



HAL
open science

Mise au point sur la prise en charge nutritionnelle en
onco-hématologie pédiatrique: présentation d'un
protocole d'étude évaluant l'effet hépatoprotecteur des
SMOFlipid® en nutrition parentérale de courte durée
chez des enfants suivis en onco-hématologie

Stéphanie Biscaye

► To cite this version:

Stéphanie Biscaye. Mise au point sur la prise en charge nutritionnelle en onco-hématologie pédiatrique: présentation d'un protocole d'étude évaluant l'effet hépatoprotecteur des SMOFlipid® en nutrition parentérale de courte durée chez des enfants suivis en onco-hématologie. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01653603

HAL Id: dumas-01653603

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01653603>

Submitted on 1 Dec 2017

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

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

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

**MISE AU POINT SUR LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE EN ONCO-
HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE. PRESENTATION D'UN PROTOCOLE D'ETUDE
EVALUANT L'EFFET HEPATOPROTECTEUR DES SMOFLIPID[®] EN NUTRITION
PARENTERALE DE COURTE DUREE CHEZ DES ENFANTS SUIVIS EN ONCO-
HEMATOLOGIE.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le **17 Octobre 2016**

par

M^{elle} Stéphanie BISCAYE

Née le 4 Mai 1984, à Séville

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (diplôme d'Etat)

Président du jury :

Monsieur le Professeur Etienne BERARD

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre-Simon ROHRLICH

Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Marilyne POIREE



UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyen

M. BOILEAU Pascal

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent
M. CARLES Michel
Mme BREUIL Véronique
M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque

Mme DE LEMOS Annelise

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIÈRE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André

M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)

M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

A Monsieur le Professeur Etienne Bérard,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Durant mon internat, j'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement, de vos conseils. Vous transmettez votre savoir avec passion, vous avez toujours été disponible et je vous en remercie.

Soyez assuré de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Pierre-Simon Rohrlich,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je suis honorée de votre présence, et espère que vous apprécierez ce travail.

Soyez assuré de ma considération la plus respectueuse.

A Monsieur le Professeur Stéphane Schneider,

Je suis touchée que vous ayez accepté sans hésitation de participer à mon jury de thèse. Je suis honorée d'avoir un spécialiste de la gastro-entérologie au sein de mon jury et espère que vous apprécierez ce travail pédiatrique.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Marilyne Poirée,

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet lors de mon semestre d'interne au sein de votre service. J'ai apprécié travailler à vos côtés, ainsi que votre rigueur dans le travail. J'ai également apprécié votre détermination. L'étude prospective a été difficile à mettre en place ; vous avez toujours gardé confiance et avait su me « booster » malgré les obstacles que nous avons pu rencontrer. Je suis honorée que vous ayez dirigé ce travail et espère que vous serez satisfaite du résultat.

Je tiens également à remercier Madame **Isabelle Champenois**, attachée de recherche clinique, qui m'a particulièrement bien aidé dans l'étude rétrospective et prospective.

Je remercie également toute l'équipe de **Médecine néonatale** de Nice qui m'a entouré les 6 derniers mois de mon internat :

- **Anne-Marie**, merci pour ta rigueur constante et tes conseils notamment sur l'ictère et l'hypoglycémie, je suis au taquet !!
- **Gwenn**, merci pour tes conseils, ta pédagogie et ta patience. Tu es une super chef, ne change rien...
- **Julie**, merci pour ta bonne humeur constante, j'ai bien apprécié nos gardes ensemble !!
- **Florence**, merci d'être comme tu es... D'une douceur constante... méticuleuse dans le travail et patiente. Tu es un modèle !
- **Stéphanie**, c'est toujours un plaisir de te cotoyer au quotidien, un petit rayon de soleil !!
- **Sergio**, enfin un homme dans le service !! (après l'irremplaçable Christian biensûr). Merci pour ton humour, ta bonne humeur et ta pédagogie. Je suis sûre que je vais apprendre plein de choses à tes côtés !!
- Merci à **l'équipe paramédicale de néonatalogie et réanimation néonatale** qui ont rendu mon stage et mes gardes plus « fun » !!

Merci à l'équipe de **réanimation pédiatrique** (Mickael, Audrey, Emmanuelle, Monsieur Dupont, les IDE, Alexia, Blandine) pour votre enseignement des gestes pratiques ! Merci également pour ces bons moments qu'on a partagés... Et merci à mon co-interne d'anesth-réa **DE** d'avoir rendu le stage encore plus drôle, on a formé un bon « duo » !!

Merci à l'équipe médicale **d'Onco-Hématologie pédiatrique** de Nice et aux infirmières au top, qui ont rendu mon stage d'interne encore plus agréable.

Merci à mes co-internes actuelles **Clémentine, Marine et Pauline** pour votre bonne humeur constante et votre gentillesse « physiologique ». Merci de m'avoir supporté (surtout à la fin), et d'avoir apporté à mon stage une touche de douceur, une pincée de fous rires et des zestes de citron (délicieuse tarte au citron meringuée home made by Pauline) !! Merci Marine pour tes astuces informatiques !! #Licornes

Merci à ma **promotion 2012** :

- **Bérengère**, merci pour tes conseils, ta patience (surtout J₋₂₁ avant ma thèse), ton humour et ton honnêteté qui font de toi une représentante des internes de pédiatrie canon !! <3
- **Charlotte**, merci pour ta bonne humeur, tes sourires, tes messages trop mignons, « cœur cœur paillettes ».
- **Elise**, j'ai apprécié les moments qu'on a pu partager durant notre internat, profite-bien de Toulouse.
- **Marion**, ma fidèle co-interne de stage, de DIU, de galères et de fous rires ;-) J'attends impatiemment de soutenir ma thèse et de boire une coupette avec toi !! <3
- **Philou**, merci pour ta bonne humeur, ton côté relax d'apparence et pas prise de tête du tout, ça fait du bien !! Hâte de voir Philou Etienne junior ;-)

Merci à tous mes co-internes de pédiatrie dont **Agnès** (welcome back !!), **Blandine**, **Julien**, douce **Cécile**, **Mélissa**, **Jennifer**, **Julie**, **Pascaline**, **Mathilde**, **Anne-Lise**, **Sarah**, **Aymène** et **Sophie**.

Merci aux jeunes chefs de pédiatrie dont j'ai apprécié leur compagnie et leur aide pendant mon internat en particulier **Diane**, **Anne-Laure**, **Antoine**, **Camille** et **Mélody** (la néphro team !!), **Mathilde**, **Marie**, **Sybille**, **Stéphanie**, **Cécile**, **Pauline**, **Laura**, **Clara**, **Candice** et **Jonathan**. Clin d'œil à la ravissante **Eva**, avec qui on passe toujours de bons moments...
#RoséBeauRivage®.

A mes **amis pharma/médecine & co** :

- **Bérengère** pour ton écoute, tes conseils, ta sagesse <3
- **Virginie Pam Pam**, 14 ans qu'on se connaît... Eh ben... welcome to Nice!!
- **Ellen**, my husband, crazy and wise! It's always a pleasure to see you. I'm really touched by the fact that you traveled from Ldn to see me (and Boubou & PamPam of course).
- **Marjorie**, the traveling girl, #makeupcosmeticsbecauseyouworthit.
- **Constance**, le temps passe mais notre amitié ne bouge pas, je compte les semaines jusqu'à voir ton futur fiston.
- **Boubou**, ma parisienne-niçoise ! J'espère avoir davantage d'occasion de te voir !!
- **Nadia J**, le cœur sur la main, la femme parfaite !!
- **Alex**, une femme bien accomplie, avec 2 petites filles magnifiques.
- **Myriame** ☺, ma sœur de cœur, ma coach, mon amie, ma Bubba... Habibi <3

- **Eléonore**, ma partenaire officielle de l'externat et de la gym suédoise !! Je t'adore, rdv dans un an pour un mariage de folie <3
- **Adrien**, on a suivi le même chemin, toujours un plaisir de te voir !!
- **Zeineb**, ma première copine de Nice, eheh vive la zumba !!
- Les talentueuses designeuses **Emilie et Camille**, vous êtes top, la bonne humeur et les bons moments sont souvent au rdv avec vous :)
- **Katharina**, my friend from Paris to Nice!! A nos supers soirées passées ensemble et celles à venir ;)

Des pensées pour **Audrey, Alex C, Aude, Caro, Sarah, Cyrilou, Virginie Jolie** et mes colocos (ou presque) « Bastiais » **FX, JP et Robin**.

Bisous à **Chloé**, ma partenaire officielle des cocktails ou bars à vins

Bisous au **Nissa boat® !!**

Enfin je tiens à remercier **ma famille**, en particulier :

Mes parents,

Les piliers de ma vie. Je vous remercie pour votre soutien constant, vos conseils, votre amour et de m'avoir suivi dans mon choix de prolonger mes études après avoir eu mon diplôme de Pharmacien. Je vous aime inconditionnellement.

Mon frère,

Tu es le meilleur fréro du monde, je n'aurais pas pu espérer mieux. Merci pour tes conseils, ton humour... Je sais que tu ne pourras pas être présent mais le cœur y est ; « loin des yeux mais près du cœur » ; Love you. La famiiiiiiiille !

Benjamin,

Mon cœur, mon amour, mon ami... Merci d'être à mes côtés, merci pour ta bonne humeur constante, tes sourires, ta tendresse, ton réconfort. Merci pour ta patience et d'avoir su gérer mon stress sans m'envoyer valser ;) Je t'aime profondément. #Hippocup. Hâte de te retrouver à Montpellier... Un grand merci à tes parents d'être venus à ma soutenance de thèse, j'en suis touchée.

Table des matières

Introduction	Page 13
I. Evaluation de la prise en charge nutritionnelle en Onco-Hématologie pédiatrique en France	
I.1 Introduction	Page 15
I.2. Matériels et méthodes	Page 15
I.3. Résultats	Page 16
I.4. Discussion	Page 24
I.5. Conclusion	Page 30
II. Prise en charge nutritionnelle en Onco-Hématologie pédiatrique du CHU de Nice	
II.1. Introduction	Page 31
II.2. Matériels et méthodes	Page 31
II.3. Statistiques	Page 32
II.4. Résultats	Page 33
II.5. Discussion	Page 44
II.6. Conclusion	Page 50
III. Protocole d'étude évaluant l'effet hépatoprotecteur des SMOFlipid® en nutrition parentérale de courte durée	
III.1. Introduction	Page 51
III.2. Matériels et méthodes	Page 54
III.3. Résultats	Page 58
III.4. Discussion	Page 59
III.5. Conclusion	Page 60
IV. Conclusion générale	Page 61
V. Annexes	Page 63
VI. Références bibliographiques	Page 105
Serment d'Hippocrate	Page 111
Résumé	Page 112

**MISE AU POINT SUR LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE EN ONCO-
HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE. PRESENTATION D'UN PROTOCOLE D'ETUDE
EVALUANT L'EFFET HEPATOPROTECTEUR DES SMOFLIPID[®] EN NUTRITION
PARENTERALE DE COURTE DUREE CHEZ DES ENFANTS SUIVIS EN ONCO-
HEMATOLOGIE.**

Introduction

Dans les pays industrialisés, le cancer pédiatrique représente la 2^{ème} cause de mortalité chez les enfants âgés de moins de 15 ans [1]. Il représente moins de 1% de l'ensemble des cancers soit environ 2000 cas d'enfants et adolescents par an en France [1]. Trente pour cent sont des hémopathies malignes et 70% des tumeurs solides. Il existe une grande hétérogénéité avec plus de 40 sous-types histologiques, bien différents de l'histologie de l'adulte. Des progrès thérapeutiques considérables ont permis d'atteindre un taux de guérison d'environ 75 à 80% (contre 25% avant 1970) [1,2]. Actuellement, les objectifs sont d'améliorer le taux de guérison tout en diminuant le risque de séquelles. L'amélioration des taux de guérison s'appuie aussi sur l'optimisation de la prise en charge globale notamment sur le plan nutritionnel. En effet, si la prévalence de la dénutrition au diagnostic est inférieure à 10% en cas de leucémie aiguë lymphoblastique, elle peut atteindre 50% des enfants atteints d'une tumeur solide (neuroblastome métastatique, sarcome d'Ewing, tumeur cérébrale..) [3]. Les conséquences de la malnutrition peuvent être sévères : retard de croissance, augmentation de la toxicité liée aux chimiothérapies nécessitant une diminution ou un décalage des doses, potentiellement responsable d'une moins bonne réponse au traitement, impactant le pronostic de l'enfant [3,4]. Dans le cadre du Plan National Nutrition Santé, il existe des protocoles pédiatriques de dépistage et de prise en charge nutritionnelle [5,6]. Cependant, il n'existe aucun consensus national pour évaluer et prendre en charge la dénutrition en Onco-Hématologie pédiatrique.

Ainsi, le but de ce travail est d'évaluer :

- Les modalités de prise en charge nutritionnelle de l'enfant en Onco-Hématologie pédiatrique en France,
- L'impact de la prise en charge nutritionnelle dans le service d'Onco-Hématologie pédiatrique du CHU de Nice,
- La faisabilité d'une étude interventionnelle évaluant l'effet hépatoprotecteur des émulsions lipidiques à base d'oméga 3 en nutrition parentérale de courte durée en Onco-Hématologie pédiatrique.

I. Evaluation de la prise en charge nutritionnelle en Onco-Hématologie pédiatrique en France

I.1. Introduction

La prévalence de la dénutrition en Onco-Hématologie pédiatrique varie selon les études entre 8 et 60% [7,8]. Elle dépend de la nature de la tumeur, du type et de l'intensité du traitement entrepris mais probablement aussi des modalités de dépistage et de prévention. Sur le plan physiopathologique, la dénutrition résulte d'un déséquilibre énergétique avec une augmentation des besoins en acides gras (AG), en protéines, et d'une altération du métabolisme des glucides. Les conséquences de la dénutrition sont nombreuses : majoration du risque infectieux, moins bonne tolérance des traitements cytotoxiques, altération de la qualité de vie et souffrance psychologique pour le patient et sa famille. Ces facteurs, peuvent engendrer un retard dans la réalisation des cures de chimiothérapie et/ou entraîner une diminution des doses, exposant ainsi le patient à une éventuelle moins bonne réponse thérapeutique. Evaluer l'état nutritionnel de l'enfant et proposer une prise en charge nutritionnelle précoce et adaptée est donc essentiel. Il n'existe pas dans la littérature de recommandations concernant les modalités d'évaluation et de prise en charge préventive ou curative de la dénutrition chez l'enfant traité pour une pathologie maligne. Il nous a paru intéressant de faire un état des lieux des pratiques dans les centres de cancérologie pédiatrique français.

I.2. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une enquête rétrospective et multicentrique. Sur une période de quatre mois (Avril à Juillet 2016), un questionnaire a été adressé via une plate-forme Google[®] (Mountain View, California, USA) aux centres de la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (*annexe 1*). Plusieurs relances informatiques ont été réalisées à intervalles réguliers. Dix-huit questions permettaient une vision globale de la prise en charge nutritionnelle des patients suivis en Onco-hématologie pédiatrique. Les réponses se présentaient sous forme de choix simples ou multiples, et de texte libre court.

I.3. Résultats

Sur 32 centres, 23 centres ont répondu au questionnaire soit un taux de participation de 72 %. Parmi eux, 13% avaient une activité exclusivement d'Hématologie, 22% d'Oncologie, et 74% d'Onco-Hématologie. Trente-cinq pour cent d'entre eux réalisaient des allogreffes pédiatriques de cellules souches hématopoïétiques.

a) Evaluation de l'état nutritionnel

- Une évaluation de l'état nutritionnel était réalisée systématiquement dans 48% des centres, majoritairement sur **prescription médicale** (74%).
- Vingt-deux pour cent des centres prescrivait une consultation diététique en fonction du type de pathologie (tumeurs osseuses, neuroblastomes métastatiques), de l'intensité du traitement (allogreffes, chimiothérapies intensives) ou en cas de dénutrition avérée sous chimiothérapie, quelle que soit la pathologie.
- L'évaluation de l'état nutritionnel était en majorité réalisée au **diagnostic** (87% des centres), elle pouvait être demandée par différents membres de l'équipe mais aussi par la famille (*figure 1*).

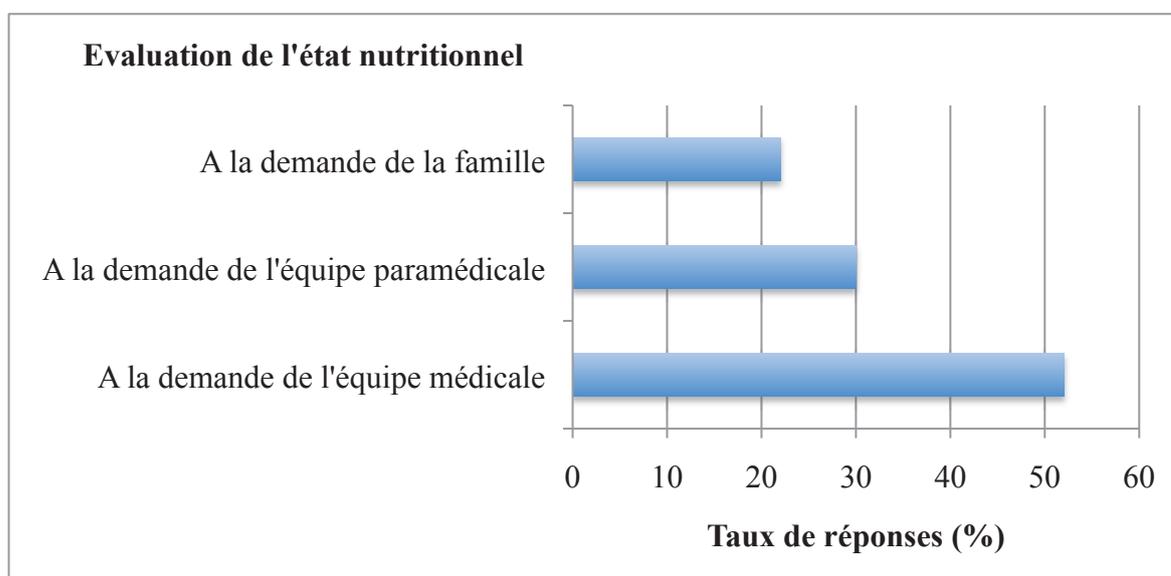


Figure 1. Modalités d'évaluation de l'état nutritionnel du patient au diagnostic.

b) Modalités d'évaluation de l'état nutritionnel

○ Critères cliniques

Les mesures anthropométriques telles que le poids et la taille ont été utilisées par tous les centres ; 91% ont eu recours à la courbe statur pondérale ; seuls 26% ont utilisé les indices de Waterlow et 74% ont évalué les apports alimentaires journaliers (figure 2).

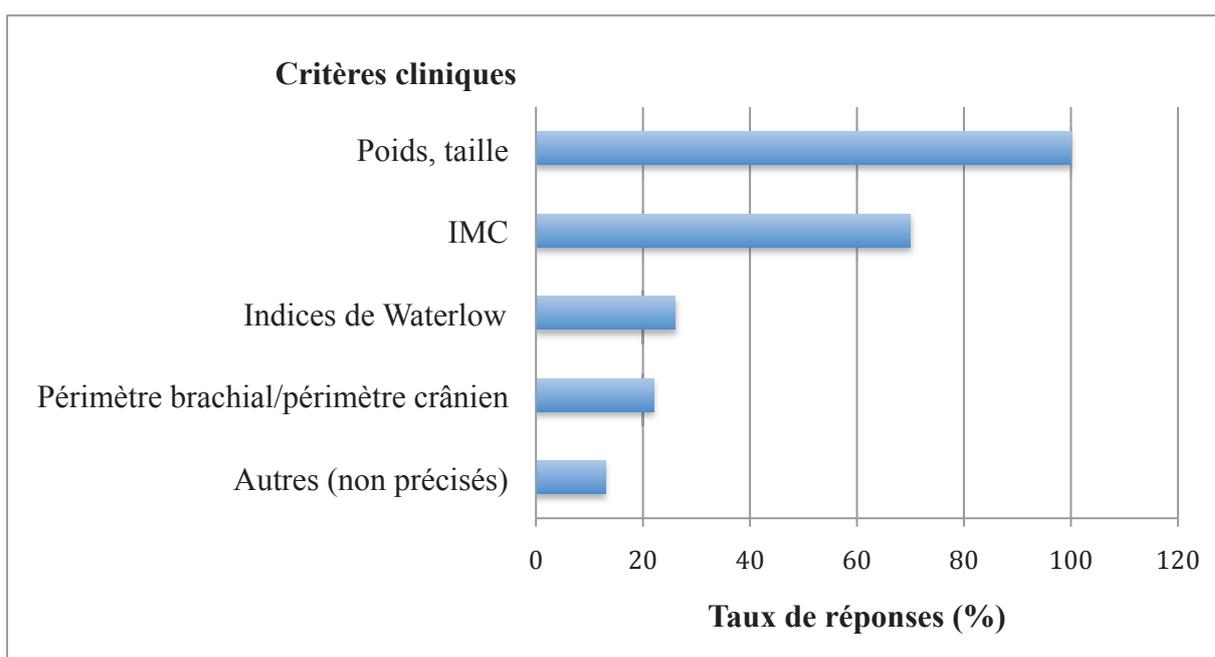


Figure 2. Critères cliniques d'évaluation de l'état nutritionnel.

IMC : Indice de Masse Corporelle ; Indice de Waterlow : rapport Poids actuel / Poids attendu pour la taille x 100 (RPPAT) ; Rapport Taille / Taille attendue pour l'âge x 100 (RTTA), en %.

- **Critères biologiques**

Quatre-vingt-sept pour cent des centres s'appuyaient sur des dosages biologiques pour évaluer l'état nutritionnel. L'albuminémie et pré-albuminémie étaient dosées respectivement par 48% et 26% des centres.

La fréquence de prescription des bilans biologiques dans le cadre de la prise en charge nutritionnelle (*figure 3*) n'était pas codifiée et était le plus souvent couplée aux examens sanguins réalisés dans le cadre du suivi de la pathologie. Six pour cent des centres précisait que la fréquence de prescription des dosages biologiques pouvait dépendre du type de pathologie et/ou du statut nutritionnel du patient.

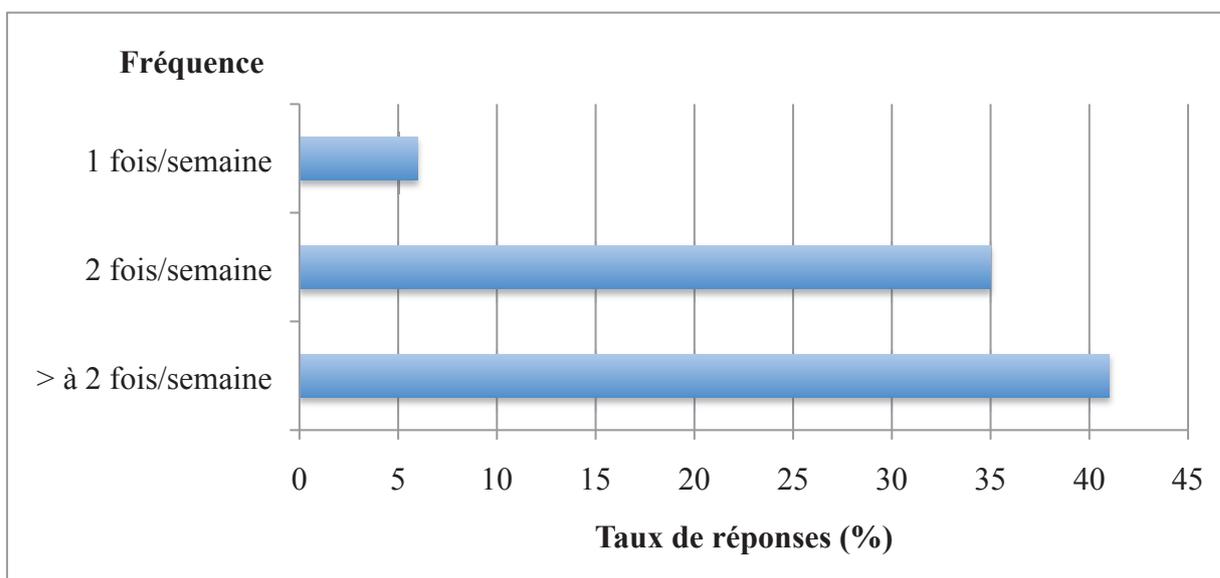


Figure 3. Fréquence de prescription des bilans biologiques pour le suivi de l'état nutritionnel.

c) Supports nutritionnels

- La **prescription** d'un soutien nutritionnel était majoritairement initiée par le médecin et/ou le diététicien (*figure 4*).
- Vingt-deux pour cent des centres ne bénéficiaient pas des **prestations d'un diététicien** au sein de leur service. Parmi les centres ayant un diététicien référent, seuls 13% des centres disposaient de leurs services à temps plein.

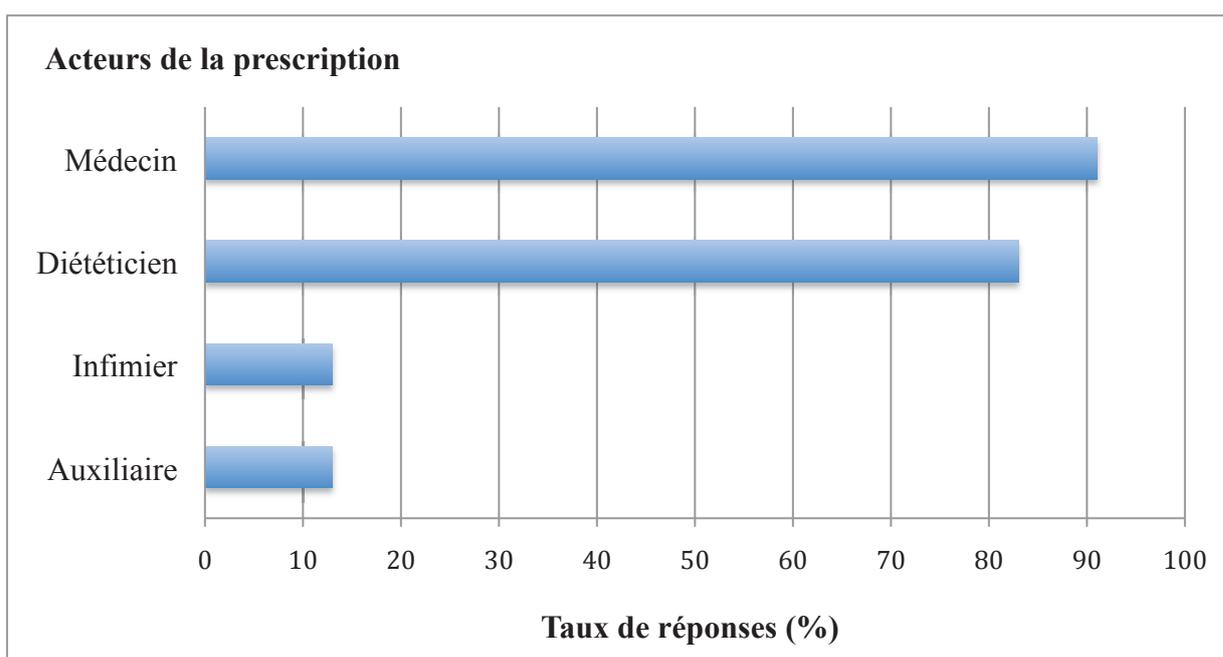


Figure 4. Acteurs de la prescription d'un soutien nutritionnel.

- Les **compléments nutritionnels oraux** (CNO) : tous les centres en disposaient :
 - 35% les prescrivait systématiquement à la sortie du patient.
 - 70% parfois.

- La **nutrition entérale (NE) et parentérale (NP)**, étaient utilisées par 100% des centres :
 - 70% y avaient recours régulièrement, 30% parfois,
 - Un centre précisait qu'il prescrivait une NP nocturne de courte durée en complément d'une alimentation orale,
 - Dans le cadre de la prise en charge des sarcomes osseux, un centre préconisait d'emblée la mise en place d'une nutrition entérale par gastrostomie,
 - La NE était utilisée en 1^{ère} intention. La NP était envisagée en cas d'échec ou impossibilité d'utiliser la NE et, en cas de mucite (*figure 5*).

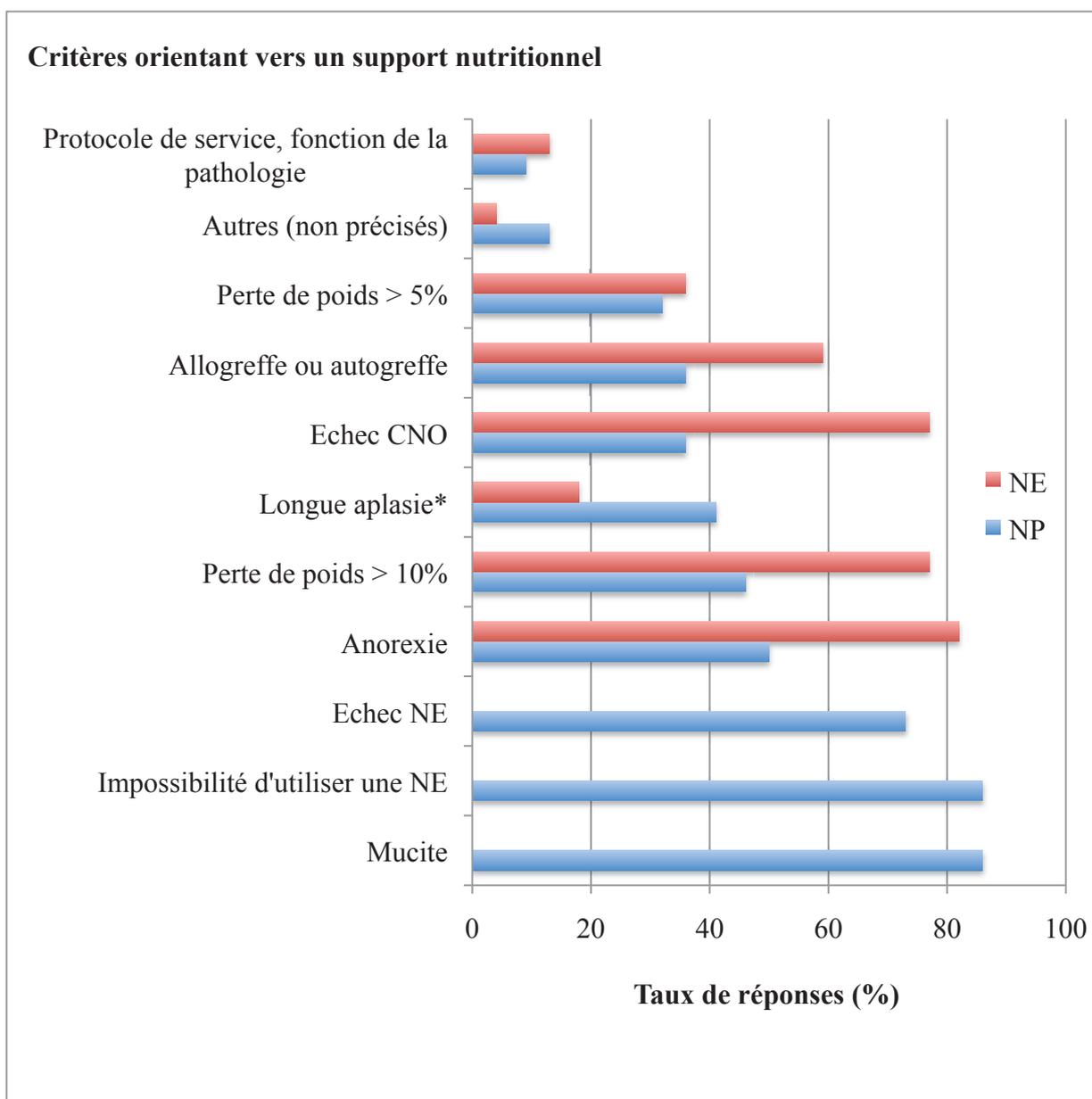


Figure 5. Critères orientant vers l'utilisation d'une NE ou NP.
 * : longue aplasie avec mucite (NP) ou sans mucite (NE).

○ **Composition de la NP**

- 74% des centres déclaraient que la composition de la NP n'était pas identique pour tous les patients, elle était adaptée à l'âge (100% des centres) et au type de pathologie (39% des centres).

- 78% des centres utilisaient un mélange binaire associé à une perfusion de lipides en Y ; 56,5% utilisaient des NP personnalisées, et par ailleurs, 52% des centres avaient recours à un mélange ternaire ou un mélange binaire sans lipides.

- Concernant l'emploi des lipides, 50% des centres prescrivaient des SMOFlipid[®] (Soybean oil, Medium chain triglycerides, Olive oil, Fish oil, laboratoire Fresenius Kabi[®], Bad Homburg, Allemagne), 35% des Médialipide[®] (laboratoire B Braun Médical[®], Boulogne-Billancourt, France) et 15% d'autres émulsions lipidiques (non précisées en dehors de deux centres : Intralipid[®], Clinoléic[®]). Un centre utilisait les SMOFlipid[®] uniquement en cas d'atteinte hépatique associée type maladie veino-occlusive.

d) Dosages biologiques au cours d'une NP

Des dosages biologiques étaient réalisés au cours de la NP (figure 6).

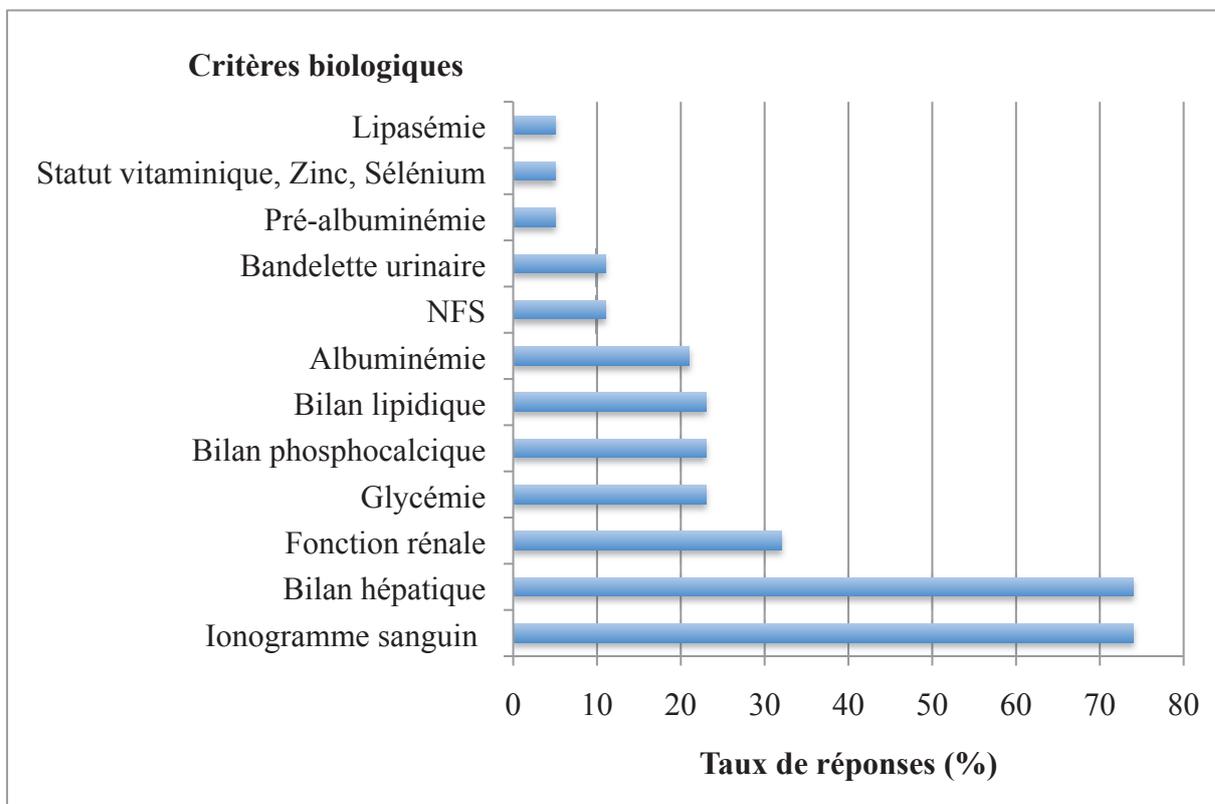


Figure 6. Critères biologiques dosés au cours d'une NP.

La majorité des centres réalisait un ionogramme sanguin et un bilan hépatique. Les dosages du zinc, sélénium et vitamines étaient réalisés pour une NP de longue durée. Un centre précisait que la prescription des bilans biologiques au cours d'une NP était gérée par l'équipe transversale de nutrition. Enfin, deux centres précisait qu'ils ne réalisaient pas de dosages biologiques spécifiques en dehors des bilans systématiques du patient.

e) Tolérance de la NP

Lors d'une NP, les centres déclaraient **l'arrêt de la perfusion en cours** dans les situations suivantes :

- Sepsis incontrôlé (100%),
- Défaillance multiviscérale (59%),
- Hypertriglycéridémie (50%),
- Thrombopénie sur sepsis (14%).

Par ailleurs, 17 centres sur 23 rapportaient l'existence d'**effets indésirables** en rapport avec la perfusion d'émulsions lipidiques :

- Cholestase (88%),
- Cytolyse hépatique (65%),
- Hypertriglycéridémie (47%),
- Hypersensibilité à un/des constituant(s) (6%),
- Pancréatite (6%),

f) Traçabilité et protocole de service

D'après notre enquête, la prise en charge nutritionnelle était systématiquement tracée dans le dossier médical dans 68% des centres. Seuls 14% d'entre eux n'avaient aucune traçabilité.

g) Protocole de service écrit au sein des centres de la SFCE

Dans notre enquête, 56,5% des centres bénéficiaient d'un protocole écrit de prise en charge nutritionnelle.

I.4. Discussion

L'évaluation de l'état nutritionnel et la prise en charge diététique dans les centres d'Onco-Hématologie pédiatrique en France sont hétérogènes et non codifiées. Il est pourtant reconnu que l'état nutritionnel de ces patients est un facteur important de morbi-mortalité avec un retentissement potentiel sur le long terme. Assurer des apports caloriques suffisants est indispensable à la survie de tout être humain, encore plus chez l'enfant en période de croissance et dans la situation particulière de catabolisme augmenté. Les traitements cytotoxiques, outre les effets secondaires bien connus tels que les nausées et vomissements, sont également anorexigènes et modifient le goût. Les menus disponibles lorsque l'enfant est hospitalisé sont souvent peu variés et peu appétissants. Assurer un apport calorique suffisant au travers d'une alimentation variée et équilibrée chez ces patients est un véritable challenge. A l'inverse, un certain nombre d'études mettent en évidence une augmentation du risque de syndrome métabolique chez les adultes traités dans l'enfance pour une leucémie [9].

L'évaluation du statut nutritionnel du patient peut être réalisée par des membres de l'équipe médicale ou paramédicale. Il semble important que cette évaluation soit régulière tout au long du parcours thérapeutique de l'enfant et même une fois le traitement terminé, avec des critères objectifs et reproductibles.

Dans une enquête réalisée en Inde auprès des médecins, diététiciens et infirmiers concernant les pratiques nutritionnelles d'enfants atteints de pathologies malignes, l'évaluation de l'état nutritionnel était réalisée systématiquement dans 50% des cas alors que 40% demandaient une évaluation diététique uniquement selon certains critères cliniques (non précisés). L'évaluation diététique était en majorité pratiquée par le diététicien (68%), par les médecins (28%) puis par les infirmiers et assistants sociaux. Soixante-quatre pour cent des participants avaient un diététicien régulièrement dans leur service et 6% de manière occasionnelle [10]. Bien que non comparable en terme de population, cette enquête confirme que le statut nutritionnel des patients concerne tous les professionnels de santé prenant en charge un patient en Onco-Hématologie pédiatrique. Il est surprenant de constater la fréquence du diététicien dans cette enquête, probablement liée à une nécessité plus prégnante dans une population plus défavorisée d'une intervention nutritionnelle.

Un peu moins d'un quart des centres français ayant répondu à l'enquête n'avaient aucun soutien diététique dans leur service.

Dans notre enquête, 87% des centres répondants demandaient systématiquement une évaluation du statut nutritionnel au diagnostic: 52% à l'initiative de l'équipe médicale, 30% à l'initiative de l'équipe paramédicale.

Dans une autre enquête, auprès de 125 centres participants, l'évaluation du statut nutritionnel était réalisée en majorité par le diététicien (88%), par le médecin (9%) et par l'infirmier (8%) [11]. Plusieurs barrières expliqueraient cette disparité de prise en charge : tout d'abord le manque de disponibilité des nutritionnistes, les réticences des familles, le manque de moyen financier puis le manque de disponibilité/formation des médecins et infirmiers [11].

Valla *et al.* ont réalisé un sondage auprès d'infirmiers de soins intensifs pédiatriques afin d'évaluer leurs connaissances et leurs pratiques en termes de prise en charge nutritionnelle des patients. Les résultats étaient hétérogènes : la majorité précisait que la prise en charge nutritionnelle était une priorité mais seuls 30% des patients bénéficiaient d'une consultation diététique. De plus, 49% des infirmiers se sentaient à l'aise avec le domaine nutritionnel. Les auteurs concluaient à un manque de recommandations en matière d'évaluation nutritionnelle et un manque de connaissances des infirmiers, et proposaient de mettre en place un programme éducatif relatif à la nutrition [12].

Murphy *et al.* retrouvaient les mêmes résultats et précisait que des outils d'évaluation de l'état nutritionnel étaient indispensables pour les infirmiers et médecins [13]. Au travers de la littérature, on observe donc une hétérogénéité dans les modalités de prise en charge diététique de ces patients. En raison du faible effectif de diététiciens affectés à l'Onco-Hématologie pédiatrique, sans doute par manque de moyens, il semble effectivement important de codifier l'évaluation nutritionnelle de ces patients tant en terme d'outils pertinents qu'en terme de timing de cette évaluation.

Devant l'absence de gold standard concernant les modalités d'évaluation du statut nutritionnel, et le manque de diététicien, Sermet-Gaudelus *et al.* ont proposé d'utiliser **un score pédiatrique simple** permettant d'identifier les enfants à risque de dénutrition afin de cibler les consultations diététiques [5]. Ce score appelé SNRP (score nutritionnel de risque pédiatrique) est basé sur les apports journaliers oraux, les signes digestifs (vomissements, diarrhées), la douleur et le type de maladie (*annexe 2*). Facile d'utilisation, il pourrait être utilisé par les médecins et/ou les infirmiers du service pour dépister les patients à risque et les orienter vers une prise en charge optimale. Les patients atteints d'une pathologie avancée ou agressive, présentant une dénutrition sévère sont souvent facilement repérés et automatiquement adressés en consultation diététique.

L'évaluation du risque de dénutrition est plus difficile pour les patients ayant une atteinte « modérée ». Pour ces derniers, ce score serait davantage utile. Malgré de nombreuses études sur les marqueurs biologiques de dénutrition chez l'enfant, aucun paramètre plasmatique n'est réellement pertinent du fait d'une altération possible par différents facteurs : fièvre, infection, déséquilibre du secteur hydrique, inflammation liée à la tumeur [14–16].

Concernant l'**albuminémie**, Meritt *et al.* ont montré une diminution de son taux chez des patients atteints de cancer sans corrélation avec les mesures anthropométriques [17]. Par ailleurs, une hypoalbuminémie était souvent corrélée à un état fébrile. Une étude plus récente de Grippa *et al.* a cherché à évaluer l'impact du statut nutritionnel sur la durée de ventilation mécanique chez des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique [18]. L'albuminémie (et pré-albuminémie) n'avaient pas d'incidence sur la durée de ventilation mécanique. Une revue systématique sur 16 études a également montré qu'une hypoalbuminémie était associée à une durée d'hospitalisation prolongée, à une augmentation des incidences d'infections en post-opératoire ainsi que de la mortalité, contrairement à la pré-albuminémie [16].

Concernant la **pré-albuminémie**, elle possède deux avantages : une demi-vie courte et une bonne sensibilité. Elle est donc souvent utilisée pour évaluer le statut nutritionnel chez l'adulte. Chez l'enfant, son dosage est moins fréquent peut-être à cause d'une production physiologique des protéines hépatiques différentes de l'adulte [19]. Yu *et al.* expliquaient que le dosage de la pré-albuminémie pouvait être intéressant uniquement pour dépister les patients ayant une dénutrition légère que les mesures anthropométriques ne mettaient pas en évidence [20].

Concernant l'**IGF1**, son taux serait abaissé chez les patients dénutris et pourrait être un bon marqueur de dénutrition (sensibilité de 64%, spécificité de 71%) [14].

Concernant les **micronutriments**, peu d'études s'y sont intéressées dans la population pédiatrique. Galloway *et al.* ont montré que le **cuivre** et le **zinc** influaient sur le devenir des enfants hospitalisés dans un état critique [21]. Cependant, il ne faut pas considérer leur dosage comme un outil précis d'évaluation du statut nutritionnel chez des enfants en réanimation. Chez l'adulte, le **sélénium** a été largement étudié. L'inflammation diminuerait le taux de sélénium [22]. Plusieurs études ont montré qu'une supplémentation de sélénium diminuerait le taux de mortalité chez des adultes hospitalisés dans un état critique [23]. Leite *et al.* retrouvaient des résultats similaires chez des enfants en soins intensifs [24]. Les vitamines **B9** et **B12** sont nécessaires à l'hématopoïèse et au fonctionnement du système nerveux. Elles ont été dosées chez des enfants suivis pour leucémie aiguë présentant ou non une neuropathie induite par la Vincristine mais aucun résultat significatif a été mis en évidence [25].

Cependant, Tandon *et al.* ont montré une association significative entre un taux bas de vitamines B9 et B12 et une toxicité fatale lors de l'induction de la chimiothérapie chez des enfants ayant une leucémie aiguë [26].

L'**homocystéinémie** pourrait être un marqueur de malignité, son dosage serait bas chez des enfants atteints de tumeurs malignes avant traitement et s'abaisserait davantage durant le traitement [27].

Une étude s'est intéressée au dosage de la **créatininémie**. Elle se trouve quasi exclusivement dans les muscles squelettiques et serait le reflet de la masse maigre corporelle. Ainsi, si la fonction rénale est préservée, la créatininémie pourrait être également dosée pour évaluer l'état nutritionnel, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour valider ces données [28].

En conclusion, chez l'enfant, le statut nutritionnel devrait être évalué en première intention sur la clinique. Pour dépister une dénutrition légère à modérée, le dosage de la pré-albuminémie (en association avec les mesures anthropométriques) semble aujourd'hui le plus pertinent.

Le soutien nutritionnel (CNO, NE, NP) est largement utilisé dans les centres de la SFCE même s'il n'existe pas de protocole écrit dans un peu moins de la moitié des centres.

Il est maintenant admis que la voie entérale, plus physiologique que la NP, doit être utilisée en première intention.

La NE présenterait plusieurs avantages par rapport à la NP :

- moins de risque infectieux,
- maintien de l'intégrité de la muqueuse digestive,
- préservation de la fonction hépatique,
- avantage financier [29–31].

La NE peut également être envisagée à la place d'une NP chez des patients en conditionnement de greffe de cellules souches hématopoïétiques [29,32,33].

La NP est utilisée lorsque la voie entérale n'est pas envisageable ou lorsque la voie digestive couvre moins de 50% des besoins nutritionnels pendant au moins 5 jours [34].

Il existe plusieurs émulsions lipidiques ayant des compositions différentes (*tableau 1*).

La dernière autorisée sur le marché est le SMOFlipid[®].

Type d'émulsions lipidiques	
1960	Intralipid[®] 20% : huile de soja, concentration importante en acides gras (AG) polyinsaturés à longues chaînes.
1989	Médialipide[®] 20% : triglycérides à chaînes moyenne TCM, huile de soja
1998	Huile de poisson
2000	Lipides structurés : TCM, à chaînes longues TCL
2008	SMOFlipid[®] 200mg/ml : 4 sources d'acides gras dont des oméga 3, enrichis en vitamine E

Tableau 1. Présentation des différentes émulsions lipidiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment cités dans cette enquête sont la cholestase, la cytolysse hépatique, l'hypertriglycéridémie. Les participants n'ont pas précisé les produits en cause ni les conditions cliniques du patient. Parmi les complications de la NP, celles d'origine hépatobiliaires restent effectivement une complication fréquente en NP de longue durée [35]. Parmi les autres complications potentielles, on peut citer le sepsis sur cathéter central et des anomalies métaboliques [36]. Chez des patients présentant des anomalies hépatiques, plusieurs facteurs ont été mis en cause dont l'utilisation d'émulsions lipidiques riches en acides gras (AG) oméga 6 avec une posologie > 1g/kg/jour, qui seraient immunosuppresseurs et pro-inflammatoires [36].

Lorsque l'on interroge les centres concernant le type d'émulsions lipidiques utilisé, on constate que les SMOFlipid[®] sont prescrits par la moitié des centres. Une étude randomisée en double aveugle, sur une population d'adultes bénéficiant d'une NP au long cours (4 semaines), a confirmé la bonne tolérance des SMOFlipid[®] versus émulsion standard à base d'huile de soja seule. En effet, ils seraient hépatoprotecteurs (diminution des transaminases et de la bilirubinémie), entraîneraient une meilleure tolérance lipidique, et auraient une action anti-oxydante [37]. Une seule étude a présenté les avantages de l'utilisation de cette émulsion lipidique en Onco-Hématologie pédiatrique. Il s'agit d'une étude rétrospective sur une cohorte de 30 patients recevant une NP de courte durée (14 jours), contenant soit des SMOFlipid[®] soit une émulsion standard à base d'huile de soja. Aucun patient n'a développé de cholestase dans le cadre d'une NP de courte durée [38].

Concernant la **tolérance lipidique**, les émulsions lipidiques standards à base d'huile de soja, riches en AG poly-insaturés et surtout en acide linoléique étaient moins bien tolérées sur le plan lipidique [39]. Actuellement, les émulsions lipidiques ont un ratio oméga 6/oméga 3 (ratio 2,5:1), et contiennent également des AG à chaînes moyennes et de l'huile d'olive (riches en AG mono-insaturés). Les AG à chaînes moyennes sont rapidement éliminés de la circulation sanguine (par rapport aux triglycérides à longues chaînes), sont moins sensibles aux peroxydations lipidiques et ne s'accumulent pas dans le foie [39,40]. Par conséquent, les SMOFlipid[®] de par leur composition, seraient mieux tolérés que les émulsions standards à base d'huile de soja [41,42].

Le **sepsis** lors d'une NP est une complication largement décrite ; Yeung *et al.* retrouvaient 15% de sepsis sur 378 enfants avec une mortalité de 12,5% [43]. La morbi-mortalité, non négligeable, nécessite une surveillance étroite des patients sous NP. Les facteurs de risque associés sont la prématurité, le faible poids de naissance, un âge < 3 mois, une NP de longue durée et une voie veineuse centrale [43,44].

I.3. Conclusion

Cette enquête, réalisée au sein des équipes d'Onco-Hématologie pédiatrique, souligne l'hétérogénéité de prise en charge nutritionnelle de ces patients.

La prise en charge nutritionnelle en Onco-Hématologie pédiatrique ne fait pas l'objet de recommandations officielles en France. Tous les centres de la SFCE n'ont pas un protocole écrit dans leur service. Idéalement, des diététiciens devraient être affectés dans les services d'Onco-Hématologie pédiatrique à temps plein. Ils pourraient alors mettre en place des supports nutritionnels sans passer par l'avis du médecin. De même, les infirmiers pourraient également être acteurs de la prise en charge diététique des enfants après avoir suivi une formation adaptée. Il serait également intéressant de sensibiliser davantage les familles sur le versant nutritionnel par l'intermédiaire de consultations dédiées par le diététicien, ou d'outils plus innovants. De nos jours, la nutrition entérale est dorénavant prescrite en première intention dans les services, avec une morbidité moindre que la NP. Les SMOFlipid® sont de plus en plus utilisés, mais leurs bénéfices, comparés à d'autres émulsions lipidiques à base d'huile de soja sont encore à prouver chez des patients suivis en Onco-Hématologie pédiatrique.

Le dosage de marqueurs biologiques semblerait avoir un intérêt limité. En pratique, le dosage de la pré-albuminémie serait intéressant pour dépister une dénutrition légère à modérée. La supplémentation de nutriments apparaît justifiée dans des cas de dénutrition sévère après confirmation qu'une supplémentation est nécessaire. Des études en pharmanutrition sont attendues dans la population d'enfants malades afin de déterminer la prévalence et le lien entre un dosage abaissé de micronutriments et l'évolution de ces patients.

L'ensemble de ces constatations souligne les efforts à poursuivre dans ce domaine pour essayer d'uniformiser nos pratiques, et permettre ainsi une prise en charge nutritionnelle optimale et ciblée des patients.

II. Prise en charge nutritionnelle en Onco-Hématologie pédiatrique du CHU de Nice

II.1. Introduction

La dénutrition peut être présente dès le diagnostic ou apparaître secondairement au cours des traitements cytotoxiques plus ou moins agressifs et anorexigènes. Pour rappels, dans les hémopathies, la prévalence de la dénutrition est, au diagnostic, inférieure à 10% et peut atteindre plus de 50% dans les tumeurs solides, en particulier dans les neuroblastomes métastatiques. Cette prévalence augmente durant le traitement.

Dans la littérature, l'état nutritionnel est évalué par l'intermédiaire de différents paramètres anthropométriques : poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), courbe de croissance staturo-pondérale. Pour les nourrissons, le rapport périmètre brachial / périmètre crânien (PB/PC) peut être utilisé. Les indices de Waterlow sont définis par le rapport du poids actuel / poids attendu pour la taille x 100 (RPPAT), et par le rapport de la taille / taille attendue pour l'âge x 100 (RTTA), exprimé en %. Enfin, connaître les apports oraux journaliers est également un élément important pour apprécier le statut nutritionnel du patient [3,31,45].

Les protocoles de prise en charge nutritionnelle varient en fonction des services. Nous avons souhaité, au sein du service d'Onco-Hématologie pédiatrique, estimer la prévalence de la dénutrition au diagnostic et évaluer les modalités et surtout l'impact de la prise en charge nutritionnelle. Le but était d'observer nos points forts ainsi que nos points « faibles », de tenter d'améliorer nos pratiques, et de trouver des solutions afin d'optimiser la prise en charge nutritionnelle des patients.

II.2. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au sein du service d'Onco-Hématologie pédiatrique de l'hôpital l'Archet 2 à Nice, de 2012 à 2014. Tous les patients suivis dans l'unité et en première ligne de traitement, ont été inclus.

L'état nutritionnel à l'admission a été évalué par différents paramètres :

- Poids, taille, indice de masse corporelle (IMC) défini par le rapport Poids (kg) / Taille² (m), reportés sur des courbes de corpulence (*annexe 3*).
- Indices de Waterlow (RPPAT, RTTA), calculés à l'aide de courbes staturo-pondérales (*annexe 2*).

Le statut nutritionnel est interprété via les critères de Waterlow :

- La dénutrition est **sévère** si $RPPAT < 80\%$, **modérée** si $80 \leq RPPAT < 90\%$; état nutritionnel **normal** si $90\% \leq RPPAT < 110\%$; **surpoids** si $110\% \leq RPPAT < 120\%$; **obésité** si $120\% \leq RPPAT \leq 140\%$; **obésité morbide** si $RPPAT > 140\%$. Ce dernier reflète une dénutrition aiguë.
- L'état nutritionnel est **normal** si $RTTA > 95\%$. Il existe un retard de croissance **léger** si $90\% < RTTA \leq 95\%$; **modéré** si $85\% < RTTA \leq 90\%$; **sévère** si $RTTA < 85\%$. Ce dernier reflète une dénutrition chronique.

De même, la dénutrition est sévère si :

- L'IMC est **< 3^{ème} percentile** (à l'opposé de l'obésité si $IMC > 97^{ème} percentile$).
- La vitesse de perte de poids est **> 5%** en moins d'un mois, **> 7,5%** en moins de 3 mois et **> 10%** en moins de 6 mois.

L'évolution de l'état nutritionnel est évaluée au diagnostic (temps 0 = t_0), puis à 1 mois, 3 mois, 6 mois, à la fin du traitement intensif et un an après la fin du traitement intensif.

II.3. Statistiques

Les données ont été retranscrites au sein d'un tableur Microsoft Excel[®] (Microsoft Corporation, Washington, USA). La base de données a été analysée statistiquement grâce au logiciel R (R Core Team[®] (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et leur médiane, et leur dispersion a été évaluée par l'écart-type. Les variables qualitatives ont été décrites par leur fréquence. Pour comparer deux moyennes, le test utilisé était un test t de Student bilatéral avec un risque de première espèce défini à 5%. Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées grâce au test du Khi2 au seuil de 5%. Le test exact de Fisher a été utilisé lorsque les conditions d'application du test du Khi2 n'étaient pas remplies. Une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification (p) était inférieur à 0.05 (risque $\alpha=5\%$). Lorsque plus de 2 moyennes étaient à comparer, nous avons effectué une analyse de variance (ANOVA). Les tables d'analyse de variance sont de type III. En l'absence de groupe contrôle, tous les paramètres estimés dans les tests post hoc en cas d'effet significatif le sont deux à deux.

Les patients ont été divisés en **2 groupes** :

- Dénutri (RPPAT < 90%)
- Non dénutri (RPPAT ≥ 90%)

II.4. Résultats

a) Description de l'échantillon de la population étudiée

Au total, 101 sur 108 patients ont été analysés soit 40 filles et 61 garçons, avec un âge médian de 5,3 ans [0,11-17,78]. Sept patients (6,5%) ont été exclus : 4 pour manque de données, 1 pour cause de déménagement dans une autre région, 1 dossier non trouvé et 1 patiente ayant présenté un nanisme dans un contexte de syndrome génétique.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le *tableau 2*.

Caractéristiques	n = 101
Filles	41 (40%)
Garçons	60 (60%)
Âge au diagnostic	
< 5 ans	48 (47%)
≥ 5 < 10 ans	20 (20%)
≥ 10 < 15 ans	15 (15%)
≥ 15 ans	18 (18%)
Hémopathies	47 (47%)
Leucémies	33 (33%)
Lymphomes	14 (14%)
Tumeurs solides	54 (53%)
Tumeurs cérébrales	16 (16%)
Neuroblastomes	10 (10%)
Tumeurs osseuses	5 (5%)
Rhabdomyosarcomes	3 (3%)
Néphroblastomes	3 (3%)
Autres	17 (17%)
Chimiothérapie	
Oui	94 (93%)
Non	7 (7%)
Durée chimiothérapie	
< 6 mois	35 (35%)
> 6 mois	66 (65%)
Chirurgie (hors biopsie)	
Oui	49 (49%)
Non	52 (51%)
Radiothérapie	
Oui	26 (26%)
Non	75 (74%)
Corticothérapie	
Oui	56 (55%)
Non	45 (45%)
Autogreffe de CSH	
Oui	10 (10%)
Non	91 (90%)
Allogreffe de CSH	
Oui	7 (7%)
Non	94 (93%)
Rechute	
Oui	24 (24%)
Non	77 (76%)
Décès	
Oui	13 (13%)
Non	88 (87%)

Tableau 2. Caractéristiques des patients. CSH : cellules souches hématopoïétiques.

b) Evaluation du statut nutritionnel à t₀

Dans notre étude, la prévalence de la dénutrition était de **18%** et correspondait majoritairement à une dénutrition aiguë (RPPAT < 90%). Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes de pathologies (17% groupe hémopathies et 18,5% groupe tumeurs solides, p = 0,98). Cinq patients soit 5% de l'échantillon avaient une dénutrition chronique c'est-à-dire un retard de croissance défini par un RTTA < 95%.

Vingt enfants (20%) étaient en surpoids ou obèses (10 en surpoids, 8 obèses, 2 avec une obésité morbide) et 63 patients (62%) avaient un état nutritionnel normal.

Les indices de Waterlow à t₀ sont décrits dans le *tableau 3*.

Caractéristiques	n = 101	Moyenne (%) +/- ET
RPPAT à t ₀		101 +/- 16
Dénutrition sévère	5 (5%)	
Dénutrition modérée	13 (13%)	
Normal	63 (62%)	
Surpoids	10 (10%)	
Obésité	8 (8%)	
Obésité morbide	2 (2%)	
RTTA à t ₀		102 +/- 5
Retard de croissance	5 (5%)	
Pas de retard de croissance	96 (95%)	

Tableau 3. Indices de Waterlow mesurés à t₀ dans notre échantillon de population étudié.
ET : écart-type.

c) Modalités de la prise en charge nutritionnelle à t₀

Elles sont décrites dans le *tableau 4*.

Consultation diététique à t ₀	101
Oui	67 (66%)
Non	34 (34%)
Courbe de croissance	101
Oui	54 (53%)
Non	47 (47%)
CNO	101
Oui	46 (46%)
Non	55 (54%)
NE	101
Oui	32 (32%)
Non	69 (68%)
NP	101
Oui	36 (36%)
Non	65 (64%)

Tableau 4. Modalités de prise en charge nutritionnelle dans l'échantillon de population étudié.

d) Evolution du poids et de l'IMC par rapport à t₀

- A 1 mois, il existait une perte de poids en moyenne de - 0,6 kg +/- 2,6. A 3 mois, le gain pondéral était en moyenne de + 0,42 kg +/- 3,61. A 6 mois, il existait un gain pondérale de + 1,95 kg +/- 5,01. En fin de traitement intensif et un an après la fin du traitement, le gain pondéral était respectivement de + 2 kg +/- 5,5 et + 4,93 kg +/- 5,16. Tous ces résultats n'étaient pas significatifs.
- Onze patients soit 11% de l'échantillon avaient un IMC < 3^{ème} percentile à t₀ (soit une dénutrition sévère). A la fin du traitement (n=90), 13 patients (14%) avaient un IMC > 97^{ème} percentile à la fin du traitement (obésité). Un an après la fin du traitement (n=82), 5 patients soit 6% avaient un IMC < 3^{ème} percentile et 15 enfants (18%) avaient un IMC > 97^{ème} percentile.

- L'évolution de l'IMC et du poids au cours du temps est décrit dans la *figure 7*.

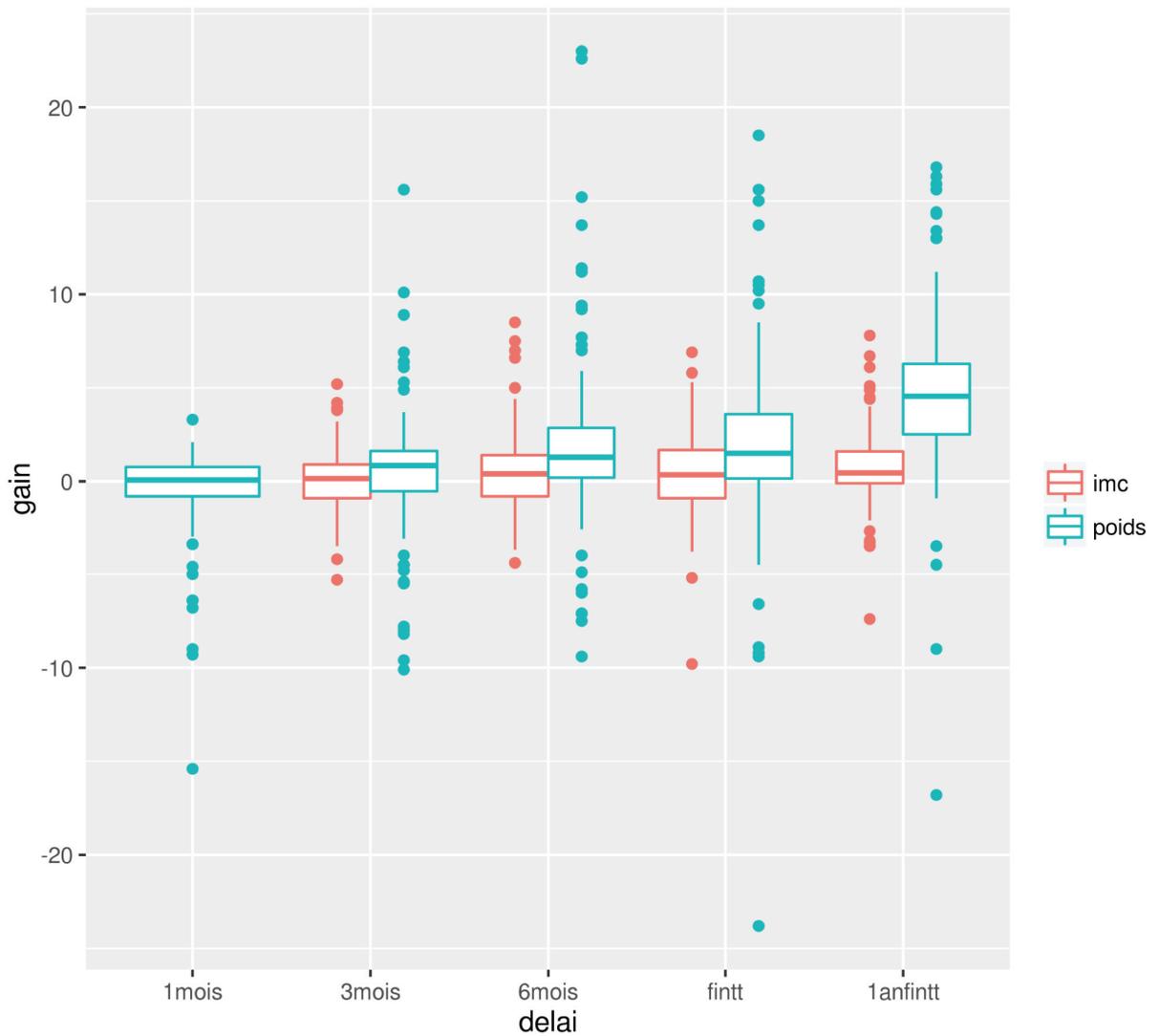


Figure 7. Evolution du poids et de l'IMC au cours du temps.

- L'évolution du poids et de l'IMC en fonction du type de pathologie (hémopathie versus tumeur solide) a également été analysée (*figure 8*).

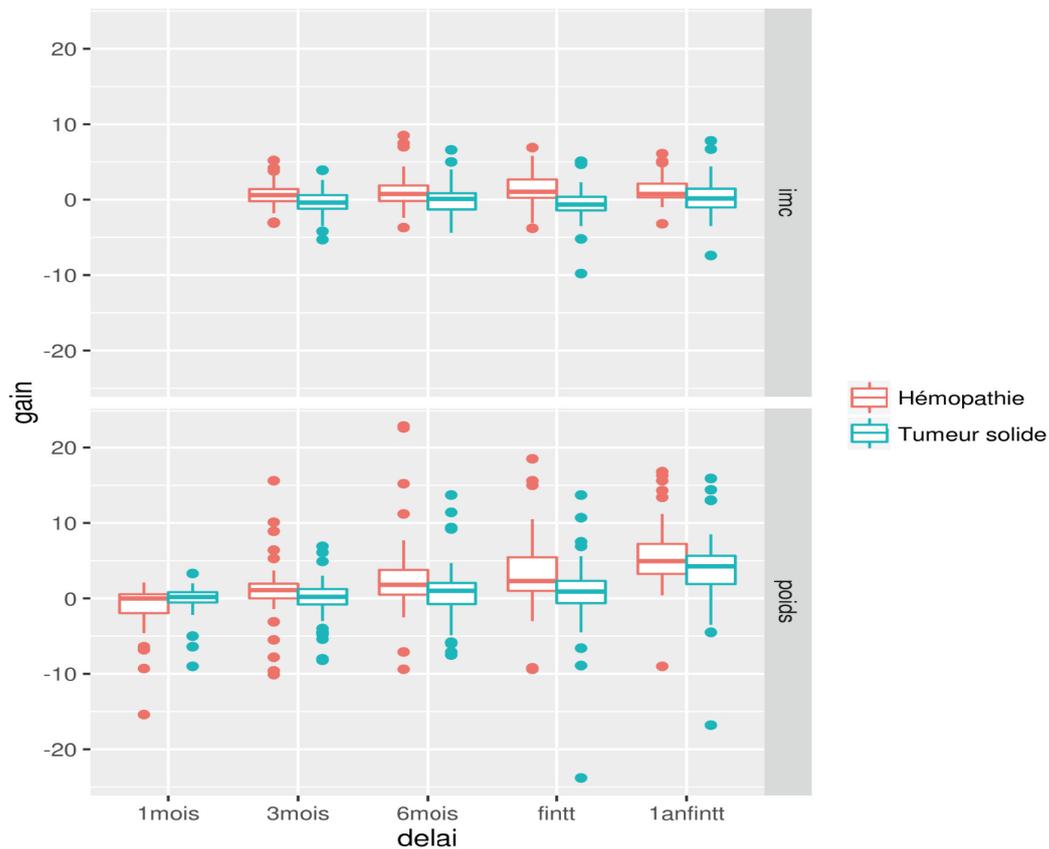


Figure 8. Evolution du poids et de l'IMC au cours du temps en fonction du type de pathologie.

Parmi les 18 patients dénutris à t_0 , on comptait principalement 33,8% d'hémopathies ; 16,7% de tumeurs cérébrales ; 11,1% de tumeurs osseuses, neuroblastomes et lymphomes ; 5,6% de rhabdomyosarcome (et 0% de néphroblastomes), $p=0,62$.

e) Vitesse de perte de poids

Dans notre échantillon, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative en terme de vitesse de perte de poids quel que soit le délai à 1 mois ($p = 0,65$), 3 mois ($p = 0,32$), et 6 mois ($p = 0,05$, p ajusté = 0,13) (tableau 5).

Perte de poids > 5% à 1 mois	Non	Oui
Dénutri	16 (88,9%)	2 (11,1%)
Non dénutri	68 (82,9%)	14 (17,1%)
P = 0,53		

Perte de poids > 7,5% à 3 mois	Non	Oui
Dénutri	16 (88,9%)	2 (11,1%)
Non dénutri	71 (86,6%)	11 (13,4%)
P = 0,79		

Perte de poids > 10% à 6 mois	Non	Oui
Dénutri	16 (88,9%)	2 (11,1%)
Non dénutri	73 (92,4%)	6 (7,6%)
P = 0,62		

Tableau 5. Evolution de la vitesse pondérale dans l'échantillon « dénutrie à t₀ ».

f) Evolution du RPPAT

A la fin du traitement intensif (n=90), 20 patients soit 22% restaient dénutris malgré la prise en charge nutritionnelle, 23 patients (25%) étaient en surpoids ou obèses (8 en surpoids, 12 présentant une obésité modérée à sévère, et 3 ayant une obésité morbide). Un an après la fin du traitement intensif (n=82), 7 patients soit 8,5% restaient dénutris à distance de l'arrêt de tout traitement agressif, et 27 patients (33%) étaient en surpoids ou obèses (14 en surpoids, 8 présentant une obésité modérée à sévère, et 5 ayant une obésité morbide) versus 20% au diagnostic.

g) Analyse de la population « dénutrie à t₀ » (soit RPPAT < 90%)

○ **Facteurs prédictifs**

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative en terme de :

- Sexe, p = 0,37
- Type de tumeur (tumeur solide versus hémopathie), p = 0,67
- Durée de la chimiothérapie, p = 0,50
- Type de traitement (chimiothérapie p = 0,80 ; chirurgie p = 0,70 ; radiothérapie p = 0,83 ; corticothérapie p = 0,99)
- Rapport RTTA, p = 0,18
- Support nutritionnel type NP, p = 0,16. Cependant, la NP a permis un gain pondéral à 3 mois entre ceux qui ont eu et pas eu de NP, + 1,96kg IC [0,51-3,41], p = 0,01
- Rechute, p = 0,87
- Décès, p = 0,19.

○ **Evolution de la vitesse de perte de poids et de l'IMC**

Dans cette étude, il n'y avait pas de différence significative concernant la vitesse de perte de poids à 1, 3 et 6 mois. Cependant, on observe qu'à 1 mois, 16 enfants présentaient une perte de poids > 5% (dont 14 qui n'étaient pas initialement dénutris) ; 13 enfants présentaient une perte de poids > 7.5% à 3 mois (dont 11 qui n'étaient pas dénutris à t₀) et, 8 enfants avaient une perte de poids > 10% à 6 mois (dont 6 qui n'étaient pas dénutris au diagnostic).

Concernant l'IMC, une différence significative a été mise en évidence entre les groupes dénutri à t₀ et non dénutri à t₀ :

- IMC à 3 mois : + 3,56 IC [1,82-5,29], p = 0,00
- IMC à 6 mois : + 3,80 IC [1,80-5,80], p = 0,00
- IMC fin de traitement intensif : + 3,07 IC [1,22-4,91], p = 0,00
- IMC un an après fin traitement intensif : + 2,73 IC [0,76-4,69], p = 0,01.

○ **Impact de la prise en charge nutritionnelle**

- **Sur 101 patients**, 32 d'entre eux (32%) ont eu besoin d'une NE et 36 patients (36%) ont eu besoin d'une NP (patients tous confondus).
- Parmi les **patients ayant bénéficié d'une NE** (n=32), 13 patients (41%) étaient dénutris à t_0 (p=0,00). Quarante-sept pour cent ont eu une NE exclusive et 53% des patients ayant eu une NE ont également eu une NP (p=0,00). En fin de traitement intensif (n=30), 9 patients (30%) étaient dénutris (p=0,04). Un an après la fin du traitement intensif (n=26), 5 patients (19%) restaient dénutris un an après la fin du traitement intensif (0,05).
- **Parmi les 36 patients ayant eu une NP**, 47% ont eu une NP exclusive (p=0,00).
- **Parmi les patients ayant eu une autogreffe** (n=10), 60% ont bénéficié d'une NE, p = 0,04 et 70% ont eu une NP, p=0,02.
- Concernant la population **dénutrie à t_0** (n=18), 5 patients (7,2%) des patients n'avaient pas eu de NE (p = 0,00). En fin de traitement intensif (n=17) et un an après la fin du traitement intensif (n=15), respectivement 6 patients (35%) et 10 patients (67%) n'étaient plus dénutris (p = 0,00).
- Concernant la population **non dénutrie à t_0** : en fin de traitement intensif (n=73) et un an post traitement intensif (n=6), respectivement 9 (12%) et 2 patients (3%) devenaient dénutris (p = 0,00).

h) Analyse de l'échantillon en fonction du sexe

- A t_0 , 9 garçons et 9 filles avaient un RPPAT inférieur à 90% (p = 0,22).
- En fin de traitement intensif, 3 garçons avaient un RPPAT inférieur à 80% versus 0 filles (p=0,02).
- Parmi les 13 décès soit 12,8% de la population étudiée, on comptait 9 filles (69,2%) et 4 garçons (30,8%), p = 0,02.

i) Analyse de l'échantillon en fonction du type de pathologie

Deux groupes ont été comparés, hémopathies (leucémies, lymphomes) versus tumeurs solides (tumeurs cérébrales, neuroblastomes, néphroblastomes, rhabdomyosarcomes, tumeurs osseuses, autres) :

- La **durée de la chimiothérapie** était inférieure à 6 mois dans 74,3% des tumeurs solides versus 25,7% pour les hémopathies, $p = 0,00$.
- La **consultation diététique** au diagnostic n'a pas été réalisée dans 70,6% des tumeurs solides versus 29,4% des hémopathies, $p = 0,01$. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant l'utilisation de la courbe de croissance ($p = 0,25$).
- Il existait une différence significative en fin de traitement avec un **RPPAT** plus avantageux dans le groupe hémopathie + 0,10 IC [0,03-0,17], $p = 0,01$. Cependant, aucune différence significative n'était observée concernant la mesure du RPPAT à t_0 , et un an après la fin du traitement intensif entre les 2 groupes (*tableau 6*).

RPPAT t_0	< 80%	80 ≤ et < 90%	≥ 90%
Hémopathies	3 (42,9%)	5 (45,5%)	39 (47%)
Tumeur solides	4 (57,1%)	6 (54,5%)	44 (53%)
$p = 0,98$			

RPPAT un après fin traitement	< 80%	≤ 80 et < 90%	≥ 90%
Hémopathies	0 (0%)	4 (66,7%)	38 (50,7%)
Tumeur solides	1 (100%)	2 (33,3%)	37 (49,3%)
$p = 0,44$			

Tableau 6. RPPAT à t_0 , et un an après fin de traitement.

- A 6 mois et à la fin du traitement, il existait une différence significative en terme de **gain pondéral** en faveur des hémopathies + 2kg IC [0,04-4,02], p = 0,05 et + 2,8kg IC [0,56-5,04], p = 0,01. Un an après la fin du traitement, la prise pondérale était comparable dans les 2 groupes (1,97kg IC [0,26-4,21], p = 0,08 mais l'IMC était significativement plus important dans le groupe hémopathie (+ 1,05 IC [0,03-2,08], p = 0,04).
- L'analyse de l'IMC en fin de traitement montrait un **taux d'obésité** plus important dans le groupe hémopathie (23,9%) que le groupe tumeur solide (4,5%), p = 0,03. A un an post traitement, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (p = 0,90).
- Concernant la prise en charge thérapeutique, 81,5% des tumeurs solides bénéficiaient d'une **chirurgie** versus 10,6% des hémopathies (p = 0,00). 80,4% des hémopathies recevaient une **corticothérapie** versus 19,6% des tumeurs solides (p = 0,00). Dans notre population, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant la chimiothérapie et la radiothérapie (p = 0,08 et p = 0,06).
- Concernant la prise en charge nutritionnelle, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes (*tableau 7*).

	CNO	NE	NP
Hémopathie	47,8%	43,8%	47,2%
Tumeur solide	52,2%	56,2%	52,8%
Probabilité critique (p)	0,81	0,70	0,92

Tableau 7. Prise en charge nutritionnelle.

- Par ailleurs, il n'existait pas de différence significative en terme de **décès** et de **rechute** entre les 2 groupes (respectivement p = 0,07 avec p ajusté = 0,13 et p = 0,14).

II.3. Discussion

Dans les pays développés, la dénutrition par carence primitive d'apports est rare chez l'enfant (séviçes, régimes inadaptés...). Elle fait le plus souvent suite à une complication d'une pathologie, aiguë ou chronique, augmentant les besoins protéiques et énergétiques (inflammation, hypercatabolisme...) et réduisant les apports (anorexie, intolérance alimentaire...) [46].

Chez l'enfant hospitalisé, la prévalence de la dénutrition se situe entre 15 et 20% [5].

Dans la littérature, la prévalence de la dénutrition à l'admission d'un patient en Onco-Hématologie se situe entre 8 et 60% [7,8] et concerne majoritairement une dénutrition aiguë.

Dans notre étude, 18% des enfants étaient dénutris au moment du diagnostic, 2% de l'échantillon présentaient une obésité morbide.

Les paramètres cliniques évaluant le statut nutritionnel sont variés et présentent quelques limites. Les **mesures anthropométriques** telles que le poids, la taille (et l'IMC) peuvent être mésestimées dans certaines pathologies : dans les tumeurs solides, si la masse tumorale est volumineuse, alors le poids sera faussement plus important et peut ainsi entraîner un biais dans l'évaluation de l'état nutritionnel du patient [45]. Les **indices de Waterlow** restent la meilleure méthode d'évaluation du statut nutritionnel d'enfants ayant une pathologie maligne [47]. Cependant, ils ne sont pas adaptés pour les patients en surpoids ou obèses. En effet, ces derniers pourraient être dénutris malgré un IMC > 97^{ème} percentile et/ou RPPAT > 90%. Il faudrait alors prendre en compte l'éventuelle perte de poids au diagnostic qui pourrait être significative, et parfois difficile à objectiver (connaissance du poids avant le début des symptômes). Nous n'avons malheureusement pas recensé cette donnée durant notre étude. Par ailleurs, les patients de très petite taille pour leur âge mais ayant un poids normal, sont dits dénutris sévères à tort en mesurant le RTTA. Il serait ainsi plus adapté d'analyser le RPPAT et RTTA séparément [45,47]. Dans notre étude, un patient a été exclu en raison de sa petite taille liée à une pathologie génétique pour éviter ce biais. Le **rapport PB/PC** est recommandé chez les enfants entre 4 mois et 4 ans [6], mais il n'a pas pu être utilisé dans cette étude car ces paramètres n'ont pas été mesurés initialement.

Concernant la **vitesse de perte de poids** : dans notre étude, les patients n'ont pas présenté une perte de poids significative à 1, 3, 6 mois et fin du traitement. Martin *et al.* se sont également intéressés à la perte de poids majeure au cours du traitement (2% en 1 semaine, 5% en 1 mois, 7,5% en 3 mois et 10% en 6 mois) ; 18,6% présentaient une perte de poids majeure mais ils n'ont pas trouvé de différence significative entre les enfants non dénutris et dénutris modérés à t_0 . Dans la littérature, une perte de poids majeure est un facteur prédictif de morbi-mortalité notamment dans les tumeurs solides [4,48].

Les facteurs prédictifs potentiels de dénutrition ne sont pas clairement mis en évidence dans notre échantillon. La **prise en charge diététique au diagnostic** ou ciblée selon le type de pathologie semble une évidence même si notre étude n'a pas montré de différence significative entre les patients pris en charge à t_0 ou non. Dans notre étude, 66% des enfants ont eu une consultation diététique au diagnostic versus 54% dans la littérature [11]. Parmi les 34% de patients n'ayant pas eu de consultation diététique au diagnostic dans notre service, on peut penser qu'ils n'ont effectivement pas bénéficié d'une consultation à t_0 ou que la traçabilité de prise en charge diététique dans le dossier médical n'a pas été assez rigoureuse. Le devenir des patients dénutris ne semble pas être lié à une mortalité plus importante dans notre étude mais cette interprétation est limitée compte tenu du faible nombre de décès dans notre échantillon (13 décès sur 101 patients analysés). Une étude menée sur 18 enfants atteints d'un neuroblastome métastatique, a montré que des patients dénutris présentaient davantage de rechute ou décès dans l'année [49]. Loeffen *et al.* ont montré qu'une dénutrition à t_0 chez des patients atteints de cancer diminuait de manière significative leur taux de survie [50]. D'autres études n'ont pas retrouvé de lien entre la dénutrition et la rechute [3,51]. Dans notre étude, le **type de traitement** n'influencerait pas l'évolution du statut nutritionnel, que ce soit la chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie, allogreffe ou autogreffe. Pourtant, dans la littérature, les chimiothérapies hautes doses notamment dans les tumeurs solides seraient responsable de dénutrition modérée à sévère [3,52,53]. Dans notre étude, seuls 17 patients sur 101 inclus ont eu une allo ou autogreffe ce qui peut expliquer l'absence d'effet significatif sur l'état nutritionnel dans notre échantillon.

Le **type de tumeur** n'apparaît pas comme un facteur prédictif de dénutrition mais on constate cependant que le groupe hémopathie prend davantage de poids au cours du traitement, fin de traitement et un an après la fin du traitement comparé au groupe tumeur solide. L'IMC reste cependant stable entre les 2 groupes, possiblement lié au fait que les enfants grandissent. Dans la littérature, le type de tumeur notamment les tumeurs solides (sarcome d'Ewing, neuroblastome métastatique..) apparaissent comme un facteur prédictif de dénutrition [3,15,52]. La dénutrition est en effet liée au type de tumeur, à l'intensité du traitement (chimiothérapie, radiothérapie ORL ou abdominale), à l'augmentation des besoins journaliers et à un catabolisme plus important.

Même si dans notre étude composée de 60 garçons et 41 filles, le **sexe** n'est pas un facteur prédictif de dénutrition, il existe une différence significative en terme de **décès**, au détriment du sexe féminin ce qui n'est pas évoqué dans la littérature.

Concernant la **prévalence de l'obésité** : les données internationales collectées par IASO (International Association for the Study of Obesity) montrent que 15% des enfants sont en surpoids ou obèses en France, comparé à 23% des garçons et 21% des filles en moyenne dans les pays de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques) [54]. Dans notre étude, on constate une augmentation de la prévalence de l'obésité (15%) dans le groupe hémopathie. Historiquement, l'obésité était attribuée à la radiothérapie intra-crânienne utilisée lors d'une atteinte méningée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Néanmoins, Sklar *et al.* ont montré que les patients traités pour des hémopathies présentaient une obésité qu'ils aient reçu ou non une radiothérapie intra-crânienne : 10,5% sans radiothérapie, 40% avec une radiothérapie de 18 Gray et 38% avec une radiothérapie de 24 Gray [55]. Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement établi. Le traitement des hémopathies aiguës comporte des doses élevées et prolongées de corticostéroïdes. Les glucocorticoïdes inhibent la croissance et la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) par l'intermédiaire de la somatostatine hypothalamique. In vitro, ils stimulent la synthèse de GH par effet direct sur la tige pituitaire. Actuellement, in vivo, on suppose que les effets inhibiteurs de la somatostatine prédominent (et respecterait la GH) [56]. Une autre étude retrouvait un taux d'obésité au diagnostic de 2% puis 12% pendant le traitement et 24% après traitement chez des patients présentant des hémopathies [57].

Le manque d'activité physique chez ces patients était également en cause dans l'augmentation des cas d'obésité [55]. La cardiotoxicité de certaines chimiothérapies serait à l'origine d'une morbi-mortalité cardio-pulmonaire et favoriserait la sédentarité [58,59].

Les jeunes patients atteints d'une leucémie seraient un modèle de pré-obésité [60]. Une méta-analyse internationale portant sur 46 études, montrait que la dénutrition ainsi que le surpoids/obésité peuvent toucher les patients atteints de cancers à n'importe quel stade de traitement de la maladie [61]. Enfin, l'obésité ne serait pas un facteur prédictif de mortalité mais des démarches doivent être entreprises afin de lutter contre ce fléau [62].

Martin *et al.* présentaient un **protocole de dépistage et d'évaluation nutritionnelle** en cancérologie chez les enfants de moins de 15 ans (*figure 9*). Il prenait en compte l'état nutritionnel du patient à t_0 , le type de pathologie, la perte de poids au cours du traitement et le calcul d'un score basé sur différents paramètres décrits dans le tableau suivant [45].

Score	Si oui
EVA > 3	+ 1
Anorexie	+ 1
Vomissements	+ 1
Score de Lansky < 70% (annexe 4)	+ 1
Affections à risque (sarcome d'Ewing, Lymphome B, tumeur ORL, Chimiothérapie hautes doses avec G-CSH, ostéosarcome, métastases)	+ 2

Tableau 8. Score utilisé en Onco-Hématologie. Score élevé si ≥ 2 .

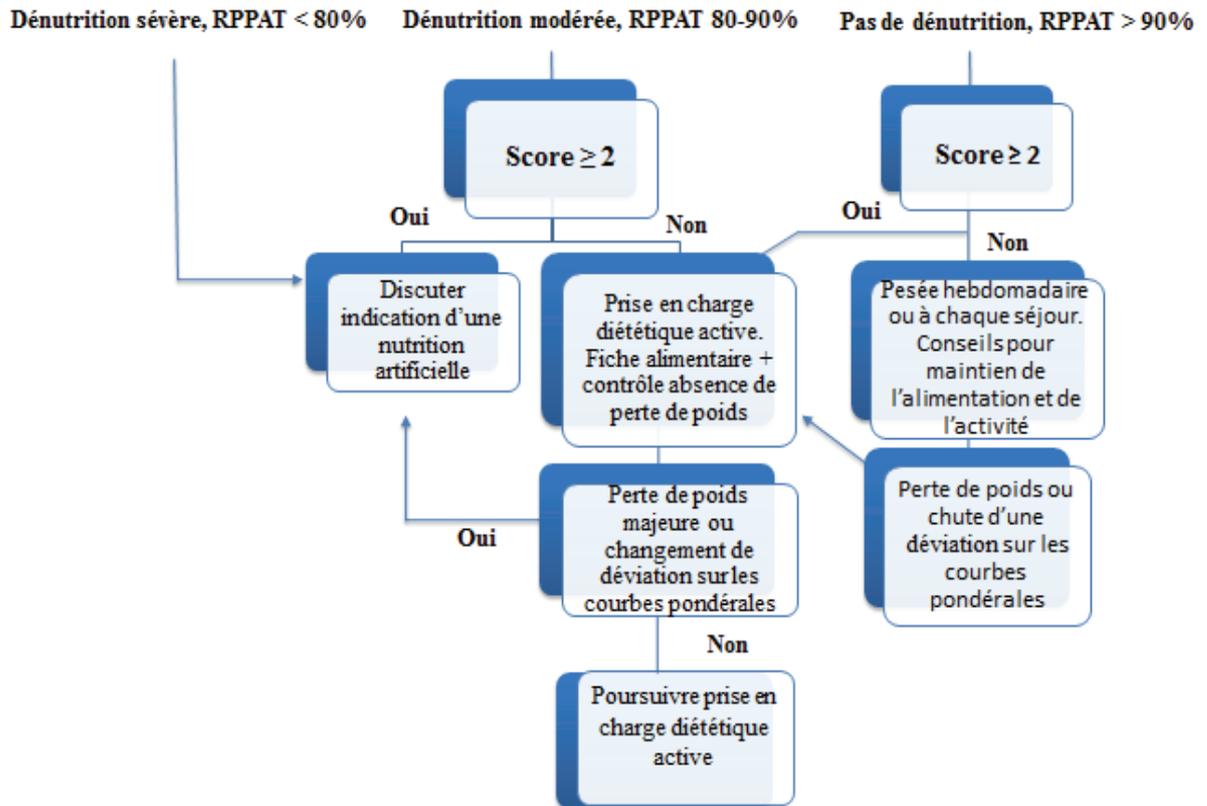


Figure 9. Protocole de dépistage et d'évaluation nutritionnelle en oncologie chez les enfants de moins de 15 ans, selon Martin et al. [45].

L'équipe de Minard-Colin *et al.* proposait également un **arbre décisionnel** publié initialement par l'équipe du Saint-Jude Children's Research Hospital. Il prend en compte d'une part les indices de Waterlow (RPPAT) et d'autre part, la vitesse de perte de poids, l'évaluation des apports journaliers et le dosage de l'albuminémie [31,63] (*figure 10*).

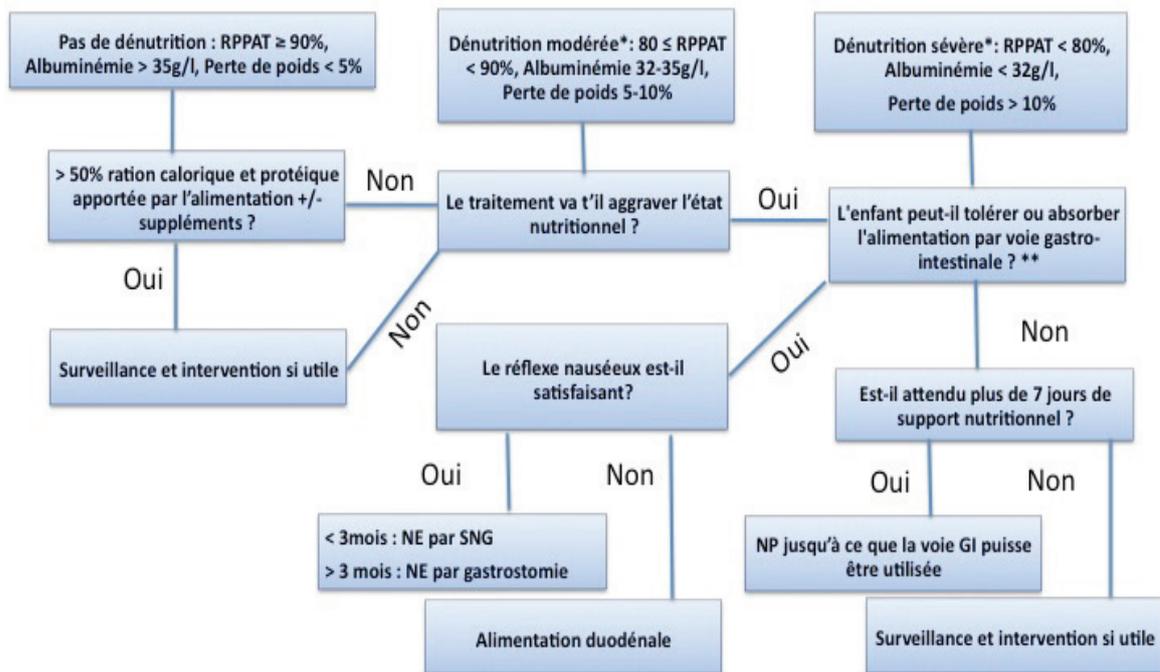


Figure 10. Algorithme de prise en charge nutritionnelle d'enfants atteints de cancer, selon Saint-Jude Children's Research Hospital [63]. * : l'enfant doit présenter au moins 2 critères sur 3. ** : Non si vomissements non contrôlés, diarrhée, grêle radique, iléus, mucite > grade 2 ou thrombopénie > grade 2 (présentes ou prévisibles).

II.4. Conclusion

La mise en place d'un dépistage de la dénutrition semble indispensable en Onco-Hématologie pédiatrique afin d'améliorer la qualité de vie du patient et diminuer la morbi-mortalité. Des algorithmes décisionnels sont proposés dans la littérature, et semblent ainsi être adaptés aux recommandations du Plan national de nutrition et santé. Au sein de notre service, il serait intéressant d'utiliser l'algorithme de Saint-Jude, en collaboration avec le diététicien afin d'améliorer notre prise en charge nutritionnelle des patients. En effet, parmi l'échantillon étudié, 22% des patients restaient dénutris en fin de traitement et 7,2% des patients dénutris n'avaient pas eu de NE. Des efforts restent à faire pour améliorer nos pratiques. Enfin, la prévention de l'obésité doit être un élément présent dans la réflexion en particulier dans la prise en charge des hémopathies. Des programmes d'éducation thérapeutique ainsi qu'un programme d'activités sportives adaptées à cette population d'enfants pourraient être proposés enfin de lutter contre l'augmentation de la prévalence de l'obésité.

III. Protocole d'étude évaluant l'effet hépatoprotecteur des SMOFlipid® en nutrition parentérale de courte durée chez des enfants suivis en Onco-Hématologie

(annexe 5)

III.1. Introduction

La nutrition parentérale (NP) est proposée lorsque l'enfant ne reçoit pas des apports nutritionnels journaliers suffisants par voie entérale quelle qu'elle soit.

La NP n'a cessé d'évoluer ces dernières années dans le but de proposer au patient une solution nutritionnelle temporaire optimale. Elle est dite de **courte durée** lorsqu'elle est inférieure à 14 jours [35].

Les émulsions lipidiques sont un composant essentiel de la nutrition parentérale.

L'apport lipidique représente une source majeure d'énergie (1g=9kcal). Il a également un rôle structural et un rôle fonctionnel :

- Incorporation dans les membranes cellulaires (système nerveux central, rétine, cœur),
- Modulation des fonctions membranaires (de toutes les cellules),
- Modulation de la réponse inflammatoire (précurseurs éicosanoïdes).

La première émulsion lipidique utilisée en NP est apparue en 1960 sous le nom d'Intralipid® 20% (Fresenius Kabi®, Bad Homburg, Allemagne) [64]. Elle est basée sur une huile de soja, et caractérisée par une concentration importante en acides gras (AG) polyinsaturés à longues chaînes.

Cependant, en raison d'une concentration importante en acide linoléique potentiellement responsable d'une action immunosuppressive et pro-inflammatoire, des émulsions lipidiques alternatives ont été développées remplaçant partiellement l'huile de soja par d'autres lipides (triglycérides à chaînes moyennes TCM, huile d'olive et huile de poisson) [37].

Les SMOFlipid® (Soybean oil, Medium chain triglycerides, Olive oil, Fish oil, Fresenius Kabi®, Bad Homburg, Allemagne) sont la 1^{ère} émulsion lipidique à base de quatre sources d'AG comprenant :

- une huile de soja ayant un rôle préventif des carences en AG essentiels,
- des TCM présentant une hydrolyse et vitesse d'oxydation élevées,
- une huile d'olive (AG chaînes moyennes),
- une huile de poisson (AG essentiels, acide éicosapentaénoïque EPA et acide docosahexaénoïque DHA), enrichie en vitamine E (α tocophérol) aux effets anti-oxydatives.

Cette émulsion d'abord utilisée chez l'adulte, est depuis 2010, utilisée chez le prématuré. Parmi les complications de la nutrition parentérale, les **complications hépatobiliaires** restent fréquentes et parfois redoutables notamment en nutrition parentérale de longue durée (> 3 mois) et chez les enfants [35]. Quarante à soixante pour cent des enfants sous nutrition parentérale de longue durée développaient une pathologie hépatique [65]. La physiopathologie n'est pas clairement établie mais semble être d'origine multifactorielle (foie immature chez les prématurés, interruption du cycle entéro hépatique des acides biliaires, stase intestinale responsable d'une croissance bactérienne, sludge biliaire responsable d'une obstruction du canal biliaire). Le spectre clinique associe une stéatose hépatique, cholestase, lithiase et fibrose hépatique. Sur le plan biologique elle se caractérise par l'apparition d'une cholestase et est souvent associée à une NP de plus de 14 jours. Des études récentes objectivaient un lien entre la composition lipidique de la NP et l'apparition d'une cholestase [50–52]. Cependant, dans certaines conditions (prématurité), une augmentation des enzymes hépatiques est constatée précocement après une nutrition parentérale de moins de 14 jours [67]. Les γ GT et le taux de bilirubine conjuguée sont considérés comme les marqueurs de cholestase les plus sensibles [68]. Ces deux paramètres peuvent être élevés au bout d'une semaine chez les enfants présentant une cholestase liée à la nutrition parentérale [68]. Les Omega-3 contenus dans la formulation SMOFlipid[®] apparaîtraient comme hépatoprotecteurs par un mécanisme incertain mais impliquant l'EPA et la DHA aux propriétés anti-inflammatoires [42,69–74]. De plus, les émulsions à base d'huile de soja contiennent des phytostérols ayant un effet direct sur l'apparition d'une cholestase.

Concernant la **tolérance lipidique**, les émulsions lipidiques standards à base d'huile de soja, riches en AG poly-insaturés et surtout en acide linoléique étaient moins bien tolérées sur le plan lipidique [39]. Actuellement, les émulsions lipidiques ont un ratio oméga 6/oméga 3 (ratio 2,5:1), et contiennent également des AG à chaînes moyennes et de l'huile d'olive (riches en AG mono-insaturés). Les AG à chaînes moyennes sont rapidement éliminés de la circulation sanguine (par rapport aux triglycérides à longues chaînes), sont moins sensibles aux peroxydations lipidiques et ne s'accumulent pas dans le foie [39,40]. Par conséquent, les SMOFlipid[®] de par leur composition, seraient mieux tolérés que les émulsions standards à base d'huile de soja [41,42].

Dans la population d'Onco-Hématologie pédiatrique, l'utilisation de la NP est souvent nécessaire du fait des effets anorexigènes iatrogènes des traitements. Une seule étude présentait les avantages de l'utilisation des SMOFlipid[®]. Il s'agit d'une étude rétrospective sur une cohorte de 30 patients recevant une NP de courte durée (14 jours), contenant soit des SMOFlipid[®] soit une émulsion standard à base d'huile de soja. Aucun patient n'avait développé de cholestase dans le cadre d'une NP de courte durée [38]. Dans le groupe émulsion huile de soja seule, les auteurs retrouvaient une augmentation significative du taux de γ GT (63 vs 26,43 U/l, $p < 0,05$) pouvant être un signe précoce de cholestase, et une variation des LDH (+29,57 U/l vs -32,75 U/l, $p < 0,05$).

L'effet hépatoprotecteur supposé semble d'autant plus intéressant que cette population de patients reçoit de nombreux traitements potentiellement hépatotoxiques (Chimiothérapies, Antifongiques, Antibiotiques etc...).

Le but principal de cette étude est de montrer un effet hépatoprotecteur (par le dosage sanguin des γ GT) des SMOFlipid[®] par rapport à l'utilisation des Médialipide[®] chez des patients d'Onco-Hématologie pédiatrique nécessitant un support nutritionnel parentéral de courte durée (< 14 jours).

Les objectifs secondaires concernent :

- L'impact sur les autres paramètres hépatiques : PAL, Asat, Alat, LDH, Bilirubinémie,
- La tolérance lipidique (Triglycéridémie),
- L'effet immunomodulateur (CRP), nombre d'épisodes infectieux,
- La tolérance digestive (vomissements),
- L'impact nutritionnel (albuminémie, gain pondéral),
- Risque infectieux.

III.2. Matériels et méthodes

○ **Type d'intervention**

Il s'agit d'une étude pilote, prospective, interventionnelle, monocentrique, comparative, contrôlée, en intention de traiter, randomisée en ouvert.

Le recrutement a lieu dans le service d'hospitalisation d'Onco-Hématologie Pédiatrique du CHU l'Archet 2 de Nice à partir de Juin 2015.

○ **Critère de jugement principal**

Dosage des γ GT, potentiel marqueur précoce de cholestase, à J₀, J₅, J₊₇ fin de la NP.

○ **Critères secondaires**

- Tolérance hépatique évaluée par le dosage des marqueurs hépatiques (transaminases ; PAL ; LDH ; Bilirubinémie totale),
- Tolérance lipidique évaluée par le dosage des triglycérides,
- Effet immunomodulateur évalué par le dosage de la CRP,
- Tolérance clinique : nausées/vomissements,
- Impact nutritionnel évalué par le poids, l'IMC et l'albuminémie,
- Risque infectieux : nombre et durée d'épisodes fébriles.

○ **Critères d'inclusion** (*annexe 5*)

- Patient âgé de 0 à 18 ans,
- Patient atteint de tumeurs solides ou d'hémopathies,
- Patient nécessitant une NP d'au moins 5 jours,
- Patient porteur d'un cathéter central,
- Patient avec un bilan hépatique normal.

○ **Critères de non inclusion** (*annexe 5*)

- Grossesse ou allaitement,
- Patient avec un bilan perturbé (Asat > 50 UI/l, Alat > 39 UI/l, PAL > 400 UI/l, γ GT > 55 UI/l, bilirubinémie totale > 17 μ mo/l),
- Patient présentant un syndrome infectieux au moment de l'inclusion,
- Patient présentant une tumeur ou des métastases hépatiques,
- Patient présentant une contre-indication à l'utilisation des émulsions lipidiques,
- Hypersensibilité aux protéines de poisson, d'œuf, de soja, d'arachide ou à un des principes actifs ou excipients.

○ **Critères d'exclusion/de sortie d'étude**

- Evènement nécessitant l'interruption prématurée de la NP (sepsis sévère, problème de cathéter central),
- Hypertriglycéridémie > 3 mmol/l en cours de NP,
- Retrait du consentement.

○ **Statistiques**

D'après les données du DIM on estime que dans l'unité, sur une durée de 6 mois, environ 40 prescriptions de NP sont réalisées, d'une durée moyenne de 5,5 jours.

Les analyses seront réalisées en intention de traiter. Les conditions d'utilisation des tests statistiques seront vérifiées avant utilisation. Les tests seront effectués en bilatéral. Pour les données de nature quantitative, les moyennes ou médianes seront données respectivement avec écarts-types et quantiles. Les variables qualitatives seront décrites à l'aide de moyennes, écart types, médianes et quartiles. La comparaison des deux échantillons sera réalisée à l'aide du test de Fisher. Les données descriptives des patients inclus seront analysées. Le seuil de significativité p est fixé à 0,05.

Il s'agit d'une étude pilote sur 30 prescriptions de NP. Les patients inclus seront répartis entre les 2 groupes soit :

- ✓ 15 patients dans le groupe A : SMOFlipid[®]
- ✓ 15 patients dans le groupe B : Médialipide[®]

D'après l'étude d'Hoffmann *et al*, on s'attend à une augmentation des γ GT dans le groupe B d'au moins 36.57 UI/l avec $p < 0.05$; et une diminution des LDH dans le groupe A d'au moins -32.75UI/l et une augmentation dans le groupe B de + 29.57UI/l avec $p = 0.016$.

En fonction des résultats obtenus, nous pourrions calculer la médiane, moyenne et écart type et savoir quel sera le nombre de sujets nécessaires à inclure pour avoir une différence significative concernant le critère de jugement principal, avec un risque $\alpha < 0.05$, et une puissance $1-\beta$ de 80% lors d'une prochaine étude.

La randomisation se fait grâce à une liste de randomisation établie par un logiciel informatique.

Les patients seront scindés en 2 groupes :

- Groupe A bénéficiant d'une NP par SMOFlipid[®].
- Groupe B bénéficiant d'une NP par une émulsion standard à base d'huile de soja (Médialipide[®]).

La NP sera réalisée selon le protocole de NP du service d'Onco-Hématologie pédiatrique de Nice (*annexe 6*).

○ **Suivi**

Le suivi des patients est résumé dans le *tableau 9*.

			<i>Hospitalisation pendant la durée de la NP (≥ 5 jours et < 14 jours)</i>		
	Visite de pré - inclusion	Visite d'inclusion J ₀	J ₁ début NP	Visite J ₅	Visite J ₊₇ après la fin de la NP
Présentation de l'étude, recueil du consentement éclairé	•				
Vérification des critères d'inclusion et randomisation		•	•		
<u>Examen clinique</u> (poids, taille, IMC, température, examen somatique complet)		•	•	•	•
<u>Bilans biologiques :</u> Asat/alat, bilirubinémie, LDH, γ GT, PAL		•	•	•	•
CRP		•	•	•	•
Triglycérides		•	•	•	•
Albuminémie		•	•	•	•

Tableau 9. Suivi des patients de la pré-inclusion à la fin de l'étude.

III.3. Résultats

Huit patients (7 filles et 1 garçon) ont été inclus de Mai 2015 à Mai 2016 dans le service d’Onco-Hématologie pédiatrique, du CHU l’Archet 2 de Nice. Quatre patients ont reçu des SMOFlipid[®], et quatre patients des Médialipide[®].

L’objectif principal de l’étude était de montrer que l’utilisation des SMOFlipid[®] en nutrition parentérale (NP) permet d’éviter la survenue d’une cholestase (en dosant régulièrement les γ GT). Malheureusement, sur les 8 patients inclus, 5 d’entre eux ont été exclus : 2 patients ont reçu une NP \geq à 14 jours et 3 patients ont eu moins de 5 jours de NP dont un patient ayant des γ GT augmentés à l’inclusion.

Des difficultés multiples ont été rencontrées durant les inclusions, qui sont actuellement toujours en cours.

Les résultats préliminaires sont présentés dans le tableau suivant.

	Durée de la NP (jours)	Poids J ₁ /J ₅ /J ₊₇ (kg)	γ GT J ₁ /J ₅ /J ₊₇ (UI/l)	LDH J ₁ /J ₅ /J ₊₇ (UI/l)
Patient 1	14	29,8 / 30,7 / 32,8	59 / 56 / 69	267 / NC / 182
Patient 3	7	32,2 / 33,4 / 34	13 / 10 / 8	406 / 417 / 207
Patient 5	19	9,2 / 9,5 / 9,35	27 / 24 / 31	483 / 305 / 474
Patient 7	4	52,7 / 55 / 54	188 / 411 / 123	419 / 618 / 427
Patient 2	5	53 / 54,5 / 54,9	32 / 64 / 63	207 / 183 / 821
Patient 4	6	28 / 29,7 / 30	11 / 12 / NC	270 / 235 / NC
Patient 6	3	41 / NC / NC	44 / NC / NC	451 / NC / NC
Patient 8	4	27,1 / 28,1 / 28,7	23 / NC / NC	261 / NC / NC

Tableau 10. Résultats préliminaires des patients inclus ; En orange : patients recevant des SMOFlipid[®] ; En vert : patients recevant des Médialipide[®]. NC : non connu.

La NP permet de stabiliser le poids des patients voire de l'augmenter quelque soit l'émulsion lipidique utilisée.

Concernant le dosage des γ GT et LDH, ils semblent rester stables dans le groupe SMOFlipid[®] (le patient 7 n'a pas pu être inclus devant des γ GT à 188 UI/l). Par manque de données, nous ne pouvons pas interpréter les résultats du groupe Médialipide[®].

III.4. Discussions

En raison du faible nombre de patients inclus pour l'instant, nous ne pouvons pas discuter nos résultats.

Les difficultés d'inclusion de nouveaux patients sont liées à plusieurs paramètres qui ont été mis en évidence au fur et à mesure des inclusions. Il s'agit d'une étude monocentrique, l'effectif est donc réduit. Le nombre de nouveaux cas de tumeurs solides et hémopathies fluctue d'une année sur l'autre. De plus, on ne peut inclure plusieurs fois le même patient pour des raisons statistiques ce qui réduit aussi notre effectif total (un patient aura possiblement plusieurs épisodes de NP au cours de son traitement). Les critères de non-inclusion sont stricts : des patients n'ont pas été inclus quand ils étaient sous antifongiques azolés ; les inclure n'est pas acceptable car ces antifongiques peuvent potentiellement perturber la fonction hépatique et entraîner un biais d'interprétation majeur. Les patients sont également non inclus s'ils présentent un état septique. Hors, dans ces situations, la voie entérale est souvent impossible conduisant à la prescription d'une NP. Les critères d'exclusion en cours d'étude sont également stricts : les patients ayant eu plus de 14 jours de NP (14 jours compris) sont exclus de l'analyse et les données ne sont pas utilisables.

Par conséquent, une étude multicentrique aurait été préférable afin d'avoir un effectif plus grand mais pour des raisons financières, cela n'a pu aboutir. Nous avons également pensé a posteriori qu'il aurait pu être intéressant de réaliser une étude croisée, où un même patient serait son propre témoin, et recevrait des SMOFlipid[®] lors d'une NP puis des Médialipide[®] lors d'une autre session de NP (ou inversement).

Les difficultés, sont aussi liées à la population d'étude, qui est difficile à analyser compte tenu des multiples facteurs pouvant perturber la fonction hépatique (méthotrexate, antifongiques azolés..).

III.5. Conclusion

Nous avons demandé une prolongation de notre étude. Les enfants suivis en Onco-Hématologie sont fragiles, le plus souvent dénutris et à haut risque de toxicités médicamenteuses notamment sur le plan hépatique. Si une émulsion lipidique a des propriétés protectrices sur la fonction hépatique, elle devrait être utilisée dans cette population particulièrement vulnérable. Nous aimerions donc montrer que les SMOFlipid[®] ont un effet hépatoprotecteur conformément aux données de la littérature. Si nos premiers résultats à venir s'avèrent positifs, nous souhaiterions réaliser ultérieurement une étude prospective multicentrique, interventionnelle, randomisée afin de valider ce concept et permettre une harmonisation du moins nationale des pratiques d'utilisation des émulsions lipidiques en NP de courte ou longue durée.

IV. Conclusion générale

Tout d'abord, notre enquête nationale a pu mettre en évidence une hétérogénéité de prise en charge nutritionnelle des patients d'Onco-Hématologie pédiatrique dans les centres participants de la SFCE. Un point important est à souligner : le manque de diététiciens dédiés au service. En effet, on peut imaginer que la prise en charge diététique serait améliorée avec un effectif plus important de diététiciens. On peut également envisager une formation complémentaire des infirmiers dans le domaine de la nutrition afin de pallier à ce manque d'effectifs. Les points positifs sont qu'une majorité des centres réalisent une évaluation diététique au diagnostic, et que tous les centres utilisent largement les supports nutritionnels dans des indications précises et adaptées (aplasie avec ou sans mucite, perte de poids > 10%, échec de la NE...). Même si plus de la moitié des centres ont une procédure écrite dans le service, il reste cependant un effort à poursuivre pour essayer d'avoir des protocoles écrits de prise en charge nutritionnelle des patients dans tous les centres pour harmoniser au maximum les pratiques. Les points négatifs restant à améliorer sont l'absence d'homogénéité dans l'évaluation de l'état nutritionnel du patient au diagnostic et dans le suivi (indices de Waterlow ? Mesures anthropométriques ? Vitesse de perte de poids ?). Les algorithmes proposés par Martin *et al.* et l'équipe de Saint-Jude permettent d'avoir une évaluation standardisée et adaptée à la population de patients d'Onco-Hématologie pédiatrique.

A l'échelle monocentrique, les modalités de prise en charge nutritionnelle des patients au CHU de Nice sont relativement bonnes. En effet deux tiers des patients bénéficient d'une consultation diététique au diagnostic. Ce chiffre serait sans doute amélioré avec la présence d'un diététicien à temps plein. En fin de traitement, moins d'un quart des patients sont encore dénutris mais cela ne semble pas être lié au type de pathologie ou sexe de l'enfant. Un point important à souligner est la prévalence du surpoids/obésité en fin de traitement et jusqu'à un an post traitement dans le groupe hémopathies. Il paraît essentiel de poursuivre la prise en charge diététique au-delà du traitement de la maladie, pour limiter la morbidité liée à l'obésité.

Concernant notre étude prospective, compte tenu de notre faible effectif actuel de patients, nous avons décidé de la prolonger afin d'atteindre 30 patients. Nos futurs résultats sont grandement attendus.

Des améliorations sur les modalités de prise en charge diététique sont souhaitées et attendues dans les années à venir. La prise en charge nutritionnelle des enfants atteints de cancers représente un vrai challenge. Des études prospectives multicentriques sont nécessaires afin de valider ces algorithmes et de permettre d'harmoniser nos pratiques sur le plan national.

V. Annexes

Annexe 1 : Questionnaire évaluant la prise en charge nutritionnelle dans centres d'Onco-Hématologie pédiatrique en France.

QRM : question à réponses multiples ; QRO : question à réponse ouverte

1/ Dans quel type de service travaillez-vous ? (QRM)

- Hématologie
- Oncologie
- Onco-Hématologie
- Allogreffe pédiatrique
- Allogreffe adulte et pédiatrique

2/ Dans quelle ville travaillez-vous ? (QRO)

3/ Au sein de votre service, vous réalisez une prise en charge nutritionnelle : (QRM)

- Systématique pour tous les patients
- En fonction du type de pathologie, **si oui précisez :**

- Vous avez des procédures écrites, à suivre en fonction du type de pathologie ou du type de traitement
- Sur prescription médicale

4/ Au sein de votre service, bénéficiez-vous d'un temps dédié à un(e) diététicien(ne) ?

- Oui Non

- **Si oui, à quel rythme ?**

- Temps plein
- Temps partiel, **si oui, combien (%) ?** _____

5/ A quel(s) moment(s) réalisez-vous une évaluation de l'état nutritionnel des patients ? (QRM)

- Systématiquement au moment du diagnostic
- A chaque hospitalisation
- En HDJ
- Lors d'une hospitalisation conventionnelle
- En consultation
- A la demande de l'équipe médicale
- A la demande de l'équipe paramédicale
- A la demande de la famille

6/ Au sein de votre service, l'évaluation nutritionnelle fait-elle l'objet d'une traçabilité dans le dossier médicale du patient ?

- Oui Non Parfois

7/ Sur le plan nutritionnel, quels paramètres évaluez-vous? (QRM)

- Poids, Taille
 IMC
 Courbe staturo-pondérale
 Périmètre brachial / périmètre crânien
 Evaluation des apports journaliers
 Critères de Waterlow
 Albuminémie
 Pré-albuminémie
 Autres, **précisez :**
-
-

8/ Disposez-vous des compléments nutritionnels oraux (CNO) ?

- Oui Non

- Par qui sont-ils proposés ?

- Diététicien(ne)
 Médecin
 Infirmier(e)
 Auxiliaire

- Prescrivez-vous des CNO à la sortie du patient ?

- Oui Non Parfois

9/ Avez-vous recours à la nutrition entérale (NE) ?

- Oui Non Parfois

- Sur quels arguments ? (QRM)

- Perte de poids > 5%
 Perte de poids > 10%
 Anorexie
 Longue aplasie prévue (sans mucite)
 Echec CNO
 Allogreffe ou autogreffe
 Protocole écrit établi en fonction de la pathologie
 Autres : **précisez**
-
-

10/ Avez-vous recours à une Nutrition parentérale (NP) ?

- Oui Non Parfois

- Sur quels arguments ? (QRM)

- Perte de poids > 5%
 Perte de poids > 10%
 Anorexie
 Longue aplasie prévue
 Mucite
 Echec CNO
 Allogreffe ou autogreffe
 Protocole écrit établi en fonction de la pathologie
 Autres : précisez
 Echec NE
 Impossibilité d'utiliser une NE
 Autres : **précisez**
-
-

11/ La composition de la NP est-elle identique pour tous les patients ?

- Oui Non

- Si non, est-elle adaptée : (QRM)

- A l'âge
 Au type de pathologie

12/ En NP, vous utilisez : (QRM)

- Un mélange binaire avec des lipides
 Un mélange binaire sans lipides
 Un mélange ternaire
 Une NP personnalisée

13/ Si la NP comporte des lipides, lesquels utilisez-vous ? (QRM)

- SMOFlipid®
 Médialipide®
 Autres : **précisez**
-
-

14/ Dans quelle(s) circonstance(s) arrêtez-vous prématurément une NP comportant des lipides ? (QRM)

- Hypertriglycémie
 - Sepsis incontrôlé
 - Thrombopénie (sur sepsis)
 - Défaillance multiviscérale
 - Autres, **précisez** :
-
-

15/ Quand évaluez-vous les mesures anthropométriques d'un patient ?

- En hospitalisation conventionnelle
 - En HDJ
 - En consultation
 - Autres : précisez
-
-

16/ Avez-vous déjà constaté des effets indésirables lors d'une NP comprenant des lipides ?

- Oui Non

- **Si oui, lesquels :**

- Hypertriglycémie
- Cytolyse hépatique
- Cholestase
- Allergie à l'un des composants de la NP

- **Avec quel type d'émulsion lipidique ?**

17/ Lors d'une NP, réalisez-vous une surveillance biologique ?

- Oui Non

- **Si oui, que dosez-vous ? (QRO)**

- **A quelle fréquence ? (QRO)**

18/ Avez-vous un protocole écrit de prise en charge nutritionnelle dans votre service ?

- Oui Non

Si oui, merci de nous l'adresser par mail : stephanie.biscaye@gmail.com

Annexe 2 : Score nutritionnel de risque pédiatrique.

D'après <http://www.denutrition-formation.fr>

Risque lié à la Pathologie	Risque supplémentaire lié aux facteurs associés	Niveau de risque du patient	Risque nutritionnel	Schéma de prise en charge
Pathologie mineure	0 Absence de facteurs associés.	0	FAIBLE	-Aucune prise en charge spécifique.
	Un seul facteur associé. Deux facteurs associés.	1 2	MOYEN	- Surveillance du poids. - Surveillance simple de l'alimentation sur un support écrit pendant les trois premiers jours de l'hospitalisation - Prescription diététique médicale - Consultation diététique - Mise en place d'une prise en charge diététique oral.
Pathologie moyenne	1 Absence de facteurs associés. Un seul facteur associé.	1 2		
	Deux facteurs associés.	3	ÉLEVÉ	- Évaluation de l'état nutritionnel - Mesure précise des ingesta - Enquête alimentaire - Mise en place d'une prise en charge diététique orale, voire entérale - Discuter rapidement l'opportunité d'une alimentation parentérale si la voie digestive est impossible au delà de 5 jours
Pathologie sévère	3 Absence de facteurs associés. Un seul facteur associé. Deux facteurs associés.	3 4 5		

Pathologie mineure : chirurgies mineures, bilan diagnostique, pathologies infectieuses mineures.

Pathologie moyenne : maladie chronique non décompensée, chirurgies moyennes, infections moyennes, fractures, escarres.

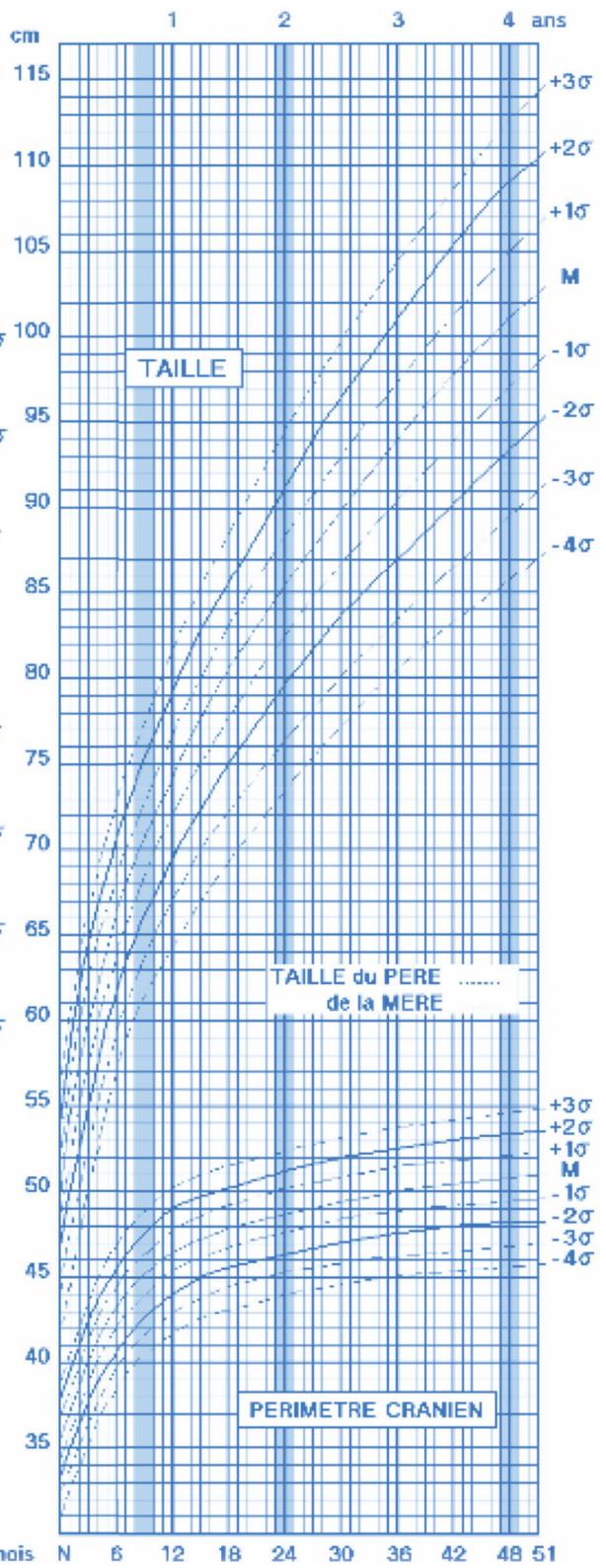
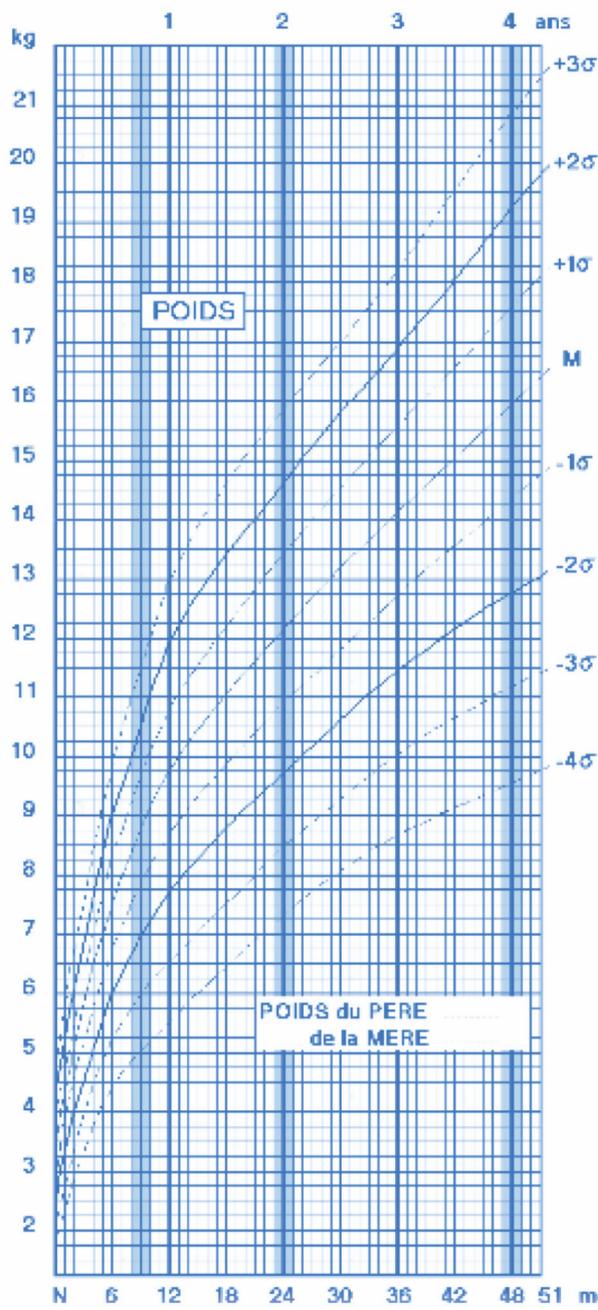
Pathologie sévère : décompensation aiguë d'une maladie chronique, polytraumatismes, blessures multiples, brûlures étendues, escarres multiples, infections sévères, affections malignes, hémopathies, chirurgie viscérale majeure, chirurgie cardiaque, dépression sévère.

Facteurs associés :

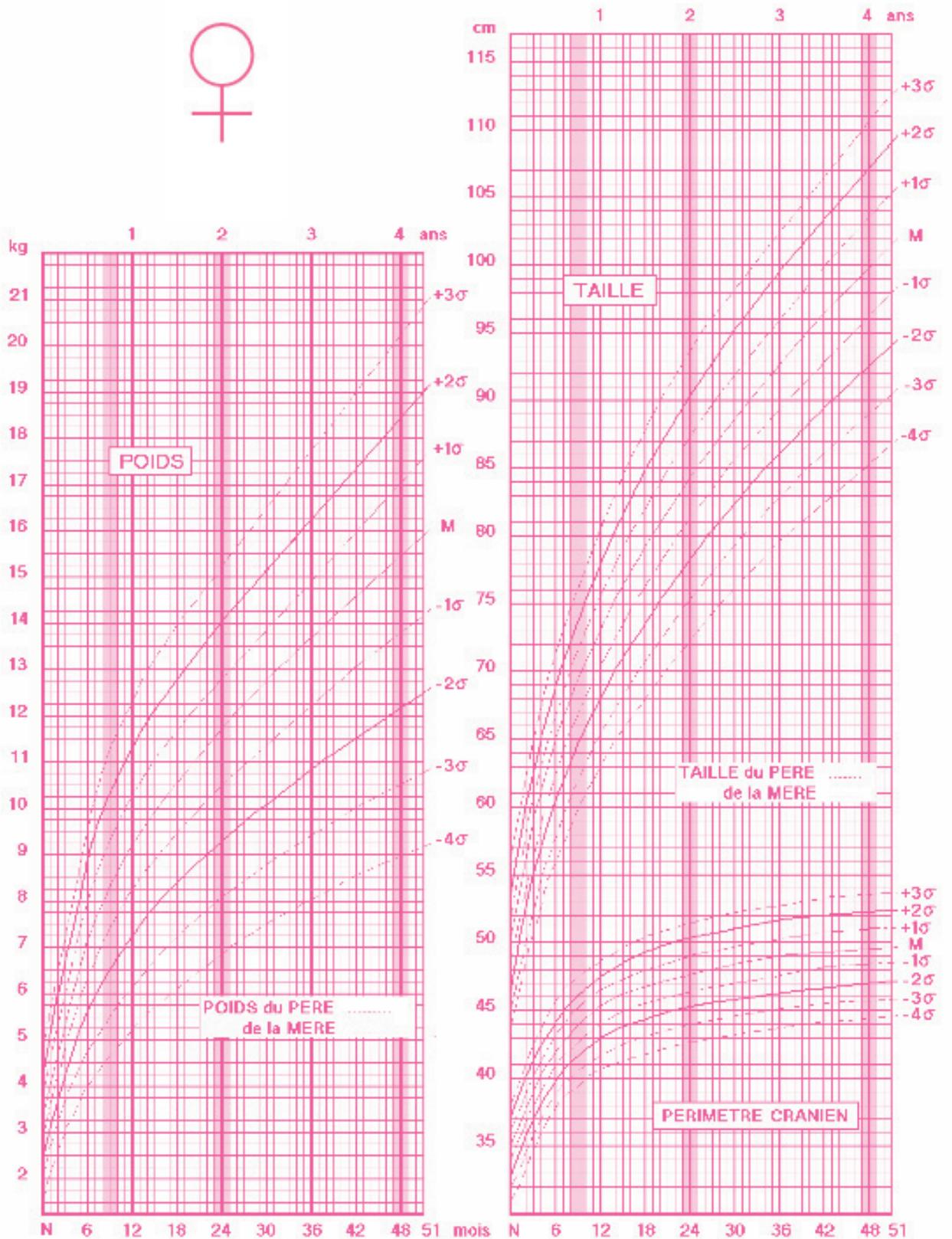
- Douleur moyenne ou intense (EVA > 30, échelle verbale simple > 2-3, OPS (Objective Pain Scale) > 7, EDIN (Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né) > 7.
- Capacités d'alimentation < 50% de la ration normale.

Score ≥ 3 : haut risque de dénutrition

Annexe 3 : courbes de corpulence et staturo-pondérales en fonction de l'âge.

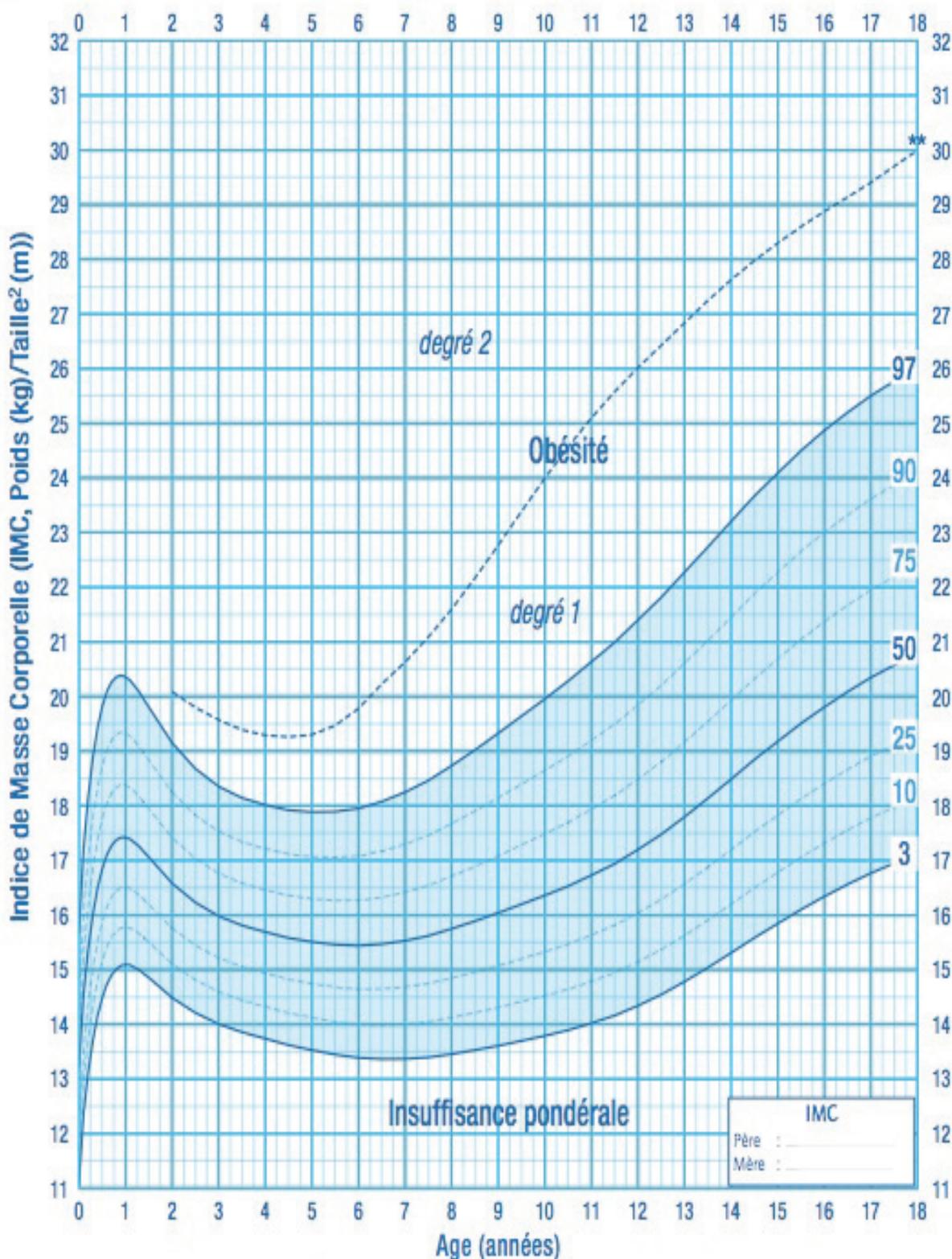


Croissance somatique des filles de la naissance à 4 ans 3 mois (Sempé et Pédrón)



Courbe de Corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans*

Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____



Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement.

L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de corpulence.

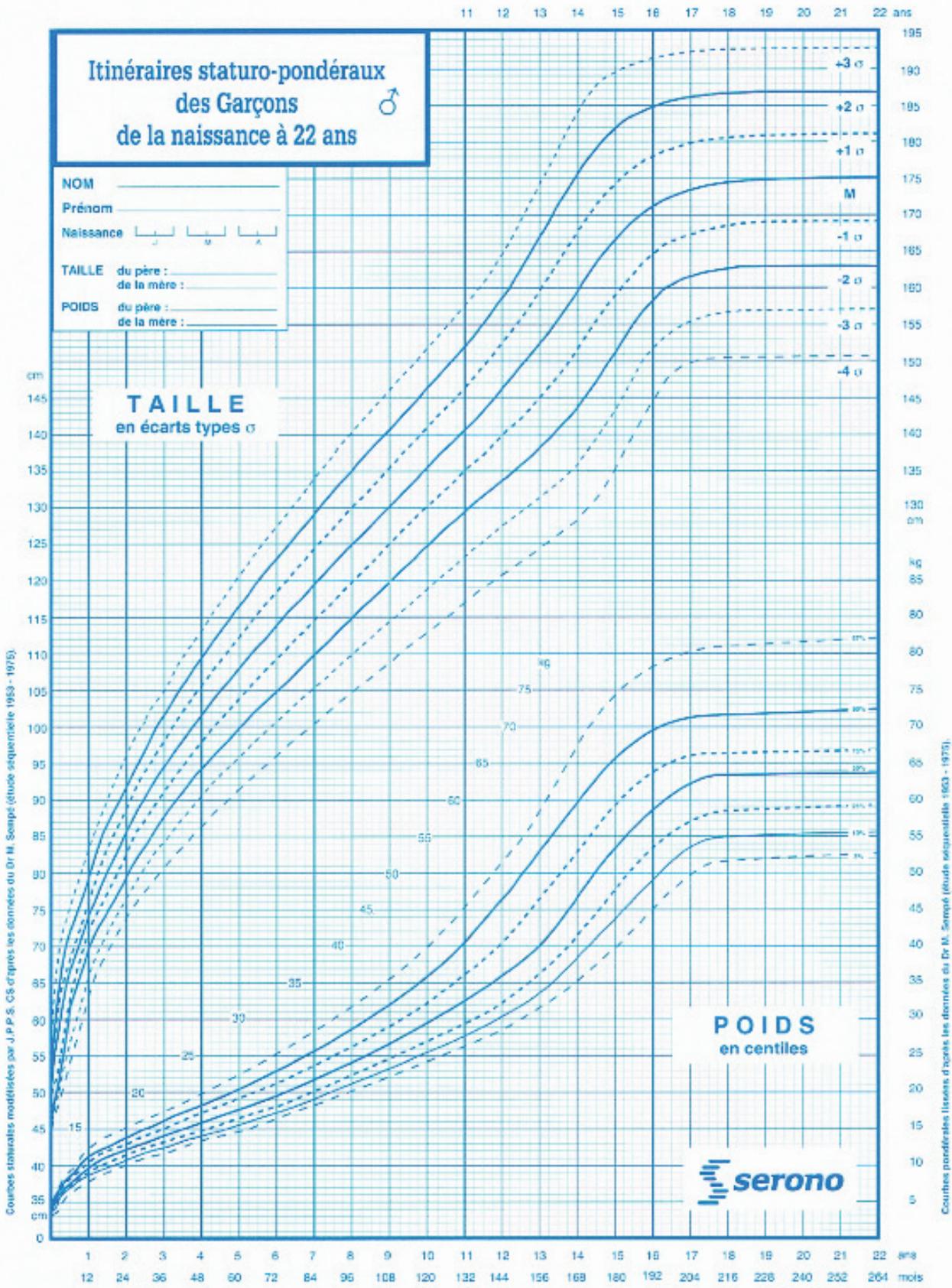
Courbes de l'IMC diffusées dans le cadre du PNNS à partir des références françaises* issues des données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Sempé), complétées par les courbes de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)** atteignant les valeurs 25 pour le surpoids (IOTF-25) et 30 pour l'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

* Références françaises: Rolland Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991;45:13-21.

** Références internationales (IOTF): Cole et coll. BMJ 2000;320:1240-3.

Itinéraires statur pondéraux des Garçons de la naissance à 22 ans

NOM _____
 Prénom _____
 Naissance / /
 TAILLE du père : _____
 de la mère : _____
 POIDS du père : _____
 de la mère : _____



Courbes statistiques modifiées par J.P.P.S. CS d'après les données du Dr M. Scempé (étude séquentielle 1953 - 1975).

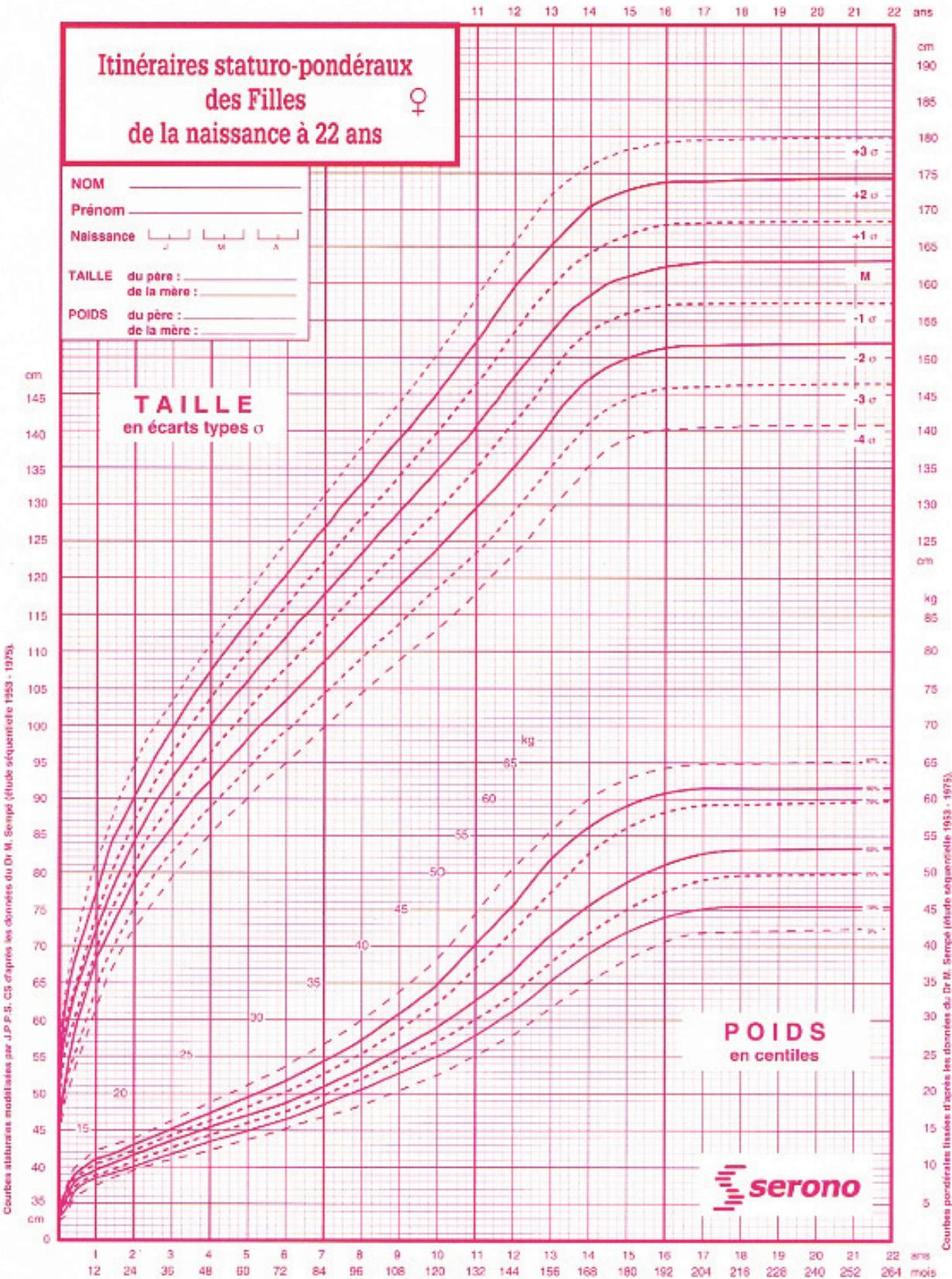
Courbes pondérales tirées d'après les données du Dr M. Scempé (étude séquentielle 1953 - 1975).

Tous droits réservés SERONO 1996

Itinéraires statur pondéraux des Filles de la naissance à 22 ans



NOM _____
 Prénom _____
 Naissance J M A
 TAILLE du père : _____
 de la mère : _____
 POIDS du père : _____
 de la mère : _____



Courbes staturales modifiées par J.P.P.S. CS d'après les données du Dr M. Sempé (étude séquentielle 1953 - 1975).

Courbes pondérales issues d'après les données du Dr M. Sempé (étude séquentielle 1953 - 1975).



Tous droits réservés SERONO 1996

Annexe 4 : Description du score de Lansky.

Le **score de Lansky** est un équivalent du score de Karnofsky, permettant d'apprécier la qualité de vie de l'enfant :

- 1/ Pleinement actif → **100**
- 2/ Restrictions mineures à une activité physique intense → **90**
- 3/ Actif mais se fatigue plus vite → **80**
- 4/ Une plus grande restriction de jeu → **70**
- 5/ Un jeu minimal → **60**
- 6/ Traîne une grande partie de la journée, ne peut pas jouer activement → **50**
- 7/ Principalement dans le lit et participe à des activités calmes → **40**
- 8/ Alité, et a besoin d'aide même pour un jeu calme → **30**
- 9/ Dort souvent, limité à des activités très passives → **20**
- 10/ Ne joue pas et reste au lit → **10**

Score 80-100 : aucun soin particulier n'est nécessaire

Score 50-70 : restriction légère à modérée

Score 10-40 : restriction modérée à sévère

Annexe 5 : Protocole d'étude évaluant l'effet hépatoprotecteur des SMOFlipid® en nutrition parentérale de courte durée chez des enfants suivis en Onco-Hématologie.

Etude pilote du rôle hépatoprotecteur des SMOFlipid® en nutrition parentérale de courte durée chez des enfants suivis en Onco-Hématologie.

Version 0.1 du 18/05/2015

N° Interne : 15-PP-03 - N° EudraCT : 2015-001614-94

PROMOTEUR

CHU de Nice
Département de la Recherche Clinique et de
l'Innovation
Hôpital de Cimiez
4, av Reine Victoria
BP1179 06003 Nice Cedex 01
Tel: 04 92 03 40 11 – Fax: 04 92 03 40 75
drc@chu-nice.fr

**INVESTIGATEUR
COORDONNATEUR**

Dr Marilyn POIREE
Onco-Hématologie Pédiatrique - CHU
Archet 2
151 route de Saint-Antoine Ginestière,
06 202 Nice Cedex 3
Tél: 04 92 03 60 64
Mel: poiree.m@chu-nice.

Les signataires suivants confirment qu'ils sont en accord pour mener l'étude dans les conditions décrites dans ce protocole.

Collaborateur : Stéphanie BISCAYE, interne en pédiatrie

I. Justification scientifique et description générale de la recherche

Assurer des apports caloriques suffisants est indispensable à la survie de tout être humain, encore plus chez l'enfant (notamment en période de croissance) et en particulier en situation de catabolisme augmenté [75].

La nutrition parentérale (NP) est proposée lorsque l'enfant ne reçoit pas des apports nutritionnels journaliers suffisants par voie entérale quelle qu'elle soit.

La NP n'a cessé d'évoluer ces dernières années dans le but de proposer au patient une solution nutritionnelle temporaire optimale. Elle est dite de **courte durée** lorsqu'elle est inférieure à 14 jours [35].

Les émulsions lipidiques sont un composant essentiel de la nutrition parentérale.

L'apport lipidique représente une source majeure d'énergie (1g=9kcal). Il a également un rôle structural et un rôle fonctionnel :

- Incorporation dans les membranes cellulaires (système nerveux central, rétine, cœur),
- Modulation des fonctions membranaires (de toutes les cellules),
- Modulation de la réponse inflammatoire (précurseurs éicosanoïdes).

La première émulsion lipidique utilisée en NP est apparue en 1960 sous le nom d'Intralipid[®] 20% (Fresenius Kabi[®], Bad Homburg vor der Höhe, Allemagne) [64]. Elle est basée sur une huile de soja, et caractérisée par une concentration importante en acides gras polyinsaturés à longues chaînes.

Cependant, en raison d'une concentration importante en acide linoléique potentiellement responsable d'une action immunosuppressive et pro-inflammatoire, des émulsions lipidiques alternatives ont été développées remplaçant partiellement l'huile de soja par d'autres lipides (triglycérides à chaînes moyennes, huile d'olive et huile de poisson) [37].

	Type d'émulsions lipidiques
1960	Intralipid[®] 20% : huile de soja, concentration importante en acides gras (AG) polyinsaturés à longues chaînes.
1989	Médialipide[®] 20% : triglycérides à chaînes moyenne TCM, huile de soja
1998	Huile de poisson
2000	Lipides structurés : TCM, à chaînes longues TCL
2008	SMOFlipid[®] 200mg/ml : 4 sources d'acides gras dont des omégas 3, enrichis en vitamine E

Les SMOFlipid[®] (Soybean oil, Medium chain triglycerides, Olive oil, Fish oil, Fresenius Kabi[®]) sont la 1^{ère} émulsion lipidique à base de quatre sources d'AG comprenant :

- une huile de soja ayant un rôle préventif des carences en AG essentiels,
- des TCM présentant une hydrolyse et vitesse d'oxydation élevées,
- une huile d'olive (AG chaînes moyennes),
- une huile de poisson (AG essentiels, acide éicosapentaénoïque EPA et acide docosahexaénoïque DHA), enrichie en vitamine E (α tocophérol) aux effets anti-oxydatives.

Cette émulsion d'abord utilisée chez l'adulte, est depuis 2010, utilisée chez le prématuré.

Parmi les complications de la nutrition parentérale, les **complications hépatobiliaires** restent une complication fréquente et parfois redoutable notamment en nutrition parentérale de longue durée (> 3 mois) et chez les enfants [35]. Quarante à soixante pour cent des enfants sous nutrition parentérale de longue durée développent une pathologie hépatique [65]. La physiopathologie n'est pas clairement établie mais semble être d'origine multifactorielle (foie immature chez les prématurés, interruption du cycle entéro-hépatique des acides biliaires, stase intestinale responsable d'une croissance bactérienne, sludge biliaire responsable d'une obstruction du canal biliaire). Le spectre clinique associe une stéatose hépatique, cholestase, lithiase et fibrose hépatique. Sur le plan biologique elle se caractérise par l'apparition d'une cholestase et est souvent associée à une NP de plus de 14 jours. Des études récentes objectivent un lien entre la composition lipidique de la NP et l'apparition d'une cholestase [36,41,66]. Cependant, dans certaines conditions (prématurité), une augmentation des enzymes hépatiques est constatée précocement après une nutrition parentérale de moins de 14 jours [67]. Les γ GT et le taux de bilirubine conjuguée sont considérés comme les marqueurs de cholestase les plus sensibles [68]. Ces deux paramètres peuvent être élevés au bout d'une semaine chez les enfants présentant une cholestase liée à la nutrition parentérale [47].

Les Omega-3 contenus dans la formulation SMOFlipid[®] apparaîtraient comme hépatoprotecteur par un mécanisme incertain mais impliquant l'EPA et la DHA aux propriétés anti-inflammatoires [42,69–74]. De plus, les émulsions à base d'huile de soja contiennent des phytostérols ayant un effet direct sur l'apparition d'une cholestase.

Une étude randomisée en double aveugle, sur une population d'adultes bénéficiant d'une NP au long cours (4 semaines), confirme la bonne tolérance d'un mélange utilisant des SMOFlipid[®] avec un effet hépatoprotecteur (diminution des transaminases et de la bilirubinémie), une modification du profil lipidique et une action anti-oxydante versus huile de soja seule [37].

Une étude monocentrique, prospective randomisée en double aveugle chez 28 enfants âgés de 5 mois à 11 ans nécessitant une NP d'au moins 4 semaines retrouve des taux sériques de transaminases et de γ GT moins élevés dans le groupe SMOFlipid[®] versus d'huile de soja seule mais de manière non significative, de même qu'une diminution significative de la bilirubine dans le groupe SMOF par rapport au groupe contrôle ($p < 0,05$) [42]. Une étude prospective, randomisée chez des enfants ayant bénéficié d'une NP de courte durée (14 jours maximum) dans un contexte de greffe de moelle osseuse ne retrouve pas de différence significative concernant les marqueurs hépatiques entre l'émulsion à base d'huile d'olive et celle à base de TCM et TGCL [76].

Tomsits *et al.* constataient chez 60 nouveau-nés, nés avant 34 SA bénéficiant d'une NP de 7 à 14 jours soit à base de SMOFlipid[®] soit à base d'huile soja seule, une augmentation comparable des triglycérides (TG) entre les 2 groupes et une diminution significative de la concentration en γ GT dans le groupe SMOF [41].

Par ailleurs, dans la littérature, on retrouve des données concernant particulièrement l'EPA et DHA qui sont à l'origine d'une production d'écossanoïdes anti-inflammatoires, pouvant avoir un effet cytoprotecteur sur le foie et les canaux biliaires [69]. Les SMOFlipid[®] contiennent un taux plus important d' α -tocophérol, ayant des vertus anti-oxydatives. Son accumulation dans les cellules hépatiques pourrait expliquer en partie l'effet hépatoprotecteur de cette nouvelle émulsion lipidique.

Dans la population d'Onco-Hématologie pédiatrique, l'utilisation de la NP est souvent nécessaire du fait des effets anorexigènes iatrogènes des thérapeutiques. Une seule étude présente les avantages de l'utilisation de cette émulsion lipidique en Onco-Hématologie pédiatrique. Il s'agit d'une étude rétrospective sur une cohorte de 30 patients recevant une NP de courte durée (< à 14 jours), contenant soit des SMOFlipid[®] soit une émulsion standard à base d'huile de soja.

Aucun patient n'a développé de cholestase dans le cadre d'une NP de courte durée, on ne note aucune différence entre les 2 groupes concernant la bilirubinémie totale, les transaminases et PAL [38]. Dans le groupe émulsion huile de soja seule, on retrouvait une augmentation significative du taux de γ GT (63 vs 26,43 U/l, $p < 0,05$) pouvant être un signe précoce de cholestase, et une variation des LDH (+29,57 U/l vs -32,75 U/l, $p < 0,05$). L'effet hépatoprotecteur supposé semble d'autant plus intéressant dans cette population de patients recevant déjà de nombreux traitements potentiellement hépatotoxiques (Chimiothérapies, Antifongiques, Antibiotiques etc...).

II. Objectifs de l'étude

Le but de cette étude est de montrer un effet hépatoprotecteur des SMOFlipid[®] par rapport à l'utilisation des Médialipide[®] chez des patients d'Onco-Hématologie pédiatrique nécessitant un support nutritionnel parentéral de courte durée (< 14 jours).

II.1. Objectif principal

Evaluer l'impact sur l'apparition précoce d'une cholestase d'une NP à base de SMOFlipid[®] versus Médialipide[®] dans la NP à court terme chez le patient d'Onco-hématologie pédiatrique.

II.2. Objectifs secondaires

Evaluer :

1. L'impact sur les autres paramètres hépatiques : PAL, Asat, Alat, LDH, Bilirubinémie,
2. La tolérance lipidique (TG),
3. L'effet immunomodulateur (CRP), nombre d'épisodes infectieux,
4. La tolérance digestive (vomissements),
5. L'impact nutritionnel (Albuminémie, Pré-albuminémie, gain pondéral : poids, IMC),
6. Le risque infectieux.

III. Critères d'évaluation

III.1. Critère de jugement principal

- Dosage des γ GT, potentiel marqueur précoce de cholestase, en UI/l.
- Prélèvement sur cathéter central (KTc), dans le cadre d'un bilan de routine (1ml, tube jaune).
 - A J₀, J₅, J₊₇ fin de la NP
 - Dosage réalisé au laboratoire de biochimie de l'hôpital du CHU de Nice Archet II.

III.2. Critères de jugement secondaires

- Tolérance hépatique évaluée par le dosage des marqueurs hépatiques : transaminases (Asat, Alat) ; PAL ; LDH ; Bilirubinémie totale,
- Tolérance lipidique évaluée par le dosage des triglycérides : à jeûn, 1 heure après la fin de la NP,
- Effet immunomodulateur évalué sur le dosage de la CRP,
- Tolérance clinique : vomissements,
- Impact nutritionnel évalué par l'albuminémie, et gain pondéral estimé par le poids et l'IMC, une seule balance par chambre et non interchangeable,
- Risque infectieux : nombre et durée d'épisodes fébriles.

Les critères d'évaluation secondaires seront évalués à J₀, J₅ et J₊₇ de la NP.

IV. Type d'essai

Ce projet est une recherche **biomédicale interventionnelle**, il est soumis au dispositif du Code de la Santé Publique (Loi n°2004-806 du 9 août 2004) qui s'applique aux recherches « organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

Il s'agit d'une étude prospective, interventionnelle, monocentrique, comparative, contrôlée, en intention de traiter, randomisée en ouvert.

Le recrutement se fera dans le service d'hospitalisation conventionnel d'Onco-Hématologie Pédiatrique du CHU Archet II de Nice.

V. Balance Bénéfice / Risque

V.1. Bénéfices

- Bénéfice de l'étude au niveau individuel : dans cette population fragile, soumise à de nombreuses thérapeutiques potentiellement hépatotoxiques, immunodéprimés, il existe un réel bénéfice individuel attendu en terme de tolérance clinique, lipidique, d'hépatoprotection. Il existe également un potentiel effet immunomodulateur en particulier chez ces patients étant plus à risque de sepsis chimio-induits.
- Bénéfice de l'étude au niveau collectif : améliorer la prise en charge nutritionnelle des patients suivis en Onco-Hématologie Pédiatrique.

V.2. Risques

Les risques sont ceux de toute NP :

- mauvaise tolérance lipidique
- cholestase précoce réversible
- Réaction allergique

V.3. Synthèse

Le rapport bénéfice / risque paraît donc en faveur de l'utilisation des SMOFlipid[®] dans le cadre d'une NP en Onco-Hématologie pédiatrique.

VI. Sélection des sujets

VI.1. Critères d'inclusion

- Patient âgé de 0 à 18 ans,
- Patient atteint de tumeurs solides ou d'hémopathies,
- Patient nécessitant une NP d'au moins 5 jours,
- Patient porteur d'un cathéter central,
- Patient avec un bilan hépatique normal,
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale,
- Patient ayant bénéficié d'un examen clinique,
- Patiente ayant bénéficié d'un test de grossesse négatif,
- Consentement éclairé signé par le titulaire de l'exercice de l'autorité parentale et du patient lui-même selon son âge.

VI.2. Critères de non inclusion

- Grossesse ou allaitement,
- Patient avec un bilan perturbé (Asat > 50 UI/l, Alat > 39 UI/l, PAL > 400 UI/l, γ GT > 55 UI/l, bilirubinémie totale > 17 μ mo/l),
- Patient présentant un syndrome infectieux au moment de l'inclusion,
- Patient présentant une tumeur ou des métastases hépatiques,
- Patient présentant une contre-indication à l'utilisation des émulsions lipidiques :
 - Hypersensibilité aux protéines de poisson, d'œuf, de soja, d'arachide ou à un des principes actifs ou excipients,
 - Hyperlipidémie type IV connue,
 - Insuffisance hépatique sévère,
 - Troubles sévères de la coagulation,
 - Insuffisance rénale sévère sans possibilité d'hémodialyse ou dialyse,
 - Etat de choc en phase aiguë,
 - Patient sous héparine,
 - Contre-indications générales à un traitement par perfusion ; états instables (sepsis sévère, infarctus en phase aiguë, embolie, AVC..).

VI.3. Critères d'exclusion/de sortie d'étude

- Evènement nécessitant l'interruption prématurée de la NP (sepsis sévère, problème de KTc),
- Hypertriglycéridémie > 3 mmol/l en cours de NP,
- Retrait du consentement.

VI.4. La clause d'ambivalence

Tout patient inclus dans l'essai est à même de recevoir indifféremment l'un ou l'autre des traitements que le hasard lui assignera.

VII. Statistiques

○ Calcul du nombre de sujets nécessaires, étude pilote.

D'après les données du DIM on estime que dans l'unité, sur une durée de 6 mois, environ 40 prescriptions de NP sont réalisées, d'une durée moyenne de 5,5 jours.

Il s'agit d'une étude pilote sur 30 prescriptions de NP. Les patients inclus seront répartis entre les 2 groupes soit :

- ✓ 15 patients dans le groupe A : SMOFlipid[®]
- ✓ 15 patients dans le groupe B : Médialipide[®]

D'après l'étude d'Hoffmann et al, on s'attend à une augmentation des γ GT dans le groupe B d'au moins 36.57 UI/l avec $p < 0.05$; et une diminution des LDH dans le groupe A d'au moins -32.75UI/l et une augmentation dans le groupe B de 29.57UI/l avec $p = 0.016$.

En fonction des résultats obtenus, nous pourrions calculer la médiane, moyenne et écart type et savoir quel sera le nombre de sujets nécessaires à inclure pour avoir une différence significative concernant le critère de jugement principal, avec un risque $\alpha < 0.05$, et une puissance $1-\beta$ de 80% lors d'une prochaine étude.

VIII. Déroulement de l'étude

VIII.1. Calendrier de la recherche

- Début des inclusions : Juin 2015,
- Durée de la période d'inclusion : 6 à 9 mois,
- Durée du traitement (de la NP) : 5 à 14 jours (14 jours exclus),
- Durée de participation de chaque patient : de 14 à 21 jours (en fonction de la durée de la NP),
- Durée totale de la recherche : 1 an.

VIII.2. Tableau récapitulatif du suivi du patient

			<i>Hospitalisation pendant la durée de la NP (≥ 5 jours et < 14 jours)</i>		
	Visite de pré - inclusion	Visite d'inclusion J ₀	J ₁ début NP	Visite J ₅	Visite J ₊₇ après la fin de la NP
Présentation de l'étude, recueil du consentement éclairé	•				
Vérification des critères d'inclusion et randomisation		•	•		
<u>Examen clinique</u> (poids, taille, IMC, température, examen somatique complet)		•	•	•	•
<u>Bilans biologiques :</u> Asat/alat, bilirubinémie, LDH, γ GT, PAL		•	•	•	•
CRP		•	•	•	•
Triglycérides		•	•	•	•
Albuminémie		•	•	•	•

Une enquête nutritionnelle sera faite sur la base des données recueillies lors des visites du diététicien du service afin de limiter au mieux un biais potentiel par des apports nutritionnels per os journaliers (qui devraient être faibles et peu significatifs).

VIII.3. Description du déroulement de l'étude

Visite de pré-inclusion :

La visite de pré-inclusion est assurée par le médecin investigateur. Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du représentant légal du patient et du patient s'il est en âge de le donner. Lors de la visite de pré-inclusion, le médecin investigateur informe le ou les parents ainsi que le patient. Il explique l'intérêt de l'étude et répond à toutes les questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du patient dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifie les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement est alors remis au patient par le médecin investigateur. Après cette séance d'information, le patient dispose d'un délai de réflexion, s'il le juge nécessaire. Le médecin investigateur est responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du patient. Le formulaire de consentement doit être signé avant de débiter la NP.

Visite d'inclusion (J₀) :

Lors de la visite d'inclusion l'investigateur vérifie les critères d'inclusion et pratique un examen clinique. L'examen clinique comprend les constantes vitales, température, poids, examen somatique complet. Le bilan biologique protocolaire est réalisé dans le même temps qu'un bilan prévu pour le suivi habituel du patient. Il permet de vérifier les critères d'inclusion biologiques.

Si les critères sont respectés, le type de NP est attribué par randomisation.

Hospitalisation :

Le patient est hospitalisé pendant toute la durée de la Nutrition.

La durée de la NP est variable, elle peut durer au minimum 5 jours et au maximum 14 jours.

Le patient est surveillé tout au long de la NP selon la pratique courante du service d'Onco-Hématologie pédiatrique.

Visites de suivi :

Trois visites sont prévues et donnent lieu à un examen clinique complet et à un bilan biologique. Elles sont réalisées dans le cadre du suivi habituel du patient :

- J₁ début de la NP : mise en place de la NP sur 12h, de 20h à 8h. Prélèvement biologique dosant les paramètres étudiés.
- J₅ (5^{ème} jour de la NP) : les paramètres à recueillir sont les mêmes qu'à J₀
- J₊₇ après la fin de la NP (soit entre J₁₂ et J₂₁): les patients seront soit encore hospitalisés soit revus en HDJ (dans le cadre de leur suivi Onco-Hématologique).

Le suivi reprend ensuite selon les recommandations en vigueur de leur traitement.

A chaque visite, seront évalués :

1. les paramètres cliniques :

- Poids, taille, IMC, examen somatique complet,
- Nombres et durée des épisodes infectieux durant la NP / prise d'antibiotiques.

2. les paramètres biologiques :

- Marqueurs hépatiques : Asat, Alat, PAL, LDH, bilirubinémie,
 - Albuminémie,
 - Triglycérides à jeûn 1 heure après la fin de la NP,
 - Marqueur d'inflammation (CRP),
 - Les différents dosages seront réalisés lors d'un bilan systématique de surveillance du patient.
- Il n'y a pas de prélèvement supplémentaire lié à l'étude. Les patients pourront sortir à tout moment de l'étude si un effet indésirable survient notamment sur la fonction lipidique, en cas de retrait du consentement ou si la perfusion de lipides est interrompue pour quel que motif que ce soit. Une sortie d'étude ne modifiera en rien la prise en charge du patient. Si la NP est poursuivie, le patient recevra le traitement de référence (Médialipide[®]). Les patients qui reçoivent une NP \geq à 14 jours sortiront également de l'étude. Seules les données de J₅ seront analysées.

IX. Traitements et procédure de la recherche

Les posologies et les modalités d'administration sont identiques quel que soit le bras.

IX.1. Traitement expérimental

L'émulsion lipidique SMOFlipid[®] se présente sous un seul dosage : 20%. Il s'agit de la seule émulsion lipidique indiquée chez l'enfant contenant EPA et DHA.

Elle se compose de 40% AGS (AGCL, TCM) ; 30% AGMI ; 27% AGPI :

- Huile de soja raffinée 60,0 g
- Triglycérides à chaîne moyenne 60,0 g
- Huile d'olive raffinée..... 50,0 g
- Huile de poisson riche en acides oméga 3 30,0 g

Pour 1000 ml d'émulsion pour perfusion.

IX.2. Traitement de comparaison

L'émulsion lipidique standard à base de soja seul type Médialipide[®] : 200mg/ml

Elle se compose de :

- Triglycérides à chaîne moyenne 10,00 g
- Huile de soja 10,00 g

Pour 100 ml d'émulsion pour perfusion.

Les 2 traitements seront administrés à des posologies équivalentes sur voie centrale, la nuit, sur 10h (de 20h à 8h).

Les produits seront dispensés par la pharmacie de l'hôpital de l'Archet CHU de Nice.

X. Traitements et procédures associés

X.1. Autorisé(e)s

1. La chimiothérapie : elle ne contre indique pas la prescription de NP, elle est arrêtée le temps de la perfusion de chimiothérapie, un rinçage doit être effectué entre les deux.
2. Les transfusions : Arrêt de la nutrition parentérale pendant les transfusions.
3. Perfusion d'Amphotéricine B, Propofol et d'Aciclovir, d'Amikacine, de corticoïdes : arrêt de la nutrition parentérale pendant les perfusions.

Recommandations : chez les enfants présentant une dénutrition sévère, il est impératif de débiter les lipides 48 à 72 heures après le SLF (risque d'hypertriglycémie).

X.2. Interdit(e) s

Liste des médicaments interdits :

- Antifongiques azolés : Fluconazole, Voriconazole, Posaconazole
- Héparine à doses thérapeutiques

Recommandations : Interruption de la composante lipidique de la NP en cas de sepsis sévère non contrôlé.

Pour rappel : le sepsis sévère se définit par un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) + infection documentée cliniquement ou microbiologiquement ; le SRIS se caractérise par au moins deux des signes suivants :

- Fièvre > 38,3°C ou hypothermie < 36°C
- Tachycardie > 90/min
- Tachypnée > 20/min (ou PaCo₂ < 34mmHg)
- Hyperleucocytose > 12000/mm³ ou leucopénie < 4000/mm³ (non interprétable en cas d'aplasie)

L'étiquetage des produits sera conforme aux Articles R522 et R5123 du Code de la Santé Publique. Un modèle d'étiquette sera joint au protocole comportant :

- le nom du Promoteur et son adresse,
- la référence de l'essai en cours,
- la référence permettant de connaître leur formule intégrale, leur numéro de lot de fabrication, leur date de péremption
- Indications nécessaires à la bonne conservation
- Inscription suivante « utilisation sous stricte surveillance médicale ».

XI. Evénements indésirables

XI.1. Définition

Un effet ou un événement indésirable grave (EIG) est défini comme tout signe, symptôme, condition médicale, événement défavorable qui répond à l'un des critères suivant :

- Ayant pu contribuer à la survenue d'un décès
- Mettant en jeu le pronostic vital du patient
- Entraînant l'hospitalisation du patient ou sa prolongation
- Provoquant une incapacité/invalidité permanente ou importante
- Se traduisant par une anomalie/malformation congénitale

Chaque événement indésirable (EI) doit être jugé par l'investigateur et le promoteur : évaluation de la gravité, du lien de causalité entre l'EI et les médicaments ou traitements associés et du caractère attendu/inattendu

Un **SUSAR** : Suspected Unexpected severe adverse réaction est un effet indésirable dont la nature, la sévérité/intensité ou l'évolution ne correspond pas aux informations contenues dans le RCP, la brochure investigateur ou le protocole.

Conformément à la loi du 09 août 2004 du Code de la Santé Publique : toute survenue d'effet indésirable grave sera signalée immédiatement au promoteur qui déclarera les EIG susceptibles d'être liés à la recherche biomédicale au CPP et à l'ANSM dans les 7 jours calendaires en cas de décès ou de menace du pronostic vital et dans les 15 jours pour les autres EIG.

XI.2. Descriptions des événements indésirables graves attendus

Dans la littérature, aucun effet indésirable grave n'est attendu lors de NP de courte durée [3-6]. Le risque de réaction allergique est exceptionnel (lié à la présence d'huile de soja, de poisson). Cependant en cas de surdosage, un syndrome de surcharge lipidique peut survenir correspondant à une diminution de la capacité d'élimination des triglycérides.

Des signes de surcharge métabolique peuvent apparaître. Ils se caractérisent par les signes suivants : hyperlipidémie, fièvre, infiltration graisseuse, hépatomégalie avec ou sans ictère, splénomégalie, anémie, leucopénie, thrombocytopénie, troubles de la coagulation, hémolyse et réticulocytose, anomalies des tests de la fonction hépatique et coma. Tous ces symptômes sont généralement réversibles si la perfusion de l'émulsion lipidique est interrompue.

Si les signes d'un syndrome de surcharge lipidique apparaissent, la perfusion de doit être interrompue. De même, en cas de sepsis.

XI.3. Conduite à tenir en cas d'événement indésirable ou de fait nouveau

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à partir du jour où il en a connaissance, tout événement indésirable grave ou tout fait nouveau, s'il survient : à partir de la date de signature du consentement, pendant toute la durée de suivi du patient prévue par la recherche, jusqu'à 15 jours après la fin du suivi du participant prévue par la recherche, lorsqu'il est susceptible d'être dû à la recherche.

TYPE D'ÉVÉNEMENT	MODALITES DE NOTIFICATION	DELAI DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR
EI non grave	Dans le cahier d'observation	Pas de notification immédiate
EIG attendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
EIG inattendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
Fait nouveau	Formulaire de déclaration + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
Grossesse	Formulaire de déclaration d'une grossesse	Dès confirmation de la grossesse

Tous ces événements devront être suivis jusqu'à la **complète résolution**. Un complément d'information (fiche de déclaration complémentaire) concernant l'évolution de l'événement, sera envoyé au promoteur par l'investigateur.

En cas d'effets indésirables, ceux-ci seront notifiés via un formulaire de pharmacovigilance (Ansm) et le Comité de Protection des Personnes en sera également informé.

XI.4. Déclaration et enregistrement des événements indésirables inattendus et des faits nouveaux

Le promoteur déclare sans délai les EIG inattendus et les faits nouveaux survenus au cours de la recherche :

- ✓ A l'Ansm,
- ✓ Au Comité de Protection des Personnes compétent. Le comité s'assure, si nécessaire, que les sujets participant à la recherche ont été informés des effets indésirables et qu'ils confirment leur consentement.

XII. Recueil, validation, et archivage des données

Les données seront recueillies par un médecin sénior ou l'interne du service, sous la responsabilité de l'investigateur principal. Une fiche de recueil sera remplie au moment de l'inclusion, à J₀, J₅ et J₊₇ après la fin de la NP. Chaque patient sera identifié par un numéro attribué lors de l'inclusion.

Une base de données anonymisée sera créée pour l'archivage informatique et l'analyse statistique.

XII.1. Consignes pour le recueil des données

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

Le cahier d'observation sera rempli lors des différentes visites :

- ✓ J₀ début de la NP
- ✓ J₅
- ✓ J₊₇ de la fin de la NP

Il comprendra différentes données : le poids, la taille, l'IMC associés à un examen clinique complet et interrogatoire. Sur le plan paraclinique : la bilirubinémie totale, LDH, γ GT, PAL, Asat, Alat, Triglycéridémie, CRP, Albuminémie.

XII.2. Gestion des données

Les fiches de recueil des données remplies, les consentements, le classeur investigateur seront archivés, conformément à la loi, pendant 15 ans dans les locaux appropriés.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

XIII. Analyse statistique des données

XIII.1 Méthodes de randomisation

La randomisation se fait grâce à une liste de randomisation établie par un logiciel informatique. Les patients seront scindés en 2 groupes :

- Groupe A bénéficiant d'une NP par SMOFlipid[®].
- Groupe B bénéficiant d'une NP par une émulsion standard à base d'huile de soja (Médialipide[®]).

La NP sera réalisée selon le Protocole de NP du service.

XIII.2. Méthodes statistiques utilisées

Les analyses seront réalisées en intention de traiter. Les conditions d'utilisation des tests statistiques seront vérifiées avant utilisation. Les tests seront effectués en bilatéral. Pour les données de nature quantitative, les moyennes ou médianes seront données respectivement avec écarts-types et quantiles. Pour les variables continues, la différence entre les deux groupes sera analysée à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney. Les variables qualitatives seront décrites à l'aide de moyennes, écart types, médianes et quartiles. La comparaison des deux échantillons sera réalisée à l'aide du test de Fisher. Les données descriptives des patients inclus seront analysées. Le seuil de significativité p est fixé à 0,05.

Aucune analyse intermédiaire ne sera réalisée.

XIV. Budget - Personnel

Les surcoûts liés à l'étude sont présentés en annexe.

XV. Modalités administratives

XV.1. La réglementation

L'investigateur ainsi que les investigateurs associés au projet, mèneront l'essai en totale conformité avec :

a. La déclaration d'Helsinki

La déclaration d'Helsinki a été établie par l'Association Médicale Mondiale en Juin 1964 (recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales), revue à Tokyo en octobre 1975, à Venise en octobre 1983, à Hong Kong en septembre 1989, à Somerset West en octobre 1996 puis à Edimbourg en octobre 2000, puis à Fortaleza au Brésil en octobre 2013.

b. La Directive Européenne et les Bonnes pratiques Cliniques (BPC)

Le parlement européen et le conseil de l'union européenne ont adopté le 04 avril 2001 la dite directive essais cliniques de médicaments, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Concernant les essais hors médicaments, des recommandations de bonnes pratiques sont fixées par Arrêté du Ministre Chargé de la Santé et par décision de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L5311-1 (dispositifs médicaux, produits sanguins labiles...)

Les recommandations de bonnes pratiques cliniques applicables sont référencées : ICH topic E6, CPMP/ICH/135/95.

c. Les dispositions législatives et réglementaires

Loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 (articles L.1121-1 à L.1126-7).

Cette loi modifie la loi 88-1138 du 20 décembre 1988, dite loi Huriot-Sérusclat et fixe les conditions des recherches biomédicales pratiquées et organisées en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Le décret d'application de cette loi est paru le 26 avril 2006 sous le numéro 2006-477.

Le champ d'application de la loi a été redéfini, le Code de la Santé Publique (CSP) s'applique aux recherches « organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

XV.2. Les principaux points éthiques :

Les droits de la personne et de ses intérêts sont un point essentiel de la loi notamment en ce qui concerne les mineurs et les incapables majeurs.

L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société.

a. Information du patient et consentement éclairé

Préalablement au début de la recherche, l'investigateur ou un médecin qui le représente est chargé d'informer la personne sur le déroulement de l'essai et ses conséquences. Le patient devra également être informé des éventuelles alternatives médicales, des modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche ainsi que de son droit d'être informé sur les résultats globaux de la recherche.

Le consentement éclairé, libre et exprès sera recueilli par écrit (article L-1122-1 du Code de la Santé Publique) sachant que le patient aura l'opportunité de poser des questions et sera informé de son droit de refuser de participer à la recherche et se retirer à tout moment de l'essai sans donner de justification et sans préjudice de ce fait.

Le consentement doit être adapté à la compréhension du plus grand nombre et un délai de réflexion peut être prévu entre la délivrance de l'information et le recueil du consentement.

L'investigateur donnera à signer le consentement éclairé, en dupliqué ; il conservera l'original, donnera la copie au patient.

La notice d'information et le consentement éclairé sont annexés au protocole.

b. Examen médical et Affiliation à un régime de sécurité social

L'examen médical préalable ainsi que l'affiliation à un régime de Sécurité Sociale d'une personne susceptible de participer à un essai sont obligatoires pour l'ensemble des recherches biomédicales (article L1121-11 du code de la Santé Publique).

c. La confidentialité des données

Le personnel médical et non médical participant à l'essai est soumis au secret médical et professionnel vis à vis des données recueillies au cours de l'étude sur le patient.

Les documents relatifs à l'essai doivent être rangés dans une armoire ou un local fermant à clef.

XV.3. L'enregistrement de l'essai dans les bases de données de référence

L'essai a été enregistré dans la base de données nationale, gérée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), qui recense l'ensemble des recherches biomédicales menées par les promoteurs français.

Il devra figurer dans tous les documents relatifs au dossier ayant fait l'objet du présent dépôt.

XV.4 Rôle du promoteur dans la mise en œuvre du projet

Démarches préalables au dépôt du dossier :

a. Assurance Responsabilité Civile

Le promoteur contractera une assurance en responsabilité civile auprès de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle (SHAM) pour la réalisation de ce protocole.

b. Vérification de la nécessité d'une autorisation de lieu

Une autorisation de lieu n'est pas requise lorsque le service de soin concerné par la recherche dispose des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs qui s'y prêtent.

c. Demande d'autorisation auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) et de l'ANSM

Le promoteur soumet un dossier complet (comprenant le protocole, les documents d'information ainsi que les documents administratifs) au CPP qui rendra un avis.

Le protocole doit permettre de répondre à la recherche tout en étant conforme à l'éthique médicale.

Le promoteur adresse également le dossier complet de demande d'autorisation de la recherche biomédicale à ANSM.

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM. (Article L1123-9).

La procédure de déclaration de la recherche au CPP et à l'ANSM peut se faire de manière parallèle ou séquentielle.

Toute modification mineure du protocole en cours d'étude sera adressée à chaque investigateur associé, avec accord a priori, sous forme d'un avenant par l'investigateur principal.

d. Déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés

Si les données nominatives doivent faire l'objet d'un traitement informatisé afin de permettre l'analyse statistique, la constitution de la base de donnée sera déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), conformément à la Loi 2004-801 du 6/08/2004 et au décret d'application numéro 2005-1309 paru le 20/10/2005.

Par la décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (méthodologie de référence MR-001), la déclaration de la recherche auprès de la CNIL consistera en un engagement à cette méthodologie de référence

XV.5. Réalisation du projet et résultats

a. Démarrage de l'essai

L'étude ne pourra commencer qu'après avoir reçu l'avis favorable du CPP et l'ANSM.

La date effective de commencement de la recherche devra être communiquée sans délai à l'ANSM et au CPP.

La recherche doit débiter dans un délai d'un an suivant l'avis du CPP auquel cas cet avis deviendrait caduque.

b. Monitoring et inspection

Le contrôle qualité sera effectué par les Attachées de Recherche Clinique de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI), mandatées par le promoteur.

La nature et la fréquence du monitoring sera établi selon la procédure de définition du niveau de monitoring en fonction du risque établi et dépendra du nombre de patients inclus, du rythme d'inclusions et des difficultés constatées lors de la réalisation de l'étude.

L'ARC de la DRCI contrôlera, tout au long de l'étude, lors de visites de monitoring planifiées avec l'investigateur :

- L'adéquation des données recueillies au cours de l'étude avec les documents sources (dossier médical),
- Les consentements de tous les patients inclus,
- Les évènements indésirables graves.

A ce titre, l'investigateur s'engage à mettre à la disposition de l'ARC lors de ses visites de monitoring (l'ARC est tenu à la confidentialité quant aux informations auxquelles il accède) :

- Les dossiers médicaux des patients,
- Les cahiers de recueil de données,

- Les formulaires de consentement des patients inclus.

Ce monitoring effectué par les ARC permettra d'évaluer :

- La protection des personnes,
- La fiabilité des données recueillies par rapport aux documents sources,
- La conformité de l'essai par rapport au protocole, aux Bonnes Pratiques Cliniques et à la législation en vigueur en matière de recherches biomédicales.

Au terme de ce contrôle qualité, un rapport de monitoring sera rédigé par l'ARC et remis au Directeur chargé de la Recherche Clinique et de l'Innovation qui prendra des directives en fonction des conclusions de ce rapport.

Une inspection est un contrôle officiel assuré par l'ANSM dans le but d'évaluer la recevabilité des données cliniques, de vérifier le respect de la législation et l'absence de fraude.

Les inspecteurs vérifient les documents, les moyens logistiques, les enregistrements et toute autre ressource que les autorités considèrent comme associés à l'essai clinique et qui peuvent se trouver sur les lieux même de l'essai, chez le promoteur et/ou dans les locaux de l'organisme prestataire de service (Contract Research Organizations CRO) ou dans d'autres établissements jugés pertinents.

c. Rapport scientifique final et fin d'étude

A la fin de l'essai, il est impératif que le promoteur informe le CPP et l'ANSM de la fin de la recherche (date de dernière visite du dernier patient) dans un délai de 90 jours.

L'investigateur principal doit rédiger le rapport scientifique final du projet qui doit contenir notamment les résultats ainsi que les retombées cliniques de l'étude. Un résumé du rapport final devra être communiqué à l'ANSM dans l'année qui suit la fin de la recherche.

De plus, à la fin de l'essai, le promoteur doit clôturer l'essai, prévenir les centres associés et le CPP. Selon la Loi du 09 août 2004, les patients peuvent demander à l'investigateur une synthèse sur les résultats globaux de la recherche selon les modalités décrites dans les documents d'information.

d. Publication

Toute publication ou communication doit mentionner le promoteur de l'étude c'est-à-dire le CHU de Nice et la source de financement (PHRC, AOI.). A ce titre, l'investigateur doit transmettre une copie de ces communications et/ou publications au Département de la Recherche et de l'Innovation.

e. Archivage

Conformément aux Bonne Pratiques Cliniques, à la fin de l'essai, tous les documents relatifs au protocole doivent être archivés pendant une durée de 15 ans par l'investigateur principal.

Tous ces documents doivent être placés dans un local fermant à clef et offrant des garanties suffisantes de protection contre l'incendie, les dégâts des eaux, la lumière ou toute malveillance.

Annexe 6 : Protocole de nutrition parentérale dans le service d'Onco-Hématologie pédiatrique, CHU de Nice.

I. DOMAINE D'APPLICATION

Concerne les enfants suivis dans le service d'Onco-Hématologie et nécessitant un support nutritionnel parentéral.

II. OBJET

Définir les modalités pratiques de mise place et de surveillance d'une nutrition parentérale.

III. DESCRIPTION GENERALE

- **Les différents types de mélange :**

- Mélange binaire à un compartiment :

- Il s'agit de mélange de solutés glucosés et protidiques (acides aminés) qui présentent plusieurs avantages :

- Stabilité des produits
 - Les lipides sont passés en Y permettant une meilleure tolérance hépatique et la poursuite d'une alimentation parentérale partielle en cas de contre-indication à l'utilisation des lipides.

Exemples de solutés binaires : **NP2[®] enfant, PEDIAVEN NN1[®], PEDIAVEN NN2[®]**

- Mélange ternaire à 1 ou 3 compartiments :

- Olimes[®]** est un mélange ternaire à 3 compartiments où le mélange est réalisé juste avant l'administration : 1 poche de soluté glucosé, 1 poche contenant un mélange d'acides aminés, une poche d'émulsion lipidique (triglycérides à chaînes longues ou moyenne). L'avantage principal est la diminution du nombre de manipulation du cathéter central donc un risque infectieux moindre.

- Inconvénients : instabilité des produits, tolérance hépatique moindre.

- Le Clinomel[®] n'est pas adapté à la nutrition parentérale pédiatrique car c'est un mélange hyperprotéiné, hyperlipidique avec seulement des triglycérides à chaîne longue. Il n'est pas assez concentré en magnésium, calcium et sodium.

Les vitamines ne sont jamais présentes dans les mélanges industriels

- Mélange à la carte hospitalier

Préparation d'une composition adaptée, complète, avec une stabilité courte.

- Médialipide[®] 20 % : pour 100 ml : 10 g de Triglycérides à chaînes moyennes, 10 g d'huile de soja, 2,5g de glycérol, 1,2 g de lécithine d'oeuf purifié. 200 kcal/100 ml, 287 mOsm/l.
- SMOFLipid[®] 200mg/ml.

• Prescription de la NP : NP2[®] enfant et Médialipide[®] en Y

NP2[®] enfant

- Posologie :
 - débuter à **40 ml/Kg/jour**
 - augmenter de 10 ml/Kg toutes les 24 à 48 heures
 - quantité maximale à perfuser : **100 ml/Kg/jour** et **1500 ml/j**

100mL de SLF=88 Kcal

Médialipide[®] 20 %

- Posologie :
 - débuter à 0,5 g/Kg/jour de lipides=**2,5 ml/Kg/jour** de médialipide[®]
 - augmenter de 0,5 g/Kg =2,5 ml/kg toutes les 48 heures.
 - quantité maximale à perfuser : 3 g/kg/jour =15 ml/Kg/jour de médialipide[®]. Se limiter à 1g/kg pour le grand enfant, à 2 g/kg entre 1 et 10 ans.
 - 25 mL de lipides= 45 Kcal
- Mode de perfusion : en Y avec le SLF sur 10 à 12 heures
- Éviter la prescription de SLF sans lipides

Si sepsis incontrôlé, utiliser le SLF jusqu'à 40 mL/Kg.

A rajouter à la NP industrielle :

○ **Les Oligo-éléments**

Décan[®] : Flacon de 40 ml, réservé à l'adulte

Posologie usuelle : 1 flacon/ j

Oligo-éléments Aguetant : Flacon de 40 ml : 1ml/Kg/jour

○ **Les Vitamines** : elles sont indispensables dès les premiers jours de NP

Cernevit[®] : Adulte et enfant de plus de 11 ans,

Posologie: 1 flacon (5ml) /jour

Vitamine K1 Roche : 5 mg/semaine

Soluvit[®] : vitamines hydrosolubles (Flacon de 10 ml)

Enfant de moins de 10 kg : 1 ml / kg

Adulte et enfant > 10 kg : 1 flacon /j

Vitalipide[®] enfant : Vit A, D2, E, K

Le Magnésium sous forme de chlorure de magnésium en ampoules : 0.3 mmol/Kg/jour
(=60mg/Kg/jour).

▪ **NP sur mesure**

La pharmacie de l'hôpital peut fabriquer des poches de nutrition parentérale « sur mesure », adaptée à chaque enfant, que l'on peut modifier toutes les 48 à 72 heures en fonction des besoins et du ionogramme sanguin de l'enfant. A réserver aux enfants présentant des besoins ioniques particuliers ou des NP de longue durée.

• **Durée de perfusion :**

NP2[®], Olimel[®]

- sur 12 heures au minimum, la nuit
- Augmenter la durée si glycosurie

Médialipide[®]

- Sur 10 heures au minimum, la nuit

Précautions d'emploi :

- Arrêt des lipides si :

Sepsis non contrôlé et thrombopénie sur sepsis, syndrome de défaillance multiviscérale
→ risque de syndrome d'activation macrophagique, d'instabilité des produits, de majoration du sepsis.

La chimiothérapie ne contre indique pas la prescription de NP, on arrête la NP pendant le temps de la perfusion de chimiothérapie, avec rinçage entre les 2.

- Branchement et débranchement de la nutrition parentérale

- si patient perfusé avec du glucosé en relais de la NP : mise en route et arrêt de la nutrition parentérale sans diminution progressive du débit de perfusion,
- si patient non perfusé avec un soluté glucosé en relais de la NP (NP à domicile) : risque d'hyperglycémie au branchement et d'hypoglycémie au débranchement,
- débiter et arrêter la NP avec un palier de perfusion à ½ débit pendant une heure,
- prendre une collation orale dans la ½ heure qui suit l'arrêt de la NP. Et vérifier le dextro les premiers jours,
- avant la mise en route de la NP à domicile, toujours s'assurer, à l'hôpital, d'une bonne tolérance au débranchement par une surveillance du dextro dans la ½ heure qui suit.

- Calcul des paliers de NP pour une perfusion de 12 heures

- Volume total à perfuser divisé par 11= débit de croisière sur 10 heures,
- Volume total à perfuser divisé par 11 puis diviser par 2 le débit à perfuser la 1^o et la 12^o heure.

- Produits que l'on peut mélanger :

- les vitamines, les oligo-éléments et les ions,
- la vancomycine,
- la ranitidine.

- Autres précautions d'emploi

- arrêt de la nutrition parentérale pendant les transfusions,
- arrêt des lipides pendant la perfusion d'amphotéricine B, propofol et d'aciclovir, d'amikacine, de corticoïdes,
- Chez les enfants présentant une dénutrition sévère : débiter les lipides 48 à 72 heures après le SLF (risque d'hypertriglycémie).

- **Surveillance :**

Clinique

- Poids/H24
- Bandelette urinaire pour la glycosurie : au début 2 fois par nuit (au cours de la première heure et en 2^o partie de NP) puis 1 fois par nuit. Si présence d'une glycosurie : une croix à la BU : continuer la NP au même débit ; 2 croix à la BU : augmenter la durée de perfusion de la NP et diminuer l'apport en SLF et augmenter l'apport calorique sous forme de lipides pour compenser.
- Densité urinaire et diurèse à surveiller au début, risque de déshydratation liée à l'hyperosmolarité des produits.

Biologique

- **Ionogramme sanguin** : 1 fois par jour au début.
- Protidémie, calcémie, phosphorémie, magnésium intra-érythrocytaire, TP, NFS, transaminases, γ GT, phosphatases alcalines, cholestérol, triglycérides, urée, créatinine : 1 fois par semaine.
- Pré-albuminémie et albuminémie 1 fois par semaine.
- Le cholestérol et les triglycérides sont à doser plusieurs heures après l'arrêt de la perfusion de la nutrition parentérale. Il faut diminuer l'apport en lipides si la triglycéridémie est $>$ à 5 mmol/litre. 1 fois par semaine.
- Calciurie et phosphaturie des 24 heures sont à réaliser 1 fois par mois pour les enfants en NP pour une durée prolongée.

Imagerie

- **Echographie abdominale** à la recherche de stéatose hépatique et complications biliaires pour les enfants en NP prolongée sur plusieurs mois.

IV. Références bibliographiques

- [1] Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence des cancers de l'enfant en France : données des registres pédiatriques nationaux, 2000-2004. *BEH*. 2010;49-50:497-500.
- [2] DH 2004 DHOS. Circulaire n°161 du 29 Mars 2004, relative à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique.
- [3] Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutrition--A dynamic triangle in review. *Cancer* 2004;100:677-87.
- [4] Donaldson SS, Wesley MN, DeWys WD, Suskind RM, Jaffe N, vanEys J. A study of the nutritional status of pediatric cancer patients. *Am J Dis Child* 1960 1981;135:1107-12.
- [5] Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon AS, Colomb V, Brusset MC, Mosser F, Berrier F, et al. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr* 2000;72:64-70.
- [6] SOR (Standards Options Recommandations). Bonnes pratiques diététiques en cancérologie : dénutrition et évaluation nutritionnelle. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer ed; 1999.
- [7] Van Eys J. Malnutrition in children with cancer: incidence and consequence. *Cancer* 1979;43:2030-5.
- [8] Coates TD, Rickard KA, Grosfeld JL, Weetman RM. Nutritional support of children with neoplastic diseases. *Surg Clin North Am* 1986;66:1197-212.
- [9] Saultier P, Auquier P, Bertrand Y, Vercasson C, Oudin C, Contet A, et al. Metabolic syndrome in long-term survivors of childhood acute leukemia treated without hematopoietic stem cell transplantation: an L.E.A. study. *Haematologica* 2016.
- [10] Sharma A, Negi EF, Arora B, Pradhan D, Khurana M, Bagai P, et al. A survey of nutritional practices for children with cancer in India. *Indian J Cancer* 2015;52:191-3.
- [11] Ladas EJ, Sacks N, Brophy P, Rogers PC. Standards of nutritional care in pediatric oncology: results from a nationwide survey on the standards of practice in pediatric oncology. A Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:339-44.
- [12] Valla FV, Gaillard-Le Roux B, Ford-Chessel C, De Monte M, Tume L, Letois F, et al. A Nursing Survey on Nutritional Care Practices in French-Speaking Pediatric Intensive Care Units: NutriRéa-Ped 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:174-9.
- [13] Murphy AJ, Mosby TT, Rogers PC, Cohen J, Ladas EJ. An international survey of nutritional practices in low- and middle-income countries: a report from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) PODC Nutrition Working Group. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:1341-5.
- [14] Brennan BMD. Sensitive measures of the nutritional status of children with cancer in hospital and in the field. *Int J Cancer* 1998;78:10-3.

- [15] Hubert A, Ford-Chessel C, Berthiller J, Peretti N, Javouhey E, Valla FV. État nutritionnel en unité de surveillance continue pédiatrique : évaluation à l'admission, en cours de séjour et à distance. *Arch Pédiatrie* 2016;23:333–9.
- [16] Ong C, Han WM, Wong JJ-M, Lee JH. Nutrition biomarkers and clinical outcomes in critically ill children: A critical appraisal of the literature. *Clin Nutr* 2014;33:191–7.
- [17] Merritt RJ, Kalsch M, Roux LD, Ashley-Mills J, Siegel SS. Significance of Hypoalbuminemia in Pediatric Oncology Patients— Malnutrition or Infection? *J Parenter Enter Nutr* 1985;9:303–6.
- [18] Grippa RB, Silva PS, Barbosa E, Bresolin NL, Mehta NM, Moreno YMF. Nutritional status as a predictor of duration of mechanical ventilation in critically ill children. *Nutrition* 2016;0.
- [19] Weeke B, Krasilnikoff PA. The Concentration of 21 Serum Proteins in Normal Children and Adults. *Acta Med Scand* 1972;192:149–55.
- [20] Yu LC, Kuvibidila S, Ducos R, Warriar RP. Nutritional status of children with leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:73–7.
- [21] Galloway P, McMillan DC, Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status. *Ann Clin Biochem* 2000;37 (Pt 3):289–97.
- [22] Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, Marx G, Russwurm S, Bauer M, et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth* 2007;98:775–84.
- [23] Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, Berger J, Meert KL, Anand KJS, et al. The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2012;13:165–73.
- [24] Leite HP, Nogueira PCK, Iglesias SB de O, de Oliveira SV, Sarni ROS. Increased plasma selenium is associated with better outcomes in children with systemic inflammation. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 2015;31:485–90.
- [25] Jain P, Gulati S, Toteja GS, Bakhshi S, Seth R, Pandey RM. Serum alpha tocopherol, vitamin B12, and folate levels in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors with and without neuropathy. *J Child Neurol* 2015;30:786–8.
- [26] Tandon S, Moulik NR, Kumar A, Mahdi AA, Kumar A. Effect of Pre-treatment Nutritional Status, Folate and Vitamin B12 Levels on Induction Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian Pediatr* 2015;52:385–9.
- [27] Aleksic D, Djokic D, Golubicic I, Jakovljevic V, Djuric D. The importance of the blood levels of homocysteine, folic acid and vitamin B12 in children with malignant diseases. *J BUON Off J Balk Union Oncol* 2013;18:1019–25.

- [28] Sala A, Tarnopolsky M, Webber C, Norman G, Barr R. Serum creatinine: A surrogate measurement of lean body mass in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:16–9.
- [29] Aquino VM, Smyrl CB, Hagg R, McHard KM, Prestridge L, Sandler ES. Enteral nutritional support by gastrostomy tube in children with cancer. *J Pediatr* 1995;127:58–62.
- [30] Mathew P, Bowman L, Williams R, Jones D, Rao B, Schropp K, et al. Complications and effectiveness of gastrostomy feedings in pediatric cancer patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:81–5.
- [31] Minard-Colin V, Grill J. Stratégies de prise en charge nutritionnelle spécifiques : l'enfant en cancérologie. *Nutr Clin Métabolisme* 2005;19:234–7.
- [32] Deswarte-Wallace J, Firouzbakhsh S, Finklestein JZ. Using research to change practice: enteral feedings for pediatric oncology patients. *J Pediatr Oncol Nurs Off J Assoc Pediatr Oncol Nurses* 2001;18:217–23.
- [33] Han-Markey T. Nutritional considerations in pediatric oncology. *Semin Oncol Nurs* 2000;16:146–51.
- [34] Colomb V. Questions de Nutrition Clinique de l'enfant. Edition 2008, SFNEP, Nutricia.
- [35] Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41 Suppl 2:S1–87.
- [36] Goulet O, Joly F, Corriol O, Colomb-Jung V. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:256–61.
- [37] Klek S, Chambrier C, Singer P, Rubin M, Bowling T, Staun M, et al. Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOFlipid)--a double-blind, randomised, multicentre study in adults. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2013;32:224–31.
- [38] Hoffmann KM, Grabowski M, Rödl S, Deutschmann A, Schwantzer G, Sovinz P, et al. Short-term intravenous fish-oil emulsions in pediatric oncologic patients--effect on liver parameters. *Nutr Cancer* 2014;66:1070–6.
- [39] Lee EJ, Simmer K, Gibson RA. Essential fatty acid deficiency in parenterally fed preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1993;29:51–5.
- [40] Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:351–67.
- [41] Tomsits E, Pataki M, Tölgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollár L. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:514–21.

- [42] Goulet O, Antébi H, Wolf C, Talbotec C, Alcindor L-G, Corriol O, et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:485–95.
- [43] Yeung CY, Lee HC, Huang FY, Wang CS. Sepsis during total parenteral nutrition: exploration of risk factors and determination of the effectiveness of peripherally inserted central venous catheters. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:135–42.
- [44] Beganović N, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Total parenteral nutrition and sepsis. *Arch Dis Child* 1988;63:66–7.
- [45] Martin E, Belleton F, Lallemand Y, Goy F, Pérol D, Bachmann P, et al. Dénutrition en cancérologie pédiatrique : prévalence et dépistage. *Arch Pédiatrie* 2006;13:352–7.
- [46] http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure_denutrition.pdf
- [47] Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972;3:566–9.
- [48] Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491–7.
- [49] Rickard KA, Detamore CM, Coates TD, Grosfeld JL, Weetman RM, White NM, et al. Effect of nutrition staging on treatment delays and outcome in stage IV neuroblastoma. *Cancer* 1983;52:587–98.
- [50] Loeffen E a. H, Brinksma A, Miedema KGE, de Bock GH, Tissing WJE. Clinical implications of malnutrition in childhood cancer patients--infections and mortality. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2015;23:143–50.
- [51] Weir J, Reilly JJ, McColl JH, Gibson BE. No evidence for an effect of nutritional status at diagnosis on prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:534–8.
- [52] Colomb V. Malnutrition chez l'enfant. *Rev Prat* 2003;53:263-7.
- [53] Picton SV. Aspects of altered metabolism in children with cancer. *Int J Cancer Suppl J Int Cancer Suppl* 1998;11:62–4.
- [54] http://www.oecd.org/france/Obesity-Update-2014-FRANCE_FR.pdf
- [55] Sklar CA, Mertens AC, Walter A, Mitchell D, Nesbit ME, O'Leary M, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:91–5.
- [56] Giustina A, Wehrenberg WB. The role of glucocorticoids in the regulation of growth hormone secretion Mechanisms and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:306–11.

- [57] Gofman I, Ducore J. Risk factors for the development of obesity in children surviving ALL and NHL. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:101–7.
- [58] Warner JT, Bell W, Webb DK, Gregory JW. Relationship between cardiopulmonary response to exercise and adiposity in survivors of childhood malignancy. *Arch Dis Child* 1997;76:298–303.
- [59] Mayer EI, Reuter M, Dopfer RE, Ranke MB. Energy expenditure, energy intake and prevalence of obesity after therapy for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Horm Res* 2000;53:193–9.
- [60] Ventham JC, Reilly JJ. Childhood leukaemia: a model of pre-obesity. *Proc Nutr Soc* 1999;58:277–81.
- [61] Iniesta RR, Paciarotti I, Brougham MFH, McKenzie JM, Wilson DC. Effects of pediatric cancer and its treatment on nutritional status: a systematic review. *Nutr Rev* 2015;73:276–95.
- [62] Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572–82.
- [63] Bowman LC, Williams R, Sanders M, Ringwald-Smith K, Baker D, Gajjar A. Algorithm for nutritional support: experience of the Metabolic and Infusion Support Service of St. Jude Children’s Research Hospital. *Int J Cancer Suppl J Int Cancer Suppl* 1998;11:76–80.
- [64] Vinnars E. [Worthy of celebration: Intralipid. The oldest fat emulsion in the world--still in use after 40 years on the market]. *Läkartidningen* 2002;99:2870–2.
- [65] Xu Z-W, Li Y-S. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPDI* 2012;11:586–93.
- [66] Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:321–6.
- [67] Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. *Pharmacotherapy* 2002;22:188–211.
- [68] Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic Cholestasis Associated with Parenteral Nutrition in Premature Infants. *Pediatrics* 1979;64:342–7.
- [69] Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:645–62.
- [70] Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistran BR, et al. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics* 2006;118:e197–201.

[71] Muhammed R, Bremner R, Protheroe S, Johnson T, Holden C, Murphy MS. Resolution of parenteral nutrition-associated jaundice on changing from a soybean oil emulsion to a complex mixed-lipid emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:797–802.

[72] Bayram I, Erbey F, Celik N, Nelson JL, Tanyeli A. The use of a protein and energy dense eicosapentaenoic acid containing supplement for malignancy-related weight loss in children. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:571–4.

[73] Kurvinen A, Nissinen MJ, Gylling H, Miettinen TA, Lampela H, Koivusalo AI, et al. Effects of long-term parenteral nutrition on serum lipids, plant sterols, cholesterol metabolism, and liver histology in pediatric intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:440–6.

[74] Gultekin G, Sahin H, Inanc N, Uyanik F, Ok E. Impact of Omega-3 and Omega-9 fatty acids enriched total parenteral nutrition on blood chemistry and inflammatory markers in septic patients. *Pak J Med Sci* 2014;30:299–304.

[75] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/rapport_nutrition_parenterale_a_domicile_2008-07-31_14-29-41_874.pdf

[76] Hartman C, Ben-Artzi E, Berkowitz D, Elhasid R, Lajterer N, Postovski S, et al. Olive oil-based intravenous lipid emulsion in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation: a short-term prospective controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2009;28:631–5.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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

Résumé

Mise au point sur la prise en charge nutritionnelle en Onco-Hématologie pédiatrique. Présentation d'un protocole d'étude évaluant l'effet hépatoprotecteur des SMOFlipid® en nutrition parentérale de courte durée chez des enfants suivis en Onco-Hématologie.

Introduction

Le cancer pédiatrique représente la 2^{ème} cause de mortalité chez les enfants âgés de moins de 15 ans. Les objectifs sont d'améliorer le taux de guérison, mais également la prise en charge en particulier sur le plan nutritionnel. En effet, au diagnostic, si la prévalence de la dénutrition est inférieure à 10% en cas de leucémie aigue lymphoblastique, elle peut atteindre 50% des enfants atteints d'une tumeur solide. Les conséquences de la malnutrition peuvent être sévères pouvant engager le pronostic vital de l'enfant. Il n'existe pas de consensus national pour évaluer la dénutrition en Onco-Hématologie pédiatrique. Le but de ce travail est d'évaluer les modalités de prise en charge nutritionnelle de l'enfant en Onco-Hématologie pédiatrique, en France et dans notre service au CHU de Nice, ainsi que la faisabilité d'un protocole d'étude évaluant l'effet hépatoprotecteur des émulsions lipidiques à base d'oméga 3 en nutrition parentérale de courte durée.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une enquête nationale concernant la prise en charge nutritionnelle dans les centres de la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (1); d'une étude rétrospective monocentrique évaluant les pratiques de prise en charge nutritionnelle en Onco-Hématologie pédiatrique du CHU de Nice (2); d'une étude pilote prospective évaluant l'effet hépatoprotecteur des SMOFlipid® (en dosant les γ GT) dans le même service (3).

Résultats

1 : Soixante-douze pour cent des centres ont participé à l'enquête. L'évaluation de l'état nutritionnel était réalisée sur prescription médicale (74%). Vingt-deux pour cent des centres ne bénéficiaient pas des prestations d'un diététicien. Les mesures anthropométriques étaient toujours utilisées, seuls 26% utilisaient les indices de Waterlow. Quatre-vingt-sept pour cent des centres utilisaient également des critères biologiques (pré-albuminémie, albuminémie).

2 : Cent-un enfants ont été inclus. La prévalence de la dénutrition était de 18%. Aucun facteur prédictif de dénutrition n'a été mis en évidence. Soixante-dix pour cent des patients ayant eu une nutrition entérale n'étaient plus dénutris en fin de traitement ($p=0,04$). Sept pour cent de patients dénutris n'ont pas eu de NE ($p=0,00$). Le groupe hémopathie présentait une meilleure prise pondérale que le groupe tumeur solide en fin de traitement $+2,8\text{kg IC } [0,56-5,04]$, $p=0,01$ mais il présentait aussi un taux d'obésité plus important (24% versus 4,5%, $p=0,03$). En fin de traitement, 28% étaient obèses versus 20% au diagnostic.

3 : L'étude prospective est actuellement prolongée, en attente de résultats.

Conclusion

La prise en charge nutritionnelle des enfants atteints de cancers n'est pas codifiée et représente toujours un véritable challenge. Des améliorations sur les modalités de prise en charge diététique sont souhaitées et attendues dans les années à venir. Des études prospectives multicentriques sont nécessaires afin de valider les algorithmes proposés dans la littérature et de permettre d'harmoniser les pratiques sur le plan national.