile

La maladie grave d'un enfant n'est que très rarement dans la pensée des parents, et les circonstances de l'entrée dans la maladie ou l'annonce de celle-ci vont l'y faire survenir avec l'idée effrayante de sa mort possible (encadré). Les parents font état de la violence et du choc alors ressentis. Le récit qu'ils font de l'annonce montre à quel point les détails du contexte, des places et attitudes des intervenants sont présents. Elle entraîne la plupart du temps une véritable sidération psychique avec

« paralysie » des compétences parentales, menace de désorganisation générant des conduites « passives ». Dans ce contexte de perte de repères et d'insécurité, le médecin sera espéré comme un « rempart » et devra non seulement annoncer « le moins mal possible » une mauvaise nouvelle mais avant tout permettre un dialogue, une rencontre entre des personnes qui ont chacune leur subjectivité. L'annonce est toujours un moment difficile pour le médecin, car « l'autre, c'est un peu chacun de nous » et il n'ignore pas l'effroi dans lequel les parents et l'enfant selon l'âge peuvent être plongés. C'est un exercice qui exige souvent de lui une décentration, ce qui n'a rien d'évident, pour aller à la rencontre d'un enfant et de sa famille qui lui sont alors inconnus. Cette porte qui s'entrouvre souvent sur l'intime de la famille, voire du couple, demande une grande délicatesse.

Annouer, c'est informer, mais le médecin ne peut annoncer que ce qu'il est capable d'argumenter. Ainsi, à ce temps de l'annonce diagnostique succéderont d'autres temps que viendront alimenter, entre autres, les informations issues de la biologie moléculaire et de la cytogénétique, précisant le type de leucémie et le traitement. Un dialogue chaque fois singulier doit s'établir, avec des positions respectives que les connaissances apportées par Internet ont rendues de moins en moins asymétriques. Ces différents temps permettront à l'enfant et sa famille d'intégrer progressivement des informations peu communes et de cheminer psychologiquement.

Le choix des mots, l'accueil des réactions

La leucémie a la particularité de convoquer l'invisible : le sang, les globules, la moelle osseuse, autant d'éléments peu palpables, parfois difficilement représentables ou encore se prêtant à de nombreuses croyances et fantasmes^(2,3). Pour atteindre ses objectifs, le médecin s'efforce d'adopter un langage clair et adapté, à la portée de ses interlocuteurs. Pour l'enfant, les mots doivent être choisis en fonction de son âge, de ses possibilités de compréhension et prendre en compte son désir d'en savoir plus ou pas. Il faut également tenir compte de la capacité des parents à accepter qu'on informe pleinement leur enfant. Les mots restent longtemps en mémoire et peuvent entrer en résonance avec l'histoire familiale de ceux qui les reçoivent. Ainsi, par exemple, le médecin préférera parler de « maladie de la moelle osseuse » plutôt que de « maladie du sang ». Certains outils (dessins, schémas généraux de traitements, bandes dessinées, etc.) sont mis à la disposition de l'enfant et de sa famille pour faciliter la compréhension des mécanismes de la maladie, le déroulement du traitement et dédramatiser ou nuancer le caractère dramatique de l'annonce.

Pour les jeunes enfants, la disparition des symptômes d'entrée dans la maladie peut rendre difficile l'acceptation du maintien des traitements, dont les mesures d'isolement. Aussi faut-il les aider à avoir une compréhension de la situation qui leur permette de s'adapter.

Ce temps d'échange d'informations, de partage émotionnel, d'accueil des réactions de l'enfant et de sa famille est un moment clé du parcours de soins qui contribue à sceller l'alliance thérapeutique autour d'un projet de guérison quand c'est possible et, à ce titre, mérite de l'attention.

Du temps pour s'adapter à un corps devenant l'objet d'intrusions

L'enfant a besoin de temps pour « apprivoiser » un lieu pas si « hospitalier » que cela, s'adapter à un corps qui, en pleine maturation et prometteur d'expériences croissantes sur le monde, devient alors l'objet d'intrusions multiples, douloureuses, parfois effrayantes (prélèvements, ponctions lombaires, myélogrammes) même si les équipes soignantes et médicales accordent le plus grand soin à ces gestes invasifs afin qu'ils apparaissent le moins agressif possible. La douleur est une expérience physique et émotionnelle, et il est vain

de vouloir différencier les « vraies » douleurs de celles qu'on appelle parfois psychogènes. Aussi, il paraît plus adapté d'envisager un traitement médicamenteux qui tienne compte de la double composante douleur-anxiété et d'y associer, chaque fois que possible, la parole.

Au plan psychologique, la manière dont l'enfant traversera la maladie dépendra de son histoire, de sa structure psychique, de sa capacité de résilience et aussi de la capacité de ses parents à « faire face » à la maladie et à le soutenir de manière adaptée (avec des limites qui le rassureront et sans surprotection durable). Une étude a montré chez des adolescents ayant eu un cancer dans l'enfance qu'un lien existait entre un fonctionnement familial spécifique où étaient repérés anxiété, détresse ou symptômes de stress post-traumatique chez un parent et l'existence d'un syndrome de stress post-traumatique (SSPT). Le fonctionnement familial jouerait un rôle aussi important que les facteurs liés à la maladie elle-même dans le vécu du patient⁽⁵⁾.

La perte du sentiment de compétence parentale

Très vite après l'annonce, de nombreux parents et enfants selon l'âge construisent des scénarios explicatifs de l'apparition de la maladie où transparaissent leur responsabilité ou culpabilité. La quête de l'origine, du pourquoi, est toujours intense. Certains enfants manifestent de l'agressivité à l'égard de leurs parents car, contrairement à ce qu'ils imaginaient jusqu'alors, ils n'ont pas pu les protéger. La perte du sentiment de toute-puissance parentale est difficile à vivre pour chacun des protagonistes familiaux. Les parents, eux aussi, ont besoin de temps pour s'adapter et ont besoin d'être étayés pour se sentir de nouveau compétents ; besoin de trouver un « réceptacle » à leur souffrance, leurs peurs, leur vacillement. Chaque parent se trouve renvoyé à sa propre histoire infantile. Et les théories de l'attachement nous aident à comprendre les réactions des personnes dans ces moments de grand désarroi. Les fonctions de l'attachement sont essentiellement la protection, le réconfort et la consolation quand l'individu perçoit des menaces internes ou externes pour retrouver de nouveaux équilibres⁽⁶⁾. Si l'enfant et ses parents vont puiser dans leurs ressources internes, l'équipe, dans un « maillage » interdisciplinaire, contribuera à ces rééquilibrations en créant un cadre sécurisé et sécurisant, en facilitant la prise de repères, en favorisant

L'annonce d'une maladie grave convoque l'idée de mort

La conception de la mort évolue avec l'âge de l'enfant, cette notion s'organisant autour de deux points essentiels : la perception de l'absence puis l'intégration de la permanence de cette absence. Aussi, avant la crise existentielle des 10-11 ans et sauf exception, l'enfant n'est pas préoccupé par « sa » mort. Mais certains vécus antérieurs ou par exemple l'annonce de la non-guérison modifient la notion de mort chez l'enfant ; s'il peut envisager la sienne, irréprésentable, nous devons l'aider à conserver des mouvements psychiques en accueillant ses questions sans fausses réassurances, dans le respect de son cheminement et de ses clivages protecteurs qui lui permettront de continuer à vivre. Si l'enfant comme tout un chacun a besoin d'incertitude⁽⁴⁾, il a aussi besoin d'être rassuré sur le maintien des liens actuels et futurs.

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

la continuité relationnelle, en soutenant les expériences positives et en s'ajustant émotionnellement.

Le temps de la prise de repères

Cette base sécurisante retrouvée, les parents et l'enfant posent des repères.

Le psychologue identifiera les mécanismes de défense mis en place pour « tenir » et qu'il faut respecter en tant que recours inconscients pour supporter l'angoisse. La rigidité de certains mécanismes entravera leur caractère adaptatif ; cela peut

être le cas de l'opposition ou des comportements obsessionnels visant à séparer le vécu de l'hôpital du vécu à la maison. Chez l'enfant, la régression est courante et conduit à retrouver un stade psychoaffectif antérieur qui peut aider à faire face à ces changements. Le plus souvent, s'il ressent cela en accord avec la dynamique parentale, l'enfant tente de retrouver une maîtrise de son corps et de sa maladie en développant une hypervigilance, un intérêt certain pour la nature des traitements et leurs effets.

Un entretien au moins est proposé par le psychologue à chaque famille. Les contraintes

Le point de vue du médecin

Dr Thierry Leblanc (thierry.leblanc@aphp.fr), service d'hématologie-immunologie, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris

L'annonce aux parents du diagnostic de leucémie est un élément majeur de la prise en charge d'un enfant atteint de leucémie aiguë (LA) et va conditionner pour beaucoup la confiance des parents vis-à-vis de l'équipe soignante.

Cette annonce est à l'idéal faite par le médecin référent de l'enfant, qui sera l'interlocuteur de la famille pour l'ensemble du traitement.



L'annonce suppose que le diagnostic ait été formellement établi ; dans le cas d'une LA, cela implique en règle que le myélogramme ait été fait et interprété. Une fois ce résultat connu, le médecin référent propose un entretien aux deux parents, entretien dont les modalités auront été indiquées par anticipation. Ceux-ci peuvent se faire accompagner d'une personne de confiance.

L'entretien a lieu dans un espace dédié, en présence éventuelle d'autres membres de l'équipe soignante (interne, infirmière d'annonce ou infirmière de l'enfant). Ce type d'entretien a fait l'objet d'une procédure interne au service⁽¹⁾ qui permet à la fois d'être systématique quant aux informations données aux parents, de relever, pour le dossier médical, celles qui ont effectivement été délivrées, et aussi d'évaluer ces entretiens.

Au moins trois entretiens rapprochés

L'annonce d'un diagnostic de LA nécessite le plus souvent au moins trois entretiens rapprochés.

- Le premier se limite parfois à donner le diagnostic de leucémie, terme explicité par celui de cancer de la moelle osseuse. C'est le cas en particulier quand les parents ne s'attendent pas à un tel diagnostic et sont, au sens strict du terme, dans un état de sidération qui rend difficile d'aller beaucoup plus loin dans l'information délivrée. En fonction de la réaction des parents, il sera donc possible ou non de commencer à expliciter la prise en charge thérapeutique et à parler du pronostic.

Plus rarement, en cas de présentation sévère de la LA, le premier entretien sera effectué dans un contexte d'urgence qui ne peut pas toujours se dérouler dans des conditions optimales. Outre le choc lié au diagnostic de

leucémie, les parents seront en plus ici confrontés à un risque de mort imminente de leur enfant et auront encore plus besoin d'être entourés par les soignants.

- Le deuxième entretien va se focaliser sur les aspects thérapeutiques : description du protocole de chimiothérapie (avec remise de documents écrits), modalités de suivi et d'évaluation, explications sur la nécessité d'un support transfusionnel et l'importance des soins complémentaires, rôle des autres soignants et structures de soins (médecin de famille, service de proximité, hospitalisation à domicile). Le médecin explicitera aussi les gestes que devra subir l'enfant : myélogrammes de suivi, ponctions lombaires avec injection intrathécale de chimiothérapie, et pose d'un cathéter central. Enfin, il informera les parents qu'ils auront des entretiens spécifiques avec les autres intervenants du service (psychologue, assistante sociale, diététicienne, cadre du service, directrice de l'école à l'hôpital), intervenants qui pourront répondre à l'ensemble des questions qu'ils peuvent se poser sur les aspects non médicaux de la prise en charge de leur enfant.

- Lors d'un troisième entretien, le médecin va revenir sur les points principaux, préciser le pronostic au vu des premiers résultats hématologiques obtenus (immunophénotype, caryotype, biologie moléculaire) et, s'il y a lieu, aborder une inclusion dans

actuelles de prise en charge des patients, dans une institution qui va toujours plus vite, amènent à le faire dans un temps de plus en plus rétréci. Certaines familles, bien que rares, seront peu ou pas accessibles à un travail psychique. L'entrée dans la maladie bouleverse la dynamique familiale et oblige à des réorganisations. La fratrie peut aussi devoir s'ajuster au manque de disponibilité parentale et assumer une grande part de responsabilités à la maison. Et ce qui était fait « dans l'urgence » va maintenant être plus « réfléchi ». Mais si le parcours de soins peut offrir des répit,

il peut, aussi avec son alternance de « bonnes » et de « mauvaises nouvelles », obliger à des rééquilibrations fréquentes, ce qui est éprouvant et doit être accompagné (voir article p. 723). •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

1. Dubois C, Lemaître L, Porée N, Seigneur E. Aspects psychopathologiques liés aux cancers, tumeurs et leucémies de l'enfant et de l'adolescent. EMC Psychiatrie/Pédopsychiatrie. Octobre 2013;10;1-12.

2. De Souzaenelle A. Le symbolisme du corps humain. Albin Michel, 1991.

3. Raimbault G. Morceaux de corps en transit. 1992;18:1.

4. Jankélévitch V. Penser la mort. Poche, 2003.

5. Pelcovitz D, Goldenberg B, Kaplan S, et al. Post-traumatic stress disorder in mothers of pediatric cancer survivors. Psychosomatics 1996;37:116-26.

6. Guedeney A, Guedeney G. L'attachement, concepts et applications. Paris : Masson, 2002.

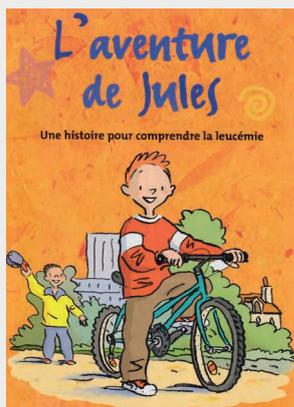
un protocole de recherche clinique ou biologique. Cette inclusion suppose la délivrance d'une information éclairée (avec remise d'un document) et la signature d'un consentement (formulaire remis aux parents qui disposent ensuite d'un temps de réflexion avant de manifester leur accord par leurs signatures).

Outre les informations sur le protocole de traitement, différents documents sont remis aux parents lors de ces entretiens : livret d'accueil du service, information sur les transfusions (EFS), livrets d'information sur la leucémie et la recherche clinique élaborés par des associations de patients ou des sociétés savantes (voir article p. 727), ainsi que certains documents destinés plus spécifiquement aux enfants, comme *L'aventure de Jules*⁽²⁾.

S'assurer régulièrement de la bonne compréhension des informations délivrées

L'ensemble de l'information doit bien sûr être adaptée au niveau de compréhension des parents ; il faut toujours s'assurer que ceux-ci ont bien compris la gravité du diagnostic et le risque vital à court terme (complication infectieuse ou toxique lors de l'induction). Dans certains cas, il faut

faire intervenir un interprète médical en refusant, de principe, la seule traduction par un des parents ou un proche qui pourrait édulcorer l'information délivrée. Un médiateur culturel peut aussi avoir sa place pour certaines familles.



dra faire intervenir un interprète médical en refusant, de principe, la seule traduction par un des parents ou un proche qui pourrait édulcorer l'information délivrée. Un médiateur culturel peut aussi avoir sa place pour certaines familles.

Il est tout aussi important de donner de l'espoir aux parents et d'insister sur le fait qu'aujourd'hui on guérit la majorité des enfants. Il sera toujours temps, plus tard, de préciser le pronostic. Cette masse d'informations n'est pas toujours bien intégrée par les parents lors de ces premiers entretiens. Tout au long de la cure d'induction, qui nécessite le plus souvent une hospitalisation de six à sept semaines, le médecin référent, tout en apportant aux parents des nouveaux éléments concernant la caractérisation de la leucémie et son évolution, reviendra sur ces informations et sera disponible pour répondre aux questions des parents. Les parents sont aussi systématiquement destinataires des courriers médicaux ; toutes les informations médicales disponibles leur sont transmises, en précisant clairement le pronostic, quel qu'il soit. On restera de principe optimiste vis-à-vis de l'enfant que

l'on souhaite placer dans un projet de guérison.

L'annonce concerne aussi l'enfant et l'adolescent

Quel que soit son âge, à l'exception des tout-petits pour lesquels d'autres approches sont nécessaires, on doit expliquer à l'enfant sa maladie, de façon adaptée à ses possibilités de compréhension, en lui donnant le nom de celle-ci et en lui expliquant les grandes lignes du traitement. Il est particulièrement important de le projeter dans l'avenir en lui précisant la durée de l'hospitalisation et les conditions de son retour à domicile. Avec l'accord des parents, cet entretien avec l'enfant peut se faire en tête à tête avec son médecin référent, ce qui permet éventuellement à l'enfant de poser des questions qu'il ne poserait pas devant ses parents. Le médecin référent fait un retour de cet entretien aux parents, qui peuvent ensuite aller en parler avec leur enfant. Le cas des adolescents est à part car l'entretien d'annonce peut être fait conjointement avec les parents, s'il le désire et si ses parents sont d'accord en sachant que des entretiens en tête à tête entre l'adolescent et son médecin référent sont également nécessaires.

1. Fiches « Dispositif d'annonce » consultables sur : www.leconcoursmedical.fr

2. Ouvrage conçu par l'équipe d'hémostase-immunologie de l'hôpital Robert-Debré et édité grâce au soutien de la Fondation CNP pour la santé (disponible sur simple demande : fondation@cnp.fr).

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

Chimiothérapies initiales : protocoles actuels

Pr Yves Bertrand (Yves.BERTRAND@ihope.fr), institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (IHOP), Hospices civils de Lyon et université Lyon-I

Les leucémies aiguës sont des maladies hétérogènes dont le traitement est adapté aux critères pronostiques précédemment décrits. Ces traitements sont effectués selon des protocoles nationaux ou internationaux, certains sous-types de leucémie étant très rares et leur traitement nécessitant une coopération internationale (exemples : leucémies aiguës lymphoblastiques [LAL] du nourrisson, LAL avec chromosome Philadelphie, leucémies aiguës myéloblastiques [LAM] de type promyélocytaire [FAB-M3]) ; le plus souvent, il s'agit d'études randomisées (tirage au sort entre deux traitements) permettant de répondre aux questions en suspens, et qui visent à améliorer les résultats. C'est ainsi que sans aucun nouveau médicament la survie à cinq ans des LAL de l'enfant est passée de 10 % dans les années 1970 à 90 % actuellement, et celle des LAM de 10 % à 70 %.

Une fois le diagnostic confirmé, les parents et l'enfant sont reçus en entretien pour recevoir des informations précises concernant la maladie et le traitement proposé, avec des explications éventuelles d'un traitement randomisé et la remise d'une note d'information et d'un consentement à signer (documents spécifiques pour l'enfant ou l'adolescent, adaptés à son âge, voir article p. 710).

Le traitement initial est débuté d'autant plus rapidement après confirmation du diagnostic que la masse tumorale est importante (leucocytose élevée, masse médiastinale, infiltration rénale...). Les perturbations métaboliques doivent être surveillées de façon étroite (syndrome de lyse avec hyperkaliémie, hyperphosphorémie, hyperuricémie et hypocalcémie) et prévenues par une hydratation suffisante et l'utilisation d'uricolytiques. Il faut également contrôler d'éventuelles perturbations de l'hémostase, plus fréquentes dans les LAL-T, les

LAM3 et les LAM5, et rechercher des signes de leucostase en cas d'hyperleucocytose importante.

La chimiothérapie est administrée par voie intraveineuse, par l'intermédiaire d'une voie centrale, par voie orale et par voie intrathécale (encadré 1).

Phase d'induction, puis phases de consolidation et d'intensification

- La chimiothérapie initiale, ou phase d'induction, vise à obtenir la rémission complète (RC) et dure environ cinq semaines. La RC est définie par un examen clinique normal, une numération formule sanguine normale et une blastose médullaire inférieure à 5 %. Le myélogramme est donc systématiquement contrôlé à l'issue du traitement d'induction. Depuis une quinzaine d'années, la qualité de la RC est de plus appréciée par l'étude de la maladie résiduelle qui permet de quantifier de façon plus précise les cellules leucémiques restantes (techniques de biologie moléculaire ou cytométrie de flux). Ces techniques peuvent permettre de détecter 1 cellule leucémique sur 10 000 ou 100 000 cellules. Les protocoles les plus récents tiennent compte de cette réponse pour l'intensité du traitement ultérieur.

- Puis suivent les phases de consolidation et d'intensification dont la durée et l'intensité sont adaptées au type de leucémie et aux facteurs pronostiques (biologiques initiaux, et secondaires liés à la réponse au traitement d'induction). Pour les LAL, le traitement intensif sera suivi d'un traitement d'entretien (chapitre suivant). Le traitement intensif peut durer de six mois (patients de risque

Extrait de « L'aventure de Jules », ouvrage conçu par l'équipe d'hémato-immunologie de l'hôpital Robert-Debré et édité grâce au soutien de la Fondation CNP pour la santé.



standard) à un an (patients de risque élevé) en fonction des facteurs pronostiques de la LAL.

- Le traitement des premiers mois est particulier du fait des périodes d'aplasie (définie ici par un taux de polynucléaires neutrophiles $< 0,5$ G/L) secondaires aux phases intensives de chimiothérapie, associées à un risque infectieux et à des besoins transfusionnels.

Dans tous les cas, les complications les plus importantes sont infectieuses, du fait des épisodes de neutropénie prolongée, plus ou moins profonde en fonction des phases de traitement. La prévention des infections doit être systématique, tant durant les phases d'hospitalisation que durant les périodes de suivi à domicile. Les enfants doivent éviter les contacts avec des personnes infectées, et le lavage des mains avec des solutions antiseptiques est capital. Des régimes adaptés sont expliqués aux enfants et à leur famille au cours des différentes phases du traitement avec régime hyposodé et peu sucré durant les traitements par corticoïdes et régime « protégé » pendant les phases thérapeutiques apaisantes en évitant notamment les crudités, et les fromages au lait cru.

Leucémies aiguës lymphoblastiques

Les protocoles les plus récents permettent une survie sans événement (EFS) de 85 % environ à cinq ans et une survie globale (OS) de 90 % à cinq ans pour les LAL de l'enfant et de l'adolescent. Les traitements chimiothérapeutiques intensifs sont donc de plus en plus efficaces, mais sont aussi toxiques, d'où l'importance d'une caractérisation optimale des facteurs pronostiques de manière à adapter au mieux l'intensité du traitement aux facteurs de risque (voir article p. 706) ; outre la toxicité aiguë, les chimiothérapies intensives sont aussi source de séquelles tardives (voir article p. 730).

Le protocole comprend trois phases thérapeutiques

- Traitement d'induction : il est fondé classiquement sur les corticoïdes (predniso[lo]ne ou dexaméthasone), la vincristine et l'asparaginase. L'utilisation optimale de la corticothérapie et de l'asparaginase est encore l'objet d'études, même si ces médicaments sont utilisés depuis longtemps dans le traitement des LAL ; pour les patients atteints de LAL de la lignée B « de haut risque » et les patients présentant une LAL-T, les anthracyclines sont associées aux 3 médicaments

standard. Des injections intrathécales de chimiothérapie sont également faites pendant le traitement d'induction, les médicaments utilisés étant le méthotrexate, éventuellement associé à l'aracytine et aux corticoïdes.

La rémission complète est obtenue dans plus de 98 % des cas à l'issue du traitement d'induction.

- Traitement de consolidation : il vise à consolider la rémission. Les principaux médicaments utilisés sont le cyclophosphamide, l'Aracytine, le Purinéthol, l'asparaginase, la vincristine, les corticoïdes et le méthotrexate. Ce dernier peut être utilisé à doses conventionnelles, le plus souvent par voie orale, ou à hautes doses, par voie intraveineuse, en perfusion continue.

Des injections intrathécales sont encore effectuées durant cette phase.

- Intensification retardée : le bénéfice d'une intensification tardive (ou de 2 en cas de facteur pronostique péjoratif) a été démontré, y compris pour les LAL de risque standard. Durant cette phase d'une durée de six à huit semaines environ sont à nouveau prescrits les médicaments utilisés en induction et consolidation.

Les conditions d'un traitement ambulatoire

L'ensemble de ce traitement de LAL peut être réalisé en ambulatoire (hôpital de jour ou domicile en fonction des traitements, des organisations locales, du contexte socio-économique et des conditions familiales), avec des périodes d'hospitalisation variables en fonction des patients, mais systématiques :

- à la phase initiale du diagnostic, pour la prise en charge initiale, la prévention du syndrome de lyse, et l'explication la plus complète possible de la maladie et du traitement aux parents et à l'enfant ;
- pour les cures de médicaments donnés à forte dose : Aracytine et méthotrexate (MTX). Le MTX en particulier, donné le plus souvent à la dose de 5 g/m² et perfusé sur vingt-quatre heures, nécessite une perfusion continue, une hyperhydratation alcaline, l'administration décalée d'acide folinique à titre de « *rescue* » et un contrôle de l'élimination de la chimiothérapie *via* une cinétique faite en temps réel ;
- lors de la survenue d'une complication des traitements, notamment infectieuse ou toute autre complication métabolique, neurologique ou digestive.

Les enfants que nous prenons en charge pour LAL sont traités en ambulatoire depuis de très nombreuses années (encadré 2).

1. Pourquoi des injections intrathécales ?

Le nombre de ponctions lombaires est adapté au type de leucémie et aux facteurs pronostiques, notamment à un éventuel envahissement méningé initial.

Les injections intrathécales de chimiothérapie sont par exemple systématiques dans les LAL pour lesquelles il existe, quel que soit l'envahissement initial, un risque de rechute méningé ; celui-ci est lié à des localisations occultes (situées principalement au niveau de la base du crâne) et à l'absence de diffusion méningée des chimiothérapies du fait de la barrière hémato-encéphalique : on dit que les méninges sont un « sanctuaire » pour les blastes. Un traitement intrathécal prophylactique doit donc être appliqué dans tous les cas.

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

2. LAL : à propos de la faisabilité du traitement ambulatoire

Depuis de très nombreuses années, les enfants pris en charge pour LAL dans notre service sont traités en ambulatoire dès la première phase du traitement : après quelques jours d'hospitalisation nécessaires pour le diagnostic, l'explication de la maladie et du traitement aux parents et à l'enfant, la pose d'une voie veineuse centrale, le traitement est débuté ; les conséquences de la lyse tumorale et les complications métaboliques ou infectieuses sont prises en charge. Si la compréhension est bonne, que les possibilités de retour à domicile sont favorables et que l'enfant ne présente pas de complications après les quelques jours de traitement initial qui visent à réduire la masse tumorale, le traitement peut se poursuivre en hôpital de jour, l'enfant étant convoqué deux fois par semaine. Durant la phase de consolidation, un certain nombre de chimiothérapies peuvent être effectuées à domicile, comme l'Aracytine administrée par voie sous-cutanée notamment.

Une étude que nous avons réalisée dans le service sur 122 enfants consécutifs (et 366 phases d'aplasie) avait montré que 10 % des enfants étaient réhospitalisés pendant la phase d'induction, 30 % pendant la phase de consolidation et 50 % durant la phase d'intensification tardive. Les enfants ont alors reçu plus de six mois de chimiothérapie intensive et sont particulièrement immunodéprimés. Les causes d'hospitalisation sont le plus souvent en rapport avec la survenue de fièvre durant les périodes d'aplasie.

Gestion des complications de la chimiothérapie

- La chimiothérapie est responsable de périodes d'aplasie, avec anémie nécessitant des transfusions de globules rouges (seuil habituel : 7 à 8 g dL), thrombopénie imposant des transfusions de plaquettes (seuil habituel : 20 G/L), et neutropénie soumettant les enfants à un risque infectieux bactérien ou fongique, particulièrement lorsque les polynucléaires neutrophiles

sont inférieurs à 0,5 G/L. Les enfants sont par ailleurs lymphopéniques, et la prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* doit être systématique ; elle repose sur le Bactrim, qui est prescrit pendant toute la durée de la chimiothérapie et poursuivi jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement. En cas de fièvre survenant durant la période d'aplasie, l'enfant doit être hospitalisé en urgence et traité, dans les six heures après le premier pic de fièvre, par une antibiothérapie à large spectre donnée par voie intraveineuse (voie centrale). Tout retard à l'antibiothérapie fait courir un risque de choc septique. Des médicaments antifongiques sont rapidement ajoutés en cas de persistance de la fièvre (traitement empirique) ou, bien entendu, en cas de confirmation d'une infection fongique.

Intervenir dans les six heures après le premier pic de fièvre



• Outre les complications infectieuses, les plus fréquentes, peuvent survenir des complications liées à chaque chimiothérapie :

- la vincristine est toxique pour le système nerveux : abolition des réflexes ostéotendineux, iléus paralytique, douleurs (neuropathiques) des mâchoires, neuropathies périphériques, voire plus rarement convulsions. Les traitements symptomatiques de ces complications sont efficaces, et tout doit être fait pour assurer une mobilisation suffisante des enfants, la toxicité neurologique de la vincristine s'associant aux effets néfastes de la corticothérapie pour entraîner des troubles moteurs ;
- les corticoïdes peuvent être responsables d'une amyotrophie, d'une hyperglycémie (parfois d'un vrai diabète nécessitant une insulinothérapie), de rétention hydrosodée, de troubles de l'humeur, de douleurs épigastriques. Une ostéonécrose aseptique peut être diagnostiquée en fin de traitement intensif ou en tout début de traitement d'entretien. Elle se manifeste par des douleurs osseuses et une boiterie ; elle est plus fréquente à l'adolescence et doit être confirmée rapidement par des examens radiologiques appropriés (IRM) ;
- l'asparaginase entraîne des réactions allergiques de grade variable, et doit pour cela être administrée en milieu hospitalier, et rarement des pancréatites aiguës, des thromboses (superficielles ou profondes) ou des perturbations du bilan hépatique, glycémique et lipidique ;
- les anthracyclines ont une cardiotoxicité dose-dépendante qui impose une surveillance cardiaque régulière ;
- le méthotrexate est toxique pour le foie et est éliminé par voie rénale. L'administration de fortes doses n'étant possible que sous couvert d'une hyperhydratation alcaline, avec surveillance de la fonction rénale et « rescue » au bout de quelques heures par de l'acide folinique. Des mucites sont fréquemment observées après administration de MTX à fortes doses ;
- le cyclophosphamide peut entraîner un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH avec hyponatrémie et prise de poids, et des cystites hématuriques (hydratation suffisante à prescrire) ;
- l'Aracytine est parfois responsable d'épisodes fébriles, une origine infectieuse devant être systématiquement éliminée dans ce cas ;
- la 6-mercaptopurine (Purinéthol) est toxique pour la moelle osseuse et le foie. Certains patients

qui ont un déficit en thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) sont métaboliseurs lents et auront une toxicité exacerbée (aplasie prolongée).

Cas particulier des LAL avec présence du chromosome Philadelphie (translocation chromosomique t (9;22))

L'anomalie cytogénétique de ces leucémies est responsable d'une hyperactivité non contrôlée de la kinase ABL (tyrosine kinase) qui joue un rôle dans la prolifération cellulaire. Depuis quelques années, l'adjonction d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) à la chimiothérapie a permis d'améliorer le pronostic, auparavant très péjoratif, et de diminuer les indications de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Néanmoins, la toxicité des ITK nécessite une surveillance particulière, les complications attendues étant différentes selon la molécule utilisée.

Leucémies aiguës myéloïdes

Les protocoles les plus récents permettent une survie sans événement (EFS) de 52 % à cinq ans et une survie globale (OS) de 70 % à cinq ans.

Le protocole comprend deux phases thérapeutiques

- Traitement d'induction : le traitement d'induction de référence consiste en l'administration d'Aracytine à doses conventionnelles et d'anthracyclines ; il permet d'obtenir une rémission complète dans 80 % des cas environ. Il s'agit d'un traitement très aplasiant avec justification d'une hospitalisation d'environ un mois dans un secteur protégé, la profondeur et la durée de l'aplasie soumettant les patients à un risque infectieux bactérien et fongique, aspergillaire notamment.

- Traitement de consolidation : il comporte généralement 3 cures de chimiothérapie intensive, avec notamment utilisation d'Aracytine à fortes doses et d'anthracyclines. Ces cures peuvent être suivies d'une hospitalisation, systématique en cas de fièvre, mais en cas de retour à domicile la prévention des infections fongiques est systématique.

Les transfusions de globules rouges et de plaquettes sont nécessaires pendant toutes les périodes d'aplasie.

Les indications de la greffe détaillées ultérieurement (voir article p. 716) sont plus fréquentes en première rémission complète dans les LAM que dans les LAL.

Le traitement d'entretien n'est pas justifié dans les LAM.

Cas particulier de la LAM3

Les leucémies à promyélocytes ont un traitement particulier ; elles sont très sensibles à l'acide tout-trans rétinoïque ou ATRA (Vesanoïd) et à l'arsenic et font l'objet de protocoles de traitement spécifiques dans lesquels l'utilisation de chimiothérapie conventionnelle n'est sans doute plus justifiée, notamment dans les formes de risque standard.

Conclusion

Le traitement des leucémies aiguës de l'enfant est fondé à l'heure actuelle avant tout sur la chimiothérapie, administrée par voie orale, intrathécale et intraveineuse.

Des traitements ciblés visant à atteindre les anomalies moléculaires en cause dans la leucogénèse sont à l'étude, et certains, comme les inhibiteurs de tyrosine kinase, sont déjà utilisés. D'autres voies de recherche semblent intéressantes, et l'immunothérapie connaît un nouvel essor, que ce soit par le développement d'anticorps monoclonaux (simples, bi-spécifiques ou couplés à des toxines) ou par le développement de cellules T modifiées génétiquement (« CAR-cells ») pour être dirigées spécifiquement contre les cellules leucémiques. •

L'auteur déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour Jazz Pharmaceuticals, et avoir été pris en charge (transport, hôtel, repas) à l'occasion de déplacement pour congrès par Jazz Pharmaceuticals et Erythec Pharma.

1. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373:1541-52.
2. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012;120:1165-74.
3. Bostrom BC, SENSEL MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2003;101:3809-17.
4. Silverman LB, Declercq L, Gelber RD, et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia* 2000;14:2247-56.
5. De Moerloose B, Suci S, Bertrand Y, et al. Children's Leukemia Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Improved outcome with pulses of vincristine and corticosteroids in continuation therapy of children

- with average risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (NHL): report of the EORTC randomized phase 3 trial 58951. *Blood* 2010;116:36-44.
6. Cavé H, Van Der Werff Ten Bosch J, Suci S, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *New Engl J Med* 1998; 339:591-8.
7. Vilmer E, Suci S, Ferster A, et al. Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG-EORTC report. *Leukemia* 2000;14:2257-66.
8. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011;118:2077-84.
9. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360:2730-41.

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

étape L'allogreffe de moelle : efficace mais lourde de conséquences

Pr Jean-Hugues Dalle (jean-hugues.dalle@aphp.fr), service d'héματο-immunologie, hôpital Robert-Debré, Paris

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), plus fréquemment appelée allogreffe de moelle, est à l'image de toute greffe d'organe, une médecine de remplacement. Elle revêt cependant une dimension supplémentaire, celle d'une immunothérapie susceptible de participer au contrôle de la maladie sous-jacente lorsqu'il s'agit d'une hémopathie maligne. Cette technique concerne plus de 1 650 patients par an en France dont un peu moins de 300 enfants et adolescents de moins de 18 ans⁽¹⁾. Parmi eux, une centaine est allogreffée pour une leucémie aiguë.

Le but ultime de la greffe est de remplacer la moelle osseuse hématopoïétique malade, siège de la prolifération maligne, par l'hématopoïèse saine apportée par un donneur⁽²⁾.

La décision de recourir à une telle thérapeutique doit faire l'objet d'une discussion collégiale au cours de réunions de concertation pluridisciplinaires mises en place par les organisations inter-régionales d'hématologie et oncologie pédiatrique (voir article p. 696).

La réalisation d'une greffe pour leucémie aiguë requiert 3 préalables indispensables :

- avoir obtenu un bon contrôle de la pathologie maligne, c'est-à-dire la réduction de celle-ci à un niveau moléculaire ;

– disposer d'un donneur suffisamment compatible en HLA (système des antigènes majeurs d'histocompatibilité) [encadré] ;

– patient en capacité de tolérer la greffe et le conditionnement qui la précède.

La greffe en elle-même comporte plusieurs étapes

- Un conditionnement à base de chimiothérapie et parfois de radiothérapie (irradiation corporelle totale). En pédiatrie, en traitement d'une leucémie aiguë, ce conditionnement est myélo-ablatif dans plus de 95 % des cas et donc particulièrement toxique, à court mais aussi moyen et long termes. Il participe au contrôle de l'hémopathie maligne sous-jacente. La toxicité attendue est médullaire mais également extra-hématopoïétique et va s'exprimer au niveau digestif mais aussi parfois aux niveaux hépatique et rénal, voire neurologique ou pulmonaire. Cette toxicité peut mettre en jeu le pronostic vital^(6,7). Dans une minorité de cas, on peut utiliser un conditionnement d'intensité réduite dont la toxicité aiguë et à long terme est réputée moindre. Ces conditionnements atténués sont actuellement réservés aux patients trop fragiles pour tolérer un conditionnement « standard ». Le conditionnement doit nécessairement être

La problématique du donneur

En 2015, il est possible de recourir à différents types de donneurs : les donneurs intra-familiaux issus de la fratrie du petit patient, demeurent considérés comme les « meilleurs donneurs »⁽³⁾. En effet, ayant reçu les deux mêmes haplotypes parentaux, la compatibilité HLA entre le receveur et le donneur est en théorie parfaite. Le recours à un donneur non apparenté compatible 10/10 en HLA (A, B, C, DR et DQ), voire 9/10 est également possible, à la condition d'un allongement de l'immunosuppression encadrant la greffe⁽⁴⁾. Il est aussi possible d'utiliser des unités de sang placentaire cryoconservées selon un

cahier des charges très strict dans des banques réparties dans de nombreux pays. Actuellement plus de 25 millions de personnes se sont inscrites sur des registres de donneurs dans le monde entier et plus de 700 000 unités de sang placentaire sont disponibles. Les chances d'avoir un donneur compatible sont de l'ordre de 1 sur 1 mais sont très variables selon l'origine ethnique du patient⁽⁵⁾.

Globalement, 90 % des patients ont un donneur disponible. Pour les 10 % restants, une autre source de donneur, intra-familial mais haplo-compatible – c'est-à-dire compatible pour moi-

tié - commence à être utilisée, mais représente actuellement une source de greffon très alternative qui ne peut encore être considérée à l'égale des autres et doit donc être réservée à des situations difficiles.

Une fois le donneur identifié, il convient de choisir la source cellulaire qui sera prélevée et donc greffée. En pédiatrie, on préférera toujours la moelle osseuse, les cellules souches périphériques prélevées après mobilisation par facteur de croissance ne doivent représenter qu'un « pis-aller », vecteur de complications tardives plus importantes.

immunosuppresseur de façon à permettre la prise de greffe et à empêcher le rejet du greffon par le patient receveur.

L'extrême fragilité dans laquelle le patient est placé durant quelques semaines est grevée de morbi-mortalité. Celle-ci doit être inférieure à 10 % en pédiatrie⁽⁴⁾.

- Après une période d'aplasie de deux à quatre semaines, la reconstitution hématopoïétique va s'amorcer, signant la prise de greffe qui sera vérifiée par un chimérisme sanguin (pourcentage des cellules circulantes du donneur dans le sang du receveur) et par le suivi de la maladie résiduelle au niveau moléculaire.

Débutent alors une période de reconstitution immunitaire qui va durer plusieurs mois durant lesquels le patient va devoir prendre des immunosuppresseurs afin de permettre la mise en place d'une tolérance immunitaire entre le greffon et le greffé. À défaut, un conflit immunitaire issu de la non-reconnaissance pacifique des antigènes tissulaires du receveur par les cellules immunitaires du donneur va s'exprimer. Il s'agit de la redoutable maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GvH aiguë) s'exprimant essentiellement à l'encontre de la peau, du tube digestif et du foie, puis éventuellement chronique qui peut être multi-organique et très invalidante. Le non-contrôle rapide de la GvH met en jeu le pronostic vital.

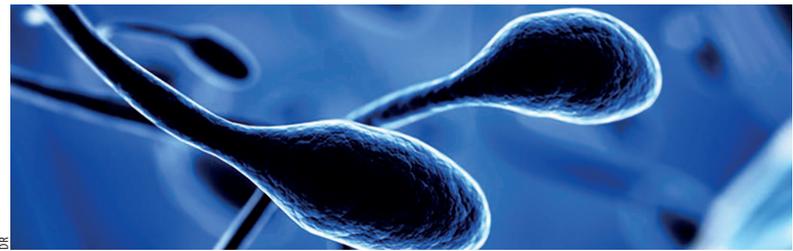
- Lorsque, après plusieurs mois, la tolérance immunitaire aura été obtenue, les immunosuppresseurs pourront être progressivement diminués puis arrêtés et le patient revacciné comme un nourrisson.

Le risque de rechute existe essentiellement la première année suivant la transplantation puis diminue pour s'éteindre environ après trois ans.

Surveillance à vie et préservation de la fertilité

Compte tenu de l'agressivité de l'ensemble de la procédure, le patient devra être régulièrement surveillé toute sa vie afin de dépister d'éventuelles séquelles et de les corriger si possible (voir article p. 730). Parmi elles, le risque d'hypofertilité ou de stérilité post-conditionnement myélo-ablatif est quasi systématique⁽⁸⁾.

- Si le patient est de sexe masculin et pubère, il est indispensable de proposer une cryoconservation de paillettes de sperme, en respectant une fenêtre d'au moins soixante-dix jours entre la dernière chimiothérapie pré-greffe et le recueil, ce qui n'est pas toujours possible. Il est en conséquence indispensable de penser à la cryoconservation de sperme



dès le diagnostic initial d'hémopathie maligne chez l'adolescent pubère^(9,10).

- Pour les jeunes filles pubères, la cryoconservation d'ovocytes après stimulation est envisageable en théorie mais rarement réalisable en pratique en raison des délais nécessaires à sa mise en œuvre.

- Dans tous les autres cas, des cryoconservations de tissus gonadiques sont proposées depuis quelques années tant chez la fille que chez le garçon. Ces gestes sont réalisés sous anesthésie générale. Ils répondent à la loi de bioéthique qui prévoit que le médecin doit tout mettre en œuvre pour préserver la fertilité de son patient lorsque celui-ci doit être exposé à un traitement potentiellement gonado-toxique. Néanmoins, ces techniques sont actuellement des gestes expérimentaux puisque si la cryoconservation et la revitalisation des tissus gonadiques après décongélation sont maîtrisées, l'ovogenèse ou la spermatogenèse *in vitro* ne fonctionnent pas encore dans l'espèce humaine et qu'il ne saurait être question de réimplanter *in vivo* des tissus susceptibles de contenir des cellules leucémiques. Il n'a pas encore été rapporté de réimplantation de pulpe testiculaire.

Réunion de concertation pluridisciplinaire nationale mensuelle

Actuellement, la mortalité liée au traitement, c'est-à-dire non directement imputable à la maladie pour laquelle le patient a été greffé, est de l'ordre de 10 % en greffe pédiatrique. La survie globale à un an est de l'ordre de 80 %. Ces chiffres démontrent tout à la fois l'efficacité de cette technique thérapeutique et sa potentielle dangerosité qui impose que chaque indication de greffe soit discutée de façon collégiale et soigneusement pesée. À ce titre, le groupe pédiatrique de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) et le comité greffe de la Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE) ont mis en place une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale de greffe pédiatrique qui se réunit mensuellement. •

Chez l'adolescent pubère, la cryoconservation de sperme répond à la loi de bioéthique

L'auteur déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour Astellas, Jazz, Gilead, Keocyt et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Jazz, Keocyt.

1. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/accueil.htm>
2. Dalle JH. Hematopoietic stem cell transplantation in 2012: who? Where? How? Arch Pediatr 2013; 20:405-11.
3. Gluckman E. The EBMT Handbook <http://ebmtonline.forumservice.net/media/06/main.html>
4. Peters C, Scrappe M, Von Stackelberg et al. Stem-Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors With Matched Unrelated Donors—The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. J Clin Oncol 2015;10:1265-74.
5. Mueller C, Querol S. The EBMT Handbook, <http://ebmtonline.forumservice.net/media/07/main.html>
6. Gratwohl A, Carreras E. The EBMT Handbook, <http://ebmtonline.forumservice.net/media/08/main.html>
7. Carreras. The EBMT Handbook, <http://ebmtonline.forumservice.net/media/11/main.html>
8. de Lambert G, Poirot C, Guérin F et al. Preservation of fertility in children with cancer. Bull Cancer 2015;102:436-42.
9. Dumont L, Arkoun B, Jumeau F. Assessment of the optimal vitrification protocol for pre-pubertal mice testes leading to successful *in vitro* production of flagellated spermatozoa. Andrology 2015; 3:611-25.
10. Daudin M, Rives N, Walschaerts M. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). Fertil Steril 2015;103:478-86.

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

Leucémies aiguës lymphoblastiques : l'importance de la phase d'entretien

Dr Laure Saumet (l-saumet@chu-montpellier.fr), Pr Nicolas Sirvent, service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Montpellier

Le traitement d'entretien, ultime phase du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), a pour principal objectif d'éradiquer la maladie résiduelle. De moindre intensité que les phases précédentes, son influence sur le pourcentage de guérison est néanmoins primordiale, quelles que soient les caractéristiques cliniques et/ou biologiques de la maladie⁽¹⁾. Il est donc impératif d'insister, à chaque consultation, auprès des patients et de leur famille, sur la nécessité d'une bonne observance.

Ce traitement d'entretien est un traitement continu, administré par voie orale. Il repose sur l'association de deux médicaments : la 6-mercaptopurine (6-MP ou Purinéthol), en une prise quotidienne, et le méthotrexate (MTX), en une prise hebdomadaire, pour une durée de dix-huit à vingt-quatre mois, variable selon les protocoles, le type de leucémie, B ou T, et le sexe du patient, les garçons étant parfois traités plus longtemps que les filles.

Deux conditions essentielles : durée du traitement et dose-intensité

La durée de la phase d'entretien doit s'inscrire dans une durée totale de traitement de la maladie d'au moins deux ans : diverses tentatives de réduction de cette durée totale de traitement (dix-huit mois au lieu de vingt-quatre mois) se sont en effet soldées par une diminution significative de la survie sans événement (60 %), y compris pour des formes de risque standard⁽²⁾.

Indépendamment de la durée du traitement d'entretien, l'importance de la dose-intensité du Purinéthol et du méthotrexate est essentielle, prouvée dès les années 1960⁽³⁾. Pourtant, en raison d'une grande variation interindividuelle (et même intra-individuelle !) de la biodisponibilité et de la pharmacocinétique du Purinéthol et du méthotrexate administrés par voie orale, l'exposition systémique et intracellulaire des patients peut être très variable pour une même posologie exprimée en mg/m²⁽⁴⁾. Cette variabilité est parfois sous-tendue par la présence de mutations génétiques dans les voies du métabolisme de la 6-MP ou du méthotrexate, les plus fréquentes étant les mutations de la thiopurine méthyltransférase (TPMT) qu'il faudra savoir rechercher en cas de toxicité inattendue⁽⁴⁾. La posologie de départ est de 50 ou 75 mg/m²/j pour le

Purinéthol, et de 25 mg/m²/semaine pour le méthotrexate. Une prise à jeun vespérale plutôt que matinale du Purinéthol est recommandée, car elle est associée à un taux de rechutes moins élevé.

Adaptation des doses en fonction de critères hématologiques et hépatiques

En pratique, après l'instauration du traitement à une posologie initiale standard, l'adaptation des posologies est réalisée en fonction du retentissement hématologique et hépatique. Bien qu'observationnelles, un nombre substantiel d'études ont montré qu'un taux abaissé de leucocytes et/ou de polynucléaires neutrophiles était associé à une diminution du risque de rechute⁽⁴⁾. L'objectif est donc ici de maintenir un taux de leucocytes entre 2 000 et 3 000/mm³ et/ou un taux de polynucléaires neutrophiles entre 800 et 1 200/mm³, sans lymphopénie inférieure à 500/mm³, sans cytolyse hépatique sévère (SGPT < 10 N). En cas de neutropénie et/ou de cytolyse, une réduction du traitement doit être discutée, dont les modalités dépendent de chaque protocole. À titre d'exemple, lorsque le taux de polynucléaires se situe entre 500 et 800/mm³ avec un taux de transaminases normal, le protocole français FRALLE préconise de baisser les posologies du Purinéthol et du méthotrexate d'un tiers. À l'inverse, un excès de polynucléaires neutrophiles justifie une augmentation des deux médicaments de 25 %, en l'absence de cytolysse importante, sans dépasser une dose maximale de méthotrexate de 40 mg/m². Ces modifications ne doivent pas être trop fréquentes, et les augmentations de posologie sont à décider après deux mois d'observation avec un traitement stable, et la vérification de principe de l'observance, en particulier chez les adolescents⁽⁵⁾.

En cas de neutropénie fébrile

L'enfant est hospitalisé en urgence pour évaluation clinique, prélèvements infectieux et mise en route d'une antibiothérapie à large spectre. En l'absence d'aplasie, la prise en charge des épisodes infectieux suivra les recommandations de bonne pratique, en évitant au maximum le recours à la corticothérapie. Il est impératif de poursuivre une prophylaxie antipneumocystose par Bactrim per os donné trois fois par semaine ou, en cas d'allergie au Bactrim, par aérosol de pentamidine (Pentacarinat) toutes les trois semaines.

Les critères d'interruption du traitement sont une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ et/ou une cytolysé hépatique avec transaminases $> 10 \text{ N}$ et/ou un épisode infectieux intercurrent avec critères de gravité. Chaque fois que possible, l'arrêt de traitement devra être le plus bref possible. Après interruption du traitement, on reprendra celui-ci à une posologie réduite d'un tiers pour le Purinéthol, voire pour le méthotrexate en cas de cytolysé hépatique. Il faut souligner le caractère malgré tout empirique de cette stratégie d'adaptation posologique, qui « ignore » le taux physiologique de leucocytes et de polynucléaires de chaque patient, et donc le réel degré de suppression médullaire associé à l'objectif visé⁽⁴⁾.

Parfois, une chimiothérapie complémentaire par voie parentérale

Ce traitement oral continu constitue la pierre angulaire de la phase d'entretien, auquel peuvent s'ajouter pendant la première année des réinductions mensuelles de chimiothérapie intraveineuse par vincristine, associées à une corticothérapie de courte durée. La prophylaxie neuroméningée est assurée par la réalisation de ponctions lombaires avec injection intrathécale de chimiothérapie (tous les 3 mois habituellement). Pour les patients à très haut risque de rechute méningée (envahissement neuroméningé initial, LAL T, forme hyperleucocytaire $> 100\,000 \text{ mm}^3$ au diagnostic), l'adjonction de perfusions de méthotrexate à haute dose peut être préconisée, associée aux injections intrarachidiennes.

Reprise d'une vie normale sous surveillance hématologique

Cette phase d'entretien, moins intense que les précédentes, doit permettre à l'enfant la reprise de son mode de vie habituel, incluant le retour à l'école. Le retrait de la voie veineuse centrale, sous réserve d'un capital veineux approprié à la réalisation des éventuelles réinductions et des bilans mensuels, est la règle. Dans les (rares) situations où un abord veineux central doit être conservé (capital veineux insuffisant chez le très jeune enfant), la mise en place d'une chambre implantable ne contre-indique pas la reprise des activités scolaires et sportives, même si sa présence nécessite d'être particulièrement vigilant en cas de fièvre. Tout épisode fébrile impose la réalisation d'une NFS afin de contrôler le taux de neutrophiles (encadré, p. 718). À noter que des infections virales (CMV, EBV, grippe) peuvent compliquer le

cours du traitement d'entretien associé à une lymphopénie et à une immunodépression cellulaire.

Le retour à l'école doit s'accompagner d'une information auprès du médecin scolaire et nécessite parfois la mise en place d'un plan d'accueil individualisé (PAI) [voir article p. 724]. Ce retour, souvent progressif, peut être proposé à temps partiel dans un premier temps, prélude à la reprise ultérieure d'un rythme normal. Une attention particulière doit être apportée à l'information des familles et du corps enseignant en cas d'épidémie, en particulier de varicelle, tout particulièrement si l'enfant présente une

L'indispensable lien entre le médecin traitant et le service référent

sérologie négative. Le calendrier vaccinal reste suspendu durant toute cette phase, et ne sera réactualisé qu'après la fin du traitement (trois à six mois), en fonction de la récupération immunologique.

La surveillance hématologique, indispensable pour l'optimisation des posologies, est poursuivie pendant cette période au rythme d'une NFS et d'un bilan hépatique mensuels, juste avant les réinductions si celles-ci font partie du protocole. En l'absence d'arguments cliniques et/ou biologiques (en particulier une cytopénie prolongée inexpliquée malgré l'interruption du traitement) en faveur d'une rechute précoce, le myélogramme ne sera contrôlé qu'à l'issue du traitement d'entretien.

Au total, le traitement d'entretien est un élément essentiel des résultats obtenus dans les LAL, et à ce titre sa bonne observance est un enjeu majeur. Adapté à la tolérance hématologique de chaque patient, il doit être interrompu le moins souvent possible. La reprise d'une vie normale est la règle, même s'il est nécessaire de rester très prudent en cas d'épisode fébrile. Le médecin traitant, souvent peu sollicité lors des phases intensives de traitement, en est un acteur principal, susceptible d'être appelé par les familles, notamment lors des épisodes infectieux intercurrents. Son lien avec le service de référence est indispensable. •

Laure Saumet déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

Nicolas Sirvent déclare avoir été pris en charge (transport, hôtel, repas) à l'occasion d'un déplacement pour congrès (congrès de l'European Hematology Association, Vienne 2015) par le laboratoire Jazz Pharmaceuticals.

1. Lonsdale D, Gehan EA, Fernbach DJ, et al. Interrupted vs. continued maintenance therapy in childhood acute leukemia. *Cancer* 1975;36:341-52.
2. Toyoda Y, Manabe A, Tsuchida M, et al. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol* 2000;18:1508-16.
3. Bhatia S, Landier W, Hageman L, et al. Systemic Exposure to Thiopurines and Risk of Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *JAMA Oncol* 2015;1:287-95.
4. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, et al. Mercaptopurine/Methotrexate Maintenance Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Facts and Fiction. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36:503-17.
5. Peeters M, Koren G, Jakubovicz D, et al. Physician compliance and relapse rates of acute lymphoblastic leukemia in children. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:228-32.

Accompagnement psychologique à chaque étape du parcours et après

Ariane Haggège-Bonnefont (ariane.bonnefont@aphp.fr), Camille Bailly, psychologues, service d'hématologie-immunologie, hôpital Robert-Debré, APHP, Paris

Chaque étape du parcours de soins (entrée dans la maladie, annonce diagnostique [voir article p. 708], début et fin des traitements, rémission et guérison, parfois rechute, voire soins palliatifs et fin de vie) et chaque modalité spécifique de traitement (greffe de cellules souches hématopoïétiques, par exemple) comporte en soi des particularités générant pour chaque enfant et ses proches des enjeux psychiques singuliers et subjectifs qui doivent être accompagnés⁽¹⁾.

Dans ce contexte si singulier du parcours de soins pédiatrique qui suit l'annonce d'une leucémie, il convient d'apporter un éclairage sur ces enjeux psychiques et de faire état d'éventuels éléments psychopathologiques pouvant survenir.

Suite à l'annonce diagnostique, la mise en route des traitements, et en particulier des cures de chimiothérapie, va rythmer le parcours de la maladie et bien souvent permettre une sorte d'étayage sur le plan psychique de par leur répétition régulière. Plus que l'annonce diagnostique elle-même, c'est la rupture brutale d'avec sa vie familiale et scolaire et tous les éprouvés corporels en lien avec les toxicités des traitements (nausées et vomissements, fatigue extrême, période d'aplasie avec potentiellement fièvre et mucite) mais aussi les gestes invasifs et les différentes « prothèses » (cathéter central, sonde nasogastrique...) qui confrontent véritablement l'enfant à la maladie.

Le corps malmené et ses possibles retentissements sur l'image de soi

Le corps malmené oblige à la création et à la restauration d'enveloppes psychiques et corporelles. Ces éprouvés, inconnus jusqu'alors, contribuent au sentiment d'étrangeté exprimé par les jeunes patients au sujet de leur corps, que la prise de volume et les variations thymiques dues aux corticoïdes ou encore la perte des cheveux imputable aux chimiothérapies viennent exacerber. Ces atteintes au corps et à l'image du corps amènent le psychologue à être particulièrement attentif aux possibles retentissements sur l'image de soi et sur l'identité en construction.



FotoIlla

Par ailleurs, le corps étant l'objet de toutes les attentions, il est un lieu privilégié pour l'expression des conflits psychiques. Mais il ne faut pas réduire l'expérience psychique de l'enfant aux seuls effets de la leucémie, sans pour autant les ignorer. Certains symptômes comme les vomissements, les céphalées ou encore les douleurs abdominales peuvent exister avant la maladie. Le psychologue, de par sa connaissance des grandes étapes de la maturation psychique de l'enfant et des conflits inhérents à cette dernière, permettra une meilleure compréhension de l'enfant en donnant sens à ces symptômes qui interrogent l'équipe par leur survenue et leur intensité à certains moments du parcours de soins.

Repérer aussi les éventuelles fragilités de la dynamique familiale préexistantes

De même, il est important de repérer les vulnérabilités parentales existant avant la maladie et leurs retentissements sur l'enfant afin d'en prévenir l'exacerbation. Ceci nécessite parfois de faire du lien avec les lieux de soins préexistants (médecin traitant, psychiatre ou psychologue de ville ou de centre médico-psychologique [CMP] ou les services sociaux de secteur), voire de recourir à des signalements administratifs ou judiciaires dans les situations de mise en danger de l'enfant. Le partenariat des psychologues avec les assistantes sociales du service est

indispensable tout au long du parcours de soins. Il en va de même des échanges avec nos collègues pédopsychiatres de liaison lorsque la souffrance de l'enfant justifie d'associer à la parole une aide médicamenteuse, avec les psychologues des centres de proximité, de l'hospitalisation à domicile (HAD), des centres de soins de suite et de rééducation et des psychologues de ville qui à un moment prendront le relais de la prise en charge psychologique de l'enfant et de sa famille. Leur appartenance au Réseau d'Île-de-France d'hématologie-oncologie pédiatrique (RIFHOP) assure cette cohésion professionnelle.

Les temps de passage

Dans le parcours de soins, tous les temps de passage sont des temps sensibles. La question de ce que l'on réactive lors de l'annonce diagnostique se pose. Aussi il nous faut anticiper le terme de la phase d'induction de façon à aider au mieux les familles au retour à domicile car si les enfants s'en réjouissent, c'est avec ambivalence que les parents envisagent le retour à la maison. Il va leur falloir quitter ce lieu sécurisant, rempli de technicité qu'est l'hôpital, s'en détacher pour pouvoir s'attacher à cette vie « autre », plus en autonomie, ce qui n'est pas sans entraîner un nouveau déséquilibre. Les temporalités, les réalités des uns et des autres sont différentes. Il existe souvent, dans ces contextes de passage, un hiatus entre la représentation de la séparation par les équipes, par les parents et par l'enfant. Dans ces « entre-deux » d'hospitalisation, les infirmières de coordination jouent un rôle important en symbolisant encore un lien avec l'hôpital de référence qui leur permettra de s'en éloigner peu à peu, et pour certains, qui devront ensuite rejoindre l'hôpital de proximité, ce travail de séparation sera en cours alors qu'on aimerait déjà lire les prémises d'un nouvel attachement.

Proposer un espace pérenne d'expression et d'écoute

Confrontés au dehors, dans la mesure où les transformations corporelles sont évidentes, les enfants peuvent développer des comportements phobiques vis-à-vis des autres. Certains parlent du port du masque comme les stigmatisant. Beaucoup refusent la sollicitude et la curiosité de leur entourage. Le temps est souvent évoqué comme figé et monotone, vécu par trop « au présent ». Dans ces entre-deux peuvent apparaître des manifestations somatiques d'anxiété à l'approche d'une nouvelle chimiothérapie ou d'un geste invasif. Bien que plus fréquents chez

l'adolescent que chez l'enfant, ces épisodes de détresse comportementale anticipatrice sont à repérer. Tout au long du parcours de soins, il est important de proposer à l'enfant un espace propice à l'expression et à l'écoute de ce qui se passe, de ce qu'il ressent, de ses émotions, de ses questions afin de

Accompagner le travail d'élaboration

transformer les expériences déstabilisantes en représentations. La question de ce qu'il dira aux « autres » de cette expérience devrait y être abordée. Dans notre expérience, chez les enfants et les préadolescents, ce travail est souvent possible lors de l'hospitalisation. En fonction de l'âge de l'enfant, d'autres médias que la parole peuvent être trouvés, comme le jeu, le dessin, les marionnettes^(2,3). Cette clinique pédiatrique si spécifique exige de la part du psychologue de la créativité pour pouvoir adapter ses outils aux besoins de l'enfant. Les adolescents font souvent dans « l'après-coup » (traitement d'entretien, post-greffe), pour peu qu'on les y invite, un récit à « rebrousse-temps » qui apparaît cathartique⁽⁴⁾. Mais il est parfois nécessaire ultérieurement de le poursuivre car l'ensemble de l'expérience somatopsychique de la maladie grave n'est pas toujours métabolisable. Parfois, ce travail d'élaboration ne se fait pas ; or il peut permettre d'éviter que le corps ne devienne le lieu privilégié d'expression de conflits psychiques et d'atténuer les effets d'expériences traumatiques. Parfois, c'est quand les défenses se relâchent que les émotions des parents comme celles de l'enfant les submergent, et ce peut être le moment propice à la mise en route d'un travail d'élaboration. Il est assez fréquent, quand les enfants ont été traités jeunes et que la mémoire et les souvenirs font défaut, qu'ils viennent questionner leurs proches à propos de cette expérience à partir des stigmates corporels ou avec des symptômes, parfois à partir d'un nouvel événement de vie. Certains enfants demandent même à revenir sur les lieux de leur hospitalisation et à rencontrer les soignants témoins de leurs vécus. Dans notre clinique, les difficultés mnésiques sont souvent un motif de consultation ; elles sont alors à entendre dans leur double dimension cognitive et affective.

Le sentiment de ne plus être malade sans être guéri

En correspondant à l'arrêt des traitements ou à leur allègement, le retrait du cathéter central peut

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

Troubles psychopathologiques

La fréquence des troubles anxieux ou dépressifs constitués reste relativement rare cliniquement, on se trouve le plus souvent en présence de troubles réactionnels de type adaptatif plus transitoires⁽⁸⁾. Les effets secondaires apparaissent déterminants dans la survenue de moments de tristesse et d'inquiétude, des symptômes anxiodépressifs survenant lorsque ces effets secondaires sont insuffisamment anticipés et soulagés^(8,9). Les soignants, médecins et infirmières, semblent globalement surestimer la détresse psychique et les niveaux d'anxiété ou de dépression⁽⁸⁾, d'où l'intérêt de faire appel à un professionnel du soin psychique.

symboliser une reprise du « cours de la vie », mais là encore il existe un hiatus entre les représentations des soignants, des parents et de l'enfant. Pour l'enfant se pose la question de la réappropriation d'un corps différent, tant dans l'image qu'il renvoie que dans les sensations qu'il procure. La fatigue est souvent citée comme quelque chose qui vient mettre en difficulté l'enfant dans son groupe de pairs.

Pour l'enfant greffé, outre les enjeux du don de moelle osseuse⁽⁵⁾, se rajoute la poursuite du travail d'appropriation psychique du greffon (« accorporation ») avec ses questionnements identitaires spécifiques^(4, 6, 7). La question de la fertilité et des techniques de cryopréservation ovarienne et testiculaire soulèvent à elles seules leur lot de questions. En effet, du côté parental, elles obligent à penser la sexualité de leur enfant, et ce, quel que soit son âge, ce qui n'est pas simple, et du côté de l'enfant, elles exposent à penser une problématique qui n'est pas d'actualité. Notre clinique nous amène à rencontrer des adolescents pour lesquels les questions soulevées par le greffon et la fertilité ont des répercussions sur la vie amoureuse.

Le cheminement psychique peut être long pour certains. Et la recherche de l'identique, du « corps d'avant », entravera le processus d'intégration des changements intervenus. *A contrario*, quand les stigmates ne sont plus visibles, que reste-t-il pour témoigner de l'expérience de la maladie, d'un sentiment profond de perte ? À ce moment du parcours de soins, on retrouve souvent le sentiment étrange de ne plus être malade sans être guéri. L'abandon de son statut de malade, la perte du sentiment de protection procuré par le traitement peuvent générer des symptômes différents, dont des difficultés scolaires. Certains présentent le syndrome de Damoclès, caractérisé par la perception d'un risque de récurrence et une menace de mort. À l'annonce de la guérison, ce sentiment d'être en sursis peut retarder

le sentiment de guérison, qui comporte, pour certains, l'occultation renouvelée de la mort. Il peut aussi s'accompagner de prises de risque comme si le temps était compté. On peut aussi les rencontrer chez les plus grands lors du traitement d'entretien avec des comportements paradoxaux qui pourraient entraîner la rechute.

L'annonce de la rechute, un moment de grande déstabilisation

L'annonce de la rechute est souvent plus déstabilisante que celle du diagnostic initial dont elle réactive les effets psychiques traumatiques et les équipes soignantes sont attentives à la grande vulnérabilité des patients et de leurs parents à ce moment. Elle est synonyme d'intensification du traitement dans un contexte d'angoisse, de découragement, parfois de fatigue et de douleur. Elle peut être à l'origine de perte de tout espoir à long terme. L'enfant mais surtout l'adolescent peut réagir de façon bruyante en s'opposant à toute reprise de traitement. Il peut au contraire s'y soumettre. Un repli comportemental n'est pas rare. Les émotions sont à accueillir. La peur, la mémoire et l'imagination font que les traitements et leurs effets secondaires peuvent sembler encore plus difficiles à supporter. Il est nécessaire d'analyser le sens, la valeur et la fonction de ces mouvements psychiques et d'en évaluer le caractère pathologique ou non, tout en tenant compte de leur extrême labilité chez l'enfant.

Soins palliatifs et fin de vie : resserrer le « maillage » pluriprofessionnel

L'annonce des soins palliatifs signe le passage du curatif au non curatif et oblige à repenser les prises en charge de l'enfant. Elles privilégient le confort, la qualité de vie et le soutien à apporter aux projets de l'enfant et de sa famille. La confiance établie en amont, les parents chercheront de l'aide pour déposer la violence et l'étrangeté de leurs ressentis, leurs questionnements sur la fin de vie de leur enfant mais aussi pour comprendre les comportements de chaque membre de la famille et faire au mieux. Dans ce projet de vie si particulier, « l'avenir, cela peut être demain ». Resserrer le « maillage » pluriprofessionnel pour ajuster au mieux nos prises en charge à l'enfant et prendre en compte nos émotions est alors indispensable. La gestion des symptômes douloureux et pénibles chez l'enfant doit rester à ce moment la priorité, y compris quand la question des sédations se pose et qu'elle peut se heurter à d'éventuelles oppositions parentales, qu'il



Le cheminement psychique peut être long pour se réapproprier un corps différent

Marion Guillemet

faut entendre dans ce qu'elles traduisent de détresse. La mort d'un enfant est un traumatisme psychique intense pour les parents et les processus qui s'en suivront seront spécifiques car l'enfant est irremplaçable. Un accompagnement doit être proposé aux parents et à la fratrie.

Une place pour le médecin traitant

L'accompagnement psychologique de l'enfant malade et de ses proches (parents et fratrie) est indispensable. Il repose sur les professionnels du soin psychique, il doit pouvoir être proposé pendant le parcours de soins. Mais cet accompagnement ne peut se concevoir sans la contribution active de l'ensemble de l'équipe soignante, sociale et éducative qui permettra d'apprécier au plus juste l'expérience psychique de l'enfant. Mais celle-ci va au-delà de la rémission ou de l'arrêt des traitements. Aussi

l'accompagnement psychologique doit pouvoir être proposé après l'arrêt des traitements. Le médecin traitant, qui connaît bien la famille, a sa place dans ce parcours de soins et après. •

Les auteures déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

1. Dubois C, Lemaître L, Porée N, et al. Aspects psychopathologiques liés aux cancers, tumeurs et leucémies de l'enfant et de l'adolescent. EMC Psychiatrie/Pédopsychiatrie octobre 2013;10(4):1-12.
2. Oppenheim D. L'enfant très malade approché dans ses dessins. Paris : Editions de l'Olivier 2011.
3. Porée N. En cancérologie pédiatrique : que disent les enfants ? In : Doucet C. Editor. Le psychologue en service. Les mots du corps : 2011.
4. Haggège-Bonnefont A, Vanwalleghem S, Bailly C. Représentations psychiques et vécu dans l'allogreffe de moelle osseuse. In : Brunet F, dir. L'évolution de l'espérance de vie et de la qualité de vie des enfants et des mères. 18-22 juin 2015; Bruxelles.
5. Taieb O, Dutray B, Pradère J, et al. Enjeux psychiques

- du don de moelle osseuse. Evolution psychiatrique 2002; 67:480-95.
6. Schwering KL. Le traitement psychique de l'organe transplanté : ingestion, incorporation, sexualisation. La psychiatrie de l'enfant 2001; 44:127-67.
7. Suzanne D. Graft working act psychic process and organ's transplant into adolescence in the cystic fibrosis 1995.
8. Hedström M, Kruger A, Ljungman G, Nygren P, Von Essen I. Accuracy of assessment of distress, anxiety and depression by physicians and nurses in: adolescents recently diagnosed with cancer *Pediatr Blood cancer* 2006;46:773-9.
9. Enskar K., Von Essen L. Physical problems and psychosocial function in children with cancer. *Paediatr nurs* 2008;20:37-41.

étape 2 Accompagnement social : décliné au présent et au futur

Catherine Mazin (catherine.mazin@aphp.fr), service d'hématologie-immunologie, hôpital Robert-Debré, APHP, Paris

L'annonce d'un diagnostic de leucémie chez un enfant, quel que soit son âge, est toujours un bouleversement pour sa famille. Après une période de sidération, les parents s'interrogent sur l'organisation que cette nouvelle va nécessiter. L'assistant de service social hospitalier est présent pour accompagner la famille dans cette réflexion et va permettre aux parents de « se poser » pour réfléchir aux solutions qui leur correspondent. Les droits sont expliqués. Une nouvelle organisation familiale est mise en place pendant la durée de l'hospitalisation de l'enfant malade. Le retour à domicile doit être préparé en lien avec l'équipe médicale et soignante.

« Pour aider un enfant à traverser l'épreuve du cancer, il importe de s'intéresser à la situation actuelle de sa famille, à la solidarité parentale, sociale, économique, matérielle des parents ainsi qu'à la fratrie. »⁽¹⁾

La mise en place des droits

Pendant la première hospitalisation de l'enfant, l'assistant de service social hospitalier se présente aux parents et à l'enfant malade. Des rendez-vous sont proposés afin de faire une première évaluation et ainsi pouvoir envisager les actions possibles (tableau, p. 724). Une relation de confiance s'établit.

La prise en charge à 100 %

La leucémie fait partie des affections de longue durée (ALD) prises en charge à 100 % par la Sécurité sociale.

L'allocation d'éducation de l'enfant handicapé

Du fait de la gravité de la maladie et des contraintes engendrées, tous les enfants atteints d'une leucémie ont droit à l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH). Cette allocation de 129,99 €⁽⁴⁾ par mois est mise en place pour permettre aux parents de faire face aux frais qu'entraîne la maladie et qui ne sont pas couverts par la Sécurité sociale. Un complément à l'allocation de base peut être attribué ; il en existe 6,

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

dont le montant varie entre 97,49 € et 1 103,08 € par mois ⁽⁴⁾. La Commission des droits à l'autonomie des personnes handicapées décide du niveau accordé en fonction de la situation familiale, des frais et des contraintes imposées par la maladie.

Avec cette allocation, la famille peut également demander une carte d'invalidité qui donne certains droits à l'enfant et ses parents (demi-part supplémentaire pour le calcul des impôts, accès prioritaire dans certains lieux publics, etc.). Une carte de stationnement prioritaire peut aussi être demandée (comme dans le cas de Théo, encadré 1).

La durée d'instruction du dossier par la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) est d'environ quatre à six mois. Mais le droit à l'allocation est ouvert à compter du mois suivant la date de réception de la demande. Ce délai d'instruction peut être source de difficultés financières pour la famille qui peut aussi devoir faire face à des situations inattendues pour lesquelles elle peut être aidée.

Tableau. Synthèse des droits et aides possibles

Droit ou aide	Conditions	Commentaires
Prise en charge à 100 %	Cadre des ALD	Systématique
AEEH	Dossier à adresser à la MDPH	Montant fixe Droit obtenu à compter du mois suivant la date de réception de la demande, mais délai d'instruction de quatre à six mois
Complément à l'AEEH		Montant variable en fonction du complément accordé Six niveaux Non cumulable avec l'AJPP (v. texte)
AJPP	Dossier à adresser à la CAF Parent arrêtant de travailler pour s'occuper de son enfant ⁽¹⁾	Forfaitaire quels que soient les revenus

1 : ou arrêtant de rechercher activement un emploi (v. texte)
AEEH : allocation d'éducation de l'enfant handicapé. AJPP : allocation journalière de présence parentale.
ALD : affection de longue durée. CAF : caisse d'allocations familiales.

Le congé de présence parentale et l'allocation journalière de présence parentale

Le congé de présence parentale, inscrit dans le code du travail, et assorti de l'allocation journalière de présence parentale (AJPP), permet aux parents de s'arrêter de travailler.

Maintien de la scolarité : un lien avec la normalité de l'enfance

Laurence Bénard, infirmière coordinatrice (laurence.benard@rifhop.net), Réseau d'Île-de-France d'hématologie et oncologie pédiatrique (RIFHOP), Paris ;
Dr Béatrice Pellegrino, service de pédiatrie générale, CHI Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Poissy

Parmi les bouleversements nés de l'annonce de la maladie, la question de la scolarité est un point toujours important à prendre en compte pour les familles, tant celle-ci représente un lien avec la normalité de l'enfance, la vie d'avant la maladie, l'espoir d'une normalisation après les traitements. En France, l'Éducation nationale propose plusieurs axes pour pallier les absences et assurer la continuité des cours durant les traitements de l'enfant et de l'adolescent atteints de leucémie.



Dès la première hospitalisation dans un service d'hématologie pédiatrique, la scolarité va s'organiser avec des enseignants spécialisés qui contactent l'établissement d'origine de l'enfant. Durant l'hospitalisation, l'enseignant sera attentif à s'adapter au mieux à l'état quotidien du patient.

À partir du plan personnalisé de soins

La mise en place du plan personnalité de soins permet assez rapidement de définir

l'organisation pour l'année scolaire en cours selon les phases de traitement et les lieux de vie/soins de l'enfant : cours à l'hôpital pour des hospitalisations prolongées (LAM), cours à domicile et retour partiel ou total à l'école (LAL).

Lorsqu'une sortie prolongée est envisagée, un certificat médical rédigé par le médecin référent est envoyé à l'académie dans laquelle est scolarisé l'enfant, afin de mettre en place l'aide pédagogique à

domicile (APAD)⁽¹⁾. Des enseignants volontaires de la classe de l'enfant ou de son établissement, rémunérés en heures supplémentaires par l'Éducation nationale, assureront au domicile de l'enfant entre quatre et six heures de cours par semaine. Les services académiques de l'APAD coordonnent ces cours à domicile pour chaque département, avec cependant une grande disparité nationale en termes d'organisation et de budget. De

Ce congé doit être demandé à l'employeur quinze jours avant son début par lettre recommandée avec un certificat médical indiquant la nécessité de la présence du parent concerné auprès de l'enfant malade. Le parent a droit à 310 jours sur une période de trois ans. Il est décompté 22 jours pour un mois entier.

Pendant ce congé, le parent perçoit l'AJPP versée par la Caisse d'allocations familiales (CAF). C'est une allocation forfaitaire de 42,97 €⁽⁴⁾ par jour, soit 945,34 € pour un mois complet, ceci quels que soient les revenus d'activité.

Pour pouvoir bénéficier de l'AJPP, il faut que le parent soit en activité ou en obligation de recherche d'emploi. Dans ce dernier cas, l'indemnité chômage est suspendue, le parent perçoit l'AJPP tant que sa présence auprès de l'enfant malade est nécessaire.

Il faut noter que les 310 jours d'allocation sont pour l'enfant malade. L'AJPP peut être versée simultanément ou alternativement aux deux parents dans la limite de 22 jours par mois.

Il est également important de préciser que :
– pour un couple séparé, seul le parent qui a à sa

charge l'enfant malade perçoit l'AJPP et l'AEEH ; si l'enfant est en garde alternée, les parents doivent décider lequel percevra ces allocations ; – le complément à l'AEEH n'est pas cumulable avec l'AJPP (la CAF verse le montant le plus avantageux à la famille).

L'AJPP, versée en priorité à sa création, nécessite à présent un délai de deux à trois mois. Cela crée d'importantes difficultés financières (comme dans le cas de Paul, encadré 2, p. 726).

Mise en place d'une nouvelle organisation pendant l'hospitalisation

« Un enfant n'est jamais seul, il s'inscrit dans une histoire familiale et dans une société. »⁽¹⁾

À chaque famille son organisation, il n'y a pas de solution type : chaque famille est particulière et singulière.

L'assistant de service social permet à la famille, en lui apportant son écoute, sa compréhension et sa connaissance des dispositifs, de « fabriquer » son organisation qui lui sera propre et qui lui correspondra. Pour qu'une organisation familiale

1. Le cas de Théo

Les parents de Théo, âgé de 10 ans, expliquent les difficultés qu'ils rencontrent en amenant leur fils à l'hôpital. Ils trouvent rarement une place proche de l'entrée, ce qui oblige Théo à traverser le parking. Or le traitement engendre des douleurs articulaires et une grande fatigue. Le père de Théo expose le fait qu'il est obligé de porter son fils jusque dans le service afin de le soulager. L'obtention d'une carte de stationnement prioritaire a permis d'aider cette famille.

façon complémentaire, les jeunes peuvent prendre des cours donnés par des enseignants bénévoles et proposés par les associations de la Fédération pour l'enseignement aux malades à domicile et à l'hôpital (FEMDH), par certaines mutuelles ou via le CNED.

Le retour en établissement scolaire se prépare avec minutie

La circulaire du 8 septembre 2003⁽²⁾ permet l'accueil en collectivité des enfants et des adolescents atteints de troubles de la santé évoluant sur une longue période, grâce à un projet d'accueil individualisé (PAI). Issu d'une démarche concertée entre les différents acteurs pédagogiques (enseignants, infirmier et médecin scolaire, conseiller principal d'éducation, coordinateur SAPAD, représentant d'associations ou de réseau), le PAI est rédigé par le médecin de l'Éducation nationale, à la demande de la famille, et s'appuie sur les recommandations du médecin référent.

Il précise les aménagements à mettre en place dans l'établissement ainsi que les soins nécessaires sur le temps scolaire, dans le respect du secret médical.

Ce retour à l'école est le plus souvent attendu avec impatience, mais quelquefois aussi source d'anxiété, et doit donc être préparé avec l'enfant et sa famille, le médecin scolaire et les enseignants. Chaque situation est différente, mais une attention particulière sera portée aux retentissements visibles sur l'enfant, de la maladie ou des traitements (alopécie, aspect cushingöïde, amaigrissement, cicatrices, difficultés de marche...), autant de modifications source d'appréhension de l'élève, de questionnement de ses camarades comme des enseignants. Ces difficultés seront moindres lorsqu'un lien avec la classe aura pu être maintenu et des explications apportées progressivement.

Des rencontres préalables sont indispensables entre les parents, le médecin scolaire et les enseignants afin d'adapter au

mieux, par une réflexion collective, la scolarisation aux besoins de l'élève (emploi du temps, déplacements, risques infectieux, absences...), dans un souci de réactivité et d'adaptation constante tout au long du traitement. Là encore, les réseaux d'oncologie pédiatrique peuvent intervenir dans la coordination entre les différents acteurs, voire par l'intervention directe dans les établissements scolaires.

L'objectif sera toujours de limiter les risques (complications médicales mais aussi mise en échec de l'élève) tout en préservant une vie scolaire « la plus normale possible » pour l'enfant au milieu de sa classe. Difficile équilibre, le plus souvent atteint, permettant à l'enfant de retrouver, entre les soins, un précieux « havre de paix ». •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

1. Circulaire n° 98-151 du 17 juillet 1998 http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2009/04/cir_1445.pdf
2. Circulaire n° 2003-134 du 8 septembre 2003 http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2009/04/cir_1891.pdf

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

2. Le cas de Paul

Le père de Paul, âgé de 13 ans, élève seul ses 3 enfants. Afin de pouvoir rester au chevet de Paul, il prend un congé de présence parentale. La demande d'AJPP est envoyée à la CAF très rapidement. Cependant, il doit attendre trois mois avant de recevoir son premier paiement. Cela provoque un très grand déséquilibre budgétaire. Suite à une évaluation sociale, des aides financières sont alors proposées afin de permettre à ce père de faire face à ses charges habituelles en attendant le versement de l'allocation.

puisse fonctionner tout au long de la maladie, il est nécessaire qu'elle vienne des parents et qu'elle ne leur soit pas imposée.

Pendant l'hospitalisation de l'enfant, un des parents peut rester dormir auprès de lui à l'hôpital. Pour les parents qui le souhaitent, il y a la possibilité de dormir à proximité de l'hôpital dans une maison des parents. La mutuelle de la famille peut prendre en charge les frais d'hébergement. Si ce n'est pas le cas, après évaluation sociale, des demandes d'aide financière peuvent être instruites. Il est important de respecter le choix des parents et qu'ils soient soutenus dans l'accompagnement de leur enfant malade.

Un mode de garde de la fratrie doit parfois être mis en place. L'assistant de service social aide les parents à réfléchir sur le moyen le mieux adapté à leur situation et surtout à leurs enfants. Plusieurs solutions de garde peuvent être proposées en fonction des âges des enfants (une place en crèche, auprès d'une assistante maternelle, au centre de loisirs, etc.). L'entourage familial ou amical peut être également très soutenant.

La scolarité est une des préoccupations importante des parents, et du jeune hospitalisé. L'enfant ou l'adolescent a besoin d'être rassuré sur ce point. Très vite, les enseignants intervenant dans le service hospitalier le rencontrent avec ses parents. Ils se mettent en lien avec l'école de l'enfant pour que la scolarité se poursuive pendant l'hospitalisation (voir article p. 724).

Préparation de la sortie

Les parents ont besoin de temps pour se remettre du choc qu'est la découverte de la leucémie chez leur enfant. Il est important qu'ils puissent se poser pour penser et réfléchir aux modifications de l'organisation familiale auxquelles ils devront faire face à la sortie de l'hôpital. La famille a besoin d'être soutenue et accompagnée dans ses démarches.

Parfois, le logement nécessite un aménagement pour permettre à l'enfant de revenir au domicile dans de bonnes conditions.

À la sortie de l'hôpital, la mise en place d'une scolarité à domicile est aussi très importante. Cela se fait par l'Éducation nationale, à partir de la grande section de maternelle. Pour les plus grands, scolarisés au collège ou au lycée, un tiers temps peut être demandé pour que l'enfant dispose de temps supplémentaire lors des épreuves

des examens en prenant en compte la fatigabilité due au traitement chimiothérapique.

Après sa sortie de l'hôpital, l'enfant est amené à revenir pour ses rendez-vous médicaux. Le médecin définit le type de transport et donne une prescription médicale de transport aux parents. Les trajets de l'enfant pour ses soins sont pris en charge par la Sécurité sociale.

Parfois, l'état de santé ou la situation sociale ne permet pas à l'enfant de rentrer à domicile dès sa sortie de l'hôpital. Il est alors transféré dans un service de soins de suite et de réadaptation adapté à sa pathologie. L'assistant de service social fait le lien avec ce service. Une visite de cet établissement et du service est proposée, cela rassure la famille et permet une meilleure intégration de l'enfant à son arrivée.

Le lien entre l'hôpital et l'extérieur tout au long du parcours

L'annonce d'une leucémie chez un enfant est un cataclysme pour lui, ses parents et sa fratrie. Tous ont besoin de temps pour « digérer » la nouvelle, pour s'organiser et penser à l'avenir. Tous les parents n'ont pas le même rythme, il est important de respecter celui de chacun. L'assistant de service social accompagne les parents en respectant leur temporalité. Il fait le lien entre l'hôpital et l'extérieur en mettant en place les droits existants, en facilitant les démarches et la prise en charge médicale de l'enfant. Il soutient les parents dans la mise en place d'une nouvelle organisation familiale qui va leur correspondre et leur permettre d'être soutenant pour leur enfant malade tout en les autorisant à penser à eux et à la fratrie.

Après le traitement intensif et les longues hospitalisations, l'assistant de service social poursuit son accompagnement auprès des familles pendant toute la durée des soins, et parfois au-delà. Ceci est possible car il était présent et soutenant au moment de la maladie, il a connaissance des épreuves traversées, et une relation de confiance a pu s'établir. •

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

1. Oppenheim D. « Cancer : comment aider l'enfant et ses parents ». Édition De Boeck (2010).
2. D. Oppenheim. « Grandir avec un cancer ». Édition De Boeck (2009).
3. D. Oppenheim. « Là-bas, la vie : des enfants face à la maladie ». Édition

Offre associative : la force du lien avec les soignants

Propos recueillis par **Brigitte Némirovsky**



Quelle est la place des associations dans le parcours de soins d'un enfant atteint de leucémie aiguë ? Dominique Davous (photo) s'est penchée sur cette question, à laquelle elle est confrontée depuis plus de vingt ans, initialement via son implication dans l'association Apprivoiser l'absence, puis avec la création du groupe Parents et soignants face à l'éthique en pédiatrie, qu'elle a cofondé avec un médecin⁽¹⁾ en 1997 au sein de l'Espace éthique AP-HP⁽²⁾. D'autres engagements associatifs en oncologie pédiatrique ont suivi, en particulier dans Cent pour Sang la Vie, dont elle a été la représentante jusqu'en 2014 au conseil d'administration de la Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE). Son engagement se prolonge aujourd'hui, avec l'association Questionner autrement le soin, cofondée⁽³⁾ en 2011, et s'appuyant sur l'importance de la relation parents-enfant-soignants et la force du lien.

D'abord un bref panorama des associations « cancers et leucémies de l'enfant », préambule utile pour comprendre leurs modalités d'intervention dans le parcours de soins. « J'exclus de mon analyse les associations comme la Ligue nationale contre le cancer, la Fondation ARC pour la recherche contre le cancer, qui me semblent s'intégrer plus dans le registre des institutions, prévient-elle. J'ai réfléchi avec comme toile de fond l'évolution de la prise en charge de ces maladies depuis une quinzaine d'années, laquelle a des conséquences sur la place des associations : d'une part, le taux de guérison croissant avec maintenant des besoins aussi pour l'après-cancer, d'autre part l'externalisation des soins (soins en ambulatoire et HAD) sont les évolutions auxquelles devrait s'adapter l'offre associative vers le domicile. »

Le tissu associatif : une sorte de « patchwork » uni dans un même but

La mosaïque associative se caractérise par quelques points communs à toutes ces associations et surtout beaucoup de diversité.

- Les points communs à la plupart des associations sont fondamentaux, car ils expliquent bien des choses :

- en premier lieu, leur création à partir de l'histoire d'un enfant, quelle que soit l'issue

de la maladie, mais le plus souvent après le décès de celui-ci. « C'est aussi l'importance du lien qui s'établit (ou non) avec le service où l'enfant a été soigné qu'il convient de souligner, insiste Dominique Davous. Il est intéressant de remarquer que si l'on considère le nom des associations, la plupart portent le nom d'un enfant, le plus souvent d'un enfant décédé : Capucine (même si l'association a démarré du vivant de l'enfant, lors de la recherche d'un donneur de moelle osseuse), mais aussi Imagine for Margo, L'étoile Martin, Laurette Fugain... », énumère-t-elle sans prétendre être exhaustive ;

- autre point commun, les dirigeants de ces associations sont bénévoles et « le plus souvent sont passés par là ». « Quelque chose se rejoue au chevet de chaque enfant malade ; c'est donc une action bénévole qui est rude et très exigeante et qui suppose que les associations veillent à donner une formation à leurs bénévoles, ainsi qu'une supervision, gage de compétence et de sécurité, assure Dominique Davous. Ce n'est pas toujours le cas, mais c'est ce qui va faire la différence parce que les soignants sont, à juste titre, très attachés à la qualité et au sérieux des partenariats associatifs qu'ils nouent. » ;

- dernier point commun, les actions menées poursuivent deux grands objectifs : améliorer

directement ou indirectement les conditions de vie et de soins des enfants malades et améliorer les chances de guérison.

« Ces créations d'associations qui naissent de l'histoire de l'enfant montrent bien que la violence des traitements, le risque vital, les séquelles éventuelles reflètent la nécessité ressentie par ceux qui sont passés par là de poursuivre la lutte pour plus de guérisons, moins de séquelles et d'apporter soutien et accompagnement aux familles », témoigne-t-elle.

- « Exposer la grande diversité du tissu associatif requiert de s'appuyer sur des données chiffrées », poursuit Dominique Davous : selon sa récente mise à jour, il existe environ 200 associations autour de l'enfant atteint de cancers et de leucémies, la moitié est investie dans la pédiatrie seule, l'autre moitié dans les soins pour les enfants comme pour les adultes. « Remarquons l'appellation "cancers et leucémies" alors qu'une leucémie est une forme de cancer et notons qu'il y a beaucoup d'associations spécifiquement "leucémies" (environ 30). » Dans ce paysage autour de l'enfant atteint de cancer ou de leucémie, 15 à 20 associations interviennent pour l'enfant malade en général (sans spécificité pour le cancer). « Il s'agit donc d'un tissu associatif extrêmement varié, large et en mouvance permanente car les associations

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

se font et se défont parfois rapidement, posant la question de leur pérennité. » La diversité concerne l'implantation géographique, le rayonnement, la dimension (de quelques centaines d'adhérents à plus de 5 000), la formation des bénévoles, l'ancienneté (les plus anciennes ont environ 25 ans et pour les plus récentes quelques mois...), les modes de communication.

Pour un bon nombre, ces associations travaillent de façon isolée et autonome. Mais depuis un certain nombre d'années, des regroupements, des fédérations, des unions, des coopérations se sont organisés et travaillent en réseau pour plus d'efficacité grâce à une mutualisation des moyens et des compétences, pour mener des projets d'intérêt général, pour plus de représentativité auprès des institutions. Parmi ces regroupements, France Moelle Espoir (FME) [15 associations et environ 5 000 adhérents], l'Union nationale des associations de parents d'enfants atteints de cancer ou de leucémie (UNA-PECLE, spécifiquement association de

parents, une trentaine d'associations et 4 500 adhérents).

Un très vaste champ d'actions vers l'enfant, la famille, les soignants

Il existe une grande diversité et une grande richesse de l'offre associative dans le parcours d'un enfant atteint de leucémie. « Quand les parents y ont accès, c'est une aide vraiment appréciable pour l'enfant, ses frères et sœurs et plus largement sa famille », affirme Dominique Davous. Ces offres sont de deux ordres : d'une part sans lien direct avec l'enfant ni sa famille, d'autre part pendant et après la maladie, les activités éditoriales (encadré 1) s'intégrant dans l'une et l'autre.

- Actions menées « en amont » (sans lien direct avec l'enfant ni avec la famille) :
 - le soutien financier à la recherche, qui est de plus en plus conséquent ;
 - les activités militantes qui sont orientées selon deux grands axes : « Action auprès des pouvoirs publics avec la lutte engagée

pour l'obtention de l'allocation journalière de présence parentale (AJPP), domaine où l'UNAPECLE a été l'un des acteurs les plus efficaces ; et le don de soi (sang, plaquettes, CSH) ainsi que le développement du Registre national de donneurs volontaires (RFGM [Registre France Greffe de moelle]) sous l'impulsion de Capucine, Tom Pouce, Laurette Fugain, FME... », explique Dominique Davous ;

– les actions d'information et de sensibilisation qui sont multiples et dont l'objectif, « au-delà de l'information, est de collecter des fonds » (« Journée nationale contre le cancer de l'enfant », « Journée nationale de la leucémie »...).

- Actions proposées pendant et après la maladie, selon l'évolution (séquelles, décès) auprès des familles, et aussi auprès des services hospitaliers (presque toujours dans les centres de référence de cancérologie :
 - soutien logistique important (matériel pour améliorer la qualité de vie de l'enfant à l'hôpital, et la qualité des soins [achat de pompes à morphine, par exemple]), et soutien financier (souvent en collaboration avec les assistants de service social, une aide financière est allouée aux familles) ;
 - soutien moral et psychologique :

- accompagnement pour les familles : « Cette offre est de plus en plus développée par les associations » (par exemple, proposer un soutien par des psychologues pour les frères et sœurs : bien souvent, les psychologues des services, en raison d'une lourde charge de travail, ne sont pas en mesure de les prendre suffisamment en charge) ; c'est aussi les soins au corps, « pas assez pris en compte, mais dont l'intérêt est majeur bien sûr pour l'enfant (les kinésithérapeutes des services s'en chargent) mais aussi pour les parents pour qui rien n'est prévu » ; à l'hôpital Robert-Debré, Le Rêve de Talia propose ainsi des massages relaxants, de la sophrologie. Toujours pour les familles, des séjours médicalisés de répit sont organisés, notamment par l'association L'Envol pour les enfants européens : « Les enfants dont l'état de santé le permet sont pris en charge pendant ces séjours, ce qui soulage les parents » ;

1. Activité éditoriale des associations : quelques exemples

L'association Sparadrapp « est emblématique dans ce domaine », par le nombre et la diversité de ses publications et des publics visés (enfants, familles et soignants). Locomotive, Choisir l'espoir éditent de nombreux documents, entre autres à l'intention de la fratrie. Jeunes Solidarité Cancer propose une série de guides pour les adolescents et les jeunes adultes. Source vive a actualisé et réédité une brochure : « L'école pour l'enfant atteint de cancer ». Par ailleurs, le groupe « Parents et soignants face à l'éthique en pédiatrie » au sein de l'espace de réflexion éthique région Île-de-France de l'AP-HP a participé, en collaboration avec d'autres associations, à l'élaboration de guides :

- certains ont été repris et diffusés par l'INCa (ou vont l'être) : « Mon enfant a un cancer » et « Mon enfant et la recherche en cancérologie » ;
- d'autres ont vu le jour en collaboration avec la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) : « Mon enfant va recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques », qui en est à sa troisième édition, et « Recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ».

Enfin, ce même groupe vient de publier « Mon enfant a un cancer. Est-ce génétique ? », un livret d'information sur la consultation de génétique à l'usage des parents.



▪ accompagnement pour les soignants : en Île-de-France, l'association Source vive propose des supervisions pour les soignants ; « cette offre très novatrice montre bien que les familles ont conscience que "c'est difficile pour tout le monde, y compris les soignants" » ;

▪ accompagnement pour l'enfant : nombreuses animations dans les services tant par des associations spécialisées que par des associations pour l'enfant malade en général (Le Rire médecin, Les Blouses roses...) ; soutien scolaire pour tous les niveaux, notamment lycée et université (pour l'école primaire, le plus souvent un professeur des écoles est attaché au service) ; tous les loisirs extrahospitaliers offrant aux enfants dont l'état le permet une possibilité d'évasion (A Chacun son Everest ! pour la montagne, Les P'tits Cracks pour l'équitation...) ; Les Petits Princes donnent aux enfants la possibilité de réaliser un rêve (un voyage en TGV dans la cabine du conducteur, assister à un match de foot...), soit lors d'une période d'accalmie de la maladie, soit au contraire en phase de soins palliatifs ou en fin de vie. « C'est un bienfait pour l'enfant mais aussi pour les parents : cela construit des souvenirs "pour la malle aux trésors" des parents si l'enfant décède », insiste Dominique Davous ; forums de discussion (particulièrement pour les adolescents) car de plus en plus les chambres sont dotées d'ordinateurs (Jeunes Solidarité Cancer, etc.) ;

▪ accompagnement pendant la période des soins palliatifs, de la fin de vie et soutien au deuil des familles après la mort d'un enfant. Quelques rares associations sont engagées dans cette voie (par exemple, Aurore offre ce service au sein de Locomotive) ; d'autres se positionnent en relais (Apprivoiser l'absence, Jonathan Pierres vivantes, qui accompagnent spécifiquement le deuil des parents ou des frères et sœurs après la mort d'un enfant). « C'est une aide précieuse aussi bien pour les familles que pour les soignants et, de plus en plus, aussi bien les services que les associations orientent les parents vers

2. Un grand besoin émergent : l'accompagnement au domicile

« Les acteurs associatifs sont présents tant que l'enfant est au sein du centre de référence, mais il y a véritablement un manque pour l'après, cet aspect de l'accompagnement se développe, mais lentement et insuffisamment », regrette Dominique Davous. En effet, les temps passés dans les centres de référence ne sont pas (ne sont plus) toujours les plus longs et donc le grand besoin émergent des familles concerne l'accompagnement des frères et sœurs et l'aide au domicile quand l'enfant y reçoit les soins. À part Choisir l'espoir, dans le Nord-Pas-de-Calais, qui compte 120 bénévoles et qui a été la première à développer l'aide au domicile, les associations ne sont pas suffisamment engagées dans cette voie. Pourtant, le besoin est déjà considérable.

ce type d'accompagnement. Plusieurs d'entre eux remettent aux parents un livret : "Repères pour vous, parents en deuil" diffusé par l'association Sparadrap »⁽⁴⁾, précise Dominique Davous.

Regard sur les conditions de l'effectivité de l'offre associative

« Auprès de l'enfant hospitalisé en centre de référence, les associations sont présentes de fait car elles proposent de nombreuses activités que l'enfant ou l'adolescent peut accepter ou refuser : il y a une offre associative réelle à l'hôpital. Beaucoup moins après l'étape hospitalière » (voir encadré 2) remarque Dominique Davous.

Pour les parents, il est clair que pendant l'hospitalisation de l'enfant et plus encore si la maladie est dans une phase particulièrement sévère, l'offre associative n'est pas la priorité et ils ne la recherchent pas spontanément : « Leur priorité est d'être pleinement parents (pouvoir s'occuper de leur enfant, rester à son chevet) et en même temps être acteurs de soins (pouvoir faire la toilette ou être présents auprès de leur enfant lors des soins douloureux, par exemple...) ». En revanche, si on leur propose l'accompagnement associatif (par exemple via les « café/

croissants » organisés à Grenoble [Locomotive], à l'IGR [Ilsis]), ils sont presque toujours preneurs. « Cela signifie qu'il faut trouver le moyen d'établir des bons partenariats avec les soignants pour qu'ils accueillent les associations dans les services ou informent les parents sur l'offre associative. Les soignants qui s'occupent de ces liens associatifs exigent un sérieux et une qualité, mais se pose la délicate question de la façon de les évaluer... » En fait, les partenariats les plus fréquents et les plus solides s'opèrent entre un service et une famille où l'enfant a été soigné. Dans ce cas, les soignants recommandent l'accompagnement associatif aux parents, lui donnent une place dans les services, et les familles qui le souhaitent peuvent bénéficier de l'offre.

Les encouragements d'une reconnaissance institutionnelle

« Avec la maturité qu'acquière les associations au fil du temps, il y a une reconnaissance réelle dans les services par les soignants, également par les grandes institutions de santé, ce qui est assez porteur et encourageant », se réjouit Dominique Davous. Cette reconnaissance se concrétise par exemple par l'existence de représentants associatifs au sein de la SFCE et aussi au sein des comités des malades, de leurs proches et des usagers (CMPU) de l'INCa. Ainsi, les acteurs associatifs ont à cœur d'être représentés, et les sociétés savantes et certaines institutions de santé considèrent qu'il y a un partenariat à établir.

« Quand on se connaît et que l'on s'estime, quand les liens sont établis, on peut bien travailler ensemble. C'est vrai pour l'interassociatif, c'est vrai pour les relations avec les soignants (centre de référence, hôpitaux de proximité et soignants libéraux) », conclut Dominique Davous. •

Dominique Davous (dodavous@gmail.com) déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

1. Avec le Dr Élie Haddad, pédiatre immuno-hématologue alors à l'hôpital Necker-Enfants malades (Paris) maintenant à l'hôpital Sainte-Justine à Montréal (Québec).

2. Devenu Espace de réflexion éthique région Île-de-France.

3. Avec Étienne Seigneur, pédopsychiatre à l'institut Curie et Catherine Le Grand-Sébillé, socio-anthropologue, université de Lille-II.

4. www.sparadrap.org

étape 3 Suivi sur le long terme après traitement pendant l'enfance

Pr Gérard Michel (gerard.michel@ap-hm.fr), service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU de Marseille, EA3279

Dr Céline Launay, médecin généraliste en exercice libéral, Marseille

Au cours des quarante dernières années, des progrès thérapeutiques réguliers ont transformé le pronostic des enfants et adolescents atteints de leucémie. Les guérisons sont désormais fréquentes et souvent sans aucune séquelle décelable. Cependant, la maladie elle-même, la lourdeur des thérapeutiques, les difficultés du parcours, exposent à des effets secondaires tardifs qui peuvent retentir sur l'état de santé, la qualité de vie et l'insertion sociale, longtemps après la fin des traitements^(1, 2). Il est donc nécessaire d'organiser un suivi très prolongé des patients, bien au-delà de l'enfance et de l'adolescence. Le but est double : prise en charge individuelle des patients et amélioration de nos connaissances.

À l'échelle individuelle, le suivi prolongé vise à améliorer l'état de santé du patient par le dépistage, la prise en charge précoce des séquelles et si possible par leur prévention. Il doit être personnalisé, c'est-à-dire adapté au risque réel de séquelles et particulièrement au type de traitement reçu. La place du médecin généraliste dans un tel contexte paraît naturelle. Il faut cependant prendre en compte un certain nombre de difficultés, liées notamment à la relative rareté de la maladie. Ainsi, le rôle du médecin généraliste ne peut-il s'exercer que sous certaines conditions qui seront discutées dans la suite de ce texte.

À l'échelle collective, l'amélioration de nos connaissances passe par la constitution de cohortes prospectives sur lesquelles des travaux scientifiques de qualité puissent être menés. En France, le programme LEA. (pour Leucémie Enfants Adolescents) est dédié au suivi prolongé après traitement d'une leucémie de l'enfance. Il repose sur la constitution d'une cohorte prospective multicentrique dans 15 centres français de cancérologie pédiatrique. Le programme LEA a aussi pour vocation de réfléchir à l'apport du médecin généraliste dans le dispositif de suivi.

Dans le texte qui suit, nous décrirons les effets secondaires que l'on observe longtemps après la guérison d'une leucémie de l'enfance, qu'il s'agisse de séquelles physiques ou de difficultés psychosociales. Dans une seconde partie, nous décrirons brièvement la structuration du programme LEA, avant d'aborder de manière plus détaillée les problèmes spécifiques de la prise en charge par le médecin généraliste.

Effets secondaires des traitements

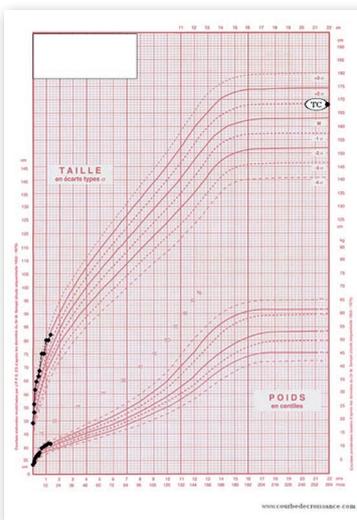
Risque de séquelles physiques (tableau)

L'état de santé des adultes guéris de leucémies de l'enfance peut être entièrement normal. Des effets secondaires tardifs sont cependant possibles, liés à la maladie elle-même, aux traitements reçus et sans doute également à des susceptibilités individuelles. Les thérapeutiques les plus pourvoyeuses de séquelles tardives sont l'irradiation cérébrale prophylactique ou curative et les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [voir article p. 22], notamment lorsqu'une irradiation corporelle totale est utilisée en préparation à la greffe. Le recours à l'irradiation cérébrale est heureusement devenu beaucoup plus rare dans les protocoles thérapeutiques modernes. La greffe de CSH reste en revanche un traitement souvent utilisé, soit en première rémission pour les formes les plus graves de leucémie, soit après échec de la chimiothérapie de première intention et rechute de la maladie. Les jeunes adultes guéris après greffe sont particulièrement vulnérables⁽³⁾.

• Poids et taille définitive⁽⁴⁾

La croissance staturale peut être anormale, notamment après irradiation du système nerveux central ou irradiation corporelle totale. Le déficit de taille peut être dû soit à une insuffisance en hormone de croissance du fait de l'irradiation hypophysaire, soit aux effets de l'irradiation sur les cartilages de conjugaison et/ou les vertèbres. La poussée de croissance péripubertaire doit être particulièrement surveillée car c'est souvent le moment où la vélocité de croissance est le plus

La poussée de croissance péripubertaire doit être particulièrement surveillée



altérée. Chez les enfants traités par chimiothérapie seule, sans greffe ni irradiation cérébrale, la taille définitive n'est pratiquement pas affectée.

- Obésité, syndrome métabolique^(5, 6)

On sait que le risque de surpoids et d'obésité est augmenté chez l'adulte guéri d'une leucémie de l'enfance, les 3 facteurs de risque principaux étant le sexe féminin, l'irradiation cérébrale et le jeune âge au moment du traitement. On constate également une plus grande fréquence du syndrome métabolique. Ce syndrome métabolique associe au moins 3 des 5 anomalies suivantes : obésité abdominale, hypertriglycéridémie, diminution du HDL-cholestérol, augmentation de la glycémie à jeun, hypertension artérielle. Il augmente le risque cardiovasculaire ultérieur. Il est particulièrement fréquent après greffe, surtout après les greffes préparées par une irradiation du corps entier. Sur le plan physiopathologique, il est possible que l'irradiation étendue et les chimiothérapies, notamment les alkylants à forte

dose, puissent altérer les capacités de stockage des graisses dans le tissu adipeux normal sous-cutané et que ceci conduise à l'accumulation de graisse dans des sites ectopiques viscéraux ou hépatiques.

- Fonction gonadique et fertilité^(7, 8)

Les adultes guéris d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) après un protocole de chimiothérapie de première ligne habituel ont une fonction gonadique et une fertilité normale. Leurs enfants n'ont pas de risque particulier de maladie maligne ni de malformation congénitale. Après irradiation du corps entier chez le garçon, la production de testostérone est généralement normale mais l'azospermie est presque inéluctable. Chez la femme irradiée après la puberté, une insuffisance gonadique hypergonadotrope définitive est quasi constante mais ceci n'est pas vrai lorsque l'irradiation a été effectuée chez la fille très jeune. Dans ces cas, des pubertés spontanées normales peuvent survenir et des grossesses sont alors parfois

Tableau. État de santé après guérison d'une leucémie aiguë de l'enfance

Type d'effet secondaire tardif	Traitement exposant au risque	Facteur favorisant	Détection
Déficit de taille	- ICT - Irradiation SNC	- Corticothérapie prolongée - Hypogonadisme	- Clinique - Bilan GH selon clinique
Obésité	- Irradiation SNC	- Genre féminin - Jeune âge au moment de l'irradiation	- Clinique
Puberté précoce	- Irradiation SNC		- Clinique
Hypogonadisme / Infertilité	- ICT - Busulfan à hautes doses - Cyclophosphamide à hautes doses	- Fille traitée après puberté	- Clinique - Bilan endocrinien si retard pubertaire - Bilan infertilité en fonction clinique
Hypothyroïdie	- ICT - Busulfan à hautes doses		- Dosages TSH, T4, T3 annuels
Tumeurs thyroïdiennes	- Irradiation cérébrale ou cervicale - ICT		- Échographie thyroïdienne tous les deux ans
Insuffisance cardiaque	- Dose cumulée d'anthracycline	- Genre féminin - Jeune âge au traitement - Irradiation médiastinale	- Échographie cardiaque (tous les 2 ans jusqu'à l'âge adulte puis tous les 4 ans)
Cataracte	- Irradiation - corticoïdes		- Examen ophtalmologique (tous les 2 ans jusqu'à l'âge adulte puis tous les 4 ans)
Ostéonécrose articulation	- Corticoïdes	- Âge supérieur à 10 ans	- Clinique
Seconde maladie maligne	- Irradiation - Alkylants, inhibiteurs topoisomérase		- Clinique
Atteinte neuro-cognitive	- Irradiation cérébrale - Chimiothérapie IT ou systémique		- Clinique
Syndrome métabolique	- Irradiation SNC - ICT		TA, circonférence abdominale - Glycémie, cholestérol, triglycérides (à l'âge adulte)
Ostéopénie, ostéoporose	- Corticoïdes	- Hypogonadisme	- Ostéodensitométrie à l'âge adulte

GH : hormone de croissance ; ICT : irradiation corporelle totale ; IT : intrathécale ; SNC : système nerveux central ; TA : tension artérielle ; TSH : *tyro-stimulating hormone*.

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

possibles, avec cependant des difficultés supplémentaires liées à l'irradiation utérine. Les garçons qui ont reçu du busulfan en préparation de la greffe ont une production de testostérone normale mais leur fertilité, bien qu'encore mal évaluée, est probablement très diminuée. Chez la fille traitée par busulfan, l'insuffisance gonadique hypergonadotrope est quasiment systématique, sauf peut-être lorsque le traitement a été donné chez une très jeune fillette.

- Thyroïde⁽⁹⁾

Après irradiation de la thyroïde, une insuffisance thyroïdienne est fréquente. Le bilan hormonal doit être surveillé de manière prolongée car l'insuffisance apparaît après un délai de plusieurs années. Au début, l'insuffisance thyroïdienne est compensée par une élévation de la TSH. Il faut également surveiller en échographie l'apparition de tumeurs thyroïdiennes post-radiques qui peuvent survenir dix à vingt ans après la guérison de l'hémopathie.

- Cœur⁽¹⁰⁾

Le principal facteur de risque d'une atteinte de la fonction myocardique est la dose cumulée d'anthracycline. Le sexe féminin et le jeune âge au moment du traitement sont deux facteurs favorisants. Une surveillance prolongée par échographie cardiaque est nécessaire car la survenue de l'insuffisance myocardique est souvent très tardive.

- Œil^(11, 12)

L'irradiation du corps entier provoque fréquemment des cataractes, en général peu évolutives. Cette complication est également possible après irradiation cérébrale isolée, car la dose diffusée reçue par le cristallin n'est pas nulle. Enfin, la corticothérapie prolongée peut également expliquer cette complication chez des enfants non irradiés.

Ces cataractes peuvent survenir très tardivement, plus de vingt ans après le traitement.

- Articulations⁽¹³⁾

La corticothérapie peut induire des ostéonécroses, en particulier au niveau de la hanche, mais également au niveau des genoux ou des épaules. Les deux facteurs de risque principaux sont un âge supérieur à 10 ans au moment du traitement et la dose reçue de corticoïdes.

- Tumeurs et leucémies secondaires⁽¹⁴⁾

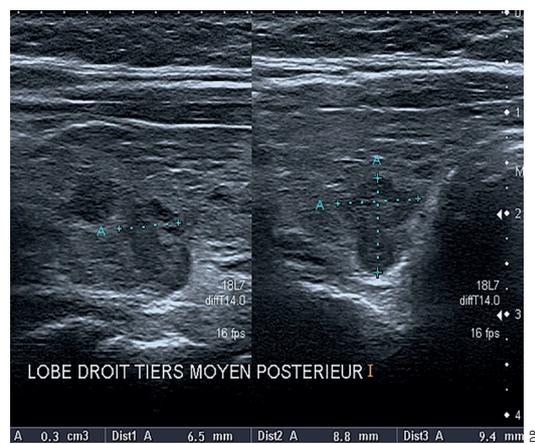
Le risque dépend de l'irradiation, des doses reçues d'inhibiteurs de topo-isomérase et d'alkylants. Les principales tumeurs secondaires sont des carcinomes thyroïdiens qui doivent être dépistés par échographie en cas d'irradiation préalable, des tumeurs cérébrales (particulièrement des méningiomes), des sarcomes radio-induits, des tumeurs cutanées (carcinomes basocellulaires en zone irradiée surtout, mais aussi carcinomes spinocellulaires et mélanomes) et des cancers du sein, mais de nombreuses autres tumeurs peuvent être observées.

- Autres complications

Il existe un risque accru d'ostéopénie et d'ostéoporose après une corticothérapie prolongée, certaines chimiothérapies et en cas d'insuffisance gonadique. Le busulfan entraîne souvent une alopecie partielle définitive. Les traitements par aminosides et vancomycine peuvent être responsables d'hypocousie.

Retentissement sur la qualité de vie et le devenir social des patients

La survenue d'effets secondaires tardifs est susceptible d'altérer la qualité de vie et le devenir social des patients mais les relations entre séquelles et qualité de vie sont complexes. Une première étude française LEA comparait la qualité de vie des patients selon qu'ils avaient reçu ou non une greffe de CSH⁽⁹⁾. Les patients greffés avaient clairement plus de séquelles physiques que les autres. Pourtant, leur qualité de vie était strictement identique dans les domaines psychosociaux. Dans les domaines physiques, on constatait quelques différences statistiquement significatives mais de très faible amplitude. Tout se passait comme si des phénomènes de compensation survenaient pour améliorer le vécu de handicaps modérés. Une seconde étude sur le sujet, menée sur un nombre de patients très supérieur, confirmait ce paradoxe⁽¹⁵⁾ et rajoutait une comparaison avec les données de qualité de vie en population générale française, ajustée selon le genre et l'âge. Que les



En cas d'irradiation préalable les carcinomes thyroïdiens, principaux cancers secondaires, doivent être dépistés par échographie.

patients aient reçu ou non une greffe de cellules souches hématopoïétiques, les paramètres psychosociaux de la qualité de vie des adultes guéris d'une leucémie aiguë de l'enfance était significativement inférieurs à la population générale. Il est possible que, par-delà les traitements réalisés et au-delà des séquelles physiques, la qualité de vie des patients puisse être directement influencée par la maladie elle-même et son vécu.

La scolarisation et l'insertion professionnelle sont deux autres aspects fondamentaux. Les études effectuées aux États-Unis montrent que l'insertion professionnelle des adultes guéris d'un cancer de l'enfance est moins bonne que celle de la population générale. Il n'est pas certain que ce soit le cas dans notre pays, par exemple du fait des efforts constants, accomplis depuis plusieurs décennies, pour maintenir une scolarisation de qualité malgré le handicap de la maladie et pour préparer ainsi l'insertion socioprofessionnelle. Des études LEA sont en cours sur ces sujets, ainsi que sur le rôle du dispositif de suivi pour amoindrir les inégalités sociales d'accès aux soins.

Structuration du suivi sur le long terme

Structuration des cohortes prospectives

Les premières tentatives de description des effets secondaires tardifs après traitement d'un cancer de l'enfance, généralement mono- ou oligocentriques, comportaient un certain nombre de limites : effectifs et durées de suivi insuffisants, études de faible niveau de preuve (descriptives et rétrospectives). La mise en place de cohortes prospectives de grande envergure, organisées de manière durable et structurée, est un atout majeur. Plusieurs cohortes de patients qui survivent à une maladie maligne de l'enfance ont été constituées en Europe, au Canada et aux États-Unis. La *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) est une grande étude multicentrique, conçue aux États-Unis pour des patients traités entre 1970 et 1986. Cette cohorte a généré la plus grande quantité d'informations jamais recueillies sur le sujet. Ces informations concernent l'état de santé physique, notamment la survenue de cancers secondaires, le risque cardiovasculaire, la fertilité, l'évolution des grossesses et des enfants nés de ces grossesses. Elles incluent également des données sur le devenir psychologique, social ainsi que sur les comportements de prévention et de surveillance de l'état de santé. Par-delà le caractère exemplaire de la cohorte, les auteurs reconnaissent cependant des insuffisances (notamment : modalités thérapeutiques



relativement anciennes [patients traités entre 1970 et 1986] ; évaluations essentiellement fondées sur des données auto-rapportées par les patients, moins fiables que celles fondées sur une consultation médicale dédiée).

Structuration de la cohorte LEA en France

L'objectif de la cohorte LEA est d'organiser le suivi prolongé des patients traités pour une leucémie au cours de leur enfance, en prenant en compte différents aspects de leur état de santé, notamment santé physique, qualité de vie et insertion sociale. Elle repose sur la constitution d'une cohorte prospective multicentrique dans 15 centres de cancérologie pédiatrique : Angers, Bordeaux, Clermont-Ferrand, Grenoble, Saint-Étienne, Lyon, Paris (Robert-Debré/Saint-Louis, Trousseau), Marseille, Montpellier, Nancy, Nice, Rennes, Strasbourg, Toulouse. L'étude a débuté en 2004 dans les services des CHU de Marseille, Nice et Nancy (PACA & Lorraine), grâce à la collaboration de ces services cliniques avec le service de santé publique (EA3279) de Marseille. Les autres équipes ont rejoint le projet entre 2008 et 2015. Le programme est proposé de manière exhaustive à tous les patients traités dans ces différents centres.

Les données sont recueillies au cours de consultations médicales spécifiquement dédiées (avec prescription d'examen complémentaires si nécessaire) et sur des auto-questionnaires. Des listes exhaustives de patients sont constituées dans chaque centre, comportant tous les patients diagnostiqués dans le centre. Les évaluations du long terme commencent un an après l'arrêt de la chimiothérapie ou un an après la greffe et sont répétées tous les deux ans jusqu'à ce que le patient ait plus

Des études LEA sont en cours, notamment pour évaluer la qualité de la scolarisation des enfants et des adolescents traités pour leucémie aiguë

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

1. Le classeur « PPAC-LEA », support commun pour le programme personnalisé de suivi

Ce classeur a été conçu comme un outil de communication entre le service de cancérologie pédiatrique dont dépend l'enfant, le médecin généraliste et les différents autres intervenants des domaines médicaux, paramédicaux et sociaux. Il comporte un livret d'information général sur l'état de santé après guérison d'une leucémie de l'enfance, des données sur la maladie de l'enfant et ses principales thérapeutiques, notamment celles qui sont susceptibles d'entraîner des séquelles tardives, un calendrier des bilans de suivi à long terme, les résultats des différents examens paracliniques réalisés et les conclusions de chaque consultation de suivi ainsi qu'un espace libre d'écriture pour les différents intervenants.

* Pour programme personnalisé de l'après-cancer.

de 20 ans et plus de dix ans de recul par rapport au diagnostic, puis tous les quatre ans.

L'évaluation comporte :

- des informations sur la maladie initiale et ses traitements : nature, âge au moment du diagnostic, sévérité, traitements, recul par rapport à la guérison. Ces informations permettent de définir pour chaque patient le risque de complications tardives et d'orienter ainsi les examens paracliniques nécessaires pour dépister ces complications ;
- des données sur l'examen clinique et les séquelles organiques éventuelles : croissance staturo-pondérale, puberté et fertilité, thyroïde, fonction cardiaque, fonction visuelle, tumeurs secondaires, contaminations virales, fonction pulmonaire, métabolisme osseux, métabolisme du fer, syndrome métabolique, ostéonécrose, alopecie ;
- des données sur la scolarité, sur la qualité de vie des sujets et de leurs proches ;
- des données sur les relations du patient avec le système de soins (accès aux soins et satisfaction).

À la fin 2014, le programme avait permis de prendre en charge sur le long terme 3 336 patients. La moitié d'entre eux avaient été évalués au moins deux fois et le nombre total d'évaluations était de 5 781. Le recul moyen par rapport au diagnostic était de douze ans.

Place et implication du médecin traitant

La politique actuelle, développée dans le cadre des Plans cancer français successifs, est de personnaliser la prise en charge des patients et de renforcer le rôle du médecin traitant. Les problèmes de santé des patients guéris d'un cancer de l'enfance sont le plus souvent dans le domaine de compétence de la médecine générale, un domaine à vrai dire assez éloigné des préoccupations quotidiennes des cancérologues pédiatres. En outre, le suivi par le médecin traitant permet de libérer du temps de consultation spécialisée et d'assurer une prise en charge au plus près du malade. On peut ainsi limiter la complexité du parcours de soins et éviter le sentiment de rupture que peuvent éprouver les patients entre l'hôpital et la médecine de ville.

Il faut cependant prendre en compte un certain nombre de difficultés susceptibles d'entraver le rôle du médecin traitant dans ce contexte :

- la taille de la patientèle d'un médecin généraliste est très différente en fonction des régions, du type d'exercice et de son activité. On estime que le nombre moyen de patients suivis par un même médecin

généraliste exerçant à temps complet une activité libérale est de 800 personnes, or nous savons qu'environ 1 jeune adulte sur 600 ou 700 a eu un cancer dans son enfance ou son adolescence. D'un point de vue purement statistique, même si la leucémie est de loin le cancer le plus fréquent de l'enfant, la confrontation au suivi d'un adulte guéri d'une leucémie de l'enfance ou de l'adolescence est un événement assez rare dans la carrière d'un médecin généraliste. Il peut même ne jamais rencontrer cette situation ;

- par ailleurs, ce suivi est complexe et nécessite des connaissances spécifiques puisqu'il concerne aussi bien la prise en charge des séquelles, physiques ou psychosociales, que le dépistage de récurrences ou d'une tumeur secondaire, ou la prévention secondaire et tertiaire de pathologies auxquelles les sujets sont particulièrement à risque. L'intervalle entre la fin du traitement et l'apparition des séquelles est parfois très long. On constate qu'au fil des années le nombre de problèmes de santé liés à la maladie ou ses traitements augmente de façon constante et sans effet plateau ;

- enfin, l'évolution constante des connaissances en matière de prise en charge des hémopathies malignes de l'enfant renforce la difficulté de suivi sur le long terme.

Une autre difficulté que peut rencontrer le médecin généraliste lorsqu'il se trouve confronté au suivi d'un adulte ayant été traité pour une leucémie de l'enfance est l'accès à l'histoire de la maladie. En effet, au sein même de la population « adultes guéris d'une leucémie de l'enfance », les effets secondaires sont très variables et dépendent des caractéristiques de la maladie et des thérapeutiques reçues durant la phase active de traitement. Les données auto-rapportées par le patient sont souvent incomplètes, que ce soit concernant le diagnostic précis de la maladie ou les différentes thérapeutiques mises en jeu lors de son traitement. Dans le cadre qui nous intéresse, ce problème est d'autant plus important que les patients étaient jeunes au moment où ils ont reçu leurs traitements et que l'intervalle entre la maladie et la prise en charge par le médecin traitant peut être de plusieurs années.

Il est donc primordial pour le praticien d'obtenir un résumé de l'histoire de la maladie et des traitements reçus qui lui soit transmis directement par le centre de référence où le patient a été pris en charge. Ce résumé devrait déboucher sur une stratégie individualisée de surveillance en fonction des risques

présentés par le patient. Enfin, le médecin traitant ne doit pas être isolé, seul face à son malade, mais doit être inclus dans l'équipe soignante. Il doit avoir un accès direct aux résultats d'examen et de consultations et a besoin de pouvoir joindre facilement les spécialistes en cas de problème. Pour ce faire, il a besoin d'un outil de communication avec les autres intervenants, médicaux et non médicaux, qui assurent la prise en charge conjointe de son patient.

On ne peut donc pas se limiter à la mise en place d'un programme global de suivi qui serait le même pour tous les patients. L'enjeu est de développer un programme de soins autour du couple formé par le médecin et son malade, avec toutes les spécificités qu'il comporte. Afin d'accorder au médecin traitant une place de choix dans l'accompagnement de son patient, il semble nécessaire de mettre à sa disposition un outil qui contienne toutes les informations nécessaires à une prise en charge de qualité. La plupart des centres de cancérologie pédiatrique participant au programme LEA ont adopté un support commun pour leur programme personnalisé de suivi : le classeur « PPAC-LEA » (encadré).

Certains centres LEA proposent en outre une formation spécifique et personnalisée du médecin généraliste référent du patient sur la maladie et les différents éléments du suivi.

Actuellement, les consultations de suivi sont effectuées au sein même des services dans lesquels les enfants ont été soignés. Ceci n'est pas sans poser problème, s'agissant de patients devenus adultes qui doivent revenir pour leur suivi dans les centres de

cancérologie pédiatrique. Une solution d'avenir pourrait être la création de petites structures dédiées au suivi sur le long terme des patients qui ont eu une maladie maligne alors qu'ils étaient enfants ou jeunes adultes. Dans ce type de structure, un médecin généraliste spécifiquement formé pourrait avoir un rôle majeur. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

1. Ceffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;335:1572-82.
2. Diller L. Adult primary care after childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2011;365:1417-24.
3. Michel G, Bordigoni P, Simeoni MC, et al. Health status and quality of life in long-term survivors of childhood leukaemia: the impact of haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:897-904.
4. Bernard F, Bordigoni P, Simeoni MC, et al. Height growth during adolescence and final height after haematopoietic stem cell transplantation for childhood acute leukemia: the impact of a conditioning regimen with BU or TBI. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:637-42.
5. Ceffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2003;21:1359-65.
6. Oudin C, Simeoni MC, Sirvent N, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukaemia. *Blood*. 2011;117:4442-8.
7. Sankila R, Olsen JH, Anderson H, et al. Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *N Engl J Med*. 1998;338:1339-44.
8. Pivetta E, Maule MM, Pisani P, et al. Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Group. Marriage and parenthood among childhood cancer survivors: a report from the Italian AIEOP Off-Therapy Registry. *Haematologica*. 2011;96:744-51.
9. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:432-7.
10. Barlogis V, Auquier P, Bertrand Y, et al. Late cardiomyopathy in childhood acute myeloid leukemia survivors: a study from the L.E.A. program. *Haematologica*. 2015;100:186-9.
11. Alloin AL, Barlogis V, Auquier P, et al. Prevalence and risk factors of cataract after chemotherapy with or without central nervous system irradiation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: an L.E.A. study. *Br J Haematol* 2014;164:94-100.
12. Horwitz M, Auquier P, Barlogis V, et al. Incidence and risk factors for cataract after haematopoietic stem cell transplantation for childhood leukaemia: an LEA study. *Br J Haematol*. 2015;168:518-25.
13. Girard P, Auquier P, Barlogis V, et al. Symptomatic osteonecrosis in childhood leukemia survivors: prevalence, risk factors and impact on quality of life in adulthood. *Haematologica*. 2013;98:1089-97.
14. Loning L, Zimmermann M, Reiter A, et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000; 95: 2770-5.
15. Berbis J, Michel G, Chastagner P, et al. A French cohort of childhood leukemia survivors: impact of hematopoietic stem cell transplantation on health status and quality of life. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1065-72.

A Chacun son Everest !

Déjà près de 4 000 enfants accompagnés

A Chacun son Everest !* a été créée il y a plus de vingt ans. Les idées fondatrices de cette association sont la richesse du parallèle entre la difficulté d'une ascension et celle du chemin vers la guérison ; sa mise en pratique concrète au travers de stages de montagne ; au-delà du corps retrouvé, l'échange avec les autres enfants qui est une des grandes forces de cette démarche.

« Le dire » devient ici thérapeutique, de même que la mise entre parenthèses de la relation parfois fusionnelle avec les parents. Autre rupture positive : le renversement de la position des soignants car

les enfants « assurent » ceux-ci lors de l'escalade. Pour le personnel soignant, les effets sont aussi bénéfiques, l'enfant qui souffre devenant l'enfant conquérant. Une image positive et porteuse d'espoir pour les nouveaux patients et leur famille.

Près de 4 000 enfants atteints de cancers et leucémies sont partis avec A Chacun son Everest !, devenue progressivement pour les pédiatres hémato-oncologues un partenaire indispensable pour la prise en charge globale des enfants et des adolescents.

Pr André Baruchel

* www.achacunsoneverest.com, association fondée en 1994 par le Dr Christine Janin et le Pr André Baruchel.



Sébastien CHAMPELUX / A CHACUN SON EVEREST !