

Le cancer chez l'enfant

Roxane Therrien^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Jean-François Delisle^{1,3}, B.Pharm., M.Sc., Gabrielle Ferland^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Diane Larocque^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.; Jessica McMahon¹, B.Pharm., M.Sc., Lyne Pedneault^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Mélissa Perreault^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Annie Viau^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Clinicien associé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 24 janvier 2013; Accepté après révision par les pairs le 14 juin 2013

Résumé

Objectif : Présenter les cancers pédiatriques les plus fréquents et déterminer les particularités de la prise en charge du cancer chez l'enfant comparativement à la population adulte. Décrire le rôle du pharmacien en hématologie oncologie pédiatrique.

Sources des données : Les données proviennent d'une revue de la littérature médicale parue depuis l'année 2000, effectuée à l'aide de la base de données PubMed et de Google Scholar. Elles ont aussi été extraites d'ouvrages de référence sur le sujet. Le nom des différentes pathologies décrites dans cet article ont servi de mots clés ainsi que les termes *cancer, oncology, pediatric* et *children*.

Sélection des études et extraction des données : Les données proviennent en majeure partie d'articles de revues, de lignes directrices, de protocoles de traitement et de recommandations d'experts.

Analyse des données : Cet article décrit les huit cancers les plus fréquents touchant l'enfant. Pour chacun d'eux, il indique l'incidence, la survie, les signes et symptômes, les facteurs de risques, la façon de poser le diagnostic ainsi que les modalités de traitement.

Conclusion : Le cancer qui frappe l'enfant est différent de celui qui affecte l'adulte. Les diagnostics, le pronostic, les objectifs de traitement, les modalités thérapeutiques, la tolérance aux différentes thérapies, la nécessité du suivi à long terme et l'approche du patient sont tout à fait particuliers à cette population.

Mots clés : Cancer, enfant, hématologie, oncologie, pédiatrie

Revue du sujet traité

Épidémiologie du cancer chez l'enfant

Le cancer affecte rarement l'enfant, puisqu'il représente environ 1 % de tous les cancers diagnostiqués au Canada¹. Parmi la population adulte canadienne, 177 800 nouveaux cas de cancer et 75 000 décès sont survenus en 2011¹. En comparaison, 1310 enfants âgés de 0 à 19 ans sont nouvellement diagnostiqués et 192 en décéderont annuellement¹. Chez l'enfant, le cancer est la deuxième cause de décès après les accidents et la principale cause de décès par maladie^{2,3}.

Deux tranches d'âge sont plus particulièrement touchées par le cancer, les enfants âgés de moins de cinq ans et les adolescents de plus de 14 ans^{2,4}. Les trois types de cancers les plus fréquents chez l'enfant (0 à 19 ans) sont les leucémies (26 %), les lymphomes (17 %) et les tumeurs cérébrales (16 %)¹. Les types de cancers qui touchent les jeunes enfants sont différents des types de cancers qui affectent les adolescents⁴⁻⁶. Le cancer pédiatrique affecte plus souvent les garçons que les filles, le ratio étant de 1,2². Comparativement, les cancers

qui touchent plus fréquemment l'adulte et représentent 54 % de tous les cancers sont le cancer de la prostate, du sein, du poumon et du côlon¹.

L'incidence des cancers pédiatriques est stable depuis 1985, mais le taux de mortalité est en baisse continue². Le taux de survie, cinq ans après le diagnostic, tous les cancers pédiatriques confondus, est actuellement de 82 %². Environ 65 % des décès sont attribuables aux leucémies (28 %), aux tumeurs cérébrales (27 %) et aux tumeurs osseuses (11 %)¹. Ce taux de survie est attribuable aux grands efforts de recherche pour améliorer les traitements et les soins de soutien offerts aux enfants atteints de cancer².

Les différences avec l'adulte atteint de cancer

Les types de cancer qui affectent l'enfant présentent plusieurs différences par rapport à ceux qui touchent l'adulte^{2,3,5,7}. Du point de vue pathologique, les cancers qui frappent l'enfant sont plus fréquemment des sarcomes que des carcinomes. Ils proviennent généralement du tissu conjonctif plutôt que du tissu épithélial^{2,3,7}. Les carcinomes sont extrêmement rares chez l'enfant^{2,5,7}. Les tumeurs à petites cellules bleues

(sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome, neuroblastome, etc.) sont fréquentes chez l'enfant⁷. Une plus grande proportion des cancers pédiatriques sont d'origine hématopoïétique^{2,3,5}.

Les cancers atteignant l'enfant ont une latence beaucoup plus courte que les cancers qui touchent l'adulte². La tumeur est souvent agressive, infiltrante et souvent métastatique². Environ le quart des enfants se présentent au diagnostic avec une maladie métastatique^{2,3}. Le processus cancérogène est aussi beaucoup plus court^{2,7}. Contrairement au cancer de l'adulte, peu de causes exogènes (exemple : tabagisme) ou de facteurs environnementaux ont été identifiés comme étant en cause dans le développement du cancer chez l'enfant^{2,5}. Des études ont établi qu'une faible proportion des cas de cancers pédiatriques peuvent être expliqués par certaines maladies génétiques, une exposition antérieure à des agents de chimiothérapie ou à de la radiothérapie, une exposition maternelle (*in utero*) au diéthylstilbestrol ou à des rayonnements ionisants, mais la cause est inconnue dans la grande majorité des cas^{2,5,7}. Les mesures de prévention du cancer sont donc peu utiles chez l'enfant^{2,5}.

D'un point de vue diagnostique, l'index de suspicion de cancer chez l'enfant est beaucoup plus faible que chez l'adulte surtout auprès des médecins généralistes⁷. Il faut savoir que 47 % des enfants et 61 % des adolescents atteints de cancers consultent d'abord un omnipraticien^{3,6}. Cette difficulté de détection peut avoir comme conséquence de retarder le diagnostic, car les signes et symptômes sont souvent peu spécifiques, peuvent être compatibles avec d'autres maladies pédiatriques plus fréquentes et ne sont pas les mêmes que chez l'adulte atteint de cancer⁷.

Du point de vue des traitements, l'objectif est bien entendu de guérir la maladie, mais aussi de limiter les complications à long terme, puisque les survivants peuvent avoir de nombreuses années de vie active devant eux, ce qui n'est pas toujours le cas de l'adulte². Certains traitements de soutien, par exemple la dexrazoxane, un cardioprotecteur utilisé avec les anthracyclines, sont utilisés beaucoup plus fréquemment pour l'enfant. En ce qui concerne la chimiothérapie, comme les types de cancer ne sont pas les mêmes, les traitements ne sont pas les mêmes non plus. Les nouvelles molécules font généralement leur apparition dans l'arsenal thérapeutique plusieurs années après leur utilisation pour le traitement des patients adultes. Les protocoles de traitement sont extrêmement complexes et très intensifs. Les traitements sont administrés aux doses maximales tolérées, et une hospitalisation est souvent nécessaire afin d'offrir des soins de soutien permettant d'assurer en toute sécurité l'administration de la chimiothérapie⁵. Du point de vue de la radiothérapie, les conséquences à long terme sont un souci constant. Il faut limiter l'utilisation de la radiothérapie, tout particulièrement crânienne, pour de très jeunes enfants afin de prévenir les troubles de croissance et les troubles neurocognitifs⁷. Des cas de néoplasie secondaire peuvent malheureusement survenir plusieurs années après l'exposition à la radiothérapie⁷.

Du point de vue la recherche, l'organisation est exemplaire tant au niveau national qu'international. En Amérique du Nord, la plupart des centres pédiatriques font partie du *Children Oncology Group* (COG), un organisme américain multicentrique qui se consacre à la recherche mondiale en oncologie pédiatrique^{2,5}. Au Canada, en 2004, les dix-sept

centres canadiens d'oncologie pédiatrique se sont regroupés pour former le Council of Canadian Pediatric Hematology/Oncology Directors, ou C17 Council. Ce groupe a pour objectif de promouvoir l'excellence des soins cliniques, de l'éducation et de la recherche axés sur les enfants et les adolescents atteints de cancer et de troubles hématologiques graves². Au Canada, environ 80 % des enfants atteints de cancer participent à un essai clinique ou suivent un traitement standard issu d'un essai clinique².

Suivi à long terme des enfants atteints de cancer

Avec la nette amélioration du taux de survie, de plus en plus d'adultes seront des survivants d'un cancer pédiatrique². À l'heure actuelle, aux États-Unis, une personne sur 1000 est un survivant d'un cancer pédiatrique⁸. Plus de cinq ans après le diagnostic, on estime qu'environ 66 % des patients gardent au moins une séquelle à long terme et que près de 25 % conservent une séquelle grave ou mettant leur vie en danger^{9,10}.

Les séquelles le plus souvent observées à la suite du traitement d'un cancer sont des atteintes des fonctions cardiaques, pulmonaires, endocriniennes, rénales, des retards de croissance et des déficits neurocognitifs¹¹. Par contre, d'autres effets peuvent apparaître plus tard, comme des cancers secondaires, ou encore n'être confirmés que plusieurs années plus tard, comme l'infertilité. Des recommandations spécifiques sont disponibles pour aider les différents intervenants qui suivent les survivants d'un cancer pédiatrique¹¹.

Les cancers les plus fréquents chez l'enfant

Nous détaillerons ici les cancers les plus fréquents qui affectent l'enfant. L'incidence, la pathologie, la présentation clinique, les modalités de diagnostic et de traitement de même que certaines particularités sont discutées pour chaque type de cancer. Le tableau I présente, de manière non exhaustive, les facteurs de risque de développer les cancers pédiatriques les plus fréquents. Le tableau II, quant à lui, détaille la liste des traitements généralement utilisés en fonction du type de cancer.

Leucémie aiguë lymphoblastique

La leucémie aiguë lymphoblastique est le cancer le plus fréquent à toucher l'enfant, contrairement à l'adulte, dont le nombre de cas est plutôt faible^{3,12}. Il s'agit d'un cancer hématologique de la lignée lymphoïde, les lymphoblastes demeurant immatures et se reproduisant de façon anarchique⁷. Les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique consultent généralement pour les signes et symptômes suivants : fatigue, fièvre, infection persistante, ecchymoses ou saignement, douleur osseuse, arthralgies ou adénopathies¹³. Ces signes et symptômes sont le reflet d'une hématopoïèse déficiente causée par l'envahissement de la moelle osseuse par les cellules leucémiques.

La leucémie aiguë lymphoblastique représente environ 80 % des leucémies affectant l'enfant, et l'âge moyen au moment du diagnostic est de deux à trois ans. La leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique représente un succès de la médecine moderne avec 85 à 90 % de survie à l'heure actuelle, alors que dans les années 1970 le taux de survie était d'à peine 15 %¹⁴. Bien qu'une amélioration du taux de

Tableau I. Facteurs de risque de développer les cancers pédiatriques les plus fréquents^{7,22,23,30,54,55}

CANCER	FACTEUR DE RISQUE
Leucémie aiguë lymphoblastique	Radiation ionisante Race blanche Conditions génétiques
Leucémie aiguë myéloïde	Chimiothérapie (ex : étoposide) Conditions génétiques
Tumeurs cérébrales	Radiation ionisante à la tête Conditions génétiques
Lymphomes • Hodgkinien • Non hodgkinien	Antécédents familiaux Infection à EBV Immunodéficience (SIDA, traitement immunosuppresseur à la suite d'une greffe d'organe solide) Infection à EBV Conditions génétiques
Ostéosarcome	Radiation ionisante Chimiothérapie (ex : agents alkylants) Conditions génétiques
Sarcome d'Ewing	Race blanche
Neuroblastome	Pas de facteurs de risque connus
Tumeur de Wilm's	Race blanche ou noire Anomalies congénitales

EBV : Epstein-Barr virus; SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

survie au cours des 20 dernières années soit également vraie chez l'adulte, seulement quelque 50 % des patients adultes survivront à ce cancer¹⁴. L'amélioration spectaculaire de la survie en pédiatrie a été rendue possible en partie grâce à des traitements plus efficaces et plus spécifiques en fonction des facteurs de risque de mauvais pronostic^{12,16}. Ces facteurs sont, entre autres, l'âge au moment du diagnostic de moins d'un an et de plus de neuf ans, des globules blancs de plus de $50 \times 10^9/L$ lors du diagnostic, une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T, une cytogénétique défavorable (tel que l'hypodiploïdie, la présence du chromosome de Philadelphie ou un réarrangement du gène *mLl*) et une maladie résiduelle minimale (*minimal residual disease* ou MRD) détectable après la période d'induction¹². La mesure de la MRD constitue désormais un facteur prédictif majeur pour distinguer les bons des mauvais répondeurs au traitement, et ce, indépendamment des autres facteurs pronostiques^{12,14}. Contrairement à la pédiatrie, les facteurs prédictifs de la réponse au traitement sont beaucoup moins bien définis chez l'adulte, en particulier ceux liés au bon pronostic¹⁵.

Le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique s'étend généralement sur plus de deux ans^{12,14}. Les tentatives de réduire la durée du traitement en deçà de cette durée se sont avérées des échecs^{12,14}. Il existe de nombreux protocoles de traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique, on y retrouve globalement les mêmes agents de chimiothérapie bien qu'ils soient administrés dans des séquences différentes^{12,14}.

Les protocoles ont en commun quatre étapes principales¹⁴. Tout d'abord, l'induction de la rémission, d'une durée de

quatre à six semaines, a pour but de rétablir une hématopoïèse normale. Le patient est généralement hospitalisé pour subir cette partie du traitement. Après cette étape, 98 % des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique sont en rémission¹⁴. La rémission est définie par une moelle osseuse de cellularité normale, comptant moins de 5 % de lymphoblastes, le retour à une formule sanguine normale et l'absence de leucémie extramédullaire¹⁴. Toute la suite du traitement a pour but de maintenir cette rémission à long terme. La deuxième étape, la prophylaxie du système nerveux central (SNC), a pour but de prévenir les rechutes méningées et est constituée d'un traitement de chimiothérapie systémique avec un agent pénétrant bien le SNC (exemple : méthotrexate à une dose de 5 g/m^2) et de chimiothérapie intrathécale une ou deux fois par semaine. Mentionnons toutefois que la prophylaxie du SNC à l'aide de chimiothérapie intrathécale se fait également de façon longitudinale tout au long du traitement. Depuis la fin des années 1970, la radiothérapie crânienne est de moins en moins utilisée en raison du risque de complications à long terme¹⁶. Des études ont démontré que le recours à une chimiothérapie systémique et intrathécale efficace permettait d'éliminer la radiothérapie sans augmenter l'incidence de rechutes méningées^{12,16}. Vient ensuite la phase de consolidation (ou intensification). Cette étape dure de six à huit mois, et son intensité varie selon le facteur de risque du patient. Finalement, la dernière phase du traitement concerne le maintien (ou continuation), période pendant laquelle on administre une chimiothérapie de faible intensité sur une longue période pour totaliser une durée de traitement de deux à trois ans après la rémission¹⁴.

La stratification des patients en fonction de leurs caractéristiques permet une individualisation du traitement. Les patients atteints d'une leucémie associée « à un risque élevé » reçoivent donc un traitement plus agressif alors que les patients atteints d'une leucémie associée « à un risque standard » ne seront pas exposés inutilement à des effets secondaires à court ou à long terme^{12,16}. Le raffinement de cette stratification en fonction de la découverte de nouvelles altérations génomiques fait partie intégrante des recherches portant sur la leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique¹⁶.

Leucémie aiguë myéloïde

La leucémie aiguë myéloïde est moins fréquente que la leucémie aiguë lymphoblastique, elle représente 15 à 20 % des leucémies affectant l'enfant^{14,17}. La leucémie aiguë myéloïde est un groupe hétérogène de cancers hématologiques qui impliquent les précurseurs des lignées cellulaires myéloïdes, érythroïdes, mégakaryocytaires et monocytaires¹⁷⁻¹⁹. La leucémie aiguë myéloïde est le résultat de la transformation clonale des précurseurs de l'hématopoïèse avec acquisition de réarrangements chromosomiques et de mutations génétiques multiples^{17,18}. La présentation clinique de la leucémie aiguë myéloïde est essentiellement la même que la leucémie aiguë lymphoblastique^{17,19}. L'hyperleucocytose peut affecter les poumons et le système nerveux central. Des signes de coagulation intravasculaire disséminée et de saignements peuvent être observés lors de leucémie promyélocytaire (leucémie aiguë myéloïde de type M3)^{17,19}.

Le pic d'incidence survient à l'âge de deux ans¹⁷. À partir de l'adolescence, le taux de leucémie aiguë myéloïde

demeure stable jusqu'à l'âge de 55 ans¹⁷. La moitié des patients adultes souffrant de leucémie aiguë myéloïde a plus de 65 ans, et le tiers a plus de 75 ans¹⁹. L'âge moyen des patients frappés de leucémie aiguë myéloïde est de 72 ans²⁰. Au cours des trois dernières décennies, il y a une augmentation significative du nombre de cas de leucémie aiguë myéloïde secondaire à l'exposition à la radiothérapie et à certains antinéoplasiques (alkylants et inhibiteurs de la topoisomérase II, particulièrement l'étoposide)^{17,19}. Cette situation entraîne des défis thérapeutiques considérables.

Le pronostic est toujours sombre à l'heure actuelle, mais la survie s'est toutefois significativement améliorée au cours des 30 dernières années en pédiatrie et pour le jeune adulte^{17,18,20}. En effet, les taux de survie en pédiatrie sont passés de 3 % au cours de la décennie 1970-1979 à 60 % de nos jours^{14,17}. Par contre, au cours des 20 dernières années, le pronostic demeure stable pour l'adulte; le taux de survie du jeune adulte est de l'ordre de 30 à 35 %, tandis que celui des personnes âgées est de l'ordre de 10 % à cinq ans^{19,20}. La leucémie promyélocytaire (leucémie aiguë myéloïde de type M3) est le rare sous-type ayant un bon pronostic^{16,19,20}.

Les améliorations de la survie sont liées à une meilleure compréhension de la biologie moléculaire et cellulaire de la leucémie aiguë myéloïde, à l'intensification de la chimiothérapie d'induction de la rémission et des traitements de consolidation de même qu'au développement de meilleurs traitements de soutien, notamment en termes de transfusion et en matière de prévention des infections¹⁷⁻¹⁹.

Le diagnostic se confirme par une ponction de moelle démontrant un taux supérieur à 30 % de myéloblastes immatures¹⁷. Classiquement, la description morphologique des leucémies aiguës myéloïdes est réalisée selon la classification French-American-British (FAB). Toutefois, les progrès de la biologie moléculaire et cytogénétique ont permis l'élaboration d'une nouvelle classification selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) basée notamment sur les facteurs de risques^{17,19}. Les groupes de recherche utilisent une stratification des risques selon le profil cytogénétique et moléculaire de la leucémie aiguë myéloïde^{14,19}.

La leucémie aiguë myéloïde nécessite un traitement très intense, qui est considéré des plus toxiques parmi les traitements des cancers pédiatriques. Le taux significatif d'aplasie prolongée, de septicémie et de mortalité nécessite une hospitalisation qui se prolonge sur plusieurs mois^{14,18}. Il est essentiel de commencer rapidement le traitement d'induction intensif afin de détruire les cellules leucémiques et de restaurer l'hématopoïèse¹⁹. Avec l'approche de traitement actuelle, consistant en deux blocs de chimiothérapies d'induction, une rémission complète est obtenue dans 80 à 90 % des cas pédiatriques^{14,17}. Pour les jeunes adultes, approximativement 70 % des patients obtiendront une rémission²⁰. Le taux de rémission complète après le traitement d'induction chute de 45 à 55 % pour les patients âgés de plus de 65 ans¹⁹. Une fois la rémission obtenue, le traitement de consolidation permet de prévenir les récurrences en tentant d'éliminer la MRD¹⁷.

Le choix du traitement de consolidation dépend de facteurs cytogénétiques, de la réponse au traitement en termes de MRD et de la présence ou non d'un donneur de cellules

souches hématopoïétiques^{17,20}. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GSCH) peut être curative en produisant un effet du greffon contre la leucémie (graft *versus* leukemia ou GVL), mais les risques de mortalité et de séquelles à long terme sont à prendre en considération^{17,20}. Les régimes d'intensité réduite de GSCH peuvent être une option pour les personnes âgées¹⁹.

Contrairement à la leucémie aiguë lymphoblastique, la majorité des types de leucémie aiguë myéloïde ne nécessitent pas de traitement de maintien. Ce traitement contribuerait potentiellement à l'émergence de résistance à la chimiothérapie. En cas de rechute, on a démontré que le taux de succès du traitement diminuait si un traitement de maintien avait été administré antérieurement¹⁷. Il est toutefois nécessaire d'avoir un traitement de maintien à base de 6-mercaptopurine, de méthotrexate et de trétinoïne pour la leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire (leucémie aiguë myéloïde de type M3)¹⁷.

Les médicaments utilisés pour le traitement des leucémies aiguës myéloïdes ont peu changé au cours des dernières années; les mêmes agents sont utilisés en pédiatrie et pour l'adulte. Classiquement, les traitements sont à base de cytarabine et d'anthracyclines. En pédiatrie un troisième agent, l'étoposide, s'ajoute souvent. L'utilisation de doses élevées de cytarabine comme traitement post-rémission, mieux tolérée par les enfants que par les adultes, semble être un facteur améliorant la survie en pédiatrie et est la pierre angulaire du traitement de consolidation^{14,17,19,20}. Pour les adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde, les cas réfractaires au traitement initial d'induction sont plus fréquents. Les rechutes après l'obtention d'une rémission complète demeurent un obstacle à la guérison¹⁹. Le traitement des personnes très âgées se limite souvent aux traitements de soutien et à l'administration périodique d'hydroxyurée pour contenir l'hyperleucocytose^{19,20}.

L'amélioration des connaissances en biologie moléculaire permettra le développement de thérapies ciblées pour traiter la leucémie aiguë myéloïde. Toutefois, il y a de nombreux défis à l'obtention de thérapies efficaces en raison de la présence d'anomalies moléculaires multiples qui peuvent différer d'un patient à l'autre et même d'un clone à un sous-clone pour un même patient souffrant de leucémie aiguë myéloïde. Malgré ces défis, il y a eu de réels progrès liés à la thérapie ciblée pour les enfants atteints de leucémie aiguë myéloïde¹⁸.

Tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales sont les tumeurs solides les plus fréquentes en pédiatrie²¹. Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs solides, dont la moitié sont situées dans la fosse postérieure²². On retrouve les astrocytomes cérébelleux (35 à 40 %), les médulloblastomes (35 à 40 %), les épendymomes (10 à 15 %) et les gliomes du tronc cérébral (10 à 15 %). Les autres tumeurs cérébrales, comme les craniopharyngiomes, le gliome des voies optiques, les germinomes et les pinéoblastomes se localisent dans la zone supratentoriale et corticale²². La plupart des cas surviennent avant l'âge de 10 ans. Ce groupe de tumeurs causent plus du quart des décès chez les enfants^{22,23}.

L'enfant atteint d'une tumeur cérébrale peut avoir des signes et symptômes neurologiques souvent isolés et

non spécifiques, pouvant évoluer sur plusieurs mois. La présentation clinique dépend de la localisation de la tumeur. L'ensemble des symptômes comprend : céphalées, troubles de vision, troubles de l'équilibre, troubles de motricité ou de coordination, difficulté à avaler, ataxie, aphasia, troubles d'élocution, somnolence et convulsions. L'apparition rapide de symptômes neurologiques est associée à une tumeur volumineuse ou à une dissémination de la maladie²²⁻²⁴.

Le pronostic est fort variable selon le type de tumeur. Ainsi, les gliomes du tronc cérébral et les gliomes anaplasiques ont le plus sombre pronostic avec un taux de survie de 0 à 25 %²². La survie d'épendymome avec exérèse complète est de l'ordre de 75 %²². Le pronostic des médulloblastomes dépend du stade et de l'âge (de 20 à 85 %). Les gliomes de bas grade, comme les astrocytomes cérébelleux de type pilocytaire complètement réséqués ou gliome des voies optiques, ont un taux de survie supérieur à 90 %²². Globalement, la survie des tumeurs cérébrales, tous types confondus, dix ans après le diagnostic, est d'environ 60 %^{22,24}. Pour les très jeunes enfants, le pronostic est souvent très sombre, puisqu'il y a de nombreuses limites aux traitements. Ainsi, les interventions chirurgicales sont compliquées par la myélinisation incomplète liée à l'âge et la croissance active du cerveau, l'histologie souvent défavorable et l'état initialement métastatique. Les risques neurodéveloppementaux liés à la radiothérapie sont plus importants chez les jeunes enfants (moins de cinq ans). Les groupes de recherche élaborent des plans de traitement ayant pour but d'éviter ou de retarder la radiothérapie^{22,24}.

Le diagnostic est évoqué par imagerie (résonance magnétique ou tomodensitométrie) et est confirmé par biopsie ou résection lors d'une neurochirurgie, lorsque cela est possible. Au cours des dernières années, d'impressionnants progrès ont été réalisés pour établir le diagnostic et faire le suivi de la maladie en raison de techniques d'imagerie médicale plus sophistiquées²²⁻²⁴.

Les objectifs de traitement des tumeurs cérébrales, malgré les nombreuses limites de l'arsenal thérapeutique, visent l'amélioration de la durée de vie autant que de la qualité de vie et la réduction des risques de séquelles, particulièrement cognitives et endocriniennes²⁴. Le traitement dépend du type de tumeur, de sa localisation, de son extension et de l'âge de l'enfant. Seule ou en association, la neurochirurgie est souvent l'élément clé du traitement^{23,24}. La radiothérapie constitue l'option non chirurgicale la plus importante mais cause des dommages neuropsychologiques importants (déficit intellectuel progressif, difficulté d'apprentissage, faible intégration socioprofessionnelle, dysfonction hypophysaire)²¹⁻²⁴.

Pendant plusieurs années, la chimiothérapie a été reléguée au dernier rang des traitements, en raison de l'hétérogénéité des tumeurs cérébrales, de la difficulté à traverser la barrière hémato-encéphalique et des effets indésirables pour les patients ayant un pronostic sombre. La réponse à la chimiothérapie s'avère très variable selon le type de tumeur²⁴. Les études actuelles visent à découvrir des traitements plus efficaces basés sur les avancées de la biologie moléculaire^{21,23}. Il est parfois possible de recourir à un traitement de chimiothérapie à fortes doses, suivi de GSCH autologue pour les cas de médulloblastomes métastatiques. Toutefois, les résultats demeurent extrêmement décevants²²⁻²⁴.

Les corticostéroïdes sont un traitement de soutien largement utilisé. Il n'y a pas de consensus quant à la dose et à la durée. Il s'agit du traitement de prédilection de l'hydrocéphalie avant et après la neurochirurgie. Les corticostéroïdes sont aussi utilisés pour traiter les vomissements et les céphalées causés par l'hypertension intracrânienne²³. Les corticostéroïdes sont recommandés pour le syndrome postirradiation précoce qui survient quelques semaines et jusqu'à trois à quatre mois après la radiothérapie et qui regroupe un ensemble de symptômes semblables à une récurrence précoce de la tumeur²⁴. Le rôle des corticostéroïdes est toutefois controversé en soins palliatifs. Les effets indésirables peuvent être fréquents et limitent les avantages. Le recours à des doses minimales de corticostéroïdes est souhaitable²⁴. Leur rôle est également controversé lorsqu'ils sont utilisés comme antinauséux dans cette population. En effet, l'utilisation des corticostéroïdes pourrait réduire le passage de la chimiothérapie vers la tumeur en réparant les dommages causés à la barrière hémato-encéphalique^{24,25}.

Lymphomes

Le lymphome constitue 17 % de tous les cancers pédiatriques¹. Le lymphome est un cancer hématologique qui provient des lymphocytes et il se divise en deux catégories principales, soit le lymphome de Hodgkin et le lymphome non hodgkinien (LNH)²⁶.

Le lymphome de Hodgkin est l'un des cancers pédiatriques qui détient le taux de survie sans maladie le plus élevé après cinq ans, soit respectivement 94 % et 86 % pour les maladies associées à un risque faible, et à un risque intermédiaire ou élevé²⁷. Au diagnostic, le médecin détermine le risque du patient en fonction du stade et de l'extension de la maladie, mais également en fonction de certains facteurs cliniques, tels que la présence d'une masse tumorale (*bulky*) et de symptômes B (fièvre persistante, perte de poids, sueurs nocturnes)²⁷.

Actuellement, le défi principal consiste à limiter les traitements administrés aux enfants présentant un faible risque afin de prévenir les effets secondaires à long terme. Plusieurs agents de chimiothérapie utilisés pour le traitement de la maladie de Hodgkin ont des effets indésirables qui peuvent se manifester tardivement. Par exemple, la bléomycine, l'étoposide, la doxorubicine et les agents alkylants (cyclophosphamide et dacarbazine) peuvent causer respectivement une fibrose pulmonaire, un risque de cancer secondaire, une insuffisance cardiaque et une baisse de la fertilité²⁷. De plus, l'irradiation du médiastin prédispose les jeunes filles au cancer du sein^{28,29}. La stratégie de traitement pour ce type de cancer consiste à administrer plusieurs cycles de chimiothérapie suivis d'une faible dose de radiothérapie localisée aux nodules lymphatiques atteints²⁷. Malgré la volonté de réduire les effets secondaires à long terme chez les patients qui ont une maladie comportant un risque élevé, on observe actuellement une tendance à intensifier les traitements afin d'obtenir un meilleur contrôle initial de la maladie et d'éviter le recours à des thérapies de deuxième ligne²⁷. Cependant, plusieurs protocoles consistent à utiliser une thérapie adaptée à la réponse au traitement afin de limiter le nombre de cycles de chimiothérapie administrés, notamment lors d'une bonne réponse initiale. En outre, la radiothérapie adjuvante est presque incontournable, puisqu'elle a montré une diminution du risque de rechute dans la majorité des études

effectuées en pédiatrie portant sur le lymphome de Hodgkin comportant un risque élevé²⁸. Dans les cas de rechute ou de maladie réfractaire, les résultats obtenus par une thérapie de deuxième ligne sont moins encourageants, avec un taux de guérison à long terme ne dépassant pas 50 %²⁸. Bien que la GSCH autologue soit devenue un traitement standard dans les cas de rechute, aucun consensus n'existe concernant le traitement d'induction qui doit être utilisé²⁷.

Les LNH sont un groupe hétérogène de tumeurs qui dérivent des lymphocytes B, des lymphocytes T ou des cellules NK à différents stades de maturation. Bien que la majorité des adultes ayant un LNH se présentent avec une maladie de grade faible ou intermédiaire qui touche les ganglions lymphatiques, la majorité des enfants ont une maladie de grade élevé, qui forme une masse se situant plus fréquemment à l'abdomen, au médiastin ou au cou³⁰. Les LNH les plus fréquents en pédiatrie sont le lymphome de Burkitt et le lymphome lymphoblastique qui comptent respectivement pour environ 40 % et 30 % des cas^{26,31}. Les autres types de LNH sont le lymphome diffus à grande cellule B et le lymphome anaplasique à grandes cellules. Ceux-ci ne seront pas abordés dans cet article.

Le lymphome de Burkitt est une tumeur agressive des lymphocytes B matures qui expriment entre autres l'antigène CD₂₀³¹. Il est caractérisé par une prolifération cellulaire rapide, ce qui implique que la maladie est souvent à un stade avancé lors du diagnostic. Malgré ce fait, le pronostic est généralement excellent avec un taux de survie sans maladie après cinq ans entre 85 et 90 % selon la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic^{31,32}. Le traitement consiste en une phase initiale de cytoréduction, période durant laquelle le risque de syndrome de lyse tumorale est très important³². Ensuite, plusieurs cycles de chimiothérapie intensive se succèdent, constituant les phases d'induction, de consolidation et de maintien^{32,33}. Le nombre de cycles de chimiothérapie et la composition de ceux-ci dépend du stade initial de la maladie, de l'atteinte du SNC ou de la moelle osseuse et de la réponse à la chimiothérapie^{29,30}. Une étude évaluant la toxicité du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD₂₀) en pédiatrie a montré qu'il peut être ajouté en toute sécurité au traitement des patients atteints du lymphome de Burkitt disséminé³³. Une étude prospective à répartition aléatoire est présentement en cours afin d'évaluer les avantages potentiels du rituximab pour les patients atteints d'une maladie à risque élevé³³.

Le lymphome lymphoblastique est un cancer qui touche les cellules T immatures (environ 90 % des cas) ou les cellules précurseurs B^{26,30}. Le traitement du lymphome lymphoblastique est basé sur celui de la leucémie aiguë lymphoblastique en raison de leur pathophysiologie semblable. Il est constitué de plusieurs étapes de traitement, dont une phase de maintien prolongé. Chaque étape comprend plusieurs agents de chimiothérapie ainsi qu'une prophylaxie du SNC²⁶.

Neuroblastome

Le neuroblastome est une tumeur qui provient des neuroblastes embryonnaires des cellules de la crête neurale formant les ganglions sympathiques et les glandes surrénales³⁴. Bien qu'il ne représente que 8 % à 10 % des cancers pédiatriques, le neuroblastome est l'une des tumeurs

solides la plus fréquente chez les enfants âgés de moins de cinq ans^{34,35}. Il s'agit d'une tumeur presque exclusivement pédiatrique qui touche davantage les garçons que les filles³⁵. Le neuroblastome compte pour 15 % des décès par cancer chez l'enfant^{34,35}.

La présentation clinique du neuroblastome est très variable et dépend de sa localisation et de l'extension de la maladie. En raison de son origine, le neuroblastome peut se retrouver sur n'importe quel site faisant partie du système nerveux sympathique. La majorité des tumeurs se trouvent dans l'abdomen, le plus souvent sur une glande surrénale³⁵. Pour certains patients, le diagnostic sera établi à la suite d'une découverte fortuite d'une masse abdominale, alors que d'autres se présenteront avec un état général très affecté. La douleur abdominale, l'obstruction intestinale, les douleurs osseuses, l'exophtalmie, la fièvre et la perte de poids sont les symptômes que l'on retrouve le plus fréquemment. Divers syndromes paranéoplasiques, tel l'opsoclonus-myoclonus, peuvent également être présents au diagnostic^{34,35}.

Le diagnostic est généralement posé après une biopsie de la tumeur, lorsque cela est possible, ou après l'observation de cellules de neuroblastome dans la moelle osseuse en présence d'une augmentation des métabolites urinaires des catécholamines, soit l'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanillylmandélique (VMA). La scintigraphie au métabiodobenzylguanidine (MIBG) fait également partie intégrante du diagnostic et de l'évaluation de la réponse au traitement³⁵. Il s'agit d'une molécule analogue à la noradrénaline, qui est radiomarquée à l'iode et qui s'accumule dans les tissus adrénergiques, permettant ainsi de localiser la tumeur³⁵.

La maladie est d'abord classifiée en stades de I à IV, se divisant en six sous-types, selon la localisation et l'étendue de la maladie. Le stade IV correspond au stade métastatique. La détermination finale du risque tient également compte de plusieurs facteurs, tels que l'âge au moment du diagnostic, l'amplification du gène N-MYC, la ploïdie et l'histologie de la tumeur^{34,35}. Les stades correspondant à un risque faible permettent d'envisager un taux de survie supérieur à 95 % avec la chirurgie seule. Les patients classés dans la catégorie de risque intermédiaire ont également un taux de survie de 95 % mais vont nécessiter, en plus d'une résection chirurgicale, une chimiothérapie modérée. Les neuroblastomes associés à un risque élevé (stade IV), qui touchent près de la moitié des patients diagnostiqués, limitent quant à eux le taux de survie à environ 40 % à long terme^{34,35}. Le sous-type IV S, un stade métastatique particulier aux nourrissons de moins d'un an, fait toutefois exception, puisqu'il laisse espérer un taux de survie de plus de 90 %^{34,35}. Ce sous-type, caractérisé par une propagation de la tumeur limitée au foie, à la peau et à moins de 10 % de la moelle osseuse, se résorbe de façon spontanée dans la majorité des cas³⁵.

En raison de son mauvais pronostic, le traitement du neuroblastome de stade IV est extrêmement intensif et implique différentes modalités de traitement qui ont beaucoup évolué au cours des 20 dernières années. Le protocole actuel du COG consiste premièrement en une chimiothérapie d'induction suivie d'un contrôle local par chirurgie³⁶. S'en suit une phase de consolidation incluant de la chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une GSCH autologue, puis de la radiothérapie. Enfin, on complète le traitement avec une thérapie visant à diminuer la MRD en combinant

l'isotrétinoïne, qui agit comme agent de différenciation cellulaire, à l'immunothérapie.

L'immunothérapie comprend un anticorps monoclonal appelé CH14.18, qui est dirigé contre un antigène abondamment exprimé sur les cellules de neuroblastome, l'antigène GD2³⁴⁻³⁶. On ajoute à cet anticorps des cytokines (GM-CSF et interleukine-2) afin de potentialiser son effet. Les données préliminaires concernant l'immunothérapie ont démontré une augmentation significative de la survie des patients répartis aléatoirement à la suite de ce traitement. L'immunothérapie fait donc maintenant d'emblée partie du traitement des patients atteints d'un neuroblastome à risque élevé³⁵⁻³⁷. Une deuxième génération d'anticorps monoclonaux de même que différentes cibles thérapeutiques sont présentement en cours d'investigation³⁸.

Ostéosarcome

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse la plus fréquente chez l'enfant^{39,40}. Elle se caractérise par la production d'ostéoïde par les cellules malignes⁴⁰. Cette tumeur se retrouve généralement sur la métaphyse des os longs, et les sites le plus fréquemment atteints sont le fémur distal, le tibia proximal et l'humérus proximal³⁹. Plus de 50 % des tumeurs se situent autour du genou⁴¹.

Aux États-Unis, on diagnostique environ 900 nouveaux cas d'ostéosarcome par année⁴⁰. L'ostéosarcome survient surtout durant la période de la puberté et représente ainsi le second cancer le plus fréquent chez l'adolescent⁴¹. Les patients atteints d'une maladie localisée ont un taux de survie de plus de 70 % à cinq ans, alors que les patients se présentant avec une maladie métastatique au diagnostic voient leur chance de survie à long terme diminuée à moins de 25%³⁹. Malheureusement, près du quart des patients nouvellement diagnostiqués présenteront des métastases, tout particulièrement aux poumons³⁹. Les jeunes adultes atteints de ce cancer ont un pronostic similaire à celui de patients pédiatriques⁴². En général, les patients consulteront un médecin pour une douleur ou l'enflure d'un membre qui persiste généralement depuis plusieurs semaines. Bien souvent, les symptômes sont associés à une blessure récente ou interprétés à tort comme des douleurs liées à la croissance³⁹.

Le traitement de l'ostéosarcome combine la chimiothérapie à la chirurgie, puisque plus de 80 % des patients soignés uniquement par chirurgie noteront une récurrence de leur maladie affectant habituellement les poumons^{39,43}. Anciennement, on procédait fréquemment à l'amputation du membre pour réséquer la tumeur. Depuis les années 1980, un nombre de plus en plus important d'enfants bénéficient d'une chirurgie permettant de conserver le membre atteint grâce aux diverses techniques de reconstruction. Toutefois, comme l'exérèse complète de la tumeur est nécessaire à la survie du patient atteint d'ostéosarcome, on ne peut pas toujours éviter l'amputation³⁹. De plus, la résection des métastases doit également être envisagée afin de maximiser les chances de guérison³⁹.

L'administration d'une chimiothérapie systémique néoadjuvante sur une période d'environ dix semaines est nécessaire en vue d'augmenter la proportion de patients pouvant bénéficier d'une chirurgie de reconstruction^{39,40}. Les agents généralement utilisés sont la doxorubicine,

le cisplatine et le méthotrexate à dose élevée (soit jusqu'à 12 g/m²)^{39,43,44}. Après la chirurgie, le patient bénéficiera d'une courte période de repos afin de permettre la guérison de la plaie, puis les traitements de chimiothérapie à l'aide des mêmes agents reprennent pendant 6 à 12 mois⁴⁰.

La sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie néoadjuvante apparaît comme un déterminant majeur du pronostic du patient. En effet, plusieurs groupes de recherche ont démontré un taux de survie supérieur parmi les patients ayant bien répondu à la chimiothérapie préopératoire. La prédominance de zones de nécrose (> 90 %) au niveau du spécimen chirurgical constitue une des réponses histologiques favorables^{40,41}. Toutefois, la conduite à tenir auprès des patients qui répondent mal demeure controversée. Un essai clinique à répartition aléatoire multicentrique (EURAMOS-1) mené entre 2005 et 2011 avait comme objectif d'évaluer les avantages associés à l'intensification du régime de chimiothérapie postopératoire pour les patients ayant présenté une faible réponse histologique. L'ajout de cycles supplémentaires composés d'étoposide et d'ifosfamide s'appuie, entre autres, sur l'efficacité de cette combinaison dans le traitement des ostéosarcomes métastatiques ou récidivants. Les résultats de cette étude, qui devrait être publiée en 2015, sont attendus avec intérêt^{39,40,43}.

L'ostéosarcome est peu sensible à la radiothérapie³⁹. Cette modalité de traitement est peu utilisée en première ligne mais peut être une option dans un contexte palliatif ou lorsque la tumeur se trouve dans un site inaccessible chirurgicalement³⁹. L'exposition à la radiation constitue par contre un facteur de risque bien connu du développement d'un ostéosarcome secondaire⁴³.

Sarcome d'Ewing

Le sarcome d'Ewing est la seconde tumeur osseuse la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent^{45,46}. Le sarcome d'Ewing est une tumeur à petites cellules bleues issue de cellules de la crête neurale pouvant affecter les os et les tissus mous⁴⁶. Aux États-Unis, on diagnostique environ deux à trois cas sur un million d'enfants⁴⁵. Contrairement à l'ostéosarcome, le sarcome d'Ewing peut toucher aussi bien les os plats que les os longs. Les sites les plus fréquemment atteints sont les os du pelvis et de la cage thoracique, le fémur, le tibia et l'humérus^{46,47}. L'espérance de vie des patients atteints d'une tumeur localisée est de près de 75 % mais diminue drastiquement à 25 % si la maladie est métastatique⁴⁶⁻⁴⁸. Il faut noter que les enfants touchés par ce cancer ont en général un meilleur pronostic que les adultes⁴².

La présentation clinique des patients atteints du sarcome d'Ewing est semblable à ceux atteints d'ostéosarcome. Par contre, les symptômes systémiques, comme la fièvre, la fatigue, l'anorexie et la perte de poids sont plus souvent présents⁴⁷. Ces symptômes sont souvent associés à une maladie avancée ou métastatique. Le quart des patients se présentent avec une maladie métastatique^{47,48}. Parmi les autres facteurs cliniques de mauvais pronostic, on retrouve la présence de fièvre au diagnostic, un niveau sérique de lactate déshydrogénase élevé et la taille de la tumeur^{47,49}. Le jeune âge (moins de 14 ans) et une tumeur localisée aux extrémités distales seraient associés à de meilleures chances de survie^{46,48}.

La prise en charge du sarcome d'Ewing consiste en de la chimiothérapie néoadjuvante, un contrôle local de la maladie effectué par résection chirurgicale ou radiothérapie suivi par de la chimiothérapie adjuvante⁴⁶. Bien que ce sarcome soit sensible à la radiothérapie, contrairement à l'ostéosarcome, dans la majorité des cas, le contrôle local de la maladie se fait par résection chirurgicale de la tumeur^{46,47,50}. Les chirurgies conservatrices et de reconstruction permettent une résection totale chez un bon nombre de patients. On opte pour la radiothérapie dans les cas où la taille de la tumeur ou son emplacement rendent la chirurgie impossible ou risquée⁴⁹.

L'augmentation de l'intensité de la chimiothérapie a permis de prolonger significativement la survie de patients atteints d'une maladie localisée. L'administration de chimiothérapie toutes les deux semaines plutôt que toutes les trois semaines est devenue un standard de pratique en pédiatrie^{49,50}. Cet avantage n'a toutefois pas été observé chez les patients âgés de plus de 18 ans. La moindre tolérance à un tel régime de chimiothérapie de la part de l'adulte pourrait expliquer en partie la différence de réponse entre ces deux populations⁴².

L'approche thérapeutique de première intention utilisée pour la maladie métastatique demeure la même que pour la maladie localisée, bien que les chances de guérison soient beaucoup plus faibles. Un régime de consolidation, composé d'une chimiothérapie myéloablative à dose élevée puis d'une GSCH autologue, est parfois utilisé pour les patients présentant des métastases pulmonaires. L'avantage associé à cette thérapie hautement intensive fait l'objet d'une étude en cours^{47,49}.

Tumeur de Wilm's ou néphroblastome

La tumeur de Wilm's, ou néphroblastome, est le cinquième cancer le plus fréquent en pédiatrie et représente environ 95 % des tumeurs rénales pédiatriques⁵¹⁻⁵⁴. Elle serait responsable d'environ 6 % de tous les nouveaux cas de cancers pédiatriques diagnostiqués en Amérique du Nord^{52,54,55}. Environ 75 % des cas surviennent chez les enfants de moins de cinq ans, surtout les filles, avec un pic d'incidence situé vers deux à trois ans⁵¹⁻⁵⁴.

La plupart des enfants atteints consultent pour une masse abdominale asymptomatique^{51,54,55}. Seulement 20 à 30 % des patients présentent des symptômes systémiques, les plus fréquents étant : malaise, anorexie, fièvre, douleur abdominale, hématurie ou hypertension^{51,54,55}. Le taux de survie s'élève actuellement à plus de 90 %, ce qui confère un excellent pronostic^{51-53,55}. La taille de la tumeur, l'âge, les mutations génétiques, le stade de la maladie ainsi que son histologie peuvent influencer grandement le pronostic^{51,53}. La maladie est classifiée en cinq stades^{51-53,55}.

Selon les données du National Wilm's Tumor Study (NWTS), le taux de survie des patients présentant une maladie d'histologie favorable de stade I serait de 96 % comparativement à 78 % pour le stade V. Pour les patients ayant développé une tumeur à histologie défavorable, le taux de survie se situe autour de 82 % pour une maladie de stade I et à 18 % pour un stade IV⁵¹. Un des principaux diagnostics différentiels concerne le neuroblastome. Une échographie et un examen par tomographie assistée par ordinateur permettent généralement de poser le diagnostic⁵¹. Ces tests révèlent si la maladie a atteint un seul rein ou les deux (environ 5 % des cas) en plus de vérifier la présence de métastases^{51,54,55}. Lorsqu'elles sont

présentes (environ 5 % des cas), les métastases se situent plus fréquemment aux poumons (80 % des métastases), mais aussi au foie et au système lymphatique^{51,52}.

La chirurgie et la chimiothérapie constituent les principaux éléments du traitement. La néphrectomie complète, ou plus rarement partielle, constitue le traitement de première ligne et permet de définir le stade de la maladie^{51,52}. La chimiothérapie est généralement administrée après la chirurgie⁵²⁻⁵⁵. L'administration de la chimiothérapie peut avoir lieu avant la chirurgie si la tumeur n'est pas résecable en cas d'extension tumorale à la veine cave inférieure ou d'atteinte rénale bilatérale^{51,52}. Les protocoles de chimiothérapie varient en fonction du stade de la maladie et de son histologie⁵¹⁻⁵³. Dans certains cas, la radiothérapie peut s'ajouter à la chimiothérapie⁵¹⁻⁵⁵.

Le taux de rechute des patients présentant une tumeur à histologie favorable est d'environ 15 % et d'environ 50 % pour ceux avec une histologie défavorable⁵¹. Les rechutes surviennent généralement dans les deux ans suivant le diagnostic⁵¹. Le taux de survie après une rechute lorsque l'histologie de la tumeur avait été favorable est d'environ 60 % tandis qu'il est très faible dans le cas d'une tumeur à histologie défavorable^{51-53,55}. Dans certains cas de rechute, il est possible d'envisager une chimiothérapie à haute dose suivie de GSCH autologue^{52,53,55}.

Discussion

Bien que le cancer pédiatrique soit une maladie rare, il s'agit tout de même d'un problème de santé publique majeur, d'une part, parce qu'il cause la perte de jeunes vies, mais d'autre part, parce que de nombreux survivants supportent des conséquences tant physiques qu'émotionnelles durant le reste de leur vie et que cet état de fait représente une charge pour le système de santé et des services sociaux².

Actuellement, un diagnostic exact et rapide ainsi qu'un traitement efficace représentent la meilleure façon de lutter contre le cancer pédiatrique². Le Programme québécois de lutte contre le cancer recommande de diriger vers un centre pédiatrique universitaire tout enfant ou adolescent de moins de 18 ans chez qui on suspecte un cancer⁵. Il est prouvé qu'un retard dans la prise en charge par une équipe spécialisée en pédiatrie peut se traduire par une diminution de la survie ou une augmentation des effets indésirables secondaires au traitement⁵. Les enfants canadiens atteints de cancer sont traités dans l'un des 17 centres spécialisés en oncologie pédiatrique, dont quatre sont situés au Québec (Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Centre hospitalier universitaire de Québec et l'Hôpital de Montréal pour enfants)². Cependant, la collaboration avec les centres hospitaliers situés près du lieu de résidence des enfants traités pour un cancer est essentielle afin de maintenir la qualité des soins offerts aux patients tout en améliorant leur qualité de vie⁵. En effet, les enfants peuvent recevoir de la chimiothérapie ou être hospitalisés en urgence dans leur région⁵.

Rôle du pharmacien en oncologie pédiatrique

Tout comme pour l'adulte, le pharmacien travaillant en hématologie-oncologie auprès des patients pédiatriques a un rôle

Tableau II. Traitements utilisés en fonction du type de cancer^{12,14,17,18,22,23,27,34,35,39,43,44,51-53,55}

TYPE DE CANCER		CHIMIOTHÉRAPIE (AGENTS LE PLUS FRÉQUEMMENT UTILISÉS)	RADIOTHÉRAPIE	CHIRURGIE
Leucémie aiguë lymphoblastique		Anthracyclines, asparaginase, chimiothérapie intrathécale (cytarabine, méthotrexate, hydrocortisone) corticostéroïdes, mercaptopurine, méthotrexate, vincristine	Oui	Non
Leucémie aiguë myéloïde		Anthracyclines, asparaginase, chimiothérapie intrathécale (cytarabine), cytarabine, étoposide	Non	Non
Lymphomes	Lymphomes	Bléomycine, corticostéroïdes, cyclophosphamide, dacarbazine, doxorubicine, étoposide, vincristine, vinblastine	Oui	Non
	Non hodgkinien Burkitt	Chimiothérapie intrathécale (cytarabine, hydrocortisone, méthotrexate) corticostéroïdes, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicine, étoposide, méthotrexate à haute dose, vincristine	Non	Oui (pour tumeur localisée)
	Lymphoblastique	Anthracyclines, asparaginase, chimiothérapie intrathécale (cytarabine, méthotrexate), corticostéroïdes, cyclophosphamide, cytarabine mercaptopurine, méthotrexate, thioguaninim, vincristine	Oui	Non
Tumeurs cérébrales		Carboplatine, cisplatine, cyclophosphamide, étoposide, lomustine, émozolomide, vincristine	Oui	Oui
Neuroblastome		Carboplatine, cisplatine, CH 14-18, cyclophosphamide, doxorubicine, GM-CSF, interleukine-2, isotrétinoïne, étoposide, melphalan, thiotépa, topotécan, vincristine	Oui	Oui
Ostéosarcome		Cisplatine, doxorubicine, étoposide, ifosfamide, méthotrexate à haute dose (12g/m ²)	Non	Oui
Sarcome d'Ewing		Cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, ifosfamide, vincristine	Oui	Oui
Tumeur de Wilm's (néphroblastome)		Actinomycine, carboplatine, cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, vincristine	Oui	Oui

très important à jouer au sein de l'équipe interdisciplinaire⁵. Les patients en oncologie pédiatrique ont des besoins particuliers en matière de soins pharmaceutiques, notamment en ce qui concerne la sélection des médicaments, les calculs de doses, les considérations d'ordre pharmacodynamique et pharmacocinétique, la gestion des effets indésirables à court et à long terme, le suivi des protocoles de traitement complexes, la prévention des erreurs médicamenteuses et la continuité des soins^{56,57}.

Un des rôles principaux du pharmacien en hématologie est celui de conseiller⁵⁶. Il conseille en premier lieu le patient et sa famille, mais aussi l'équipe traitante et tous les intervenants de même que les personnes proches qui gravitent autour de l'enfant ou de l'adolescent. Les parents sont les gardiens de la santé de leur enfant et surveillent de très près le suivi de leur enfant. Ils sont très bien informés et ont accès à une grande quantité d'information, bonne ou mauvaise, notamment au moyen du web et d'autres parents. Le pharmacien joue un rôle très important pour clarifier toutes ces informations et répondre aux questions, parfois très pointues, des parents. Le pharmacien est aussi souvent appelé à donner son opinion sur les thérapies non conventionnelles fréquemment utilisées par les enfants atteints de cancer⁵⁸.

En pédiatrie, l'approche communicationnelle est très différente de celle utilisée pour la population adulte⁵. Un diagnostic de cancer chez un enfant bouleverse profondément non seulement les parents mais aussi toute la famille et l'entourage. La façon d'intervenir auprès d'un jeune enfant est aussi très différente de la façon d'intervenir auprès d'un adolescent. La pratique auprès de cette population nécessite une sensibilité, une attention et une empathie toutes particulières. Une attitude ouverte et honnête envers les parents et l'enfant est aussi essentielle.

Un des principaux défis que rencontre le pharmacien en hématologie pédiatrique est l'absence de données pédiatriques probantes⁵⁷. Cette lacune nécessite qu'il prenne régulièrement des décisions basées sur le jugement professionnel, sur des discussions interdisciplinaires et sur des consultations auprès de collègues œuvrant dans d'autres institutions⁵⁷.

Conclusion

Le cancer de l'enfant est différent du cancer de l'adulte. Les diagnostics, le pronostic, les objectifs de traitement, les modalités thérapeutiques, la tolérance aux différentes thérapies, la nécessité du suivi à long terme et l'approche du patient et de sa famille sont tout à fait particuliers à cette population. C'est pourquoi la prise en charge interdisciplinaire par des centres spécialisés est si importante. Il est néanmoins essentiel de collaborer avec le centre hospitalier et le milieu communautaire à proximité du domicile du patient. L'oncologie pédiatrique est un modèle en termes de recherche collaborative, ce qui a permis de transformer une maladie autrefois universellement fatale en une maladie curable pour la majorité des enfants atteints de cancer.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Société canadienne du cancer, Institut national du cancer du Canada, Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2011. [en ligne] <http://www.cancer.ca/~media/CCS/Canada%20wide/Files%20List/liste%20de%20fichiers/PDF%20-%20Policy%20-%20Canadian%20Cancer%20Statistics%20-%20French/Canadian%20Cancer%20Statistics%202011%20-%20French.ashx> (site visité le 10 janvier 2013).
2. Société canadienne du cancer, Institut national du cancer du Canada, Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2008. Sujet particulier : Le cancer chez les enfants. [en ligne] http://www.cancer.ca/canada-wide/about%20cancer/cancer%20statistics/~media/CCS/Canada%20wide/Files%20List/liste%20de%20fichiers/pdf/Canadian%20Cancer%20Statistics%202008%20PDF_404639205.ashx (site visité le 10 janvier 2013).
3. Santé Canada. Diagnostic et traitement initial du cancer chez les enfants de 0 à 14 ans au Canada 1995-2000. [en ligne] <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ditccc-dticce/index-fra.php> (site visité le 10 janvier 2013).
4. Société canadienne du cancer, Institut national du cancer du Canada, Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2009. Sujet particulier : Le cancer chez les adolescents et les jeunes adultes. [en ligne] <http://www.cancer.ca/Canada-wide/About%20Cancer/Cancer%20statistics/~media/CCS/Canada%20wide/Files%20List/liste%20de%20fichiers/pdf/stats%202009F%20Cdn%20Cancer.ashx> (site visité le 10 janvier 2013).
5. Ministère de la santé et des services sociaux. Le cancer chez l'enfant et l'adolescent. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/cancer/111-130cancer.pdf> (site visité le 10 janvier 2013).
6. Santé Canada. Diagnostic et traitement initial du cancer chez les enfants de 0 à 14 ans au Canada 1995-2000. [en ligne] <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ditccc-dticce/index-fra.php> (site visité le 10 janvier 2013).
7. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 4^e éd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2002. 1692 p.
8. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W et coll. SEER Cancer statistics review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute. [en ligne] http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/sections.html (site visité le 8 décembre 2012).
9. Bhatia S, Landier W. Evaluating survivors of pediatric cancer. *Cancer J* 2005;11:340-54.
10. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT et coll. Childhood cancer survivor study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-82.
11. Bhatia S. Cancer survivorship-pediatric issues. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:507-15.
12. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:1-18.
13. Encyclopédie canadienne du cancer de la Société canadienne du cancer. Leucémie-Enfant [en ligne] <http://info.cancer.ca/cce-ec/default.aspx?Lang=F&toc=24&cceid=2990> (site visité le 13 janvier 2013).
14. Maloney KW, Giller R, Hunger SP. Recent advances in the understanding and treatment of pediatric leukemias. *Adv Pediatr* 2012;59:329-58.
15. Fielding AK. Current therapeutic strategies in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25:1255-79.
16. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012;120:1165-74.
17. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:35-63.
18. Brown P, Smith FO. Molecularly targeted therapies for pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Drugs* 2008;10:85-92.
19. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukemia in adults. *Lancet* 2013;381:484-95.
20. Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116:3147-56.
21. Partap S, Fisher PG. Update on new treatments and developments in childhood brain tumors. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:670-4.
22. Packer RJ, MacDonald T, Vezina G. Central nervous system tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:87-108.
23. Fleming AJ, Chi SN. Brain tumors in children. *Curr Prob Pediatr Adolesc Health Care* 2012;42:80-103.
24. Bouffet E. Common brain tumours in children. *Paediatr Drugs* 2000;2:57-66.
25. Dupuis LL, Nathan PC. Optimizing emetic control in children receiving antineoplastic therapy: beyond the guidelines. *Paediatr Drugs* 2010;12:51-61.
26. Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, Morris E, Cairo MS. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol* 2009;144:24-40.
27. Freed J, Kelly KM. Current approaches to the management of pediatric Hodgkin lymphoma. *Paediatr Drugs* 2010;12:85-98.
28. Kelly KM. Management of children with high-risk Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012;157:3-13.
29. Children Oncology Group. A Phase III Study of Dose-Intensive, Response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate risk hodgkin disease. [en ligne] <https://members.childrensoncologygroup.org/prot/ProtInfo.asp?ProtocolNum=AHOD0031> (site visité le 25 novembre 2012).
30. Shukla NN, Trippett TM. Non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Curr Oncol Rep* 2006;8:387-94.
31. Miles RR, Arnold S, Cairo MS. Risk factors and treatment of childhood and adolescent Burkitt lymphoma/leukaemia. *Br J Haematol* 2012;156:730-43.
32. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G et coll. Burkitt's lymphoma. *Lancet* 2012;379:1234-44.
33. Children Oncology Group. Intergroup Trial for children or adolescents with B-cell non-Hodgkin lymphoma NHL or mature B-cell leukemia B-AL: Evaluation of rituximab efficacy and safety in high risk patients. [en ligne] <https://members.childrensoncologygroup.org/prot/ProtInfo.asp?ProtocolNum=ANHL1131> (site visité le 25 novembre 2012).
34. Ganeshan VR, Schor NF. Pharmacologic management of high-risk neuroblastoma in children. *Paediatr Drugs* 2011;13:245-55.
35. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:65-86.
36. Children Oncology Group. Phase III Randomized trial of single vs tandem myeloablative consolidation therapy for high-risk neuroblastoma. [en ligne] <https://members.childrensoncologygroup.org/prot/ProtInfo.asp?ProtocolNum=ANHL1131> (site visité le 8 décembre 2012).
37. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX et coll. Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363:1324-34.
38. DuBois SG, Chesler L, Groshen S, Hawkins R, Goodarzin F, Shimada H et coll. Phase I study of vincristine, irinotecan, and ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy trial. *Clin Cancer Res* 2012;18:2679-86.
39. Chou AJ, Geller DS, Gorlick R. Therapy for osteosarcoma: where do we go from here? *Pediatr Drugs* 2008;10:315-27.
40. Geller DS, Gorlick R. Osteosarcoma: A review of diagnosis, management, and treatment strategies. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8:705-18.
41. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminiau AHM. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer* 2011;47:2431-45.
42. Parham D, Maki RG, Albritton KH. Pediatric and adult sarcomas : pathologic and management issues. American Society of Clinical Oncology 2011. [en ligne] <http://meetinglibrary.asco.org/sites/meetinglibrary.asco.org/files/Educational%20Book/PDF%20Files/2011/zd-s0011100e15.pdf> . (site visité le 31 mai 2013).
43. Gorlick RG, Meyers PA, Marina N. Osteosarcoma : A review of current management and future clinical trial directions. [en ligne] <http://www.asco.org/ASCOv2/Home/Education%20%20Training/Educational%20Book/PDF%20Files/2006/Pediatric05.PDF> (site visité le 9 janvier 2013).
44. Jaffe N. Osteosarcoma: review of the past, impact on the future. The American experience. *Cancer Treat Res* 2009;152:239-62.
45. Paulussen M, Fröhlich B, Jürgens H. Ewing tumour: incidence, prognosis and treatment options. *Pediatr Drugs* 2001;3:889-913.
46. Carvajal R, Meyers P. Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal family of tumours. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:501-25.
47. Potratz J, Dirksen U, Jürgens H, Craft A. Ewing sarcoma: Clinical state-of-the-art. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29:1-11.
48. Subbiah V, Anderson P, Lazar AJ, Burdett E, Ramond K, Ludwig JA. Ewing sarcoma: standard and experimental treatment options. *Current treatment options in oncology* 2009;10:126-40.
49. Balamuth N, Warner RB. Ewing sarcoma. *Lancet Oncol* 2010;11:184-92.
50. Arndt CAS, Rose PS, Folpe AL, Laack NN. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *Mayo Clin Proc* 2012;87:475-87.
51. Davidoff AM. Wilms tumor. *Adv Pediatr* 2012;59:247-67.
52. Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, Graf NM, Grundy P, Godzinski J et coll. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol* 2008;38:2-17.
53. Gratias EJ, Dome JS. Current and emerging chemotherapy treatment strategies for Wilms tumor in North America. *Paediatr Drugs* 2008;10:115-24.
54. Coppes MJ, Wolff JE, Ritchey ml. Wilms tumour: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 1999;1:251-62.
55. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, Malogolowkin M, Haase GM, Grundy P et coll. Management of Wilms tumour: current practice and future goals. *Lancet Oncol* 2004;5:37-46.
56. Tuffaha HW, Abdelhadi O, Omar SA. Clinical pharmacy services in the outpatient pediatric oncology clinics at a comprehensive cancer center. *Int J Clin Pharm* 2012;34:27-31.
57. Beavers MB. Specializing in pediatric hematology and oncology. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:812-3.
58. Martel D, Bussièrès JF, Théorêt Y, Lebel D, Kish S, Moghrabi A et coll. Use of alternative and complementary therapies in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:660-8.

Abstract

Cancer in children

Objective: To discuss the most common malignancies in children. To explore the management of cancer in pediatrics in contrast to the adult population. To describe the role of the pharmacist in managing pediatric patients with cancer.

Data sources: Literature was accessed through PubMed and Google Scholar (January 2000 – March 2013) using the search terms cancer, oncology, pediatric, and children. Reference citations from publications identified were reviewed.

Study selection and data extraction: English and French language articles were reviewed. Data were obtained from review articles, guidelines, treatment protocols and expert recommendations.

Data synthesis: This article describes the eight most common malignancies affecting children, discussing incidence, diagnosis, signs and symptoms, risk factors, prognosis and treatment modalities.

Conclusion: Malignancies in children are different from those affecting adults. Specific approaches are needed toward this special population in terms of long-term follow-up.

Key words: Cancer, child, hematology, oncology, pediatric