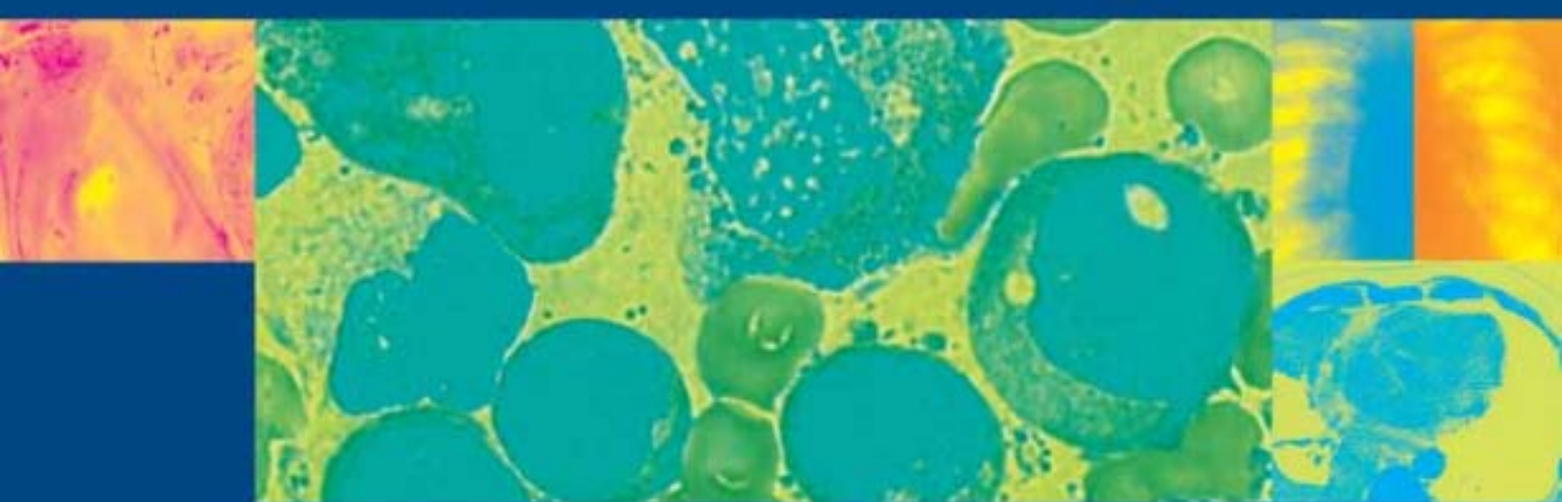
R. Mertelsmann,
M. Engelhardt, D.P. Berger
Traduction supervisée par P. Moreau et X . Leleu

Précis **d'hématologie et d'oncologie**



Préface : Jean-Luc Harousseau

Springer

Précis d'hématologie et d'oncologie

Springer

Paris
Berlin
Heidelberg
New York
Hong Kong
Londres
Milan
Tokyo

Sous la direction de
R. Mertelsmann, M. Engelhardt, D. P. Berger

Précis d'hématologie et d'oncologie

Contient 138 figures et 474 tableaux

Traduction française supervisée par P. Moreau et X. Leleu

Springer

Coordinateurs de la version française

Philippe Moreau
CHU Hôtel-Dieu
Service d'hématologie clinique
Place Ricordeau
44093 Nantes Cedex 01, France

Xavier Leleu
Hôpital Huriez, CHU de Lille
Service des maladies du sang
Rue Michel-Polonovski
59037 Lille Cedex, France

Sous la direction de

Roland Mertelsmann
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Monika Engelhardt
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Dietmar P. Berger
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

ISBN-13 : 978-2-287-99341-1 Springer Paris Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2011
Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est la traduction de la version anglaise :
Concise Manual of Hematology and Oncology by D. P. Berger, M. Engelhardt, H. Henß and R. Mertelsmann
ISBN : 978-3-540-73276-1
Copyright © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008
Springer Verlag Berlin Heidelberg is part of Springer Science + Business Media
All Rights Reserved

Imprimé en France

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'usager de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Traduction : Thomson Digital
Maquette de couverture : Jean-François Montmarché

Avant-propos

L'ouvrage présenté est d'excellente qualité. Il résume les connaissances biologiques et cliniques en onco-hématologie en 2010. Beaucoup de choses resteront valables longtemps, mais beaucoup d'autres vont changer dans les cinq à dix années à venir, surtout les données fondamentales sur la cancérogenèse, la biologie moléculaire des tumeurs... L'onco-hématologie progresse vite. Vous noterez parfois des différences de prise en charge, ou des différences dans certains traitements de support, qui traduisent des usages spécifiques à l'Allemagne, qui ne sont pas obligatoirement reproduits en France. Le fond reste le même. Bonne lecture.

P. Moreau et X. Leleu
Mars 2010

Avant-propos de la version originale

L'hématologie et l'oncologie ont connu des progrès et des avancées rapides ces dernières années. Les nouvelles connaissances en matière de biologie tumorale, d'épidémiologie, de génétique moléculaire, de régulation de la croissance tumorale et de la fonction cellulaire sont à l'origine de traitements innovants. L'approche thérapeutique ciblée, les anticorps, l'immunothérapie et les autres techniques nouvelles viennent compléter le traitement classique basé sur la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie. Les patients sont de mieux en mieux renseignés car il existe sur internet des informations sur les diagnostics et les options thérapeutiques ainsi que sur une prise en charge de qualité et sur l'évolution des tumeurs.

Ainsi, dans cet environnement dynamique et d'évolution rapide, il est d'une importance capitale de prendre des décisions cliniques et de proposer des pratiques médicales en se basant sur le meilleur de la médecine factuelle. La gestion continue de la qualité, s'appuyant sur une prise en charge documentée, standardisée et évaluée, conduit à une amélioration des soins du patient et à des résultats à long terme. Ainsi, au centre médical de l'université de Freiburg, nous avons entrepris d'enregistrer et d'analyser systématiquement les données sur le diagnostic, le traitement et le devenir des patients atteints de tumeurs solides et de néoplasies hématologiques. Nous avons développé des procédures opératoires normalisées, des plans d'intervention interdisciplinaires et des procédures diagnostiques et thérapeutiques, en fonction des principes de « bonnes pratiques cliniques ». Ces procédures (par ex., protocoles détaillés de chimiothérapie, schémas de traitement, plan d'intervention interdisciplinaire) sont continuellement testées et validées en pratique clinique. Des directives nationales et internationales, de nouvelles données provenant d'études cliniques et les conseils d'experts internationaux sont intégrés dans le cadre des normes cliniques. Grâce à ces travaux, le centre médical universitaire de Freiburg et son Comprehensive Cancer Center Freiburg sont reconnus comme l'un des centres d'excellence d'hématologie et d'oncologie en Allemagne et en Europe.

Le *Précis d'hématologie et d'oncologie* est le résultat de ce processus continu. Il offre un point de vue spécifique basé sur la pratique quotidienne au sein d'un important centre médical académique européen et nous sommes ouverts aux commentaires et aux discussions. Plusieurs éditions de ce manuel ont été publiées en allemand depuis 1998 et nous sommes redevables envers ceux qui nous ont fait part de leurs réactions positives et de leurs critiques constructives. La publication de la première édition française vise à accompagner les médecins et les prestataires de soins de santé dans leurs interactions quotidiennes avec les patients atteints de maladies hématologiques et oncologiques. Le traitement des patients atteints de pathologies malignes est toujours considéré comme un défi à relever dans le cadre des démarches curatives, de soutien et de traitement palliatif, et chaque patient – de par sa situation unique – mérite de bénéficier des meilleurs traitements et soins disponibles.

Les directeurs
Mars 2008

Préface

La rédaction d'un ouvrage sur l'hématologie et l'oncologie est un exercice difficile pour plusieurs raisons :

- Ces deux disciplines sont vastes puisqu'elles concernent, d'un côté, le sang et les organes hématopoïétiques, et de l'autre, les tumeurs de tous les organes. Mais de plus, la connaissance de l'hématopoïèse, de l'hémostase, de l'oncogenèse, des mécanismes de contrôle des prolifération tumorales amène à aborder d'autres disciplines, comme la biochimie, la biologie cellulaire, la biologie moléculaire et la génétique, l'immunologie, la virologie.

- Ces deux disciplines ont connu pendant ces 20 dernières années des développements extrêmement rapides, en relation avec les progrès de la recherche cognitive et de la recherche translationnelle, et avec la découverte de traitements innovants très efficaces. Il y a 20 ans, l'hématologie et l'oncologie étaient avant tout des disciplines cliniques dans lesquelles le sens de l'observation, la mémoire, l'empirisme étaient des qualités fondamentales qui aboutissaient à la description de cas cliniques illustratifs, de classifications pronostiques et diagnostiques fondées essentiellement sur la clinique et la morphologie. Les progrès thérapeutiques reposaient essentiellement sur des tentatives souvent intuitives et sur des essais randomisés. Pendant des années, les seuls progrès sont venus de la combinaison d'agents cytotoxiques et sur l'effet dose/intensité. La meilleure connaissance des mécanismes qui aboutissent à la prolifération cellulaire et à l'apoptose, des mécanismes génétiques qui sont à l'origine des prolifération malignes, des marqueurs phénotypiques et moléculaires qui caractérisent les cellules tumorales ont permis des avancées thérapeutiques spectaculaires, à la fois en oncologie et en hématologie. Les connaissances médicales, la prise en charge des patients, les objectifs de la recherche ont davantage changé dans ces dix dernières années avec l'utilisation en thérapeutique des anticorps monoclonaux et des molécules ciblées, que dans les quarante années précédentes.

- Bien que l'étude des hémopathies malignes soit proche de l'étude des tumeurs solides, il existe toute une partie de l'hématologie qui correspond à des pathologies non malignes (constitutionnelles, carentielles, immunologiques). De plus, dans de nombreux pays, et notamment en France, l'étude des mécanismes de l'hémostase et de la thrombose est rattachée à la discipline hématologie.

Ces difficultés expliquent qu'il est difficile d'être complet dans un ouvrage de taille raisonnable, et surtout qu'il est difficile de donner des informations définitives dans des domaines de la connaissance aussi rapidement évolutifs. Les délais de rédaction et d'édition font qu'au moment où l'ouvrage paraît, de nouvelles informations ont pu être validées.

En tenant compte de ces remarques préliminaires, le *Précis d'Hématologie et d'Oncologie* est un remarquable outil de travail réalisé sous la direction d'hématologues et d'oncologues de réputation internationale. Cet ouvrage s'adresse avant tout aux hématologues et aux oncologues en formation, mais il peut aussi servir d'outil de travail et de référence pour des spécialistes confirmés.

Les premières parties de l'ouvrage sont consacrées à des rappels physiopathologiques, à des classifications diagnostiques et pronostiques déjà anciennes et qui restent d'actualité, et à la description des outils diagnostiques qui se sont développés ces dernières années (cytogénétique, biologie moléculaire). Les grands principes de la thérapeutique anticancéreuse et des traitements de support sont ensuite développés, y compris des aspects souvent peu développés dans les manuels d'oncologie (nutrition, traitement de la douleur, troubles sexuels, soins infirmiers, soins psychologiques).

Puis les principales maladies sont décrites. Dans le chapitre *Hématologie*, une part importante est réservée aux troubles de la coagulation et aux thromboses, puis les principales hémopathies malignes sont décrites.

Un chapitre *Oncologie Médicale* est traité essentiellement par organe, ce qui rend la consultation plus aisée.

Enfin, l'ouvrage se termine par des paragraphes très pratiques sur les urgences hématologiques et oncologiques et les procédures opérationnelles standard , sur quelques protocoles reconnus comme standard à l'échelle internationale.

Il s'agit donc d'un ouvrage très utile qui ne cherche pas à entrer dans les détails importants pour l'hyperspécialisation, pour chaque hémopathie maligne ou chaque tumeur solide, mais qui donne l'état de l'art dans les domaines diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

Jean-Luc Harousseau
Professeur d'hématologie et directeur du Centre René Gauducheau, Nantes, France

Sommaire

1 Principes de l'oncologie médicale

1.1 Épidémiologie 1
1.2 Carcinogenèse, biologie moléculaire des tumeurs 3
1.3 Hématopoïèse et évolution des néoplasies hématologiques 7
1.4 Prévention et dépistage 10
1.5 Classification des maladies et système CIM 14
1.6 Classification des tumeurs et système TNM 17
1.7 Indications du traitement antitumoral (ou indications thérapeutiques) 19
1.8 Indice de performance : *performans status* chez le patient cancéreux (« Échelles de performance ») 21
1.9 Évaluation des réponses dans les tumeurs solides 22
1.10 Critères de toxicité commune (CTC) 25
1.11 Évaluation de la qualité de vie des patients cancéreux 30
1.12 Médecine factuelle (la médecine fondée sur les preuves, *evidence-based medicine*), guidelines et gestion de qualité 32
1.13 Les médias électroniques 35

2 Diagnostics particuliers

2.1 La cytogénétique et l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) 39
2.2 Diagnostic moléculaire 42
2.3 Analyse de l'expression des gènes par microarrays 45
2.4 Marqueurs tumoraux 47
2.5 Antigènes CD et diagnostic immunocytologique 51
2.6 Système HLA et CMH 62

3 Pharmacologie et pharmacothérapie

3.1 Principes de base de la chimiothérapie 65
3.2 Les médicaments cytostatiques 69
3.2.1 Caractéristiques des médicaments cytostatiques utilisés en clinique 71
3.2.2 Check-list pour l'administration de cytostatiques 131
3.2.3 Calcul du dosage de médicaments selon la surface corporelle (S.C.) 132
3.2.4 Ajustement de la dose des médicaments cytostatiques 134
3.2.5 La chimiothérapie durant la grossesse et l'allaitement 143
3.2.6 Quelques exemples d'incompatibilité des cytostatiques 145
3.2.7 Préparation et stabilité des produits cytostatiques 149
3.3 Traitement hormonal 159
3.3.1 Spécifications des traitements hormonaux en oncologie 162
3.4 Cytokines 176
3.5 Anticorps monoclonaux 184
3.6 Inhibiteurs spécifiques de protéine kinase (« traitement ciblé ») 194
3.7 Le développement de médicaments et les études cliniques 204
3.8 Pharmacogénétique et pharmacogénomique 207

4 Traitement symptomatique

4.1 Prophylaxie et traitement antiémétiques 210
4.2 Antibiothérapie chez le patient neutropénique fébrile 217

4.3 Facteurs de croissance ... 224
4.4 La nutrition chez les patients cancéreux ... 231
4.4.1 La malnutrition chez les patients cancéreux ... 231
4.4.2 Nutrition parentérale ... 238
4.5 Gestion de la douleur ... 241
4.6 Fatigue ... 247
4.7 Bisphosphonates ... 249
4.8 Épanchements malins ... 255
4.8.1 Épanchement pleural malin ... 256
4.8.2 Épanchement péricardique malin ... 260
4.8.3 Ascite maligne ... 263
4.9 Thérapeutique transfusionnelle ... 267
4.9.1 Produits sanguins labiles ... 267
4.9.2 Produits sanguins stables ... 274
4.10 Cryopréservation du sperme humain ... 278
4.11 Cryopréservation des ovocytes humains au stade pronucléaire ... 281
4.12 Troubles sexuels ... 284
4.13 Physiothérapie et médecine sportive ... 286
4.14 Principes des soins infirmiers en oncologie ... 289
4.15 Soins psycho-oncologiques ... 294
4.16 Rééducation ... 298

5 Procédures thérapeutiques particulières
5.1 Technologie des cellules souches hématopoïétiques (prélèvement, culture, purge) ... 302
5.2 Greffe autologue des cellules souches hématopoïétiques ... 305
5.3 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ... 311
5.4 Transfusion de granulocytes ... 318
5.5 Immunothérapie ... 320
5.6 Thérapie génique ... 325
5.7 Inhibition de l'angiogenèse ... 331
5.8 Nouvelles voies thérapeutiques ... 334

6 Hématologie et hémostase
6.1 Aplasie médullaire ... 339
6.2 Neutropénie et agranulocytose ... 344
6.3 Thrombopénie ... 348
6.3.1 Purpura thrombopénique immunologique (idiopathique) (PTI, maladie de Werlhof) ... 351
6.3.2 Thrombopénie induite par héparine (TIH) ... 355
6.3.3 Microangiopathies thrombotiques (PTT-SHU) ... 357
6.4 Anémie ... 360
6.4.1 Anémie hypochrome ... 363
6.4.2 Anémie mégaloblastique ... 367
6.4.3 Anémie hémolytique ... 371
6.4.4 Anémie normochrome ... 381
6.5 Les troubles de la coagulation ... 383
6.5.1 Pathologies acquises de la coagulation ... 388
6.5.2 Déficit en facteur VIII (hémophilie A) ... 393
6.5.3 Déficit en facteur IX (hémophilie B) ... 396

6.5.4 Maladie de Willebrand ... 398
6.5.5 Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ... 401
6.6 Thrombose et thrombophilie ... 405

7 Hémopathies malignes
7.1 Leucémies aiguës ... 413
7.1.1 Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ... 413
7.1.2 Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ... 428
7.2 Syndrome myélodysplasique (SMD) ... 436
7.3 Syndromes myéloprolifératifs (SMP) ... 442
7.3.1 Leucémie myéloïde chronique (LMC) ... 444
7.3.2 Maladie de Vaquez ... 453
7.3.3 Thrombocytémie essentielle ... 457
7.3.4 Myélofibrose chronique idiopathique (MFCI) ... 461
7.4 Maladie de Hodgkin (lymphome de Hodgkin) ... 464
7.5 Lymphome non hodgkinien (LNH) ... 472
7.5.1 Lymphome non hodgkinien de haute malignité ... 477
7.5.2 Leucémie lymphoïde chronique (LLC) ... 484
7.5.3 Leucémie prolymphocytaire (LPL) ... 491
7.5.4 Leucémie à tricholeucocytes (LTL) ... 495
7.5.5 Lymphome folliculaire (LF) ... 498
7.5.6 Lymphome à cellules du manteau (LCM) ... 503
7.5.7 Lymphome T cutané (LTC) primitif ... 507
7.5.8 Lymphome primitif du système nerveux central (SNC) ... 513
7.5.9 Lymphome de la zone marginale (LZM) ... 517
7.5.10 Myélome multiple ... 521
7.5.11 Immunocytome, maladie de Waldenström ... 530
7.6 Histiocytose à cellules de Langerhans (HCL) ... 533
7.7 Mastocytose ... 537

8 Tumeurs solides
8.1 Tumeurs de la tête et du cou ... 542
8.2 Tumeurs du système respiratoire ... 549
8.2.1 Cancer du poumon ... 549
8.2.2 Mésothéliomes ... 560
8.2.3 Tumeurs médiastinales ... 564
8.3 Tumeurs gastro-intestinales ... 569
8.3.1 Carcinome œsophagien ... 569
8.3.2 Cancer gastrique ... 574
8.3.3 Cancer de l'intestin grêle ... 580
8.3.4 Cancer colorectal ... 584
8.3.5 Carcinome du canal anal ... 591
8.3.6 Carcinome pancréatique ... 595
8.3.7 Carcinome hépatocellulaire (CHC) ... 601
8.3.8 Tumeurs de la vésicule biliaire et du cholédoque ... 607
8.4 Tumeurs de l'appareil reproducteur féminin ... 611
8.4.1 Cancer du sein ... 611
8.4.2 Tumeurs ovariennes malignes ... 625
8.4.3 Tumeurs germinales malignes chez la femme ... 633
8.4.4 Tumeurs de la granulosa de l'ovaire ... 637

8.4.5 Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig 640
8.4.6 Tumeurs trophoblastiques malignes 642
8.4.7 Cancer du col de l'utérus 647
8.4.8 Carcinome de l'endomètre 654
8.4.9 Sarcome utérin 660
8.4.10 Cancer vaginal 663
8.4.11 Cancer vulvaire 666
8.5 Tumeurs de l'appareil reproducteur masculin 670
8.5.1 Tumeurs du testicule 670
8.5.2 Tumeurs germinales extragonadiques 679
8.5.3 Cancer de la prostate 683
8.5.4 Cancer de la verge 692
8.6 Tumeurs du tractus urinaire 696
8.6.1 Cancer du rein 696
8.6.2 Tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures, de l'uretère et de la vessie 702
8.7 Tumeurs du système endocrinien 710
8.7.1 Cancer thyroïdien 710
8.7.2 Tumeurs neuro-endocriniennes (TNE) 716
8.7.3 Phéochromocytome malin et NEM 723
8.7.4 Tumeurs de la corticosurrénale 727
8.7.5 Tumeurs de l'hypophyse 730
8.8 Tumeurs malignes de la peau 733
8.8.1 Mélanome 733
8.8.2 Épithélioma basocellulaire 741
8.8.3 Épithélioma spinocellulaire 743
8.8.4 Carcinome à cellules de Merkel 747
8.9 Sarcomes 750
8.9.1 Sarcome des tissus mous 750
8.9.2 Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) 756
8.9.3 Tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET) et sarcome d'Ewing 758
8.9.4 Ostéosarcome 762
8.10 Tumeurs du SNC 767
8.11 Cancer d'origine indéterminée (COI) 772
8.12 Métastases 776
8.12.1 Métastases cérébrales 778
8.12.2 Méningite carcinomateuse (métastases leptoméningées) 781
8.12.3 Métastases pulmonaires 785
8.12.4 Métastases hépatiques 787
8.12.5 Métastases osseuses 789
8.13 Syndromes paranéoplasiques 791

9 Urgences hématologiques et oncologiques
9.1 Neutropénie fébrile 799
9.2 Syndrome de la veine cave supérieure (SVCS) 801
9.3 Compression de la moelle épinière/syndrome de la queue de cheval 803
9.4 Tamponnade cardiaque maligne 805
9.5 Hypercalcémie maligne 807

9.6 Syndrome de lyse tumorale 809
9.7 Complications hémorragiques/érosion vasculaire maligne 811
9.8 Réactions transfusionnelles 813
9.9 Extravasation des médicaments cytostatiques 817

10 Procédures opérationnelles standards (POS)
10.1 Thoracentèse 820
10.2 Pleurodèse 822
10.3 Paracentèse abdominale 824
10.4 Prélèvement et biopsie de la moelle osseuse 826
10.5 Diagnostic hématologique de base 830
10.6 Ponction lombaire (rachicentèse) et installation intrathécale de médicaments cytostatiques 836
10.7 Accès veineux central (AVC), cathéter veineux central (CVC) 838
10.8 Hémocultures 841

11 Protocoles de traitement standardisés 843

Index 1011

Abréviations

A.	artère
Aa.	artères
Ac.	anticorps
Abs.	absolu(ment)
Ad.	adresses
Ag.	antigène
sida	syndrome d'immunodéficience acquise (sida)
AHAI	anémie hémolytique auto-immune
AJCC	American Joint Committee on Cancer
LAL	leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	leucémie aiguë myéloblastique
AAN	anticorps antinucléaires
e.a.	entre autres
SDRA	syndrome de détresse respiratoire aiguë
ATIII	antithrombine III
ATTN	attention, soyez prudent
B.	injection de bolus
FS	formule sanguine
BCh.	biochimie
m.o.	moelle osseuse
SC	surface corporelle
MC	masse corporelle
°C	degré Celsius
i.v.c.	Intraveineuse continue
$Ca2^+$	calcium
CD	classe de différentiation
UFC	unités formant colonie
Chap.	chapitre
Ch.	chimie
Ci.	contre-indication
Cl^-	chlorure
Class.	classification
LLC	leucémie lymphoïde chronique
LMC	leucémie myéloïde chronique
CMV	cytomégalovirus
SNC	système nerveux central
Co.	complications
PCR	protéine C-réactive
LCR	liquide céphalorachidien
TDM	tomodensitométrie
CVC	cathéter veineux central
VVC	voie veineuse centrale
PVC	pression veineuse centrale
j	jour
LDGCB	lymphome diffus à grande cellules B
Dd.	diagnostique différentiel
IAM	interaction médicamenteuse
DDAVP	désamino-D-arginine-vasopressine (desmopressine)
Déf.	définition
rém.	rémission
SSR	survie sans récidive
Dg.	diagnostic
CID	coagulation intravasculaire disséminée
dl	décilitre (100 ml)
ADN	acide désoxyribonucléique
Dos.	dosage
VEB	virus d'Epstein-Barr
ECG	électrocardiogramme
ECOG	échelle de performance ECOG
Par ex.	par exemple
OERTC	Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer
Ép.	épidémiologie
ES	extrasystoles
VSH	vitesse de sédimentation des hématies
Ét.	étiologie
etc.	et cetera
F	facteur (facteurs de coagulation FI à FXIII)
FSC	formule sanguine complète
FIGO	fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
Su.	suivi
G	Gram
VFG	vitesse de filtration glomérulaire
RGCH	réaction de greffe contre hôte
EAG	effet antileucémique du greffon
h	heure
VHA	virus de l'hépatite A
VHC	virus de l'hépatite C
df.	dose forte
TIH	thrombopénie induite par l'héparine
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
Hkt.	hématocrite
VHS	virus herpès simplex
SHU	syndrome hémolytique et urémique
i.a.	intra-artériel
i.m.	intramusculaire
i.p.	intrapéritonéal
i.r.	intrarachidien
i.v.	intraveineuse

CIM-10	classification internationale des maladies et des causes de décès (10e édition)
Ig	immuno-globuline
Ind.	indication
PTI	purpura thrombocytopénique idiopathique
UI	unités internationales
K+	potassium
kDa	kilodalton
kg	kilogramme
l	litre
LDH	lactodéshydrogénase
EHF	examens hépato-fonctionnels
Lit.	Littérature
HFPM	Héparine de faible poids moléculaire
g.l.	ganglions lymphatiques
MHPL	Maladie de Hodgkin à prédominance lymphocytaire
M.	Morbus
TLAM	tissu lymphoïde associé aux muqueuses
SMD	Syndrome myélodysplasique
Méth.	Méthodes
mg	Milligramme
µg	Microgramme
Mg2+	Magnésium
GMSI	Gammapathie monoclonale de signification indéterminée
min	Minute(s)
ml	Millilitre
µl	Microlitre
MA.	Mécanisme d'action
SMP	Syndrome(s) myéloprolifératif
MM	Masse moléculaire
Na+	Sodium
NCI	National Cancer Institute
LMNH	Lymphome malin non hodgkinien
TRM	Tomographie par résonance magnétique
AnaPath.	Anatomie Pathologique
PBCh	Pathobiochimie
PBSCT	Greffe de cellules souches du sang périphérique
PPC	Pneumonie à Pneumocystis Carinii
PCR	Amplification en chaîne par polymérase
Persp.	Perspective
TEP	Tomographie par émission de positrons
Pg.	Pathogénie
Pharm.	Pharmacologie
Phys.	Physiologie
Pkin.	pharmacocinétique
HPN	hémoglobinurie paroxystique nocturne
PhysP.	physiopathologie
PPSB	complexe prothrombinique
Prn.	pronostic
TP	temps de prothrombine
TC	temps de céphaline
Px.	prophylaxie
®	marque déposée
ARF	ablation par radiofréquence
ARN	acide ribonucléique
Réf.	références
RT	radiothérapie
s	seconde
s.c.	sous-cutané
CSC	cancer spino-cellulaire
ES	effets secondaires
LED	lupus érythémateux disséminé
POS	procédures opératoires standard
Stad.	stadification
ESSV	extrasystoles supraventriculaires
Sy.	symptômes
t 1/2	demi-vie
IT	irradiation totale
TB	tuberculose
Th.	traitement, thérapie
TNM	classification TNM (T= tumeur, N = lymph node [ganglion lymphatique] et M = métastase)
TRALI	détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle
PTT	purpura thrombocytopénique thrombotique
U	unités
U&E	urine & électrolytes
UICC	Union internationale contre le cancer
HNF	héparine non fractionnée
V.	veine
ESV	extrasystoles ventriculaires
Vv.	veines
VVZ	virus de la varicelle et du zona
OMS	Organisation mondiale de la santé
Web	adresse Internet

Symbôles spéciaux

α	Alpha
β	Bêta
γ	Gamma
δ	Delta
κ	Kappa
λ	Lambda
μ	Mu, Micro
→	Menant à
↑	Élevé
↓	Diminué
>	supérieur à, plus fréquent que
<	inférieur à, moins fréquent que
≥	supérieur ou égal
≤	inférieur ou égal
≈	environ
♀	femmes, femelle
♂	hommes, mâle
▶	voir (concerne d'autre chapitres)
☎	Téléphone

Des abréviations supplémentaires sont décrites dans les chapitres respectifs

Collaborateurs

Adam, Gerhard
Asklepios Klinik Triberg
Fachklinik f. Innere Medizin
Hematologie/Onkologie
Ludwigstrasse 1-2
78098 Triberg, Allemagne

Allgaier, H.-P.
Deaconness Hospital
Wirthstrasse11
79110 Freiburg, Allemagne

Andreeff, Michael
MD Anderson Cancer Center
1515 Holcombe Boulevard 081
Houston, TX 77030-4095, États-Unis

Behringer, D.
Augusta- Kranken - An stalt
Hematology, Oncology
Bergstrasse 26
44791 Bochum, Allemagne

Berger, Dietmar P.
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Bertz, Hartmut
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Blattmann, Ursula
University Medical Center
Central Physiotherapy
Department of Internal Medicine
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Burger, Jan
MD Anderson Cancer Center
PO Box 301402
Houston, TX 77230-1402, États-Unis

Burger, Meike
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Daskalakis, Michael
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Deschler, Barbara
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Digel, Werner
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Engelhardt, Andrea
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Engelhardt, Monika
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Engelhardt, Rupert
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Fetscher, Sebastian
Sana Kliniken Lübeck
Klinik für Hämatologie/Onkologie
Städt. Krankenhaus Süd
Kronsforder Allee 71/73
23560 Lübeck, Allemagne

Finke, Jürgen
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Frank, Uwe
University Medical Center
Department of Environmental Medicine and Hygiene
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Gärtner, Frank
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Göbel, Alexandra
University Medical Center
Hospital Pharmacy
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Gölz, Tanja
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Grüllich, Carsten
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Harder, Jan
University Medical Center
Department of Gastroenterology
Hepatology, Endocrinology and Infectious Diseases
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Heeskens, Katrin
Blumhardtstrasse 17
75378 Bad Liebenzell, Allemagne

Heining-Mikesch, Kristina
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Heinz, Jürgen
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Henne, Karl
University Medical Center
Department of Radiation Therapy
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Henß, Hartmut
Tumorzentrum Ludwig-Heilmeyer
Comprehensive Cancer Center
University Medical Center
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Houet, Leonora
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
9106 Freiburg, Allemagne

Illerhaus, Gerald
University Medical Center
Department of Hematology andOncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Jüttner, Eva
University Medical Center
Department of Pathology
Breisacher Strasse 115a
79106 Freiburg, Allemagne

Kaskel, Anna-Katharina
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Kiani, Alexander
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technical University Dresden
Fetscherstrasse 74
01307 Dresden, Allemagne

Koziner, Benjamin
Unitad de Investigaciones
Oncohematologicas
Laboratorio `Nelly Arrieta de Blaquier'
Agrelo 3038
Buenos Aires C.P. 1221, Argentine

Kunzmann, Regina
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Leo, Albrecht
Ruprecht-Karls University Heidelberg
Institute of Immunology, Serology
and Transfusion Medicine
Im Neuenheimer Feld 305
69120 Heidelberg, Allemagne

Leo, Eugen
Johnson & Johnson
Turnhoutseweg 30b
2340 Beerse, Belgique

Lubrich, Beate
University Medical Center
Hospital Pharmacy
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Luebbert, Michael
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Maier-Lenz, Herbert
University Medical Center
Center of Clinical Trials
Elsässer Strasse 2
79106 Freiburg, Allemagne

Marks, Reinhard
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Martens, Uwe
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Messner, Hans A.
Princess Margaret Hospital
5th Floor, Room 107
610 University Avenue
Toronto, ON M5G 2M9, Canada

Mertelsmann, Roland
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Mielke, Stephan
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technical University Dresden
Fetscherstrasse 74
01307 Dresden, Allemagne

Müller, Antonia
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Müller, Claudia I.
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Neumann, Hartmut
University Medical Center
Department of Nephrology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Otto, Florian
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Potthoff, Karin
National Center for Tumor Diseases Heidelberg (NCT)
Department of Translational Oncology
German Cancer Research Center (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 350
69120 Heidelberg, Allemagne

Reincke, Martin
Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik - Innenstadt
Ziemssenstrasse 1
80336 München, Allemagne

Reinert, Elke
Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer
Comprehensive Cancer Center Freiburg
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Rosenthal, F. M.
CellGenix Technologie Transfer GmbH
Am Flughafen 16
79108 Freiburg, Allemagne

Runnebaum, Ingo
Department of Gynecology
Jena University Medical Center
Bachstrasse 18
07743 Jena, Allemagne

Rüter, Björn-Hans
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Rüter, Simone
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Scheele, Jürgen
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Schmah, Oliver
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Schmoor, Claudia
University Medical Center
Center of Clinical Trials
Elsässer Strasse 2
79106 Freiburg, Allemagne

Schultze-Seemann, Wolfgang
University Medical Center
Department of Urology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Schwabe, Michael
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Seufert, Jochen
University Medical Center
Department of Gastroenterology
Hepatology, Endocrinology
and Infectious Diseases
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Spyridonidis, Alexandros
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Stockschläder, Marcus
Institute of Hemostaseology
and Transfusion Medicine
Düsseldorf University Hospital
Moorenstrasse 5
40227 Düsseldorf, Allemagne

Thatcher, Nick
Department of Medical Oncology
Christie Hospital NHS Trust
Wilmslow Road
Manchester M20 4BX, Royaume-Uni

Thierry, Veronique
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Trepel, Martin
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Veelken, Hendrik
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Waesch, Ralph
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Waller, Cornelius
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Weissenberger, Christian
University Medical Center
Department of Radiation Therapy
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Wetterauer, Ulrich
University Medical Center
Department of Urology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Wünsch, Alexander
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Zahradnik, Hans-Peter
University Medical Center
Department of Gynecology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

Zeller, Christoph
Asklepios Klinik Triberg
Fachklinik für Innere Medizin
Hematologie/Oncologie
Ludwigstrasse 1–2
78098 Triberg, Allemagne

Zürcher, Gudrun
University Medical Center
Department of Hematology and Oncology
Hugstetter Strasse 55
79106 Freiburg, Allemagne

1.1 Épidémiologie

D.P. Berger, H. Henß

Déf. : Décrit la fréquence à laquelle une maladie survient et examine les relations possibles entre la survenue de la maladie et les facteurs de risque.

Méth. :

Termes

- *incidence :* nombre total de nouveaux cas d'une maladie donnée survenant dans une population au cours d'un intervalle de temps déterminé (par ex. les nouveaux cas par an) ;
- *taux d'incidence :* incidence au sein d'une population définie (par ex. incidence par 100 000 personnes) ;
- *prévalence :* nombre total de sujets atteints au sein d'une population à un moment précis ;
- *taux de prévalence :* prévalence au sein d'une population définie (par ex. prévalence par 100 000 personnes) ;
- *mortalité :* nombre total de décès liés à la maladie survenus au cours d'un intervalle de temps défini (par ex., le nombre de décès liés à la maladie par an) ;
- *taux de mortalité :* mortalité au sein d'une population définie (par ex., le nombre de décès liés à la maladie par 100 000 personnes par an).

Risque

Décrit la probabilité qu'un événement survienne au cours d'un intervalle de temps défini, par ex., le risque de développer une tumeur en particulier (risque d'incidence) ou le risque de succomber à une maladie (risque de décès).

Facteurs de risque

Les facteurs contribuant à un risque spécifique. Les facteurs de risque pour les pathologies malignes incluent les données démographiques (âge, sexe), la répartition géographique, les facteurs socio-économiques, les facteurs exogènes et les paramètres biologiques (« épidémiologie moléculaire »).

Risque relatif (RR)

Terme épidémiologique qui compare le risque (par ex., la survenue de la maladie) au sein d'une sous-population spécifique (« groupe à haut risque », par ex. les fumeurs) à la population moyenne. Un facteur > 1,0 représente une augmentation du RR, un facteur < 1,0 constitue une réduction du RR.

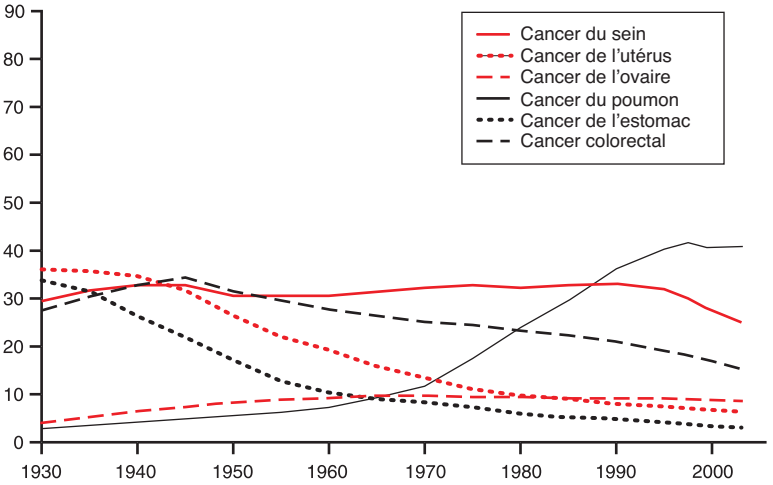
L'âge moyen auquel survient une maladie

La distribution maximale selon l'âge et le genre.

L'incidence, la distribution selon l'âge et le genre de chaque entité sont détaillées dans les chapitres correspondant à chaque maladie (► chapitres 6.1–8.13). De récentes recherches suggèrent que 70 à 80 % des pathologies malignes sont provoquées par certaines habitudes de vie ou par l'environnement. De plus, certains facteurs héréditaires sont particulièrement importants (► Chap. 1.2).

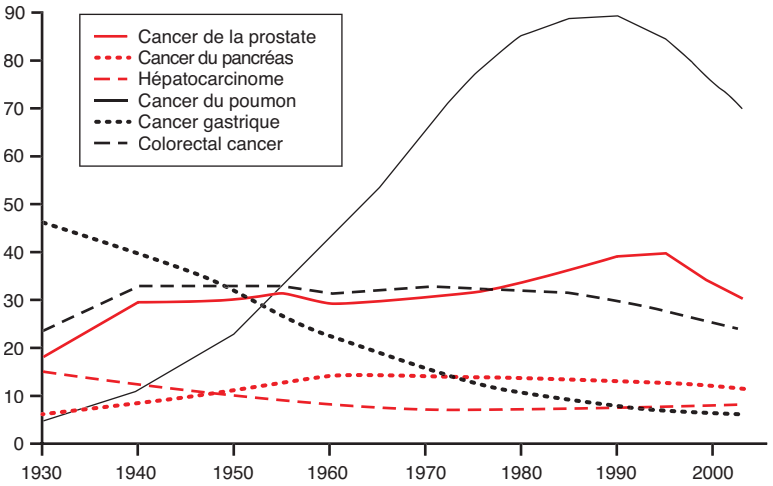
R. Mertelsmann et al., *Précis d'hématologie et d'oncologie*
© Springer-Verlag France, Paris 2011

Courbes montrant l'évolution du taux de mortalité chez les patientes présentant des tumeurs solides (États-Unis, 1930–2003, taux de mortalité en fonction de l'âge par 100 000 personnes)



Source : American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2003

Courbes montrant l'évolution du taux de mortalité chez les patients présentant des tumeurs solides (États-Unis, 1930–2003, taux de mortalité en fonction de l'âge par 100 000 personnes)



Réf. :

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2003. Atlanta, GA, 2003
2. Jemal A, Siegel R., Ward E et al. Cancer Statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66
3. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. N Engl J Med 2000;343:78-85
4. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of Cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents. J Clin Oncol 2006;24:2137-50.

Web. :

1.	http://www.cancer.org/	American Cancer Society
2.	http://www.iacr.com.fr/	Intl. Association of Cancer Registries
3.	http://seer.cancer.gov/	Base de données du programme SEER du NCI

1.2 Carcinogenèse, biologie moléculaire des tumeurs

D.P. Berger, U. Martens

Déf. : Le développement de pathologies malignes résulte de multiples facteurs exogènes et endogènes. L'accumulation des modifications génétiques et épigénétiques est d'une importance capitale car elle mène à la sélection d'une population cellulaire de phénotype malin dont les caractéristiques sont :

- prolifération illimitée, immortalisation ;
- perte des mécanismes de rétrocontrôle antiprolifératifs, croissance autonome, indépendante des signaux de prolifération (par ex. stimulation autocrine) ;
- perte de la capacité à induire l'apoptose ;
- néovascularisation ;
- propriétés métastatiques et invasives.

Pg. : Le développement d'une tumeur maligne passe par plusieurs étapes (voir modèle de la carcinogenèse multiétapes). Les mutations ponctuelles (changements nucléotidiques simples) ou les aberrations cytogénétiques (par ex. la translocation/l'inversion/la délétion) mènent à une modification de l'activité des gènes (par ex. p53, pRB) influençant la régulation de la croissance de la tumeur et la biologie des cellules malignes. Elles peuvent être héréditaires (« mutation germinale ») ou spontanées (« mutation somatique ») et sont causées par plusieurs facteurs (« carcinogènes » ou anomalies carcinogéniques).

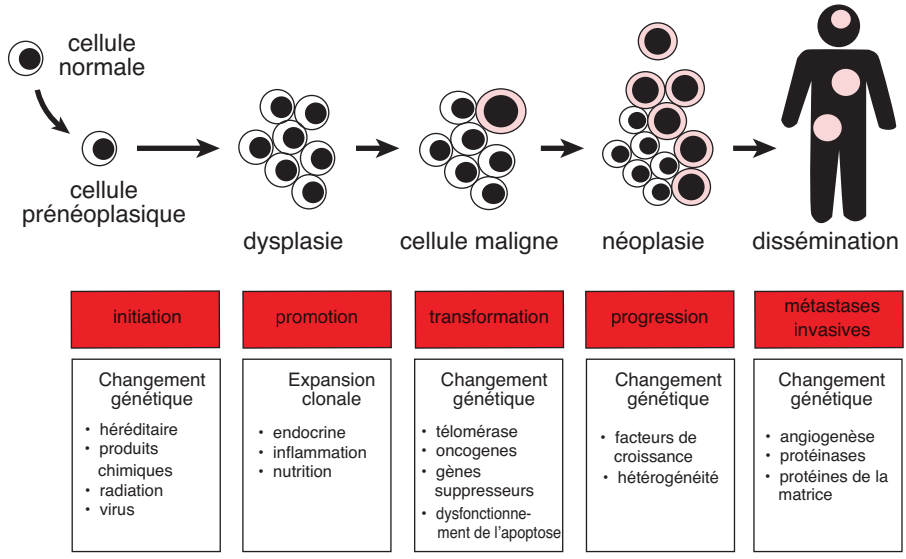
Carcinogenes exogènes :

- produits chimiques, médicaments ;
- rayonnement ionisant ;
- infections (virus, bactéries, protozoaires, en particulier les infections chroniques).

Carcinogenes endogènes :

- défaut du mécanisme de réparation de l'ADN ;
- anomalie de la régulation des événements épigénétiques ;
- instabilité génétique.

Modèle de la carcinogenèse multiétapes



Carcinogènes et néoplasies humaines associées

Carcinogène/groupe	Maladies associées
Alcool/Tabac :	
Alcool	Carcinome hépatique, tumeurs de la tête et du cou, tumeur gastro-intestinale
Tabac	Cancer du poumon, tumeurs de la tête et du cou, carcinome œsophagien, cancer du pancréas, hypernéphrome, cancer du rein, cancer de la vessie
Substances industrielles et polluantes environnementales :	
Amines aromatiques	Cancer de la vessie, tumeurs du tractus urinaire
Arsenic, composés à base d'arsenic	Cancer du poumon, cancer de la peau
Amiante	Cancer du poumon, mésothéliome
Benzol, résine de styrolène, benzène	Leucémie aiguë myéloïde
Benzidine	Cancer de la vessie
Béryllium	Cancer du poumon
Éther chlorométhylique	Cancer du poumon
Chrome, composés à base de chrome	Cancer du poumon, tumeurs de la tête et du cou
Hydrocarbure halogéné	Carcinome hépatique, tumeurs du tractus urinaire
Alkyle halogéné, aryle et oxydes d'alkylaryle	Cancer du poumon, tumeurs de la tête et du cou/ gastro-intestinal/du tractus urinaire/de la peau
Poussière de bois	Tumeurs des sinus paranasaux
Rayonnement ionisant	Plusieurs tumeurs solides, leucémies
Production d'alcool d'isopropyle	Tumeurs des sinus paranasaux
Cadmium	Cancer du poumon
Gaz de fonderies brut	Cancer du poumon, tumeurs de la tête et du cou
Nickel et les composés à base de nickel	Cancer du poumon, tumeurs de la tête et du cou
Nitrosamines	Carcinome œsophagien
Hydrocarbure polycyclique	Cancer du poumon, carcinome du scrotum, tumeurs de la peau
Radon et les produits de filiation du radon	Cancer du poumon
Suie, goudron, anthracène	Tumeurs de la peau
Poussière de quartz (silicose)	Cancer du poumon
Ypérite	Cancer du poumon, tumeurs de la tête et du cou
Trichloroéthylène	Hypernéphrome
Rayonnement ultraviolet (lumière solaire, rayons UV-B)	Tumeurs de la peau, mélanome
Chlorure de vinyle	Angiosarcome hépatique

Carcinogènes et néoplasies humaines associées *(suite)*

Carcinogène/groupe	Maladies associées
Médicaments	
Alkylants	Leucémie aiguë myéloïde, cancer de la vessie
Stéroïdes androgènes	Carcinome hépatique
Diéthylstilbestrol (prénatal)	Adénocarcinome vaginal
Les dérivés de l'épipodophyllotoxine	Leucémie aiguë myéloïde
Immunosuppresseurs (azathioprine, cyclosporine)	Lymphomes malins non hodgkiniens, cancer de la peau, sarcomes
Phénacétine	Cancer du rein, cancer de la vessie
Œstrogène synthétique	Cancer de l'endomètre
Bactéries, virus, champignons	
Aflatoxines	Carcinome hépatique
Hépatite B, C chronique (HBV, HCV)	Carcinome hépatique
Virus d'Epstein-Barr (VEB)	Lymphome de Burkitt, épithélioma du rhinopharynx
Helicobacter pylori	Cancer de l'estomac, lymphome gastrique de type MALT
VIH	Lymphomes, sarcome de Kaposi
HTLV-1	Leucémie T de l'adulte/lymphomes
Papillomavirus humain (HPV)	Cancer du col de l'utérus/vulvaire/anal/pénien
KSHV/HHV-8	Sarcome de Kaposi, myélome multiple (?)
Schistosomiase	Cancer de la vessie

Réf. :

1. Bergen AW, Caporaso N. Cigarette smoking. J Natl Cancer Inst 1999;91:1365–75
2. Berrington de Gonzales A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays. Lancet 004;363:345–51
3. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making tumor cells. N Eng J Med 2002;347:1593–603
4. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cell. N Engl J Med 2006;355:1253–61
5. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmentol and heritable factors in the causation of cancer. N Eng J Med 2000;343:78–85
6. Ponder BAJ. Cancer genetics. Nature 2001;411:336–41
7. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. Nat Med 2004;10:789-99
8. World Health Organisation IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans,1–74. Lyon, IARC, 1972-2000

Web. :

1.	http://www.iarc.fr	Intl. Agency for Research on Cancer
2.	http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/ccrisfs.html	Chemical Carcinogen Information
3.	http://ehp.niehs.nih.gov/roc/toc10.html	NIH Report on Carcinogens
4.	http://potency.berkeley.edu/cpdb.html	Carcinogenic Potency Database
5.	http://cancer.gov/cancerinfo/prevention-genetics-causes	Cancer Genetics, NIH
6.	http://AtlasGeneticsOncology.org	Cytogenetics Atlas
7.	http://www.carcinogenesis.com/home/	Journal of Carcinogenesis
8.	http://www.nature.com/nrc/poster/subpathways/index.html	A subway map to cancer

Variations génétiques et tumeurs solides associées

Syndrome héréditaire	Gène	Locus	Tumeur primaire	Maladies associées
Syndrome de Li-Fraumeni	TP53	17p13.1	Cancer du sein, sarcomes	Tumeurs du SNC, leucémies, lymphomes
Polypose adénomateuse familiale (PAF, syndrome de Gardner)	APC, MYH	5q21	Cancer colorectal	Cancer de l'estomac, cancer du pancréas, ostéomes, médulloblastome
Cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC, syndrome de Lynch)	MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MSH6	2p16, 3p21, 2q32, 7p22	Cancer colorectal	Cancer de l'endomètre/des ovaires/ hépatique, carcinome rénal, glioblastome
Cancer gastrique diffus héréditaire	CDH1	16q21-22	Cancer de l'estomac	Cancer du sein, tumeurs colorectales ?
Neurofibromatose de type 1	NF1	17q11.2	Neurofibrome	Neurofibrosarcome, LAM, tumeurs du SNC
Neurofibromatose de type 2	NF2	22q12.2	Neurinome de l'acoustique, méningiome	Gliomes, épendymomes
Tumeur de Wilms	WT1, WT2	11p13, 11p15	Tumeur de Wilms (néphroblastome)	Aniridie, anomalies urogénitales, déficience mentale
Cancer du sein héréditaire de type 1, 2	BRCA1, BRCA2	17q21, 13q12	Cancer du sein	Cancer de l'ovaire, cancer du pancréas
Syndrome de Bloom	BLM	15q26	Leucémies, lymphomes	Diverses tumeurs solides, immunodéficiences
Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)	VHL	3p12	Hypernéphrome	Phéochromocytome, angiomes rétiniens, hémangiomes cérébelleux
Cancer héréditaire de la papille rénale	MeT	7q31	Cancer de la papille rénale	Autres tumeurs solides
Mélanome familial	CDKN2A(p16), CDK4	9p21, 12q13	Mélanome	Cancer du pancréas, môles dysplasiques
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)	NEM1	11q13	Épithélioma insulaire	Adénomes parathyroïdiens
Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2)	NEM2 (RET)	10q11.2	Carcinome médullaire de la thyroïde	Phéochromocytomes, hamartomes, adénomes parathyroïdiens
Maladie de Cowden	PTEN, MMAC1	10q23	Cancer du sein, cancer thyroïdien folliculaire	Hamartomes, polypes intestinaux, lésions cutanées
Ataxie télangiectasie (syndrome de Louis-Bar)	ATM	11q22	Lymphomes	Ataxie, immunodéficience, cancer du sein
Xeroderma pigmentosum	XBD, XPD, XPA	Variable	Tumeurs de la peau	Pigmentation anormale, hypogonadisme
Anémie de Fanconi	FACC, FACA	9q22, 16q24	LAM	Pancytopénie, anomalies du squelette
Rétinoblastome	RB	13q14	Rétinoblastome	Ostéosarcomes
Sclérose tubéreuse de Bourneville	TSC1, TSC2	9q34, 16p13	Adénofibromes cutanés	Astrocytomes, tumeurs de la peau

1.3 Hématopoïèse et évolution des néoplasies hématologiques

C.I. Müller, D.P. Berger, M. Engelhardt

Déf. : L'hématopoïèse est la formation des cellules effectrices du sang périphérique et de la moelle osseuse. Dans la moelle osseuse, approximativement 1×10^{12} cellules sont formées quotidiennement.
On distingue :

- *la myélopoïèse :* formation des cellules effectrices myéloïdes (polynucléaires, monocytes, macrophages) ;
- *la lymphopoïèse :* formation des cellules effectrices lymphocytaires (lymphocytes T, lymphocytes B) ;
- *l'érythropoïèse :* formation des hématies ;
- *la thrombopoïèse :* formation des plaquettes ;
- *la granulopoïèse :* formation des polynucléaires (éosinophiles, basophiles, neutrophiles).

Phys. :

Localisation de l'hématopoïèse

- Embryogenèse : hématopoïèse dans le foie → la rate → la moelle osseuse
- Âge adulte : moelle osseuse. En cas d'insuffisance médullaire, le foie et la rate peuvent prendre en charge la fonction hématopoïétique (« hématopoïèse extramédullaire »)

Régulation de l'hématopoïèse

La prolifération et la différenciation des cellules souches, des cellules progénitrices et des cellules effectrices sont régulées par les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) :

- cellules souches et cellules progénitrices : Flt-2/flk-3 ligands, stem cell factor (SCF) ;
- érythropoïèse : érythropoïétine, SCF, interleukine-3 (IL-3) ;
- thrombopoïèse : thrombopoïétine, SCF, IL-3, IL-6, IL-11 ;
- granulopoïèse : IL-3, le facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF), GM-CSF ;
- lymphopoïèse : Flt-2/flk-3 ligands, SCF, IL-2, IL-6, IL-7.

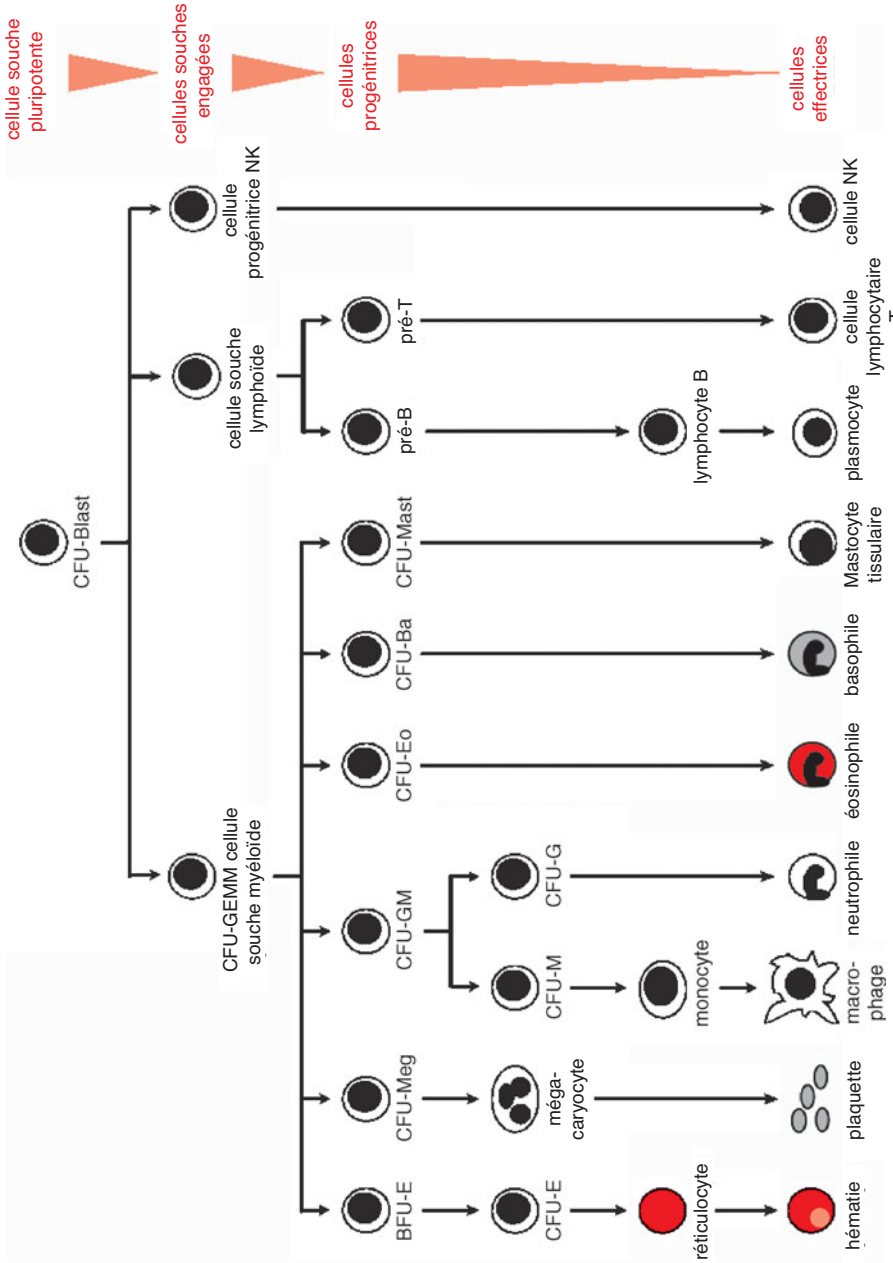
Caractéristiques des cellules effectrices

- *Hématies :* transportent l'oxygène et l'hémoglobine, diamètre de 8 µm, biconcaves, anucléées, temps de maturation de sept jours, durée de vie 120 jours.
- *Plaquettes :* essentielles à la coagulation, taille 1–2 µm, contiennent des granules, basophiles, temps de maturation 10–12 jours, durée de vie des plaquettes circulantes 7–8 jours.
- *Polynucléaires neutrophiles :* défenses contre les infections (en particulier les infections bactériennes), ≤ 5 segments nucléaires reliés par des ponts chromatiniens (« polynucléaires segmentés »), temps de maturation 7–10 jours, durée de vie des polynucléaires neutrophiles adultes 7–10 heures, production moyenne 10×10^9/h, et jusqu'à 500×10^9/h en réponse à une infection.
- *Polynucléaires éosinophiles :* en rapport avec les maladies allergiques ou les parasitoses, deux segments nucléaires reliés par des ponts chromatiniens, cytoplasme éosinophile.
- *Polynucléaire basophiles :* en rapport avec les maladies allergiques ou les parasitoses, deux segments nucléaires reliés par des ponts chromatiniens, granules cytoplasmiques basophiles rugueux.
- *Monocytes :* résistance aux infections et aux phagocytoses, sinus nucléaires et structure de chromatine lâche, durée de vie moyenne dans le sang périphérique 20–40 jours.
- *Lymphocytes B :* réponse immunitaire humorale, précurseurs des plasmocytes, diamètre 7–12 µm, cytoplasme basophile, noyau central rond avec une structure de chromatine dense.
- *Lymphocytes T :* réponse immunitaire cellulaire, diamètre 7–12 µm, cytoplasme basophile, noyau central rond avec une structure de chromatine dense.

Phys. :

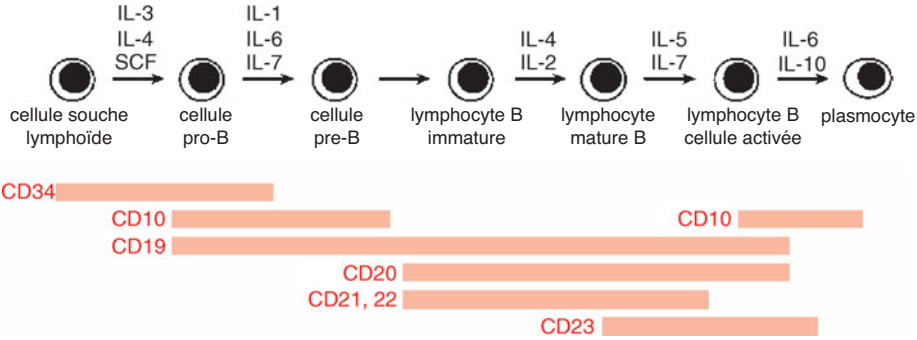
Néoplasie hématologique

Les néoplasies hématologiques sont le résultat d'une transformation maligne des cellules à différents stades de maturation → certaines caractéristiques de la pathologie néoplasique peuvent être alignées sur les particularités des stades de différenciation correspondants, par ex., une activité proliférative, des marqueurs de surface (antigènes CD), des marqueurs moléculaires.



BFU-E burst-forming unit-erythroid (précurseur BFU-E), *CFU colony-forming unit* (unité formant colonie), *Ba basophils* (basophiles), *E erythrocytes* (érythrocytes [hématies]), *Eo eosinophils* (éosinophiles), *G granulocytes* (granulocytes [polynucléaires]), *M* monocytes ou macrophages, *Meg* mega-caryocytes, *NK natural killer* (tueuse naturelle)

Exemple : développement de la cellule B, différentiation et expression des marqueurs de surface (antigènes CD). Des pathologies malignes hématologiques se développant à un stade spécifique de différenciation porteront le schéma d'expression de l'antigène CD donné.



IL Interleukine, *SCF* Facteur des cellules souches, *CD* Marqueur de surface (agrégat de différentiation ▶Chap. 2.5)

Formation d'hémopathies malignes à partir de :

- érythropoïèse → érythroleucémies (LAM M6) (▶ Chap. 7.1.2) ;
- thrombopoïèse → leucémies mégacaryoblastiques (LAM M7) (▶ Chap. 7.1.2) ;
- granulopoïèse → leucémies aiguës myéloblastiques (▶ Chap. 7.1.2) ;
- lymphopoïèse → lymphomes, leucémies lymphoblastiques (▶ Chaps. 7.1.1, 7.4, 7.5).

Ref. :

1. Akashi K, Traver D, Kondo M et al. Lymphoid development from hematopoietic stem cells. Int J Hematol 1999;69:217–26
2. Baraldi-Junkins CA, Beck AC, Rothstein G. Hematopoiesis and cytokines. Hematol Oncol Clin North Am 2000;14:45-61
3. Broxmeyer HE, Kim CH. Regulation of hematopoiesis in a sea of chemokine family members with a plethora of redundant activities. Exp Hematol 1999;27:1113–23
4. Fey MF. Normal and malignant hematopoiesis. Ann Oncol 2007;18(suppl. 1):i9–i13
5. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. Blood 2002;100:1532–42
6. Hoang T. The origin of hematopoietic cell type diversity. Oncogene 2004;23:7188–98
7. Kondo M, Wagers AJ, Manz MG et al. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application. Annu Rev Immunol 2003;21:759–806
8. Kyba M, Daley GQ. Hematopoiesis from embryonic stem cells: lessons from and for ontogeny. Exp Hematol 2003;31:994–1006
9. LeBien TW. Fates of human B-cell precursors. Blood 2000;96:9–23

Web. :

1.	http://www.hematology.org	American Society of Hematology (ASH)
2.	http://www.bloodline.net/	Hematological Education and News
3.	http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/doc/	Hematology Atlas of the University of Nagoya
4.	http://www.hematologyatlas.com/	Hematology Atlas

1.4 Prévention et dépistage

H. Henß

Déf. : Prévention primaire = prévention de l'apparition de la tumeur
Prévention secondaire = dépistage de la tumeur
Prévention tertiaire = suivi post-traitement et mesures pour garantir un dépistage précoce en cas de rechute

Prévention primaire

Déf. : Une prévention primaire efficace pour tous les cancers est actuellement irréaliste en raison des points suivants :

- l'étiologie et la pathogenèse des pathologies malignes sont encore inconnues ;
- il existe des mécanismes oncogénétiques multiples des pathologies malignes ;
- l'efficacité est incertaine quant à la majorité des mesures de prévention primaires (chimioprévention, traitements à base d'antioxydants, etc.).

Toutefois, des recherches épidémiologiques suggèrent que des mesures spécifiques peuvent réduire le risque de développer certaines tumeurs. Les activités ayant un potentiel de prévention tumorale sont :

- pratiquer suffisamment d'exercice physique ;
- avoir une alimentation adéquate ;
- éviter les facteurs de risque exogènes (par ex., fumer).

Pg. : La prévention primaire se focalise sur la définition, l'identification et l'évitement des facteurs de risque, qui peuvent être acquis et/ou déterminés génétiquement. Une fois les facteurs de risque identifiés, ils peuvent être utilisés pour définir les groupes à haut risque.

Facteurs de risque génétiques : Exemples (► Chap. 1.2)

- Polypose adénomateuse familiale (FAP) et autres tumeurs colorectales héréditaires (HNPCC).
- Le cancer du sein et/ou le cancer de l'ovaire héréditaire (BRCA1, BRCA2).
- Xeroderma pigmentosum.

En cas de facteur de risque génétique constaté, on envisagera un dépistage du cancer, un traitement préventif et une chimioprévention.

Facteurs de risque acquis associés à certaines tumeurs (► Chap. 1.2)

- *Le tabac :* cancer du poumon, carcinome malpighien de la tête et du cou, cancer du sein, cancer du pancréas, cancer de la vessie, hypernéphrome.
- *L'alcool :* carcinome malpighien de la tête et du cou, carcinome hépatocellulaire, cancer du sein, tumeurs gastro-intestinales.
- *Les substances nocives :* cancer du poumon (par ex., l'amiante), épithélioma du rhinopharynx (poussière de bois), cancer de la vessie (goudron, solvants).
- *Les infections :* carcinome hépatocellulaire (hépatite B/C), cancer du col de l'utérus (papillomavirus, HPV), cancer de l'estomac (*Helicobacter pylori*).
- *L'exposition excessive aux rayons du soleil/aux rayons UV :* mélanome malin, carcinome basocellulaire.
- *L'obésité (en particulier postménopausique)* : cancer du sein, carcinome de l'endomètre, cancer de la prostate, cancer colorectal.

Px. : Le « Code européen contre le cancer » a été conçu comme une source d'informations pour les patients. Ce code contient des règles de conduite générales à adopter pour prévenir le développement d'une tumeur.

Le Code européen contre le cancer (2003)

Plusieurs aspects de la santé générale peuvent être améliorés, et certains cancers évités, si vous adoptez une hygiène de vie plus saine.

1. Ne fumez pas. Si vous êtes fumeur, cessez de fumer. Si vous ne pouvez cesser de fumer, ne le faites plus en présence de non-fumeurs.
2. Évitez l'excès de poids.
3. Pratiquez une activité physique quotidiennement.
4. Variez et augmentez votre consommation quotidienne de fruits et légumes : mangez au moins cinq fruits et légumes chaque jour. Limitez la consommation d'aliments riches en matières grasses de source animale.
5. Si vous consommez de l'alcool, que ce soit de la bière, du vin ou des spiritueux, limitez votre consommation quotidienne à deux verres si vous êtes un homme, et à un verre si vous êtes une femme.
6. Évitez la surexposition au soleil, en particulier pendant l'enfance et l'adolescence. Pour les individus qui sont sujets aux coups de soleil, des mesures de protection active doivent être appliquées à tout moment.
7. Appliquez de manière stricte les règlementations visant à éviter l'exposition aux substances cancérigènes connues. Suivez toutes les consignes d'hygiène et de sécurité concernant les substances qui peuvent causer le cancer. Suivez les conseils du bureau central de protection contre les rayonnements ionisants.

Il existe des programmes de santé publique qui peuvent prévenir l'aggravation des cancers ou augmenter les chances de guérison d'un cancer.

8. Dès 25 ans, les femmes devraient participer aux campagnes de dépistage du cancer du col de l'utérus. Ces dépistages doivent s'effectuer dans le respect des procédures de contrôle qualité conformes aux lignes directrices européennes pour la garantie de la qualité du dépistage du cancer du col de l'utérus.
9. Dès 50 ans, les femmes devraient participer aux campagnes de dépistage du cancer du sein. Ces dépistages doivent s'effectuer dans le respect des procédures de contrôle qualité conformes aux lignes directrices européennes pour la garantie de la qualité du dépistage par mammographie.
10. Dès 50 ans, les hommes et les femmes devraient participer aux campagnes de dépistage du cancer colorectal. Ce dépistage doit s'effectuer dans le cadre de programmes comportant des procédures internes garantissant la qualité.
11. Participez aux programmes de vaccination contre les infections dues au virus de l'hépatite B.

Autres mesures

12. Consultez un médecin si vous remarquez une grosseur, si vous avez une plaie qui ne guérit pas (y compris à l'intérieur de la bouche), si vous avez un grain de beauté qui change de forme, de couleur ou de taille ou si vous avez des saignements anormaux.
13. Consultez un médecin si vous avez des symptômes persistants comme une toux chronique ou un enrouement persistant, une modification du transit intestinal, des troubles urinaires ou une perte de poids inexpliquée.

Chimioprévention

Déf. : Prévenir le développement d'un cancer par traitement prophylactique.

Th. :

Tumeurs colorectales

- Des études rétrospectives ont démontré que l'utilisation régulière d'acide acétylsalicylique ou de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) réduisait les risques.
- Des études prospectives ont montré une diminution du nombre d'adénomes, mais aucune influence significative sur la mortalité liée au carcinome → Il n'est actuellement pas recommandé d'utiliser l'acide acétylsalicylique ou les AINS de manière générale pour la prévention des tumeurs colorectales en raison de possibles effets secondaires.

Cancer du sein

- Des antécédents familiaux et/ou l'identification des gènes BRCA-1 et BRCA-2 constituent un risque plus élevé. Toutefois, l'importance de ce risque reste à préciser. De récentes études ont démontré que les femmes porteuses de ces gènes avaient un risque cumulé de développer un cancer du sein de 80 % à l'âge de 80 ans.
- Les premières grandes études, utilisant le tamoxifène, effectuées sur des groupes à risque ont démontré une influence positive sur les risques de décès. En conséquence, l'Institut national du cancer américain (NCI) a formulé une recommandation pour l'utilisation prophylactique du tamoxifène chez les patients à risque de développer un cancer du sein. Cette recommandation est actuellement sujette à controverse car d'autres études n'ont pu reproduire les premiers résultats et ont même démontré une influence négative du tamoxifène → ***En dehors du cadre des études, l'utilisation du tamoxifène devrait se limiter aux groupes à risque clairement définis. Des suivis réguliers doivent être effectués car les risques de développer un carcinome de l'endomètre sont plus importants.***

Cancer du col de l'utérus

La vaccination contre le papillomavirus humain de type 16 (HPV-16) prévient les néoplasies cervicales intra-épithéliales.

Cancer du poumon

Deux études de grande envergure ont été menées sur l'impact des substances protectrices chez les groupes à risque :

- étude ATBC : administration d'alpha-tocophérol (vitamine E) et de bêta-carotène ;
- étude CARET : administration de bêta-carotène et de rétinol.

Aucune étude n'a démontré de bénéfice contre le développement du cancer du poumon. Au contraire, le taux de mortalité était plus élevé dans le groupe utilisant le bêta-carotène (plus forte incidence de cancers bronchiques et d'infarctus du myocarde). De ce fait, plusieurs études similaires ont été interrompues.

Tumeurs de la tête et du cou

Les patients opérés avec succès de tumeurs de la tête et du cou ont montré une diminution d'incidence de tumeurs secondaires asynchrones après utilisation prophylactique de rétinoïdes. Toutefois, les rétinoïdes ne semblent avoir aucune influence sur la fréquence des rechutes ou sur les métastases de la tumeur primitive.

Xeroderma pigmentosum

L'utilisation des rétinoïdes a aussi un effet positif sur les cas de xeroderma pigmentosum avérés.

Sélénium

Les études cliniques ne démontrent pas de manière concluante l'intérêt d'un traitement de substitution par le sélénium. Bien que la substitution soit utile dans les pays où prévaut une carence en sélénium (par ex., la Chine), elle semble n'avoir aucun effet protecteur dans les pays où l'apport en sélénium est suffisant (par ex., l'Allemagne). Nous devons attendre les résultats des études cliniques en cours.

Prévention secondaire (dépistage du cancer)

Déf. : Le dépistage du cancer reste le point clé de la prophylaxie. Les bienfaits restent, cependant, sujets à débat :

- d'un côté, le taux de guérison est définitivement plus élevé et l'espérance de vie prolongée si la tumeur en était encore aux premiers stades de développement ;
- d'un autre côté, il y a un biais lié au diagnostic de tumeurs asymptomatiques qui n'ont aucune influence sur l'espérance de vie (« biais du sur-diagnostic ») ;
- de plus, des résultats faux positif de dépistage ont conduit à l'utilisation de nouvelles procédures de dépistage plus invasives qui comportent de plus grands risques d'effets secondaires aigus et chroniques (exposition à la radiation, risque de mesures invasives, etc.).

Méth. : L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a établi des guidelines pour le dépistage.

Critères établis par l'OMS pour la mise en œuvre de programmes de dépistage pratique et efficace du cancer.

- la maladie doit représenter une menace grave pour la santé publique ;
- un traitement validé doit être disponible ;
- une procédure appropriée au diagnostic et au traitement de la maladie doit être disponible ;
- la maladie doit être décelable à un stade préclinique ;
- l'histoire naturelle de la maladie doit être connue ;
- un examen de dépistage approprié doit être disponible ;
- cet examen doit être acceptable pour le public en général ;
- les critères qui détermineront le choix des patients qui seront traités doivent être préétablis ;
- le coût de la recherche doit être acceptable ;
- le programme doit être conçu pour faire un dépistage continu.

Px. :

Les programmes de dépistage du cancer

Les programmes de dépistage du cancer font partie des soins médicaux standard pour :

- le cancer du col de l'utérus et celui de l'endomètre → chez les femmes âgées de 20 ans et plus ;
- le cancer du sein → chez les femmes âgées de 30 ans et plus ;
- le cancer colorectal → chez les hommes et les femmes âgés de 45 ans et plus ;
- le cancer de la prostate → chez les hommes âgés de 45 ans et plus ;
- les tumeurs malignes cutanées → chez les femmes âgées de 30 et plus/et chez les hommes âgés de 45 ans et plus.

Les publications internationales ont clairement établi les avantages du dépistage pour :

- le cancer colorectal ;
- le cancer du sein chez la femme postménopausée ;
- le cancer du col de l'utérus.

À ce jour, les avantages précis du dépistage du cancer de la prostate n'ont pas été validés par des études publiées. L'utilisation de la mammographie pour dépister le cancer du sein chez la femme préménopausée est de plus en plus courante. Le dépistage des mélanomes malins est aussi recommandé, étant donné le faible coût et l'importance d'un traitement précoce. Il n'existe pas de recommandations pour le cancer du poumon et le cancer de l'ovaire. Dans ces deux cas, les études publiées jusqu'à présent ne montrent aucune corrélation entre le dépistage et une diminution de la mortalité.

Réf. :

1. Boyle P, Autier P, Bartelink H et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). Ann Oncol 2003;14:973–1005
2. Chlebowski RT, Col N et al. ASCO Technology Assessment of Pharmacology Interventions for Breast Cancer Risk Reduction Including Tamoxifen, Raloxifen and Aromatase Inhibition. J Clin Oncol 2002;20:3328–43
3. Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:879–80
4. Jordan VC. Chemoprevention of breast cancer with selective oestrogenreceptor modulators. Nat Rev Cancer 2007,7:46–53
5. Key TJ, Allen NE et al. The effect of diet on risk of cancer. Lancet 2002;360:861–68
6. Koutsky LA, Ault KA et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645–51
7. Kushi LH, Byers T, Doyle C et al. ACS Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity. *CA Cancer J Clin* 2006;56:254–81
8. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. Cancer screening in the US, 2007: A review of current guidelines, practies, and prospects. *CA CancerJ* Clin 2007;57:90–104

Web. :

1.	http://www.cancerprevention.org/	Cancer Prevention Foundation
2.	http://www.cancerprev.org/	Dépistage et prévention du cancer
3.	http://www.cancerpreventionfund.com/	National Cancer Prevention Fund
4.	http://www.preventcancer.com/	Cancer Prevention Coalition
5.	http://www.prevention.cancer.gov	Division of Cancer Prevention (NCI)
6.	http://www.cdc.gov/cancer/az/	Center for Disease Control (CDC)

1.5 Classification des maladies et système CIM

D.P. Berger, H. Henß

Déf. : La nomenclature codée des maladies, utilisant un système international standard, permet l'étude des causes de morbidité et de mortalité à travers le monde. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a établi la « Classification internationale des maladies » (CIM) pour la classification des maladies et des causes de décès. Pour les pathologies malignes, cette classification met surtout l'accent sur le siège de la tumeur. Depuis 1993, c'est la dixième révision de la CIM (CIM-10) qui est utilisée.
En oncologie, on distingue deux types de classifications : la classification « selon le siège » (CIM-10) et la classification « selon la morphologie » (CIM-O) qui décrit la morphologie d'une tumeur maligne. Pour les pathologies malignes, seule une combinaison de la CIM-10 et de la CIM-O permet une classification complète.

Méth. : ***CIM-10***
La CIM-10 décrit 21 catégories de maladies et de causes de décès qui sont ensuite codées selon un système alphanumérique. Les maladies hématologiques et oncologiques sont classées entre « C00 » et « D90 ».

Principes généraux de la classification internationale des maladies, 10e révision (CIM-10)

Chapitre	Blocs	Titre
I	A00–B99	Certaines maladies infectieuses et parasitaires
II	C00–D48	Néoplasies
III	D50–D89	Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certaines anomalies impliquant le système immunitaire
IV	E00–E90	Maladies endocriniennes, nutritionnelles, et métaboliques
V	F00–F99	Troubles mentaux et du comportement
VI	G00–G99	Maladies du système nerveux
VII	H00–H59	Maladies de l'œil et de ses annexes
VIII	H60–H95	Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde
IX	I00–I99	Maladies du système circulatoire
X	J00–J99	Maladies du système respiratoire
XI	K00–K93	Maladies de système digestif
XII	L00–L99	Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané
XIII	M00–M99	Maladies de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif
XIV	N00–N99	Maladies du système génito-urinaire
XV	O00–O99	Grossesse, accouchement
XVI	P00–P96	Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale
XVII	Q00–Q99	Malformations congénitales, déformations et anomalies chromosomiques
XVIII	R00–R99	Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens clinique et de laboratoire, non classés par ailleurs
XIX	S00–T98	Plaies, empoisonnement et autres causes externes
XX	V01–Y98	Causes externes de morbidité et de mortalité
XXI	Z00–Z99	Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé

CIM–10 classification des tumeurs solides malignes

Code	Siège de la tumeur	Code	Siège de la tumeur
C00	Lèvres	C46	Sarcome de Kaposi
C01–02	Langue	C47	Système nerveux périphérique
C03–04	Bouche, gencive	C48	Rétropéritoine, péritoine
C05	Palais	C49	Tissus conjonctif et mou
C06	Joue	C50	Sein
C07–08	Glande parotide, glandes salivaires	C51	Vulve
C09	Amygdale	C52	Vagin
C10–11	Rhinopharynx/oropharynx	C53	Col de l'utérus
C13	Hypopharynx	C54	Corps de l'utérus
C14	Autres parties des lèvres/de la cavité buccale/du pharynx	C55	Autres carcinomes de l'utérus
C15	Œsophage	C56	Ovaires
C16	Estomac	C57	Autres organes génitaux (féminins) ♀
C17	Intestin grêle	C58	Placenta
C18	Côlon	C60	Pénis
C19	Jonction recto-sigmoïdienne	C61	Prostate
C20	Rectum	C62	Testicules
C21	Anus, canal anal	C63	Autres organes génitaux (masculins) ♂
C22	Foie	C64–65	Rein
C23–24	Vésicule biliaire, tractus biliaire	C66	Uretère
C25	Pancréas	C67–68	Vessie, urètre
C26	Autre organes de l'appareil digestif	C69	Œil
C30	Cavité nasale, oreille moyenne	C70	Méninges
C31	Lésions contiguës aux sinus	C71	Cerveau
C32	Larynx	C72	Moelle épinière, nerfs crâniens
C33	Trachée	C73	Glande thyroïde
C34	Bronches, poumon	C74	Glande surrénale
C37	Thymus	C75	Autres glandes endocriniennes
C38	Cœur, médiastin, plèvre	C76	Sièges primitifs mal définis
C39	Autres tumeurs intrathoraciques	C77	Métastases ganglionnaires
C40–41	Os, cartilage articulaire	C78	Métastases thoraciques/abdominales
C43	Mélanome	C79	SNC/métastases du squelette
C44	Autres tumeurs malignes de la peau	C80	Métastases disséminées
C45	Mésothéliome	C97	Tumeurs primitives multiples

CIM–10 classification des néoplasies hématologiques

Code	Siège de la tumeur
C81	Maladie de Hodgkin
C82	Lymphome non hodgkinien folliculaire
C83	Lymphome non hodgkinien diffus
C84	Lymphomes périphérique et cutané à cellules T
C85	Autres lymphomes non hodgkiniens
C88	Pathologies immunoprolifératives malignes
C90	Myélome multiple
C91	Leucémie lymphoïde (LAL, LLC)
C92	Leucémies myéloïdes (LAM M1–M4, LMC)
C93	Leucémies monocytaires (LAM M5)
C94	Autres leucémies (LAM M6, LAM M7)
C95	Leucémie à cellules non précisées (LAM M0)
D45	Polyglobulie primitive
D46	Syndromes myélodysplasiques
D47	Ostéomyélofibrose
D75.2	Thrombocytémie essentielle

Réf. :

1. OMS. Classification internationale des maladies, 10e édition (CIM-10). OMS, Genève, 1996
2. OMS. Classification internationale des maladies pour l'oncologie, 3e édition. OMS, Genève, 2000

Web. :

1. http://www.who.int/whosis/icd10/ Organisation mondiale de la santé (OMS)
2. http://www.cdc.gov/nchs National Center for Health Statistics (NCHS) Center for Disease Control (CDC)

1.6 Classification des tumeurs et système TNM

D.P. Berger, H. Henß

Déf. :

La classification des tumeurs permet de catégoriser les cancers en fonction des différents stades de la maladie. Son but est de définir et de distinguer des groupes dans un intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique.

Classification anatomopathologique : système TNM

Le code TNM est universellement reconnu comme la classification anatomopathologique des tumeurs solides. Les néoplasies hématologiques sont classées différemment (voir pathologies spécifiques). En plus de la classification TNM, d'autres systèmes de classification clinique sont aussi utilisés pour les tumeurs solides. Ceux-ci sont surtout utilisés en complément du code TNM :

- tumeurs des testicules : stades de Lugano/Royal Marsden/Indiana ;
- cancer colorectal : stades de Dukes ;
- cancer de l'ovaire : stades FIGO ;
- cancer bronchique à petites cellules : maladie limitée/extensive.

Classifications cliniques : AJCC/UICC

La classification clinique (correspondant aux stades 0, I, II, III et IV) simplifie davantage tout en réunissant les stades TNM qui sont similaires au point de vue thérapeutique et pronostique. En général, les carcinomes *in situ* sont classés stade 0 et les tumeurs avec métastases à distance sont classées stade IV.

La catégorisation clinique est effectuée suivant les recommandations de l'UICC (Union internationale contre le cancer), de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) ou des organisations nationales, et dépend de la pathologie concernée.

Méth. :

Système TNM

C'est un système international standard de catégorisation et de documentation de la progression des tumeurs solides. Le système TNM est établi selon une description graduée de la taille de la tumeur (T), de l'atteinte ganglionnaire (N) et des métastases à distance (M).

Principes généraux de la classification TNM (1992, version modifiée en 2002)

Paramètre	Catégories	Définition générale[a]
Dimension de la tumeur	TX	La tumeur primitive ne peut être évaluée
	T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
	Tis	Carcinome *in situ* (mise en évidence microscopique)
	T1–4	La taille de la tumeur primitive augmente/extension locale
Métastases ganglionnaires	NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
	N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
	N1–3	Progression de l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
	Dépistage	S : ganglion sentinelle, i : cellules cancéreuses isolées, mol : analyse génétique moléculaire
Métastases à distance	MX	Métastases à distance ne peuvent être évaluées
	M0	Pas de métastases à distance
	M1	Métastases à distance
	Organes atteints	ADR : surrénales, BRA : cerveau, HEP : foie, LYM : ganglions lymphatiques, MAR : moelle osseuse, OSS : os, PER : péritoine, PLE : plèvre, PUL : poumon, SKI : peau, OTH : autres

Paramètres	Catégories	Définition générale[a]
Classification histopathologique	GX	Grade de différenciation ne peut être établi
	G1	Bien différencié
	G2	Moyennement différencié
	G3	Peu ou pas différencié
	G4	Non différencié/anaplasique
Préfixes/suffixes	aTNM	Classification autopsique
	cTNM	Classification clinique
	pTNM	Classification anatomo-pathologique
	rTNM	Tumeurs récidivantes
	yTNM	Classification pendant/après le traitement initial
	T(m)NM	Tumeurs primitives multiples
État de la résection	RX	La présence d'une tumeur résiduelle ne peut être évaluée
	R0	Pas de tumeur résiduelle
	R1	Tumeur résiduelle microscopique
	R2	Tumeur résiduelle macroscopique
Envahissement veineux	VX	Non évaluable
	V0	Pas d'envahissement veineux
	V1	Envahissement veineux microscopique
	V2	Envahissement veineux macroscopique
Certitude du diagnostic	C1	Examen clinique
	C2	examens diagnostiques spécifiques
	C3	Exploration chirurgicale
	C4	Examen anatomopathologique complet
	C5	Autopsie

[a]Pour les définitions des stades de maladie spécifique ▶ Chaps. 8.1–8.13

Réf. :

1. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. (eds) AJCC Cancer Staging Handbook. TNM Classification of Malignant Tumors, 6th edn. Springer, New York, 2002
2 Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA et al. The process for continuous improvement of the TNMclassification. Cancer 2004;100:1-5
3. Sobin LH, Wittekind C (eds). TNM Classification of Malignant Tumors, 6th edn. Wiley, New York, 2002
4. WHO. International Classification of Diseases, 10th edn (ICD-10). WHO, Genf, 1996

Web. :

1. http://www.cancerstaging.org American Joint Committee on Cancer (AJCC)
2. http://www.cancer.gov National Cancer Institute (NCI), with Cancernet
3. http://www.uicc.org Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

1.7 Indications du traitement antitumoral (ou indications thérapeutiques)

D.P. Berger, H. Henß, R. Engelhardt

Déf. : Les facteurs à prendre en compte dans la décision thérapeutique sont les suivants :
- le diagnostic ;
- l'état général du patient ;
- le stade de la tumeur ;
- les méthodes de traitement disponibles ;
- les objectifs du traitement ;
- le souhait du patient de suivre un traitement.

Méth. :

Le diagnostic

Un diagnostic exact conditionne le choix du traitement antitumoral :
- le diagnostic histologique ou cytologique est indispensable.
  Exception : des situations d'urgence aiguë en cas de cancer dont le diagnostic clinique est certain ;
- le diagnostic anatomopathologique et le diagnostic clinique doivent être compatibles.

État général

Évaluation de l'indice de performance générale par les échelles de Karnofsky ou de l'OMS (▶ Chap. 1.8)

Stade de la tumeur

Systèmes de classification (▶ Chap. 1.6)

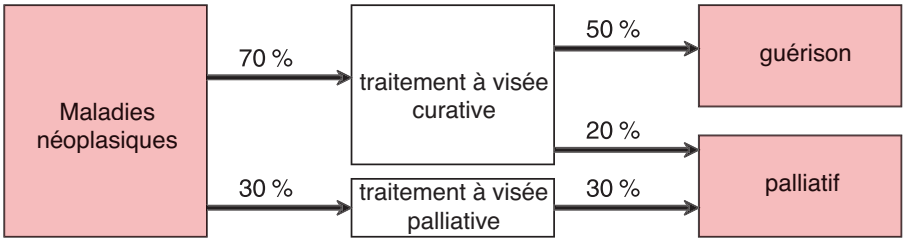
Méthodes de traitement

- traitement chirurgical ;
- traitement par médicaments y compris la chimiothérapie ;
- radiothérapie ;
- traitement interdisciplinaire : traitement anticancéreux plurimodal comprenant chirurgie, traitement par médicaments et radiothérapie. Le traitement est planifié et exécuté par des spécialistes collaborant dans les domaines concernés (chirurgie, hématologie et oncologie médicales, radiothérapie, gynécologie, urologie, etc.) ;
- méthodes de traitement expérimentales (par ex., immunothérapie, thérapie génétique, hyperthermie) : uniquement dans le cadre d'essais cliniques lorsque le traitement conventionnel n'est pas approprié.

Modalités du traitement interdisciplinaire

- *Traitement adjuvant :* en postopératoire, utilisation de méthodes supplémentaires de traitement destinées à éliminer la tumeur résiduelle ou les micrométastases, généralement par radiothérapie (traitement local effectif) ou par traitement médicamenteux anticancéreux (traitement systémique effectif).
- *Traitement néoadjuvant :* en préopératoire, utilisation de méthodes supplémentaires de traitement destinées à réduire la taille de la tumeur (pour qu'elle devienne opérable) et à éliminer de façon systémique les foyers disséminés de la tumeur.

Objectifs thérapeutiques et résultats du traitement



- *Traitement curatif :* l'objectif d'un traitement est de guérir le patient. Un traitement de première intention à visée curative justifie des méthodes thérapeutiques intensives (par ex. résection chirurgicale extensive, chimiothérapie à hautes doses, traitement interdisciplinaire). Les traitements doivent être institués selon les standards et les guidelines internationaux.
- *Traitement palliatif :* a pour but d'améliorer la qualité de vie du patient, de contrôler les symptômes et la douleur tout en prolongeant la durée de vie. En règle générale, l'intention palliative ne justifie pas des méthodes thérapeutiques intensives ou agressives. Le traitement doit être adapté à l'état clinique de chaque patient.
- *Traitement de support :* les soins de support améliorent la qualité de vie du patient et se concentrent plus sur la tolérance du traitement anticancéreux par le patient plutôt que sur son efficacité.

Les objectifs thérapeutiques peuvent varier pendant toute l'évolution de la maladie chez les patients atteints de néoplasie. En cas d'échec d'un traitement de première intention à visée curative, l'objectif thérapeutique change et se tourne habituellement vers un traitement palliatif afin de limiter toute autre mesure invasive.

Réf. :

1. Julia H, Rowland JH, Hewitt M, Ganz PA. Cancer survivorship: a new challenge in delivering quality cancer care. J Clin Onc 2006;24:5101–4

Web. :

1.	http://www.cancer.org	ACS, Clinical Practice Guidelines
2.	http://www.guideline.gov	National Guideline Clearinghouse (NGC)
3.	http://cancer.gov/cancerinformation	National Cancer Institute (NCI), with Cancernet
4.	http://www.cebm.net	Center for Evidence-Based Medicine

1.8 Indice de performance : *performans status* chez le patient cancéreux (« Échelles de performance »)

D.P. Berger, H. Bertz

Réf. :

Définition OMS, SAKK, ECOG, Zubrod	Grade	Définition Karnofsky	Indice
Pas de symptômes, activité normale	0	Activité normale ; pas de plainte pas de symptômes de maladie	100 %
Symptômes ; réduction modérée des activités physiques et de la capacité à travailler ; pas alité.	1	Légère diminution de l'activité normale ; symptômes mineurs de la maladie	90 %
		Activité normale avec effort ; quelques symptômes de la maladie ;	80 %
Incapable de travailler ; se soigne ; besoin d'assistance grandissant ; doit garder le lit < 50 % des heures de veille.	2	Se soigne ; incapable d'entreprendre des activités normales ou de travailler,	70 %
		Besoin d'assistance occasionnellement	60 %
Incapable de se soigner ; besoin de soin permanent ou d'hospitalisation ; doit garder le lit > 50 % des heures de veille	3	Besoin d'assistance considérable et de soin médical fréquent	50 %
		Infirme ; besoin de soins spéciaux et d'assistance	40 %
Aggravation rapide de la maladie ; alité	4	Infirmité grave ; hospitalisation est indiquée même si décès pas imminent	30 %
		Très malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement de soutien actif nécessaire ;	20 %
		Moribond ; processus fatal s'aggravant rapidement.	10 %
Décédé	5	Décédé	0 %

OMS *organization mondiale de la santé*, SAKK *Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (groupe suisse pour la recherche clinique sur le cancer)*, ECOG *Eastern Cooperative Oncology Group*

Réf. :

1. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. Eur J Cancer 1996;32A:1135–1
2. Garman KS, Cohen HJ. Functional status and the elderly patient. Crit Rev Oncol Hematol 2002;43:191–98
3. Mor V, Laliberte L, Morris JN et al. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. Cancer 1984;53:2002–7
4. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649–55

Web. :

1. http://www.who.int Organisation mondiale de la santé (OMS)
2. http://ecog.dfci.harvard.edu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
3. http://www.fda.gov/cder/cancer Food and Drug Administration (FDA) Oncology Tools

1.9 Évaluation des réponses dans les tumeurs solides

D.P. Berger

Déf. : L'évaluation de la réponse clinique chez les patients prend en considération des paramètres objectifs ainsi que des critères subjectifs :

- la régression tumorale par rapport à la taille initiale (degré de rémission, « réponse ») ;
- la durée de la rémission : progression/intervalle sans rechute ;
- le temps de survie : temps de survie sans tumeur et temps de survie global :
- la toxicité ;
- le contrôle des symptômes ; régression des symptômes liés à la tumeur (douleur, etc.) ;
- la qualité de vie : modification de l'état général.

Dans l'évaluation globale d'une méthode de traitement chez une population de patients, la réponse thérapeutique est évaluée en utilisant des paramètres similaires :

- le taux de réponse : pourcentage de sujets avec une rémission tumorale chez une population de patients donnée ;
- la durée moyenne de rémission ;
- le temps de survie moyen ;
- le taux de survie (taux de survie à un an, taux de survie à cinq ans) ;
- le rapport coût–efficacité comparé avec d'autres méthodes de traitement.

Méth. : ***Évaluation de la réponse dans le traitement des tumeurs solides***

- suivi de la taille tumorale et comparaison avec la référence prétraitement ;
- définition des paramètres de l'aggravation tumorale, effectuée avant le début du traitement ;
- mise en place de suivis, utilisant des méthodes d'évaluation prédéfinies ;
- utilisation de l'imagerie pour une évaluation objective (radiographie, TDM, IRM, photographie, etc.).

Class. : ***Paramètres de réponse des tumeurs solides***

- *Critères OMS (Miller 1981) :* la réponse tumorale est évaluée en se basant sur les manifestations tumorales mesurables : la taille de la tumeur est mesurée en deux dimensions (produit du plus long diamètre par le diamètre perpendiculaire le plus grand, a × b). En cas de tumeurs multiples, les produits individuels sont additionnés. Pour la réponse globale, les manifestations tumorales non mesurables sont aussi considérées.
- *Critères RECIST ("Response Evaluation Criteria In Solid Tumors", Therasse 2000) :* L'évaluation de la réponse (« meilleure réponse ») ne comprend que les tumeurs mesurables (« lésions cibles »). L'évaluation de la taille tumorale est basée sur le diamètre (diamètre le plus long). En présence de plusieurs tumeurs, les diamètres individuels sont additionnés. La réponse globale comprend l'évaluation des lésions cibles, d'autres manifestations tumorales non mesurables (« lésions non ciblées ») et l'apparition de nouvelles manifestations tumorales.
- *Tumeur mesurable :* toute tumeur qui peut être mesuré en deux dimensions au moins.
- *Tumeur non mesurable :* toute tumeur qui est détectable mais qui ne peut être mesurée en deux dimensions (par ex., métastase de diamètre inférieur à 1 cm, lymphangite carcinomateuse, carcinose péritonéale, épanchement pleural malin, métastases diffuses). Une tumeur « non mesurable » peut tout de même être évaluée, par exemple, dans le cas d'une expansion unidimensionnelle (élargissement du foie provoqué par une métastase, etc.), par l'utilisation des paramètres cliniques (dyspnée, douleur, immobilité, etc.) ou par des « critères de substitution » (marqueurs tumoraux, immunoglobulines, etc.).
- *Métastases du squelette :* les métastases osseuses sont considérées comme des paramètres tumoraux. Néanmoins, la rémission est définie de façon différente (voir Tableau).

Définition de la rémission d'une tumeur solide

État de rémission	Abréviation	Tumeur mesurable (critère OMS)	Tumeur mesurable (critère RECIST)	Tumeur non mesurable ou métastase osseuse
Rémission complète	RC	Disparition de toute maladie connue confirmée à ≥ 4 semaines[1]	Disparition de toutes lésions cibles, confirmé à ≥ 4 semaines[1]	Disparition de toutes lésions cibles et normalisation des marqueurs de tumeurs, confirmée à ≥ 4 semaines[1]
Rémission partielle	RP	≥ 50 % de diminution à partir du niveau de référence, confirmée à ≥ 4 semaines[1]	≥ 30 % de diminution à partir du niveau de base à ≥ 4 semaines[1]	≥ 30–50 % de diminution à partir du niveau de base à ≥ 4 semaines[1]
		Pas de nouvelles métastases	Pas de nouvelles lésions	Pas de nouvelles métastases
		Pas d'aggravation d'autres paramètres tumoraux	Pas d'aggravation des lésions non ciblées	Pas d'augmentation d'autres paramètres tumoraux
Pas de changement[2] = maladie stable	PC MS	Ni critères de RP, ni de ME à ≥ 4 semaines[1]	Ni critères de RP, ni de ME confirmés à ≥ 4 semaines[1]	Lésion cibles et paramètres des tumeurs inchangés comparé au niveau de base, confirmé à ≥ 4 semaines[1]
		Pas de nouvelles métastases	Pas de nouvelles lésions	Pas de nouvelles métastases
		Pas d'aggravation d'autres paramètres tumoraux	Pas d'aggravation des lésions non ciblées	Pas d'augmentation d'autres paramètres tumoraux
Progression = maladie progressive	P MP	≥ 25 % d'augmentation d'une ou de plusieurs lésions et/ou apparition de nouvelles lésions et/ou aggravation d'autres paramètres tumoraux	≥ 30 % d'augmentation observée sur la plus petite somme et/ou apparition de nouvelles lésions et/ou aggravation d'autres paramètres tumoraux	≥ 25 % d'augmentation des lésions existantes comparé au niveau de base et/ou apparition de nouvelles lésions et/ou apparition d'autres paramètres tumoraux

[1]Confirmé par deux tests à ≥ 4 semaines d'intervalle.
[2]« Réponse mineure (RM) » : taille tumorale 50–75 % par rapport au niveau de base (taille initiale), fréquemment utilisé dans des essais cliniques .

Définition de la réponse thérapeutique

- Les réponses thérapeutiques des tumeurs mesurables et non mesurables doivent être définies séparément.
- En présence de plusieurs paramètres de tumeur mesurables, le paramètre le plus mauvais définit la catégorie de la réponse. Exemple : trois tumeurs mesurables avec des rémissions partielles (RP), mais apparition de nouvelles lésions : réponse globale : « progression ».

Durée de rémission

- La durée d'une rémission complète (RC) est le temps écoulé entre le premier jour d'une RC documentée et le premier jour d'évolution détectable.

- La durée d'une rémission partielle est le temps écoulé entre le premier jour de traitement et le premier jour d'une évolution documentée (« période de réponse globale »).

Réponse thérapeutique en cas d'hémopathies malignes

Des systèmes d'évaluation séparés existent pour différents types de cancers hématologiques (leucémie, lymphomes). Ils sont néanmoins basés sur des principes similaires :

- Classification des réponses en utilisant les termes de rémission, rémission partielle, maladie stable et progression.
- En présence de marqueurs génétiques (par ex. chromosome de Philadelphie dans la leucémie myéloïde chronique) : différentiation entre la réponse clinique et la « réponse cytogénétique » (détectée par un marqueur cytogénétique ou un marqueur génétique moléculaire).

Temps de survie

- « Survie absolue » : temps écoulé entre le diagnostic/l'initiation du traitement et le décès.
- « Survie sans événement » (SSE) : temps écoulé entre le diagnostic/l'initiation du traitement/la réponse tumorale et la manifestation d'une nouvelle tumeur.

Réf. :

1. Green S, Weiss GR. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria. Invest New Drugs 1992;10:239–53
2. Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. J Clin Oncol 2006;24:3245–51
3. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205–16
4. WHO. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO, 1979

Web. :

1.	http://www.who.int	Organisation mondiale de la santé (OMS)
2.	http://www3.cancer.gov/dip/RECIST.htm	NCI, RECIST Criteria
3.	http://www.swog.org	Southwest Oncology Group (SWOG)

Critères communs de toxicité (CCT)

Critères	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Performans status	Complètement actif	Ambulatoire, capable d'effectuer des travaux légers	Capable de se prendre en charge, mais pas de travailler, alité ≤ 50 % de temps	Autonomie difficile, alité > 50 % du temps	Cloué au lit
Perte de poids	< 5 %	5–9,9 %	10–19,9 %	> **20 %**	–
Prise de poids	< 5 %	5–9,9 %	10–19,9 %	> **20 %**	–
Leucocytes	≥ 4000/µl	3000–3999/µl	2000–2999/µl	1000–1999/µl	< 1000/µl
Neutrophiles	≥ 2000/µl	1500–1999/µl	1000–1499/µl	500–999/µl	< 500/µl
Lymphocytes	≥ 2000/µl	1500–1999/µl	1000–1499/µl	500–999/µl	< 500/µl
Hémoglobine	≥ 11,0g/dl	10,0–10,9 g/dl	8,0–9,9 g/dl	6,5–7,9 g/dl	< 6,5 g/dl
Plaquettes	≥ 100 000/µl	75 000–99 999/µl	50 000–74 999/µl	25 000–49 999/µl	< 25 000/µl
Saignement	Néant	Bénin, pas de transfusion	Modéré, 1–2 transfusions	Significatif, 3–4 transfusions	Grave, > 4 transfusions
Temps de prothrombine	Normal	> 1,0–1,25 × N	>1,25–1,5 × N	> 1,5–2,0 × N	> 2,0 × N
TCA	Normal	> 1,0–1,66 × N	>1,66–2,33 × N	> 2,33-3,0 × N	> 3,0 × N
Fibrinogène	Normal	0,75–0,99 × N	0,5–0,74 × N	0,25-0,49 × N	< 0,25 × N
Urée	Normal	< 30,0 mg/dl	30,1–50,0 mg/dl	> 50,0 mg/dl	–
Créatinine	Normal	1,1–1,5 × N	1,6–3,0 × N	3,1–6,0 × N	> 6,0 × N
Hypercalcémie	< 2,65 mmol/l	2,65–2,87 mmol/l	2,88–3,12 mmol/l	3,13–3,37 mmol/l	> 3,37 mmol/l
Hypocalcémie	> 2,10 mmol/l	1,95–2,10 mmol/l	1,75–1,94 mmol/l	1,51–1,74 mmol/l	≤ 1,50 mmol/l
Hypokaliémie	> 3,50 mmol/l	3,01–3,50 mmol/l	2,51–3,00 mmol/l	2,01–2,50 mmol/l	≤ 2,00 mmol/l
Hyponatrémie	> 135 mmol/l	131–135 mmol/l	126–130 mmol/l	121–125 mmol/l	≤ 120 mmol/l
Hypomagnésémie	> 1,40 mmol/l	1,11–1,40 mmol/l	0,81–1,10 mmol/l	0,51–0,80 mmol/l	< 0,50 mmol/l
Protéinurie	Néant	< 3,0 g/l	3,0–10,0 g/l	> 10,0 g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Néant	Microhématurie	Macrohématurie	Macrohématurie avec caillots	Hématurie dépendant de transfusion
Bilirubine	Normal	< 1,5 × N	1,6–3,0 × N	3,1–10,0 × N	> 10,0 × N

FEVG fraction d'éjection du ventricule gauche, *N* valeur normale, *PTT* temps de thromboplastine partiel, *RR* pression artérielle, *TGOS* transminase glutamique-oxaloacétique sérum, *TGPS* transminase glutamique-pyruvique sérique.

Critères communs de toxicité (CCT) (*suite*)

Critères	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
TGOS/TGPS	Normal	< 2,5 × N	2,6–5,0 × N	5,1–20,0 × N	> 20,0 × N
Phosphatase alcaline	Normal	< 2,5 × N	2,6–5,0 × N	5,1–20,0 × N	> 20,0 × N
Hyperglycémie	≤ 115mg/dl	116–160 mg/dl	161–250 mg/dl	251–500 mg/dl	> 500 mg/dl, acidocétose
Hypoglycémie	≥ 65 mg/dl	55–64 mg/dl	40–54 mg/dl	30–39 mg/dl	< 30 mg/dl, état de choc
Amylase	Normal	< 1,5 × N	1,6–2,0 × N	2,1–5,0 × N	> 5,0 × N
Nausées	Néant	Peu sèveres, alimentation normale	Modérées, alimentation réduite	Graves, pas d'alimentation orale	Mettant en danger la vie du malade
Vomissements	Néant	Peu sèveres, 1 ×/j	2–5 ×/j	6–10 ×/j	> 10 ×/j Mettant la vie en danger
Mucite	Néant	Erythème, symptômes banaux, alimentation normale	Erythème, ulcères douloureux, alimentation solide	Ulcères douloureux, alimentation liquide	Mettant la vie en danger, alimentation parentérale, pas d'alimentation orale
Diarrhée	Néant	2–3 ×/j	4–6 ×/j Crampes abdominales modérées	≥ 7 ×/j Incontinence, crampes graves	Mettant la vie en danger, hospitalisation nécessaire
Constipation	Néant	Peu sèvere	Modérées, utilisation de laxatif	Prononcé, iléus	Iléus, obstruction , mettant la vie en danger
Arhythmie	Néant	Asymptomatique, pas de traitement	Symptomatique, pas de traitement	Symptomatique, traitement nécessaire	Mettant la vie en danger, tachycardie ventriculaire, fibrillation
Cardiopathie	Néant	Aplanissement non spécifique de l'onde T Asymptomatique	Modifications des segments ST-T asymptomatique	Angine de poitrine sans signes d'infarctus	Infarctus du myocarde
Fonction cardiaque	Normal	Asymptomatique FEVG 50–59 %	Asymptomatique FEVG 40–49 %	Symptomatique FEVG 20–39 %	Sévère ou insuffisance réfractaire, FEVG < 20 %
Péricarde	Normal	Épanchement asymptomatique	Péricardite	Épanchement symptomatique, ponction nécessaire	Tamponnade péricardique, ponction d'urgence nécessaire

FEVG fraction d'éjection du ventricule gauche, *N* valeur normale, *PTT* temps de thromboplastine partiel, *RR* pression artérielle, *TGOS* transminase glutamique-oxaloacétique sérum, *TGPS* transminase glutamique-pyruvique sérique.

Critères communs de toxicité (CCT) (*suite*)

Critères	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hypertension	Néant	Transitoire, TA diastolique ↑ par > 20 mmHg TA > 150/100 mmHg	Récurrent/persistant, ↑ TA diastolique T par > 20 mmHg TA > 150/100 mmHg	Nécessitant un traitement	Crise hypertensive
Hypotension	Néant	Hypotension orthostatique peu sévère, pas de traitement	Remplissage nécessaire (< 24 h)	Traitement avec hospitalisation nécessaire (≥ 24 h)	État de choc, mettant la vie en danger, défaillance organique
Fonction pulmonaire	> 90 % du niveau de base normal	76–90 % du niveau de base, symptômes peu sévères	51–75 % du niveau de base, dyspnée d'effort	26–50 % du niveau de base, dyspnée de repos	< 25 % du niveau de base, alitement total nécessaire
PO_2	> 85 mmHg	71–85 mmHg	61–70 mmHg	51–60 mmHg	≤ 50 mmHg
pCO_2	≤ 40 mmHg	41–50 mmHg	51–60 mmHg	61–70 mmHg	> 70 mmHg
Thrombose/phlébite	Néant	–	Thrombophlébite superficielle	Thrombose veineuse profonde	Embolie pulmonaire
Réaction au point d'injection	Normal	Douleur peu sévère, prurit, érythème	Douleur modérée, tuméfaction, phlébite, inflammation	Ulcère, nécrose, traitement chirurgical nécessaire	-
Réaction cutanée, érythème, systémique	Normal	Érythème asymptomatique ou efflorescence maculopapuleuse disséminées	Efflorescence dense, prurit, érythème, desquamation	Transformation maculopapuleuse généralisée, forte desquamation	Dermatite exfoliatrice ou ulcérative
Syndrome pieds-mains	Néant	Altérations minimes, pas de douleur	Altérations douloureuses, fonction préservée	Altérations douloureuses, retentissement fonctionnel	–
Alopécie	Néant	Pelade modérée, visible	Alopécie complète	–	–
Allergie	Néant	Frissons intermittents, température < 38 °C	Urticaire, frissons, température > 38 °C, bronchospasme modéré	Bronchospasme, maladie sérique, traitement parentéral	Réaction anaphylactique
Fatigue	Néant	Peu sévère	Modérée, activité quotidienne réduite	Sévère, réduction prononcées des activités	Pas d'activité possible

FEVG fraction d'éjection du ventricule gauche, *N* valeur normale, *PTT* temps de thromboplastine partiel, *RR* pression artérielle, *TGOS* transminase glutamique-oxaloacétique sérum, *TGPS* transminase glutamique-pyruvique sérique.

Critères communs de toxicité (CCT) (*suite*)

Critères	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fièvre	Néant	< 38 °C	38,1–40 °C	> 40 °C pour < 24 h	> 40 °C pour > 24 h, Hypotension
Neutropénie fébrile	Néant	–	–	Présente	Affection mettant en danger la vie du malade, sepsis
Infection	Néant	Infection peu sévère ne nécessitant pas de traitement	Infection modérée antibiotiques oraux	Infection majeure, antibiotiques intraveineux	Affection mettant en danger la vie du malade, sepsis
Somnolence	Normal	Somnolence peu sévère	Somnolence modérée	Somnolence prononcée, stupeur	Coma
Confusion	Normal	Confusion passagère, désorientation, défaut d'attention	Confusion, perte d'orientation, attention insuffisante	Confusion, délire	Affection mettant en danger la vie du malade, hospitalisation nécessaire
Fonction sensorielle	Normal	Paresthésie peu sévère, réflexes ostéotendineux profonds ↓	Paresthésie modérée, retentissement objectif	Paresthésie grave, perte fonctionnelle	Perte focntionnelle totale
Fonction motrice	Normal	Faiblesse subjective peu sévère sans retentissement fonctionnnel	Faiblesse objective peu sévère sans retentissement fonction-nel significatif	Faiblesse objective avec retentissement fonctionnel	Paralysie mettant en danger la vie du malade
Cérébelleux/ ataxie	Normal	Dysmétrie ou adiadococinésie peu sévère	Tremblement d'intention, dysmétrie, nystagmus, élocution difficile	Ataxie	Nécrose cérébelleuse, perte de fonction
Humeur	Normal	Anxiété ou dépression peu sévère	Anxiété ou dépression modérée	Anxiété ou dépression grave	Suicidaire
Douleur	Néant	Peu sévère, traitement non nécessaire	Prononcé, traitement nécessaire	Grave, morphine nécessaire	Réfractaire
Goût	Normal	Modifications du goût, alimentation normale	Perte de goût, alimentation réduite	–	–
Vision	Normal	Baisse légère	Baisse modérée	Symptomatique, perte de vision subtotale	Cécité
Ouïe	Normal	Asymptomatique, trouble seulement détecté par audiométrie	Acouphènes, hypoacousie subjective peu sévère	Hypoacousie symptomatique, corrigeable par une prothèse auditive	Surdité, irréversible

FEVG fraction d'éjection du ventricule gauche, *N* valeur normale, *PTT* temps de thromboplastine partiel, *RR* pression artérielle, *TGOS* transminase glutamique-oxaloacétique sérum, *TGPS* transminase glutamique-pyruvique sérique.

Réf. :

1. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). Drug Saf 1999;20:109–17
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, management. Lancet 2000;356:1255–9
3. Hesslewood SR. European system for reporting adverse reactions to and defects in radiopharmaceuticals: annual report 1999. Eur J Nucl Med 2001;28:2–8
4. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR et al. Adverse drug reactions. BMJ 1998;316:1295–8
5. Trotti A, Colevas AD, Setser A et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol 2003;13:176–81
6. Vincent C. Understanding and responding to adverse events. N Engl J Med 2003;348:1051–6

Web. :

1. http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html Critère commun de toxicité du NCI
2. http://ecog.dfci.harvard.edu/~ecogdba/general/common_tox.html Critère commun de toxicité de l'ECOG
3. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/toxicity.cfm Critère commun de toxicité du FDA

1.11 Évaluation de la qualité de vie des patients cancéreux

S. Fetscher, H. Bertz

Déf. : La « qualité de vie » n'a pas de définition standard. La définition proposée par l'OMS, définissant « la santé » comme « un état complet de bien-être physique, mental et social », correspond bien à la compréhension générale du terme « qualité de vie ».
Les différentes composantes de la qualité de vie sont :
- l'état physique ;
- l'état psychologique ;
- les interactions sociales ;
- le fonctionnement dans la vie de tous les jours, les aspects du comportement.

Méth. : L'évaluation de la qualité de vie est basée sur une auto-évaluation du patient (par questionnaire généralement), des entretiens structurés et une évaluation externe par des membres de la famille ou par le personnel médical.

Méthodes d'évaluation de la qualité de vie générale
- Short-form 36 (SF-36), méthode standard pour les questions ne se rapportant pas à l'oncologie
- Affect-balance scale (échelle d'équilibre affectif).
- Munich Quality of Life-Dimensions List.
- Nottingham Health Profile (NHP) (questionnaire NHP).
- Lancaster Quality of Life Profile.
- Sickness Impact Profile (SIP).
  (questionnaire SIP).
- Oregon Quality of Life Questionnaire.
- International Quality of Life Assessment-Group Profile.

Méthodes spéciales d'évaluation de la qualité de vie en hématologie/oncologie
- EORTC Questionnaire (EORTC QLQ-C30), méthode standard pour l'évaluation oncologique en Europe.
- Functional Assessment of Cancer Treatment (FACT), méthode standard pour l'évaluation oncologique aux États-Unis.
- Rotterdam Symptom Checklist (RSCL).
- Quality of Life in Cancer Scale.
- Lung Cancer Symptom Scale.

IMPORTANT : L'indice de Karnofsky ou le score ECOG sont souvent utilisés à tort pour l'évaluation de la qualité de vie (Chap. 1.8). Les deux méthodes sont utilisées pour l'évaluation de la santé physique générale d'un patient qui n'est qu'une composante de la qualité de vie. Pour un individu donné, un indice de Karnofsky faible (mauvaise santé générale) peut aller de pair avec une bonne qualité de vie, et une bonne santé générale peut coïncider avec une mauvaise qualité de vie.

Ind. : L'évaluation de la qualité de vie est particulièrement indiquée dans les études de traitements ou dans le cadre de la gestion moderne de la qualité. En ce qui concerne les recherches cliniques, la réalisation des mesures de qualité de vie est de plus en plus souvent requise par les commission d'éthiques et les commissions d'évaluation institutionnelles. L'évaluation de la qualité de vie est obligatoire dans :
- les essais comparatifs des traitements de support ;
- les essais multicentriques de phase III dont le but est d'établir de nouveaux standards thérapeutiques ;
- les essais en oncologie gériatrique ;
- les essais de traitements palliatifs.

L'évaluation de la qualité de vie par des méthodes bien établies (par ex. le questionnaire EORTC) – utilisé en particulier pour l'évaluation de nouvelles méthodes thérapeutiques – a les objectifs suivants :
- en présence de différences peu marquées sur des données de rémission et celles de survie, une amélioration de la qualité de vie peut déterminer le choix du traitement ;

- des conditions claires pour évaluer l'efficacité et les effets secondaires d'un traitement particulier ;
- l'amélioration des aspects opérationnels et de la qualité du traitement des tumeurs ainsi que la prise en compte des besoins individuels des patients ;
- des critères de traitement palliatif clairement définis chez les patients atteints de tumeurs malignes avancées lorsque les traitements expérimentaux toxiques ne sont pas justifiés. Dès que l'espérance de vie est limitée, les aspects de la qualité de vie doivent alors guider les décisions médicales et thérapeutiques.

Réf. :

1. de Haes J, Curran D, Young T et al. Quality of life evaluation in oncological clinical trials – the EORTC model. Eur J Cancer 2000;36:821–5
2. Giesler RB, Williams SD. Opportunities and challenges: assessing quality of life in clinical trials. J Natl Cancer Inst 1998;90:1498–9
3. Holzner B, Bode RK, Hahn EA et al. Equating EORTC QLQ-C30 and FACT-G scores and its use in oncological research. Eur J Cancer 2006;42:3169–77

Web. :

1.	http://www.fda.gov	Food and Drug Administration (FDA)
2.	http://www.nci.nih.gov	National Cancer Institute (NCI)
3.	http://www.eortc.be/home/qol/	European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), "Quality of Life Web Site"
4.	http://www.isoqol.org/	International Society for Quality of Life Research

1.12 Médecine factuelle (la médecine fondée sur les preuves, *evidence-based medicine*), guidelines et gestion de qualité

H. Henß

Déf. : La médecine fondée sur les preuves (MFP) (*evidence-based medicine*, EBM) signifie la prise en compte des méthodes diagnostiques et thérapeutiques qui sont basées sur une connaissance certaine (preuve) plaçant les raisons et les bénéfices des méthodes respectives au second plan. Ceci est particulièrement important quand plusieurs méthodes sont considérées.

Class. : Le niveau de preuve de l'information clinique est classé en fonction de la fiabilité des études correspondantes. Différents niveaux de preuves sont définis selon la méthode utilisée pour obtenir les données. Les études prospectives randomisées comprenant des groupes témoins sont considérées comme étant les plus fiables.

Niveaux de preuve selon le standard de connaissance

Niveau de preuve	Définition
1	Preuve obtenue avec au moins une étude contrôlée randomisée correctement conçue.
2	Preuve obtenue avec des études correctement conçues mais non randomisées.
3	Preuve obtenue avec des études analytiques de cohorte ou de cas-témoins correctement conçues, de préférence réalisées par plus d'un centre ou groupe de recherche.
4	Preuve obtenue avec des études de cas, avec ou sans intervention.
5	Avis de sociétés savantes, basées sur l'expérience clinique, les études descriptives ou les rapports de commissions d'experts.

La MFP ne sous-entend pas que seules les méthodes basées sur les études contrôlées randomisées sont légitimes. Néanmoins, toute décision doit être prise en se basant sur le niveau de preuve le plus élevé disponible dans chaque cas.

Standards et guidelines, recommandations en oncologie

Déf. : Les standards et les recommandations, en particulier ceux basés sur des preuves solides, sont conçus pour aider à la prise de décision médicale afin de garantir des soins médicaux de qualité supérieure. Les recommandations sont :

- des outils développés de façon systématique qui apportent une aide dans l'adoption d'une démarche adéquate de diagnostic et de traitement dans certaines maladies ;
- un consensus de plusieurs experts appartenant à des disciplines variées (« recommandations interdisciplinaires ») développé en utilisant des procédures transparentes, clairement définies ;
- des recommandations scientifiquement établies et pratiques à mettre en action ;
- des guides d'orientation dont il est permis de s'écarter dans des circonstances justifiées.

Les objectifs des recommandations et des standards :

- garantir et améliorer les soins médicaux dans la population ;
- créer une motivation pour l'application de procédures médicales qui ont été établies scientifiquement et qui sont économiquement appropriées ;
- informer sur les procédures médicales nécessaires qui ont été établies, concernant certains risques et maladies particuliers ;
- réduire les différences dans la qualité des soins médicaux.

Class. : ***Caractéristiques des standards***

Les standards sont classés selon leur fiabilité :

- recommandations : décrivent des options de soins. Sont de nature normative mineure et de preuve scientifique faible ;
- guidelines : outils développés de façon méthodique pour aider à choisir une démarche médicale adaptée à un problème spécifique. Ce sont des guides d'orientation pratique basés sur la recherche scientifique pour lesquels une déviation est acceptable dans des cas justifiés ;
- directives : code de conduite, écrit, publié et approuvé par une institution reconnue légalement, écrite et publiée ; opposable juridiquement dans une institution donnée ; le non-respect peut être source de sanction particulière.

IMPORTANT : Les directives doivent être respectées, les guidelines devraient l'être et les recommandations peuvent l'être.

Gestion de la qualité

Déf. : La qualité décrit toutes les caractéristiques d'un produit/service en ce qui concerne sa capacité à satisfaire des besoins définis et nécessaires. Elle englobe :

- la qualité structurelle (financière et technique) ;
- la qualité des processus (dans ce contexte : qualité du diagnostic et des mesures thérapeutiques, l'organisation et la supervision des procédures de traitement) ;
- la qualité des résultats (qualité des résultats obtenus après diagnostic et traitement).

La gestion de la qualité décrit un processus dynamique d'évaluation continue et d'optimisation des mesures diagnostiques et thérapeutiques. L'assurance qualité, dans le sens précis du terme, ne fait qu'établir une conformité avec des standards définis une fois pour toute.

Méth. : La gestion de la qualité est le résultat de processus continus :

- l'analyse de la qualité (mesure et enregistrement des déviations) ;
- l'amélioration de la qualité (ajustement aux standards prévus).

La qualité est mesurée à partir d'indicateurs (par ex. toxicité associée à un traitement, taux de rémission, temps de survie, qualité de vie). Les prérequis sont des indicateurs clairement définis, mesurés par des méthodes identiques.

Benchmarking

L'amélioration continue de la qualité (« gestion complète de la qualité ») décrit la comparaison régulière entre différents hôpitaux ou unités sur la base d'indicateurs prédéfinis. Elle peut initier le développement et l'introduction de nouvelles procédures et/ou mener à l'abandon de certaines pratiques obsolètes. Le patient et l'évolution de sa maladie sont les deux « paramètres » les plus importants.

Analyse des écarts

Des processus imparfaits peuvent nuire au diagnostic ou au traitement. En général, quelques failles peuvent être responsables de nombreuses perturbations (« point de défaillance unique »). Les erreurs doivent donc être listées selon la fréquence de leur survenue (« diagramme de Pareto ») avant d'entraîner une « réforme ». Ainsi, les défauts les plus significatifs peuvent être décelés et des mesures adéquates nécessaires à leur amélioration peuvent être prises rapidement.

Les bonnes pratiques cliniques (BPC)

Les BPC décrivent l'application des procédures cliniques basées sur des méthodes testées et approuvées (« procédures opérationnelles standard »). Les BPC sont d'importance majeure pour des procédures complexes à haut risque (par ex. la chimiothérapie) et furent initialement développées pour réaliser des études cliniques (▶ Chap. 3.7).

Réf. :

1. Ayanian JZ, Crischilles EA, Wallace RB et al. Understanding cancer treatment and outcomes: the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Consortium. J Clin Oncol 2004;22:2992–6
2. Ray-Coquard I, Philip T, de Laroche G et al. A controlled before-after study: impact of a clinical guidelines program and regional cancer network organization on medical practice. Br J Cancer 2002;86:313–21
3. Schneider EC, Epstein AM, Malin JL et al. Developing a system to assess the quality of cancer care: ASCO's National Initiative on Cancer Care Quality. J Clin Oncol 2004;22:2985–91
4. Vardy J, Tannock IF. Quality of cancer care. Ann Oncol 2004;15:1001–6

Web. :

1. http://www.cebm.net Evidence-Based Medicine,Oxford
2. http://www.guideline.gov National Guideline Clearinghouse (NGC)
3. http://cochrane.org/docs/ebm.htm Cochrane Library, Reviews for EBM

1.13 Les médias électroniques

D.P. Berger

Déf. : Les médias électroniques, particulièrement Internet, permettent de diffuser ou d'accéder rapidement aux données récentes. Les médecins et patients ont un accès en ligne à une grande quantité d'informations mises à jour sur les études, principes de traitements, et résultats scientifiques.
D'après des études récentes, il y aurait 12,5 millions de recherches en ligne quotidiennement à travers le monde sur les sujets couvrant la santé. Quelques 40 % des patients cancéreux utilisent Internet afin de recueillir des informations sur leur maladie et quelques 2,3 millions de patients atteints de pathologie maligne ont accès à Internet, particulièrement en Europe, en Asie et en Amérique du Nord.

Méth. : Le tableau ci-dessous indique les sites web pertinents en hémato-oncologie. Nous souhaitons souligner que nous ne pouvons pas être tenus pour responsables du contenu des pages listées ci-dessous et nous nous tenons explicitement à l'écart des contenus qui seraient de nature non médicale ou qui ne seraient pas en accord avec l'état actuel des connaissances ou avec les règles déontologiques. Cette liste n'est pas exhaustive. Elle met en valeur les sites web qui ont été continuellement mis à jour ces dernières années. En voici quelques exemples :

"Cancer Topics" (www.cancer.gov/cancertopics)

Informations à jour provenant du National Cancer Institute (NCI), Washington, États-Unis :

- épidémiologie, diagnostic et traitement des maladies hématologiques et oncologiques ;
- revue mensuelle et mise à jour des bases de données pertinentes sur les maladies ;
- base de données des études thérapeutiques du monde entier ;
- informations sur les dernières approches thérapeutiques incluant les cytostatiques ;
- informations sur les traitements de support ;
- Sources d'information séparées pour les médecins et les patients.

PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Base de données complète de littérature du National Center for Biotechnology Information (NCBI) qui fait partie de la National Library of Medicine (NLM). Accès à plus de dix millions de manuscrits avec résumés. Comprend Medline et plusieurs autres base de données. Fonction de recherche avec un excellent accès aux informations pertinentes.

Hématologie/oncologie en ligne

Prestataire/contenus	Site Web
Organisations internationales :	
AACR, American Assoc. for Cancer Research	http://www.aacr.org
ACS, American Cancer Society	http://www.cancer.org
AJCC, American Joint Committee on Cancer	http://www.cancerstaging.org
ASCO, American Society of Clinical Oncology	http://www.asco.org
ASH, American Society of Hematology	http://www.hematology.org
BMDW, Bone Marrow Donors Worldwide	http://bmdw.org
DFCI, Dana Farber Cancer Institute, Harvard	http://www.dfci.harvard.edu
Duke Comprehensive Cancer Center	http://cancer.duke.edu
EACR, European Assoc. for Cancer Research	http://eacr.org
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group	http://www.ecog.dfci.harvard.edu
EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer	http://www.eortc.be
ESMO, European Society of Medical Oncology	http://www.esmo.org

Hématologie/oncologie en ligne *(suite)*

Prestataire/contenus	Site Web
ESO, European School of Oncology	http://www.cancerworld.org
FDA, Food and Drug Administration	http://www.fda.gov
FECS, Federation of European Cancer Societies	http://www.fecs.be
FHCRC, Fred Hutchinson Cancer Research Center	http://www.fhcrc.org
IACR, International Association Cancer Registries	http://www.iacr.com.fr
IARC, International Agency for Research on Cancer	http://www.iarc.fr
MASCC, Mult. Assoc. Supportive Care in Cancer	http://www.mascc.org
MD Anderson Cancer Center	http://www.mdanderson.org
MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	http://www.mskcc.org
NCCN, Natl Comprehensive Cancer Network	http://www.nccn.org
NCI, National Cancer Institute, USA	http://www.cancer.gov
« Oncolink », Univ. Pennsylvania Cancer Center	http://oncolink.upenn.edu
SEER, Surveillance Epidemiology End Results	http://seer.cancer.gov
SWOG, Southwest Oncology Group	http://www.swog.org
Telescan, Netherlands Cancer Institute	http://telescan.nki.nl
UICC, Union Internationale Contre le Cancer	http://www.uicc.org
WHO, World Health Organization	http://www.who.int
Informations générales :	
NCI « Cancer Topics »	http://www.cancer.gov/cancertopics
Cancer Information Network	http://www.cancernetwork.com
FDA Oncology Tools	http://www.fda.gov/cder/cancer
Medline Plus	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus
NCCN Clinical Practice Guidelines Oncology	http://www.nccn.org
Medscape Hematology Oncology	http://medscape.com/hematology-oncology-home
Blood Line	http://www.bloodline.net/
Hematology Atlas, Sao Paulo	http://www.hematologyatlas.com
Hematology Atlas, Nagoya	http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/doc/atlas.html
Informations spécifiques aux maladies :	
Leukemia and Lymphoma Society	http://www.leukemia.org/
Lymphoma Information Network	http://www.lymphomainfo.net
International Myeloma Foundation	http://myeloma.org
Brain Tumor Society	http://tbts.org
Brain Tumor Association	http://www.abta.org/
National Breast Cancer Foundation	http://nationalbreastcancer.org
National Breast Cancer Coalition	http://natlbcc.org
Lung Cancer Online	http://lungcanceronline.org
Lung Cancer	http://lungcancer.gov
Colorectal Cancer Network	http://www.colorectal-cancer.net

Hématologie/oncologie en ligne *(suite)*

Prestataire/contenus	Site Web
Kidney Cancer Association	http://www.nkca.org/
Prostate Cancer	http://www.prostate.com
American Prostate Society	http://www.ameripros.org/
National Prostate Cancer Coalition	http://www.4npcc.org
Prostate Cancer Foundation	http://www.prostatecancerfoundation.org
Prostate Health Directory	http://www.prostatehealthdirectory.org
The Virtual Prostate	http://www.virtualprostate.com
TCRC, Testicular Cancer Resource Center	http://www.comed.com/Prostate
Management of Cancer Pain Guidelines	http://tcrc.acor.org
Carcinogens	http://ehp.niehs.nih.gov.roc
Informations sur les produits pharmaceutiques :	
Drug Information Network	http://www.druginfonet.com/
Medline Plus Drug Information	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus
Cytokine Database	http://www.copewithcytokines.de/
Chemfinder Database	http://chemfinder.cambridgesoft.com/
Dose Calculation of Cytostatics	http://www.meds.com/DChome.html
Littérature/revues/informations :	
PubMed, National Library of Medicine	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
History of Biomedicine	http://wwwihm.nlm.nih.gov/
Blood	http://www.bloodjournal.org
CA – A Cancer Journal for Clinicians	http://caonline.amcancersoc.org
Cell	http://www.cell.com
Journal of Clinical Oncology	http://www.jco.org
Journal of the National Cancer Institute	http://jncicancerspectrum/oupjournals.org
The Lancet	http://www.thelancet.com/
Nature	http://www.nature.com
Nature Medicine	http://www.nature.com/nm
Nature Reviews Cancer	http://www.nature.com/nrc
The New England Journal of Medicine	http://www.nejm.org/
Science	http://www. sciencemag.org
Seminars in Hematology	http://www. seminhematol.org
Seminars in Oncology	http://www. seminoncol.org
Moteurs de recherche/autres serveurs médicaux :	
Google	http://www.google.com
Yahoo	http://www.yahoo.com
Hotbot	http://www.hotbot.com
Dogpile	http://www.dogpile.com
CNN Health News	http://www.cnn.com/health
Cancer News	http://www.cancernews.com
Medscape	http://www.medscape.com
Healthgate	http://www.healthgate.com
Medical Matrix	http://www.medmatrix.org

Hématologie/oncologie en ligne *(suite)*

Prestataire/contenus	Site Web
Reuters Health	http://www.reutershealth.com
WebMD	http://www.webmd.com
DocCheck	http://www.doccheck.com

Réf. :

1. Casali P, Licitra L, Tondini C et al. START: a European state-of-the-art on-line instrument for clinical oncologists. Ann Oncol 1999;10:769–73
2. Eysenbach G. The impact of the internet on treatment outcomes. CA Cancer J Clin 2003;53:355–71

2.1 La cytogénétique et l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH)

R. Kunzmann, M. Luebbert

Déf. :

La cytogénétique et l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) sont des méthodes utilisées pour déceler les anomalies chromosomiques clonales des cellules malignes → essentielles au diagnostic, à l'évaluation de la progression, du traitement et du pronostic des pathologies hématologiques.
Les anomalies suivantes peuvent être identifiées :

- des anomalies primaires spécifiques d'une maladie, par ex., la t(9;22) (« chromosome Philadelphie », unique anomalie chromosomique de la phase chronique de la LMC), avec un lien causal ou pathogénique ;
- des anomalies chromosomiques secondaires liées à l'instabilité génomique et à l'évolution clonale (par ex., des anomalies structurales non spécifiques et multiples), sans lien causal ou pathogénique évident.

Dg. :

Anomalies chromosomiques rencontrées dans les pathologies hématologiques

Maladie[1]	Anomalie	Pronostic
Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) :		
Leucémie aiguë myéloblastique (M2)	t(8;21)	Bon
Leucémie aiguë promyélocytaire (M3)	t(15;17)	Bon
Leucémie myélomonocytaire aiguë avec éosinophilie médullaire (M4Eo)	inv(16), t(16;16)	Bon
LAM type M4 ou M5	t(11q23;n)	Mauvais
Sous-types différents, thrombopoïèse anormale	inv(3), t(3;3)	Mauvais
Sous-types différents, généralement LAM secondaire	–5, –7, del(5q), del(7q), del(17p), ≥ 3 anomalies	Mauvais
Syndromes myélodysplasiques (SMD) :		
« Anémie réfractaire »	del(5q)	Bon
Sous-types différents	–Y, del(20q)	Bon
Sous-types différents	–7, del(7q), t(1;7), >3 anomalies	Mauvais
Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) :		
Sous-types différents	Hyperdiploïde	Bon
LAL pré-B	t(1;19)	Risque intermédiaire
LAL-B, lymphome de Burkitt	t(8;14), t(2;8), t(8;22)	Mauvais
LAL pré-pré-B	t(4;11)	Mauvais
Majoritairement LAL-c	t(9;22)	Mauvais
Syndromes immunoprolifératifs :		
Myélomes multiples (MM)	del(13)(q14)(17p)	Mauvais

[1] Voir aussi les chapitres correspondants : LAL ▶ 7.1.1, LAM ▶ 7.1.2, SMD ▶ 7.2, LLC ▶ 7.5.2, MM ▶ 7.5.10

En règle générale, la présence de multiples anomalies chromosomiques (≥ 3 anomalies, anomalies « complexes ») au moment du diagnostic primaire ou au cours d'une maladie est associée à un pronostic péjoratif.

R. Mertelsmann et al., *Précis d'hématologie et d'oncologie*
© Springer-Verlag France, Paris 2011

Méth. : **Cytogénétique (caryotype)**

Objectif

Déceler les anomalies chromosomiques numériques et structurales dans les clones cellulaires malins.

Indications

- *Diagnostic primaire* de leucémies aiguës (LAM, LAL), de syndromes myélodysplasiques (SMD), de leucémie myéloïde chronique (LMC) et d'autres syndromes myéloprolifératifs (SMP), de myélomes multiples (MM), de leucémie lymphoïde chronique (LLC).
- *Suivi post-thérapeutique* – uniquement si un marqueur cytogénétique a été identifié et que les autres méthodes de diagnostic (morphologie, immunocytologie, diagnostic moléculaire par PCR) ne donnent pas de résultats définitifs.
- *Évaluation du pronostic* de la LAM, du SMD, de la LAL, des MM, de la LLC, de la LMC (voir ci-dessus).
- *Progression ou transformation* des pathologies hématologiques (par ex., SMD, LMC).

Méthodes

- Placer les cellules en métaphase après création d'une culture primaire (non stimulée).
- Colorer les chromosomes condensés en métaphase avec une solution de Giemsa ou d'autres méthodes.
- Évaluer, au microscope, la forme, le nombre et la coloration des chromosomes (20–30 métaphases par échantillon).

Critères de clonalité

- Présence d'une anomalie chromosomique structurale identique ou d'un chromosome additionnel dans ≥ 2 cellules.
- Présence d'une anomalie chromosomique numérique identique dans ≥ 3 cellules.

Nomenclature

Symbole	Définition
p	Bras court du chromosome
q	Bras long du chromosome
+	Chromosome additionnel, par ex., « +8 » = trisomie du chromosome 8
–	Perte de chromosome, par ex., « –7 » = monosomie du chromosome 7
t	Translocation (échange interchromosomique de fragments)
del	Délétion (perte de segment chromosomique)
inv	Inversion (rotation intrachromosomique des fragments)
der	Réarrangement structurel (par ex., translocation déséquilibrée)
i	Isochromosome (duplication d'un bras chromosomique)
dup	Duplication d'un segment chromosomique
mar	Marqueur chromosomique

Limites de la méthode

- Les tests dépendent de la quantité de matériel cellulaire disponible (provenant de préférence du premier myélogramme) et des conditions de prélèvements et d'expédition (stérilité) → risque de faux négatif par manque de matériel ou de < 10 métaphases analysables.
- Même si la quantité de matériel disponible est suffisante, la sensibilité est de 1:20 à 1:30 à cause du nombre limité de cellules analysables et, de ce fait, ne permet pas le dépistage de maladies résiduelles (MRD : minimal residual disease) si < 5 % des cellules sont identifiées par le marqueur génétique.
- Les tests dépendent de la division cellulaire → un caryotype normal n'exclut pas la présence de clones anormaux qui ne se sont pas divisés lors de l'examen.
- Les anomalies structurales inframicroscopiques ne sont pas détectables.

- La méthode nécessite une main-d'œuvre importante (isolation et culture cellulaire, préparation et coloration des chromosomes, interprétation des échantillons).

Hybridation fluorescente *in situ* (« FISH »)

Objectif

Détection (quantitative) d'anomalies numériques ou structurales connues, en particulier lors du suivi du patient.

Indications

Voir « cytogénétique », en particulier si les méthodes cytogénétiques classiques ne sont pas probantes.

Méthodes

- Hybridation des noyaux fixés (technique de l'interphase) en utilisant une ou plusieurs sondes ADN fluorescentes spécifiques d'un gène ou d'un chromosome.
- Examen par microscopie à fluorescence de > 100–400 cellules.

Les avantages par rapport à la cytogénétique classique

- Seuil de détection : 100–1000 cellules peuvent être analysées → sensibilité accrue.
- Contrairement à la métaphase cytogénétique « classique », l'analyse interphasique par FISH ne dépend pas de la division cellulaire ou des variations de culture cellulaire, permettant ainsi des résultats quantitatifs.
- Permet d'effectuer les tests avec des marqueurs cytogénétiques prédéfinis.
- Moins d'exigences qualité en ce qui concerne le prélèvement et l'expédition des échantillons.
- Permet de dépister des anomalies dans les maladies où il est difficile d'établir un caryotype en utilisant une autre technique (par ex., SMD avec myélofibrose, LAM hypocellulaire).

Limites de la méthode

- Spécificité : ne peut détecter que les anomalies numériques ou structurales connues ou présumées, qui se rapportent à la sonde ADN utilisée (ce n'est pas un test général pour le dépistage de toutes les anomalies chromosomiques), en complément de l'analyse des chromosomes.
- La qualité de la sonde ADN utilisée.

Réf. :

1. Bordeleau L, Berinstein NL. Molecular diagnostics in follicular non-Hodgkin's lymphoma. Semin Oncol 2000;27(6 Suppl 12):42–52
2. Burmeister T, Thiel E. Molecular genetics in acute and chronic leukemias. J Cancer Res Clin Oncol 2001;127:80–90
3. Grimwade D, Walker H, Oliver F et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. Blood 1998;92:2322–33
4. Harrison CJ. The management of patients with leukaemia: the role of cytogenetics in this molecular era. Br J Hematol 2000;108:19–30
5. Huret JL, Dessen P, LeMinor S et al. The "Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology" on the internet and a review on infant leukemias. Cancer Genet Cytogenet 2000;120:155–9
6. Kristensen TD, Wesenberg F et al. High-resolution comparative genomic hybridisation yields a high detection rate of chromosomal aberrations in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Eur J Haematol 2003;70:363–72
7. Mrozek K, Heinonen K, Bloomfield CD. Prognostic value of cytogenetic findings in adults with acute myeloid leukemia. Int J Hematol 2000;72:261–71

Web. :

1.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/GenbankOverview.html	Base de données génétiques du NIH
2.	http://www.gdb.org/	Base de données du génome humain
3.	http://atlasgeneticsoncology.org/	Atlas of Genetics and Cytogenetics
4.	http://www.slh.wisc.edu/cytogenetics/index.php	Cytogénétiquedans le cancer
5.	http://www.biologia.uniba.it/rmc/	Ressources cytogénétiques moléculaires
6.	http://www.genenames.org/	Nomenclature des gènes humains

2.2 Diagnostic moléculaire

H.Veelken, M. Lübbert

Déf. : Détection et caractérisation des altérations génétiques et épigénétiques associées aux tumeurs malignes. Des modifications spécifiques des acides nucléiques servent de marqueurs moléculaires pour les clones cellulaires malins.

Ind. :

- Confirmation du diagnostic par dépistage de marqueurs moléculaires associés à une tumeur
- Identification des sous-groupes/génotypes pronostiques existant au sein d'une entité tumorale, pour la planification du traitement.
- Détection des maladies résiduelles minimales dans le cadre des examens de suivi afin de permettre une intervention thérapeutique précoce.

PhysP. : **Exemples de marqueurs moléculaires des néoplasies hématologiques**

Marqueur génétique	Maladie	Indication	Pronostic
BCR-ABL, p210	LMC	Diagnostic, suivi	Très mauvais
	LAM - Ph[1]	Stratification du risque, suivi	
BCR-ABL, p190	LAL - Ph[1]	Stratification du risque, suivi	Très mauvais
PML/RARα	LAM M3	Diagnostic, suivi	Très bon
AML1/ETO	LAM M2	Stratification du risque, suivi	Bon
Mutation FLT-3	LAM	Stratification du risque, suivi	Mauvais
CBFβ/MYH11	LAM M4Eo	Stratification du risque, suivi	Bon
TEL/AML1	LAL pré-B	Stratification du risque, suivi	Bon
AF4/MLL	LAL pré-pré-B	Stratification du risque, suivi	Mauvais
E2A/PBX1	LAL pré-B	Stratification du risque, suivi	risque moyen
Ig/BCL2	LNH	Diagnostic, suivi	
Réarrangements des gènes des récepteurs à l'antigène	LNH, LAL	Diagnostic différentiel d'une lymphoprolifération réactionnelle, suivi	

Des anomalies moléculaires caractéristiques ont déjà été décrites pour de nombreuses tumeurs ; nous ne listons ici que les marqueurs génétiques qui sont pertinents sur le plan clinique et qui sont utilisés dans les procédures de diagnostic standard :

- Il faudrait toujours avoir recours à une consultation génétique avant de prendre la décision d'effectuer un diagnostic moléculaire, si on soupçonne une mutation de la lignée germinale ou une tumeur héréditaire.
- Les réarrangements de gènes des récepteurs à l'antigène ainsi que les gènes de fusion résultant du réarrangement de gènes après translocation sont utilisés en routine de façon fiable comme marqueurs moléculaires d'hémopathies malignes.
- La cytogénétique, la méthode FISH ainsi que le diagnostic moléculaire doivent actuellement être considérés comme des procédures complémentaires, qui ne peuvent se remplacer l'une l'autre
- Les profils d'expression des gènes établis par oligonucléotides ou par microarrays d'ADNc permettent de tirer certaines conclusions sur l'expression des ARNm pouvant être associés à certaines tumeurs (▶ Chap. 2.3).

Méth. : Échantillons : sang (EDTA), prélèvement de la moelle osseuse (EDTA), biopsie fraîche ou fixée dans de l'éthanol :

- Isolement de l'ADN ou de l'ARN (selon l'indication ou le marqueur utilisé).
- Tests basés sur l'ARN : transcription inverse de l'ARN et obtention d'ADNc.
- Amplification de l'ADN ou de l'ADNc via une amplification en chaîne par polymérase (PCR) en utilisant des oligonucléotides spécifiques (amorce).
- Analyse quantitative, via une PCR « en temps réel », des produits d'amplification ; analyse semi-quantitative par électrophorèse en gel (agarose, polyacrylamide).
- Dans des cas particuliers : analyse de l'ADN génomique (*Southern blot*), analyse de l'ARN (*northern blot*), *ligase chain reaction*, ou autres méthodes.

Ind. :

Confirmation du diagnostic

- LMC, syndromes myéloprolifératifs : gène de fusion BCR-ABL.
- Lymphome malin : clonalité des réarrangements des gènes des récepteurs à l'antigène.
- Lymphome folliculaire : réarrangement Ig/BCL2, t(14;18), t(2;18), t(18;22).
- Leucémie aiguë promyélocytaire variante (LAM M3v) PML/RARα.

LAM (diagnostic primaire) : identification des sous-groupes pronostiques

- gène de fusion AML1/ETO, t(8;21) (q22;q22) ;
- gène de fusion CBFβ/MYH11, inv(16) et t(16;16) (p13;q22) ;
- gène de fusion PML/RARα, t(15;17) (q21;q22) avec LAM M3 selon la classification FAB ;
- mutations FLT-3 (duplication interne en tandem, domaine TK) généralement avec un caryotype normal ;
- mutation NPM1 (généralement avec un caryotype normal).

LAL (diagnostic primaire) : identification des sous-groupes pronostiques

- gène de fusion BCR/ABL, t(9;22) (q34;q11) ;
- translocation du gène MLL, par ex., AF-4 /MLL, t(4;11) (q21;q23) ;
- gène de fusion E2A/PBX, t(1;19) (q23;p13).

Sarcomes des tissus mous (diagnostic primaire) : identification des sous-groupes pronostiques

- sarcome d'Ewing/PNET : gène de fusion EWS/FLI1, t(11;22) (q24;q12) ;
- sarcome à cellules claires : gène de fusion EWS/ATF, t(12;22) (q13;q12) ;
- tumeur synoviale : gène de fusion SYT/SSX, t(x;18) (p11;q11) ;
- liposarcome : gène de fusion TLS/CHOP10, t(12 ;16(q13;p11) ;
- rhabdomyosarcome alvéolaire : gène de fusion PAX3/FKHR, t(2;13(q35;q14).

Maladies résiduelles minimes (MRD) (sensibilité jusqu'à 1 cellule maligne parmi 10^6 cellules normales)

- LMC : gène de fusion BCR/ABL (en particulier dans les réponses cytogénétiques complètes) : traitements à base d'IFNα ou d'imatinib après une greffe hématopoïétique autologue ou allogénique, administration des lymphocytes du donneur) ;
- LAM : selon le génotype au moment du diagnostic primaire (par ex., AML1/ETO, CBFβ/MYH11, PML/RARα) ;
- LAL : selon le génotype au moment du diagnostic primaire (en particulier avec les LAL-Ph[1], mais aussi après translocation du gène MLL, E2A/PBX), détection du réarrangement des gènes du récepteur à l'antigène ;
- LNH : selon le génotype au moment du diagnostic primaire (par ex., Ig/BCL2), dépistage du réarrangement des gènes du récepteur à l'antigène.

Avantages

- Seule une petite quantité de matériel est requise pour l'analyse ; aucune fixation spécifique n'est nécessaire.

- Haute sensibilité aux méthodes basées sur la PCR ; particulièrement approprié pour déceler les maladies résiduelles minimales.
- Contrairement à la cytogénétique, les cellules en mitose ne sont pas nécessaires.

Désavantages

- Les échantillons fixés dans la formaline conviennent moins à cause de la dégradation des acides nucléiques.
- Analyse d'un seul marqueur moléculaire par test.
- Un contrôle qualité rigoureux ainsi qu'un local particulièrement isolé sont des mesures primordiales à cause de la haute sensibilité des tests basés sur la PCR → une contamination par une substance étrangère peut générer des faux positifs.

Réf. :

1. Cassinat B, Zassadowski F, Balitrand N et al. Quantitation of minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia patients with t(15;17) translocation using real-time RT-PCR. Leukemia 2000;14:324–8
2. Krauter J, Pascheberg U, Heinze B et al. Detection of karyotypic aberrations in acute myeloblastic leukemia (AML): a prospective comparison between PCR/FISH and standard cytogenetics in 140 patients with de novo AML. Br J Haematol 1998;103:72–8
3. Perez EA, Pusztai L, Van de Vijver M. Improving patient care through molecular diagnostics. Semin Oncol 2004;31(5 Suppl 10):14–20
4. Schoch C, Kohlmann A et al. Acute myeloid leukemias with reciprocal rearrangements can be distinguished by specific gene expressions profiles. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:10008–13
5. Staudt LM. Molecular diagnosis of the hematologic cancers. N Engl J Med 2003;348:1777–85
6. Varella-Garcia M. Molecular cytogenetics in solid tumors: laboratorial tool for diagnosis, prognosis, and therapy. Oncologist 2003;8:45–58

Web. :

1.	http://jmd.amjpathol.org	Journal of Molecular Diagnostics
2.	http://www.acmg.net/	American College of Medical Genetics
3.	http://www.abgc.net/	American Board of Genetic Counseling
4.	http://www.eshg.org	European Society of Human Genetics
5.	http://www.eurogene.org/index.php	European Genetics Foundation
6.	http://genetics.faseb.org/genetics/acmg/stds/g.htm	ACMG Standards and Guidelines

2.3 Analyse de l'expression des gènes par microarrays

J. Scheele, U. Martens

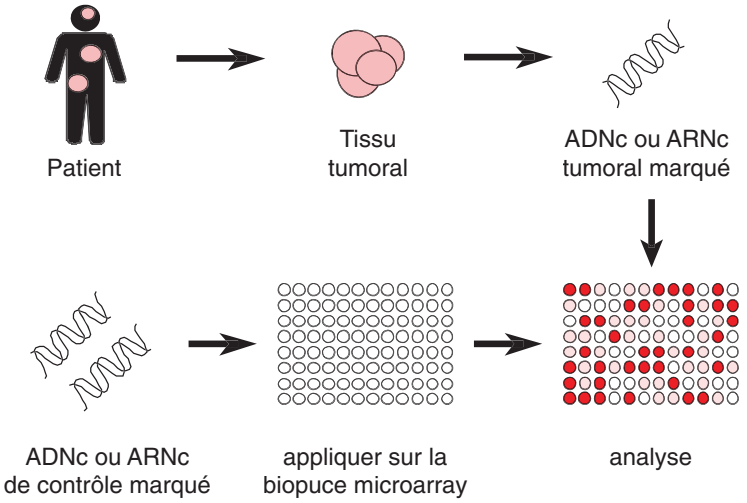
Déf. : Observation simultanée de l'expression de nombreux gènes définis du génome humain en utilisant la technologie microarray (biopuces). Le génome humain est constitué d'environ 40 000 gènes.

Méth. :

Microarrays

Hybridation d'ARN tumoral marqué par fluorescence avec des sondes génétiques localisées sur une puce en verre.

- Le nombre de sondes varie de quelques centaines (puces de faible densité) à quelques milliers (puces de haute densité), selon le type de puce utilisée. Les sondes sont constituées de fragments d'ADNc amplifiés par PCR (100–3000 paires de bases) ou d'oligonucléotides (25–80 paires de bases).
- Un signal fluorescent indique l'hybridation de l'échantillon ARN par la sonde ADNc.
- Les résultats de l'hybridation (indiquant les schémas d'expression des gènes) sont obtenus par scan automatisé de la biopuce microarray.



Analyse des données

En raison de la grande quantité de données recueillies (schémas d'expression de plusieurs milliers gènes) une procédure d'évaluation automatisée est nécessaire. L'analyse numérique de l'expression des gènes est effectuée en utilisant des algorithmes mathématiques complexes, par ex., l'analyse en « cluster » (« regroupement »). Les résultats de l'analyse en cluster sont présentés sous forme de :

- « dendogrammes (arbres de classification) » : représentations arborescentes des groupes de gènes ayant des schémas d'expression similaires (cluster) ;
- « *Heat maps* : cartes de chaleur » : représentations constituées de matrices colorées réparties en clusters indiquant les différents niveaux d'expression de gènes exprimés différemment à travers un jeu de couleurs.

Ind. : Les microarrays sont principalement utilisées dans le cadre d'études cliniques ; des recherches sont en cours pour une possible utilisation en pratique clinique. Indications :

Identification des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des tumeurs (▶ Chap. 1.2)

Mise en évidence des événements génétiques relatifs au développement et à la progression des tumeurs à l'aide de modèles expérimentaux. L'identification de cibles tumorales spécifiques constitue la base du développement des traitements ciblés.

Diagnostic et pronostic des tumeurs malignes

En plus des techniques de diagnostic conventionnelles (par ex., l'immunohistologie et les marqueurs génétiques moléculaires), l'analyse globale de l'expression des gènes permet une classification plus sophistiquée et une évaluation pronostique des processus néoplasiques chez l'homme. Ces découvertes pourront influencer les décisions thérapeutiques à l'avenir. Des études cliniques ont confirmé l'importance des profils génétiques (« signature moléculaire ») dans les cas suivants :

- leucémies aiguës : classification des sous-types et des risques ;
- LNH diffus à grandes cellules B : classification des sous-types et des risques ;
- cancer du sein : classification des risques.

Pharmacogénomique

L'analyse de l'expression des gènes permet de prédire l'efficacité et la résistance des produits pharmaceutiques (▶ Chap. 3.8), ce qui pourrait dans le futur constituer la base de traitements hématologiques et oncologiques personnalisés.

- Une analyse de 95 gènes permet éventuellement de prédire la chimiosensibilité ou la chimiorésistance au traitement à l'imatinib des patients atteints de LMC Ph+ et de LAL Ph+.

Avantages de l'analyse de l'expression des gènes :

- volume d'informations important grâce à l'analyse parallèle : cartographie génétique de la totalité du transcriptome d'une population cellulaire donnée.

Désavantages :

- coûts élevés des biopuces de haute densité ;
- de gros volumes de données exigeant des analyses bioinformatiques complexes ;
- les gènes cibles, les profils d'expression et les liens pronostiques n'ont toujours pas été établis pour la majorité des tumeurs.

Réf. :

1. Baak JPA, Path FRC, Hermsen MAJA et al. Genomics and proteomics in cancer. Eur J Cancer 2003;39:1199–215
2. Bullinger L, Döhner K, Bair E et al. Use of gene expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2004;350:1605–16
3. Ebert BL, Golub TR. Genomic approaches to hematologic malignancies. Blood 2004;104:923–32
4. Hubank M. Gene expression profiling and its application in studies of haematological malignancy. Br J Haematol 2004;124:577–94
5. Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. N Engl J Med 2006; 354:2463–72
6. Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES et al. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. Nat Genet 2003;33:49–54
7. Rosenwald AR, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346:1937–47
8. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1999–2009

Web. :

1.	http://dc.nci.nih.gov/dc/	Classification moléculaire des cancers du NCI
2.	http://genome-www5.stanford.edu/	Base de données des microarrays de Stanford
3.	http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/	Base de données transcriptionnelle d'EBI
4.	http://www.genome.ad.jp/kegg/kegg2.html	KEGG, Biochemical Pathways
5.	http://genmapp.org	GenMapp, Biochemical Pathways
6.	http://affymetrix.com	Microarrays Affymetrix

2.4 Marqueurs tumoraux

R. Engelhardt, S. Fetscher, F. Otto

Déf. : Les marqueurs tumoraux sont des substances produites par les cellules tumorales malignes qui peuvent être détectés dans le sang périphérique et dans les autres liquides de l'organisme. Dans un sens plus restreint du terme, les « marqueurs tumoraux » sont des antigènes, des hormones ou des enzymes solubles produits par des tumeurs solides et pouvant être détectés dans le sang périphérique.

Phys. :

Produits des tumeurs

- Antigènes associés aux tumeurs : AFP, ACE, CA 19-9, CA 15-3, CA 125.
- Hormones : gastrine, calcitonine, insuline, βHCG, catécholamines, peptide intestinal vasoactif (VIP).
- Enzymes : NSE, PSA, LDH.
- Protéines sériques : immunoglobulines, protéine de Bence-Jones, thyroglobuline.

Marqueurs générés par le développement des tumeurs

- Protéines de phase aiguë : ferritine, haptoglobine, β_2-microglobuline, α_2-globuline.
- Enzymes : Phosphatase alcaline, γGT, LDH, SGOT, SGPT, CPK.

PhysP. : Les taux sériques des marqueurs tumoraux sont influencés par :

- les caractéristiques de la tumeur : son poids, son activité métabolique, la libération de marqueur en raison de sécrétion/nécrose/apoptose, son irrigation/vascularisation ;
- le traitement : un traitement efficace peut provoquer une libération passagère de marqueur à cause de la lyse tumorale (Diagnostic différentiel : progression tumorale au cours du traitement), suivi d'une diminution/normalisation du taux de marqueur ;
- les paramètres métaboliques : élévation des taux liée à une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique avec cholestase ;
- les tests utilisés : les résultats des marqueurs tumoraux peuvent varier en fonction de la méthode utilisée → des valeurs variables en fonction des tests effectués (en particulier avec les ACE et les CA 19-9) et une reproductibilité limitée si des méthodes différentes sont employées.

Ind. : Les analyses des marqueurs tumoraux ont une influence clinique limitée à cause de leurs faibles sensibilité et spécificité. Des recommandations spécifiques quant à leur utilisation sont de ce fait nécessaires. Généralement, les marqueurs tumoraux sont :

- *déconseillés* pour le dépistage de patients asymptomatiques (à l'exception des PSA associés à un examen rectal et à une échographie chez l'homme âgé de plus de 50 ans) ;
- *déconseillés* pour le diagnostic initial de tumeur ;
- *déconseillés* pour prouver la malignité en cas d'anomalies d'organes (à l'exception de la détection de βHCG ou en cas de taux élevé d'AFP chez l'homme) ;
- *potentiellement déconseillés* pour évaluer les groupes à risque ou les patients symptomatiques ;
- *conseillés au cas par cas* pour évaluer le pronostic (ACE dans le cancer colorectal, AFP et βHCG dans les tumeurs germinales, β_2-microglobuline dans le myélome multiple).

L'analyse des marqueurs des tumeurs est principalement utilisée pour *l'évaluation du traitement et le suivi des patients traités* pour détecter plus précocément une évolution tumorale (rechute, métastase).

- Une élévation du taux des marqueurs tumoraux peut être détectée plusieurs mois avant l'apparition des premiers symptômes cliniques.
- Des conclusions cliniques fiables peuvent être obtenues à partir de la cinétique d'évolution des marqueurs tumoraux, mais pas sur valeurs des isolées.

L'indication de l'analyse des marqueurs tumoraux dépends surtout de la pertinence clinique. Par exemple :

- dans les tumeurs germinales, la recherche de l'AFP et de la βHCG est appropriée, en raison des implications thérapeutiques ;
- dans le cancer du pancréas métastasé, la recherche de CA 19-9 n'a pas de raison d'être → en situation palliative, la prise en charge thérapeutique dépend des symptômes cliniques ; ici, les marqueurs tumoraux ne sont pas nécessaires.

Tumeurs et « marqueurs associés »

Tumeurs	Marqueurs de première intention	Autres marqueurs (indiqués uniquement dans des cas individuels)
Cancer du poumon	ACE, NSE	CA 15-3, SCC, Cyfra 21-1
Cancer des voies biliaires	CA 19-9	ACE, CA 125
Tumeurs de la sphère ORL	ACE	SCC
Insulinome	Insuline	–
Carcinoïde	5-HIAA	–
Tumeurs germinales	AFP, βHCG	NSE
Cancer colorectal	ACE	CA 19-9
Carcinome hépatique	AFP	ACE, CA 19-9, CA 125
Cancer gastrique	CA 19-9	ACE, CA 72-4
Cancer du sein	CA 15-3	ACE, CA 125
Cancer de l'œsophage	ACE	SCC
Cancer de l'ovaire	CA 125	ACE, CA 15-3, CA 19-9
Cancer du pancréas	CA 19-9	ACE, CA 125
Phéochromocytome	Catécholamines	Acide vanillyl-mandélique
Plasmocytome	Immunoglobulines	β2-MG
Cancer de la prostate	PSA	PAP
Cancer de la thyroïde	TG, calcitonine	ACE, NSE

Moments les plus indiqués pour l'analyse des marqueurs tumoraux

- En préopératoire.
- En postopératoire : 2–10 jours après l'intervention chirurgicale, puis tous les 3 mois, et, à partir de la troisième année tous les 6 mois.
- Avant de changer de traitement.
- En cas de suspicion clinique de rechute ou de métastase, ou avant de poursuivre le traitement des tumeurs qui ne peuvent être évaluées par des techniques d'imagerie.
- Évaluation du stade.
- 14–30 jours après avoir détecté pour la première fois une élévation des taux des marqueurs tumoraux.

Réf. :

1. Brawer MK. Prostate-specific antigen: current status. CA Cancer J Clin 1999;49:264–81
2. Gion M, Mione R, Barioli P et al. Dynamic use of tumor markers: rationale, clinical applications and pitfalls. Anticancer Res 1996;16:2279–84
3. Locker GY, Hamilton S, Harris J et al. ASCO 2006 Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol 2006;24:5313–27
4. Rapkiewicz AV, Espina V, Petricoin EF et al. Biomarkers of ovarian tumours. Eur J Cancer 2004;40:2604–12
5. Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV et al. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate-specific antigen. Recommendations from the PSA Working Group. J Clin Oncol 2004;22:537–56
6. Sölétormos G, Nielsen D, Schioler V et al. Monitoring different stages of breast cancer using tumour markers CA 15-3, CEA and TPA. Eur J Cancer 2004;40:481–6

Web. :

1.	http://www.asco.org	ASCO guidelines pour les marqueurs tumoraux
2.	http://oncolink.upenn.edu/	Oncolink, fiche d'informations sur les marqueurs tumoraux
3.	http://cancernet.nci.nih.org/	Fiche d'informations sur les marqueurs tumoraux

Marqueurs tumoraux

Marqueurs	Caractérisation Synthèse physiologique	Valeur normale[a]	Sérum-t½	Élévation par type de tumeur (sensibilité)	Maladies donnant des faux positifs (spécificité)
AFP	α_1-fœtoprotéine, Sinus endodermique, foie fœtal	< 15 ng/ml	3–6 j	Carcinome hépatocellulaire (90 %), tumeurs germinales (50–80 %), tumeurs du sinus endodermique (100 %)	Nécrose hépatique (80 %), hépatite (60 %), cirrhose (20 %), grossesse, spina bifida
βHCG	Gonadotrophine chorionique β, Structures trophoblastiques	♂ < 5 U/l	18–24 h	Tumeurs germinales non séminomateuses (50–85 %), choriocarcinome (100 %), môle hydatiforme (97 %)	Grossesse (100 %)
β_2-MG	β_2-microglobuline, Lymphocytes, Macrophages	1,2–2,5 mg/l	–	Myélome multiple (70 %), lymphome non hodgkinien	Maladie rénale avec défaut de filtration glomérulaire
Calcitonine	Calcitonine Cellules thyroïde C	< 300 ng/l	12 min	Carcinome médullaire de la thyroïde	Hyperplasie des cellules C
CA125	Antigène carcinologique 125 Épithéliums ovarien et bronchique	< 65 U/ml	4–5 j	Tumeurs malignes séreuses de l'ovaire (90 %), cancer du poumon, cancer du côlon, cancer du sein	Grossesse, règles, maladies bénignes de l'ovaire, du foie et du pancréas, péritonite
CA 15-3	Antigène carcinologique 15-3 Épithéliums	< 28 U/ml	10–14 j	Cancer du sein (30–60 %)	Mastopathie, cirrhose hépatique
CA 19-9	Antigène carcinologique 19-9 Épithélium gastro-intestinal fœtal	< 37 U/ml	–	Carcinomes pancréatique (75–85 %), gastrique (40–60 %), colorectal (25–50 %), hépatocellulaire (40 %)	Cholécystite (50 %), cholestase, pancréatite (30 %), hépatite (25 %), cirrhose (20 %), colite
CA 72-4	Antigène carcinologique 72-4 Épithéliums	< 4 U/ml	–	Cancer gastrique (50 %), cancer de l'ovaire (60–70 %)	Maladies gastro-intestinales bénignes
ACE	Antigène carcinoembryonnaire Muqueuse intestinale embryonnaire, pancréas et foie	< 5 ng/ml	14–21 j	Cancers colorectal (50–80 %), pancréatique (55–60 %), gastrique (45 %), du sein (35–55 %), pulmonaire (30–50 %)	Cirrhose hépatique (30 %), maladies de l'intestin, du foie, du pancréas et du poumon, hémodialyse (30 %), fumeurs (3 %)
CYFRA 21-1	Épithélium squameux du poumon	< 4 U/ml	–	Cancer pulmonaire à cellules squameuses (60–80 %)	Spécificité 90 %
IAA	Acide 5-OH indol-acétique	< 9 mg dans les urines de 24-h	–	Tumeur carcinoïde	–

[a]Dépendant de la méthode utilisée

Marqueurs tumoraux *(suite)*

Marqueurs	Caractérisation Synthèse physiologique	Valeur normale[a]	Sérum-t½	Élévation par type de tumeur (sensibilité)	Maladies donnant des faux positifs (spécificité)
Ig	Immunoglobulines Cellules B	–	–	Myélomes multiples, lymphomes, LLC	Réactions inflammatoires chroniques
Insuline	Insuline Pancréas	< 150 mU/l	–	Insulinome	–
NSE	Énolase neurospécifique Cellules neuro-endocriniennes/ neuronales, hématies, plaquettes	< 25 ng/ml	12–14 j	Cancer du poumon à petite cellules (80 %), neuroblastome (85 %), Apudome (35 %), séminome métastatique (70 %)	Maladies pulmonaires bénignes (35 %), hémolyse
PSA	Antigène prostatique spécifique Canaux prostatiques	< 3,7 ng/ml	2–3 j	Cancer de la prostate (90 %)	Hypertrophie de la prostate (65 %), prostatite, toucher rectal
PTH	Hormone parathyroïdienne	< 55 mU/l	–	Tumeurs parathyroïdiennes	Hyperparathyroïdie secondaire
SCC	Antigène du carcinome malphigien Épithéliums squameux	< 2,5 ng/ml	–	Cancer du col de l'utérus (85 %), tumeurs de la tête et du cou (60 %)	Anomalies hépatobiliaires, insuffisance rénale terminale
TG	Thyroglobuline Glande thyroïde	< 50 mg/l	> 14 j	Cancer thyroïdiens différenciés	Maladies thyroïdiennes bénignes
TPA	Antigène tissulaire polypeptidique	< 120 U/l	2–3 j	Cancer de la vessie (80–100 %), Tumeurs épithéliales	Maladies bénignes du foie, des poumons et du tractus urogénital
VMS	Catécholamines/acide vanillylmandélique	–	–	Phéochromocytome, sympathoblastome	–

[a]Dépendant de la méthode utilisée

2.5 Antigènes CD et diagnostic immunocytologique

D. Behringer, E. Jüttner, J. Burger, M. Burger

Déf. :

Antigènes CD

Ce sont des antigènes de surface qui ont été regroupés en « Clusters de différentiation (CD) ». Des ateliers de travail internationaux (International Workshops) mettent à jour périodiquement la systématisation des antigènes sur des cellules hématologiques et les anticorps nécessaires à leur détection. L'objectif est de regrouper les anticorps qui reconnaissent les mêmes antigènes en « clusters », permettant ainsi une classification essentielle pour les besoins diagnostiques et thérapeutiques. Au total, 350 antigènes de surface cellulaire sont enregistrés dans la nomenclature CD. La fonction de certains de ces antigènes est inconnue. La classification CD est à la base du diagnostic immunocytologique.

Immunocytologie

Identification de molécules (antigènes) membranaires et intracytoplasmiques sur et dans différentes cellules types en utilisant des anticorps spécifiques.

Ind. :

Outre la cytologie et la cytochimie, l'immunocytologie est une méthode complémentaire pour le diagnostic des leucémies et des lymphomes. Les informations relatives à l'immunocytologie sont incorporées dans les classifications REAL et OMS pour les lymphomes (▶ Chap. 7.5) et dans la classification French-American-British Group (FAB) pour les leucémies (▶ Chap. 7.1). L'interprétation des résultats immunocytologiques est basée sur la connaissance des schémas d'expressions des antigènes des cellules saines.

Indications

- Leucémies aiguës : examen essentiel pour le diagnostic primaire ; pour le suivi, utilisation seulement du « phénotype informatif » (c'est-à-dire, si les résultats immunocytologiques ont contribué au diagnostic).
- Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens, leucémie à tricholeucocytes, plasmocytome.
- Syndromes myéloprolifératifs (SMP)/syndromes myélodysplasiques (SMD) : caractérisation des blastes dans le développement de la leucémie aiguë.
- Infiltration d'organe par des cellules malignes épithéliales : détection des cellules cytokératine positives. La valeur pronostique de « l'invasion microscopique minimale de cellules cancéreuses » (TNM stage M(i)) de la moelle osseuse ne fait pas encore l'unanimité.
- Évaluation des anomalies de l'immunité cellulaire.
- Décompte des cellules hématopoïétiques progénitrices ($CD34^+$).
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

Méth. :

Échantillons appropriés

- Le sang périphérique (par ex., avec EDTA).
- Aspirat ou biopsie de ganglion lymphatique (avec solution saline à 0,9 %, à température ambiante).
- Myélogramme (par ex. avec EDTA 0,25 %, solution saline à 9 %).
- Les liquides organiques (au moins 50 ml, dans un tube EDTA).
- Autres aspirats, par ex., de la peau (en solution saline 0,9 %, avec EDTA).

Analyse immunocytologique

- La qualité/valeur informative de l'analyse dépend largement de la rapidité d'analyses des échantillons → transport des échantillons immédiatement après prélèvement ; en général, les échantillons doivent être analysés en moins de 24 heures ;
- L'analyse immunocytologique est généralement effectuée avec des anticorps marqués au fluorochrome et avec un cytomètre en flux ; si peu de cellules sont disponibles, (par ex. liquide amniotique, ganglion lymphatiques, aspirats d'organes, détection de cellules épithéliales dans les tissus) il est nécessaire de faire une coloration immunocytologique de cellules isolées sur lame ;
- Les méthodes immunocytologiques (utilisation de cellules non fixées) peuvent utiliser une large gamme d'anticorps en comparaison avec l'immunohistochimie (utilisation de cellules fixées par formaline, inclusion à la paraffine).

Dg. : Afin d'interpréter correctement une analyse immunocytologique, il faut tenir compte des résultats des tests diagnostiques supplémentaires et de l'examen clinique.

Leucémies aiguës

Les objectifs de l'immunophénotypage des leucémies aiguës

Les leucémies aiguës sont classées selon les recommandations du European Group for the Immunophenotyping of Leukemias (EGIL).

- Classification : myéloïde versus lymphoïde, sous-groupes de LAM et de LAL (▶ Chap. 7.1) ;
- Définition de sous-types pronostiques, particulièrement dans la LAL à cellule B, moins clair pour les LAM ;
- Suivi pour la détection de cellules leucémiques résiduelles (maladie résiduelle minimale, pas de test de routine à ce jour).

Classification des leucémies aiguës lymphoblastiques

Type		Critères
B[a]		≥ 2 marqueurs positifs : CD19+, CD79a+, CD22+
LAL pro-B	B-I	Pas d'autres marqueurs positifs de cellule B
LAL commun (LAL-c)	B-II	En plus de : CD10+
LAL pré-B	B-III	En plus de : IgM+ cytoplasmique
LAL –B mature	B-IV	Cytoplasmique/membranaire, kappa+ ou lambda+
T[b]		CD3+ cytoplasmique ou membranaire
LAL pro-T	T-I	CD7+
LAL pré-T	T-II	CD2+/CD5+/CD8+
LAL-T cortical	T-III	CD1a+
LAL –B mature	T-IV	CD3+ et CD1a- membranaires
LAL -T α/β	T-IVa	TCRα/β
LAL-T γ/δ	T-IVb	TCRγ/δ
LAL avec marqueurs myéloïdes	LAL My+	Co-expression de 1–2 marqueurs myéloïdes ; cependant, pas de critère suffisant de leucémie aiguë biphénotypique

[a] Généralement TdT+ (excepté B-IV)
[b] Généralement TdT+, HLA-DR– et CD 34–

Classification des leucémies aiguës myéloïdes

Type		FAB	Critères
Myélomonocytique	–	–	≥ 2 marqueurs positifs : myélopéroxidase, CD13, CD33, CD65, CD117
Érythrocytaire, immature	–	M6	Immunophénotypiquement non classable
Érythrocytaire, mature	–	M6	Glycophorine A positive
Mégacaryocytaire	–	M7	CD41+ et/ou mCD61+/cyCD61+
LAM peu différenciée	LAM-MO	M0	Peroxydase/estérase/CD3/CD79a/CD22 négatif
LAM TdT positive	LAM-Tdt$^+$	–	TdT$^+$
LAM avec marqueurs lymphoïdes	LAM	–	Co-expression de 1–2 marqueurs lymphoïdes ; pas de critère de leucémies aiguës biphénotypiques

Leucémies aiguës biphénotypiques (LAB)

Points	Cellules B	Cellules T	Cellules myéloïdes
2	CD79a, cyIgM, cyCD22	mCD3, cyCD3, TCRα/β, TCRγ/δ	Myélopéroxidase, (lysozyme)
1	CD10, CD19, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10	CD13, CD33, CD65
0.5	TdT, CD24	TdT, CD7, CD1a	CD14, CD15, CD64, CD117

Une LAB est définie par un score > 2 points pour des cellules myéloïdes et > 1 point pour des cellules lymphoïdes. Chaque marqueur positif donne les points correspondants.

Leucémies aiguës indifférenciées

Sous-groupe rare de leucémies aiguës qui ne peuvent être classées en utilisant les critères mentionnés ci-dessus. Généralement $CD34^+$, $HLA\text{-}DR^+$, $CD38^+$, et $CD7^+$.

Lymphomes leucémisés

La distinction entre les lymphocytes néoplasiques et une prolifération lymphoïde secondaire (réactionnelle) est réalisée par :

- la détection de monoclonalité (restriction aux chaînes légères kappa ou lambda) ;
- la sur-expression ou l'absence de marqueurs (leucémies à cellule T mature).

Le diagnostic précis d'une maladie/d'un lymphome n'est possible que si la morphologie des cellules et le tableau clinique sont eux aussi pris en compte. Néanmoins, des données préliminaires sur l'utilisation de l'immunophénotype ont montré que son utilisation permet facilement la distinction entre LLC et autres lymphomes B avec cellules anormales circulantes.

Classification des lymphomes leucémisés à cellules B

Antigène	Diagnostic							
	LLC	LPL	LTL	LF	LCM	ICLP	LSLV	LCP
CD5	+++	+w	–	–	+++	–	+	–
CD10	–	–	–	++	–	–	+	–
CD11c	++w	+	+++s	–	–	+	+	–
CD19	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	–
CD20	+++	+++	+++	+++	+++	+++	–	–
CD23	+++	+	–	+	–	+	+	–
CD38	–	–	+w	+w	–	++	+	+++s
CD103	–	–	+++s	–	–	–	+	–
FMC7	+w	+++	+++	+++	+++	+	+++	–

LLC leucémie lymphoïde chronique, *LPL* leucémie prolymphocytaire, *LTL* leucémie à tricholeucocytes, *LF* lymphome folliculaire, *LCM* lymphome à cellule du manteau, *ICLP* immunocytome lymphoplasmacytoïde, *LSLV* lymphome splénique à lymphocytes villeux, *LCP l*eucémie à plasmocytes, – pas de expression d'antigène, + expression d'antigène chez < 50 % des cas, ++ expression d'antigène chez > 50 % des cas, +++ expression constante d'antigène, *w* faible expression d'antigène, *s* forte expression d'antigène

Classification des lymphomes leucémisés à cellule T

Antigène	Diagnostic			
	LPL-T	SS/MF	LGLG	LCT adulte
TdT	–	–	–	–
CD1a	–	–	–	–
CD2	+++	+++	+++	+++
CD3	+++	+++	+++	+++
CD4	+	+++	+	+++
CD5	+++	+++	+++	+++
CD7	+++	–	+	+
CD8	+	–	++	–
CD25	–	–	–	+++
CD56	–	–	++	–
CD57	–	–	++	–
HLA-DR	–	–	–	+

LPL-T leucémie prolymphocytaire à cellule T, *SS/MF* syndrome de Sézary/mycosis fongoïde, *LGLG* leucémie à grands lymphocytes granuleux, *LCT* leucémie à cellule T, – pas de expression d'antigène, + expression d'antigène chez < 50 % des cas, ++ expression d'antigène chez > 50 % des cas, +++ expression constante d'antigène, *w* faible expression d'antigène, *s* forte expression d'antigène.

Antigènes CD et antigènes non classifiés

	Antigène	Réactivité cellulaire normale	Remarques
CD1	Gp49	Thymocytes, DC, B (sub)	Marqueur de cellule T immature
CD2	Gp50, ligand du LFA-3	T, NK (sub)	Marqueur de cellule T
CD3	Récepteur de cellule T associé	T	Marqueur de cellule T
CD4	Récepteur de MHC de classe II, récepteur VIH	T (sub), mono, précurseur myéloïde	Lymphocytes T auxiliaires
CD5		T, B (sub)	Marqueur de cellule T, spécifique pour LLC-B
CD7	Protéine de 40 kDa	T, NK, précurseur myéloïde (sub)	
CD8	Récepteur de MHC de classe I (gp32)	T, NK (sub)	Cellules T cytotoxiques ou suppressives
CD9	P24	Mono, thrombocytes, pré-B	
CD10	Gp100, antigène de la leucémie aiguë commune (CALLA)	Précurseurs de cellules B- et T-, neutrophiles	Marqueur spécifique de LAL-c
CD11b	Gp 155/95, récepteur de C3bi	Mono, macrophages, neutrophiles, NK	
CD11c	Gp150/95, molécule d'adhésion	Mono, neutrophiles, NK, B (sub)	Forte expression dans la leucémie à tricholeucocytes

B lymphocytes B, *DC* cellules dendritiques, *Mono* monocytes, *NK* cellules natural killer, *Sub* sous-population, *T* lymphocytes T

Antigènes CD et antigènes non classifiés *(suite)*

	Antigène	Réactivité cellulaire normale	Remarques
CD13	Aminopeptidase N	Mono, neutrophiles	Marqueur myéloïde
CD14	Gp55	Mono, (neutrophiles)	récepteur de LPS, marqueur de monocyte
CD15	X haptène	Neutrophiles, (mono)	Marqueur myéloïde
CD16	FcγRIII, gp50-65	NK, neutrophiles, mono (sub)	
CD19	Gp95	B	Marqueur de cellule B
CD20	p37/32	B mature	Marqueur de cellule B mature
CD21	Récepteur de C3d/EBV	B (sub)	
CD22	Gp135	B	Marqueur de cellule B
CD23	FcγRII, affinité faible récepteur d'IgE	B (sub)	Marqueur de cellule LLC-B
CD24	Gp41/38	B, T (activés), neutrophiles	
CD25	Récepteur d'IL-2 (chaîne α)	T (activé), B (activé)	
CD30	Ki-1	T	Cellules de Hodgkin et Ki-1+ NHL
CD33	Glycoprotéine de 67 kDa	Mono, cellules progénitrice, neutrophiles	Marqueur myéloïde
CD34	Glycoprotéine de 105–120 kDa	Myéloïde/progéniteurs lymphoïdes	Marqueur de cellules souches
CD38	Protéine de 45 kDa	T/B (activé), B (sub), plasmocytes	
CD40	Gp50	B	
CD41	GPIIb/IIIa, GPIIb	Plaquettes	
CD43	Leukosialine, gp95	T, neutrophiles	
CD44	Pgp-1, gp 80-95	T, neutrophiles, hématies	
CD45	Anticorps anti CD45	Leucocytes	Marqueurs de leucocytes
CD54	Molécule à adhésion intercellulaire	Cellules activées	
CD55	Protéine membranaire DAF	Plusieurs types de cellules	Peut être absente dans l'HPN
CD56	Gp220/135, isoforme de la molécule NCAM	NK, lymphocytes activés	
CD57	HNK1	NK, T, B (sub)	
CD59	Prolectine	Plusieurs types de cellules	
CD61	Intégrine β3, Thr. GPIIIa	Plaquettes	
CD64	FcγRI, gp75	Mono	

B lymphocytes B, *DC* cellules dendritiques, *Mono* monocytes, *NK* cellules natural killer, *Sub* sous-population, *T* lymphocytes T

Antigènes CD et antigènes non classifiés *(suite)*

	Antigène	Réactivité cellulaire normale	Remarques
CD65	Ceramide dodecasaccharide	Neutrophiles, (mono)	Marqueur myéloïde spécifique
CD68	Gp110	Macrophages	
CD69	Gp32/28	B activé, T activé	
CD71	Gp110	Cellules proliférantes, macrophages	
CD79a	Ig-α/Mb-1, partie du récepteur de la cellule B	B (immature, cytoplasmique)	Marqueur de cellule B
CD79b	Partie du récepteur de la cellule B	B (mature)	Marqueur de cellule B
CD103	Récepteur de E-cadhérine (HML-1)	Lymphocytes, B (sub), T activé	Spécifique de la leucémie à tricholeucocytes
CD117	c-kit, récepteur de facteur de cellules souches	Précurseur myéloïde	
CD138	Syndecan-1	Plasmocyte, cellules épithéliales	Marqueur de plasmocyte
FMC-7	Glycoprotéine de 105 kDa	B (mature)	
HLA-DR	Partie du complexe MHC-II	B, T activés, mono, précurseur	
Glycophorine A	Polypeptide riche en acide sialinique	Hématies, proérythroblastes	Marqueur érythroïde
Lactoferrine	Lactoferrine	Polynucléaires, cellules myéloïdes matures	Marqueurs des cellules myéloïdes matures
Myéloperoxidase	Myéloperoxidase	Neutrophiles, (mono), cytoplasmique	Marqueur myéloïde
Lysozyme	Lysozyme	Mono, cytoplasmique seulement	Marqueur monocytique
TdT	Transférase terminale	Précurseur de lymphoïde T- et B-	
TCRα/β	Chaînes α/β du récepteur de la cellule T	95 % des cellules T	
TCRγ/δ	Chaînes γ/δ du récepteur de la cellule T	5 % des cellules T	
Kappa	Chaîne légère du type Kappa d'Ig	B (sub, membranaire)	
Lambda	Chaîne légère du type Lambda d'Ig	B (sub, membranaire)	
Chaîne μ d'Ig	Chaîne lourde d'IgM	B	
Cytokératine		Cellules épithéliales	Marqueur cytoplasmique de cellule épithéliale
HEA	Antigène membranaire épithélial humain	Cellules épithéliales	Marqueur épithélial lié à la membrane

B lymphocytes B, *DC* cellules dendritiques, *Mono* monocytes, *NK* cellules natural killer, *Sub* sous-population, *T* lymphocytes T

Classification des lymphomes à cellules-B : immunocytologie selon REAL/OMS

Real/OMS, Kiel	Antigènes de cellule B : CD				Antigènes de cellule T : CD						sIg	cIg	Autre, cytogénétique
	19	20	79a	22	5	10	11c	23	43	103			
Cellules B matures	+++	+++	+++	+++							+++		CD45+++, HLA-DR+++, FMC7+++
Plasmocytes												+++	CD38++, CD138+++, CD45+
B-LBL, B-lympho-blastique	+++	+	+++	+++		+++					–		TdT+++, HLA-DR+++, cMu+, CD34++, IgH/IgL/réarrangement TCR
B-CLL, B-SLL, immunocytome lymphoplasmacytoïde B-PLL	+++	+++	+++	+++	+++ (–)	–	+	+++	+++		M+++ D++	+	FMC7+,+12(30 %), 13q–(25 %), réarrange-ment IgH/IgL, t(11;14)
Lymphome lymphop-lasmacytoïde, immunocytome, immunocytome lymphoplasmacytoïde	+++	+++	+++	+++	–	–		+	++		M+++ D–	M+++ D–	Réarrangement IgH/IgL
Lymphome à cellule du manteau, centrocytique	+++	+++	+++	+++	+++	+	–	–	+++		M+++ D+++		Ig lambda > kappa, FDZ t(11;14)
Lymphome du centre folliculaire (I, II, III) Lymphome follicu-laire, cb cc					–	++	–	+	–		M++ D>G		FDZ, antigène associé à la cellule B t(14 ;18) (70–95 %)

B-LBL lymphome lymphoblastique B, *B-CLL* leucémie lymphoïde chronique à cellule B, *B-SLL* lymphome à petite cellule lymphocytique , *B-PLL* leucémie prolymphocytaire, *cb cc* centro-blastique centrocytique, *VL* lymphocytes villeux, *cb* centroblastique, *B-ib* immunoblastique à cellule B, *FDZ* cellules dendritiques folliculaires, +++ positif chez > 90 % des cas, ++ positif chez > 50 % des cas, + positif chez < 50 % des cas, – positif chez < 10 % des cas, () = cas rares, *Ig* immunoglobulines (classes d'immunoglobulines A, M, D, G), les caractéristiques en rouge sont importantes pour la définition ou pour le diagnostic différentiel

Classification des lymphomes à cellules-B : immunocytologie selon REAL/OMS *(suite)*

Real/OMS, Kiel	Antigènes de cellule B : CD				Antigènes de cellule T : CD						sIg	cIg	Autre, cytogénétique
	19	20	79a	22	5	10	11c	23	43	103			
Lymphome à cellule B de la zone marginale, extranodal (MALT), nodal, monocytoïde, immunocytome	+++	+++	+++	+++	–	–	++	–	+		M>G, D–	++	Trisomie 3, t(11;18)
Lymphome de la zone marginale splénique ± VL	+++	+++	+++	+++	–	–	+	–	+		M>G, D	++	Pas de trisomie 3
Leucémie à tricholeucocyte	+++	+++	+++	+++	–	–	+++	–		+++	+++		CD25+++, FMC7+++ réarrangement IgH/IgL
Plasmocytome, myélome	–	–	++	–					++		–	+++	CD45+, HLA-DR+, CD38+++, EMA+, CD56++, réarrangement IgH/IgL
Lymphome cb diffus à large cellule B ; B-ib ; cellule large, anaplasique	+++	+++	+++	+++	+	+					++	+	CD45+ réarrangement bcl-2 (20–30 %)
Sous-type large BL : médiastinal primaire	+++	+++	+++	+++							–	–	CD45+, CD30+, CD15- réarrangement IgH-, IgL
Lymphome de Burkitt	+++	+++	+++	+++	–	+++		–			M+++		CD77+++, t(8;14), t(2;8), t(8;22)
LB de haut grade, lymphome du type Burkitt	+++	+++	+++	+++	–	–					+		Réarrangement bcl-2 (30 %)

B-LBL lymphome lymphoblastique B, *B-CLL* leucémie lymphoïde chronique à cellule B, *B-SLL* lymphome à petite cellule lymphocytique , *B-PLL* leucémie prolymphocytaire, *cb cc* centroblastique centrocytique, *VL* lymphocytes villeux, *cb* centroblastique, *B-ib* immunoblastique à cellule B, *FDZ* cellules dendritiques folliculaires, +++ positif chez > 90 % des cas, ++ positif chez > 50 % des cas, + positif chez < 50 % des cas, – positif chez < 10 % des cas, () = cas rares, *Ig* immunoglobulines (classes d'immunoglobulines A, M, D, G), les caractéristiques en rouge sont importantes pour la définition ou pour le diagnostic différentiel.

Classification des lymphomes des cellules-T : immunocytologie selon REAL/OMS

Real/OMS, Kiel	Antigènes de cellule T : CD										TdT	Cellules B	Autre, cytogénétique
	1a	2	3	4/8	5	7	16	25	56	57			
Cellules T matures	–	+++	+++	+++	+++						–		
T-LBL, T-lymphoblastique	++	var	+++	+++ –	var	+++	+++			+++	+++	–	Ig–, TCR réarrangement var., (réarrangement IgH)
T-CLL/T-PLL	–	+++	+++	+++	+++	+++		(–)					inv14 (q11;q32) (75 %), trisomie 8q
Leucémie LGL, cellule T type, T-CLL		+++	+++	4–	–	–	+++	–	–	++			TCRαβ+++, réarrangement TCR
Cellule type NK		+++	–	8++			+++		++	++			TCRβ-, lignée cellule germinale
Mycosis fongoïde / Syndrome de Sézary	+++	+++	+++	4+++ (8+)	+++	+		–					S-100+++, cellules de Langerhans, réarrangement TCR
Lymphome à cellules T périphériques, non spécifié Lymphome de la zone T, lymphoépithéloïde, T-ib pléomorphe à -petites, -moyennes, -larges cellules		++	++	4>8, (–)	++	+						–	Réarrangement TCR commun
Lymphome angio-immunoblasique				4+++									+ antigènes associés à FDZ, TCR, réarrangement TCR (75 %)/IgH (10 %), EBV+, trisomie rare 3 / 5
Lymphome angiocentrique		+++	–	+++	++	++			+++				Réarrangement EBV+ Ig dans les cas pulmonaires

T-LBL lymphome lymphoblastique T, *T-CLL* leucémie lymphoïde chronique T, *T-PLL* leucémie prolymphocytaire T, *LGL* large granular lymphocyte, *T-ib* cellule T immunoblastique, *TCR* récepteur de cellule T, *FDZ* cellules folliculaires dendritiques, *var* variable, +++ positif chez > 90 % des cas, ++ positif chez > 50 % des cas, + positif chez < 50 % des cas, – positif chez < 10 % des cas, ( ) = cas rares, les données en rouge sont importantes pour la définition ou pour le diagnostic différentiel

Classification des lymphomes des cellules-T : immunocytologie selon REAL/OMS *(suite)*

Real/OMS, Kiel	Antigènes de cellule T : CD										TdT	Cellules B	Autre, cytogénétique
	1a	2	3	4/8	5	7	16	25	56	57			
Lymphome intestinal à cellules T (± entéropathie)			+++	4– 8++		+++							CD103+++, réarrangement TCRβ
Lymphome/leucémie à cellules T adultes-petites, -moyennes, -grandes cellules pléomorphe, HTLV+		+++	+++	4+++ 8+	+++	–		+++					Réarrangement TCR, HTLV1 +
Lymphome anaplasique à larges cellules (cellule de type T-/nul) anaplasique à grandes cellules (Ki-1) lymphome à cellules T		var	+		var	var		++					CD30+++, EMA++, CD 15+, CD43+, CD45++, CD68–, t(2;5), réarrangement TCR (~50 %)

T-LBL lymphome lymphoblastique T, *T-CLL* leucémie lymphoïde chronique T, *T-PLL* leucémie prolymphocytaire T, *LGL* large granular lymphocyte, *T-ib* cellule T immunoblastique, *TCR* récepteur de cellule T, *FDZ* cellules folliculaires dendritiques, *var* variable, +++ positif chez > 90 % des cas, ++ positif chez > 50 % des cas, + positif chez < 50 % des cas, – positif chez < 10 % des cas, () = cas rares, les données en rouge sont importantes pour la définition ou pour le diagnostic différentiel

Réf. :

1. Bene M, Castoldi G, Knapp W et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. Leukemia 1995;9:1783–6
2. Bennett J, Catovskz D, Daniel M et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemias. Ann Intern Med 1985;103:626–9
3. Cheson B, Cassileth P, Head D et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 1990;8:813–9
4. Gratama JW, Sutherland DR, Keeney M. Flow cytometric enumeration and immunophenotyping of hematopoietic stem and progenitor cells. Semin Hematol 2001;38:139–47
5. Harris NL, Jaffe E, Stein H et al. A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361–92
6. Harris NL, Jaffe E, Stein H et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999;17:3835–49
7. Mason D et al (eds). Leucocyte Typing VII. Oxford University Press, 2001
8. Stetler-Stevenson M, Braylan RC. Flow cytometric analysis of lymphomas and lymphoproliferative disorders. Semin Hematol 2001;38:111–23
9. Vardiman J, Harris NL, Brunning RD; the World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002;100:2292–2302
10. Zola H, Swart B, Nicholson I et al. CD molecules 2005: Human cell differentiation molecules. Blood 2005;106:3123–3126

Web. :

1. http://image.bloodline.net/ Picture Atlas, Bloodline
2. http://www.hlda8.org Atelier de travail HLDA
3. http://mpr.nci.nih.quv/prow Base de donnée de flux cytométrique

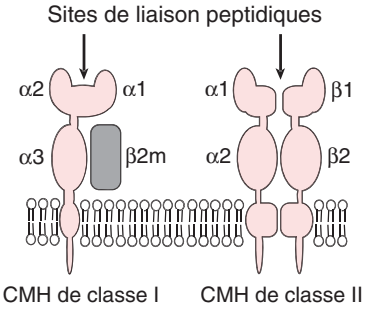
2.6 Système HLA et CMH

C. Grüllich, L. Houet, J. Finke

Déf. : CMH = complexe majeur d'histocompatibilité
Système HLA = Human Leucocyte Antigens (système des antigènes leucocytaire humains), CMH humain.

Class. : Le CMH est un ensemble de gènes hautement polymorphes dont les produits (les glycoprotéines polymorphes membranaires) sont exprimés par de nombreux types de cellules. Ces produits sont importants pour la distinction immunologique entre le soi (endogène) et le non-soi (exogène). Le système HLA, ou CMH humain, est localisé sur le bras court du chromosome 6 (région 6p21.31) et comprend quelques 200 gènes qui sont divisés en trois classes. Plus de 40 gènes appartenant aux classes I et II codent pour les antigènes d'histocompatibilité classiques.

Structure des antigènes du CMH



Antigènes HLA de classe I (CMH de classe I)

- *Types classiques :* HLA-A, -B, -C (sérologiquement définis) ;
- *Autres :* HLA-E (lymphocytes T), HLA-F, HLA-G (trophoblastes extravilleux), HLA-H, HLA-J (fonction inconnue) ;
- *Expression :* cellules nucléées, particulièrement les cellules ayant des fonctions immunologiques ; faible expression sur les cellules endocriniennes et mésenchymateuses (fibroblaste, neurones, myocytes). Pas d'expression sur les spermatozoïdes et sur les trophoblastes placentaires ;
- *Structure :* chaîne lourde α (44 kDa), liée à la microglobuline β2 par liaison non covalente. Comporte trois domaines extracellulaires, une région transmembranaire et une composante intracellulaire. Les deux domaines externes de la chaîne α sont des sites de liaison pour des antigènes spécifiques (peptides de 8–10 acides aminés).

Antigènes HLA de classe II (CMH de classe II)

- *Types classiques :* HLA-DR, -DQ, -DP ;
- *Autres :* HLA-DM, -DO, molécules chaperones servant d'intermédiaires dans la fixation des peptides aux molécules du CMH au cours de la présentation des antigènes ;
- *Expression :* sont exprimés, de par leur constitution, par les cellules B, les cellules T activées, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules épithéliales thymiques. Expression induite par des cytokines (TNF, IFNγ) pour les phagocytes mononucléaires, les cellules endothéliales et épithéliales ;
- *Structure :* hétérodimères, chaîne lourde α (33 kDa) et chaîne légère β (29 kDa). Les deux chaînes présentent deux domaines extracellulaires (α1, α2 et β1, β2), une région transmembranaire et une région intracytoplasmique. Le site de fixation est ouvert des deux côtés, ce qui permet donc la fixation de peptides de longueurs variables (15–25 acides aminés).

HLA de classe III

- Terme historique. Les gènes de classe III ne codent pas pour les antigènes d'histocompatibilité, mais plutôt pour les molécules solubles (système du complément, TNF α et β, cytochromes P450, HSP 70) qui ont un rôle dans le processing des antigènes.

Méth. : Antigènes HLA dans la génétique des populations :

- les gènes HLA sont localisés sur le chromosome 6 et les recombinaisons sont rares ;
- chaque individu porte deux allèles de chaque locus HLA dont l'expression est codominante. Si les deux allèles diffèrent, l'individu est hétérozygote pour ce locus. S'ils sont identiques, l'individu est homozygote ;
- chaque enfant hérite d'un haplotype paternel et d'un haplotype maternel de gènes HLA ; ainsi, au regard des caractéristiques HLA, les membres de la même fratrie peuvent être parfaitement identiques (probabilité théorique de 25 %), haplo-identiques (50 %) ou non identiques (25 %).

Nomenclature des antigènes HLA

- La notation du phénotype HLA prend généralement en compte les groupes HLA A, B, C et DR concernés, par ex. HLA-A1,2;B45,44;Cw4,6;DR1,7.
- La notation du génotype HLA est basée sur les schémas antigéniques parentaux, par ex., HLA-A1,B33,Cw6,DR1 /A2,B35,Cw4,DR7.
- Les noms des antigènes sont formés à partir d'une combinaison du locus du gène (par ex. DQ-B1) et du numéro de l'allèle (par ex., 03-03). Le numéro de l'allèle comprend quatre chiffres qui indiquent le groupe principal et le sous-groupe. La présence occasionnelle d'un cinquième chiffre indique une mutation silencieuse qui ne provoque pas de modification dans la séquence des acides aminés (par ex., DQB1*03031).

Phys. : L'important polymorphisme allélique des gènes HLA se concentre dans la région du site de fixation de l'antigène et a ainsi une influence décisive sur la présentation des antigènes. Il est d'importance capitale dans la régulation du système immun en contribuant à la différence entre le « soi » et le « non-soi » et en modelant le développement d'un répertoire de cellules T matures.
À la différence des lymphocytes B, les lymphocytes T ne reconnaissent pas les antigènes dans leurs formes libres, solubles, mais seulement en tant que peptides reliés à une certaine molécule CMH à la surface de la cellule (« restriction CMH »). Le complexe CMH–antigène interagit spécifiquement avec les récepteurs des cellules T (RCT).

Présentation des antigènes

En principe, le matériel antigénique peut provenir d'une source exogène (par ex., des antigènes bactériens) ou d'une source endogène (par ex., des protéines virales synthétisées à l'intérieur de la cellule, des antigènes tumoraux, des peptides du soi). Le transformation et la présentation des deux types d'antigènes diffèrent :

- *les antigènes exogènes* : incorporés, par phagocytose, par les cellules présentant les antigènes. Après fusion des phagosomes et des lysosomes, la protéine native est dégradée par des protéases cellulaires. La fixation du peptide à la molécule CMH de classe II a lieu dans le réticulum endoplasmique (RE). Le complexe peptide–CMH II est exprimé à la surface de la cellule et est reconnu par les cellules T CD4+.
- *les antigènes endogènes* : transformation des antigènes endogènes (après « ubiquitination » préalable, c'est-à-dire fixation à l'ubiquitine) dans le protéasome. Transport des peptides transformés dans le RE (avec l'aide de l'hétérodimère TAP1/TAP2) où ils sont liés à des molécules HLA de classe I synthétisées de novo et des molécules de β_2-microglobuline. Le complexe peptide–CMH I est transporté, via l'appareil de Golgi, à la surface cellulaire où il est spécifiquement reconnu par les cellules T CD8+.

Dg. : ***Typage HLA***

Analyse de l'expression des antigènes HLA par :

- *une sérologie conventionnelle :* utilisation d'anticorps monoclonaux ou d'allo-antisérums spécifiques du système HLA (test de lymphocytoxicité dépendant du complément). Principalement

utilisée pour le typage des groupes majeurs de HLA-A et -B, de faible définition. Les méthodes sérologiques dépendent de l'expression des molécules de CMH sur la surface cellulaire et elles échouent en présence de cellules non vivantes ou en présence de faible expression CMH ;
- *des méthodes de typage moléculaire basées sur le PCR* qui utilisent soit des amorces à séquence spécifique (« PCR-SSP ») ou des oligonucléotides (« PCR-SSO »), avec des définitions faible/moyenne/haute ;
- *séquençage ADN* des locus HLA pour la détection des allèles individuels. Les méthodes de biologie moléculaire pour le typage sont plus reproductibles et doivent généralement être utilisées pour le typage de l'HLA de classe II et de l'HLA-C ;
- *une culture mixte lymphocytaire(CML)* pour l'analyse des différences donneur/receveur des gènes de classe II ;
- une vue d'ensemble des allèles HLA actuellement détectables par des techniques sérologiques et biologiques moléculaires est accessible à l'adresse suivante : www.worldmarrow.org.

Ind. : ***Indications du typage HLA***

Les antigènes HLA/molécules CMH jouent un rôle important dans :
- le typage et le choix du receveur et du donneur, en cas de greffe allogénique de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines (▶ Chap. 5.3). Quatre groupes HLA (A, B, DR et DQ) sont particulièrement appropriés ;
- le typage et le choix du receveur et du donneur, en cas de greffe d'organe (cœur, rein, etc.) ;
- la transfusion : substitution HLA-compatible de plaquettes, dans les cas d'allo-immunisation aux molécules HLA-I étrangères ;
- la caractérisation d'une réponse cellulaire spécifique à l'antigène (réponse des lymphocytes T) ;
- l'immunothérapie cellulaire : immunothérapie active spécifique, pour les patients atteints de cancer (mélanome malin, carcinome de la vessie, etc.) par antigènes tumoraux HLA définis dans le cadre d'études cliniques ;
- la médecine légale : par ex., test de paternité ;
- l'association avec des maladies spécifiques : association de génotypes et/ou de phénotypes HLA spécifiques avec certaines maladies (par ex., spondylarthrite ankylosante HLA-B27, maladie de Reiter HLA-B27, hémochromatose idiopathique HLA-A 3, hépatite chronique HLA-B B35, narcolepsie HLA-DR15-DQ6, diabète sucré de type I HLA-DR4, polyarthrite rhumatoïde HLA-DR4, psoriasis vulgaris HLA-Cw6).

Réf. :

1. Fisch P, Moris A, Rammensee HG et al. Inhibitory MHC class I receptors on gammadelta T cells in tumour immunity and autoimmunity. Immunol Today 2000;21:187–191
2. Godsell DS. The molecular perspective: MHC. Oncologist 2005;10:80–1
3. Klein J, Sato A. The HLA System. N Engl J Med 2000;243:702–9, 782–6
4. Marsh SG, Bodmer JG, Albert ED et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2000. Tissue Antigens 2001;57:236–83

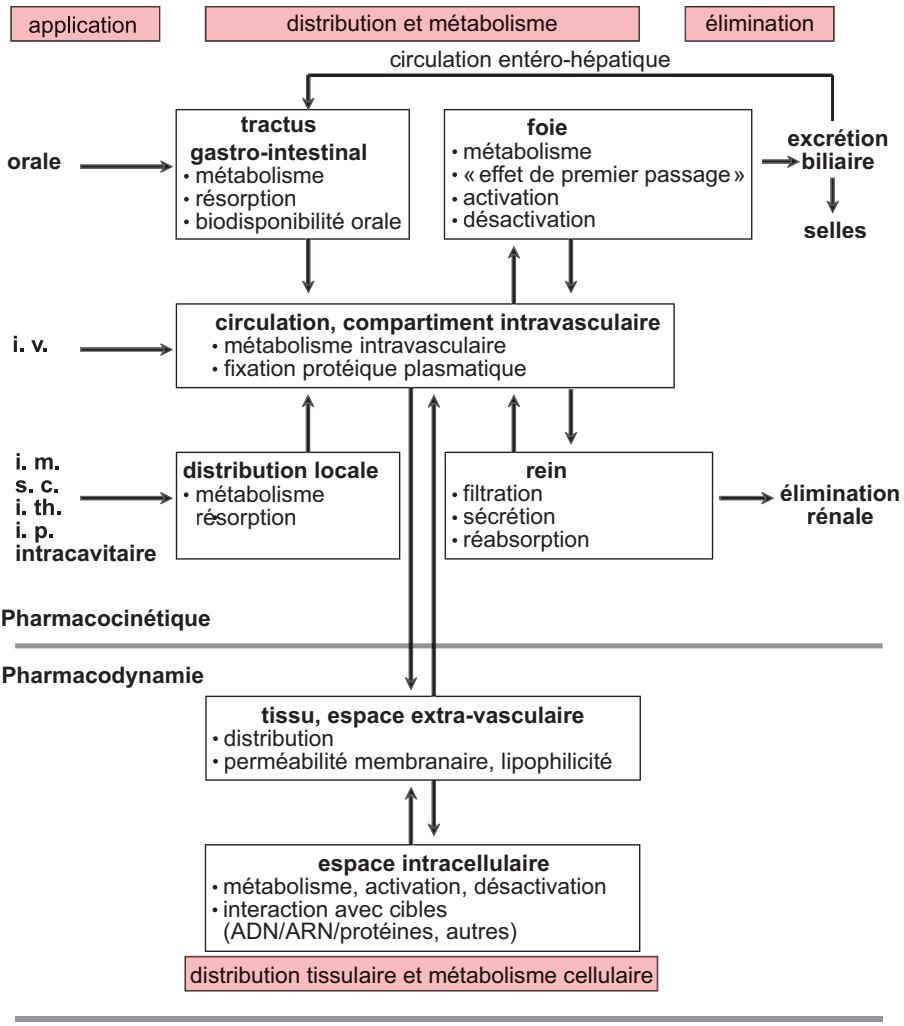
Web. :

1.	http://www.ashi-hla.org/	American Society for Histocompatibility and Immunogenetics
2.	http://www.ihwg.org/	International Histocompatibility Working Group
3.	http://www.worldmarrow.org	WMDA, World Marrow Donor Association

3.1 Principes de base de la chimiothérapie

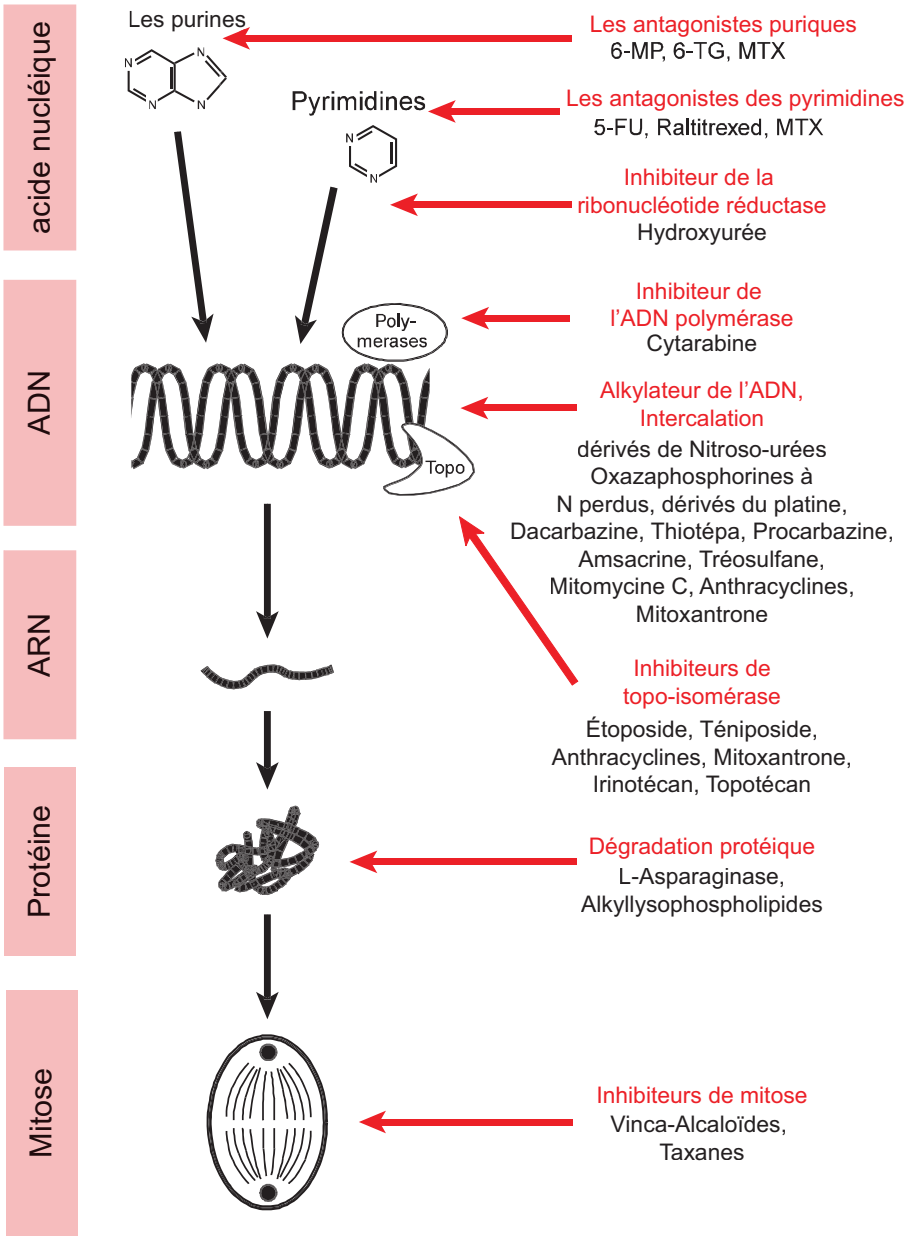
D.P. Berger, R. Engelhardt, H. Henß

Pharm. : **Pharmacocinétique et pharmacodynamie. Termes fondamentaux et variables intervenant dans l'application, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments cytostatiques.**



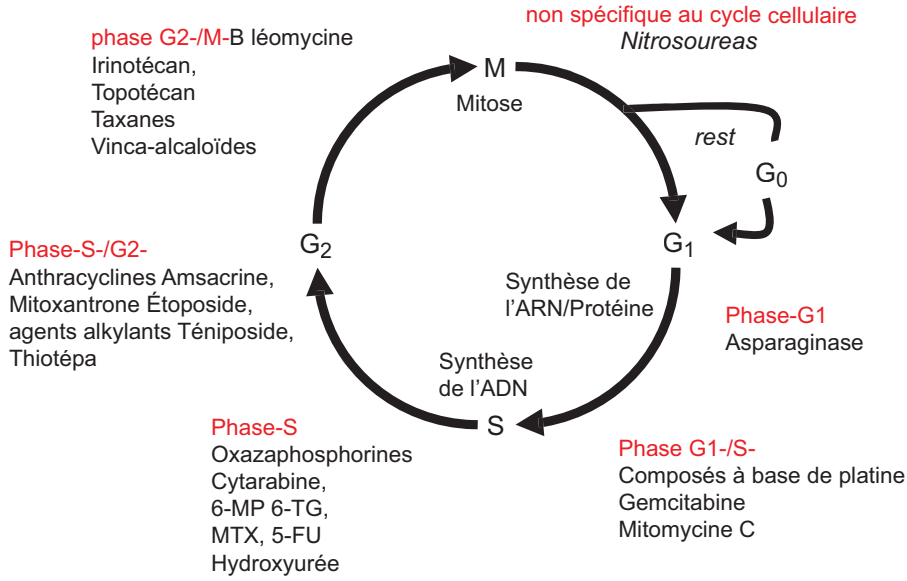
R. Mertelsmann et al., *Précis d'hématologie et d'oncologie*
© Springer-Verlag France, Paris 2011

Ma. : **Cibles des médicaments cytostatiques utilisés en clinique**



Topo topo-isomérases, *MP* mercaptopurine, *TG* thioguanine, *MTX* méthotrexate, *FU* fluoro-uracile

Cycle cellulaire et spécificité phasique des médicaments cytostatiques



MP mercaptopurine, *TG* thioguanine, *MTX* methotrexate

Mécanismes de résistance

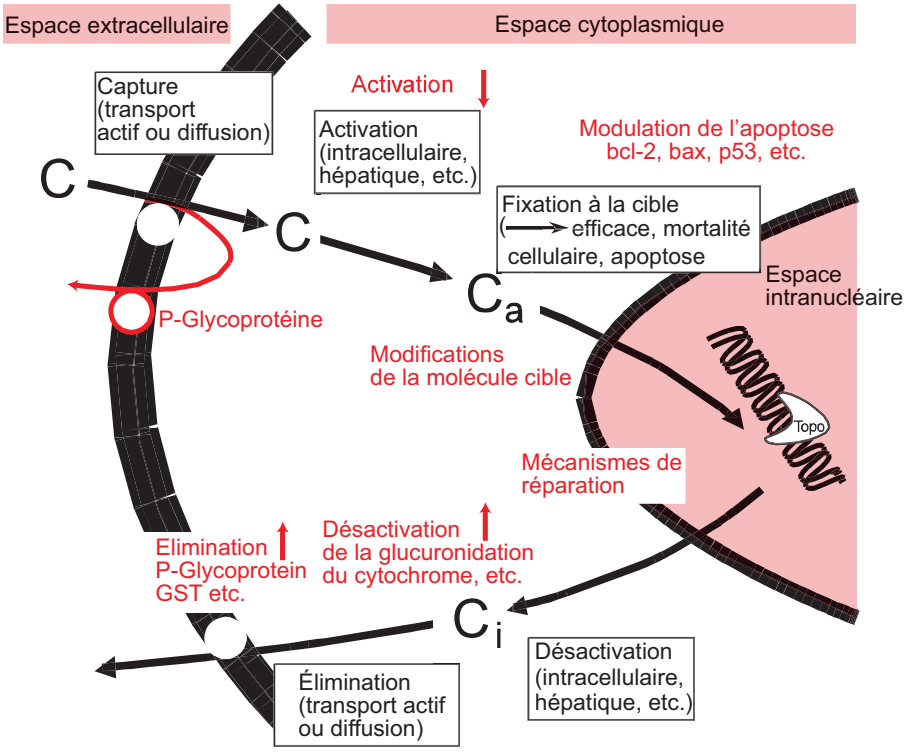
La résistance aux médicaments cytostatiques limite les effets de la chimiothérapie. Types de résistances :

- résistance primaire (« résistance *a priori* ») : résistance préexistante vis-à-vis de certains composés ;
- résistance secondaire : résistance acquise après une chimiothérapie.

Mécanismes de résistance spécifiques

- *« résistance multimédicamenteuse (RMM)* » via la P-glycoprotéine (P170, protéine membranaire, 170 kDa) : transport ATP-dépendant de toxines naturelles hors de la cellule → inhibition de l'action des anthracyclines, vinca alcaloïdes, taxanes, épipodophyllotoxines. Expression physiologique de P170 au niveau du tractus gastro-intestinal, des canaux biliaires et du rein. Induction de l'expression dans les cellules cancéreuses par les cytostatiques ;
- *résistance topo-isomérase II* due à des modifications de la molécule cible, l'ADN-topo-isomérase II → diminution de l'action des épipodophyllotoxines et des anthracyclines ;
- *Résistance antimétabolique* : anomalie d'expression des enzymes cibles (par ex., thymidylate synthase [TS], dihydrofolate réductase [DHFR]) → diminution de l'action de la 5-FU, du méthotrexate, etc. ;
- *Glutathion (GSH) et glutathion-S- transférase (GST)* : la diminution du taux de glutathion et de GST contribue à la détoxification des agents alkylants et des composé de platine → efficacité diminuée par l'augmentation des taux de GSH intracellulaire ou par l'augmentation de l'expression de la GST ;
- *O^6-Alkyltransférase (AT)* : enzyme de réparation de l'ADN, qui corrige l'alkylation de la position O^6 de la guanine provoquée par les nitroso-urées → diminution de l'action de la carmustine, la lomustine et la nimustine.

Mécanismes de l'effet cytoplasmique et de la résistance



C cytostatique, *Ca* métabolite actif, *Ci* métabolite inactif, *en noir* effets pharmacocinétiques cellulaires, *en rouge* mécanismes de résistance

Réf. :

1. Anderson CM. Drug profiles. In: Perry MC, Anderson CM, Doll DC et al. (eds) Companion Handbook to the Chemotherapy Sourcebook, 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, pp 419–72
2. Chauncey TR. Drug resistance mechanisms in acute leukemia. Curr Opin Oncol 2001;13:21–6
3. Egorin MJ. Overview of recent topics in clinical pharmacology of anticancer agents. Cancer Chemother Pharmacol 1998;42(Suppl):22–30
4. Fischer DS, Knobf MT, Durivage HJ et al. The Cancer Chemotherapy Handbook. Mosby, Philadelphia, 2003, pp 48–241
5. Rowinsky EK. The pursuit of optimal outcomes in cancer therapy in a new age of rationally designed target-based anticancer agents. Drugs 2000;60(Suppl 1):1–14
6. Skeel RT. Antineoplastic drugs and biological response modifiers. Classification, use and toxicity of clinically useful agents. In: Skeel RT (ed) Handbook of Cancer Chemotherapy, 6th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, pp 53–156

Web. :

1. http://www.druginfonet.com/ Informations sur les médicaments et les agents antinéoplastiques
2. http://www.meds.com/DChome.html Informations sur les cytostatiques Base de donnée chimique
3. http://chemfinder.cambridgesoft.com Base de donnée chimique

3.2 Les médicaments cytostatiques

D.P. Berger, R. Engelhardt, H. Henß

Classe de la substance	Groupe	Composé	Abréviation/ synonyme
Agents alkylants	Dérivés de la moutarde azotée	Busulfan	BUS, BU
		Chlorambucile	CBL
		Melphalan	L-PAM, MPL
		Bendamustine	BM
	Dérivés de la nitroso-urée	Nimustine	ACNU
		Carmustine	BCNU
		Lomustine	CCNU
	Oxazaphos-phorines	Cyclophosphamide	CY, CTX
		Ifosfamide	IFO
		Trofosfamide	
	Dérivés du platine	Cisplatine	CDDP, DDP
		Carboplatine	CBCDA
		Oxaliplatine	
	Triazine	Altrétamine	HMM
	Tétrazines	Dacarbazine	DTIC
		Témozolomide	
	Aziridines	Thiotépa	
	Autre	Amsacrine	AMSA, m-AMSA
		Phosphate d'estramustine	
		Procarbazine	PBZ
		Tréosulfan	TREO
Antibiotiques	Anthracyclines	Daunorubicine	DNR
		Doxorubicine	Adriamycine, ADR, DXR
		Epirubicine	EPI
		Idarubicine	IDA
	Anthracène-diones	Mitoxantrone	MITOX
	Autre	Actinomycine D	Dactinomycine, DACT, ActD
		Bléomycine	BLEO
		Mitomycine C	MMC
Antimétabolites	Antifolates	Méthotrexate	MTX
		Raltitrexed	
		Pemetrexed	

[a] *RNR* ribonucléoside réductase

Classe de la substance	Groupe	Composé	Abréviation/ synonyme
	Les antagonistes puriques	6-Mercaptopurine	6-MP
		6-Thioguanine	6-TG
		2′-Déoxycoformycine	Pentostatine, DCF
		Phosphate de fludarabine	F-Ara-ATP
		2-Chlorodéoxy-adénosine	2-CDA, cladribine
	Les antagonistes des pyrimidines	5-Fluoro-uracile	5-FU
		Capécitabine	
		Cytosine arabinoside	Cytarabine, AraC
		Difluorodéoxycytidine	Gemcitabine, DFDC
		UFT	Tégafur-uracile
	Inhibiteurs RNR[a]	Hydroxyurée	Hydroxycarbamide, HU
Alcaloïdes	Dérivées de la podophyllo-toxine	Étoposide	VP-16
		Téniposide	VM26
	Vinca alcaloïdes	Vinblastine	VBL
		Vincristine	VCR
		Vindésine	VDS
		Vinorelbine	VRLB
	Taxanes	Docétaxel	Taxotère
		Paclitaxel	Taxol
	Dérivés de la camptothécine	Irinotécan	CPT-11
		Topotécan	
Enzymes		L-asparaginase	ASP
Autres	Dérivés de l'arsenic	Trioxyde de l'arsenic	As_2O_3
	Alkylphospho-choline	Miltéfosine	HDPC

[a] *RNR* ribonucléoside réductase

Web. :

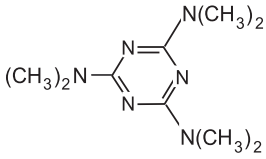
1. http://www.druginfonet.com/ Réseau de l'information sur les médicaments
2. http://chemfinder.cambridgesoft.com/ Base de donnée chemfinder
3. http://www.meds.com/DChome.html Calcul des dosages des cytostatiques

3.2.1 Caractéristiques des médicaments cytostatiques utilisés en clinique

H. Henß, J. Scheele, R. Engelhardt, D.P. Berger

Altrétamine (Hexaméthylmélamine, HMM)

Chem. : N,N,N',N',N,N-héxaméthyl-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine, héxaméthylmélamine



MA. : Alkylation et intercalation de l'ADN, inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN

Pkin. :
- *Cinétique* : bonne absorption orale (75–90 %), demi-vie : t½ de 4–13 heures ;
- *Métabolisme* : Important métabolisme hépatique de premier passage donnant des métabolites actifs, dégradation hépatique (cytochrome P450-dépendante), excrétion rénale des métabolites déméthylés.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression (20–40 %), avec neutropénie, thrombopénie, anémie ;
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée et perte d'appétit ;
- *Foie* : taux de transaminase élevé (rare), détérioration de la fonction hépatique ;
- *Peau* : alopécie (rare), érythème, prurit, urticaire, réactions allergiques ;
- *Système nerveux* : neurotoxicité périphérique et centrale limitant la dose avec neuropathies, paresthésies, altérations sensorielles, hallucinations, confusion, ataxie, léthargie et somnolence ;
- *Toxicité locale* : capsules endommagées extrêmement irritantes pour les muqueuses ;
- *Autre* : cystite (rare), hypotension grave en cas d'administration simultanée d'altrétamine et des inhibiteurs de la monoamine oxydase.

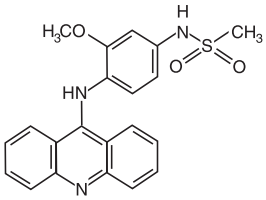
Ci. : Détérioration de la fonction hépatique

Th. : *Indication homologuée* : cancer de l'ovaire
Autres domaines d'application : lymphomes, tumeurs solides (cancer de l'endomètre, cancer du col de l'utérus, cancer du poumon à petites cellules)

Dosage et administration :
- administration orale après le repas, 260–320 mg/m²/j (8–12 mg/kg/j) p.o., divisé en 3–4 doses quotidiennes, pendant 14–21 jours, à répéter toutes les 4–6 semaines ; en thérapie combinée, 150–200 mg/m²/j (4 mg/kg/j) ;
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ;
- ATTN : la cimétidine et les barbituriques modifient l'action (t½) à cause de l'induction ou de l'inhibition du cytochrome P450 ;
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, tests des fonctions hépatique et rénale, évaluation neurologique.

Amsacrine (AMSA, m-AMSA)

Ch. : 4'-(9-Acridinylamino)-3'-méthoxyméthanesulfonanilide, agent alkylant, inhibiteur de la topo-isomérase II



MA. :
- Alkylation et intercalation de l'ADN, inhibition de topo-isomérase II.
- Cycle cellulaire spécifique : phases S/G2.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie : t½ de 2 heures, prolongée en cas d'atteinte de la fonction hépatique ;
- *Élimination* : excrétions biliaire et rénale de substance non modifiée et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, en particulier leucopénie, thrombopénie modérée, anémie ;
- *Cardiovasculaire* : arythmie cardiaque, insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque (en particulier en présence d'une hypokaliémie) ;
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements (30 %), mucite (10 %), diarrhée (10 %) ;
- *Foie* : élévation passagère du taux des transaminases ;
- *Peau* : alopécie, jaunisse, érythème (rare), urticaire, réactions allergiques ;
- *Système nerveux* : rare, neurotoxicité périphérale et centrale avec céphalée, confusion, ictus ;
- Toxicité locale (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite, nécrose ;
- *Autre* : urine de couleur orange.

Ci. :
- Hypokaliémie, déséquilibres électrolytiques.
- Détérioration de la fonction hépatique et rénale.

Th. : *Indication homologuée* : LAM

Dosage et Administration :
- dose standard : 75–150 mg/m²/j en i.v. durant les jours 1–5, à répéter toutes les 1–3 semaines ;
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7 ;
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, urée et électrolytes, fonctions hépatique et rénale, évaluation cardiaque.

Trioxyde d'arsenic

Ch. : Trioxyde d'arsenic, As_2O_3

MA. : Induction de la différenciation, apoptose et fragmentation de l'ADN des cellules PML-RARα-positives, au cours de la leucémie aiguë promyélocytaire, action anti-angiogénique.

Pkin. :
- Cinétique : administration intraveineuse, fixation intravasculaire à l'hémoglobine (96 %), demi-vie : t½ de 12 heures ;
- *Métabolisme* : dégradation hépatique (90 %), excrétion rénale (10 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression (15 %), avec anémie, neutropénie, thrombopénie ;
- *Cardiovasculaire* : tachycardie (50 %), prolongation de l'intervalle QT, bloc AV, arythmie ventriculaire (torsades de pointes) ;
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, mucite, angine, diarrhée, douleurs abdominales (50 %), hémorragies gastro-intestinales (rare), perte de poids ;
- *Foie* : taux de transaminase élevés, atteinte de la fonction hépatique, hyperglycémie ;
- *Rein* : hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, atteinte de la fonction rénale (rare) ;
- *Peau* : dermatite, érythème, urticaire, prurit, saignement cutané (ecchymose, pétéchies [rare]), épistaxis (25 %) ;
- *Système nerveux* : céphalées (60 %), insomnie, trouble de l'anxiété, arthralgies, paresthésies ;
- *Toxicité locale* : phlébite, œdème local, érythème ;
- *Autre* : « syndrome de différentiation » : fièvre, leucocytose, toux, dyspnée, hypoxie, douleur thoracique, épanchements pleuraux et péricardiques, hypotension, œdème ; traitement par corticoïdes (par ex. dexaméthasone 10 mg deux fois par jour) ; troubles de la coagulation (rares), CIVD (coagulation intravasculaire disséminée).

Ci. :
- Fonctions hépatique et rénale gravement atteintes ;
- Déséquilibres électrolytiques, prolongation de l'intervalle QT (en particulier plus de 500 ms), troubles de la conduction AV.

Th. : *Indications homologuées* : leucémie aiguë promyélocytique (LAP, LAL FAB M3) avec translocation t(15;17) ou expression PML-RARα.

Dosage et Administration :
- Induction 0,15 mg/kg/j jusqu'à la rémission, 8 semaines maximum, pas de traitement pendant les 3–6 semaines suivantes, consolidation 0,15 mg/kg/j pendant 4–5 semaines ;
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, urée et électrolytes, bilan des fonctions hépatique et rénale, ECG (exclure la prolongation de l'intervalle QT).

L-Asparaginase (L-ASP), PEG-Asparaginase (Pégaspargase)

Ch. : Enzyme dérivée d'*Escherichia coli* ou d'*Erwinia carotovora.* Liaison covalente avec le polyéthylène glycol (PEG) pour former la PEG-asparaginase.

MA. :
- Catalyse l'hydrolyse de la L-asparagine en acide L-asparaginique et azote, déplétion intravasculaire de l'asparagine et inhibition de la synthèse des protéines dans les cellules lymphatiques malignes (les cellules normales sont capables de synthétiser l'asparagine par l'induction de l'asparagine synthétase).
- Cycle cellulaire spécifique : phase G1.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie terminale : t½ de 8–30 heures (dépendant de la dose et du composé), t½ prolongée de 3–6 jours avec la PEG-asparaginase.
- *Élimination* : par dégradation métabolique (protéolyse).

ES. :
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements légers (60 %), mucite, perte d'appétit, diarrhée (rare).
- *Foie/pancréas* : atteinte de la fonction hépatique, taux élevé de transaminases (50 % des patients), hépatite, pancréatite, hyperglycémie, atteinte de la synthèse des facteurs de la coagulation (en particulier le fibrinogène et l'antithrombine III), événements thromboemboliques, hémorragie.
- *Rein* : élévation passagère des taux de créatinine et d'acide urique sériques, insuffisance rénale aiguë (rare) ou atteinte rénale grave (rare).
- *Système nerveux* : aigu : encéphalopathie réversible chez 25–50 % des patients (léthargie, somnolence, confusion ; chronique : syndrome cérébral organique psychotique.
- *Autre* : réaction allergique limitant la dose : fièvre, frissons, urticaire, réactions cutanées, bronchospasme, laryngospasme, asthme, choc anaphylactique. Immunogénicité réduite au cours de l'utilisation de la PEG-asparaginase.

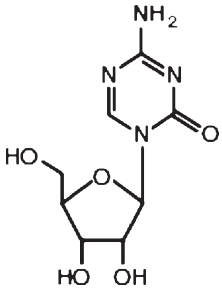
Ci. :
- Intolérance connue.
- Pancréatite.
- Atteinte de la fonction hépatique, troubles de la coagulation préexistants.

Th. : *Indication homologuée* : LAL.
Autres domaines d'application : LAM, LNH, LMC au cours de la crise blastique lymphatique, LLC.

Dosage et Administration :
- L-Asparaginase : 5000–20 000 IU/m²/j par voie i.v. pendant 10–20 jours, une utilisation i.m. est possible.
- PEG-asparaginase 2500 IU/m²/j par voie i.v. tous les 14 jours, utilisation i.m. est possible.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : troubles de la coagulation : si fibrinogène < 0.8 g/l ou ATIII < 70 %, administrer du plasma frais congelé (PFC) ou de l'ATIII. Si fibrinogène < 0.5 g/l ou test de Quick < 30 %, mettre fin au traitement. Réactions allergiques : nécessitent une observation rapprochée du patient et un suivi de la pression artérielle. Les réactions allergiques doivent être traitées en urgence par antihistaminiques et corticoïdes. Changer la préparation si nécessaire (réactions allergiques provoquées en général par des impuretés bactériennes).
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale, glucose sanguin, tests de coagulation. Un test cutané intradermique (dosage : 2 U) préthérapeutique est recommandé pour écarter une éventuelle hypersensibilité.

Azacytidine (5-aza-cytidine)

Ch. : 4-Amino-1-β-D-ribofuranosyl-s-triazine-2(1H)-one, analogue nucléosidique de la pyrimidine



MA. :
- Provoque la méthylation et l'hypométhylation de l'ADN, avec des modifications fonctionnelles potentielles des gènes régulant la différentiation et la prolifération des cellules hématopoïétiques → une toxicité directe vis-à-vis des cellules hématopoïétiques anormales de la moelle osseuse.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie terminale t½ de 2,5–4,2 heures après administration sous-cutanée.
- *Élimination* : métabolisme hépatique, élimination rénale à 85 % et excrétion fécale < 1 %.

ES. :
- *Moelle osseuse* : anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie.
- *Respiratoire* : toux, dyspnée, infections des voies respiratoires, pharyngite.
- *Cardiovasculaire* : tachycardie, hypotension, fibrillation atriale (rare), insuffisance cardiaque (rare).
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements, diarrhée, constipation, anorexie, douleurs abdominales.
- *Foie/pancréas* : atteinte de la fonction hépatique, coma hépatique (rare).
- *Rein* : taux de créatinine sérique ↑, atteinte de la fonction rénale, acidose tubulaire rénale (rare), hypokaliémie.
- *Peau* : érythème, démangeaison, réactions au site d'injection, ecchymoses, prurit.
- *Système nerveux* : céphalées, confusion, étourdissement, anxiété, dépression, léthargie, insomnie, syncope.
- *Autres* : fièvre, infections, fatigue, asthénie, rigor, arthralgie, myalgie, dorsalgies, œdème.

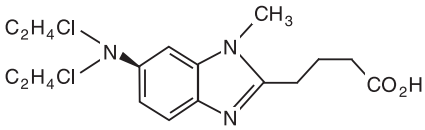
Ci. :
- Intolérance à l'azacytidine ou au mannitol connue.
- Atteinte hépatique grave, tumeurs hépatiques malignes aux stades avancés.
- Atteinte rénale grave.

Th. : *Indication homologuée* : SMD.
Autres domaines d'application : LAM, LMC, drépanocytose, β-thalassémie, mésothéliome malin.

Dosage et Administration :
- 75 mg/m²/j par voie s.c. les jours 1–7 toutes les 4 semaines, ou 105 mg/m²/j par voie s.c. les jours 1–5 toutes les 4 semaines. Utilisation intraveineuse possible.
- ATTN : L'azacytidine peut être embryotoxique, tératogène et mutagène chez l'homme. Les précautions appropriées doivent être prises afin de prévenir une grossesse ou une paternité. Un monitorage de l'hémogramme, des enzymes hépatiques et de la fonction rénale est nécessaire.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale, électrolytes.

Bendamustine

Ch. : Acide gamma-(1-méthyl-5-bis(béta-chloroéthyl)aminobenzimidazole-(2)-butyrique, agent alkylant, dérivé de moutarde azotée



MA. : *Cross-linking* sur les brins simple ou double de l'ADN par alkylation, liaisons ADN-protéine et protéine-protéine.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie terminale : t½ de 6–10 min, t½ terminale de28–36 min.
- *Métabolisme* : hydrolyse hépatique produisant la β-hydroxy-bendamustine (β-OH-BM) active cytotoxique, élimination principalement rénale.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression.
- *Cardiovasculaires* : arythmies, infarctus du myocarde (cas isolés).
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, perte d'appétit, constipation, diarrhée.
- *Peau* : érythème, modifications cutanées, alopécie, irritation des muqueuses.
- *Système nerveux* : asthénie, fatigue, lassitude, neuropathie périphérique.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite, nécrose en cas d'administration périvasculaire.

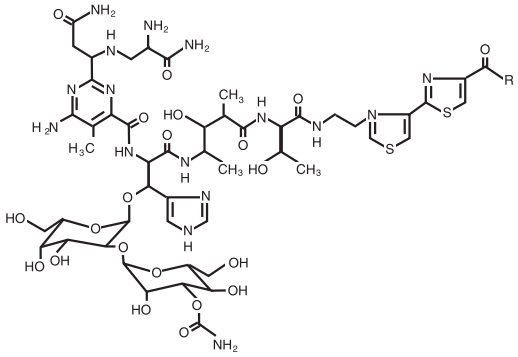
Ci. :
- Atteinte de la fonction rénale.
- Fonction hépatique gravement atteinte.

Th. : *Indications homologuées* : LNH, LLC, plasmocytome, cancer du sein.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 25 mg/m^2/j par voie i.v. pendant 3 semaines ou plus.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale.

Bléomycine

Ch. : Antibiotique, mélange de plusieurs types de bléomycines.



MA. :
- Provoque la rupture des brins d'ADN, inhibition de l'ADN ligase, intercalation de l'ADN.
- Cycle cellulaire spécifique : phase G2/M.

Pkin. :
- *Cinétique :* demi-vie terminale : t½ de 30 min, t½ terminale de 2–5 heures.
- *Métabolisme :* activation hépatique cytochrome P450-dépendante, dégradation intracellulaire (50 %) par aminohydrolase (faibles taux pulmonaire et cutané → organotoxique), excrétion rénale de la substance non modifiée (50 %) et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : légère myélosuppression.
- *Pulmonaire* : pneumonie interstitielle et fibrose pulmonaire limitant la dose chez à peu près 10 % des cas accompagnées de toux, de dyspnée et d'hypoxie. Toxicité cumulative en particulier avec une dose totale de plus de 300 mg, une augmentation chez les patients de moins de 15 ans et de plus de 65 ans.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, perte d'appétit, mucite, diarrhée.
- *Peau :* dépendant de la dose chez 50 % des patients : alopécie, érythème, urticaire, exanthème, stries, hyperpigmentation, œdème, hyperkératose, modifications des ongles, prurit.
- *Toxicité locale :* phlébite, douleur au site d'injection.
- *Autre :* symptômes ressemblant à ceux de la grippe (fièvre, frissons, myalgie). Réactions allergiques, voire anaphylaxie, chez 1 % des patients. Syndrome de Raynaud.

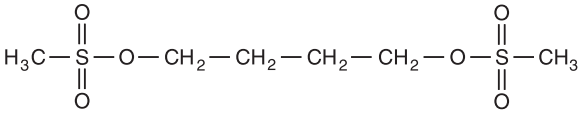
Ci. :
- Maladie pulmonaire préexistante (en particulier, maladie pulmonaire obstructive chronique), radiation pulmonaire antérieure, ventilation assistée avec élévation de concentration d'O_2.
- Fonctions hépatique et rénale gravement atteintes.

Th. : *Indications homologuées* : cancer du testicule, maladie de Hodgkin, LNH, carcinome des cellules squameuses (région de la tête et du cou, œsophage, pénis, col de l'utérus et vulve).
Autres domaines d'application : tumeurs solides, instillation (épanchements malins).

Dosage et Administration :
- Dose standard : 15–30 mg absolu, l–2 × /semaine, administration par voie i.v./i.a./s.c. ou i.m. possible.
- Administration de 30–180 mg absolu par voie intracavitaire (épanchement pleural, épanchement péricardique, vessie).
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : n'est pas indiqué en traitement combiné avec les médicaments néphrotoxiques ou pneumotoxiques (busulfan, cyclophosphamide, melphalan, mitomycine).
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de créatinine), bilan pulmonaire. Il est recommandé d'administrer une dose test (1–2 mg) préthérapeutique afin d'écarter une éventuelle hypersensibilité.

Busulfan

Ch. : Tetraméthylène diméthane sulfonate, agent alkylant bifonctionel



MA. :
- Alkylation de l'ADN et de l'ARN (position N7 de la guanine), ruptures et formation de liaisons longues dans les brins d'ADN.
- Cycle cellulaire spécifique : phase S/G2.

Pkin. :
- *Cinétique :* Administration par voie orale ou intraveineuse, demi-vie terminale t½ de 2,5 heures, passant dans le liquide céphalorachidien.
- *Métabolisme :* dégradation hépatique en métabolites inactifs (tétrahydrofuran, acide méthane sulfonique), excrétion rénale de la substance non modifiée et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, longue phase neutropénique (après le traitement, nadir entre j11 et j30), thrombopénie, anémie.
- *Cardiovasculaire :* hypertension, hypotension, tachycardie, événements thromboemboliques.
- *Pulmonaire :* une fibrose pulmonaire (« pneumopathie au busulfan », rare), en particulier avec des doses cumulatives de plus de 3000 mg (dose seuil = 500 mg). Risque accru en cas d'irradiation pulmonaire et de ventilation assistée avec élévation de concentration de O_2.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements légers, mucite, perte d'appétit.
- *Foie :* perturbation passagère de la fonction hépatique, maladie occlusive des veines du foie (MVO) après une thérapie à haute dose.
- *Peau* : érythème, hyperpigmentation, alopécie.
- *Système nerveux :* toxicité du système nerveux central (rare) accompagnée de perturbations visuelles, de confusion, ictus, en particulier en cas de thérapie à haute dose.
- *Autres :* stérilité, cataracte, gynécomastie (rare), autres fibroses (rare) : pulmonaire, rétro-péritonéale, endocardique. Cystite hémorragique.

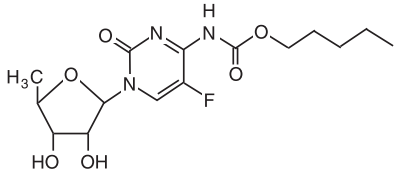
Ci. : Maladie pulmonaire préexistante (en particulier, la maladie pulmonaire obstructive chronique).

Th. : *Indication homologuée :* LMC (palliative), polycythémie vraie.
Autres domaines d'application : autres maladies myéloprolifératives, conditionnement avant une greffe autologue/allogénique chez les patients atteints de leucémie ou de lymphome.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 0,5–8 (–12) mg/j p.o. ou 0,05–0,06 mg/kg de poids corporel/j p.o.
- Thérapie à haute dose : 4 mg/kg de poids corporel/j pendant 4 jours (*ATTN* : seulement dans les centres de greffe).
- Stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : une dose cumulative de plus de 500 mg entraîne un risque accru de fibrose pulmonaire.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de créatinine), bilan pulmonaire.

Capécitabine

Ch. : Analogue de la pyrimidine, antimétabolite



MA. :
- Inhibition de la synthétase de thymidylate par FdUMP et de la synthèse de la thymidine.
- Incorporation dans l'ARN, l'inhibition de la synthèse d'ARN par FUTP.
- Cycle cellulaire spécifique : Phase-S.

Pkin. :
- *Cinétique :* Demi-vie : t½ de 0,7–1,2 heures.
- *Métabolisme :* administration orale, absorption rapide et complète. Conversion intracellulaire du promédicament, par carboxylestérase hépatique, en 5'-déoxy-5-fluorocytidine (5'DFCR), ensuite métabolisme intracellulaire, par la thymidine phosphorylase, en 5-fluoro-uracile (5-FU), activation et phosphorylation intracellulaires (production de FdUMP, FUTP). Dégradation dans le foie et dans la muqueuse intestinale par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).
- *Excrétion :* élimination rénale de la substance non modifiée et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression, avec neutropénie, thrombopénie, anémie.
- *Cardiovasculaire :* œdème du membre inférieur, ischémie cardiaque (rare, peut se manifester avec une maladie coronaire préexistante), modifications de l'ECG.
- *Gastro-intestinaux :* diarrhée (40 %), nausée/vomissements légers (40 %), mucite, douleurs abdominales, stomatite, perte d'appétit.
- *Foie :* taux élevé de transaminases (réversible), hyper bilirubinémie.
- *Peau :* syndrome pied-main (érythrodysesthésie palmaire-plantaire, 50 %), dermatite (25 %), alopécie.
- *Système nerveux :* céphalées, paresthésies, dysgueusie, vertiges, insomnie, confusion (rare), ataxie.
- *Autres :* fatigue, perte d'appétit, fièvre, asthénie, léthargie, mucite, déshydratation.

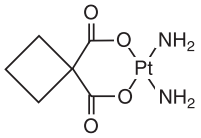
Ci. : Hypersensibilité au fluoro-uracile connue (carence en DPD)

Th. : *Indications homologuées :* cancer colorectal, cancer du sein.
Autres domaines d'application : tumeurs de la tête et du cou, cancer du pancréas.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 2000–2500 mg/m²/j p.o. les jours 1–14, toutes les 3 semaines. À prendre avec de l'eau en divisant la dose en 2 prises quotidiennes à 30 minutes d'un repas.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de créatinine).

Carboplatine (CBCDA)

Ch. : cis-Diamine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platine (II), dérivé du platine



MA. :
- Liaison covalente de l'ADN et d'une protéine, par intercalation d'ADN et rupture des brins.
- Cycle cellulaire spécifique : Phase G1/S.

Pkin. :
- *Cinétique :* passe dans le liquide céphalorachidien, demi-vie initiale t½ de 60–90 min, terminale t½ de 3–6 heures.
- *Métabolisme :* production intracellulaire de complexes de platine réactifs, excrétion rénale de la substance non modifiée (60 %) et des métabolites (40 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression, en particulier thrombopénie prolongée (limitant la dose), leucopénie et perturbations érythropoïétiques cumulatives.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/ vomissements, perte d'appétit, mucite.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases.
- *Rein :* néphrotoxicité (rare), perturbations électrolytiques (Na^+ ↓, K^+ ↓, Mg^{2+} ↓).
- *Peau :* l'alopécie (rare), l'érythème, le prurit.
- *Système nerveux :* neurotoxicité périphérique (rare, en particulier chez les patients de plus de 65 ans), troubles de l'audition (rare) ou neurite optique (rare).
- *Toxicité locale :* douleur au site d'injection.
- *Autre :* stérilité, fièvre, les frissons, les réactions allergiques (rare).

Ci. :
- Atteinte de la fonction rénale, déshydratation.
- Troubles de l'audition préexistants, infections aiguës.

Th. : *Indication homologuée :* cancer épithélial ovarien, cancer du col de l'utérus, cancer du poumon, tumeurs de la tête et du cou.
Autres domaines d'application : autres tumeurs solides, leucémie réfractaire, lymphome.

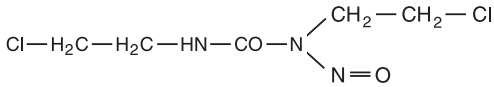
Dosage et Administration :
- Dose standard : 300–400 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1, toutes les 4 semaines ;
- Calcul de la dose pharmacologique : par calcul de la dose totale en mg selon l'aire sous la courbe (ASC) cible (« aire sous la courbe », aire sous la courbe concentration–temps en mg/ml × min) et selon la fonction rénale (TFG, taux de filtration glomérulaire en ml/min) :

$$\text{Dose} = \text{ASC} \times (\text{TFG} + 25)$$

- L'ASC cible pour le carboplatine est de 5–7 mg/ml/min pour les protocoles en monothérapie et de 4–6 mg/ml/min pour les protocoles en polychimiothérapie.
- Thérapie à haute dose : 500 mg/m²/j par voie i.v. les jours 1–3 (*ATTN :* seulement dans les centres de greffe).
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : ne pas administrer en combinaison avec des médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques (aminoglycosides, AINS, diurétiques de l'anse, etc.). Liquide de remplacement.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de créatinine).

Carmustine (BCNU)

Ch. : 1,3-bis(2-chloroéthyl)-1-nitroso-urée, agent alkylant bifonctionnel



MA. :
- Akylation de l'ADN et de l'ARN (position O^6 de la guanine), ruptures des brins d'ADN, *cross-linking* ;
- Non spécifique au cycle cellulaire (y compris la phase G0).

Pkin. :
- *Cinétique :* composé lipophilique, passe dans le liquide céphalorachidien, demi-vie initiale : t½ de 4–7 min, t½ terminale de 20–70 min.
- *Métabolisme :* dégradation hépatique spontanée en métabolites inactifs (isocyanate, diazohydroxide), excrétion rénale de la substance non modifiée et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression cumulative prolongée (limitant la dose), un taux de leucocytes et de thrombocytes le plus bas 3–5 semaines après administration.
- *Pulmonaire :* après administration répétée, pneumonie interstitielle, infiltrats pulmonaires et fibrose pulmonaire (toxicité cumulative).
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements pendant 8–24 heures, mucite, diarrhée ; rarement : œsophagite, ulcères, saignement gastro-intestinal.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, maladie occlusive des veines du foie (MVO) après thérapie à haute dose.
- *Rein :* Atteinte de la fonction rénale.
- *Peau :* alopécie, dermatite, érythème, hyperpigmentation.
- *Système nerveux :* neurotoxicité périphérique et centrale avec confusion, le syndrome cérébral organique psychotique, neurorétinite, neurite optique, l'ataxie.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : irritation veineuse, nécrose.
- *Autre :* stérilité.

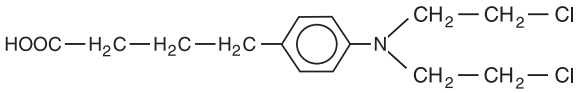
Ci. :
- Troubles préexistants de la fonction de la moelle osseuse, infections aiguës.
- Troubles hépatiques et rénaux graves.

Th. : *Indication homologuée :* tumeurs du SNC, métastases cérébrales, myélomes multiples, lymphomes, tumeurs gastro-intestinales.
Autres domaines d'application : cancer du sein, mélanomes.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 100 mg/m²/j par voie i.v. avec une protection contre la lumière, les jours 1–2, toutes les 6–8 semaines.
- Thérapie à haute dose : 300–600 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1 (*ATTN :* seulement dans les centres de greffe).
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7
- ATTN : à une myélotoxicité cumulative, retardée et prolongée. Risque accru de toxicité pulmonaire avec une dose cumulative totale de plus de 1000 mg/m². Toxicité accrue avec l'administration conjointe de métronidazole, de cimétidine ou de vérapamil.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de créatinine), bilan pulmonaire.

Chlorambucile

Ch. : acide 4-(4-[bis(2-chloroéthyl)amino]phényl)butanoïque, agent alkylant



MA. :
- Par alkylation de l'ADN et de l'ARN, rupture des brins d'ADN, *cross-linking* ;
- Non spécifique au cycle cellulaire (y compris la phase G0).

Pkin. :
- *Cinétique* : biodisponibilité orale de 60–100 % : t½ de 1,5–2,5 heures ;
- *Métabolisme :* dégradation hépatique en métabolites actifs (acide aminophénylacétique) et inactifs, excrétion rénale de la substance non modifiée (1 %) et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, neutropénie, thrombopénie avec une dose standard (voir ci-dessous) généralement modérée.
- *Pulmonaire* : fibrose pulmonaire (rare), en particulier avec une dose cumulative de plus de 2000 mg.
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements légers, perte d'appétit.
- *Foie* : élévation passagère du taux des transaminases, hépatotoxicité grave (très rare).
- *Peau* : érythème, urticaire, alopécie.
- *Système nerveux :* rarement, neurotoxicité périphérique/centrale.
- *Autre* : stérilité (en particulier avec des doses cumulatives de plus de 400mg) fièvre, cystite (rare).

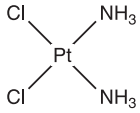
Ci. : Myélosuppression préexistante, infections aiguës

Th. : *Indication homologuée :* LLC, LNH, maladie de Hodgkin.
Autres domaines d'application : myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, cancer de l'ovaire, cancer du sein, tumeurs testiculaires, tumeurs trophoblastiques.

Dosage et Administration :
- Dose standard : administration orale, une fois par jour avec un aliment, plusieurs protocoles existent, par ex. :
  - 0,05–0,2 mg/kg de poids corporel/j p.o. pendant 3–6 semaines, ultérieurement une dose de maintenance de 2 mg absolu p.o. ;
  - 0,4 mg/kg de poids corporel/j p.o. le jour 1, toutes les 2–4 semaines ;
  - 18–30 mg/m^2/j p.o. le jour 1, toutes les 2 semaines ;
  - 16 mg/m^2/j p.o. les jours 1–5, toutes les 4 semaines.
- ATTN : une dose cumulative de plus de 2000 mg entraîne un risque accru de fibrose pulmonaire. Effets indésirables accrus avec une administration conjointe des dérivés de phénylbutazone ou de phénobarbital.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale.

Cisplatine (CDDP)

Ch. : cis-diamminedichloroplatine(II), dérivé de platine



MA. :
- Liaison covalentes entre les complexes de platine et l'ADN, l'ARN et les protéines, *cross-linking* ;
- Cycle cellulaire spécifique : phase G1/S.

Pkin. :
- *Cinétique :* demi-vie : t½ initiale de 25–50 min, t½ terminale de 60–90 heures.
- *Métabolisme :* formation de complexes de platine réactifs, excrétion rénale (90 %) de la substance non modifiée et des métabolites, excrétion biliaire (10 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression, leucopénie, thrombopénie, anémie.
- *Cardiovasculaire :* arythmies (rares), insuffisance cardiaque.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements graves (prolongés, plus de 24 heures), perte d'appétit, mucite, diarrhée, entérite.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases.
- *Rein :* modifications électrolytiques (Ca^{2+} ↓, Mg^{2+} ↓, K^+ ↓, Na^+ ↓), néphrotoxicité cumulative avec atteinte tubulaire rénal (limitant la dose), probablement provoquée par une hydratation inadéquate.
- *Peau :* alopécie, dermatite.
- *Système nerveux :* ototoxicité et neurotoxicité périphérique (limitant la dose, cumulatives, avec une dose totale de plus de 100–200 mg/m^2), dysgueusie, encéphalopathie locale (rare), perturbations visuelles, névrite optique, vertiges.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite, nécrose.
- *Autre :* stérilité, réactions allergiques (rare).

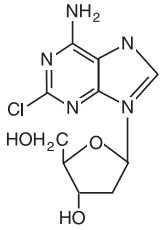
Ci. : Atteinte de la fonction rénale, déshydratation, troubles de l'audition, infections aiguës

Th. : *Indication homologuée :* tumeurs testiculaires, cancer de l'ovaire, cancer de la vessie.
Autres domaines d'application : tumeurs solides (régions de la tête et du cou, poumons, œsophage, col de l'utérus, endomètre, prostate, ostéosarcome, mélanome), LNH.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - dose faible : 15–20 mg/m^2/j par voie i.v. les jours 1–5, toutes les 3–4 semaines ;
  - dose moyenne : 50–75 mg/m^2/j par voie i.v. les jours 1 + 8, toutes les 3–4 semaines ;
  - dose forte : 80–120 mg/m^2/j par voie i.v. le jour 1, toutes les 3–4 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : ne pas administrer en combinaison avec les médicaments néphrotoxiques (aminoglycosides, AINS, diurétiques de l'anse, etc.). Liquide de remplacement, objectif : un volume urinaire de plus de 200 ml/h, avec remplacement électrolytique (K^+, Mg^{2+}) en cas de nécessité. Neurotoxicité et ototoxicité cumulatives (avec une dose totale de plus de 100–200 mg/m^2).
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, électrolytes, bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de créatinine), évaluations audiométrique et neurologique en cas de nécessité. Administration de liquide, 1000–2000 ml (avec KCl et $MgSO_4$), diurèse osmotique.

Cladribine (2-CDA)

Ch. : 2-Chloro-déoxyadénosine, analogue de purine, antimétabolite



MA. :
- Par inhibition de l'ADN polymérase β et de la ribonucléase réductase.
- Induction des ruptures des brins d'ADN, déplétion de la NAD et de l'ATP.
- Non spécifique au cycle cellulaire (y compris la phase G0).

Pkin. :
- *Cinétique :* passe dans le liquide céphalorachidien, demi-vie : t½ initiale de 35 min, t½ terminale de 7 heures.
- *Métabolisme :* formation intracellulaire du dérivé triphosphatique actif, 2-chlorodéoxy-ATP, par la déoxycytidine kinase.
- *Élimination :* excrétion rénale.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, avec neutropénie (30 %) et thrombopénie, lymphopénie (100 %).
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements légers (15 % des patients), diarrhée.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases.
- *Rein :* atteinte de la fonction rénale, en particulier avec un liquide de remplacement inadéquat.
- *Peau :* érythème (rare), voire épidermolyse toxique.
- *Système nerveux :* neurotoxicité périphérique ou centrale chez 15 % des patients.
- *Autres :* immunosuppression avec un déficit en cellules T (CD+ ↓↓, CD8+ ↓), infections, fièvre (60 %), lassitude (50 %), céphalées.

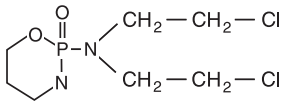
Ci. : Grave atteinte de la fonction rénale

Th. : *Indication homologuée :* leucémie à tricholeucocytes.
Autres domaines d'application : LNH, LLC, LMC, leucémie aiguë, mycosis fongoïdes.

Dosage et Administration :
- Dose standard : généralement administré pour un cycle seulement, pas de répétition. Plusieurs protocoles existent :
  - 0.1 mg/kg de poids corporel/j par voie c.i.v., les jours 1–7 (perfusions continues) ;
  - 0,14 mg/kg de poids corporel/j par voie i.v., les jours 1–5 (perfusion de 2 heures).
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de créatinine).

Cyclophosphamide

Ch. : 2-[Bis(2-chloroéthylamino)]-tétrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphine-2-oxyde
Oxazaphosphorine, agent alkylant



MA. :
- Alkylation de l'ADN et de l'ARN, rupture des brins d'ADN, *cross-linking* ; synthèse de l'ADN ↓ ;
- Cycle cellulaire spécifique : Phase S.

Pkin. :
- *Cinétique :* biodisponibilité orale de 90–100 %, demi-vie t½ terminale de 4–8 heures.
- *Métabolisme :* hydroxylation hépatique initiale par le système monooxygénase à cytochrome P450 microsomal, libération des métabolites actifs (moutarde phosphoramide) dans le plasma et dans les tissus, dégradation hépatique en métabolites inactifs. Excrétion rénale des métabolites actifs et inactifs, dialysables.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, leucopénie (nadir 8–14 jours après administration) et thrombopénie, anémie.
- *Cardiovasculaire :* chez 5–10 % des cas avec une thérapie à haute dose, myocardite/péricardite aiguë, insuffisance cardiaque, nécrose myocardique hémorragique.
- *Pulmonaire :* avec une thérapie à haute dose, fibrose pulmonaire (rare), pneumonie.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements (en particulier avec des doses de plus de 600 mg/m²/j), mucite, stomatite, perte d'appétit.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, cholestase (rare).
- *Foie/appareil génito-urinaire :* cystite hémorragique (limitant la dose), en particulier avec une thérapie à haute dose, fibrose de la vessie, atteinte de la fonction rénale.
- *Peau :* alopécie, érythème, hyperpigmentation, modification des ongles, dermatite.
- *Système nerveux* : avec une thérapie à haute dose : encéphalopathie aiguë.
- *Autre :* stérilité, immunosuppression, fièvre, réactions allergiques.

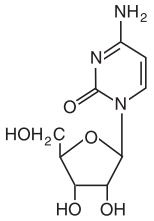
Ci. : Fonction hépatique ou rénale gravement atteinte, infections aiguës, cystite, obstruction du tractus urinaire.

Th. : *Indication homologuée :* lymphomes, myélome multiple, cancer de l'ovaire, cancer du sein.
Autres domaines d'application : leucémies, tumeurs solides, immunosuppression, maladies auto-immunes graves.

Dosage et Administration :
- Dose standard : administration par voie orale ou intraveineuse, plusieurs protocoles existent :
  - 50–200 mg/m²/j p.o. les jours 1–14 le matin, tous les 28 jours ;
  - 500–1000 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1 le matin, tous les 21 jours.
- Thérapie a haute dose : jusqu'à 16 000 mg/m²/j par voie i.v. (*ATTN :* seulement dans les centres d'hématologie/oncologie).
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : la prophylaxie de la cystite hémorrhagique commence par une dose de plus de 400 mg/m²/j : hyperdiurèse (volume d'urine de plus de 200ml/h), mesna. Action augmentée par les barbituriques (activation du cytochrome P450) et par la cimétidine.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de créatinine).

Cytarabine (Cytosine Arabinoside, Arabinosylcytosine, AraC)

Ch. : 4-Amino-1-β-D-ribofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone, analogue de déoxycytidine, antimétabolite



MA. :
- Incorporation dans l'ADN, inhibition des ADN polymérases, synthèse d'ADN ↓.
- Cycle cellulaire spécifique : Phase S.

Pkin. :
- *Cinétique :* demi-vie : t½ initiale de 12 min, t½ terminale de 2 heures, passe dans le liquide céphalorachidien.
- *Métabolisme :* phosphorylation intracellulaire afin d'activer l'ara-CMP et l'ara-CTP, dégradation hépatique en métabolites inactifs (ara-U, ara-UMP) par déamination, excrétion rénale des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant dose, leucopénie, thrombopénie, anémie.
- *Pulmonaire :* thérapies à haute doses entraîne une toxicité pulmonaire aiguë, œdème pulmonaire, SDRA (« syndrome de détresse respiratoire aiguë ») → unité de soins intensifs nécessaire.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements, mucite, diarrhée, perte d'appétit. rarement avec une thérapie à haute dose, pancréatite, ulcères, nécrose intestinale, œsophagite.
- *Foie :* élévation passagère du taux de transaminases, cholestase.
- *Peau :* alopécie, dermatite, érythème, exanthème, kératite.
- *Système nerveux :* neurotoxicité périphérique et centrale. Troubles cérébraux et cérébelleux, en particulier chez les vieux patients (plus de 60 ans) et avec la thérapie à haute dose. Avec administration intrathécale : arachnoïdite aiguë, leucoencéphalopathie.
- *Autre :* fièvre, myalgie, arthralgie, douleurs osseuses et musculaires, symptômes comme ceux de la grippe, conjonctivite.

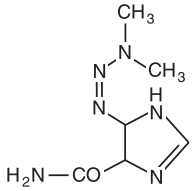
Ci. : Fonctions hépatique et rénale gravement atteintes, maladie préexistante du SNC

Th. : *Indication homologuée :* LAM, LAL, LMC dans une crise blastique, LNH.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - AraC à dose faible : 10–20 mg/m²/j par voie s.c. tous les jours, pendant 21 jours ;
  - AraC à dose moyenne : 100 mg/m² deux fois par jour par voie i.v. les jours 1–7 ou 200 mg/m²/j par voie c.i.v. les jours 1–7 ;
  - AraC à haute dose : 1000–3000 mg/m² deux fois par jour par voie i.v. les jours 1–6 (*ATTN :* dans les centres d'hématologie seulement), avec administration prophylactique de dexaméthasone par voie i.v. et en gouttes oculaires ;
  - par voie intrathécale (40–50 mg absolu) ou administration intramusculaire possible.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de créatinine), évaluation neurologique en cas de nécessité.

Dacarbazine (DTIC)

Ch. : 5-(3,3-Diméthyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide, dérivé de la tétrazine, agent alkylant



MA. :
- Méthylation de l'ADN et toxicité directe vis-à-vis de l'ADN, agent alkylant ;
- Non spécifique au cycle cellulaire (y compris la phase G0) ;
- Inhibition de la synthèse de purine, ARN et protéines.

Pkin. :
- *Cinétique :* demi-vie : t½ initiale de 20–80 min, t½ terminale de 3–5 heures.
- *Métabolisme :* activation hépatique (par oxydases microsomales) en MTIC (monoéthyl triazéno imidazole carboxamide), excrétion rénale de la substance non modifiée (40 %) et des métabolites (50 %), excrétion hépatobiliaire et pulmonaire mineure.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, leucopénie, thrombopénie.
- *Pulmonaire :* pneumonie (rare).
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements graves, perte d'appétit, mucite (rare), diarrhée.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, maladie occlusive des veines du foie (MVO, rare) nécrose hépatique.
- *Rein :* atteinte de la fonction rénale (rare).
- *Peau :* érythème, exanthème, photosensibilité, alopécie (rare).
- *Système nerveux :* rarement troubles du système nerveux central (céphalée, perturbations visuelles, confusion, léthargie, ictus), paresthésies.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : thrombophlébite locale, nécrose.
- *Autre :* rarement, symptômes comme ceux de la grippe (fièvre, frissons, myalgie), réactions allergiques, hypotension.

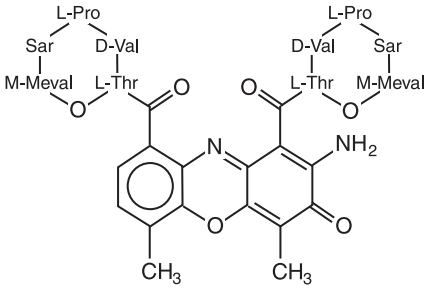
Ci. : Fonctions hépatique et rénale gravement atteintes.

Th. : *Indication homologuée :* mélanomes malins, maladie de Hodgkin.
Autres domaines d'application : sarcome des tissus mous, ostéosarcome, carcinome à cellules rénales.

Dosage et Administration :
- Dose standard : administration intraveineuse, avec une protection contre la lumière, plusieurs protocoles existent :
  - 150–250 mg/m²/j par voie i.v. les jours 1–5, toutes les 3–4 semaines ;
  - 375 mg/m²/j par voie i.v. les jours 1 + 15, toutes les 3–4 semaines ;
  - 750–850 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1, toutes les 4 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : les patients doivent éviter de s'exposer au soleil (photosensibilité). Une prophylaxie antiémétique est obligatoire.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de créatinine).

Dactinomycine (Actinomycine D)

Ch. : Antibiotique peptidique



MA. :
- Intercalation de l'ADN, inhibition de la synthèse de l'ARN et des protéines ;
- Inhibition de la topo-isomérase II.

Pkin. :
- *Cinétique :* forte fixation tissulaire, demi-vie : t½ terminale de 30–40 heures.
- *Métabolisme :* dégradation hépatique, excrétion rénale et biliaire de substance non modifiée (70 %) et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression prolongée (limitant la dose), neutropénie, thrombopénie, anémie.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements graves, mucite, ulcères gastro-intestinaux, diarrhée, perte d'appétit, dysphagie.
- *Foie :* hépatite (rare), Atteinte de la fonction hépatique, hépatomégalie, ascite.
- *Rein :* fonction rénale atteinte (rare).
- *Peau :* alopécie, acné, érythème, desquamation, hyperpigmentation, réaction tissulaire retardée sur un site précédemment irradié (réaction de rappel de rayonnement), rarement des réactions allergiques menant à une anaphylaxie.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite, nécrose.
- *Autres :* rarement, symptômes ressemblant à ceux de la grippe (fièvre, myalgie).

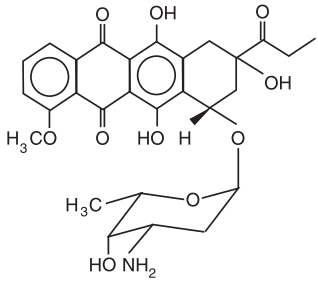
Ci. :
- Fonctions hépatique et rénale gravement atteintes.
- Infections aiguës (en particulier la varicelle, *Herpes zoster*).

Th. : *Indications homologuées :* tumeur de Wilms, sarcomes des tissus mous, cancer du testicule, choriocarcinome, cancer de l'utérus.
Autres domaines d'application : tumeurs trophoblastiques, LAM, ostéosarcomes, mélanomes, cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - 0,25–0,6 mg/m²/j par voie i.v. les jours 1–5, toutes les 3–5 semaines ;
  - 1,0–2,0 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1, toutes les 3–5 semaines ;
  - 35–50 µg/kg par perfusion de membre isolé.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine).

Daunorubicine (DNR, Rubidomycine), Daunorubicine encapsulée en liposome (liposomale)

Ch. : Anthracycline, antibiotique glycosidique antinéoplasique



MA. :
- Intercalation de l'ADN, induction de cassure des brins d'ADN, production de radicaux libres oxygénés, inhibition de la topo-isomérase II ;
- Cycle cellulaire spécifique : phases S/G2.

Pkin. :
- *Cinétique :* demi-vie : t½ terminale de 15–48 heures.
- *Métabolisme :* dégradation hépatique donnant des métabolites actifs (daunorubicinol) et inactifs, formation d'aglycon, excrétion biliaire (50 %) et rénale (moins de 20 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression (limitant la dose), leucopénie, thrombopénie.
- *Cardiovasculaires :* cardiotoxicité aiguë et chronique (limitant la dose).
  - *Aiguë :* changements de l'ECG, arythmies, ischémie, infarctus.
  - *Chronique :* cardiomyopathie congestive avec une baisse dans la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).
  - *Facteurs de risque :* troubles cardiaques préexistants, sujets de moins de 15 ans ou de plus de 60 ans, injection rapide de bolus, irradiation(radiothérapie) médiastinale, dose totale > 500–600 mg/m^2 ; la daunorubicine encapsulée en liposome(liposomale) démontre une toxicité réduite.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, mucite, stomatite, diarrhée (rare).
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases.
- *Peau :* exanthème, urticaire, alopécie, réaction tissulaire retardée sur un site précédemment irradié (« réaction de rappel de rayonnement »), modifications des ongles, hyperpigmentation (rare).
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : provoque une nécrose grave.
- *Autres :* stérilité, neuropathie périphérique (rare), coloration des urines en rouge.

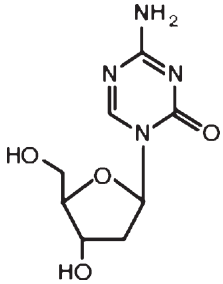
Ci. :
- Maladie cardiaque (arythmies, infarctus du myocarde, maladie coronaire, insuffisance cardiaque) ;
- Fonction hépatique sévèrement atteinte, infections aiguës.

Th. : *Indications homologuées :* LAL, LAM (daunorubicine), sarcome de Kaposi associé au Sida (daunorubicine encapsulée en liposome).
Autres domaines d'application : LNH, LMC, neuroblastome.

Dosage et Administration :
- *Daunorubicine* : 45–60 mg/m^2/j par voie i.v. les jours 1–3, toutes les 4 semaines.
- *Daunorubicine encapsulée en liposome* : 40 mg/m^2/j par voie i.v. toutes les 2 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7
- ATTN : la dose cumulative seuil de daunorubicine est de 500–600 mg/m^2.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine), évaluation cardiaque, échocardiogramme/ventriculographie isotopique.

Décitabine(5-aza-2'-déoxycytidine)

Ch. : 4-Amino-1-(2-déoxy-β-D-érythro-pentofuranosyle)-1,3,5-triazine-2(1H)-one, analogue nucléosidique pyrimidinique



MA. :
- Inhibition de la méthyltransférase de l'ADN après incorporation dans l'ADN ;
- Provoque la déméthylation et l'hypométhylation de l'ADN, potentiellement par des changements fonctionnels des gènes qui régulent la différentiation, la prolifération et l'apoptose.

Pkin. :
- *Cinétique :* demi-vie terminale t½ de 0,5 ± 0,3 heure.
- *Élimination :* désamination par la cytidine désaminase (foie, granulocytes, épithélium intestinal).

ES. :
- *Moelle osseuse* : anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie.
- *Respiratoires :* toux, dyspnée, infections des voies respiratoires, pharyngite.
- *Cardiovasculaires :* tachycardie, fibrillation atriale (rare), insuffisance cardiaque (rare), infarctus du myocarde (rare).
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements, diarrhée, constipation, anorexie, douleurs abdominales.
- *Foie/pancréas :* élévation passagère des taux des enzymes hépatiques, bilirubine ↑.
- *Rein :* dysurie (rare), Atteinte de la fonction hépatique, hypokaliémie, hypomagnésémie.
- *Peau :* érythème, éruption cutanée, ecchymose, prurit, alopécie.
- *Système nerveux :* céphalées, étourdissement, confusion, anxiété, dépression, léthargie, insomnie.
- *Autres :* fièvre, infections, fatigue, asthénie, rigors, arthralgie, dorsalgies, œdème, hyperglycémie.

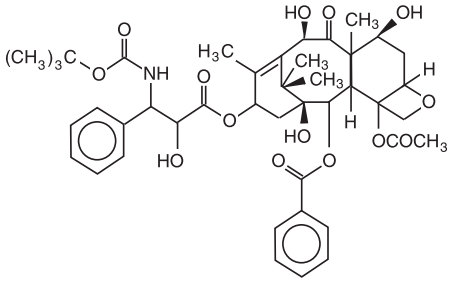
Ci. :
- Hypersensibilité à la décitabine connue.
- Infection active incontrôlée.

Th. : *Indications homologuées :* SMD (intermédiaire-1, intermédiaire-2, les groupes IPSS à risques élevés)
Autres domaines d'application : LAM, LMC, drépanocytose.

Dosage et Administration :
- 15 mg/m²/j par voie i.v. sur 3 heures toutes les 8 heures pendant 3 jours, à répéter toutes les 6 semaines pour un minimum de 4 cycles.
- ATTN : La décitabine peut avoir un effet embryotoxique, tétratogène et mutagène chez l'homme. Les précautions appropriées doivent être prises afin de prévenir une grossesse ou une paternité. Un monitorage de l'hémogramme, des enzymes hépatiques et de la fonction hépatique est recommandé.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale, électrolytes.

Docétaxel

Ch. : Un dérivé de taxane, alcaloïde végétal, inhibiteur de la mitose



MA. :
- Stabilisation des polymères de tubuline, inhibition de la formation des fibres fusiformes, arrêt de la mitose.
- Cycle cellulaire spécifique : phase M.

Pkin. :
- *Cinétique :* forte fixation protéinique, demi-vie : t½ terminale de 10–19 heures.
- *Métabolisme :* dégradation hépatique, hydroxylation cytochrome P450-dépendante, excrétion biliaire (plus de 80–90 %), excrétion rénale (moins de 10–20 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, neutropénie, thrombopénie, anémie.
- *Cardiovasculaires :* arythmies (rare), symptômes d'ischémie.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements, mucite, diarrhée, constipation.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, atteinte hépatique (rare).
- *Peau :* alopécie, dermatoxicité (50–75 %) : érythème, exanthème, prurit, dysesthésie, modifications des ongles, épidermolyse (rare).
- *Système nerveux :* neurotoxicité périphérique (40–70 %) avec des paresthésies et des perturbations motrices, iléus paralytique (rare), rarement des troubles du système nerveux central (asthénie, perturbations visuelles, ictus).
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite, nécrose.
- *Autres :* réactions hypersensibles (bouffée congestive, urticaire, myalgie passagère, hypotension (rare), bronchospasme, angiœdème) ; fatigue, niveau de performance réduit, perte d'appétit, rétention liquidienne (perméabilité capillaire accrue) avec gain de poids, œdème , hypotension, épanchement pleural, ascite (en particulier avec une dose cumulative > 400 mg/m^2).

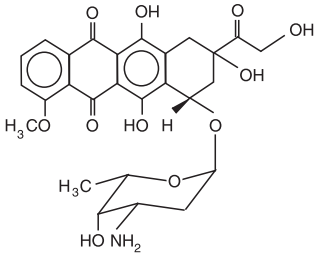
Ci. : Fonction hépatique gravement atteinte, maladie cardiaque préexistante.

Th. : *Indications homologuées :* cancer du poumon, cancer du sein.
Autres domaines d'application : cancer de l'ovaire, tumeurs gastro-intestinales, cancer de la vessie, cancer de la prostate, tumeurs de la tête et du cou, sarcomes.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 60–100 mg/m^2/j par voie i.v. le jour 1, toutes les 3 semaines ou 35 mg/m^2/j par semaine pendant 6 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7
- ATTN : rétention liquidienne avec une dose cumulative > 400 mg/m^2.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, électrolytes, bilan des fonctions hépatique et rénale, évaluation cardiaque. Une prémédication par dexaméthasone ; bloquants H1, bloquants H2 et diurétiques peuvent être utilisés en cas de nécessité.

Doxorubicine (DXR, Adriamycine, ADR), Doxorubicine encapsulée en liposome

Ch. : Anthracycline, hydroxydaunorubicine, antibiotique glycosidique antinéoplasique



MA. :
- Intercalation de l'ADN, induction de cassure des brins d'ADN, production de radicaux libres oxygénés, inhibition de la topo-isomérase II ;
- Cycle cellulaire spécifique : phases S/G2.

Pkin. :
- *Cinétique :* 70 % de fixation aux protéines plasmatiques, demi-vie : schéma triphasique, t½ terminale de 21–90 heures.
- *Métabolisme :* dégradation hépatique donnant des métabolites actifs (doxorubicinol) et inactifs, formation d'aglycon. Excrétion biliaire (50 %) et rénale (moins de 10 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression (limitant la dose), leucopénie, thrombopénie.
- *Cardiovasculaires :* cardiotoxicité (limitant la dose).
  - *Cardiotoxicité aiguë* : modifications de l'ECG, arythmies, ischémie, infarctus ;
  - *Cardiotoxicité chronique* : cardiomyopathie congestive avec une baisse de la FEVG ;
  - *Facteurs de risque* : troubles cardiaques préexistants, sujets de moins de 15 ou > 60 ans, injection rapide de bolus, irradiation médiastinale, dose totale de 400–550 mg/m^2.
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements, mucite, stomatite, diarrhée (rare).
- *Peau :* exanthème, urticaire, alopécie, réaction tissulaire retardée sur un site précédemment irradié (« réaction de rappel de rayonnement »), modifications des ongles, hyperpigmentation (rare) ; érythrodysesthésie réversible avec la doxorubicine encapsulée en liposome.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : provoque une nécrose grave.
- *Autres :* fièvre, réactions allergiques, urines de couleur rouge.

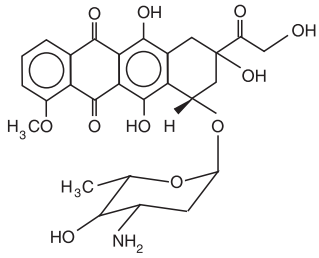
Ci. :
- Maladie cardiaque (arythmies, infarctus du myocarde, maladie coronaire, insuffisance cardiaque) ;
- Fonction hépatique sévèrement atteinte, infections aiguës.

Th. : *Indications homologuées :* tumeurs solides (par ex. cancer du poumon à petite cellules, cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer de l'endomètre, cancer de la vessie, cancer thyroïdien, sarcomes, tumeur de Wilm, lymphomes malins (par ex. maladie de Hodgkin, myélome multiple, LNH), LAM, LAL.

Dosage et Administration :
- Doxorubicine : 45–75 mg/m^2/j tous les 21–28 jours, 10–20 mg/m^2/j par voie i.v. par semaine. Thérapie à haute dose : 90–150 mg/m^2/j (*ATTN* : seulement dans les centres de greffe).
- Doxorubicine encapsulée en liposome : 20–50 mg/m^2/j par voie i.v. toutes les 3–4 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : la dose cumulative seuil de doxorubicine est de 400–550 mg/m^2.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine). Évaluation cardiaque par échocardiographie ou ventriculographie isotopique.

Épirubicine (EPI)

Ch. : Anthracycline, antibiotique glycosidique antinéoplasique



MA. :
- Intercalation de l'ADN, induction de cassure des brins d'ADN, production de radicaux libres oxygénés, inhibition de la topo-isomérase II ;
- Cycle cellulaire spécifique : phases S/G2.

Pkin. :
- *Cinétique :* demi-vie : schéma triphasique, t½ terminale de 18–45 heures.
- *Métabolisme :* dégradation hépatique, glucuronidation, excrétion biliaire (50 %) et rénale (moins de 10 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression (limitant la dose), leucopénie, thrombopénie.
- *Cardiovasculaires :* moins cardiotoxique que la daunorubicine ou la doxorubicine :
  - *Cardiotoxicité aiguë :* modifications de l'ECG, arythmies, ischémie, infarctus ;
  - *Cardiotoxicité chronique :* cardiomyopathie congestive avec une baisse de la FEVG ;
  - *Facteurs de risque :* troubles cardiaques préexistants, sujets de moins de 15 ou de plus de 60 ans, injection rapide de bolus, irradiation médiastinale, dose cumulative > 900–1000 mg/m^2.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements, mucite, stomatite, diarrhée (rare).
- *Peau* : exanthème, urticaire, réaction tissulaire retardée sur un site précédemment irradié (« réaction de rappel de rayonnement »), modifications des ongles, hyperpigmentation (rare). Alopécie modérée.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : provoque une nécrose grave.
- *Autres :* stérilité, réactions allergiques, urines de couleur rouge.

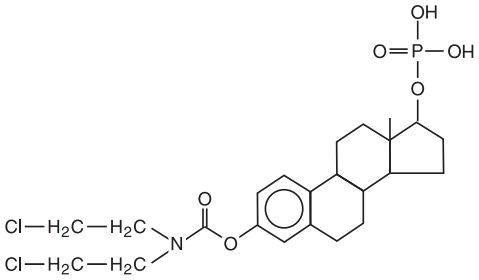
Ci. :
- Maladie cardiaque (arythmies, infarctus du myocarde, maladie coronaire, insuffisance cardiaque) ;
- Fonction hépatique gravement atteinte.

Th. : *Indications homologuées :* tumeurs solides : (cancer du poumon, cancer du sein, cancer de l'ovaire, tumeurs gastro-intestinales, cancer de la prostate, sarcome des tissus mous), lymphomes.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 40–100 mg/m^2/j par voie i.v. toutes les 3–4 semaines ou 15–30 mg/m^2/j par voie i.v. toutes les semaines.
- Thérapie à haute dose : 120–180 mg/m^2/j (*ATTN* : seulement dans les centres de greffe).
- Administration locale : instillation intravésicale en cas de cancer de la vessie.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7
- ATTN : la dose cumulative seuil est de 900–1000 mg/m^2.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine). Évaluation cardiaque par échocardiographie ou ventriculographie isotopique.

Phosphate d'estramustine

Ch. : Estra-1,3,5(10)-triène-3,17-diol(17béta)-, 3-[bis(2-chloroethyl)carbamate]
Molécule combinée avec l'œstradiol et les fragments alkylants



MA. :
- Effet estrogénomimétique (estrogen-like), effet antigonadotrope ;
- Agents alkylants : alkylation de l'ADN et de l'ARN, cassure des brins de l'ADN, *cross-linking* ;
- Interaction avec la tubuline, interférence avec la formation de microtubules, arrêt de la mitose.

Pkin. :
- *Cinétique :* biodisponibilité orale de 75 %, l'absorption est inhibée par des boissons/aliments riches en calcium (lait, etc.). Demi-vie : t½ initiale de 90 min, t½ terminale de 20–24 heures.
- *Métabolisme :* déphosphorylation, clivage des liaisons carbamidiques avec libération de fragments d'estrogène et d'agent alkylant bifonctionnel, excrétion hépatique et rénale des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression modérée (rare).
- *Cardiovasculaires :* troubles cardiovasculaires chez 10–25 % des patients : phlébite, thromboembolisme, symptômes d'angine de poitrine, ischémie, insuffisance cardiaque, œdème.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements, perte d'appétit, diarrhée (rare).
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, cholestase (rare).
- *Peau :* érythème, irritation cutanée, prurit, alopécie.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite locale.
- *Autres :* gynécomastie (50 % des patients, l'irradiation prophylactique du sein est possible avant la chimiothérapie). Perte de libido, impuissance (20–50 %), paresthésies au niveau du périnée ou dans la région de la prostate. Réactions allergiques.

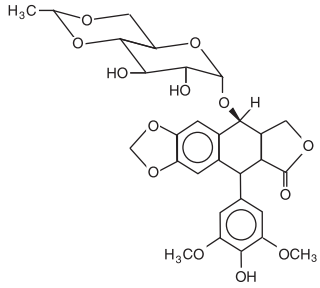
Ci. :
- Thrombophilie, thromboembolisme, maladie cardiovasculaire ;
- Atteinte de la fonction hépatique, ulcères gastro-intestinaux, *Herpes zoster.*

Th. : *Indications homologuées* : cancer de la prostate.

Dosage et Administration :
- *Administration intraveineuse :* 350–450 mg/j par voie i.v. quotidiennement pendant 5–10 jours
- *Administration orale :* 3 × 280 mg/j pendant 28 jours. En cas de réponse, continuer le traitement par 2 × 280 mg/j.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : absorption réduite en cas de prise d'aliments ou de boissons contenant du calcium (lait, eau contenant du calcium, etc.).
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale, évaluation cardiaque.

Étoposide (VP-16), Étoposide phosphate

Ch. : 4'-Déméthylépipodophyllotoxine 9-(4,6-0-éthylidène-béta-D-glucopyranoside)
dérivé d'épipodophyllotoxine, alcaloïde végétal, inhibiteur de la topo-isomérase II. L'étoposide phosphate est un ester phosphatique de l'étoposide, alcaloïde végétal, il est soluble dans l'eau.



MA. :
- Inhibition de la topo-isomérase II → arrêt de la mitose → cassure des brins de l'ADN ;
- Spécificité du cycle cellulaire : phases G2/S/M.

Pkin. :
- *Cinétique* : biodisponibilité orale de 30–70 %, demi-vie : t½ terminale de 4–14 heures. L'étoposide phosphate est phosphorylé en étoposide qui a un t½ de 7 minutes.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique, excrétion rénale et biliaire de substance non modifiée et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression (limitant la dose), neutropénie, thrombopénie.
- *Cardiovasculaires* : arythmies (rare), hypotension après administration intraveineuse, ischémie.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements (principalement après une administration orale), mucite, dysphagie, diarrhée, constipation, perte d'appétit.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases.
- *Peau :* alopécie modérée, érythème (rare), hyperpigmentation, prurit.
- *Système nerveux :* rarement une neuropathie périphérique ou des troubles du système nerveux central.
- *Autres :* stérilité, réactions allergiques (fièvre, frissons, bronchospasme, réactions cutanées), anaphylaxie.

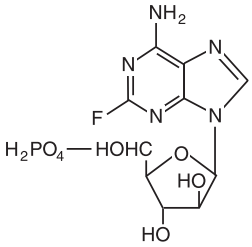
Ci. :
- Fonctions hépatique et rénale gravement atteintes, troubles neurologiques.
- Maladie cardiaque préexistante (en particulier l'angine de poitrine/maladie coronarienne).

Th. : *Indications homologuées :* cancer du poumon, cancer du testicule, cancer de l'ovaire, choriocarcinome, maladie de Hodgkin, LNH, LAM.
Autres domaines d'application : tumeurs gastro-intestinales, sarcomes, cancer du sein.

Dosage et Administration :
- *Étoposide :* 50 mg/m²/j p.o. les jours 1–21, ou 50–120 mg/m²/j par voie i.v. les jours 1–5, toutes les 3–4 semaines.
- Thérapie à haute dose : 500 mg/m²/j par voie i.v. les jours 1–3 (*ATTN :* seulement dans les centres de greffe).
- *Étoposide phosphate :* 100 mg d'étoposide est équivalent à 113,6 mg d'étoposide phosphate.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : les inhibiteurs calciques peuvent accroître la toxicité de l'étoposide.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine).

Fludarabine (2-Fluoro-ara-AMP, Fludarabine Phosphate)

Ch. : 9-β-D-Arabinosyl-2-fluoroadenine, analogue de purine, antimétabolite



MA. : Incorporation dans l'ADN et l'ARN, inhibition de la polymérase α de l'ADN, de la ribonucléotide réductase, de l'ADN primase et ligase.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie : t½ initiale de 0,6–2 heures, t½ terminale de 7–20 heures.
- *Métabolisme* : déphosphorylation dans le plasma, rephosphorylation intracellulaire par la déoxycytidine kinase, formation du dérivé actif triphosphate F-Ara-ATP, excrétion rénale.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, leucopénie, thrombopénie, anémie.
- *Cardiovasculaires :* cardiotoxicité aiguë avec arythmies (rare), hypotension.
- *Pulmonaires :* toxicité pulmonaire aiguë (rare), dyspnée, infiltrats interstitiels.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements (rare), mucite, perte d'appétit, diarrhée.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, cholestase (rare).
- *Peau :* alopécie modérée (rare), érythème (rare), dermatite.
- *Système nerveux :* neuropathie périphérique avec paresthésies (15 % des patients), trouble du système nerveux centrale avec somnolence, asthénie, confusion, toxicité retardée du SNC avec des doses fortes, démyélination, perturbations visuelles, ictus, coma.
- *Autres :* immunosupression avec un déficit en cellules T (CD4+ ↓↓, CD8+ ↓) et augmentation de l'incidence des infections opportunistes. Fièvre, myalgie. Des cas isolés du syndrome de lyse tumorale (▶Chap. 9.6).

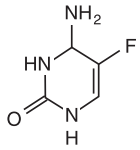
Ci. : Grave atteinte de la fonction rénale.

Th. : *Indications homologuée :* LLC-B
Autres domaines d'application : autre LNH de bas grade, faiblement maligne, lymphomes cutanés à cellules T, maladie de Hodgkin.
Chimiothérapie intensive avant greffe de cellules souches.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 20–30 mg/m²/j par voie i.v. les jours 1–5, à répéter toutes les 3–4 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine), neuropathie préexistante à être exclue.

Fluoro-uracile (5-FU)

Ch. : 5-Fluoro-2,4(1H, 3H)-pyrimidinedione, analogue de la pyrimidine, antimétabolite



MA. :
- Inhibition de la thymidylate synthétase par le FdUMP → synthèse de la thymidine ↓, incorporé dans l'ARN, inhibition de la synthèse de l'ARN par le FUTP.
- Cycle cellulaire spécifique : Phase S.

Pkin. :
- *Cinétique :* passe dans le liquide céphalorachidien, demi-vie : t½ initiale de 8–14 min, t½ terminale de 5 heures.
- *Métabolisme :* activation et phosphorylation intracellulaire (formation de FdUMP, FUTP, etc.). Dégradation dans le foie et dans la muqueuse intestinale par la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD). Élimination métabolique (90 %), excrétion rénale (10 %) .

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, principalement avec l'administration de bolus, leucopénie, thrombopénie, anémie.
- *Cardiovasculaires :* cardiotoxicité aiguë avec arythmies (rare), angine de poitrine, ischémie allant jusqu'à un infarctus du myocarde chez des cas isolés.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements, perte d'appétit, mucite grave/diarrhée dans certains cas (toxicité retardée), limitant la dose, en particulier après une perfusion continue.
- *Peau :* conjonctivite, larmoiement ↑, dermatite, érythème, érythrodysesthésie palmo-plantaire, hyperpigmentation, alopécie modérée.
- *Système nerveux :* rarement des troubles du système nerveux central (somnolence, confusion), troubles cérébelleux réversibles (ataxie, vertigo, lassitude, altérations de la parole).
- Autres : réactions allergiques, thrombophlébite, fièvre.

Ci. :
- Fonction hépatique gravement atteinte, stomatite/diarrhée préexistante.
- Déficit en DPD.

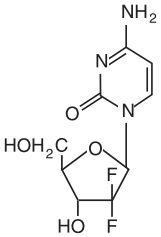
Th. : *Indications homologuées :* tumeurs gastro-intestinales, cancer du sein.
Autres domaines d'application : cancer de l'ovaire, cancer du col de l'utérus, cancer de la prostate, cancer de la vessie, tumeurs de la tête et du cou. Application locale : kératoses solaires, maladie de Bowen, épithélioma basocellulaire.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - 400–1000 mg/m²/j par voie i.v. les jours 1–5, toutes les 2–4 semaines ;
  - 600–1000 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1, tous les 7–14 jours ;
  - perfusion continue à 2600 mg/m²/semaine par voie i.v.c. ;
  - administration intra-artérielle en chimiothérapie régionale (par ex. perfusion hépatique).
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine).

Acide folinique (folinate de calcium) :
- l'acide folinique augmente l'effet toxique de 5-FU ;
- thérapie combinée 5-FU + acide folinique : toujours administrer l'acide folinique avant le 5-FTU.

Gemcitabine (DFDC)

Ch. : 2',2'-Difluorodéoxycytidine, analogue de pyrimidine, antimétabolite



MA. :
- Inhibition de la ribonucléotide réductase, inhibition de la déoxycytidine désaminase, incorporée dans l'ADN par l'ADN polymérase, induction de cassure des brins de l'ADN.
- Cycle cellulaire spécifique : phases G1/S.

Pkin. :
- *Cinétique :* fixation faible aux protéines plasmatiques, demi-vie : t½ initiale de 8 min, t½ terminale de 14 heures.
- *Métabolisme :* activation intracellulaire par phosphorylation. Désamination dans le plasma. Métabolisée en métabolite 2'-déoxydifluoro-uridine cytostatiquement inactif dans le foie, le rein et d'autres tissus. Excrétion rénale (10 %) et métabolique (90 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélotoxicité prononcée (limitant la dose) avec neutropénie chez 25 % des patients, thrombopénie (rare) chez 25 % des patients, anémie.
- *Pulmonaires :* œdème pulmonaire (rare).
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements (15 %), diarrhée (rare), mucite (rare).
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases.
- *Rein :* protéinurie/hématurie modérée, syndrome hémolytique et urémique (rare).
- *Peau :* érythème, prurit, alopécie (rare), œdème.
- *Autres :* œdème périphérique, symptômes ressemblant à ceux de la grippe (peuvent être traités avec du paracétamol) ; réactions à la perfusion dans de rares cas (bouffée congestive, dyspnée, œdème facial, céphalées, hypotension).

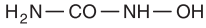
Ci. : Fonctions hépatique et rénale gravement atteintes.

Th. : *Indications homologuées :* cancer du poumon non à petite cellules, cancer du sein, cancer du pancréas, cancer de la vessie, cancer de l'ovaire, lymphome.
Autres domaines d'application : tumeurs du testicule.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 1000 mg/m^2/j par voie i.v. les jours 1, 8, 15, à répéter le jour 29.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale.

Hydroxyurée (Hydroxycarbamide)

Ch. : Hydroxycarbamide, antimétabolite



MA. :
- Inhibition de la ribonucléotide réductase, inhibition de la synthèse de l'ADN ;
- Cycle cellulaire spécifique : Phase S.

Pkin. :
- *Cinétique :* biodisponibilité orale de 80–90 %, passe dans le liquide céphalorachidien, demi-vie : t½ de 2–5 heures.
- *Métabolisme :* inactivation hépatique rapide, excrétion principalement rénale de substance non modifiée (50 %) et des métabolites inactifs (50 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose avec leucopénie, thrombopénie, anémie, mégalobastose dans la moelle osseuse.
- *Pulmonaires :* toxicité pulmonaire aiguë avec infiltration pulmonaire diffuse (rare), œdème pulmonaire.
- *Gastro-intestinaux :* nausées modérées, vomissements, perte d'appétit. mucite, diarrhée, constipation dans de rares cas.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, cholestase (rare).
- *Rein :* troubles de la fonction rénale (rare) avec protéinurie, hyperuricémie.
- *Peau :* exanthème, érythème (en particulier au visage et au cou), hyperpigmentation (rare), modifications des ongles, alopécie, réaction tissulaire retardée sur un site précédemment irradié (« réaction de rappel de rayonnement »).
- *Système nerveux :* neurotoxicité périphérique/centrale (rare).
- *Autres :* symptômes ressemblant à ceux de la grippe (rare), fièvre.

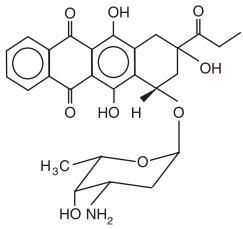
Ci. : Fonctions hépatique et rénale gravement atteintes.

Th. : *Indications homologuées :* LMC.
Autres domaines d'application : syndromes myéloprolifératifs, cancer du col de l'utérus, cancer de la prostate.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 500–1000 mg/m²/j (ou 15–30 mg/kg de poids corporel/jour) quotidiennement p.o. ; en cas de thérapie à long terme, la dose est ajustée selon le décompte leucocytaire.
- Avec les tumeurs solides : 2000–3000 mg/m²/j (ou 60–80 mg/kg de poids corporel/j) tous les 3 jours.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine).

Idarubicine (IDA)

Ch. : 4-Déméthoxydaunorubicine, anthracycline, glycoside antinéoplasique antibiotique



MA. :
- Intercalation de l'ADN, induction de cassure des brins d'ADN, production de radicaux libres oxygénés, inhibition de la topo-isomérase II ;
- Cycle cellulaire spécifique : phases S/G2.

Pkin. :
- *Cinétique :* biodisponibilité orale de 30–35 %, passe dans le liquide céphalorachidien, demi-vie : schéma triphasique, t½ terminale de 6–25 heures.
- *Métabolisme :* dégradation hépatique, métabolites actifs (idarubicinol) et inactifs, formation d'aglycon, excrétion biliaire (50 %) et rénale (10 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression (limitant la dose), leucopénie et thrombopénie.
- *Cardiovasculaires :* moins cardiotoxique que les autres anthracyclines :
  - *Cardiotoxicité aiguë :* modifications de l'ECG, arythmies, ischémie, infarctus ;
  - *Cardiotoxicité chronique :* cardiomyopathie congestive (rare) ;
  - *Facteurs de risque :* troubles cardiaques préexistants, sujets de moins de 15 ou de plus de 60 ans, injection rapide de bolus, irradiation médiastinale, dose cumulative > 150–290 mg/m^2.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements (80 %), mucite, stomatite, diarrhée (rare).
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases.
- *Peau :* dermatite, exanthème, urticaire, alopécie, réaction tissulaire retardée sur un site précédemment irradié (« réaction de rappel de rayonnement »), érythrodysesthésie palmo-plantaire (rare).
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : provoque une nécrose grave.
- *Autres :* stérilité, fièvre, réactions allergiques, urines de couleur rouge.

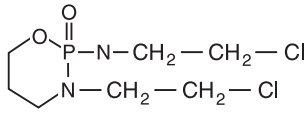
Ci. :
- Troubles cardiaques graves (arythmies, infarctus du myocarde, maladie coronaire, insuffisance cardiaque, etc.).
- Fonctions hépatique et rénale sévèrement atteintes, infections aiguës.

Th. : *Indications homologuées :* LAM, LAL.
Autres domaines d'application : cancer du sein, LMC en cas de crise blastique.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 10–12 mg/m^2 par voie i.v. ou 35–50 mg/m^2 p.o. les jours 1–3, toutes les 3–4 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : la dose cumulative seuil est de 150–290 mg/m^2.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale. Évaluation cardiaque, échocardiogramme ou ventriculographie isotopique en présence de facteurs de risque.

Ifosfamide

Ch. : N,3-Bis(2-chloroéthyl)tétrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine-2-amine 2-oxyde
Oxazaphosphorine, agent alkylant bifonctionel



MA. :
- Alkylation de l'ADN et de l'ARN, cassure des brins de l'ADN, intercalation de l'ADN ; synthèse de l'ADN ↓ ;
- Cycle cellulaire spécifique : Phase S.

Pkin. :
- *Cinétique :* demi-vie : t½ terminale de 5–6 heures.
- *Métabolisme :* lente hydroxylation hépatique par la cytochrome P450 oxydase microsomiale, libération de métabolites actifs (moutarde isophosphoramide) dans le plasma et dans les tissus, dégradation hépatique donnant des métabolites actifs, excrétion rénale de substance non modifiée (15–55 %) et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression (limitant la dose), leucopénie et thrombopénie.
- *Gastro-intestinaux :* nausées aiguës et retardées (50 %), vomissements, mucite, perte d'appétit.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, cholestase (rare).
- *Génito-urinaire :* cystite hémorragique, fonction rénale atteinte.
- *Peau :* alopécie (80 %), érythème (rare), urticaire (rare), modifications des ongles, hyperpigmentation dermatite.
- *Système nerveux :* encéphalopathie aiguë et neurotoxicité cérébelleuse en particulier en présence de fonction rénale atteinte ou d'acidose : confusion, psychose, ataxie, ictus, somnolence, coma (prophylaxie : carbonate de sodium, traitement : chlorure de méthylthionimium).
- *Autres* : stérilité, fièvre.

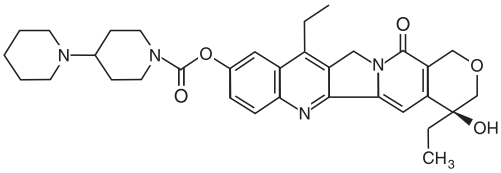
Ci. :
- Fonctions hépatique et rénale sévèrement atteintes, infections aiguës.
- Cystite, obstruction du tractus urinaire.

Th. : *Indications homologuées* : cancer du testicule, cancer du poumon, cancer de l'ovaire, cancer du col de l'utérus, cancer du pancréas, sarcomes des tissus mous, lymphomes.
Autres domaines d'application : cancer du sein, ostéosarcome.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - 1200–2400 mg/m²/j par voie i.v. les matins, pendant 3–5 jours ;
  - 4000–8000 mg/m²/j par voie i.v.c. pendant 24 heures.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : prophylaxie de la cystite hémorragique : hyperdiurèse (objectif : volume urinaire > 200 ml/h), administration de mesna. Les effets sont augmentés par les barbituriques (activation du cytochrome P450) et par la cimétidine.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine) ; alcalinisation.

Irinotécan (CPT-11)

Ch. : Analogue de camptothécine, inhibiteur de la topo-isomérase



MA. :
- Inhibition de la topo-isomérase I, religation de l'ADN ↓↓, → cassure des brins de l'ADN et intercalation de l'ADN ;
- Cycle cellulaire spécifique : phases G2/M.

Pkin. :
- *Cinétique :* distribution ubiquitaire, passe dans le liquide céphalorachidien, accumulation liquidienne dans le troisième espace (épanchement pleural, ascite), demi-vie : t½ de 4–13 heures.
- *Métabolisme :* activation intracellulaire par carboxylestérase donnant le métabolite actif SN-38 (7-éthyl-10-hydroxy-camptothécine), dégradation hépatique donnant des métabolites inactifs, excrétion biliaire et rénale des métabolites actifs et inactifs.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, neutropénie, éosinophilie, thrombopénie, anémie.
- *Cardiovasculaires :* événements thromboemboliques (rare).
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, perte d'appétit, diarrhée avec mucite retardée et grave dans certains cas (5–10 jours après administration) chez 10–20 % des patients.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases.
- *Rein :* diminution réversible de la fonction rénale, hématurie microscopique.
- *Hématologie :* alopécie, érythème.
- *Autres :* syndrome cholinergique aigu (diarrhée aiguë, salivation, larmoiement, etc. dans les 24 h après administration) en particulier avec des doses > 300 mg/m^2 ; à traiter par atropine 0,25–1 mg. Fièvre, asthénie, niveau de performance réduit.

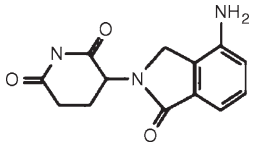
Ci. : Diarrhée préexistante, infections aiguës.

Th. : *Indications homologuées :* cancer colorectal métastatique.
Autres domaines d'application : tumeurs gastro-intestinales, cancer du poumon, cancer de l'ovaire, cancer du col de l'utérus.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - 250–350 mg/m^2/j par voie i.v. le jour 1, toutes les 3 semaines ;
  - 100–125 mg/m^2/j par voie i.v. les jours 1, 8, 15, 22, toutes les 6 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : le loperamide peut être administré en cas de diarrhée grave retardée. Il existe un risque accru de sepsis à Gram-négatif en cas de diarrhée survenant dans la phase neutropénique.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine).

Lénalidomide

Ch. : 3-(4-Amino-1-oxo 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)pipéridine-2,6-dione, analogue de thalidomide



MA. : Le mécanisme d'action est mal défini. Les mécanismes suggérés sont les suivants :
- Immunomodulation : propriétés immunosuppressives, cytokines pro-inflammatoires ↓, cytokines anti-inflammatoires ↑, facteur de nécrose tumorale ↓, cyclooxygénase-2 (COX-2) ↓ ;
- Propriétés anti-angiogéniques ;
- Activité antinéoplastique/cytotoxique directe dans les cellules d'origine lymphatique.

Pkin. :
- *Cinétique :* absorption orale rapide, pic de concentration plasmatique atteint après 0,6–1,5 heures, fixation protéinique de 30 %, demi-vie t½ de 3 heures.
- *Métabolisme :* excrétion rénale (plus de 65 % comme substance non modifiée).

ES. :
- *Moelle osseuse :* myélosuppression grave (80 %), avec leucopénie, neutropénie (59 %), thrombopénie (62 %), anémie.
- *Pulmonaires :* toux, dyspnée, infections des voies respiratoires supérieures, pneumonie.
- *Cardiovasculaires :* œdème, douleurs thoraciques, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, hypertension, événements thromboemboliques, embolie pulmonaire.
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements, diarrhée, anorexie, constipation, douleurs abdominales.
- *Hépatique :* élévation passagère du taux des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie.
- *Rein :* dysurie, créatinine sérique ↑, hypokaliémie, hypomagnésémie.
- *Peau :* érythème, prurit, éruption cutanée, peau sèche, ecchymose, pétéchie, sudation.
- *Système nerveux :* céphalées, étourdissement, confusion, dépression, insomnie, neuropathie périphérique.
- *Autres :* fièvre, fatigue, infections, arthralgies, myalgies, dorsalgies, asthénie, hypothyroïdisme.

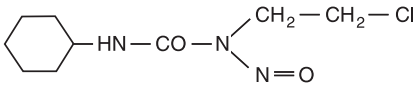
Ci. :
- Les femmes enceintes ou en période génitale. Les patientes doivent adopter deux méthodes de contraception différentes. Les patients doivent utiliser un préservatif.
- Hypersensibilité au lénalidomide.

Th. : *Indications homologuées* : SMD avec délétion 5q- et une anémie transfusion-dépendante, myélome multiple.
Autres domaines d'application : SMD (non 5q-).

Dosage et Administration :
- Dose standard : 25 mg p.o. quotidiennement 21 jours par cycle de 28 jours.
- ATTN : possibilité d'anomalies congénitales pouvant entraîner la mort du fœtus. Des précautions appropriées doivent être prises afin de prévenir toute grossesse ou paternité. Afin d'éviter que le fœtus ne soit exposé au lénalidomide, le médicament n'est disponible que sous un programme spécial de distribution limitée. La toxicité hématologique (neutropénie, thrombopénie) nécessite un suivi hebdomadaire. Le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire est augmenté de façon significative avec les IMiDs et relève dans le myélome d'une prophylaxie antithrombotique systématique sur la base des guidelines actuellement publiés.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, test des fonctions hépatique et rénale, électrolytes, test de la fonction thyroïde, test de grossesse (chez la femme en période génitale).

Lomustine (CCNU)

Ch. : 1-(2-chloroéthyl)-3-cyclohéxyl-1-nitroso-urée, agent alkylant



MA. :
- Alkylation de l'ADN et de l'ARN (position O^6 de la guanine), cassure des brins de l'ADN, *cross-linking*, inhibition de la synthèse de l'ADN polymérase et de l'ARN ;
- Non spécifique du cycle cellulaire (dont la phase G0).

Pkin. :
- *Cinétique :* biodisponibilité orale élevée, composé lipophile, passe dans le liquide céphalorachidien, demi-vie : t½ de 2 heures, t½ des métabolites est de 5–72 heures.
- *Métabolisme :* hydroxylation hépatique (cytochrome P450) en métabolites actifs, dégradation spontanée en métabolites inactifs, excrétion rénale de substance non modifiée et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression prolongée et cumulative (limitant la dose), leucopénie et thrombopénie après 4–6 semaines, anémie.
- *Pulmonaires* : infiltrats pulmonaires et fibrose pulmonaire (cumulative).
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements (dans les 6–24 heures), mucite, diarrhée, perte d'appétit.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases.
- *Rein :* fonction rénale atteinte (néphrotoxicité cumulative).
- *Peau* : érythème, prurit, alopécie modérée, dermatite, hyperpigmentation.
- *Système nerveux* : neurotoxicité périphérique et centrale, syndrome cérébral organique psychotique, névrite optique, confusion, ataxie.
- *Autres :* stérilité, aménorrhée, fatigue.

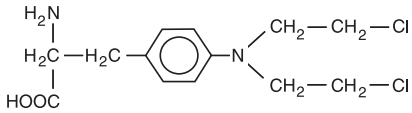
Ci. :
- Dysfonctionnement de la moelle osseuse préexistant, infections aiguës.
- Fonctions hépatique et rénale gravement atteintes.

Th. : *Indications homologuées :* maladie de Hodgkin, tumeurs du SNC, mélanomes, cancer du poumon.
Autres domaines d'application : métastases encéphaliques, LNH, myélome multiple, cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer colorectal.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 80–130 mg/m²/j p.o. le jour 1, toutes les 6–8 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4.
- ATTN : myélotoxicité cumulative, retardée et prolongée. Néphrotoxicité et toxicité pulmonaire cumulatives (avec des doses > 1200–1500 mg/m²).
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine), bilan pulmonaire.

Melphalan (MPL)

Ch. : 4-[Bis(2-chloroéthyl)amino]-L-phénylalanine
moutarde à la L-phénylalanine (L-PAM), agent alkylant



MA. :
- alkylation de l'ADN et de l'ARN, cassure des brins de l'ADN, *cross-linking ;*
- Cycle cellulaire spécifique : phases S/G2.

Pkin. :
- *Cinétique :* biodisponibilité orale avec variation inter-individuelle (20–90 %), demi-vie : t½ initiale de 6–8 min, t½ terminale de 1–4 heures.
- *Métabolisme :* dégradation spontanée par hydrolyse donnant des métabolites déchlorés inactifs, excrétion rénale de substance non modifiée (10–15 %) et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression retardée (limitant la dose), leucopénie, thrombopénie, pouvant durer jusqu'à 4–6 semaines, anémie hémolytique (rare).
- *Pulmonaires :* fibrose pulmonaire (rare), pneumonie, en particulier en cas de thérapie à haute dose.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, mucite, perte d'appétit, diarrhée, en particulier après une thérapie à haute dose.
- *Foie :* maladie occlusive des veines du foie (MVO) après une thérapie à haute dose.
- *Peau :* alopécie (rare), exanthème, érythème, urticaire, prurit, œdème.
- *Autres :* stérilité (aménorrhée, oligospermie). Réactions allergiques/anaphylaxie (rare). Syndrome de sécrétion inadéquate de l'ADH (rare), hyponatrémie.

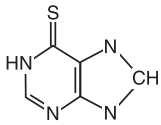
Ci. : Grave atteinte de la fonction rénale.

Th. : *Indications homologuées :* myélome multiple, cancer de l'ovaire.
Autres domaines d'application : cancer du sein, cancer de la thyroïde, tumeurs du testicule, perfusion des membres (mélanome), thérapie à haute dose avant une greffe de cellules souches.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - 0,1–0,2 mg/kg de poids corporel/j (8–10 mg/m²/j) p.o., pendant 4–5 jours ;
  - 0,25 mg/kg de poids corporel/j (10–15 mg/m²/j) p.o. pendant 4–7 jours, toutes les 4–6 semaines.
- Thérapie à haute dose : 140–200 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1 (*ATTN :* seulement dans les centres de greffe).
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine).

Mercaptopurine (6-MP, purinéthole)

Ch. : 1,7-Dihydro-6H-purine-6-thione, analogue de purine (analogue d'hypoxanthine), antimétabolite



MA. :
- Inhibition de la synthèse de novo et de la conversion des purines, cassure chromosomique.
- Cycle cellulaire spécifique : Phase S.

Pkin. :
- *Cinétique :* biodisponibilité orale de 5–35 % (variation inter-individuelle), métabolisme hépatique de premier passage, demi-vie : t½ terminale de 0,5–3 heures.
- *Métabolisme :* activation intracellulaire avec la formation de divers métabolites actifs (dérivés de ribonucléotides). Dégradation hépatique par la xanthine oxydase (→ demi-vie prolongée si administration d'inhibiteurs de la xanthine oxydase, par ex. allopurinol), excrétion biliaire (80–85 %) et rénale (5–20 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélotoxique (limitant la dose), leucopénie, thrombopénie, anémie.
- *Gastro-intestinaux :* nausées modérées, vomissements, perte d'appétit chez 25 % des patients, mucite, diarrhée, douleurs abdominales.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, cholestase chez 30 % des patients, atteinte hépatique grave dans des cas isolés, maladie occlusive des veines du foie (MVO).
- *Rein :* diminution réversible de la fonction rénale, hyperuricémie.
- *Peau :* dermatite (rare), exanthème, hyperpigmentation, alopécie modérée.
- *Autres :* fièvre, immunosuppression.

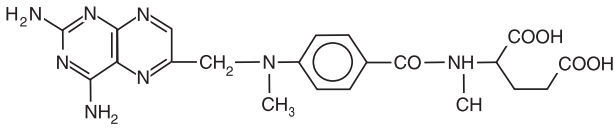
Ci. : Fonction hépatique gravement atteinte.

Th. : *Indications approuvées :* LAL.
Autres domaines d'application : LAM, LMC, LNH, maladie de vaquez, maladies inflammatoires chroniques.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 70–100 mg/m²/j p.o. quotidiennement (1,5–2,5 mg/kg de poids corporel/j).
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4
- ATTN : réduire la dose à 25 % en cas d'administration conjointe d'allopurinol.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine).

Méthotréxate (MTX, Améthoptérine)

Ch. : Dérivé de l'acide 4-Amino-10-méthylfolique, antimétabolite



MA. :
- Dihydrofolate réductase ↓ → formation de l'acide tétrahydrofolique ↓ → synthèse de l'ADN ↓
- Cycle cellulaire spécifique : Phase S.

Pkin. :
- *Cinétique* : 50–70 % de fixation sur les protéines plasmatiques, demi-vie : t½ terminale de 8–10 heures.
- *Métabolisme* : inactivation hépatique par 7-hydroxylation (20–45 %), excrétion rénale et biliaire de substance non modifiée (80 %) et des métabolites (20 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression (limitant la dose), leucopénie, thrombopénie.
- *Pulmonaires :* pneumonie (rare), fibrose pulmonaire.
- *Gastro-intestinaux :* mucite prononcée (limitant la dose), nausées/vomissements modérées, diarrhée, hémorragie gastro-intestinale (rare).
- *Foie :* Atteinte de la fonction hépatique, taux élevé de transaminases.
- *Rein :* atteinte tubulaire (limitant la dose), en particulier avec des urines acides (pH > 7,0).
- *Peau :* dermatite, érythème, exanthème, prurit, conjonctivite, alopécie (rare), érythrodysesthésie palmo-plantaire.
- *Système nerveux :* encéphalopathie aiguë réversible, leucoencéphalopathie, confusion, perturbations motrices et sensorielles, ictus, coma.
- *Autres :* réactions allergiques, anaphylaxie, vascularite.

Ci. :
- Accumulation liquidienne dans le « troisième espace » : épanchements pleuraux, ascite, etc.
- Atteinte des fonctions rénale et hépatique, ulcères gastro-intestinaux.

Th. : *Indications homologuées :* leucémies, lymphomes malins, leucémie méningéale, tumeurs solides, psoriasis vulgaris, polyarthrite rhumatoïde.
Autres domaines d'application : immunosuppression en cas de greffe allogénique de cellules souches.

Dosage et Administration :
- dose faible : 20–60 mg/m²/j par voie i.v. toutes les semaines ou 4–6 mg/m²/j p.o. les jours 1–3 ;
- dose moyenne : 500 mg/m²/j par voie i.v. toutes les 2–3 semaines avec un traitement de sauvetage par leucovorine ;
- dose forte : jusqu'à 12 000 mg/m² par voie i.v. avec un traitement de sauvetage par leucovorine. ATTN : seulement dans les centres d'hématologie/oncologie. Risque élevé d'effets secondaires indésirables.
- Peut être administré par voie intrathécale (maximum 15 mg absolu), par voie orale ou intramusculaire.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : ne pas utiliser en combinaison avec les médicaments néphrotoxique. Ne pas utiliser en combinaison avec l'acide acétylsalicylique, la pénicilline, les sulfamides, la phénytoïne, (excrétion rénale↓). Accumulation liquidienne (épanchements pleuraux, ascite) → t½ ↑↑ → toxicité ↑↑.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine). Réhydratation hydroélectrolytique(volume urinaire > 200 ml/h), alcalinisation (pH urinaire > 7,4).

Acide folinique (folinate de calcium, leucovorine) :
- L'acide folinique est un antidote de la thérapie par méthotrexate à moyenne dose et à haute dose.
- Le traitement par l'acide folinique généralement commence 24 h après le méthotrexate et est administré pendant au moins 36 h (avec surveillance du taux de méthotrexate sérique).

Miltéfosine

Ch. : 2-(Hexadécoxy-oxido-phosphoryl)oxyéthyl-triméthyl-ammonium
Alkylphosphocholine

MA. :
- Inhibition des systèmes d'enzymes membranaires.

Pkin. :
- Application locale → pas de preuves de taux systémiques efficaces.

ES. :
- *Peau :* après une application locale : prurit, érythème, sensation de contraction cutanée, sécheresse cutanée, desquamation, brûlure.

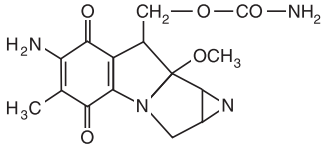
Ci. :
- Radiothérapie concomitante ;
- Métastases nodulaires (lymphatiques ?) larges/profondes accompagnées d'atteinte cutanée.

Th. : *Indications homologuées :* métastases cutanées du cancer du sein.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 1 /j pendant la première semaine sur la région cutanée atteinte, et 1–2 gouttes par 10 cm^2 par la suite avec un seuil de 5 ml/j au total.
- Une thérapie hormonale ou une chimiothérapie concomitante peut être réalisée.

Mitomycine C (MMC)

Ch. : Antibiotique antinéoplasique, dérivé d'aziridine, agent alkylant bifonctionnel



MA. :
- Alkylation de l'ADN, *cross-linking,* dépolymérisation de l'ADN, génération de radicaux libres → cassure des brins de l'ADN ;
- Cycle cellulaire spécifique : phases G1/S.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie : t½ initiale de 8 min, t½ terminale de 50 min.
- *Métabolisme :* activation intracellulaire par ouverture de l'anneau de l'aziridine, dégradation hépatique donnant des métabolites inactifs, excrétion rénale de substance non modifiée (25 %) et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression cumulative (limitant la dose), souvent leucopénie et thrombopénie grave et prolongée (pouvant durer jusqu'à 6–8 semaines). Dans de rares cas, anémie hémolytique microangiopathique (MAT).
- *Cardiovasculaires* : insuffisance cardiaque (rare), ischémie.
- *Pulmonaires :* toxicité pulmonaire (pneumonie, fibrose) chez au plus 10 % des patients.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements modérés, perte d'appétit, mucite.
- *Foie :* Atteinte de la fonction hépatique (rare), élévation passagère du taux des transaminases.
- *Rein :* fonction rénale atteinte (rare), syndrome hémolytique et urémique.
- *Peau :* alopécie, érythème, photosensibilité.
- *Système nerveux :* céphalées (rare), perturbations visuelles, paresthésie.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite locale, nécrose.
- *Autres :* fièvre (rare), réactions allergiques, fatigue.

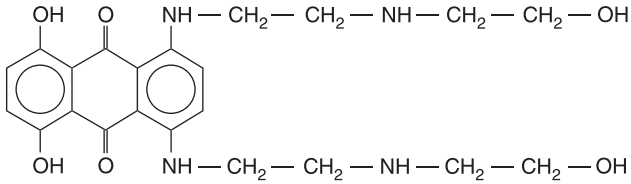
Ci. :
- Fonctions hépatique ou rénale gravement atteintes.
- Maladie coronarienne ou pulmonaire préexistante (maladie coronarienne, MPOC, etc.).

Th. : *Indications homologuées* : cancer gastrique, cancer du pancréas.
Autres domaines d'application : tumeurs de la tête et du cou, tumeurs gastro-intestinales, cancer du poumon, cancer de la vessie , cancer du sein, cancer de la prostate, cancer du col de l'utérus.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  Monothérapie : 10–20 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1, toutes les 6–8 semaines.
  Polychimiothérapie : 5–10 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1, toutes les 6 semaines.
- Utilisation locale : instillation de la vessie : dose absolue de 20–40 mg.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine), évaluation cardiopulmonaire.

Mitoxantrone

Ch. : 1,4-dihydroxy-5,8-bis[[2-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl]amino]anthraquinone dihydrochloride
Dihydroxyanthracènedione, analogue synthétique de l'anthracycline



MA. :
- Intercalation de l'ADN, induction de cassure de brins d'ADN, inhibition de la topo-isomérase II ;
- Cycle cellulaire spécifique : phases S/G2.

Pkin. :
- *Cinétique :* passe dans le liquide céphalorachidien, accumulation tissulaire, demi-vie : t½ terminale de 40–190 heures.
- *Métabolisme :* dégradation hépatique, oxydation de la chaîne latérale, excrétion rénale et biliaire de substance non modifiée et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant le dosage, en particulier leucopénie
- *Cardiovasculaires :* cardiotoxicité chronique : cardiomyopathie, insuffisance cardiaque (moins prononcée en comparaison avec la doxorubicine) par une dose totale cumulative de plus de 160 mg/m^2.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements modérés, mucite, hémorragie gastro-intestinale (rare), douleurs abdominales, diarrhée.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, cholestase (rare).
- *Rein :* perturbation passagère de la fonction rénale.
- *Peau :* alopécie modérée, réactions allergiques, dermatite, prurit, coloration bleuâtre de la sclère/ongles des doigts /site d'injection et urine (réversible après 48 heures).
- *Autres :* stérilité, céphalées, réactions allergiques (rare).

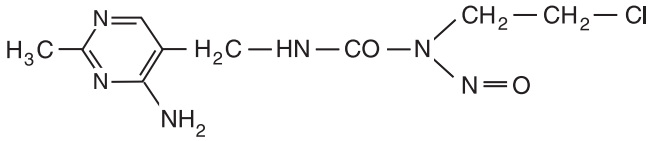
Ci. :
- Fonctions hépatique et rénale sévèrement atteintes, infections aiguës ;
- Maladie coronarienne préexistante, troubles myocardiques, précédente administration d'anthracycline à une dose cumulative maximale tolérée.

Th. : *Indications homologuées :* cancer de la prostate, LAM.
Autres domaines d'application : LMC, LNH, tumeurs cérébrales, cancer du poumon, cancer du sein, cancer hépatocellulaire, thérapie à haute dose avant une greffe de cellules souches.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - tumeurs solides : 12-14 mg/m^2/j par voie i.v. le jour 1, toutes les 3 semaines.
  - leucémie aiguë (en combinaison avec la cytarabine) : 10–12 mg/m^2/j par voie i.v. les jours 1–5.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : la dose cumulative seuil est de 160 mg/m^2 (risque accru de cardiotoxicité).
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine). Évaluation cardiaque, échocardiogramme/ventriculographie isotopique en présence de facteurs de risque.

Nimustine (ACNU)

Ch. : 1-(4-Amino-2-méthyl-5-pyrimidinyl)méthyl-3-(2-chloroéthyl)-3-nitroso-urée Agent alkylant



MA. :
- Alkylation de l'ADN et de l'ARN (position O^6 de la guanine), cassure des brins de l'ADN, *cross-linking,* inhibition de la synthèse de l'ADN polymérase et de l'ARN ;
- Non spécifique au cycle cellulaire (dont la phase G0).

Pkin. :
- *Cinétique :* Composé lipophile, passe dans le liquide céphalorachidien, demi-vie : t½ de 30–60 min.
- *Métabolisme :* dégradation spontanée en métabolites inactifs, excrétion hépatique de substance non modifiée et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression prolongée et cumulative (limitant la dose), leucopénie et thrombopénie, avec un retour aux valeurs normales lent.
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements, mucite, diarrhée.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases.
- *Rein :* fonction rénale atteinte (rare).
- *Peau :* alopécie, dermatite, hyperpigmentation.
- *Système nerveux :* neurotoxicité périphérique et centrale.
- *Autres :* stérilité.

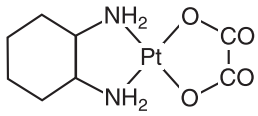
Ci. :
- Dysfonctionnement de la moelle osseuse préexistant, infections aiguës ;
- Fonction hépatique ou rénale gravement atteintes.

Th. : *Indications homologuées :* gliomes malins, métastases cérébrales, cancer du poumon, cancer du sein, cancer gastrique, cancer colorectal, LMC, maladie de Hodgkin, LNH.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 90–100 mg/m²/j (ou 2–3 mg/kg de poids corporel/j) par voie i.v. le jour 1, toutes les 4–8 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : myélotoxicité cumulative, retardée et prolongée.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine).

Oxaliplatine

Ch. : Trans-1-diaminocyclohéxane oxalato-platine, dérivé de platine



MA. :
- Adduit de platine-ADN avec inhibition de la synthèse de l'ADN, intercalation de l'ADN, *cross-links,* inhibition de la synthèse de l'ARN, inhibition des mécanismes de réparation de l'ADN.
- Non spécifique au cycle cellulaire (dont la phase G0).

Pkin. :
- *Cinétique :* forte fixation protéinique (70–95 %), demi-vie : t½ terminale est de neuf jours.
- *Métabolisme :* production spontanée de métabolites actifs, excrétion principalement rénale de métabolites de platine et d'oxaliplatine.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression modérée, neutropénie.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, diarrhée.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases.
- *Rein :* diminution réversible de la fonction rénale (rare).
- *Peau :* alopécie modérée (rare).
- *Système nerveux :* effets secondaires aigus (moins de 1 %) : paresthésies périphériques et laryngées aiguës/dysesthésie pharyngée avec sensation de suffocation, induite/exacerbée par une exposition au froid. Effets secondaires chroniques (45 %) : neuropathie sensorielle périphérique cumulative (limitant la dose) avec dysesthésie, paresthésie des membres, après une dose totale > 900–1000 mg/m^2, exacerbée par une exposition au froid, réversible après quelques mois dans certains cas.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : provoque une nécrose.
- *Autres :* réactions allergiques, fatigue, arthralgie.

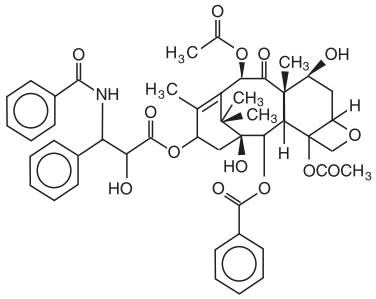
Ci. :
- Grave atteinte de la fonction rénale.
- Dysfonctionnement préexistant de la moelle osseuse.
- Neuropathie sensorielle périphérique préexistante.
- Intolérance au platine connue.

Th. : *Indications homologuées :* carcinome colorectal.
Autres domaines d'application : cancer du poumon, cancer de l'œsophage, cancer de l'ovaire, tumeurs de la tête et du cou.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - 100–130 mg/m^2/j par voie i.v. le jour 1, toutes les 3 semaines ;
  - 85–100 mg/m^2/j par voie i.v. le jour 1, toute les 2 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : neurotoxicité périphérique cumulative et limitant la dose quand la dose cumulative totale est > 1000 mg/m^2.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète et bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine), évaluation neurologique.

Paclitaxel

Ch. : Dérivé de taxane, alcaloïde végétal, inhibiteur de la mitos



MA. :
- Stabilisation des polymères de tubuline, inhibition de la formation des fibres fusiformes, arrêt de la mitose.
- Cycle cellulaire spécifique : phase M.

Pkin. :
- *Cinétique* : forte fixation protéinique, demi-vie : t½ initiale de 20 min, t½ terminale de 6 heures (paclitaxel) à 27 heures (paclitaxel lié à la protéine).
- *Métabolisme* : dégradation hépatique, hydroxylation cytochrome P450-dépendante, excrétion biliaire (25 %), excrétion rénale (moins de 10 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, en particulier neutropénie, thrombopénie modérée, anémie.
- *Cardiovasculaires :* troubles de la conduction cardiaque (rare), arythmies, ischémie.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements, mucite/diarrhée (rare).
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, atteinte hépatique (rare).
- *Peau :* alopécie, érythème, modifications des ongles.
- *Système nerveux :* neurotoxicité périphérique avec paresthésie (en particulier avec une dose simple > 175 mg/m²/j ou une dose cumulative totale > 1000 mg/m²), iléus paralytique (rare), troubles du système nerveux central dans de cas rares (céphalées, asthénie, perturbations visuelles, ictus).
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite, nécrose.
- *Autres :* réactions hypersensibles chez 1–3 % des patients (bouffées congestives, urticaire, myalgie/arthralgie passagère, hypotension (rare), bronchospasme, œdème de Quincke, anaphylaxie), fatigue, niveau de performance réduit, perte d'appétit.

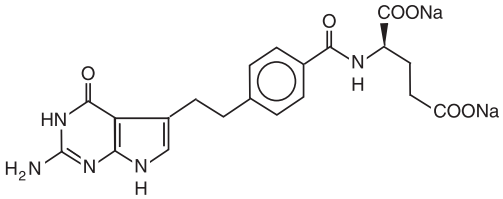
Ci. : Fonction hépatique gravement atteinte, maladie cardiaque préexistante, neuropathie.

Th. : *Indications homologuées* (*paclitaxel*) *:* cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer du poumon, sarcome de Kaposi.
Indications homologuées (*paclitaxel lié à la protéine*) *:* cancer du sein métastasé.
Autres domaines d'application : cancer de l'œsophage, cancer gastrique, cancer de la vessie, cancer du col de l'utérus, cancer de la prostate, tumeurs de la tête et du cou, mélanomes.

Dosage et Administration :
- Monothérapie : 175–200 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1 tous les 21 jours ou 80–100 mg/m²/jour par voie i.v. le jour 1 toutes les semaines.
- Polychimiothérapie : 135–185 mg/m²/jour par voie i.v. le jour 1 tous les 21 jours ou 60–100 mg/m²/jour par voie i.v. le jour 1 toutes les semaines.
- Paclitaxel lié à la protéine : 260 mg/m²/jour par voie i.v. le jour 1 chaque 3 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : la séquence de l'administration est importante : toujours utiliser paclitaxel avant la cisplatine/carboplatine, mais après les anthracyclines (doxoribucine/épirubicine).
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, urée et électrolytes, test des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine), évaluation cardiaque. Prémédication avec stéroïdes (dexaméthasone), inhibiteurs H1/H2 (clémastine, famatidine), diurétiques si nécessaire.

Pemetrexed

Ch. : Acide L-glutamique, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-yl) éthyl]-benzoyl], antagoniste de l'acide folique, antimétabolite



MA. :
- Inhibition de la thymidylate synthétase, dihydrofolate réductase et glycinamide ribonucléotide formyltransférase → inhibition de la synthèse de l'ARN ;
- Cycle cellulaire spécifique : phase S.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie : t½ terminale de 20 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique négligeable, excrétion rénale de substance non modifiée (70–90 %) et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression avec neutropénie, thrombopénie, anémie.
- *Cardiovasculaires* : péricardite (rare).
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements (35 %), mucite, diarrhée, perte d'appétit.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, atteinte hépatique/hépatite (rare).
- *Peau :* alopécie, érythème, érythrodysesthésie palmo-plantaire (le syndrome pied-main).
- *Système nerveux :* neuropathie sensorielle périphérique et neurotoxicité aiguë provoquées par un déficit en folate fonctionnel → prise prophylactique d'acide folique/vitamine B_{12}.
- *Autres :* fatigue, niveau de performance réduit.

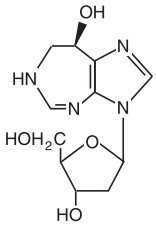
Ci. : Troubles neurologiques préexistants.

Th. : *Indications homologuées :* mésothéliome pleural, cancer du poumon (NSCLC).
Autres domaines d'application : cancer du sein, cancer du côlon, cancer du pancréas, tumeurs de la tête et du cou.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 500 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1, toutes les 3 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale. Administration prophylactique d'acide folique 350–1000 µg (du 5e jour avant la thérapie jusqu'au 21e jour après la thérapie) et de vitamine B12 1000 µg par voie i.m. (une semaine avant la thérapie, ainsi qu'après chaque 3e cycle de thérapie).

Pentostatine (DCF)

Ch. : 2-chloro-déoxyadénosine, analogue de purine, antimétabolite



MA. :
- Inhibition de l'adénosine désaminase, inhibition de ribonucléotide réductase → inhibition de la synthèse de l'ADN ;
- Inhibition de l'homocystéine hydrolase, effets lymphocytotoxiques.

Pkin. :
- *Cinétique :* demi-vie : t½ initiale de 9 min, t½ terminale de 5–14 heures.
- *Métabolisme :* dégradation intracellulaire donnant des nucléotides, excrétion rénale (plus de 90 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, leucopénie prononcée, lymphopénie, thrombopénie, anémie.
- *Cardiovasculaires :* arythmies (rares), modifications de l'ECG, insuffisance cardiaque.
- *Pulmonaires :* toux, dyspnée, infiltrats pulmonaires (rare).
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements modérés (50 %), diarrhée (rare)/mucite, dysgueusie.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases, hépatite (rare).
- *Rein :* fonction rénale diminuée (incidence accrue en présence d'hydratation insuffisante), atteinte tubulaire (rare), insuffisance rénale.
- *Peau :* érythème/exanthème (25 %), avec photosensibilité accrue dans certains cas, prurit, dermatite exfoliative, kératocojonctivite, œdème périorbital.
- *Système nerveux :* troubles du système nerveux central (céphalées, lassitude, etc.), encéphalopathie progressive (rare), ictus, coma.
- *Autres :* immunosuppression avec déficit en cellules T, œdème périphérique, fièvre, myalgie, céphalées, réactions allergiques.

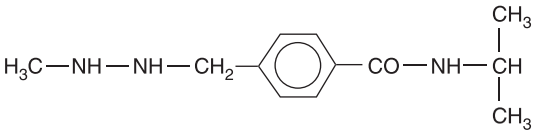
Ci. :
- Fonction rénale atteinte (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ;
- Modifications cutanées, troubles du système nerveux central.

Th. : *Indications homologuées :* leucémie à tricholeucocytes.
Autres domaines d'application : Lymphomes cutanés à cellules T, LNH.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 4 mg/m²/j par voie i.v. toutes les 14 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : afin d'atténuer le risque d'une diminution de la fonction rénale, un réhydratation hydro-électrolytique adaptée est nécessaire (1000–2000 ml). Ne pas utiliser en combinaison avec la fludarabine ou la cytarabine (pneumotoxique).
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine).

Procarbazine

Ch. : N-Isopropyl-alpha-(2-méthylhydrazino)-p-toluamide



MA. :
- Alkylation et dépolymérisation de l'ADN, méthylation, inhibition de la synthèse d'ADN, d'ARN et des protéines ;
- Cycle cellulaire spécifique : phase S.

Pkin. :
- C*inétique :* biodisponibilité orale de 95–100 %, passe dans le liquide céphalorachidien, demi-vie : t½ de 7 min, t½ initiale de 30–90 min, t½ terminale de 60 min.
- *Métabolisme :* activation hépatique cytochrome P450-dépendante, dégradation donnant des métabolites inactifs, excrétion rénale.

ES. :
- *Moelle osseuse :* myélosuppression retardée (limitant la dose), nadir après 3–5 semaines.
- *Cardiovasculaires :* tachycardie, hypotension.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements, mucite (rare), dysphagie, diarrhée, perte d'appétit.
- *Foie :* élévation passagère du taux des transaminases.
- *Peau :* alopécie (rare), érythème, exanthème, photosensibilité, hyperpigmentation, réactions allergiques.
- *Système nerveux :* troubles du système nerveux central (céphalées, somnolence, agitation, dépression, perturbations visuelles, hallucinations, ataxie, nystagmus, ictus) ou neurotoxicité périphérique réversible bénigne.
- *Autres :* symptômes ressemblant à ceux de la grippe (fièvre, frissons, myalgie, arthralgie), gynécomastie, stérilité (aménorrhée, azoospermie).

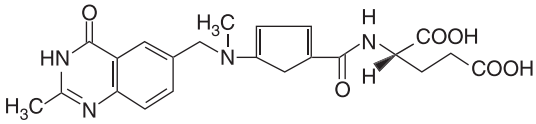
Ci. :
- Fonction hépatique ou rénale gravement atteinte ;
- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Th. : *Indications homologuées :* maladie de Hodgkin, LNH.
Autres domaines d'application : plasmocytome, tumeurs du SNC, cancer du poumon, mélanome, polycythémie vraie.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 100 mg/m²/j p.o. les jours 1–14, chaque 21–28 jours.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4.
- ATTN : La procarbazine est un inhibiteur de la monoamine oxydase ; interactions :
  - Alcool : intolérance, bouffées congestives, tachycardie, troubles neurologiques ;
  - Antihistamines, barbituriques, phénothiazines, narcotiques : effets synergistes, surdosage ;
  - Antidépresseurs tricycliques, L-dopa, sympathomimétiques, aliments contenant de la tyramine (produits laitiers, vin rouge, etc.) : hypertension artérielle, crise hypertensive, coma.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale.

Raltitrexed

Ch. : Analogue de folate, dérivé de quinazoline



MA. :
- Inhibition de la thymidylate synthétase → synthèse de novo de la thymidine ↓ → synthèse de l'ADN ↓ fragmentation de l'ADN.
- Cycle cellulaire spécifique : phase S.

Pkin. :
- *Cinétique :* 93 % de fixation aux protéines plasmatiques, demi-vie : t½ terminale de 168 heures.
- *Métabolisme :* conversion intracellulaire en polyglutamates, rétention intracellulaire à long terme.
- *Élimination :* principalement rénale (plus de 50 %).

Nw. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, en particulier neutropénie, principalement légère à modérée.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, anorexie, mucite moins fréquemment, diarrhée.
- *Foie :* augmentation réversible du taux des transaminases.
- *Peau :* alopécie, dermatite, érythème.
- *Autres* : asthénie, fièvre.

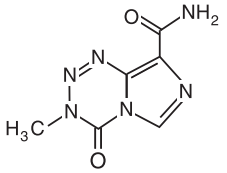
Ci. : Atteintes hépatique et rénale graves.

Th. : *Indications homologuées* : cancer colorectal.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 3 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1, toutes les 3 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 2.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 2.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 2.2.8.
- ATTN : l'acide folique, l'acide folinique ou les préparations à base de vitamines doivent être utilisés immédiatement avant ou pendant l'administration du médicament.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale.

Témozolomide

Ch. : 3,4-Dihydro-3-méthyl-4-oxoimidazo(5,1-d)-as-tétrazine-8-carboxamide
Méthazolastone, agent alkylant



MA. : Médicament alkylant, méthylation de l'ADN aux positions O^6 et N^7 de la guanine, cassure des brins de l'ADN.

Pkin. :
- *Cinétique* : absorption entérique après protonation dans l'estomac, biodisponibilité à 100 %, passe dans le liquide céphalorachidien, demi-vie : t½ de 90–130 min.
- *Métabolisme* : activation produisant le monométhyl triazéno imidazole carboxamide (MTIC), dégradation hépatique, excrétion rénale de substance non modifiée et des métabolites, excrétion hépatobiliaire et pulmonaire mineure.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose avec leucopénie, lymphopénie, thrombopénie, anémie.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, perte d'appétit, constipation, mucite (rare), diarrhée.
- *Foie* : élévation passagère du taux des transaminases.
- *Peau* : érythème, exanthème, photosensibilité, alopécie (rare).
- *Système nerveux* : rarement, troubles du système nerveux central : céphalées, fatigue, vertige, dysgueusie, paresthésie, ictus.
- *Autres* : fièvre, œdème (rare).

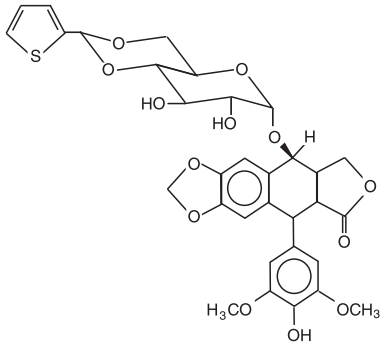
Ci. : Myélosuppression grave.

Th. : *Indications homologuées* : gliomes malins : glioblastome multiformes, astrocytome anaplasique.
Autres domaines d'application : tumeurs cérébrales, mélanomes.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 200 mg/m²/j p.o. les jours 1–5, à répéter après 4 semaines.
- Pour les patients ayant précédemment reçu une chimiothérapie, la dose initiale est de 150 mg/m²/j les jours 1–5 avec une répétition après 4 semaines, en augmentant la dose à 200 mg/m²/j.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4.
- ATTN : éviter la lumière du soleil.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale.

Téniposide (VM-26)

Ch. : 4'-Déméthylepipodophyllotoxine 9-(4,6-O-2-thenylidène-béta-D-glucopyranoside)
dérivé d'épipodophyllotoxine, alcaloïde végétal, inhibiteur de la topo-isomérase II



MA. :
- Inhibition de la topo-isomérase II → cassure des brins de l'ADN → arrêt de la mitose ;
- Cycle cellulaire spécifique : phases G2/S/M.

Pkin. :
- *Cinétique* : plus de 95 % de fixation aux protéines, demi-vie : t½ terminale de 5–14 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique dépendant du cytochrome P450 (90 %), excrétion rénale (10 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, en particulier neutropénie, anémie (rare) et thrombopénie (rare).
- *Cardiovasculaires* : hypotension suite à une administration intraveineuse rapide.
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements (25 %), mucite (rare), diarrhée, perforation gastro-intestinale (rare).
- *Foie* : élévation passagère du taux des transaminases, maladie occlusive des veines du foie (MVO, rare).
- *Peau* : alopécie modérée, érythème (rare), hyperpigmentation.
- *Système nerveux* : rarement, neuropathie périphérique (paresthésie) ou troubles du système nerveux central (céphalées, confusion, asthénie, fatigue, ictus).
- *Autres* : stérilité, réactions allergiques, (fièvre, frissons, bronchospasme, réactions cutanées), anaphylaxie.

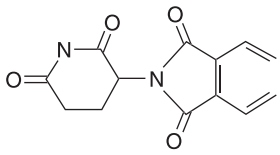
Ci. : Fonction hépatique ou rénale gravement atteinte, maladie neurologique préexistante.

Th. : *Indications homologuées* : LAL, lymphomes, tumeurs du SNC.
Autres domaines d'application : cancer du poumon à petites cellules.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - 20–60 mg/m²/j par voie i.v. les jours 1–5, toutes les 2–3 semaines ;
  - 100–250 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1, toutes les semaines pendant 4–8 semaines ;
  - 165 mg/m²/j par voie i.v. les jours 1+ 4, toutes les semaines pendant 4 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale.

Thalidomide

Ch. : Alpha-(N-phthalimido)glutarimid



MA. : Le mécanisme d'action est mal défini. Les mécanismes proposés comprennent :
- L'immunomodulation : propriétés immunosuppressives, cytokines pro-inflammatoires ↓, cytokines anti-inflammatoires ↑, facteur de nécrose tumorale α ↓, migration leucocytaire ↓ ;
- Propriétés anti-angiogéniques, prolifération de cellules endothéliales ↓.

Pkin. :
- *Cinétique* : biodisponibilité orale de 90 %, pic de concentration plasmatique atteint après 2,9–5,7 heures, fixation protéinique de 55–66 %, demi-vie t½ de 5,5–7,3 heures.
- *Métabolisme* : hydrolyse non enzymatique dans le plasma.

ES. :
- *Moelle osseuse* : leucopénie, neutropénie.
- *Pulmonaires* : toux, dyspnée, infections des voies respiratoires supérieures, pneumonie.
- *Cardiovasculaires* : œdème, douleurs thoraciques, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, tachycardie, bradycardie, hypotension orthostatique, événements thromboemboliques, embolie pulmonaire.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, anorexie, constipation, douleurs abdominales.
- *Hépatique* : élévation passagère du taux des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie.
- *Rein* : dysurie, hypocalcémie.
- *Peau* : érythème, prurit, éruption cutanée, alopécie, syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (rare).
- *Système nerveux* : céphalées, étourdissement, ensommeillement, somnolence, anxiété, confusion, neuropathie périphérique, ictus (rare).
- *Autres* : fièvre, fatigue, infections, arthralgie, myalgie, dorsalgies, asthénie, hypothyroïdisme.

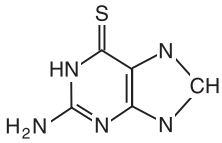
Ci. :
- Les femmes enceintes ou en période génitale. Les patientes doivent adopter deux méthodes de contraception différentes. Les patients doivent utiliser un préservatif.
- Hypersensibilité à la thalidomide.

Th. : *Indications homologuées* : myélome multiple (nouvellement diagnostiqué, en première intention avec la dexaméthasone), érythème noueux lépreux (ENL).
Autres domaines d'application : SMD, maladie de Crohn, réaction du greffon contre l'hôte (RGVH).

Dosage et Administration :
- Dose standard : 100–800 mg p.o. quotidiennement.
- ATTN : possibilité d'anomalies congénitales pouvant entraîner la mort. Les précautions appropriées doivent être prises afin de prévenir une grossesse ou une paternité. Afin d'éviter que le fœtus ne soit exposé à la thalidomide, le médicament est disponible sous un programme spécial de distribution. Le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire augmente significativement. Éviter l'utilisation concomitante d'alcool, des dépresseurs du SNC et les médicaments associés à une neuropathie périphérique.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, test des fonctions hépatique et rénale, électrolytes, test de fonction thyroïde, niveau neurologique, test de grossesse (chez la femme en période génitale).

Thio-6 guanine (6-TG)

Ch. : 2-Aminopurine-6(1H)-thione, analogue de purine (analogue de guanine), antimétabolite



MA. :
- Inhibition de la synthèse de novo et de la conversion des purines, cassures chromosomiques.
- Cycle cellulaire spécifique : phase S.

Pkin. :
- *Cinétique* : biodisponibilité orale variable (10–60 %), variation inter-individuelle pour l'absorption sur 8–12 heures, demi-vie : t½ terminale de 1,5–11 heures.
- *Métabolisme* : activation intracellulaire et production de divers métabolites effectifs (dérivés de ribonucléotide et de désoxyribonucléotide), dégradation hépatique, excrétion biliaire des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélotoxicité limitant la dose, leucopénie, thrombopénie, anémie (rare).
- *Gastro-intestinaux* : nausées modérées, vomissements, perte d'appétit, mucite, diarrhée, perforation intestinale dans des cas isolés.
- *Foie* : élévation passagère du taux des transaminases, cholestase (rare), maladie occlusive des veines du foie (MVO) dans de cas isolés.
- *Rein* : fonction rénale atteinte (rare), insuffisance rénale (rare).
- *Peau* : érythème (rare), dermatite.
- *Système nerveux* : perte de la sensibilité aux vibrations, troubles de la démarche.

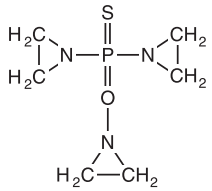
Ci. : Fonction hépatique gravement atteinte.

Th. : *Indications homologuées* : LAL, LAM, LMC.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 80–200 mg/m²/j (2–3 mg/kg de poids corporel/j) p.o. quotidiennement, pendant 5–20 jours, à prendre à jeun avec du liquide.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale.

Thiotépa

Ch. : Tris(1-aziridinyl)phosphine sulfide, aziridine, agent alkylant



MA. :
- Alkylation de l'ADN, l'ARN et des protéines, cassure des brins de l'ADN, *cross-linking*, inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines ;
- Cycle cellulaire spécifique : phases S/G2.

Pkin. :
- *Cinétique* : passe facilement dans le liquide céphalorachidien, demi-vie : t½ initiale de 8 min, t½ terminale de 2–3 heures.
- *Métabolisme* : désintégration rapide dans le plasma, formation des métabolites alkylants bifonctionnels (le métabolite principal est le TEPA, c'est-à-dire triéthylènephosphoramide), excrétion rénale de substance non modifiée (plus de 10 %) et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, cumulative, leucopénie, thrombopénie et anémie (rare).
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, mucite, perte d'appétit, diarrhée, entérite, en particulier après une thérapie à haute dose.
- *Foie* : élévation passagère du taux des transaminases.
- *Génito-urinaire* : fonction rénale atteinte (en particulier avec une thérapie à haute dose) ; en présence d'instillation intravésicale : douleurs abdominales, hématurie, dysurie, obstruction urétérale.
- *Peau* : érythème, dermatite, alopécie (rare) après une thérapie à haute dose, hyperpigmentation.
- *Système nerveux* : neurotoxicité centrale (céphalées, confusion, paresthésie, faiblesse musculaire, somnolence, coma), en particulier avec des doses cumulatives > 1100 mg/m^2.
- *Autres* : stérilité, hyperuricémie, fièvre (rare), réactions allergiques.

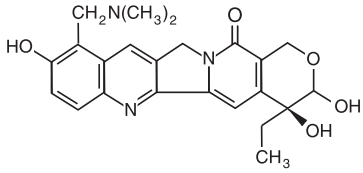
Ci. : Fonction hépatique ou rénale gravement atteinte.

Th. : *Indications homologuées* :
- *Utilisation systémique* : cancer du sein, cancer de l'ovaire, leucémies chroniques, lymphomes.
- *Utilisation locale* : tumeurs de la vessie, condylomes, épanchements malins.

Dosage et Administration :
- En raison d'une bonne tolérance locale, l'administration intraveineuse, intra-artérielle, sous cutanée, intravésicale, intrathécale et intracavitaire (intrapleurale, intrapéritonéale) est possible.
- Dose standard :
  - Voie systémique : 12–16 mg/m^2/j par voie i.v. le jour 1, par semaine ou toutes les 2–4 semaines ;
  - Application locale : instillation de 15–60 mg (dose absolue) par semaine, pendant 4 semaines.
- Régimes de thérapie à haute dose : 125–150 mg/m^2/j par voie i.v. pendant 4 jours, les jours 1–4 (*ATTN* : seulement dans les centres de greffe).
- Incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine).

Topotécan

Ch. : Analogue de camptothécine, inhibiteur de la topo-isomérase I



MA. :
- Inhibition de la topo-isomérase I, religation de l'ADN ↓↓, → cassure des brins de l'ADN et intercalation ;
- Cycle cellulaire spécifique : phases G2/M.

Pkin. :
- *Cinétique* : distribution ubiquitaire, passe dans le liquide céphalorachidien, accumulation dans le « troisième espace » (épanchements pleuraux, ascite), demi-vie : t½ terminale de 2–6 heures.
- *Métabolisme* : dégradation plasmatique, excrétion rénale de substance non modifiée (40–50 %) et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, leucopénie (80 %) et thrombopénie, anémie.
- *Gastro-intestinaux* : diarrhée (30 %), nausées, vomissements (10 %), perte d'appétit, mucite.
- *Foie* : élévation passagère du taux des transaminases, hyperbilirubinémie.
- *Rein* : fonction rénale atteinte, hématurie microscopique.
- *Peau* : alopécie, érythème, urticaire (rare), prurit.
- *Système nerveux* : céphalées, neurotoxicité périphérique (rare).
- *Autres* : fièvre, fatigue, niveau de performance réduit, dyspnée (rare), arthralgie (rare), myalgie.

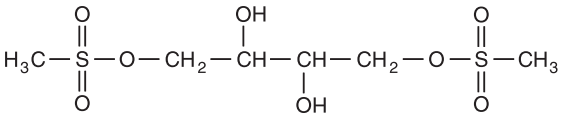
Ci. :
- Infection aiguë ;
- Accumulation liquidienne dans le « troisième espace » (ascite, épanchements pleuraux).

Th. : *Indications homologuées* : cancer de l'ovaire, cancer du poumon à petites cellules, cancer du col de l'utérus.
Autres domaines d'application : LAM, LNH, métastases cérébrales.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 1,5 mg/m²/j par voie i.v. les jours 1–5, toutes les 3 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : avec des régimes de thérapies combinées, le topotécan doit être utilisé avant la cisplatine. La dose doit être augmentée avec mise en place d'une thérapie anticonvulsive concomitante.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine).

Tréosulfan

Ch. : L-thréitol-l,4-bis (méthanesulfonate), agent alkylant bifonctionnel



MA. :
- Alkylation de l'ADN et de l'ARN (position N^7 de la guanine), cassure des brins de l'ADN, *cross-linking* ;
- Cycle cellulaire spécifique : phases S/G2.

Pkin. :
- *Cinétique* : biodisponibilité orale de 90 %, demi-vie : t½ terminale de 1,5–2 heures.
- *Métabolisme* : activation spontanée dans le plasma, dégradation donnant des métabolites inactifs, excrétion rénale de substance non modifiée (15 %) et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression (limitant la dose), longue phase de neutropénie, thrombopénie.
- *Pulmonaires* : fibrose pulmonaire (rare), alvéolite allergique, pneumonie.
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements modérés, mucite, diarrhée.
- *Foie* : perturbation passagère de la fonction hépatique, cholestase.
- *Peau* : érythème, urticaire, prurit, hyperpigmentation, alopécie.
- *Système nerveux* : paresthésies.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite, nécrose.
- *Autres* : cystite hémorragique (rare), réactions allergiques, symptômes ressemblant à ceux de la grippe.

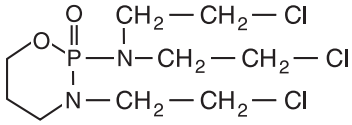
Ci. : Troubles de la fonction pulmonaire, dysfonctionnement préexistant de la moelle osseuse.

Th. : *Indications homologuées* : tumeurs de l'ovaire.
Autres domaines d'application : cancer du poumon (CPNPC), cancer de l'œsophage, tumeurs de la tête et du cou.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - *Intraveineuse* : 5000–8000 mg/m^2/j par voie i.v. le jour 1, tous les 21–28 jours.
  - *Orale* : 750–1250 mg/j p.o. les jours 1–28, tous les 56 jours à prendre avec les aliments.
- Incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale, évaluation de la fonction pulmonaire.

Trofosfamide

Ch. : N,N,3-tris(2-chloroéthyl)tétrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine-2-amine 2-oxyde
Oxazaphosphorine, agent alkylant



MA. :
- Alkylation de l'ADN et de l'ARN, cassure des brins de l'ADN, *cross-linking* ; inhibition de la synthèse de l'ADN.
- Cycle cellulaire spécifique : phase S.

Pkin. :
- *Cinétique* : biodisponibilité orale > 95 %, demi-vie : t½ terminale de 4–8 heures.
- *Métabolisme* : hydroxylation hépatique par la monooxygénase microsomale et le cytochrome P450 produisant le 4-hydroxytrofosfamide ; métabolites actifs libérés dans le plasma et les tissus, dégradation hépatique, excrétion rénale de substance non modifiée (5–15 %) et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, leucopénie et thrombopénie.
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements modérés, perte d'appétit.
- *Foie* : élévation passagère du taux des transaminases.
- *Génito-urinaire* : cystite hémorragique après une thérapie à haute dose ou un traitement prolongé (limitant la dose).
- *Peau* : alopécie.
- *Autres* : immunosuppression modérée.

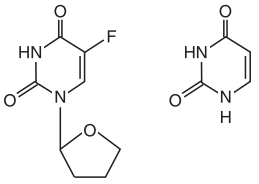
Ci. :
- Fonctions hépatique et rénale sévèrement atteintes, infections aiguës.
- Cystite, obstruction du tractus urinaire.

Th. : *Indications homologuées* : thérapie de maintenance pour les néoplasmes hématologiques (par ex. LLC, maladie de Hodgkin, LNH, plasmocytome, macroglobulinémie de Waldenström) et les tumeurs solides (par ex. cancer de l'ovaire, cancer du sein, cancer du poumon à petites cellules, séminome).

Dosage et Administration :
- Administration orale avec beaucoup de liquide, dose standard :
  - Thérapie initiale : 150–200 mg/m²/j p.o.
  - Dose de maintenance : 25–100 mg/m²/j p.o.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4.
- ATTN : augmente les effets des sulfonylurées. Les effets sont augmentés par les barbituriques (activation du cytochrome P450) et par la cimétidine.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale.

UFT (tégafur-uracile)

Ch. : Tégafur : 5-fluoro-l-tétrahydro-2-furanyl-2,4(lH,3H)-pyrimidinedione
Uracile : 2,4(1H,3H)-pyrimidinedione



Tegafur Uracil

MA. :
- Le tégafur (Ftorafur) est métabolisé *in vivo* en 5-FU. L'uracile inhibe la dégradation ultérieure du 5-FU → t½ prolongée.
- Inhibition de la thymidylate synthétase par FdUMP → synthèse de la thymidine ↓.
- Incorporation dans l'ARN, inhibition de la synthèse de l'ARN par FUTP.
- Cycle cellulaire spécifique : phase S.

Pkin. :
- *Métabolisme* : conversion en 5-FU, activation et phosphorylation intracellulaire (formation de FdUMP, FUTP, etc.) ; la dégradation dans le foie et dans la muqueuse intestinale par la dihydropyrimidine déhydrogénase est diminuée par l'uracile ; excrétion métabolique (90 %), rénale (10 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosupression légère.
- *Cardiovasculaires* : rarement cardiotoxicité aiguë accompagnée d'arythmies, d'ischémie, d'infarctus du myocarde dans des cas isolés.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.
- *Foie* : augmentation du taux des transaminases, bilirubine ↑ (rare).
- *Rein* : protéinurie (rare) et hématurie.
- *Peau* : érythème, prurit, dermatite, troubles de la pigmentation, alopécie (en particulier avec une utilisation au long terme), érythrodysesthésie palmo-plantaire.
- *Système nerveux* : dans de rares cas, modifications du système nerveux central (céphalées, vertiges, somnolence, confusion), dysgueusie.
- *Autres* : fièvre, fatigue, niveau de performance réduit, arthralgie.

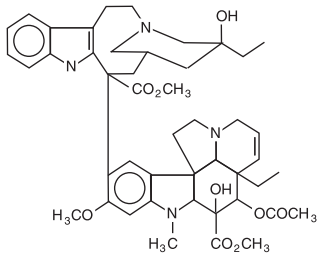
Ci. :
- Fonction hépatique gravement atteinte.
- Stomatite/diarrhée/myélosuppression préexistante.
- Déficit en CyP2A6.

Th. : *Indications homologuées* : cancer colorectal.
Autres domaines d'application : tumeurs gastro-intestinales, cancer du sein, autres tumeurs solides.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 300 mg/m²/j p.o. pendant 28 jours, suivi par un arrêt de la thérapie pendant 7 jours.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; stabilité de 2 ans à température ambiante.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale.

Vinblastine

Ch. : Vincaleucoblastine, alcaloïde extrait du *Vinca rosea,* inhibiteur de la mitose



MA. :
- Se fixe à la tubuline → formation de microtubules des fibres fusiformes de la mitose ↓ → arrêt de la mitose
- Inhibition des polymérases de l'ARN dépendantes de l'ADN → synthèse de l'ARN ↓.
- Cycle cellulaire spécifique : phases G2/M.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie : t½ initiale de moins de 5 min, t½ terminale de 20–64 heures.
- *Métabolisme* : activation hépatique (déacétylation), métabolisme hépatique (cytochrome P450-dépendant), excrétion biliaire (30 %) et rénale (25 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, neutropénie, thrombopénie (rare)/anémie.
- *Cardiovasculaires* : troubles cardiovasculaires, hypertension artérielle, hypotension.
- *Pulmonaires* : toxicité pulmonaire avec pneumonie interstitielle aiguë/bronchospasme en cas d'utilisation combinée avec la mytomycine.
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements modérés, diarrhée, mucite, constipation (iléus paralytique dans les cas sévères), spasme intestinaux (rare), hémorragie gastro-intestinale (rare).
- *Peau* : alopécie modérée, érythème, exanthème, photosensibilité.
- *Système nerveux* : neurotoxicité périphérique modérée (cumulative) avec paresthésies, perturbations motrices (rare), moins prononcées qu'avec la vincristine ou la vindésine.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite, nécrose.
- *Autres* : spasmes musculaires au niveau des mâchoires/du cou/du dos/des membres.

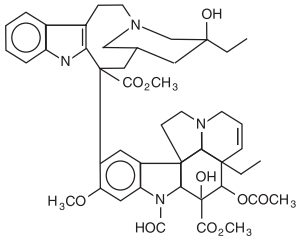
Ci. : Atteinte de la fonction hépatique, irradiation hépatique, neuropathies, infections aiguës.

Th. : *Indications homologuées* : lymphomes malins, cancer du testicule, cancer du sein, choriocarcinome, sarcome de Kaposi.
Autres domaines d'application : autres tumeurs solides, LMC.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - *Polychimiothérapie* : 6 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1 chaque 7–14 jours.
  - Monothérapie : 4 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1 tous les 7 jours, augmenté graduellement par 2 mg/m²/j chaque semaine à un maximum de 18 mg/m²/j.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : neurotoxicité cumulative, augmentée par cisplatine, étoposide, paclitaxel. Faire un examen neurologique régulier. Accroissement du risque d'iléus paralytique si utilisation concomitante d'opiacés.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine), évaluation neurologique. Traitement prophylactique de la constipation.

Vincristine

Ch. : 22-Oxovincaleucoblastine, alcaloïde extrait du *Vinca rosea,* inhibiteur de la mitose



MA. :
- Se fixe à la tubuline → formation de microtubules des fibres fusiformes de la mitose ↓ → arrêt de la mitose.
- Inhibition des polymérases de l'ARN dépendantes de l'ADN → synthèse de l'ARN ↓.
- Cycle cellulaire spécifique : phases G2/M.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie : t½ initiale de moins de 5 min, t½ terminale de 23–85 heures.
- *Métabolisme* : métabolisme hépatique, excrétion biliaire (plus de 70–80 %), excrétion rénale mineure.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression légère, en particulier neutropénie.
- *Cardiovasculaires* : troubles cardiovasculaires, hypertension artérielle, hypotension.
- *Pulmonaires* : pneumonie/bronchospasme interstitiel (en particulier en cas d'utilisation combinée avec la mitomycine C).
- *Gastro-intestinaux* : constipation/iléus, nausées/vomissements, mucite.
- *Rein* : polyurie (sécrétion de l'ADH ↓), dysurie, rétention urinaire (vessie atonique).
- *Peau* : alopécie modérée, érythème.
- *Système nerveux* : neurotoxicité périphérique (cumulative, limitant la dose), neurotoxicité autonome(végétative), dans certains cas déficits en nerf crâniens et troubles du système nerveux central : hypoesthésie, paresthésies, troubles moteurs, aréflexie, paralysie dans de cas rares, ataxie, iléus, atrophie optique/cécité, ictus.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite, nécrose.
- *Autres* : spasmes musculaires/douleurs au niveau des mâchoires/du cou/du dos/des membres, fièvre (rare), pancréatite (rare).

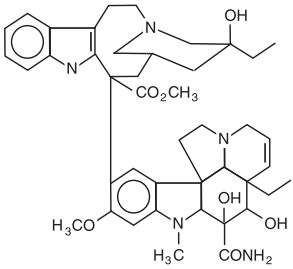
Ci. : Atteinte de la fonction hépatique, irradiation hépatique, neuropathies manifestes, constipation.

Th. : *Indications homologuées* : lymphomes, leucémies, tumeurs solides (par ex. cancer du sein, cancer du poumon, sarcomes, tumeur de Wilm, neuroblastome).
Autres domaines d'application : autres tumeurs solides.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 1,0–1,4 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1, dose simple maximum de 2 mg (1 mg chez les patients de plus de 65 ans).
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : Examen neurologique régulier. Neurotoxicité cumulative (en particulier avec une dose totale > 20 mg). Neurotoxicité augmentée par cisplatine, étoposide, paclitaxel. Accroissement du risque d'iléus si utilisation concomitante d'opiacés.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale (clairance de la créatinine), évaluation neurologique. Traitement prophylactique de la constipation.

Vindésine

Ch. : 3-Carbamoyl-4-déacétyl-3-dé(méthoxy-carbonyl) sulfate de vincaleucoblastine
Inhibiteur de la mitose



MA. :
- Se fixe à la tubuline → formation de microtubules des fibres fusiformes de la mitose ↓ → arrêt de la mitose.
- Inhibition des polymérases de l'ARN dépendantes de l'ADN → synthèse de l'ARN ↓.
- Cycle cellulaire spécifique : phases G2/M.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie : t½ initiale de moins de5 min, t½ terminale de 20–24 heures.
- *Métabolisme* : métabolisme hépatique (cytochrome P450-dépendante), excrétion biliaire (plus de 80–90 %) et excrétion rénale (10–15 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression (limitant la dose), en particulier neutropénie.
- *Cardiovasculaires* : troubles cardiovasculaires, hypertension artérielle, hypotension.
- *Pulmonaires* : pneumonie/bronchospasme interstitiel (en particulier en cas d'utilisation combinée avec la mitomycine C).
- *Gastro-intestinaux* : constipation, nausées/vomissements (rare), mucite.
- *Peau* : alopécie (plus prononcée qu'avec l'utilisation de la vincristine), érythème.
- *Système nerveux* : neurotoxicité périphérique, autonome(végétative) et centrale similaire à celle de la vincristine, mais moins prononcée : hypoesthésie, paresthésies, troubles moteurs, aréflexie.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite, nécrose.
- *Autres* : spasmes musculaires/douleurs au niveau des mâchoires/du cou/du dos/des membres, fièvre (rare), pancréatite (rare).

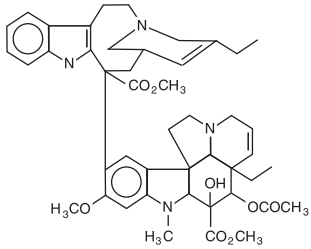
Ci. : Atteinte de la fonction hépatique, irradiation hépatique, neuropathies manifestes, constipation.

Th. : *Indications homologuées* : leucémies, lymphomes, mélanome, cancer du poumon, cancer du sein, cancer de l'œsophage , tumeurs du testicule, tumeurs de la tête et du cou.
Autres domaines d'application : autres tumeurs solides, plasmocytome.

Dosage et Administration :
- Dose standard : plusieurs protocoles existent :
  - 3–4 mg/m²/j par voie i.v. le jour 1, tous les 7–14 jours, dose simple maximale : 5 mg absolu ;
  - 1,0–1,3 mg/m²/j par voie i.v. pendant 5–7 jours, toutes les 3 semaines.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : Examen neurologique régulier. Neurotoxicité cumulative, augmentée par cisplatine, étoposide, paclitaxel. Accroissement du risque d'iléus si utilisation concomitante d'opiacés.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale, évaluation neurologique. Traitement prophylactique de la constipation.

Vinorelbine

Ch. : 3',4'-Didéhydro-4'-déoxy-8'-norvincaleucoblastine, inhibiteur de la mitose



MA. :
- Se fixe à la tubuline → formation de microtubules des fibres fusiformes de la mitose ↓ → arrêt de la mitose.
- Inhibition des polymérases de l'ARN dépendantes de l'ADN → synthèse de l'ARN ↓.
- Cycle cellulaire spécifique : phases G2/M.

Pkin. :
- *Cinétique* : biodisponibilité orale de 20–40 %, demi-vie : t½ initiale de moins de5 min, t½ terminale de 18–49 heures.
- *Métabolisme* : métabolisme hépatique produisant des métabolites actifs et inactifs, excrétion biliaire (35–80 %), excrétion rénale mineure (15–30 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression limitant la dose, neutropénie, thrombopénie/anémie (rare).
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements, diarrhée/mucite/constipation (rare).
- *Peau* : alopécie modérée.
- *Système nerveux* : neurotoxicité périphérique (cumulative) avec paresthésies, troubles moteurs (rare), moins prononcée qu'avec la vincristine ou la vindésine.
- *Toxicité locale* (extravasation ▶ Chap. 9.9) : phlébite, nécrose.
- *Autres* : spasmes musculaires/douleurs au niveau des mâchoires/du cou/du dos/des membres (rare).

Ci. : Atteinte de la fonction hépatique, radiothérapie, neuropathies.

Th. : *Indications homologuées* : cancer du poumon non à petites cellules, cancer du sein.
Autres domaines d'application : autres tumeurs solides.

Dosage et Administration :
- Dose standard : 30 mg/m^2/j par voie i.v. le jour 1 chaque semaine.
- Modification du dosage ▶ Chap. 3.2.4 ; incompatibilité ▶ Chap. 3.2.6 ; stabilité ▶ Chap. 3.2.7.
- ATTN : Examen neurologique régulier. Neurotoxicité cumulative, augmentée par cisplatine, étoposide, paclitaxel. Accroissement du risque d'iléus si utilisation concomitante d'opiacés.
- AVANT LE TRAITEMENT : formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale, évaluation neurologique. Traitement prophylactique de la constipation.

3.2.2 Check-list pour l'administration de cytostatiques

D.P. Berger

Déf. : Chaque traitement cytostatique comporte le risque d'effets indésirables et potentiellement mortels. De ce fait, il est impératif d'observer les directives générales concernant les traitements ainsi que des précautions spécifiques pour certains agents cytostatiques.

Méth. : Les procédures listées ci-dessous doivent obligatoirement être observées chez tous les patients avant et après un traitement cytostatique.
Cette liste n'est cependant pas exhaustive. Des mesures additionnelles peuvent être indiquées, dépendant de la condition générale du patient, des troubles préexistants et de l'évolution de la maladie.

Procédures / bilans de santé recommandés en thérapie cytostatique

Composés	Procédures / tests
Tous les agents cytostatiques	Anamnèse, examen clinique, assistance psychologique exhaustive du patient et obtention de consentement en connaissance de cause avant le traitement, informations concernant la conservation du sperme/ovocytes (▶ Chaps. 4.10.1 ; 4.10.2) et les mesures de support éventuellement nécessaires (transfusion, antiémétique, etc.). Formule sanguine, bilan des fonctions hépatique et rénale, paramètres inflammatoires.
• Anthracyclines, amsacrine, mitoxantrone	Taux de bilirubine sérique, ECG ; en cas de suspicion de cardiopathies/insuffisance cardiaque : échocardiographie ou ventriculographie isotopique.
• Asparaginase	Taux de glucose sanguin, lipase, état de la coagulation, état neurologique.
• Bléomycine, busulfan	Fonction pulmonaire, radiographie du thorax.
• Carmustine, lomustine	Fonction pulmonaire, radiographie du thorax, état neurologique.
• Cisplatine	Clairance de la créatinine, magnésium sérique, état neurologique, audiométrie éventuelle, fluidothérapie, diurèse osmotique.
• Cladribine, fludarabine, pentostatine	Sous-populations lymphocytaire (en particulier cellules T positives pour CD4/CD8, état neurologique.
• Cyclophosphamide, ifosfamide	Hyperdiurèse, mesna, alcalinisation.
• Méthotrexate	Clairance de la créatinine, exclure une ascite et un épanchement pleural, hyperdiurèse, alcalinisation, éventuel traitement de sauvetage par leucovorine, taux de méthotrexate sérique.
• 6-Mercaptopurine	Diminution de la dose en cas d'utilisation simultanée d'allopurinol.
• Pemetrexed	Administration d'acide folique et de vitamine B_{12} en traitement prophylactique.
• Taxanes	Bilan cardiaque, état neurologique, prémédication par stéroïdes et inhibiteurs H1/H2.
• Vinca alcaloïdes	Taux de bilirubine sérique, état neurologique, traitement prophylactique de la constipation.

Réf. :

1. Ginsberg JP, Womer WB. Preventing organ-specific chemotherapy toxicity. Eur J Cancer 2005;41:2690–700
2. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003;349:474–85

Web. :

1. http://www.druginfonet.com/ Informations sur les médicaments
2. http://www.meds.com/DChome.html Informations sur les agents cytostatiques

3.2.3 Calcul du dosage de médicaments selon la surface corporelle (S.C.)

C.I. Müller, D.P. Berger, M. Engelhardt

Déf. : Plusieurs paramètres pharmacocinétiques importants (par ex. fonction rénale, fonction hépatique) sont en corrélation avec, en particulier, la surface corporelle (S.C.). De ce fait, les recommandations pour le dosage des agents cytostatiques sont généralement basées sur la surface corporelle (en m^2) du patient. La taille et le poids d'un individu sont utilisés pour calculer la S.C.

Méth. :

Patients ayant un poids normal

La surface corporelle (S.C.) est obtenue à partir des données empiriques :

Surface corporelle selon la formule de Mosteller

$$\text{Surface corporelle } (m^2) = (\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}/3600)^{0,5}$$

Surface corporelle selon la formule de Gehan-George

$$\text{Surface corporelle } (m^2) = 0,0235 \times \text{Taille (cm)}^{0,42245} \times \text{Poids (kg)}^{0,51456}$$

Les formules simplifiées ne sont pas suffisamment précises pour l'utilisation clinique et ne devraient pas être utilisées pour le calcul des doses de cytostatiques. Des alternatives suffisamment précises sont utilisées dans la pratique clinique courante, telles que les cartes à glissière, les tables de S.C. ou les « normogrammes ». Par ailleurs, plusieurs sites internet permettent le calcul de la S.C. directement online(en ligne) ou le téléchargement de calculettes pour mesurer la S.C.

Patients obèses

Chez les patients obèses, il y a lieu d'adapter plusieurs dosages cytostatiques au poids corporel. En règle générale :

- pour un traitement palliatif : le dosage cytostatique basé sur la S.C. sera limité à un maximum de 2 m^2.
- pour un traitement curatif : le dosage sera calculé sur la base du « poids idéal » (P.I.) ou du « poids idéal adapté » (▶ Chap. 3.2.4).

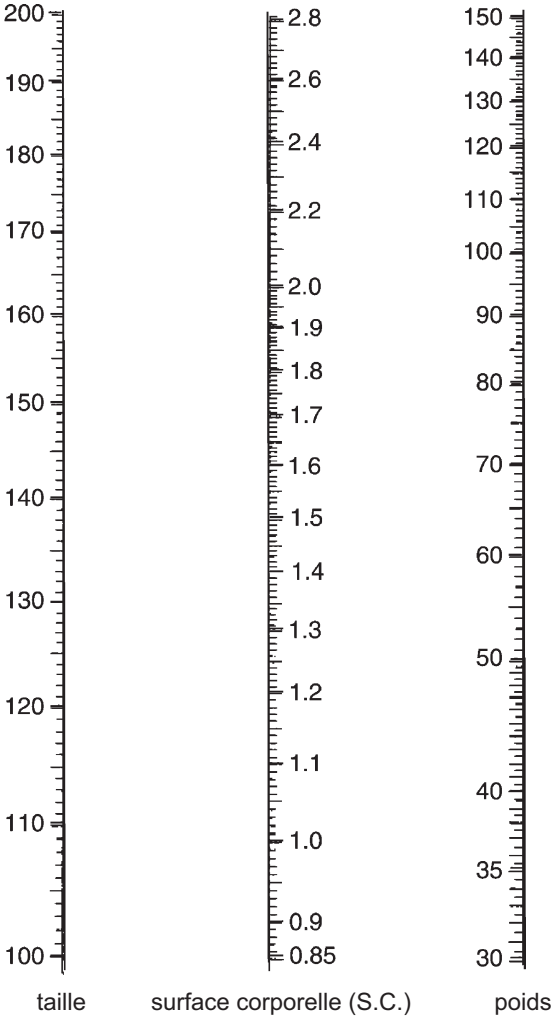
Réf. :

1. Bailey BJ, Briars GL. Estimating the surface area of the human body. Stat Med 1996;15:1325–32
2. Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. J Natl Cancer Inst 2002;94:883–8
3. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. Cancer Chemother Rep 1970;54:225–35
4. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med 1987;317:1098
5. Reilly JJ, Workman P. Normalization of anti-cancer drug dosage using body weight and surface area: is it worthwhile? Cancer Chemother Pharmacol 1993;32:411–8

Web. :

1.	http://www.halls.md/body-surface-area/refs.htm	Surface corporelle, formules et remarques
2.	http://www.halls.md/body-surface-area/bsa.htm	Calcul de la surface corporelle
3.	http://www.ultradrive.com/bsac.htm	Calcul de la surface corporelle

Nomogramme pour déterminer la surface corporelle chez un adulte



3.2.4 Ajustement de la dose des médicaments cytostatiques

W. Digel

Les doses individuelles de médicaments cytostatiques doivent être adaptées à l'état effectif du patient. Les paramètres suivants doivent essentiellement être pris en considération : état hématologique, fonction hépatique, fonction rénale, niveau de performance, toxicité prévue (par ex. toxicité cardiaque, oto-/neurotoxicité, toxicité muqueuse) et comorbidités.

Phys. : ***Paramètres rénaux : clairance de la créatinine***

Calcul

$$\text{Clairance de la Créatinine (ml/min)} = \frac{\text{Créatinine}_{\text{Urine}}\ \text{(mg/dl)} \times \text{Volume urinaire (ml)}}{\text{Créatinine}_{\text{Sérum}}\ \text{(mg/dl)} \times \text{Temps (min)}}$$

Estimation

$$\text{Clairance de la Créatinine (ml/min)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times (140 - \text{âge})}{\text{Créatinine}_{\text{Sérum}}\ \text{(mg/dl)} \times 72}$$

$$\text{Clairance de la Créatinine (ml/min)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times (120 - \text{âge})}{\text{Créatinine}_{\text{Sérum}}\ \text{(mg/dl)} \times 72}$$

Paramètres hépatiques

Les paramètres suivants sont utilisés pour évaluer la fonction hépatique :
- bilirubine, phosphatase alcaline ;
- transaminases (AST, ALT), γGT ;
- capacité de synthèse (paramètres de coagulation, score du test de Quick).

Fonction de la moelle osseuse

En général, la toxicité médullaire est l'effet secondaire limitant la dose d'un traitement cytostatique (exceptions : bléomycine, vincristine, L-asparaginase).

ATTENTION :
- La décision d'ajuster une dose ou d'étendre l'intervalle d'un traitement est prise en fonction de chaque cas individuel.
- En cas de neutropénie prolongée après une chimiothérapie, l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (par ex. G-CSF) doit être considérée.
- Dans le cas où une atteinte de la fonction de la moelle osseuse/une suppression de l'hématopoïèse peut être attribuée à la maladie primaire (leucémie, lymphome avec atteinte de la fonction de la moelle osseuse, etc.), il n'est pas indiqué de réduire la dose d'après les résultats de la formule sanguine.

Recommandation pour l'ajustement de dose selon la fonction de la moelle osseuse

Décompte leucocytaire (/µl)	Décompte thrombocytaire (/µl)	Dose (%)
> 3500	> 100 000	100
3000–3500	75 000–100 000	75
2500–3000	50 000–75 000	50
< 2500	< 50 000	0

Poids corporel et chimiothérapie

Chez les patients obèses, il est nécessaire d'ajuster la dose cystotatique au poids corporel. Cela est d'une importance particulière pour le cyclophosphamide et l'étoposide/VP-16 dans le cadre d'une chimiothérapie à haute dose.

- Dans ces cas, la dose doit être basée sur le « poids idéal » (P.I.).
- Dans le cas où le poids idéal est inférieur au poids corporel réel par plus de 15 kg (ce qui est le cas chez les patients fortement obèses), l'ajustement de la dose doit être basé sur le « poids idéal adapté » (P.I.A.).

Poids idéal (P.I.)

♂ $$\text{P.I.} = 50\ \text{kg} + 2{,}3 \times \left(\frac{\text{Taille en cm}}{2.53} - 60 \right)$$

♀ $$\text{P.I.} = 45{,}5\ \text{kg} + 2{,}3 \times \left(\frac{\text{Taille en cm}}{2.53} - 60 \right)$$

Poids idéal adapté (P.I.A.)

$$\text{P.I.A} = \text{P.I.} + 0{,}4 \times (\text{poids corporel réel} - \text{P.I.})$$

Tableau des modifications de dose

Les règles générales pour l'ajustement de la dose des médicaments cytostatiques, basées sur les fonctions hépatique et rénale, sont mentionnées dans le tableau ci-dessous. Les recommandations des fabricants ainsi que les informations de la littérature appropriée ont été prises en compte. Puisque les données peuvent varier considérablement, le dosage cytostatique doit être déterminé avec discernement, en prenant en compte l'état général du patient.
Toutes les données sont en pourcentage des dosages standard précisés dans les protocoles de thérapies respectifs.

Réf. :

1. Canal P, Chatelut E, Guichard S. Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy. Drugs 1998;56:1019–38
2. Donelli MG, Zucchetti M, Munzone E et al. Pharmacokinetics of anticancer agents in patients with impaired liver function. Eur J Cancer 1998;34:33–46
3. Ibrahim S, Honig P, Huang SM et al. Clinical pharmacology studies in patients with renal impairment: past experience and regulatory perspectives. J Clin Pharmacol 2000;40:31–8
4. Lichtman SM, Villani G. Chemotherapy in the elderly: pharmacologic considerations. Cancer Control 2000;7:548–56
5. Marx GM, Blake GM, Galani E et al. Evaluation of the Cockroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. Ann Oncol 2004;15:291–5
6. Stevens LA, Coresh J, Greene T et al. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006; 354:2473–83

Web. :

1.	http://www.druginfonet.com/	Informations sur les médicaments (avec des informations spécialisées)
2.	http://chemfinder.camsoft.com/	Base de données des composés chimiques
3.	http://www.meds.com/DChome.html	Informations sur les agents cytostatiques
4.	http://www.manuelsweb.com/IBW.htm	Calculateur de poids corporel
5.	http://medcal3000.com/CreatinineCl.htm	Calculateur de clairance de la créatinine
6.	http://nephron.com/	Calculateur de TFG

Tableau des modifications de dose : recommandations pour l'ajustement de dose des cytostatiques en cas de diminution de fonction d'organe

Composé	Modification de la dose en présence de dysfonctionnement rénal			Modification de la dose en présence de dysfonctionnement hépatique		
	Paramètre	Limite	Dose	Bilirubine (mg/dl)	AST (IU/l)	Dose
Altrétamine (HMM)	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
Amsacrine	$Créa_{Sérum}$ (mg/dl)	> 1,5	75 %	< 1,5	< 60	100 %
				1,5–3,0	60–180	50 %
				> 3,0	>180	CI relative
Asparaginase	Néant			À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
Bendamustine	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
Bléomycine	TFG (ml/min)	> 60	100 %	À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
		10–60	75–50 %			
		< 10	50–25 %			
	Pas de réduction en cas d'administration bi-hebdomadaire					
Capécitabine	TFG(ml/min)	> 50	100 %	À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
		30–50	75 %			
		< 30	Non spécifiée			
Carboplatine	TFG (ml/min)	≥ 60	100 %	À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
		41–59	60 %			
		16–40	40 %			
		≤ 15	CI relative			
Carmustine	TFG (ml/min)	> 10	100 %	< 1,5	< 60	100 %
		< 10	CI relative	1,5–3,0	60–180	75 %
				3,1–5,0	> 180	50 %
				> 5,0		CI relative

[a]Avec taux de phosphatase alcaline > 2,5 × valeur normale supérieure
[b]Avec taux de phosphatase alcaline > 6 × valeur normale supérieure
AST aspartate transaminase, *CI* contre-indication, *Créa créa*tinine, *TFG* taux de filtration glomérulaire

Tableau des modifications de dose : recommandations pour l'ajustement de dose des cytostatiques en cas de diminution de fonction d'organe *(suite)*

Composé	Modification de la dose en présence de dysfonctionnement rénal			Modification de la dose en présence de dysfonctionnement hépatique		
	Paramètre	Limite	Dose	Bilirubine (mg/dl)	AST (IU/l)	Dose
Cisplatine	TFG (ml/min)	> 60	100 %	À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
		< 60	CI absolue			
Cladribine (2-CDA)	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
Cyclophosphamide	TFG (ml/min)	> 60	100 %	< 3,0	< 180	100 %
		10–60	75 %	3,1–5,0	> 180	75 %
		< 10	50 %	> 5,0	> 180	CI relative
Cytarabine	TFG (ml/min)	<10	50–75 %	Réduction possible de la dose (donnée incomplète)		
Dacarbazine	TFG (ml/min)	> 60	100 %	< 1,5	< 60	100 %
		10–60	75 %	1,5–3,0	60–180	75 %
		< 10	50 %	3,1–5,0	> 180	50 %
				> 5,0		CI relative
Dactinomycine	TFG (ml/min)	< 10	75 %	À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
Daunorubicine	$Créa_{Sérum}$ (mg/dl)	> 3,0	50 %	< 1,5	< 60	100 %
				1,5–3,0	60–180	75 %
				3,1–5,0	> 180	50 %
				> 5,0		CI relative
	NOTE : réduction de la dose recommandée chez les patients gériatriques					
Docétaxel	Pas d'ajustement de la dose (élimination rénale négligeable)			–	< 30	100 %
				–	30–60[a]	75 %
				> 1,5	> 60[b]	CI relative

[a]Avec taux de phosphatase alcaline > 2,5 × valeur normale supérieure
[b]Avec taux de phosphatase alcaline > 6 × valeur normale supérieure
AST aspartate transaminase, *CI* contre-indication, *Créa créa*tinine, *TFG* taux de filtration glomérulaire

Tableau des modifications de dose : recommandations pour l'ajustement de dose des cytostatiques en cas de diminution de fonction d'organe *(suite)*

Composé	Modification de la dose en présence de dysfonctionnement rénal			Modification de la dose en présence de dysfonctionnement hépatique		
	Paramètre	Limite	Dose	Bilirubine (mg/dl)	AST (IU/l)	Dose
Doxorubicine	TFG (ml/min)	< 10	75 %	< 1,5	< 60	100 %
				1,5–3,0	60–180	50 %
				3,1–5,0	> 180	25 %
				> 5,0		CI relative
Épirubicine	Réduction de la dose chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal majeur			< 1,5	< 60	100 %
				1,5–3,0	60–180	50 %
				3,1–5,0	> 180	25 %
				> 5,0		CI relative
Estramustine	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
Étoposide	TFG (ml/min)	> 60	100 %	< 1,5	< 60	100 %
		10–60	75 %	1,5–3,0	60–180	75 %
		< 10	50 %	3,1–5,0	> 180	50 %
				> 5,0	–	CI relative
Fludarabine	TFG (ml/min)	< 50	75 %		Non spécifiée	
		< 10	CI relative			
Fluoro-uracile	TFG (ml/min)	> 10	100 %	< 5,0	–	100 %
		< 10	50–75 %	> 5,0	–	CI relative
Gemcitabine	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		

[a]Avec taux de phosphatase alcaline > 2,5 × valeur normale supérieure
[b]Avec taux de phosphatase alcaline > 6 × valeur normale supérieure
AST aspartate transaminase, *CI* contre-indication, *Créa créa*tinine, *TFG* taux de filtration glomérulaire

Tableau des modifications de dose : recommandations pour l'ajustement de dose des cytostatiques en cas de diminution de fonction d'organe *(suite)*

Composé	Modification de la dose en présence de dysfonctionnement rénal			Modification de la dose en présence de dysfonctionnement hépatique		
	Paramètre	Limite	Dose	Bilirubine (mg/dl)	AST (IU/l)	Dose
Hydroxyurée	TFG (ml/min)	> 50	100 %	> 5,0	–	CI relative
		10–50	50 %			
		< 10	25 %			
Idarubicine	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			> 2,5	–	100 %
				2,5–5,0	–	50 %
				> 5,0	–	CI relative
Ifosfamide	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
Irinotécan	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			> 1,5	–	CI absolue
Lomustine	TFG (ml/min)	> 50	100 %	À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
		10–50	75 %			
		< 10	50 %			
Melphalan	TFG (ml/min)	> 60	100 %	À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
		10–60	50 %			
		< 10	25 %			
Mercaptopurine	TFG (ml/min)	> 60	100 %	< 1,5	60–180	100 %
		10–60	10–50 %	1,5–3,0	> 180	50 %
		< 10	CI relative	3,1–5,0	–	25 %
				> 5,0		CI relative

[a]Avec taux de phosphatase alcaline > 2,5 × valeur normale supérieure
[b]Avec taux de phosphatase alcaline > 6 × valeur normale supérieure
AST aspartate transaminase, *CI* contre-indication, *Créa créa*tinine, *TFG* taux de filtration glomérulaire

Tableau des modifications de dose : recommandations pour l'ajustement de dose des cytostatiques en cas de diminution de fonction d'organe *(suite)*

Composé	Modification de la dose en présence de dysfonctionnement rénal			Modification de la dose en présence de dysfonctionnement hépatique		
	Paramètre	Limite	Dose	Bilirubine (mg/dl)	AST (IU/l)	Dose
Méthotrexate (faible dose)	TFG (ml/min)	> 60	100 %	À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
		10–60	10–50 %			
		< 10	CI relative			
Méthotrexate (forte dose)	TFG (ml/min)	< 60	CI absolue	1,0–3,0	60–180	100 %
				3,1–5,0	> 180	75 %
				> 5,0	–	CI relative
Mitomycine C	$Créa_{Sérum}$ (mg/dl)	> 1,5	Suivi	Contre-indiqué chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave		
		> 1,7	CI relative			
Mitoxantrone	Réduction de la dose non nécessaire si dysfonctionnement rénal léger ou modéré			< 1,5	< 60	100 %
				1,5–3,0	60–180	50 %
				3,1–5,0	> 180	25 %
				> 5,0	–	CI relative
Nimustine	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
Oxaliplatine	TFG (ml/min)	< 3,0	CI relative	À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
Paclitaxel	Réduction de la dose non nécessaire si dysfonctionnement rénal léger ou modéré (élimination rénale < 10 %)			< 3,0	–	100 %
				> 3,0	–	50 %
Pemetrexed	TFG (ml/min)	≥ 45	100 %	À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
		< 45	CI relative			

[a]Avec taux de phosphatase alcaline > 2,5 × valeur normale supérieure
[b]Avec taux de phosphatase alcaline > 6 × valeur normale supérieure
AST aspartate transaminase, *CI* contre-indication, *Créa créa*tinine, *TFG* taux de filtration glomérulaire

Tableau des modifications de dose : recommandations pour l'ajustement de dose des cytostatiques en cas de diminution de fonction d'organe *(suite)*

Composé	Modification de la dose en présence de dysfonctionnement rénal			Modification de la dose en présence de dysfonctionnement hépatique		
	Paramètre	Limite	Dose	Bilirubine (mg/dl)	AST (IU/l)	Dose
Pentostatine	TFG (ml/min)	< 60	CI relative	À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
	Corrélation positive entre clairance de la pentostatine et clairance de la créatinine					
Procarbazine	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
Témozolomide	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
Téniposide	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			< 1,5	< 60	100 %
				1,5–3,0	60–180	75 %
				3,1–5,0	> 180	50 %
				> 5,0	–	CI relative
6-Thioguanine	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			Contre-indiqué chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave		
Topotécan	TFG (ml/min)	> 40	100 %	< 10	Pas d'ajustement de la dose	
		20–40	50 %			
		< 20	CI absolue			
Trofosfamide	Contre-indiqué chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal grave			À utiliser avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique		
UFT(tégafur-uracile)	À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale			Contre-indiqué chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave		

[a]Avec taux de phosphatase alcaline > 2,5 × valeur normale supérieure
[b]Avec taux de phosphatase alcaline > 6 × valeur normale supérieure
AST aspartate transaminase, *CI* contre-indication, *Créa créa*tinine, *TFG* taux de filtration glomérulaire

Tableau des modifications de dose : recommandations pour l'ajustement de dose des cytostatiques en cas de diminution de fonction d'organe *(suite)*

Composé	Modification de la dose en présence de dysfonctionnement rénal			Modification de la dose en présence de dysfonctionnement hépatique		
	Paramètre	Limite	Dose	Bilirubine (mg/dl)	AST (IU/l)	Dose
Vinblastine	TFG (ml/min)	> 10	100 %	< 1,5	< 60	100 %
		< 10	75 %	1,5–3,0	60–180	50 %
				3,1–5,0	> 180	25 %
				> 5,0	–	CI relative
Vincristine	TFG (ml/min)	> 10	100 %	< 1,5	< 60	100 %
		< 10	75 %	1,5–3,0	60–180	50 %
				3,1–5,0	> 180	25 %
				> 5,0	–	CI relative
Vindésine	Réduction de la dose non nécessaire			< 1,5	< 60	100 %
				1,5–3,0	60–180	50 %
				3,1–5,0	> 180	25 %
				> 5,0	–	CI relative
Vinorelbine	Réduction de la dose non nécessaire			< 2,0	–	100 %
				2,1–3,0	–	50 %
				> 3,0	–	25 %

[a]Avec taux de phosphatase alcaline > 2,5 × valeur normale supérieure
[b]Avec taux de phosphatase alcaline > 6 × valeur normale supérieure
AST aspartate transaminase, *CI* contre-indication, *Créa créa*tinine, *TFG* taux de filtration glomérulaire

3.2.5 La chimiothérapie durant la grossesse et l'allaitement

H. Henß

Déf. : Traitement antinéoplasique au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

Ép. : La chimiothérapie n'est prescrite que dans de rares cas aux femmes enceintes ou qui allaitent. Les types de cancer les plus souvent concernés sont :
- le cancer du sein ;
- le cancer du col de l'utérus ;
- le lymphome ;
- le mélanome malin.

Prg. : Les risques que représente une tumeur maligne chez la femme enceinte sont les suivants :
- la vie de la mère est en danger ;
- la vie du fœtus est en danger ;
- la maladie peut se propager au fœtus ;
- les effets secondaires du traitement peuvent affecter la mère et le fœtus.

Outre l'aspect médical, il faut aussi considérer l'aspect éthique et psychosocial avant de décider s'il est indiqué ou non de prescrire une chimiothérapie antinéoplasique à une femme enceinte ou qui allaite. Il est très important que le chimiothérapeute entretienne une collaboration interdisciplinaire avec l'obstétricien, le pédiatre et, si nécessaire, l'éthicien médical.

Th. :

Les principes du traitement

Prescrire ou non une chimiothérapie au cours de la grossesse dépend de la patiente et cette décision ne peut être prise qu'au cas par cas. La patiente ainsi que les membres de sa famille doivent participer au processus décisionnel. Les éléments d'information suivants ont une importance d'ordre pratique :
- le stade de la grossesse ;
- le stade/le pronostic de la tumeur maligne ;
- l'état de santé général de la patiente/les troubles secondaires ;
- les autres options thérapeutiques ;
- la fertilité postchimiothérapie/le délai envisagé avant d'avoir un enfant.

De la première à la 20e semaine de grossesse (SDG)

Si une chimiothérapie cytostatique est pratiquée sur une patiente durant les 20 premières semaines de sa grossesse, les risques d'une malformation fœtale sont très élevés (15–20 %). De ce fait, l'option d'interrompre la grossesse doit être sérieusement considérée. L'état de santé de la mère ainsi que celui du bébé doivent être pris en considération au moment de choisir entre l'avortement et le report de la chimiothérapie. Le traitement est impératif s'il est peu probable que la mère survive jusqu'à l'accouchement, aussi prématuré soit-il, à cause d'une progression rapide et prévisible du cancer (leucémie aiguë, lymphome hautement malin).

Intention thérapeutique à visée curative
- Éviter autant que possible de reporter la chimiothérapie à visée curative.
- Initier le traitement immédiatement après avoir interrompu la grossesse.
- Commencer immédiatement la chimiothérapie même si les parents ont refusé l'avortement *(ATTN* : les risques de malformation sont élevés). Grâce à un suivi échographique régulier, une malformation peut être détectée avant la 24e semaine de grossesse offrant ainsi la possibilité qu'un avortement soit pratiqué ultérieurement. Il est important d'informer la patiente sur les risques de ne pas déceler de malformation par échographie.

Intention thérapeutique à visée palliative

- Initier le traitement immédiatement après avoir interrompu la grossesse.
- Si une fois la situation palliative envisagée, un traitement immédiat n'est pas voulu, celui-ci peut être reporté jusqu'à ce que l'organogenèse soit terminée. Les risques encourus par la mère (progression de la tumeur) ainsi que par le bébé (métastases transplacentaire jusqu'au fœtus) doivent être clairement exposés.

De la 20e à la 32e semaine de grossesse (SDG)

Les risques de malformation fœtale sont minimes si la chimiothérapie est pratiquée entre la 20e et la 32e semaine de grossesse. Les principaux risques thérapeutiques sont la toxicité organique, le retard de croissance intra-utérin et l'accouchement prématuré. Les précautions à prendre sont :

- surveillance de la grossesse dans un centre périnatal ;
- planification d'un accouchement prématuré ;
- prise en compte d'une possible myélosuppression tant chez la mère que chez le bébé ;
- prise en compte d'un possible traitement surfactant prénatal afin d'améliorer la maturation des poumons.

Intention thérapeutique à visée curative

Initiation immédiate de la chimiothérapie.

Intention thérapeutique à visée palliative

Report possible du traitement antinéoplasique jusqu'à ce que le fœtus soit viable. Initiation *post-partum* du traitement. Il est important d'informer la patiente sur les risques et les conséquences possibles du report du traitement tant pour elle (progression de la tumeur) que pour le fœtus (risque de métastases).

À partir de la 32e semaine de grossesse (SDG)

Généralement, le fœtus est viable à partir de la 32e semaine de grossesse → accouchement possible avant l'initiation de la chimiothérapie.

Lactation

Le nourrisson doit être sevré avant que la mère ne commence sa chimiothérapie. Dans la majorité des cas, il n'est pas établi que les médicaments cytostatiques soient transférés dans le lait maternel. Toutefois, on ne peut totalement ignorer les risques existants pour le nourrisson.

Réf. :

1. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. Ann Oncol 2004;15:146–50
2. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. A French national survey. Cancer 1999;86:2266–72
3. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K et al. Breast carcinoma during pregnancy. Cancer 2006; 106:237–46
4. Partridge AH, Garber JE. Long-term outcomes of children exposed to antineoplastic agents in utero. Semin Oncol 2000;27:712–26
5. Salooja N, Szydio RM, Socie G et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or marrow transplantation: a retrospective survey. Lancet 2001;358:271–6
6. Williams SF, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. Semin Oncol 2000;27:618–22

Web. :

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast-cancer-and-pregnancy/ NCI Cancernet
2. http://www.sogc.org/guidelines/public/111E-CPG-February2002.pdf SOGC Guideline

3.2.6 Quelques exemples d'incompatibilité des cytostatiques

A. Göbel, B. Lubrich

Déf. : L'incompatibilité physicochimique des composés antinéoplasiques peut provoquer, par ex., une précipitation, une décoloration ou une dégradation. Ces procédés peuvent être déclenchés même par un très bref contact avec d'autres composés, par ex., en utilisant la même pompe à perfusion, en utilisant un site d'injection en Y, ou par une perfusion parallèle par dispositif manifold.

Prévention des incompatibilités médicamenteuses

En principe, il est déconseillé de mélanger les différentes solutions médicamenteuses cytostatiques aussi bien que de mélanger des produits cytostatiques avec des solutions de nutrition parentérale. Il est important de consulter les données sur les incompatibilités médicamenteuses ainsi que les recommandations du fabricant avant de commencer un régime thérapeutique complexe.

Tableau d'incompatibilité

- Les médicaments et les produits cytostatiques énumérés ci-dessous ont une incompatibilité physicochimique.
- Il est important d'éviter l'administration consécutive de composés incompatibles sans avoir changé la pompe à perfusion ou la pièce en Y.
- Les incompatibilités sont négligeables si le kit de perfusion est remplacé avant chaque administration de médicament ou si le kit de perfusion est nettoyé avec une solution saline à 0,9 % ou une solution glucosée à 5 %.
- Les médicaments ne paraissant pas dans ce tableau sont généralement considérés comme incompatibles. En cas de doute sur la compatibilité, il est conseillé de contacter le fabricant.

Les médecins et les infirmières responsables de l'administration de la chimiothérapie ont le devoir de vérifier régulièrement et soigneusement la compatibilité des perfusions.

Substance cytostatique	Incompatible avec :
Amsacrine	les solutions salines et autres solutions chlorées, l'acyclovir, l'amphotéricine B, l'aztréoname la ceftazidime, la ceftriaxone, la cimétidine, le furosémide, le ganciclovir, l'héparine, le 21-hydrogénosuccinate de méthylprednisolone, le métoclopramide, l'ondansétron, le sargramostim
Asparaginase	non spécifié
Bléomycine	l'aminophylline, les acides aminés, l'acide ascorbique, la carbénicilline, la céfalotine, la céfazoline, la dexaméthasone, le diazépam, le furosémide, les solutions glucosée à 5 %, le 21-hydrogénosuccinate d'hydrocortisone, le méthotrexate, la mitomycine, la nafcilline, la pénicilline G, la riboflavine, les médicaments composés de sulfhydryle (par ex., le glutathion), la terbutaline, les cations divalents et trivalents
Carboplatine	l'aluminium (par ex., dans les cathéters de perfusion), le 5-FU, le mesna, le bicarbonate de sodium
Carmustine	les solutions alcalines, l'allopurinol, le bicarbonate de sodium, le PVC (récipients de perfusion et kit d'application)
Cisplatine	les acides aminés, l'eau des injections, les solutions alcalines, l'aluminium (par ex., dans les cathéters de perfusion), l'amifostine, la céfépime, les chélateurs (par ex., la penicillamine), le 5-FU, le nitrate de gallium, les solutions glucosées à 5 %, le mesna, le métoclopramide, le bicarbonate de sodium, les médicaments composés de bisulfite de sodium, de sulfite d'hydrogène et de thiosulfate, la pipéracilline/tazobactam, le thiotépa
Cladribine	les solutions glucosées à 5 %

Substance cytostatique	Incompatible avec :
Cyclophosphamide	l'aluminium (par ex., dans les cathéters de perfusion), l'amphotéricine B, l'alcool benzylique
Cytarabine	l'allopurinol, la carbénicilline, la céfolatine, le 5-FU, le nitrate de gallium, le ganciclovir, la gentamicine, l'héparine, le 21-hydrogénosuccinate d'hydrocortisone, l'insuline, le méthotrexate, la nafcilline, la pénicilline G, le 21-hydrogénosuccinate de méthylprednisolone, l'oxacilline
Dacarbazine	les solutions alcalines, l'allopurinol, la céfépime, l'héparine, le 21-hydrogénosuccinate d'hydrocortisone, la L-cystéine, le mercaptoéthanol, le méthoxypsoralène, le bicarbonate de sodium, la pipéracilline de sodium/tazobactam
Dactinomycine	l'alcool benzylique, l'ester cellulosique (en filtre), le filgrastime, les parabènes, la riboflavine
Daunorubicine	l'allopurinol, l'aluminium, l'aztréoname, la céfépime, la dexaméthasone, la fludarabine, le 5-FU, le furosémide, l'héparine, le méthotrexate, la pipéracilline de sodium/tazobactam, un pH < 4,0 ou un pH > 7,0
Daunorubicine liposomale	l'alcool benzylique ou tout autre bactériostatique, la dexaméthasone, l'héparine, les solvants autres que la solution glucosée à 5 %, les détergents et autres substances similaires, les médicaments et autres solvants composés d'électrolytes
Docétaxel	l'amphotéricine B, la doxorubicine liposomale, la méthylprednisolone succinate sodique, la nalbuphine
Doxorubicine	les solutions alcalines, l'allopurinol, l'aluminium (par ex., dans les cathéters de perfusion), l'aminophylline, les acides aminés, la céfalotine, la céfépime, la dexaméthasone, le diazépam, le 5-FU, le furosémide, le nitrate de gallium, le ganciclovir, l'héparine, le 21-hydrogénosuccinate d'hydrocortisone, un pH < 4,0 ou un pH > 7,0, le méthotrexate, le bicarbonate de sodium, le pipéracilline de sodium/tazobactam, la vincristine
Doxorubicine liposomale	l'amphotericine B, l'alcool benzylique/tout autre bactériostatique, le docétaxel, le mannitol, le métoclopramide, la mitoxantrone, la morphine, le bicarbonate de sodium, les détergents, les médicaments et les solvants composés d'électrolytes
Épirubicine	les solutions alcalines, le 5-FU, l'héparine, l'ifosfamide, le méthotrexate, le mesna
Estramustine	les solutions salines à 0,9 % et toute autre solution de perfusion (autre que la solution glucosée à 5 %), les préparations composées de calcium
Étoposide	l'ABS synthétique, les solutions de pH > 6, la céfépime, le filgrastime, le nitrate de gallium, l'idarubicine, le bicarbonate de sodium, le PVC (récipients de perfusion et kit d'application)
Étoposide phosphate	les solutions de pH > 7, l'amphotéricine B, la céfépime, la chlorpromazine, l'imipénème-cilastatine, la méthylprednisolone succinate sodique, la mitomycine
Fludarabine	l'acyclovir, l'amphotéricine B, la chlorpromazine, la daunorubicine, le ganciclovir, l'hydroxyzine, le miconazole, la prochlorpérazine édisylate, une solution de pH < 4,5 ou de pH > 8
Fluorouracil	le folinate de calcium, le carboplatine, la chlorméthine, la chlorpromazine, la cisplatine, la cytarabine, la daunorubicine, le diazépam, le dropéridol, la doxorubicine, l'épirubicine, l'étoposide, le fentanyle, le filgrastime, l'acide folinique, le nitrate de gallium, le folinate de calcium, le méthotrexate, le métoclopramide, le sulfate de morphine, l'ondansétron, le spirogermanium, la pénicilline sulfobenzoïque, la vincristine, la vinorelbine
Gemcitabine	l'acyclovir, l'amphotéricine B, le furosémide, le ganciclovir, l'irinotécan, le méthotrexate, la méthylprednisolone succinate sodique, la mitomycine

Substance cytostatique	Incompatible avec :
Idarubicine	l'acyclovir, les solutions alcalines, l'allopurinol, l'ampicilline/sulbactam, la céfazoline, la céfépime, la ceftazidime, la clindamycine, le 21-dihydrogénophosphate de dexaméthasone, l'étoposide, le furosémide, la gentamicine, l'héparine, le 21-hydrogénosuccinate d'hydrocortisone, l'imipénème, la cilastine, le lorazépam, le méthotrexate, la mezlocilline, le bicarbonate de sodium, la péthidine, la pipéracilline de sodium/tazobactam, le sargramostim, la téniposide, la vancomycine, la vincristine
Ifosfamide	l'alcool benzylique, la céfépime, le méthotrexate, le mesna
Irinotécan	les solutions alcalines, la gemcitabine, le folinate de sodium
Melphalan	l'amphotéricine B, la chlorpromazine, les solutions glucosées à 5 %
Méthotrexate	l'aluminium, la bléomycine, la chlorméthine, la chlorpromazine, la cytarabine, la daunorubicine, la dexaméthasone, la doxorubicine, le dropéridol, le 5-FU, la gemcitabine, l'heparin, le 21-hydrogénosuccinate d'hydrocortisone, l'idarubicine, l'ifosfamide, le métoclopramide, le méthotrexate, le midazolam, la nalbuphine, le 21-dihydrogénophosphate de prednisolone, la promethazine, le propofol, la ranitidine, la vancomycine
Mitomycine	l'aztréoname, la bléomycine, la céfépime, le phosphate d'étoposide, le filgrastime, la gemcitabine, les solutions glucosées à 5 %, la pipéracilline de sodium/tazobactam, le sargramostime, la vinorelbine
Mitoxantrone	les solutions alcalines, les solutions composées d'acides aminées, l'aztréoname, la céfépime, l'héparine, le 21-dihydrogénophosphate d'hydrocortisone, le paclitaxel, la pipéracilline de sodium/tazobactam, le propofol, le thiotépa
Nimustine	non spécifié
Oxaliplatine	les solutions salines à 0,9 %
Paclitaxel	l'amphotéricine B, la chlorpromazine, le doxorubicine liposomale, l'hydroxyzine, le 21-hydrogénosuccinate de méthylprednisolone, la mitoxantrone, le PVC (les poches de perfusion et les kits d'application)
Pentostatine	les solutions acides
Téniposide	l'acrylonitrile-butabdiène-styrène (ABS) synthétique, l'héparine, l'idarubicine, le PVC (les poches de perfusion et les kits d'application), les solvants autres que les solutions salines à 0,9 % ou les solutions glucosées à 5 %
Thiotépa	la cisplatine, le filgrastime, la minocycline, la mitoxantrone, les solutions acides, la vinorelbine
Topotécane	non spécifié
Tréosulfan	les solutions alcalines
Vinblastine	la céfépime, le furosémide, l'héparine, un pH < 3,5 ou un pH > 5
Vincristine	la céfépime, le doxorubicine, le furosémide, l'idarubicine, le bicarbonate de sodium, un pH < 3,5 ou un pH > 5
Vindésine	le 5-FU, le bicarbonate de sodium, un pH < 3,5 ou un pH > 5
Vinorelbine	l'acyclovir, les solutions alcalines, l'allopurinol, l'aminophylline, l'amphotéricine B, l'ampicilline, la céfazoline, la céfopérazone, le céforanide, le céfotaxime, le céfotétan, la ceftriaxone, le céfuroxime, le 5-FU, le furosémide, le ganciclovir, le 21-hydrogénosuccinate de méthylprednisolone, la mitomycine, le bicarbonate de sodium, la pipéracilline, le thiotépa, le triméthoprime/sulfaméthoxazole

ABS : acrylonitrile butadiène styrène

Réf. :

1. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs, 14th edn. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, 2007

Web. :

1.	http://www.druginfonet.com/	Information sur les médicaments (comportant des informations spécialisées)
2.	http://chemfinder.camsoft.com/	Base de données des composés chimiques
3.	http://rxlist.com	Liste Internet des médicaments
4.	http://www.meds.com/DChome.html	Information sur les nouvelles produits cytostatiques

3.2.7 Préparation et stabilité des produits cytostatiques

B. Lubrich, A. Göbel

Déf. : Les précautions à prendre pour manipuler une substance cytostatique concernent la préparation, l'utilisation et la destruction de la substance. Ces précautions sont d'autant plus importantes que le personnel est exposé aux cytostatiques de façon systémique par inhalation, ingestion et absorption par voie cutanée. Les risques potentiels sont :

- une toxicité locale et systémique ;
- une toxicité aiguë et chronique ;
- une génotoxicité/tératogénicité/mutagénicité.

Méth. : ***Précautions appropriées à la manipulation des produits cytostatiques : les conditions de base***

- sécurité du personnel, hygiène et sécurité du travail ;
- sécurité du patient ;
- sécurité du produit ;
- protection de l'environnement.

Sécurité du travail

Seul un personnel qualifié peut être chargé de la préparation et de l'utilisation des produits cytostatiques.

Préparation et utilisation des produits cytostatiques

Les solutions médicamenteuses cytostatiques sont préparées en pharmacie en accord avec la législation en vigueur, les réglementations et les principes pharmaceutiques.
Le médecin est responsable de la préparation aux fins d'utilisation des produits cytostatiques et doit s'en charger lui/elle-même ou cette préparation peut être faite par un membre du personnel selon les principes reconnus de la médecine.

Infrastructures

Les solutions médicamenteuses cytostatiques doivent être préparées dans un local central, par ex., dans la pharmacie de l'hôpital :

- dans des salles séparées des autres départements, avec un accès limité au personnel autorisé ;
- il doit être interdit de manger, de boire ou de fumer dans les salles choisies ;
- il ne peut y avoir aucune autre activité au cours de la préparation de produits cytostatiques ;
- les portes et les fenêtres doivent rester fermées au cours de la préparation ; le milieu de travail ne doit être exposé à aucun courant d'air.

Enceintes de sécurité biologique

Les préparations doivent être effectuées dans des enceintes de sécurité biologique de catégorie II.

- Les enceintes de sécurité biologique doivent être inspectées régulièrement en accord avec la règlementation actuelle. Les inspections doivent être consignées dans un registre.
- Un manuel d'utilisation des enceintes de sécurité biologique doit y être disponible.
- Le manuel d'utilisation doit contenir les directives sur le nettoyage et la désinfection de toutes les surfaces de travail.
- Le système de fourniture et d'évacuation d'air de la salle de préparation doit correspondre aux exigences de l'enceinte de sécurité biologique. L'évacuation de l'air doit être canalisée vers l'extérieur.
- Il faut éviter toute variation de la circulation de l'air au cours du travail (par ex., recouvrir les fentes d'aération, apporter des objets volumineux ou nombreux dans l'enceinte de sécurité biologique, faire des mouvements énergiques) car cela peut influencer négativement la capacité de colmatage/la sécurité du produit/la prévention de l'induction d'air.

Vêtements de protection

- Le port de vêtements de protection est obligatoire afin d'éviter tout contact direct des produits cytostatiques avec la peau ou les muqueuses.

- La blouse de laboratoire doit être anti-bouloches, imperméable, à manches longues, à col montant et avec des parements ajustés. La blouse imperméable jetable ou la blouse textile jetable avec des gants imperméables sont parmi les vêtements de protection appropriés.
- Les blouses ne doivent être portées que dans les enceintes de sécurité.
- Elles doivent être changées au minimum quotidiennement.

Gants

- Les gants doivent être imperméables et jetables, par ex., en latex et/ou en nitrile, d'une épaisseur minimale de 0,2 mm et de qualité certifiée (il est recommandé d'utiliser une double paire de gants).
- Ils doivent être suffisamment longs pour s'ajuster au-dessus des poignets pendants le travail.
- Ils doivent être immédiatement changés en cas de contamination ou de fuite visible ainsi qu'après avoir manipulé l'amsacrine, la carmustine, l'irinotécan, la mitoxantrone et le thiotépa.

Verres protecteurs avec protection latérale

Les verres protecteurs avec protection latérale doivent être portés à chaque manipulation de produits cytostatiques en dehors de l'enceinte de sécurité biologique, par ex., pour le nettoyage après renversement accidentel important d'une substance cytostatique.

Protection des voies respiratoires

Un demi-masque avec filtre à particules doit être porté à chaque manipulation de produits cytostatiques hors du cadre sécurisé du plan de travail, par ex., pour le nettoyage après renversement accidentel important d'une substance cytostatique.

Support textile

Pour une décontamination facile, les produits cytostatiques doivent être préparés sur un tapis absorbant à fond imperméable. De plus, il faut :

- utiliser une compresse pour ouvrir les ampoules ;
- utiliser une compresse ou un tampon de gaze pour enlever le cathéter du bouchon de caoutchouc « perçable » ou pour retirer l'air résiduel des seringues, afin d'éviter toute contamination par pulvérisation ou par aérosolisation.

Techniques d'utilisation

- Autant que possible, choisir les produits cytostatiques dont l'emballage porte la mention « *cyto-safe packaging* » (emballage de protection contre le risque cytotoxique).
- Suivre des mesures de sécurité strictes pour l'utilisation des seringues et des aiguilles jetables équipées de raccords Luer-Lok.
- Utiliser des détendeurs de pression équipés de filtre (avec perforateur) pour percer et purger les ampoules injectables.
- Dissoudre les cytostatiques dans un système fermé. Utiliser une cupule ou une aiguille de transfert pour transférer les cytostatiques et les solvants ou les solutions vecteurs d'un récipient à l'autre afin de maintenir une pression interne stable. De cette façon, les récipients peuvent être déconnectés sans une différence de pression, prévenant ainsi tout « giclage » ou toute aérosolisation cytostatique.

Transport

Les préparations médicamenteuses doivent être transportées dans des récipients incassables, étanches et scellés.

Stockage et stabilité des produits cytostatiques

Les facteurs suivants jouent un rôle dans le stockage et la stabilité des produits cytostatiques :

- la date d'expiration des produits primaires (substance sèche ou solution) ;
- la stabilité physicochimique de la solution mère cytostatique ;
- la stabilité physicochimique des composés cytostatiques déjà préparés ;
- l'aspect hygiénique, c'est-à-dire, les conditions microbiologiques ;
- le stockage au frais ou à température ambiante ;
- la protection contre la lumière ;
- la durée de conservation des solutions préparées.

Les conditions et les limites de stockage des composés préparés en pharmacie doivent être spécifiées par la pharmacie responsable et mentionnées sur l'étiquette du médicament. Les solutions médicamenteuses cytostatiques doivent être stockées selon ces spécifications. Les composés doivent être détruits une fois la date d'expiration passée.
Les informations concernant la stabilité physicochimique des solutions cytostatiques habituelles sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Préparation et administration des perfusions et des injections cytostatiques

- Éviter la contamination du personnel (par ex., en portant des gants de protection) et de la salle ou la formation d'aérosols lors de l'installation, du changement, de la purge du système de perfusion ou de son retrait.
- À cette fin, suivre les techniques d'utilisation (détendeurs de pression équipés de filtre aérosol).
- Ne purger le système de perfusion qu'avec une solution vecteur de médicaments.

Préparation des produits cytostatiques pour l'administration orale

Il faut observer certaines précautions avant de transférer des médicaments dans les cupules destinées aux patients (par ex., un distributeur), comme :

- porter des gants de protection ;
- utiliser une pince ou une cuillère ;
- pour diviser ou broyer les comprimés, il faut suivre la procédure appropriée (système fermé) et prendre les précautions nécessaires (les préparations se font généralement en pharmacie) ;
- il faut éviter toute contamination du personnel soignant lors du nettoyage et de la manipulation des récipients et des éléments utilisés pour distribuer les médicaments ; toutes les instructions doivent être détaillées dans le manuel d'utilisation.

Administration des préparations liquides et semi-solides cytostatiques

Utiliser des gants de protection ou des applicateurs.

Renversement accidentel

Les produits cytostatiques renversés accidentellement doivent être immédiatement et soigneusement nettoyés conformément aux mesures de prévention spécifiées dans la préparation des produits cytostatiques :

- utiliser une paire de gants additionnelle lors du ramassage des morceaux de verres brisés afin d'éviter tout risque de contamination ; de préférence, utiliser des pinces pour ramasser les bris de verre ;
- utiliser un torchon jetable et sec pour essuyer la solution reversée ;
- utiliser un torchon jetable et humide pour tout renversement de substance cytostatique en poudre ;
- nettoyer ensuite avec de l'eau savonneuse ;
- se débarrasser de tout matériel contaminé dans un conteneur étanche et à usage unique ;
- tous les équipements nécessaires (blouse de protection, lunettes de protection, gants et masques, cellulose, conteneur de déchets, pelle) –ainsi que les instructions correspondantes – doivent toujours être accessibles.

Contamination cutanée

Toute surface cutanée contaminée par une substance cytostatique doit être abondamment lavée à l'eau froide.

Contamination oculaire

L'œil contaminé doit être abondamment rincé à l'eau ou avec une solution isotonique pendant 10 minutes. Consulter ensuite un ophtalmologue.

Destruction des produits cytostatiques

Les produits cytostatiques sont ramassés et détruits selon la législation en vigueur localement.

- Le ramassage et la destruction des résidus cytostatiques nécessitent une supervision spéciale et doivent se faire selon les règlements concernant les déchets et selon l'ordonnance sur les substances dangereuses en utilisant des conteneurs étiquetés, robustes et étanches.
- Le ramassage doit être séparé et dans un endroit central. Les déchets doivent être transportés vers des incinérateurs de déchets dangereux.

- Tout matériel contaminé par une substance cytostatique (support textile, blouses jetables, applicateurs, etc.) peut être traité comme déchet domestique.
- Tout vêtement ou matériel textile réutilisable contaminé doit être changé, ramassé sans l'utiliser pour une autre manipulation et envoyé à la blanchisserie.
- Tout excrément contenant des éléments cytostatiques n'est pas considéré comme dangereux mais doit être détruit dans la salle selon les directives d'hygiène et selon les règles de santé et de sécurité.

Réf. :

1. ASCO. Criteria for facilities and personnel for the administration of parenteral systemic antineoplastic therapy. J Clin Oncol 2004;22:4613–5
2. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. CA Cancer J Clin 2006;56:354–65
3. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs, 14th edn. American Society of Health-System Pharmacists, Betherda, 2007

Web. :

1.	http://www.druginfonet.com/	Informations sur les médicaments
2.	http://www.meds.com/DChome.html	Information sur les produits cytostatiques

Stabilité physicochimique des préparations cytostatiques et anticorps déjà préparées

Substance cytostatique	Solution mère			Solution d'application			
	Solvant	Concentration	Stabilité/température	Solution vecteur de médicaments	Stabilité à TA	Stabilité à 2–8 °C	Stockage/spécifications
Alemtuzumab		10 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	24 h	24 h	Au frais, à l'abri de la lumière
Amsacrine	Acide lactique 0,035m	5 mg/ml	48 h/TA	G5 (!)	72 h	Non spécifié	TA
L-Asparaginase	Eau pour préparation injectable	2 500 U/ml	5 j/au frais	Saline	8 h	24 h	Au frais, éviter d'agiter vigoureusement (!)
Bendamustine	Eau pour préparation injectable	3 mg/ml	Diluer dans une solution saline à 0,9 % immédiatement après la reconstitution	Saline (!)	9 h	5 j	Au frais
Bévacizumab	–	25 mg/ml	5 j/au frais	Saline	–	48 h	Au frais, à l'abri de la lumière
Bléomycine	Saline (!)	3 mg/ml	28 j/au frais	Saline (!)	14 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière
Bortézomib	Saline	1 mg/ml	8 h/au frais	Dilution déconseillée ; appliquer la solution mère			
Busulfan	–	6 mg/ml	28 j/au frais	Saline	8 h	15 h	Au frais, les spécifications de stabilité sont applicables aux solutions ayant une concentration de 0,5 mg/ml, utiliser du matériel plastique ne contenant pas de polycarbonate
Carboplatine	–	10 mg/ml	28 j/au frais	G5 (!)	14 j	28 j	Au frais
Carmustine	1. Ethanol absolu 2. Eau pour préparation injectable	3,33 mg/ml	24 h/au frais	G5 (!)	6 h	48 h	Au frais, à l'abri de l'adsorption de lumière sur la matière synthétique (sauf les PE)

TA température ambiante, *j* jour, *h* heure, *G5* solution glucosée à 5 %, *Saline* solution saline à 0,9 %, *(!)* obligatoire. Les solvants entre *parenthèses* font référence à la substance sèche appropriée. Ces spécifications sont applicables aux applications parentérales et sont des conditions à la préparation centrale et validée microbiologiquement des produits cytostatiques.

Stabilité physicochimique des préparations cytostatiques et anticorps déjà préparées *(suite)*

Substance cytostatique	Solution mère			Solution d'application			
	Solvant	Concentration	Stabilité/température	Solution vecteur de médicaments	Stabilité à TA	Stabilité à 2–8 °C	Stockage/spécifications
Cétuximab	–	2 mg/ml	24 h/au frais	–	24 h	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière, utiliser un filtre de raccord spécial
Cisplatine	–	0,5 mg/ml	28 j/au frais	Saline (!)	21 j	21 j	Au frais, à l'abri de la lumière
	–	1 mg/ml	28 j/au frais	Saline	21 j	21 j	Au frais, à l'abri de la lumière ; diluer dans une solution saline avec un ratio ne dépassant pas 1:2
Cladribine	–	1 mg/ml	7 j/au frais	Saline (!)	28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière
Cyclophosphamide	Saline	20 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	4–7 j	28 j	Au frais
Cytarabine	Saline	50 ou 100 mg/ml	14 j/au frais	Saline ou G5	7 j	28 j	Au frais
Dacarbazine	(Eau pour préparation injectable)	10 mg/ml	72 h/au frais	Saline ou G5	8 h	24 h	Au frais, à l'abri de la lumière
Dactinomycine	Eau pour préparation injectable	0,5 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	72 h	72 h	Au frais, à l'abri de la lumière
Daunorubicine	Saline ou G5	2 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière
Doxorubicine, liposomale	–	50 mg/ml	–	G5	–	6 h < 0,5 mg/ml 24 h 0,5 – 1 mg/ml	Au frais, à l'abri de la lumière

TA température ambiante, *j* jour, *h* heure, *G5* solution glucosée à 5 %, *Saline* solution saline à 0,9 %, *(!)* obligatoire. Les solvants entre *parenthèses* font référence à la substance sèche appropriée. Ces spécifications sont applicables aux applications parentérales et sont des conditions à la préparation centrale et validée microbiologiquement des produits cytostatiques.

Stabilité physicochimique des préparations cytostatiques et anticorps déjà préparées *(suite)*

Substance cytostatique	Solution mère			Solution d'application			
	Solvant	Concentration	Stabilité/température	Solution vecteur de médicaments	Stabilité à TA	Stabilité à 2–8 °C	Stockage/spécifications
Docétaxel	Solvant spécial	10 mg/ml	28 j/TA ou au frais	Saline ou G5	28 j	28 j	TA, à l'abri de la lumière
Doxorubicine	(G5)	2 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière, pH 5
Doxorubicine, liposomale (pégylé)	–	2 mg/ml	28 j/au frais	G5 (!)	48 h	7 j	Au frais, à l'abri de la lumière
Doxorubicine, liposomale (non-pégylé)	–	2 mg/ml	5 j/au frais	G5 (!)	24 h	24 h	Au frais, à l'abri de la lumière
Épirubicine	(G5)	2 mg/ml	28 j/au frais	G5	28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière, pH 5
Erwinia asparaginase	Saline	5 000 IU/ml	20 j/au frais	Saline ou G5	7 j	7 j	Au frais
Estramustine	Eau pour préparation injectable	37,5 mg/ml	10 j/au frais	G5 (!)	24 h	48 h	Au frais, éviter d'agiter vigoureusement *(!)*
Étoposide	–	20 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	96 h (0,2 mg/ml) 48 h (0,4 mg/ml) 24 h (0,5 mg/ml)	–	TA
Phosphate d'étoposide	Eau pour préparation injectable	10 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière

TA température ambiante, *j* jour, *h* heure, *G5* solution glucosée à 5 %, *Saline* solution saline à 0,9 %, *(!)* obligatoire. Les solvants entre *parenthèses* font référence à la substance sèche appropriée. Ces spécifications sont applicables aux applications parentérales et sont des conditions à la préparation centrale et validée microbiologiquement des produits cytostatiques.

Stabilité physicochimique des préparations cytostatiques et anticorps déjà préparées *(suite)*

Substance cytostatique	Solution mère			Solution d'application			
	Solvant	Concentration	Stabilité/température	Solution vecteur de médicaments	Stabilité à TA	Stabilité à 2–8 °C	Stockage/spécifications
Phosphate de fludarabine	Eau pour préparation injectable	25 mg/ml	16 j/au frais	Saline ou G5	16 j	16 j	Au frais
5-fluoro-uracile (5-FU)	–	50 mg/ml	28 j/TA	Saline ou G5	28 j	28 j	Au frais si la solution est diluée, TA si la concentration > 40 mg/ml
Gemcitabine	Saline	28 mg/ml	28 j/TA (!)	Saline	28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière
Idarubicine	Saline	1 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière
Ifosfamide	Eau pour préparation injectable	40 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	28 j	28 j	Au frais
Irinotécan	–	20 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière
Melphalan	Solvant ajouté	5 mg/ml	19 h/TA	Saline (!)	3 h	24 h	Au frais (!)
Méthotrexate	–	25 ou 100 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	7 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière, risque de cristallisation si la G5 est utilisée
Mitomycine	Eau pour préparation injectable	0,5 mg/ml	7 j/au frais	Saline	48 h	5 j	Au frais, pH 7 (!)
Mitoxantrone	–	2 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	28 j	28 j	Au frais, risque de cristallisation
Nimustine	Eau pour préparation injectable	5 mg/ml	72 h/au frais	Saline ou G5	7 h	6 j	Au frais, à l'abri de la lumière

TA température ambiante, *j* jour, *h* heure, *G5* solution glucosée à 5 %, *Saline* solution saline à 0,9 %, *(!)* obligatoire. Les solvants entre *parenthèses* font référence à la substance sèche appropriée. Ces spécifications sont applicables aux applications parentérales et sont des conditions à la préparation centrale et validée microbiologiquement des produits cytostatiques.

Stabilité physicochimique des préparations cytostatiques et anticorps déjà préparées *(suite)*

Substance cytostatique	Solution mère			Solution d'application			
	Solvant	Concentration	Stabilité/température	Solution vecteur de médicaments	Stabilité à TA	Stabilité à 2–8 °C	Stockage/spécifications
Oxaliplatine	Eau pour préparation injectable	2 mg/ml	28 j/au frais	G5 (!)	28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière
Paclitaxel	–	6 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	72 h	72 h	TA, préparation uniquement dans des récipients en polypropylène ou en verre, éviter les récipients en PVC
PEG-asparaginase	–	750 IU/ml	10 j/au frais	Saline ou G5	4 h	96 h	Au frais
Pemetrexed	Saline	50 mg/ml	72 h/au frais	Saline	24 h	72 h	Au frais, à l'abri de la lumière
Pentostatine	Saline	2 mg/ml	96 h/au frais	Saline (!)	48 h	96 h	Au frais
Rituximab	–	10 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	24 h	24 h	Au frais, concentration 1–4 mg/ml
Thiotépa	Eau pour préparation injectable	10 mg/ml	28 j/au frais	G5	3 j (> 5 mg/ml) 8 h (< 0,5 mg/ml)	15 j 8 h	Au frais
Topotécane	Eau pour préparation injectable	1 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5	28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière
Trastuzumab	Eau pour préparation injectable	21 mg/ml	28 j/au frais	Saline (!)	24 h	24 h	Au frais

TA température ambiante, *j* jour, *h* heure, *G5* solution glucosée à 5 %, *Saline* solution saline à 0,9 %, *(!)* obligatoire. Les solvants entre *parenthèses* font référence à la substance sèche appropriée. Ces spécifications sont applicables aux applications parentérales et sont des conditions à la préparation centrale et validée microbiologiquement des produits cytostatiques.

Stabilité physicochimique des préparations cytostatiques et anticorps déjà préparées *(suite)*

Substance cytostatique	Solution mère			Solution d'application				
	Solvant	Concentration	Stabilité/température	Solution vecteur de médicaments	Stabilité à TA	Stabilité à 2–8 °C	Stockage/spécifications	
Tréosulfan	Eau pour préparation injectable	50 mg/ml	5 j/TA	Dilution déconseillée, infusion avec la solution de base				
Vinblastine	Saline	1 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5		28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière
Vincristine	Saline	1 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5		28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière
Vindésine	Saline	1 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5		21 j	21 j	Au frais, à l'abri de la lumière
Vinorelbine	–	10 mg/ml	28 j/au frais	Saline ou G5		28 j	28 j	Au frais, à l'abri de la lumière

TA température ambiante, *j* jour, *h* heure, *G5* solution glucosée à 5 %, *Saline* solution saline à 0,9 %, *(!)* obligatoire. Les solvants entre *parenthèses* font référence à la substance sèche appropriée. Ces spécifications sont applicables aux applications parentérales et sont des conditions à la préparation centrale et validée microbiologiquement des produits cytostatiques.

3.3 Traitement hormonal

H. Henß, R. Engelhardt

Déf. : Utilisation d'hormones et de composés actifs hormonaux (stimulant ou inhibant) dans le traitement des cancers.

Domaines d'application :

- traitement antinéoplasique ;
- soins de support et thérapie de substitution hormonale.

Pharm. : **Traitement hormonal**

Type	Mode d'action
Analogue de la GnRH	
Buséréline, goséréline, leuprolide	Inhibition de la sécrétion de gonadotrophine par stimulation constante de l'hypophyse → libération de gonadotrophines (LH, FSH) ↓, → estrogène ↓, testostérone ↓
Anti-estrogènes, MSRE	
Tamoxifène, raloxifène	Taux d'estrogène ↓, synthèse des récepteurs des estrogènes ↓, sécrétion hypophysaire de LH/FSH/ACTH ↓ → les taux de cortisol/d'androstènedione/de testostérone/d'estrone/d'estradiol et de sulfate d'estrone ↓, la synthèse de dihydrotestostérone ↓
Inhibiteurs d'aromatase	
Non spécifique : aminoglutéthimide *Spécifiques* : fadrozole, exémestane, vorozole, anastrozole, létrozole	Inhibition de l'aromatisation de l'androstènedione en estrone → biosynthèse de l'estrogène cellulaire ↓
Agents progestatifs	
Acétate de mégestrol, acétate de médroxyprogestérone	Liaison compétitive aux récepteurs des estrogènes → inhibition des effets spécifiques de l'estradiol, estradiol ↓, TGFβ ↑, TGFα ↓, expression du récepteur EGF ↓, sécrétion d'IL-2 ↑
Antiandrogènes	
Non spécifiques : acétate de cyprotérone *Spécifiques* : flutamide, nilutamide, bicalutamide	Blocage des récepteurs des androgènes → inhibition de la stimulation proliférative androgénique de l'épithélium prostatique

ACTH hormone adrénocorticotrope, *EGF* facteur de croissance épidermique, *FSH* hormone de stimulation folliculaire, *GnRH* hormone de libération des gonadotrophines, *IL* interleukine, *LH* hormone lutéinisante, *MSRE* modulateur sélectif des récepteurs estrogéniques, *TGF* facteur de croissance des tumeurs

Traitement antinéoplasique

MA. :

Traitement hormonal

Effets hormonaux spécifiques résultant de l'interaction avec les récepteurs de surface cellulaires, par ex., les récepteurs des estrogènes/de progestérone/de stéroïdes.

Traitement antihormonal

Inhibition des effets hormonaux spécifiques par :

- administration de composés hormono-actifs → la suppression des systèmes de régulation endocrinien ;

- utilisation d'inhibiteurs spécifiques (par ex., inhibition compétitive aux récepteurs d'hormones).

Ind. : ***Domaines d'utilisation :***
Néoplasies hormono-dépendantes (expression du récepteur vérifiée par analyse) :
- cancer du sein (anti-estrogènes, gestagènes, analogues de la LHRH) ;
- cancer de la prostate (estrogènes, anti-androgènes, analogues de la LHRH) ;
- cancer du col de l'utérus (anti-estrogènes) ;
- cancer de la thyroïde (thyroxine pour la suppression de la TSH et aussi comme thérapie de substitution hormonale) ;
- lymphomes, les myélomes multiples (corticoïdes) ;
- tumeurs carcinoïdes (octréotide).

Th. : Pour les traitements détaillés, voir les chapitres correspondants.

Thérapie de substitution

Ma. : Recours aux hormones pour combler le manque généré par l'interruption partielle ou totale de la production hormonale après un traitement antinéoplasique.

Ind. :
- Préparation estrogène-progestatif prescrite pour traiter une ménopause prématurée provoquée par chimiothérapie
- Testostérone prescrite après orchidectomie bilatérale
- Thyroxine prescrite après thyroïdectomie
- Cortisone prescrite après surrénalectomie (par ex., neuroblastome surrénalien bilatéral)

Substitution d'estrogène dans les cas de ménopause prématurée

PhysP. : Chez la femme, la chimiothérapie, en particulier la chimiothérapie à dose élevée, peut provoquer une atteinte gonadique avec pour conséquences un déficit en estrogène et une ménopause prématurée. Les risques encourus sont :
- des symptômes ménopausiques ;
- une ostéoporose ;
- des complications cardiovasculaires.

Ind. : Une thérapie de substitution d'estrogène peut être indiquée chez la femme manifestant des symptômes de ménopause prématurée et présentant des signes évidents d'un taux d'hormones (estrogène) réduit.

Ci. : ATTN : Une thérapie de substitution d'estrogène ou une combinaison estrogène-progestatif continue constitue un risque accru de cancer du sein et d'accidents cardiovasculaires chez la femme ménopausée en bonne santé (selon une étude de la WHI). Le traitement devrait être initié après l'évaluation minutieuse des risques et des bienfaits, et l'étude détaillée du dossier de la patiente.

ES. : Les effets secondaires d'une thérapie de substitution d'estrogène à long terme sont les suivants :
- thrombose, thrombo-embolie, accidents cardiovasculaires ;
- densité accrue des tissus mammaires → diminution de la sensibilité de la mammographie ;
- augmentation des risques de rechute pour les patientes ayant des antécédents de cancer du sein et de cancer de l'endomètre.

Th. : Alternatives possibles à la thérapie de substitution d'estrogène :
- ostéoporose : bisphosphonates, tamoxifène, modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (par ex., raloxifène) ;
- prévention de maladies cardiovasculaires : activité physique accrue, mesures diététiques, abstention de tabac, substances hypolipidémiantes (statine) si indiqué ;

- prévention de symptômes ménopausiques : clonidine orale ou transdermique, gabapentine contre les bouffées de chaleur, application locale d'estrogène (crèmes) contre la sécheresse vaginale (attn : résorption systémique si utilisation à long terme) ;
- cas sévères : gabapentine.

Thérapie de substitution de la testostérone après orchidectomie bilatérale

PhysP. : Le cancer du testicule est initialement traité par orchidectomie unilatérale. La perte du testicule contro-latéral, due à une cause non associée ou à un second cancer testiculaire métachrone, a pour résultat une anorchidie avec comme conséquence une insuffisance en testostérone.

Ind. : La thérapie de substitution de la testostérone n'influe pas sur le pronostic ni sur la progression du cancer du testicule → après orchidectomie bilatérale, une thérapie de substitution de la testostérone à long terme est une indication absolue.

Ci. : Cancer de la prostate

Thérapie de substitution de la thyroxine après thyroïdectomie pour cancer de la thyroïde

PhysP. : Le cancer de la thyroïde requiert en général une thyroïdectomie complète suivie d'une thérapie de substitution à vie de l'hormone thyroïdienne (L-thyroxine).

Ind. : Administration de doses élevées de L-thyroxine (175–250 µg/j). Les objectifs du traitement sont les suivants :
- substitution des hormones thyroïdiennes ;
- suppression de la TSH (thyroid-stimulating hormone) : la TSH peut stimuler la croissance du cancer de la thyroïde → la L-thyroxine inhibe la sécrétion de TSH par l'hypophyse.

Réf. :

1. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JHM. Symptoms and treatment in cancer therapy-induced early menopause. Oncologist 2006;1 1:641–54
2. Miller WR. Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. Semin Oncol 2003;30(suppl 14):3–11
3. Smith RE. A review of Selective Estrogen Receptor Modulators and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects clinical trials. Semin Oncol 2003;30(suppl 16):4–13
4. Writing Group for the Women's Health Initiative (WHI) Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002;288:321–33
5. Zlotta AR, Schulman CC. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for prostate cancer. World J Urol 2000;18:179–82

Web. :

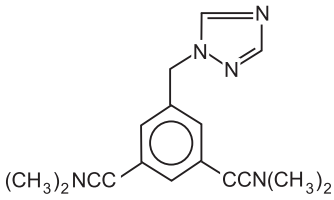
1.	http://www.prostateinfo.com/	Traitement hormonal dans le cancers de la prostate
2.	http://www.acor.org/TCRC/tclinks6.html	Traitement hormonal des les cancers des testicules
3.	http://www.aace.com/	American Association of Clinical Endocrinologists
4.	http://www.duj .com/Article/Hellstrom2/Hellstrom2.html	Thérapie de substitution de la testostérone

3.3.1 Spécifications des traitements hormonaux en oncologie

H. Henß

Anastrozole

Ch. : a,a,α,α-Tétraméthyle-5-[(1,2,4-triazol-1-yl)méthyle]benzol-1,3-diacétonitrile,inhibiteurd'aromatase non stéroïdien



MA. :
- Inhibition compétitive de l'aromatase → conversion d'androgène en estrogène ↓ → taux d'estradiol sérique ↓.
- Aucun effet gestagène, androgène ou estrogène.

Pkin. :
- *Cinétique* : bonne résorption orale (85 %), indépendante de la prise alimentaire, demi-vie : t½ 50 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique, désalkylation, glucuronidation, élimination principalement rénale de substance non modifiée (10 %) et des métabolites (90 %).

ES. :
- *Cardiovasculaires* : vasodilatation (25 %), œdème périphérique, hypertension peu fréquente, accidents thrombo-emboliques (rare).
- *Poumon* : dyspnée (rare).
- *Gastro-intestinaux* : nausées modérées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit.
- *Foie* : augmentation du taux des transaminases, hypercholestérolémie.
- *Peau* : érythème, prurit, alopécie modérée.
- *Système nerveux* : céphalées (10 %), paresthésies, troubles du sommeil.
- *Autres* : fatigue (15 %), performance réduite, bouffées de chaleur (20 %), dorsalgies, douleurs osseuses. Dans certains cas rares, symptômes ressemblant à ceux de la grippe.

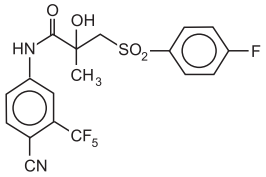
Ci. :
- Préménopause.
- Grossesse et allaitement.
- Dysfonctionnement hépatique, insuffisance rénale.

Th. : *Indications homologuées* : cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée. Traitement adjuvant du cancer du sein positif aux récepteurs d'estrogènes.

Dosage et Administration :
Voie orale : 1 mg (1 comprimé) par jour.

Bicalutamide

Ch. : (RS)-N-[4-Cyan-3-(trifluormethyl)phenyl]-3-(4-fluorphenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-méthylpropanamide, anti-androgène non stéroïdien



MA. :
- Liaison compétitive aux récepteurs des androgènes → inhibition des effets de la testostérone sur les cellules cancéreuses prostatiques.
- Liaison aux récepteurs centraux des androgènes (hypophyse).

Pkin. :
- *Cinétique* : Lente résorption orale (indépendante de la prise alimentaire), taux plasmatique maximal approximativement 30 heures après l'administration orale, demi-vie : t½ 50 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique, excrétion rénale et biliaire de la substance non modifiée et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : anémie (rare).
- *Cardiovasculaires* : hypertension (peu fréquent), œdème.
- *Poumon* : dyspnée (rare).
- *Gastro-intestinaux* : nausées (10 %), vomissements, diarrhée, constipation.
- *Foie* : augmentation du taux des transaminases, cholestase.
- *Peau* : érythème occasionnel, exanthème, transpiration, alopécie (rare).
- *Système nerveux* : diminution de la libido, vertiges occasionnels, fatigue, somnolence.
- *Autres* : bouffées de chaleur (45 %), gynécomastie (35 %), impotence, syndromes douloureux (25–30 %, région thoracique, dos et pelvis), fatigue, performance réduite.

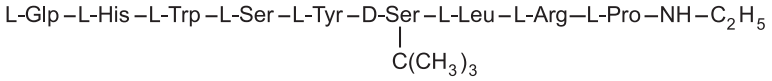
Ci. : Ne pas utiliser chez la femme et l'enfant.

Th. : *Indications homologuées* : Cancer de la prostate à un stade avancé, en combinaison avec les analogues de la LHRH (« blocage androgénique complet »).

Dosage et Administration :
- Administration par voie orale, 50 mg par jour.
- Modification du dosage : à utiliser avec précaution chez les patients souffrant de dysfonctionnement hépatique sévère.
- ATTN : Augmentation des effets des dérivés de la coumarine.

Busséréline

Ch. : 5-Oxo-*l*-prolyl- *l*-histidyl- *l*-tryptophyl- *l*-seryl- *l*-tyrosyl- *l*-*O*-tert-butyl-d-séryl- *l*-leucyl- *l*-arginyl- *N*-éthyl- *l*-prolinamide, GnRH-analogue



MA. : Analogue de la GnRH/LHRH agissant par stimulation continue des récepteurs hypophysaires → désensibilisation de l'hypophyse → sécrétion de LH/FSH ↓ → synthèse d'estrogène/de testostérone ↓ (« castration médicamenteuse »).

Pkin. :
- *Cinétique* : injection sous-cutanée, lente libération du médicament avec des taux sériques effectifs pendant 10–14 semaines.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique.
- *Élimination* : dégradation par peptidases, excrétion biliaire et rénale.

ES. :
- *Gastro-intestinaux* : constipation, nausées, vomissements, perte d'appétit.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases, hypercholestérolémie.
- *Rein* : hypercalcémie (rare).
- *Peau* : érythème, exanthème, transpiration, acné, séborrhée.
- *Système nerveux* : diminution de la libido, vertiges occasionnels, fatigue, somnolence.
- *Autres* : bouffées de chaleur (45 %), gynécomastie (35 %), impotence, syndromes douloureux (25–30 %, région thoracique, dos et pelvis), fatigue, performance réduite.

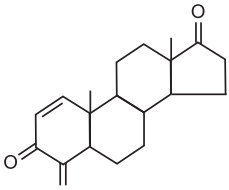
Ci. : Hypersensibilité à la busséréline.

Th. : *Indications homologuées* : Cancer de la prostate répondant aux hormones à un stade avancé (pas après orchidectomie bilatérale).
Autre domaine d'utilisation : cancer du sein métastatique.

Dosage et Administration :
- Injection sous-cutanée chaque 3 mois, un applicateur contenant 9,45 mg (correspondant à 3 tiges d'implant).
- ATTN : il existe une brève stimulation initiale de l'excrétion d'estrogène ou de testostérone, avant le blocage hormonal → il est recommandé de suivre un traitement simultané d'anti-estrogène–anti-androgène au cours des 3–4 premières semaines.

Exémestane

Ch. : 6-Methylenandrosta-1,4-diene-3,17-dione, inhibiteur stéroïdien d'aromatase



MA. :
- Inhibition irréversible de l'aromatase → conversion d'androgène en estrogène ↓ → taux sérique d'estradiol ↓.
- Aucun effet sur la synthèse des corticoïdes ou de l'aldostérone.

Pkin. :
- *Cinétique* : bonne résorption orale (supérieure à 80 %), en particulier avec une prise alimentaire simultanée, demi-vie : t½ 24 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique (cytochrome P450 3A4), élimination biliaire et rénale des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : lymphopénie (rare).
- *Cardiovasculaires* : hypertension (peu fréquent).
- *Poumon* : dyspnée, toux.
- *Gastro-intestinaux* : nausées (18 %), vomissements occasionnels, diarrhée, perte d'appétit, douleurs abdominales.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases.
- *Peau* : érythème, transpiration, alopécie (peu fréquent).
- *Système nerveux* : céphalées, vertiges, troubles du sommeil, dépression.
- *Autres* : fatigue (20 %), performance réduite, bouffées de chaleur (10 %), dorsalgies, douleurs osseuses. Dans certains cas rares, symptômes ressemblant à ceux de la grippe.

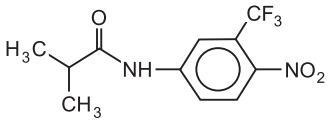
Ci. :
- Préménopause.
- Grossesse et allaitement.

Th. : *Indications homologuées* : cancer du sein chez la femme ménopausée.
Autres domaines d'utilisation : prévention du cancer de la prostate.

Dosage et Administration :
- Administration par voie orale, 25 mg (1 comprimé) par jour, après repas.
- Réduction de la dose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique aiguë.
- ATTN : l'induction du système cytochrome P450 (par ex., par phénytoïne, rifampicine ou barbituriques) diminue les effets alors que l'inhibition du système cytochrome P450 (par ex., par itraconazole, cimetidine ou macrolides) augmente les effets ainsi que la toxicité.

Flutamide

Ch. : 4'-Nitro-3'-(trifluorméthyl)isobutyranilide, anti-androgène non stéroïdien



MA. :
- Liaison compétitive aux récepteurs des androgènes → inhibition des effets de la testostérone sur les cellules cancéreuses prostatiques.
- Liaison aux récepteurs centraux des androgènes (hypophyse).

Pkin. :
- *Cinétique* : bonne résorption orale (indépendante de la prise alimentaire), taux plasmatique maximal entre 0,5–2 h après l'administration orale, métabolite actif : 2-OH-flutamide, demi-vie : t½ 8–10 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique, hydroxylation, élimination biliaire et rénale de la substance non modifiée (50 %) et des métabolites.

ES. :
- *Moelle osseuse* : anémie (rare).
- *Cardiovasculaires* : hypertension, œdème.
- *Gastro-intestinaux* : nausées (10 %), vomissements, diarrhée.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases, troubles de la fonction hépatique, cholestase, hépatite.
- *Peau* : érythème.
- *Système nerveux* : vertiges, céphalées.
- *Autres* : bouffées de chaleur (60 %), diminution de la libido (35 %), gynécomastie (possibilité de radiothérapie prophylactique des mamelons par 10 Gy), galactorrhée, impotence (10–35 %), fatigue, performance réduite, crampes.

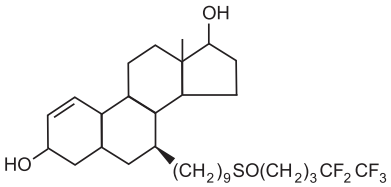
Ci. :
- Ne pas utiliser chez la femme et l'enfant.
- Troubles de la fonction hépatique.

Th. : *Indication homologuée* : Cancer de la prostate à un stade avancé, en combinaison avec les analogues de la LHRH (« blocage androgénique complet »).

Dosage et Administration :
- Administration par voie orale, 750 mg par jour (1 comprimé 3 fois par jour).
- ATTN : Augmentation des effets des dérivés de la coumarine.

Fulvestrant

Ch. : 7-Alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl) nonyl]estra-1,3,5-(10)-triene-3,17-bêta-diol, analogues d'estradiol, anti-estrogène stéroïdien



MA. :
- Liaison compétitive aux récepteurs des estrogènes sans activité « estrogene-like » → blocage complet de tous les effets estrogéniques, avec une sous-régulation simultanée des récepteurs des estrogènes.
- Aucune résistance croisée aux anti-estrogènes classiques.

Pkin. :
- *Cinétique* : lente distribution après injection intramusculaire, taux plasmatique maximal après 7–9 jours, demi-vie : t½ 40 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique (en partie due au système de cytochrome P450 3A4), élimination biliaire prédominante.

ES. :
- *Moelle osseuse* : anémie (10 %).
- *Cardiovasculaires* : thrombose veineuse (rare).
- *Poumon* : dyspnée, pharyngite, toux.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, jusqu'à 50 % des patients.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases.
- *Peau* : érythème, exanthème, œdème angio-neurotique, urticaire.
- *Système nerveux* : céphalées (15 %), vertiges, troubles du sommeil, dépression.
- *Toxicité locale* : site d'injection (réactions).
- *Autres* : fatigue (65 %), performance réduite, bouffées de chaleur (25 %), douleurs dorsales, arthralgies. Dans certains cas rares, symptômes ressemblants à ceux de la grippe.

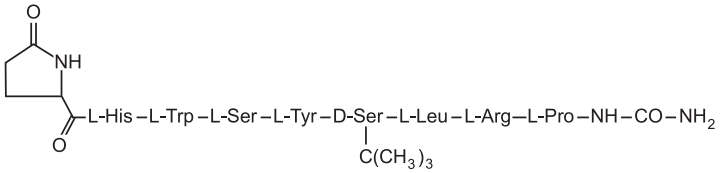
Ci. :
- Grossesse et allaitement.
- Sévères dysfonctionnements hépatiques.

Th. : *Indications homologuées* : cancer du sein positif aux récepteurs d'estrogènes chez la femme ménopausée.

Dosage et Administration :
Injection intramusculaire de 250 mg (5 ml) par mois.

Goséréline

Ch. : 1-(5-Oxo-l-prolyl- l-histidyl- l-tryptophyl- l-séryl- l-tyrosyl- l-O-tert-butyl-d-séryl- l-leucyl- l-arginyl-l prolyl)semicarbazide, analogue de la GnRH



MA. : Analogue de la GnRH/LHRH agissant par stimulation continue des récepteurs hypophysaires → désensibilisation de l'hypophyse → sécrétion de LH/FSH ↓ → synthèse d'estrogène/de testostérone ↓ (« castration médicamenteuse »).

Pkin. :
- *Cinétique* : injection sous-cutanée, médicament libéré lentement avec une lente résorption de 27 jours, demi-vie t½ 4–5 heures.
- *Métabolisme* : élimination rénale de la substance non modifiée.

ES. :
- *Cardiovasculaires* : hypertension.
- *Gastro-intestinaux* : constipation, nausées, vomissements, perte d'appétit.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases, hypercholestérolémie.
- *Rein* : hypercalcémie.
- *Peau* : érythème, exanthème, transpiration, acné, séborrhée, réaction allergique (rare).
- *Système nerveux* : céphalées (75 %), vertiges, troubles du sommeil, somnolence, dépression.
- *Os* : ostéoporose, douleurs osseuses (rare).
- *Autres* : fatigue, performance réduite. Chez l'homme : bouffées de chaleur (60 %), gynécomastie, impotence, perte de libido. Chez la femme : aménorrhée, saignement utérin.

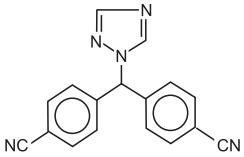
Ci. :
- Grossesse et lactation.
- Ne pas utiliser chez l'enfant.

Th. : *Indications homologuées* : Cancer de la prostate à un stade avancé, endométriose, cancer du sein métastatique.

Dosage et Administration :
Injection sous-cutanée de 3,6 mg par mois, ou une injection de 10,8 mg chaque 3 mois.
ATTN : il existe une brève stimulation initiale de l'excrétion d'estrogène ou de testostérone, avant le blocage hormonal → il est recommandé de suivre un traitement simultané d'anti-estrogène–anti-androgène au cours des 3–4 premières semaines.

Létrozole

Ch. : 4,4'-(1H-1,2,4-Triazol-1-ylméthylène)dibenzonitrile, inhibiteur non stéroïdien d'aromatase



MA. :
- Inhibition compétitive de l'aromatase → conversion d'androgène en estrogène ↓ → taux sérique d'estradiol ↓.
- Aucun effet gestagène, androgène ou estrogène. Aucune influence sur la synthèse des corticoïdes ou de l'aldostérone.

Pkin. : *Cinétique* : bonne résorption orale (85 %), indépendante de la prise alimentaire, demi-vie : t½ 2 jours
Métabolisme : dégradation hépatique, glucuronidation, prédominance de l'excrétion rénale de la substance non modifiée (5 %) et des métabolites (plus de 80 %).

ES. :
- *Cardiovasculaires* : vasodilatation (25 %), tachycardie, accidents thrombo-emboliques (rare).
- *Poumon* : dyspnée, toux.
- *Gastro-intestinaux* : nausées (15 %), vomissements, diarrhée, perte d'appétit.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases, hypercholestérolémie.
- *Peau* : érythème, exanthème, prurit, transpiration.
- *Système nerveux* : céphalées (10 %), dépression, troubles de l'anxiété.
- *Autres* : fatigue (10 %), performance réduite, bouffées de chaleur, syndromes douloureux (région thoracique, du dos, des articulations, myalgies).

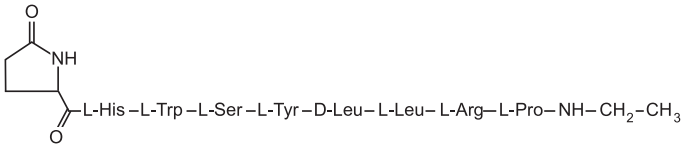
Ci. :
- Femme en période de préménopause.
- Grossesse et allaitement.
- Dysfonctionnement hépatique, insuffisance rénale.

Th. : *Indications homologuées* : cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée. Traitement adjuvant des cancers du sein positifs aux récepteurs d'estrogènes.

Dosage et Administration :
- Administration par voie orale, 2,5 mg (1 comprimé) par jour.
- Réduction de la dose en cas d'insuffisance aiguë de la fonction rénale ou hépatique.

Leuproréline

Ch. : 5-Oxo-l-prolyl- l-histidyl- l-tryptophyl- l-séryl- l-tyrosyl- d- leucyl - l-leucyl- l-arginyl- *N*-ethyl-l-prolinamide, analogue de la GnRH



MA. : Analogue de la GnRH/LHRH agissant par stimulation continue des récepteurs hypophysaires → désensibilisation de l'hypophyse → sécrétion de LH/FSH ↓ → synthèse d'estrogène/de testostérone ↓ (« castration médicamenteuse »).

Pkin. :
- *Cinétique* : injection sous-cutanée, médicament libéré lentement, demi-vie t½ 2–4 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique, élimination biliaire et rénale.

ES. :
- *Moelle osseuse* : anémie, leucopénie (rare).
- *Cardiovasculaires* : changements dans l'ECG (20 %), hypertension, œdème périphérique, accidents thrombo-emboliques.
- *Gastro-intestinaux* : constipation, nausées, vomissements, perte d'appétit.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases, hypercholestérolémie.
- *Rein* : hypercalcémie (rare).
- *Peau* : érythème, exanthème, transpiration, acné, séborrhée, réaction allergique (rare).
- *Système nerveux* : céphalées, vertiges, troubles du sommeil, somnolence, dépression.
- *Os* : ostéoporose, douleurs osseuses (rare).
- *Autres* : fatigue, performance réduite. Chez l'homme : bouffées de chaleur (50 %), gynécomastie (35 %), impotence, diminution de la libido. Chez la femme : aménorrhée, saignement utérin.

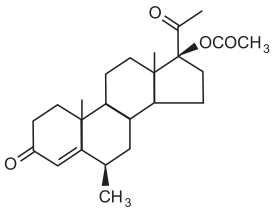
Ci. :
- Grossesse et lactation.
- Ne pas utiliser chez l'enfant (excepté chez les filles présentant une puberté précoce vraie).

Th. : *Indications homologuées* : cancer du sein, endométriose, myomatose utérine.
Autres domaines d'utilisation : cancer de la prostate.

Dosage et Administration :
- 3,75 mg par mois ou 11,25 mg i.m. chaque 3 mois (seringue à double compartiment).
- ATTN : il existe une brève stimulation initiale de l'excrétion d'estrogène ou de testostérone, avant le blocage hormonal → il est recommandé de suivre un traitement simultané d'anti-estrogène–anti-androgène au cours des 3–4 premières semaines.

Acétate de médroxyprogestérone, AMPR

Ch. : 17-Hydroxy-6α-méthyl-4-pregnene-3,20-dione, progestatif



MA. :
- Activité gestagène et androgène.
- Réduction des sécrétions de FSH/LH hypophysaires.
- Stimulation de la dégradation des estrogène et des androgènes.

Pkin. :
- *Cinétique* : administration par voie orale ou intramusculaire, biodisponibilité orale 10 % ; après administration intramusculaire, les taux plasmatiques restent stables pendant 7 jours, t½ terminale 14–60 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique, élimination rénale et biliaire de la substance non modifiée et des métabolites.

ES. :
- *Cardiovasculaires* : œdème, hypertension artérielle, accidents thrombo-emboliques.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, diarrhée, constipation.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases, cholestase.
- *Peau* : alopécie, dermatite, acné, hirsutisme (rare).
- *Système nerveux* : céphalées, troubles du sommeil, tremblements, dépression, manies.
- *Autres* : fatigue, performance réduite, crampes, développement du diabète sucré, réaction allergique, anaphylaxie. Chez l'homme : gynécomastie, seins douloureux, galactorrhée, bouffées de chaleur. Chez la femme : troubles menstruels, aménorrhée.

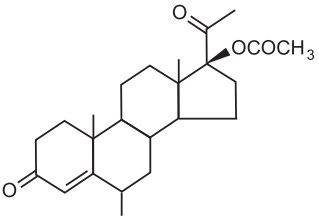
Ci. :
- Grossesse et lactation.
- Antécédents d'accidents thrombo-emboliques ou d'accidents cérébro-vasculaires.
- Atteinte rénale ou hépatique sévère, hypercalcémie.
- Hypertension sévère, diabète sucré.

Th. : *Indications homologuées* : cancer du sein métastatique, cancer de l'endomètre à un stade avancé.
Autres domaines d'utilisation : cancer rénal à un stade avancé.

Dosage et Administration :
- *Cancer du sein* : 300–1500 mg par jour p.o. ou 500–1000 mg par semaine i.m. pendant 28 jours, suivi d'une dose de maintien (en fonction du taux plasmatique visé, > 100 ng/ml).
- *Cancer de l'endomètre* : 300–600 mg par jour p.o. ou 500–1000 mg par semaine i.m.

Mégestrol acétate

Ch. : 6-Méthyl-3,20-dioxo-4,6-pregnadiene-17α-yl-acétate, progestatif



MA. :
- Activité gestagène et androgène.
- Réduction des sécrétions de FSH/LH hypophysaires.
- Stimulation de la dégradation des estrogènes et des androgènes.

Pkin. :
- *Cinétique* : administration par voie orale, bonne biodisponibilité orale, t½ terminale 15–20 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique, élimination rénale de la substance non modifiée et des métabolites.

ES. :
- *Cardiovasculaires* : œdème, hypertension artérielle, accidents thrombo-emboliques.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, diarrhée, constipation.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases.
- *Peau* : alopécie, érythème.
- *Système nerveux* : céphalées, syndrome du canal carpien.
- *Autres* : fatigue, performance réduite, apparition d'un diabète sucré, hypercalcémie. Chez l'homme : gynécomastie, seins douloureux, galactorrhée, bouffées de chaleur. Chez la femme : troubles menstruels, aménorrhée.

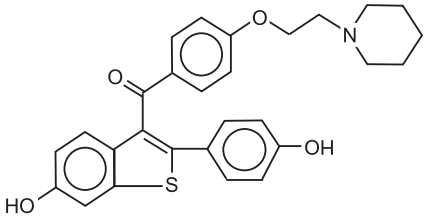
Ci. :
- Grossesse et lactation.
- Antécédents d'accidents thrombo-emboliques ou d'accidents cérébrovasculaires.
- Atteinte rénale ou hépatique sévère, hypercalcémie.
- Hypertension sévère, diabète sucré.

Th. : *Indications homologuées* : cancer du sein métastatique, cancer de l'endomètre à un stade avancé.
Autres domaines d'utilisation : cachexie cancéreuse.

Dosage et Administration :
- Pour les cancers du sein et de l'endomètre, 160 (–320) mg/jour p.o. administré par voie orale.
- Dans certains cas de cachexie cancéreuse, la dose a été augmentée jusqu'à 400–800 mg par jour.

Raloxifène

Ch. : 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)benzol[b]thiene-3-yl-4-(2-pipéridinoethoxy)phenylketone, anti-estrogène non stéroïdien



MA. :
- Liaison compétitive aux récepteurs estrogéniques situés dans le cytoplasme, effets sélectifs agonistes et antagonistes (modulation sélective des récepteurs des estrogènes, MSRE) : estradiol ↓ TGFβ ↑, TGFα ↓, expression du récepteur EGF ↓, sécrétion IL-2 ↑.
- Agoniste du métabolisme de l'os et du cholestérol.
- Aucun effet sur l'hypophyse, le sein ou l'utérus.

Pkin. : *Métabolisme* : dégradation hépatique, élimination rénale.

ES. :
- *Cardiovasculaires* : vasodilatation, hypertension, thrombo-embolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, dyspepsie.
- *Peau* : érythème, exanthème.
- *Système nerveux* : céphalées.
- *Musculosquelettique* : crampes du mollet.
- *Autres* : bouffées de chaleur, seins douloureux, vaginite.

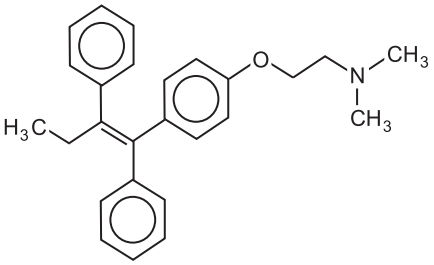
Ci. :
- Utilisation chez la femme en période de préménopause.
- Antécédents d'accidents thrombo-emboliques.
- Troubles de la fonction hépatique, cholestase, atteinte rénale.
- Cancer de l'endomètre, saignement utérin d'origine inconnue.

Th. : *Indications homologuées* : ostéoporose chez la femme ménopausée.
Autres domaines d'utilisation : cancer du sein hormono-dépendant chez la femme ménopausée.

Dosage et Administration :
60 mg par jour p.o.

Tamoxifène

Ch. : (Z)-2-[4-(1,2-Diphényl-1-buténYl)phenoxyl]-N,N-diméthylethylamine, anti-estrogène non stéroïdien



MA. :
- Inhibition compétitive de la liaison de l'estrogène aux récepteurs estrogéniques situés dans le cytoplasme, effets sélectifs agonistes et antagonistes (modulation sélective des récepteurs des estrogèness, MSRE), inhibition de la prolifération dans les tissus estrogène-dépendants. Estradiol ↓ TGFβ ↑, TGFα ↓, expression du récepteur EGF ↓, sécrétion IL-2 ↑.
- Agoniste du métabolisme de l'os et du cholestérol.

Pkin. :
- *Cinétique* : Excellente biodisponibilité après administration par voie orale, circulation entéro-hépatique, t½ terminale 7 jours.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique, élimination biliaire.

ES. :
- *Moelle osseuse* : thrombopénie modérée, leucopénie (5 %).
- *Cardiovasculaires* : œdème, accidents thrombo-emboliques (rare).
- *Gastro-intestinaux* : perte d'appétit, nausées (5–20 %), vomissements.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases, hypertriglycéridémie.
- *Peau* : éruption cutanée, alopécie modérée, érythème multiforme.
- *Système nerveux* : troubles de la vision (cataracte, modifications de la cornée, rétinopathie), céphalées.
- *Musculosquelettiques* : crampes du mollet.
- *Autres* : risque d'hypercalcémie chez les patients soufrant de métastases osseuses, bouffées de chaleur (25–30 %), perturbation des cycles menstruels chez la femme en période de préménopause, prolifération endométriale (polypes, tumeurs malignes).

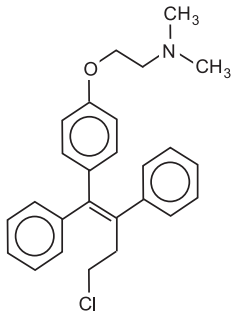
Ci. :
- Patients présentant une hypersensibilité connue, enfant.
- Thrombopénie ou leucopénie sévère.
- Hypercalcémie.
- Antécédents d'accidents thrombo-emboliques.
- Cancer de l'endomètre, saignement utérin d'origine inconnue.

Th. : *Indications homologuées* : ostéoporose chez la femme ménopausée.
Autres domaines d'utilisation : cancer du sein (adjuvant, avancé) hormonodépendant.

Dosage et Administration :
20–40 mg/jour p.o.

Torémifène

Ch. : 2-{4-[(Z)-4 Chlor-1,2-diphényl-1-buténynl]phénoxyl}-N,N-diméthyl-éthylamine, anti-estrogène non stéroïdien



MA. :
- Inhibition compétitive de la liaison de l'estrogène aux récepteurs estrogéniques situés dans le cytoplasme, effets sélectifs agonistes et antagonistes (modulation sélective des récepteurs des estrogènes, MSRE), inhibition de la prolifération dans les tissus estrogène-dépendants. Estradiol ↓ TGFβ ↑, TGFα ↓, expression du récepteur EGF ↓, sécrétion IL-2 ↑.
- Agoniste du métabolisme de l'os et du cholestérol.
- Effet cytostatique.

Pkin. :
- *Cinétique* : excellente biodisponibilité après administration par voie orale, circulation entéro-hépatique, liaison à l'albumine (92 %), t½ terminale 5–6 jours.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique, élimination biliaire.

ES. :
- *Moelle osseuse* : thrombopénie modérée, leucopénie.
- *Cardiovasculaires* : œdème, accidents thrombo-emboliques (rare).
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, perte d'appétit.
- *Foie* : augmentation du taux des transaminases, cholestase.
- *Peau* : prurit, érythème.
- *Système nerveux* : vertiges, troubles du sommeil, fatigue, céphalées.
- *Autres* : bouffées de chaleur (10–30 %), transpiration, saignement/pertes vaginales, douleurs osseuses, hypercalcémie, prolifération endométriale (rare).

Ci. :
- Cancer de l'endomètre, saignement utérin d'origine inconnue.
- Antécédents d'accidents thrombo-emboliques.
- Atteinte hépatique sévère.

Th. : *Indications homologuées* : cancer du sein métastatique hormono-dépendant.

Dosage et Administration :
60 mg/j p.o.

3.4 Cytokines

A.K. Kaskel, H. Veelken

Déf. : Médiateurs intracellulaires synthétisés par les cellules immunitaires et mésenchymateuses (fibroblastes, cellules endothéliales, cellules du stroma) qui modulent les réponses immunitaires et la prolifération et la différentiation cellulaire. Caractéristiques :

- protéines ou glycoprotéines solubles, de poids moléculaire 15–40 kDa ;
- effets pléiotropes, de chevauchement et/ou coopératifs.

Classe. : **Cytokines**

Facteur	Caractérisation
Interleukines (IL) :	
IL-1	Médiateur inflammatoire
IL-2	Expansion et activation des lymphocytes T, expression du récepteur IL-2 ↑
IL-3	Prolifération des cellules souches pluripotentes
IL-4	Prolifération/différentiation des lymphocytes B/T, cellules TH2 ↑, cellules dendritiques ↑
IL-5	Activation et différentiation des éosinophiles
IL-6	Réaction de phase aiguë, stimulation de la thrombopoïèse
IL-7	Induction de la lymphopoïèse, prolifération/différentiation des lymphocytes T
IL-8	Activation/chimiotaxie des neutrophiles
IL-9	Activation des lymphocytes B, production d'anticorps
IL-10	Suppression de la fonction des macrophages, induction de TH2
IL-11	Médiateur inflammatoire, stimulation de la thrombopoïèse
IL-12	Activation/différentiation des lymphocytes T, induction de TH1
IL-13	Activation/différentiation des lymphocytes B, cellules dendritiques ↑
IL-14	Prolifération/différentiation des lymphocytes B
IL-15	Activation/différentiation des lymphocytes T/NK
IL-16	CD4 ligand, médiateur inflammatoire
IL-17	Sécrétion de cytokines par cellules mésenchymateuses ↑
IL-18	« Facteur d'induction de l'IFNγ » médiateur inflammatoire
IL-19	Sécrétion d'IL-6 et de TNFα dans les monocytes ↑, proapoptotique
IL-20	Prolifération des kératinocytes ↑, médiateur inflammatoire
IL-21	Apoptose des lymphocytes B, production d'IFNγ ↑ dans les lymphocytes T et NK
IL-22	« Facteur inductible dérivé des lymphocytes T », médiateur inflammatoire
IL-23	Associé à la réponse TH1, sécrétion d'IL-12 ↑
IL-24	Inhibe la croissance, proapoptotique dans les lignées des cellules tumorales
IL-25	Associé à la réponse TH2, IL-4, IL-5, IL-13 ↑, éosinophiles
IL-26	Lymphocytes T et NK

Facteurs de croissance hématopoïétiques ▶ Chap. 4.3

Facteur	Caractérisation
IL-27	Prolifération des cellules CD4 naïves
IL-28	Activité antivirale
IL-29	Activité antivirale
Interférons (IFN) et autres :	
IFNα	Antiprolifératif, antiviral
IFNβ	Antiprolifératif, antiviral
IFNγ	Antiprolifératif, antiviral, stimulation des monocyte
TNFα	Facteur α de nécrose tumorale (cachectine), médiateur inflammatoire
TNFβ	Facteur β de nécrose tumorale (= lymphotoxine α, LTα), médiateur inflammatoire

Facteurs de croissance hématopoïétiques ▶ Chap. 4.3

Interféron α (IFNα)

Ch. : Interféron de type 1, « interféron leucocytaire » ; glycoprotéine, >20 variants, 156–172 acides aminés, 19–26 kDa. L'interféron pégylé est une forme conjuguée au polyethylène-glycole, avec une demi-vie allongée.

Phys. :
- *Locus génique* : chromosome 9p22, expression variable des variants d'IFNα.
- *Expression* : leucocytes, monocytes/macrophages, lymphocytes B, fibroblastes.

MA. : Chaque type d'IFNα montre une activité antivirale, antiparasitaire et antiprolifération.
- *Lymphocytes T* : suppresseur de lymphocytes T, activation des cellules T cytotoxiques, induction de TH1.
- Modulation de la fonction des lymphocytes B et NK, activation du système monocyte/macrophage.
- Expression de l'antigène ↑, expression oncogène ↓, inhibition de l'angiogenèse.

Pkin. :
- *Cinétique* : Demi-vie : t½ terminale $IFN\alpha_{2a}$: 4–8 h, $IFN\alpha_{2b}$: 2–3 h, peg-IFN : 40–80 heures.
- *Métabolisme* : protéolyse, élimination rénale.

ES. :
- *Moelle osseuse* : anémie modérée, granulocytopénie, thrombopénie.
- *Glande thyroïde* : hyper/hypo-thyrodïsme (partiellement irréversible), thyroïdite.
- *Cardiovasculaires* : arythmie, infarctus du myocarde, myocardiopathie, insuffisance cardiaque, hypotension, hypertension, hémorragies, troubles cérébrovasculaires.
- *Poumon* : toux, dyspnée, œdème pulmonaire, pneumonie.
- *Tractus gastro-intestinal* : nausées modérées, diarrhée, perte d'appétit.
- *Foie/pancréas* : augmentation réversible des transaminases, hyperglycémie.
- *Rein* : rétention hydrique, œdème, hypocalcémie.
- *Peau* : érythème, prurit, peau sèche, desquamation, alopécie.
- *Système nerveux* : troubles du système nerveux central, dépression (risque accru de suicide), étourdissements, insomnie, somnolence, neuropathie périphérique, paresthésie, névrite optique.
- *Autres* : symptômes ressemblants à ceux de la grippe (fièvre, transpiration, frissons, fatigue), myalgies, arthralgies, céphalées, arthrite.

Ci. :
- Allergie aux protéines humaines, maladies auto-immunes, immunosuppression.
- Maladie cardiopulmonaire ou vasculaire sévère.
- Dysfonctionnement hépatique ou rénal sévère.
- Maladies du système nerveux central.
- Hyper/hypo-thyroïdisme non traité (évaluation des TSH/T3/T4 avant le traitement).
- Atteintes sévères de la moelle osseuse.
- Lactation, grossesse (contraception efficace au cours du traitement).

Th. : *Indications* : hépatite B/C chronique active, LMC, LNH, myélome multiple, mélanome, sarcome de Kaposi, cancer du rein.
Utilisation au cours des essais cliniques : tumeurs solides, syndromes myéloprolifératifs.

Dosage : administration s.c., i.v. ou i.m., par ex. :
- IFNα 2–9 × 10^6 IU/jour, 3×7 × par semaine, augmentant lentement la dose.
- Forte dose d'IFNα jusqu'à un maximum de 20 × 10^6 IU/m^2/jour.
- IFNα pégylé 40–150 µg une fois par semaine pour les patients souffrant d'hépatite C.

ATTN : Les patients recevant un traitement à forte dose d'IFNβ doivent être placés sous monitorage constant. Prescrire une radiographie pulmonaire en cas d'apparition de toux ou de dyspnée. Recommander des tests de laboratoires, incluant formule sanguine complète, bilan des fonctions hépatique et rénale et taux de glucose dans le sang. Possible développement d'anticorps.

Interféron β (IFNβ)

Ch. : Interféron de type 1, « interféron fibroblaste » ; glycoprotéine, 166 acides aminés, 20 kDa

Phys. :
- *Locus génique* : chromosome 9p22, proche du groupe génique des interférons α.
- *Expression* : fibroblastes.

MA. : Comme l'interféron α, propriétés antivirales, anti-parasitaires, antiprolifératives et de modulation des réponses immunes l'activation des suppresseurs de lymphocyte T.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie terminale $IFN\beta_{1a}$ 8–10 h, $IFN\beta_{1b}$ 1–4 heures.
- *Métabolisme* : protéolyse, excrétion rénale.

ES. :
- *Moelle osseuse* : granulopénie, lymphopénie, thrombopénie (rare), anémie.
- *Cardiovasculaires* : arythmie, tachycardie, hypotension, hypertension.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, perte d'appétit, stomatite.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases.
- *Rein* : urée ↑, créatinine ↑.
- *Peau* : exanthème, prurit, alopécie, peau sèche, réactions au site d'injection, réactivation des infections provoquées par l'herpès virus.
- *Système nerveux* : troubles du système nerveux central, paresthésies, possibles modifications neuropsychiatriques (dépression, somnolence, confusion, risque de suicide).
- *Autres* : symptômes ressemblants à ceux de la grippe : fièvre, transpiration, frissons, fatigue, myalgies, arthralgies, céphalées (peuvent être traités avec du paracétamol).

ATTN : Les patients recevant un traitement à forte dose d'IFNβ doivent être placés sous monitorage constant. Possible formation d'anticorps anti-IFNβ recombinant. Cas isolés de glomérulonéphrite à progression rapide après traitement combiné d'IFNβ et d'interleukine 2.

Ci. :
- Allergie aux protéines humaines.
- Antécédents de maladie cardiaque.
- dysfonctionnement hépatique sévère, insuffisance rénale.

Th. : *Indications* : sclérose multiple, maladie virale sévère (par ex., encéphalite ou zona généralisé).
Utilisation au cours des essais cliniques : épithéliome du rhinopharynx, autres tumeurs solides, lymphome cutané à lymphocytes T.

Dosage : administration s.c. ou en i.v., par ex. :
- $0.5–5 \times 10^6$ IU/jour en i.v., 3–6 × par semaine, avec une dose maximale de 25×10^6 IU/jour.
- Pour les scléroses multiples : 44 µg $IFN\beta_{1a}$ en intramusculaire 3 × par semaine.

Interféron γ (IFNγ)

Ch. : Interféron de type 2, « interféron lymphocyte T » ; protéine dimérique, sous-unité de 146 acides aminés, 6 variants, 20–25 kDa.

Phys. :
- *Locus génique* : chromosome 12q24.1.
- *Expression* : Lymphocytes T et NK.

MA. : Propriétés antivirales, anti-parasitaires et de modulation de la prolifération :
- *Lymphocytes T* : stimulation de la prolifération, modulation de la différentiation des lymphocytes T, activation des lymphocytes T cytotoxiques et induction des récepteurs d'IL-2.
- *Lymphocytes B* : induction de la synthèse d'immunoglobulines.
- *Monocytes/macrophages, lymphocytes NK* : activation.
- Stimulation de l'expression des antigènes des molécules HLA de classe I *et* de classe II, modulation (augmentation) de l'expression des antigènes tumoraux.
- Modulation de l'hématopoïèse et du métabolisme lipidique.

Pkin. :
- *Cinétique* : Demi-vie : administration s.c. : 6 h en i.m. : 3 h en i.v. : 38 minutes.
- *Métabolisme* : protéolyse, excrétion rénale.

ES. :
- *Moelle osseuse* : leucopénie modérée, anémie (rare).
- *Cardiovasculaires* : arythmie, tachycardie, hypotension, hypertension, accidents thrombo-emboliques (rare), infarctus du myocarde.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases.
- *Rein* : urée ↑, créatinine ↑.
- *Peau* : exanthème, prurit, réactions au site d'injection.
- *Système nerveux* : troubles du système nerveux central, hallucinations, dépression, confusion, tremblements, trouble de la vision, paresthésie.
- *Autres* : symptômes ressemblants à ceux de la grippe : fièvre, transpiration, frissons, fatigue, myalgie, arthralgie, céphalées (peuvent être traités avec du paracétamol).

Ci. :
- Allergie aux protéines humaines.
- Maladies cardiovasculaires sévères.
- Troubles du SNC, épilepsie.
- Dysfonctionnement hépatique sévère, insuffisance rénale.

Th. : *Indications* : Granulomatose septique progressive (maladie granulomateuse chronique, MGC).
Utilisation au cours des essais cliniques : aspergillose invasive, infection mycobactérienne, tumeurs solides (cancer du rein, mésothéliome pleural).

Dosage : généralement une administration s.c., i.m. ou i.v. :
- Granulomatose septique progressive (MGC) : 50 μg/m^2/jour en injection s.c. 3 × par semaine.
- Cancer du rein : 50–100 μg en injection s.c. une fois par semaine.

Interleukine 2 (IL-2), aldesleukine

Ch. : Glycoprotéine, 133 acides aminés, 15 kDa

Phys. :
- *Locus génique* : chromosome 4q26-28.
- *Expression* : Lymphocytes T (CD4+).

MA. :
- *Lymphocytes T* : prolifération, expansion clonale, chimiotaxie, activation et induction de lymphocytes T cytotoxiques non restreints par les molécules HLA, liaison au récepteur d'IL-2.
- *Lymphocytes T et NK* : prolifération, différentiation, activation.
- Induction/libération de plusieurs autres cytokines (interféron γ).
- Stimulation du système monocytes/macrophages cytotoxiques, infiltrant les tumeurs.

Pkin. :
- *Cinétique* : distribution rapide après administration parentérale, demi-vie t½ terminale 30–90 minutes.
- *Métabolisme* : protéolyse, élimination rénale.

ES. :
- *Avec un traitement à forte dose* : syndrome de fuite capillaire (limitant la dose), symptômes neurologiques/rénaux/gastro-intestinaux/cardiovasculaires.
- *Moelle osseuse* : anémie, thrombopénie, leucopénie, éosinophilie.
- *Cardiovasculaires* : hypotension, œdème, endocardite, arythmie cardiaque, angine de poitrine, arrêt cardiaque, accidents thrombo-emboliques.
- *Poumon* : dyspnée, œdème pulmonaire, toux, hémoptysie, syndrome de détresse pulmonaire chez l'adulte, bronchospasme.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, diarrhée, mucite, gastrite, hémorragie gastro-intestinale, constipation, météorisme, perte d'appétit.
- *Rein* : oligo-/anurie, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hypocalcémie.
- *Foie/pancréas* : augmentation transitoire du taux des transaminases, hyperglycémie.
- *Peau* : prurit, dermatite, alopécie, conjonctivite.
- *Système nerveux (neuropathie centrale et périphérique)* : dépression, confusion, agitation, hallucination, névralgies, paresthésies, dysfonctionnement moteur et sensoriel, ictus, somnolence, coma
- *Troubles cérébrovasculaires* : AIT, hémorragie cérébrale, infarctus cérébral.
- *Autres* : symptômes ressemblant à ceux de la grippe : fièvre, transpiration, frissons, fatigue, myalgies, arthralgies, céphalées.

ATTN : Les effets secondaires peuvent être augmentés par les médicaments néphrotoxiques, cardiotoxiques et myélotoxiques et par les hypertenseurs. Les glucocorticoïdes diminuent les effets de l'IL-2.
Les traitement à forte dose d'IL-2 doivent se faire sous observation stricte : système cardiovasculaire, état neurologique, fonction rénale, fonction hépatique, hémogramme complet, fonction thyroïde.

Ci. :
- Indice de performance ECOG >2, métastases cérébrales.
- Allergie aux protéines humaines, infections sévères.
- Troubles cardiovasculaires ou pulmonaire sévères (pO_2 <60 mmHg).
- Lactation, grossesse (contraception stricte obligatoire).

Th. : *Indications* : cancer du rein métastatique.
Utilisation au cours des essais cliniques : mélanome malin, LNH, tumeurs solides, transfusion des lymphocytes de donneur après transplantation allogénique, tumeurs malignes associées au sida.

Dosage et Administration : administration en i.v. ou en s.c., par ex. :
- Perfusion continue : 3–24 × 10^6 IU/m^2/jour (18 × 10^6IU = 1 mg) en perfusion i.v. continue pour 2–5 jours.
- Injection s.c. : 1–5 × 10^6 IU/m^2/jour par voie sous-cutanée une fois ou plusieurs fois par semaine.

Interleukine 11 (IL-11)

Ch. : Protéine, 178 acides aminés, 19 kDa

Phys. :
- *Locus génique* : chromosome 19q13.3-q13.4.
- *Expression* : fibroblastes de la moelle osseuse, plusieurs types de cellules mésenchymateuses et épithéliales (par ex., cellules épithéliales bronchiques/alvéolaires et gastro-intestinales, ostéoblastes, SNC).

MA. :
- *Médiateur de l'inflammation* (principalement dans les poumons).
- *Hématopoïèse* : stimulation de mégacaryopoïèse, d'érythopoïèse, de myélopoïèse et de lymphopoïèse en synergie avec d'autres cytokines, et (*in vitro*) les cellules du stroma de la moelle osseuse, augmentation des thrombocytes, généralement 5–9 jours après administration.
- *Gastro-intestinaux* : inhibition *in vitro* de la prolifération des cellules souches intactes situées dans les cryptes, stimulation *iv vivo* de l'inhibition de la prolifération/l'apoptose dans les cellules endommagées des cryptes.
- *Autres* : inhibiteur d'adipogenèse, modulateur du métabolisme de la matrice extracellulaire (favorise la fibrose).

Pkin. :
- *Cinétique :* distribution rapide après administration s.c., demi-vie terminale : t½ 7 heures.
- *Métabolisme* : protéolyse, excrétion rénale.

ES. : Généralement, les effets secondaires sont uniquement légers et transitoires :
- *Cardiovasculaires* : arythmie supraventriculaire, tachycardie.
- *Poumon* : dyspnée, œdème pulmonaire, toux, épanchement pleural.
- *Gastro-intestinaux :* nausées/vomissements, diarrhée.
- *Rein* : rétention hydrique → anémie de dilution, déséquilibre électrolytique, épanchements, œdème, œdème papillaire (troubles visuels).
- *Peau* : érythème.
- *Système nerveux* : confusion mentale, insomnies, céphalées.
- *Autres* : symptômes ressemblants à ceux de la grippe, augmentation du taux des protéines de la phase aiguë, anaphylaxie.

Ci. :
- Insuffisance cardiaque, arythmie absolue.
- Déséquilibre électrolytique/hydrique.

Th. : *Indications* : prévention de thrombopénie grave et diminution du besoin de transfusion de plaquettes après chimiothérapie myélosuppressive (États-Unis).

Dosage : 50 µg/kg de masse corporelle/jour par voie s.c., administration 6–24 heures après la chimiothérapie, administration quotidienne jusqu'à ce que le taux de thrombocytes soit supérieur à 50 000/µl, sur une période maximale de 21 jours.

Facteur α de nécrose tumorale (TNFα)

Ch. : 157 acides aminés, 17,3 kDa

Phys. :
- *Locus génique* : chromosome 6 (au sein du complexe HLA).
- *Expression* : monocytes activés, macrophages.

MA. :
- *Médiateur de l'inflammation* : induction des cytokines et des médiateurs de faible poids moléculaire (prostaglandine, PaF) ↑, migration de leucocytes ↑.
- *Lymphocytes B et T* : prolifération et activation, phagocytose/cytotoxicité ↑.
- *Conséquences vasculaires* : prolifération de cellules endothéliales ↓, parois des vaisseaux sanguins endommagées, modulation des molécules d'adhésion et de l'expression des cytokines → effets procoagulants locaux→ microthrombose.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie dose-dépendante, administration i.v. de 150 μg/m^2 : 15–30 minutes.

ES. :
- *Moelle osseuse* : leucopénie, anémie, thrombopénie.
- *Cardiovasculaires* : hypotension et tachycardie, arythmie, choc.
- *Rein* : insuffisance rénale aiguë.
- *Système nerveux* : troubles du système nerveux central, neuropathie périphérique.
- *Autres* : symptômes ressemblants à ceux de la grippe (fièvre, frissons, transpiration, fatigue, nausées), accidents thromboemboliques, CDI (coagulation disséminée intravasculaire) dans certains cas isolés.

Ci. :
- Maladies cardiovasculaires ou pulmonaires graves, utilisation simultanée de médicaments cardiotoxiques.
- Ulcère gastroduodénal, ascite aiguë, fonction médullaire déficiente.
- Dysfonctionnement rénal ou hépatique, hypercalcémie.

Th. : *Indications* : perfusion de membre isolé associée au melphalan, pratiquée dans des conditions d'hyperthermie, en cas de sarcome des tissus mous non résécable.

ATTN : Les perfusions de membre isolé doivent être effectuées dans des centres spécialisés sous surveillance intensive et observation constante de la concentration sanguine de médicament (objectif : fuite de médicament vers la circulation sanguine < 10 %).

Dosage : administration i.v. en perfusion de membre isolé, associée à une chimiothérapie (par ex., melphalan), 3–4 mg de TNFα par litre de volume perfusé (150 mg maximum).

Réf. :

1. Atkins MB, Regan M, McDermott D. Update on the role of interleukin 2 and other cytokines in the treatment of patients with stage IV renal carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10(18 Pt 2):6342S–6S
2. Anderson GM, Nakada MT, DeWitte M. Tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis and treatment of cancer. Curr Opin Pharmacol 2004;4:314–20
3. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. Nat Rev Cancer 2004;4:11–22
4. Morcellin S, Rossi CR, Pilati P et al. Tumor necrosis factor, cancer and anticancer therapy. Cytokine Growth factor Rev 2005;16:35–53
5. Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. Immunol Rev 2004;202:8–32

Web. :

1.	http://www.weizmann.ac.il/cytokine	International Cytokine Society
2.	http://www.sciencedirect.com/science/journal/10434666	Cytokines Journal
3.	http://www.elsevier.com/wps/product/cws_home/868	Cytokine Growth Factor Reviews
4.	http://cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp	Cytokine Family Database

3.5 Anticorps monoclonaux

K. Potthoff, H. Veelken

Déf. : Préparations d'immunoglobulines monoclonales possédant des effets spécifiques dirigés contre des structures-cibles définies (antigènes). La production d'anticorps monoclonaux est généralement basée sur les technologies de l'ADN « recombinant »

Nomenclature des anticorps

La notation des anticorps monoclonaux est effectuée à partir de divers composants et suit une terminologie internationale homologuée. En général, elle comprend un préfixe et trois suffixes (selon le schéma suivant : « préfixe – suffixe 1 – suffixe 2 – suffixe 3 ») :

- suffixe 1 : indique la structure-cible : côlon (« col »), mammaire (« ma »), testicule (« got »), prostate (« pr »/« pro »), cardiovasculaire (« cir »), viral (« vir »), système immunitaire (« lim »/« li »), infection associée (« les »), tumeurs mixtes/diverses (« tum »/« tu ») ;
- suffixe 2 : indique l'espèce d'origine : humaine (« u »), souris (« o »), rat (« a »), hamster (« e »), primate (« i »), chimérique (« xi »), humanisée (« zu ») ;
- suffixe 3 : « mab » indiquant un anticorps monoclonal ou un fragment d'anticorps.

Exemple : *Alem-tu-zu-mab* : anticorps humanisé dirigé contre un antigène exprimé par différentes tumeurs malignes.

Th. :

Possibles mécanismes d'action des anticorps monoclonaux

- Blocage compétitif des récepteurs → blocage des effets médiés par les récepteurs (par ex., inhibition des cytokines ou des facteurs de croissance).
- Activation des récepteurs → induction des effets médiés par les récepteurs (par ex., l'induction de l'apoptose).
- Activation du complément et cytotoxicité dépendant du complément (CDC).
- Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).
- Conjugaison des anticorps et des composants radioactifs (« radio-immunoconjugués ») ou cytotoxiques (« immunotoxines »).

Utilisation des anticorps monoclonaux

Dès 1998, plusieurs anticorps monoclonaux différents ont reçu les autorisations nécessaires pour être utilisés dans le traitement des tumeurs solides et des néoplasies hématologiques. Ils sont administrés en monothérapie ou en combinaison, par ex., avec une chimiothérapie.

Les spécificités des espèces

Les anticorps sont généralement spécifiques d'une espèce. L'utilisation d'anticorps murins chez l'être humain entraîne la formation d'anticorps ainsi que des réactions d'incompatibilité, pouvant provoquer la perte de leurs effets. Il existe différents types d'anticorps à composante humaine utilisés en clinique :

- les anticorps « chimériques » : la partie constante est d'origine humaine, la partie variable (incluant les sites de liaison aux antigènes) provient d'une espèce initiale ;
- les anticorps « humanisés » : le site de liaison aux antigènes provient d'une espèces initiale, et le reste est d'origine humaine (95 %) ;
- les anticorps « humains » : séquence humaine à 100 %.

Nouveaux anticorps monoclonaux utilisés dans les essais cliniques (sélection)

Composé	Structure-cible (type cellulaire)	Indication
Apolizumab (Hu1D10)	Chaîne HLA-DR-β (lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques)	LNH-B, LCC
Basiliximab	Récepteur d'interleukine-2 α (lymphocytes T)	Prophylaxie RGVH

Nouveaux anticorps monoclonaux utilisés dans les essais cliniques (sélection) ***(suite)***

Composé	Structure-cible (type cellulaire)	Indication
Daclizumab	Interleukine-2 récepteur α (lymphocytes T)	LNH-T, leucémie à cellules T
Épratuzumab	CD22 (lymphocytes B)	LNH-B, maladies auto-immunes
HuM291	CD3 (lymphocytes T matures)	LNH-T
Infliximab	TNFα (monocytes, macrophages, lymphocytes)	Traitement RGVH
^{131}I-Lym-1	HLA-DR10	LNH-B
Pertuzumab (rhuMAb-2C4)	Dimérisation HER (HER1/EGFR, HER1/HER4)	Tumeurs solides

Réf. :

1. Baselga J. Monoclonal antibodies directed at growth factor receptors. Ann Oncol 2000;11(suppl 3): 187–90
2. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2005;23:3235–42
3. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. J Clin Oncol 2005;23:1011–27
4. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. Nat Rev Cancer 2005;5:341–54
5. López-Guillermo A, Mercadal S. The clinical use of antibodies in haematological malignancies. Ann Oncol 2007;18 (Suppl. 9):ix51–7
6. Plosker G, Figgitt, D. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. Drugs 2003, 63:803–43
7. Reichert JM, Valge-Archer VE. Development trends for monoclonal antibody cancer therapeuties. Nat Rev Drug Discov 2007;6:349–355
8. Villamor N, Montserrat E, Colomer D. Mechanism of action and resistance to monoclonal antibody therapy. Semin Oncol 2003;30:424–33

Web. :

1. http://www.oncolink.upenn.edu — Oncolink Information
2. http://www.cancer.org/ — American Cancer Society
3. http://www.nci.nih.gov/ — National Cancer Institute, Bethesda, USA
4. http://www.fda.gov/cber/ — FDA, Center for Biologics Evaluation and Research
5. http://www.gallartinternet.com/mai — Indice des anticorps monoclonaux
6. http://www.cancerbackup.org.uk/treatments/biologicaltherapies/monoclonalantibodies — Cancer Backup UK
7. http://en.wikipedia.org/wiki/monoclonal_antibodies — Wikipédia, anticorps monoclonaux

Alemtuzumab

Ch. : Anticorps monoclonal de type IgG1-κ humanisé (rat/humain) recombinant, se liant spécifiquement à l'antigène CD52.

MA. :
- Se lie au CD52 (sur les lymphocytes B/T/NK, les monocytes, les macrophages)
  → cytotoxicité dépendant du complément (CDC), cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), induction de l'apoptose, déplétion, en particulier, des lymphocytes CD52-positifs
  → déplétion des lymphocytes T périphériques pour une durée de 3–6 mois. Récupération des lymphocytes T CD4+ à 75 % du niveau de référence en l'espace de 6–12 mois après traitement.
- Forte expression de CD52 sur les lymphocytes T→ efficace dans le traitement de la LLC-T

Pkin. : *Cinétique* : demi-vie : t½ moyenne 12 jours

ES. :
- *Moelle osseuse* : myelosuppression prolongée (neutropénie, lymphopénie, thrombopénie, 50–70 %) → infections (dans 10–15 % des cas, limitant la dose), en particulier les HSV, CMV, Candida, aspergillose, pneumonie *Pneumocystis carinii* (PPc), mycobactérioses.
- *Cardiovasculaires* : hypotension, hypertension, tachycardie, arythmie, spasmes vasculaires.
- *Poumon* : pneumonie, bronchite, œdème pulmonaire, bronchospasmes, dyspnée.
- *Gastro-intestinaux* : nausées (50 %), vomissements, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, hémorragie gastro-intestinale, perte d'appétit.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases, hyperglycémie.
- *Système nerveux* : céphalées, dysgueusie, tremblements, rigor, paresthésie, étourdissements, confusion, anxiété, dépression, insomnie.
- *Réactions induites par perfusion* : fièvre (85 %), frissons, bouffées de chaleurs, transpiration, érythème, urticaire, prurit, rhinite, conjonctivite, angine, œdème de Quincke.
- *Autres* : sueurs nocturnes, fatigue, niveau de performance réduit, œdème périphérique, arthralgie, myalgie, douleurs osseuses, LDH ↑, troubles de la coagulation.

Ci. :
- Hypersensibilité aux protéines murines.
- Fonction cardiaque, rénale ou hépatique gravement atteintes.
- Infection systémique floride, déficit immunitaire, infection par le VIH.
- Grossesse, lactation.

Th. : *Indications* : LLC, traitement de deuxième intention.
Utilisation au cours des essais cliniques : traitement de première intention et de consolidation pour les LLC, les LNH-T, déplétion des lymphocytes T dans le RGVH, PTI, immunocytopénie.

Dosage : administration i.v. (perfusion pendant > 2 heures), avec une intensification progressive de la dose :
- semaine 1 : jour 1 – 3 mg i.v. ; jour 2 – 10 mg i.v. ; jour 3 – 30 mg i.v. ; semaines 2–12 : 30 mg i.v., 3 × par semaine, pendant 4–12 semaines.
- ATTN : Risques de graves réactions induites par perfusion, incluant fièvre, frissons, thrombopénie, chute de pression artérielle et syndrome de lyse tumorale. Prémédication avec du paracétamol et des antihistaminiques (par ex., clémastine). Aucune augmentation de la dose en cas d'effets secondaires graves associés à la perfusion. Observation constante des paramètres vitaux.
- Prophylaxie des infections avec du cotrimoxazole et des virostatiques à partir du 8e jour jusqu'à ce que le comptage des cellules CD4 soit égal ou supérieur à 200/µl.

Bévacizumab

Ch. : Anticorps monoclonal de type Ig G1 chimérique (souris/humain), recombinant, se liant spécifiquement au facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF).

MA. :
- Le VEGF se lie aux récepteurs VEGF (VEGF-R1, -R2, -R3) des cellules endothéliales → prolifération cellulaire endothéliale → développement des vaisseaux sanguins (angiogenèse).
- Le bévacizumab se lie au VEGF → inhibition de la liaison VEGF–récepteurs VEGF (en particulier VEGF-R1 = Flt-1 et VEGF2 = KDR) → inhibition de la néoangiogenèse tumorale → inhibition de la croissance tumorale et des métastases.

Pkin. : *Cinétique* : demi-vie t½ moyenne 20 jours (11–50 jours).

ES. :
- *Moelle osseuse* : leucopénie et anémie (rare).
- *Cardiovasculaires* : hypotension, hypertension, insuffisance cardiaque (en particulier en combinaison avec l'anthracycline), infarctus du myocarde, accidents thromboemboliques.
- *Poumon* : toux, bronchite, pneumonie, hémoptysie (en particulier chez les patients présentant un carcinome malpighien), dyspnée.
- *Tractus gastro-intestinal* : nausées, vomissements, diarrhée, constipation, mucite, perforation gastro-intestinale (2–4 %), douleurs abdominales, perte d'appétit.
- *Foie* : augmentation du taux des transaminases, cholestase.
- *Rein* : protéinurie (15–30 %), syndrome néphrotique, hypocalcémie, hyponatrémie.
- *Système nerveux* : céphalées, douleurs tumorales, étourdissements, syncope.
- *Réactions induites par perfusion (« syndrome de libération des cytokines »)* : fièvre, frissons, bouffées de chaleur, rigor, urticaire, prurit, rhinite, angine, dyspnée, bronchospasme, stridor.
- *Autres* : hémorragies (epistaxis, hémoptysie, saignement gastro-intestinal), fatigue, niveau de performance réduit, infections, myalgie, arthralgie, œdème périphérique.

Ci. :
- Hypersensibilité aux protéines de souris, maladie cardiaque grave.
- Patients avec risques accrus de saignement ou qui ont un antécédent d'hémorragie.
- Hypertension non contrôlée.
- Grossesse, lactation.

Th. : *Indications* : cancer colorectal métastatique, cancer du poumon non à petites cellules.
Utilisation au cours des essais cliniques : cancer du sein, cancer ovarien, glioblastome, cancer du pancréas, cancer du rein.

Dosage : administration i.v. pendant 90 minutes:
- 5 mg/kg i.v. chaque 2 semaines, perfusion initiale i.v. pendant 90 min, perfusions consécutives pendant 30–60 minutes.
- ATTENTION : Attendre un délai minimal de 28 jours après chirurgie avant administration (cicatrisation de plaie retardée).

Cétuximab

Ch. : Anticorps monoclonal de type IgG1 chimérique (souris/humain), recombinant, avec forte affinité de liaison au domaine extracellulaire du facteur de croissance de l'épiderme humain, le récepteur 1 (EGF-R1, HER1).

MA. : Se lie au EGF-R1 (des tumeurs solides) :
- inhibition des ligands endogènes (EGF, TGFα), inhibition compétitive de la EGF-R1-tyrosine kinase, transduction du signal cellulaire ↓ ;
- internalisation du récepteur et sous-régulation ;
- cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, induction de l'apoptose, néoangiogenèse tumorale ↓ ;
- inhibition de la croissance tumorale et des métastases.

Pkin. : *Cinétique* : demi-vie t½ moyenne : 60–100 heures avec une dose standard.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression modérée.
- *Cardiovasculaires* : hypertension, hypotension, tachycardie.
- *Poumon* : dyspnée, bronchospasme, stridor.
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements, diarrhée (en particulier si combiné à l'irinotécan), constipation, douleurs abdominales, perte d'appétit.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases.
- *Système nerveux* : céphalées, insomnie.
- *Peau* : eczéma ressemblant à de l'acné, modification des ongles (jusqu'à 80 %, réversible), sécheresse cutanée, prurit, alopécie (rare).
- *Réactions induites par perfusion* : réaction d'hypersensibilité grave (5 %) au cours de la première perfusion ou durant la première heure lui succédant, avec obstruction pulmonaire (bronchospasme, stridor, enrouement), hypotension, fièvre, frissons, urticaire, exanthème.
- *Autres* : fatigue, niveau de performance réduit, infections, céphalées, œdème périphérique.

Ci. :
- Hypersensibilité au cétuximab.
- Grossesse, lactation.

Th. : *Indications* : cancer colorectal métastatique, cancer de la tête et du cou.
Utilisation au cours des essais cliniques : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules.

Dosage : Administration i.v. :
- Initialement 400 mg/m^2 i.v. pendant 2 heures.
- Perfusions consécutives : 250 mg/m^2 i.v. pendant 1 heure.
- Il est recommandé d'analyser l'expression d'EGFR dans le tissu tumoral avant le traitement (par ex., immunohistochimie).
- ATTENTION : Risques de réactions induites par perfusion avec fièvre, frissons, thrombopénie, hypotension, syndrome de lyse tumorale. Il est recommandé d'avoir recours à une prémédication avec du paracétamol 500–1000 mg p.o. et des antihistaminiques (par ex., clémastine 2 mg i.v.).

Éculizumab

Ch. : Anticorps monoclonal de type $IgG_{2/4}\kappa$ humanisé, recombinant, se liant spécifiquement à la protéine du complément C5, de poids moléculaire 148 kDa.

MA. :
- Se lie à la protéine du complément C5.
  → inhibe le clivage de C5 en C5a et C5b ;
  → empêche la formation du complexe terminal du complément, C5b-9.
- Inhibition de l'hémolyse intravasculaire médiée par le complément terminal, chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) (▶ Chap. 6.4.3).

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie t½ élimination 272 ± 82 heures.
- *Métabolisme :* protéolyse.

ES. :
- *Moelle osseuse* : anémie (2 %).
- *Poumon* : toux, nasopharyngite, infection respiratoire, sinusite.
- *Gastro-intestinaux* : nausées (16 %), vomissements, constipation.
- *Système nerveux* : céphalées (44 %).
- *Réactions induites par perfusion (« syndrome de libération des cytokines »)* : fièvre, frissons, rigor, rhinite, conjonctivite, angine, bronchospasme, œdème de Quincke.
- *Autres* : hémolyse grave après interruption (LDH ↑), infections systémiques, infections à méningocoques graves, infections virales (incluant l'herpès simplex), dorsalgie, arthralgie, myalgie, douleurs aux membres, fatigue, symptômes ressemblants à ceux de la grippe.

Ci. :
- Les patients qui ne sont pas vaccinés contre *Neisseria meningitidis.*
- Infection à *Neisseria meningitidis* non résolue(guérie ?).

Th. :
- *Indications homologuées* : hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

Dosage et Administration :
- 600 mg par semaine en perfusion i.v. pendant 4 semaines, puis 900 mg chaque 14 jours.
- ATTENTION : Risques accrus d'infections à méningocoques → le patient doit être vacciné contre les méningocoques au moins 2 semaines avant le début du traitement par éculizumab.
- Surveillance des signes et symptômes de réactions à la perfusion.
- Surveillance des signes d'hémolyse et des taux sériques de LDH.

Gemtuzumab ozogamicine

Ch. : Conjugué d'immunotoxine, anticorps monoclonal de type IgG4-κ humanisé, recombinant, se liant spécifiquement à l'antigène CD33, conjugué à un antibiotique cytostatique, la calichéamicine.

MA. :
- Se lie au CD33 des myéloblastes leucémiques et des cellules myéloïdes (cellules myélomonocytiques progénitrices, neutrophiles, hématies, thrombocytes, monocytes/macrophages). Dans la LMA, > 80 % des cellules sont CD33 positives. Les cellules souches hématopoïétiques CD34-positives sont CD33 négatives.
- Internalisation de CD33 avec gemtuzumab ozogamicine → libération de dérivés de calichéamicine dans les lysosomes → rupture du brin d'ADN → effet cytotoxique.
- Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et induction de l'apoptose simultanées.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie sérique t½ moyenne de gemtuzumab ozogamicine : 45–60 heures ; t½ de la calichéamicine non conjuguée : 100 heures.
- *Métabolisme* : internalisation et hydrolyse, élimination hépatique et rénale.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression grave (neutropénie, thrombopénie, anémie), rétablissement de la moelle osseuse après 40 jours approximativement. Infections due à une neutropénie (50 %), hémorragie (15 % des cas, cérébrale, gastro-intestinale, épistaxis, hématurie, dans certains cas rares coagulation disséminée intravasculaire).
- *Cardiovasculaires* : hypotension, hypertension, tachycardie.
- *Poumon* : toux, dyspnée, pharyngite, bronchite, pneumonie, œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements (70 %), diarrhée (40 %), constipation, douleurs abdominales, perte d'appétit.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases, cholestase (25 %), hyperglycémie.
- *Peau* : réactions locales, érythème, prurit, pétéchies.
- *Réactions induites par perfusion (« syndrome de libération des cytokines »)* : fièvre (85 %), frissons (75 %), bouffées de chaleur, transpiration, érythème, urticaire, hypo- ou hypertension, dyspnée.
- *Autres* : syndrome de lyse tumorale (rare, risque d'insuffisance rénale aiguë), arthralgie, myalgie, hypercalcémie.

Ci. :
- Hypersensibilité au gemtuzumab ozogamicine.
- Grossesse, lactation.
- Fonction hépatique gravement atteinte (biliburine > 2 g/dl).

Th. : *Indications (États-Unis)* : rechute de LMA CD33-positives chez les patients âgés de 60 ans et plus.
Utilisation au cours des essais cliniques : patients de LMA âgés de moins de 60 ans.

Dosage : administration i.v. (perfusion pendant 2 heures).
- 9 mg/m²/jour i.v., jour 1 et jour 15.
- ATTENTION : Risques de réactions induites par perfusion, incluant fièvre, frissons, thrombopénie, hypotension, syndrome de lyse tumorale. Il est recommandé d'avoir recours à une prémédication avec du paracétamol 500–1000 mg p.o. et des antihistaminiques (par ex., clémastine 2 mg i.v.).

Rituximab

Ch. : Anticorps monoclonal de type IgG1 chimérique (souris/humain), recombinant, se liant spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20

MA. :
- Se lie au CD20 (lymphocytes pré-B/-B normaux et 95 % des tumeurs malignes B-NHL) → cytotoxicité dépendant du complément (CDC) et cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), induction de l'apoptose, déplétion des lymphocytes CD20-positifs → déplétion des lymphocytes B, immunoglobuline sérique I, la régénération débute après 2 semaines, la reconstitution est complète après 9–12 mois.
- Effet antiprolifératif direct contre les lignées cellulaires B malignes démontré *in vitro.*
- Sensibilisation contre les composés cytotoxiques (traitement combiné).

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie t½ moyenne après la première perfusion : 68–76 heures ; après la quatrième perfusion, t½ : 190–200 heures. Notable variabilité de la concentration sérique intra- et interindividuelle, détection de rituximab dans le sérum possible 3–6 mois après le traitement.
- *Métabolisme* : protéolyse.

ES. :
- *Moelle osseuse* : lymphopénie (50 %), myélosuppression marginale.
- *Cardiovasculaires* : hypotension, hypertension, arythmie, rares cas d'angine de poitrine, d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde, principalement chez les patients ayant des antécédents cardiaques.
- *Poumon* : toux, dyspnée, sinusite, bronchite, bronchiolite oblitérante, infiltration pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases, hyperglycémie.
- *Système nerveux* : neuropathie centrale, céphalées, paresthésie, étourdissements, anxiété, insomnie, somnolence, nervosité.
- *Peau* : érythème, prurit, urticaire.
- *Réactions induites par perfusion (« syndrome de libération des cytokines »)* : fièvre (50 %), frissons, rigor, rhinite, conjonctivite, angine, bronchospasme, œdème de Quincke.
- *Autres* : infections, sueurs nocturnes, fatigue, niveau de performance réduit, œdème, arthralgie, myalgie, douleurs du squelette, hypercalcémie, LDH ↑, lymphadénopathie, troubles de la coagulation, dysgueusie, syndrome de lyse tumorale.

Ci. :
- Hypersensibilité aux protéines murines, antécédents de maladie cardiaque grave.

Th. : *Indications homologuées* : lymphome à lymphocyte B réfractaire/en rechute.
Utilisation au cours des essais cliniques : myome multiple, PTI, polyarthrite rhumatoïde, maladie auto-immune.

Dosage et Administration :
- 375 mg/m²/jour i.v. chaque semaine en monothérapie ; combiné à un protocole CHOP, au jour 1 de chaque cycle.
- ATTENTION : Prophylaxie des réactions induites par perfusion : il est recommandé d'avoir recours à une prémédication avec du paracétamol 500–1000 mg p.o. et avec de la clémastine 2 mg i.v., lente augmentation de la vitesse de perfusion (initialement 50 mg/h, augmentant graduellement jusqu'à un maximum de 400 mg/h). Surveillance constante. Interrompre toute médication anti-hypertensive 12 heures avant le début du traitement.
- ATTENTION : en cas de masse tumorale élevée (lymphome > 10 cm, lymphocytose > 50 000/µ1, leucocytose > 50 000/µl) : possibilité de syndrome de lyse tumorale aiguë (→ Chap. 9.6).

Panitumumab

Ch. : Anticorps monoclonal de type IgG2 complètement humain, recombinant, se liant avec une grande affinité et spécificité au récepteur du facteur humain de croissance de l'épiderme (EGF-R, HER1), inhibition des liaisons avec les ligands.

MA. : Se lie au EGF-R (des cellules des tumeurs solides) :

- Inhibition des effets des ligands endogènes EGF-R (EGF, TGFα), inhibition compétitive de la EGF-R1-tyrosine kinase, transduction du signal cellulaire ↓.
- Internalisation et sous-régulation des récepteurs.
- Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, induction de l'apoptose, néoangiogenèse tumorale ↓.
- Inhibition de la croissance de la tumeur et des métastases.

L'efficacité du panitumumab en monothérapie dans les cancers colorectaux métastatiques est augmentée en cas d'expression du gène KRAS non muté (type sauvage). Les tumeurs qui expriment le gène KRAS muté montrent un taux de réponse réduit. Le statut du gène KRAS doit être pris en compte lors de la sélection des patients atteints de cancer colorectal métastatique candidats à un traitement par panitumumab.

Pkin. : *Cinétique* : demi-vie (t½) élimination : 7,5 jours (3,6 – 10,9 jours).

ES. :

- *Poumon* : dyspnée, toux, fibrose pulmonaire (rare).
- *Gastro-intestinaux* : nausées/vomissements, diarrhée (en particulier si combiné à l'irinotécan), constipation, douleurs abdominales, mucite.
- *Peau* : éruption cutanée acnéiforme, prurit, érythème, exfoliation, modification des ongles, peau sèche.
- *Autres* : fatigue, niveau de performance réduit, infections, œdème périphérique, hypomagnésémie, réactions à la perfusion (rare), réactions allergiques (rare).

Ci. : Grossesse, lactation.

Th. : *Indications* : cancer colorectal métastatique.
Utilisation au cours des essais cliniques : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules.

Dosage :

- 6 mg/kg i.v. chaque 14 jours, 1 heure de perfusion.
- Il est recommandé d'analyser le statut d'EGFR et de KRAS dans le tissu tumoral avant le traitement (par ex., immunohistochimie).
- ATTENTION : les risques de réactions induites par perfusion sont diminués par rapport aux autres inhibiteurs d'EGFR, de par la nature entièrement humaine de l'anticorps.

Trastuzumab

Ch. : Anticorps monoclonal de type IgG1-κ (souris/humain) humanisé, recombinant, se liant avec une grande affinité et spécificité au domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur humain de croissance de l'épiderme (EGF-R2, HER2).

MA. :
- Le proto-oncogène HER2 encode le récepteur de protéine transmembranaire p185 (185 kD, HER2/neu) à activité tyrosine kinase intrinsèque. Une surexpression de HER2 est notée dans 25–30 % des cancers du sein primaires et dans d'autres néoplasies épithéliales, par ex., cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la vessie/gastrique/ovarien/prostatique.
- Liaison spécifique du trastuzumab au domaine extracellulaire de p185 → cytotoxicité dépendant du complément (CDC) et cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), induction de l'apoptose, inhibition de la transduction du signal cellulaire, sous-régulation des récepteurs, interruption du cycle cellulaire.

Pkin. : *Cinétique* : demi-vie t½ moyenne : 28 jours (1–32 jours), période d'élimination jusqu'à 24 semaines.

ES. :
- *Moelle osseuse* : myélosuppression modérée.
- *Cardiovasculaires :* cardiotoxicité aiguë (limitant la dose) : hypotension, syncope, tachycardie, toux, dyspnée, œdème, troisième bruit, diminution de la fraction d'éjection cardiaque, insuffisance cardiaque non compensée (en monothérapie : 5 % ; si traitement combiné aux anthracyclines : 19 %) ; ischémie, épanchement péricardique, arythmie, myocardiopathie, arrêt cardiaque. Thrombose vasculaire.
- *Poumon* : toux, dyspnée, rhinite, sinusite, pharyngite, épanchement pleural, infiltrations pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).
- *Gastro-intestinaux* : nausées (30 %), vomissements, diarrhée, perte d'appétit.
- *Système nerveux* : céphalées, étourdissements, insomnie, paresthésie, neuropathie, tremblements, anxiété, dépression.
- *Réactions induites par perfusion (« syndrome de libération des cytokines »*, 40 %) : fièvre, frissons, toux, érythème, urticaire, prurit, œdème de Quincke, anaphylaxie.
- *Autres* : infections (principalement rhinite, infections bronchopulmonaires, infections par cathéter, mastite), symptômes ressemblants à ceux de la grippe, arthralgie, myalgie, prurit, dorsalgies, douleurs tumorales transitoires, fatigue, niveau de performance réduit, formation d'anticorps.

Ci. :
- Hypersensibilité aux protéines de souris.
- Antécédents de maladies cardiaques, signes de dyspnée au repos.
- Le traitement combiné trastuzumab et anthracyclines n'est pas recommandé en raison de sa cardiotoxicité accrue.

Th. : *Indications* : cancer du sein.

Dosage et Administration :
- Initialement 4 mg/kg pendant 90 min i.v., puis 2 mg/kg une fois par semaine pendant 30 min i.v., aucune nécessité de prémédication.
- ATTENTION : cardiotoxicité, en particulier si combiné aux anthracyclines et en cas d'antécédents de troubles cardiaques (par ex., maladies cardiaques, radiothérapie thoracique).
- AVANT TRAITEMENT : ECG, échocardiographie (détermination de la FEVG), recherche de la surexpression de HER2 (immunohistochimie et/ou hybridation fluorescente *in situ* (FISH) dans le tissu tumoral).

3.6 Inhibiteurs spécifiques de protéine kinase (« traitement ciblé »)

K. Potthoff, R. Waesch, J. Scheele, U. Martens

En sus de l'utilisation thérapeutique des anticorps (▶ Chap. 3.5), les « traitements ciblés » comprennent aussi les composés antinéoplasiques de faible poids moléculaire se liant spécifiquement à des structures biologiques cibles.

L'identification des médicaments cytostatiques classiques était basée sur une multitude d'études empiriques (« dépistage ») réalisées sur des modèles de système tumoral (par ex., les tumeurs murines). Par opposition, le développement des « traitements ciblés » est basé sur la pathogenèse et la physiopathologie des maladies malignes. Principales approches :

- *modification de la fonction d'un gène* : thérapie génique, oligonucléotides antisens, ribozymes.
- *modification de la fonction d'une protéine* : anticorps monoclonaux, antagonistes des récepteurs, protéines fixantes, inhibiteurs de l'angiogenèse.
- *effets toxiques spécifiques* : combinaison de molécules de « cognition » spécifiques (par ex., les ligands récepteurs, les anticorps monoclonaux) et de toxines (naturelles ou synthétiques), appelée à tort « médicament ciblé », par ex., les immunotoxines.

Les inhibiteurs de la transduction du signal cellulaire inhibent des protéines kinases spécifiques, ainsi que d'autres enzymes ou molécules effectrices de la transduction du signal intracellulaire.

Ma. :

Mode d'action et structures ciblées

Les effets de certains inhibiteurs spécifiques dépendent de la structure cellulaire ciblée. Les molécules ciblant différentes structures sont utilisées dans les essais précliniques et cliniques.

Angle d'attaque	Structure ciblée (sélection)
Régulation de l'angiogenèse	VEGF, angiopoïétine, Tie, HIF
Régulation de l'apoptose	TRAIL-R1, bcl-2, p53, NFκ-B, PI3-kinase, ubiquitine
Oncogènes	ras, raf, jun, fos, kinases
Régulation de la prolifération	facteurs de croissance, par ex., EGF, IGF
transduction du signal cellulaire	Tyrosine kinases (EGF-R, VEGF-R, PDGF-R), sérine-thréonine kinases (TOR)
Régulation du cycle cellulaire	Cyclines, cyclines dépendant des kinases (CDK), kinases mitotiques

VEGF facteur de croissance endothéliale vasculaire, *HIF* facteur inductible d'hypoxie, *TRAIL* ligands inductibles de l'apoptose reliés au facteur de nécrose tumorale, *NFκ-B* facteur nucléaire kappa B, *PI3* phosphatidylinositol-3, *EGF* facteur de croissance de l'épiderme, *IGF* facteur de croissance ressemblant à l'insuline, *PDGF* facteur de croissance dérivé des plaquettes, *TOR* cible de la rapamycine

Tyrosine kinases

Les kinases sont des enzymes qui phosphorylent des substrats spécifiques (par ex., les résidus de tyrosine). Les tyrosines kinases jouent un rôle important dans la transduction du signal cellulaire. Distinction entre :

- le récepteur de tyrosine kinase ;
- la tyrosine kinase intracellulaire.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase constituent le plus important « traitement ciblé » utilisé cliniquement.

Réf. :

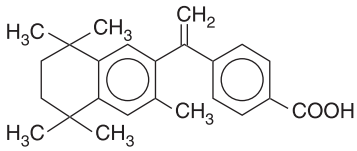
1. Bells HS, Ryan KM. Intracellular signalling and cancer: complex pathways lead to multiple targets. Eur J Cancer 2005;41:206–15
2. Benson C, Kaye S, Workman P et al. Clinical anticancer drug development: targeting the cyclin-dependent kinases. Br J Cancer 2005;92:7–12
3. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood 2005;105:2640–53
4. Ghobrial IM, Witzig TE, Adjej AA. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. CA Cancer J Clin 2005;55:178–94
5. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2005;23:3235–42
6. Lancet JE, Karp JE. Farnesyltransferase inhibitors in hematologic malignancies: new horizons in therapy. Blood 2003;102:2880–9
7. Nencioni A, Grünebach F, Patrone F et al. Proteasome inhibitors: antitumor effects and beyond. Leukemia 2007;21:20–6
8. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. Nat Rev Cancer 2004;4:505–18
9. Sabatini DM. mTOR and cancer. Nat Rev Cancer 2006;6:729–34

Web. :

1.	http://cis.nci.nih.gov/fact/7_49.htm	National Cancer Institute
2.	http://www.nature.com/nrc/focus/targetedtherapies	Nature Reviews Cancer
3.	http://www.oncolink.com/treatment/treatment.cfm?c=12	Oncolink “Targeted Therapies”
4.	http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gleevec	FDA, Glivec Information

Bexarotène

Ch. : Activateur des récepteurs X des rétinoïdes, 4-[1-(5,6,7,8-tétrahydro-3,5,5,8,8,-pentaméthyl-2-naphthalényl)-éthényl]acide benzoïque



MA. :
- Activation sélective des récepteurs X des rétinoïdes (RXR) α, β, et γ.
  → Les récepteurs activés agissent comme facteurs de transcription.
  → Ont un impact sur l'apoptose, la prolifération et la différentiation cellulaire.
- Inhibition de la croissance de lignées cellulaires malignes spécifiques *in vitro* et *in vivo.*

Pkin. :
- *Cinétique* : absorption orale modérée, pic du taux plasmatique atteint après 2 heures, liaison aux protéines > 99 %, demi-vie terminale t½ 7 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique par système cytochrome P450 (CYP3A4) et glucuronidation, élimination hépato-biliaire.

ES. :
- *Moelle osseuse* : leucopénie, neutropénie, anémie.
- *Cardiovasculaires* : œdème périphérique.
- *Poumon* : dyspnée, toux, pneumonie.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.
- *Foie/pancréas* : élévation transitoire des transaminases, cholestase, anomalies lipidiques (triglycérides ↑, cholestérol ↑, LDL ↑, HDL ↓), pancréatite aiguë.
- *Système nerveux* : céphalées, confusion.
- *Peau* : éruption cutanée, peau sèche, prurit, dermatite exfoliative.
- *Autres* : fatigue, asthénie, infections, crampes musculaires, hypothyroïdisme (TSH ↓, thyroxine ↓,), cataracte sous-capsulaire postérieure.

IAM. :
- Il faut s'attendre à une augmentation de la concentration plasmatique de bexarotène au cours de l'utilisation de molécules inhibant le cytochrome P450 (CYP3A4) (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine).
- Il faut s'attendre à une diminution de la concentration plasmatique de bexarotène au cours de l'utilisation de molécules induisant le CYP3A4 (déxaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis).
- Les effets de l'insuline peuvent être décuplés → risque d'hypoglycémie.

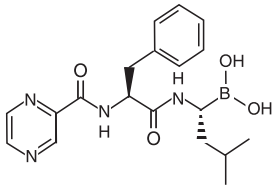
Ci. :
- Hypersensibilité aux rétinoïdes, grossesse, lactation.
- Ci. relative : patients présentant des facteurs de risque de développer une pancréatite.

Th. : *Indications homologuées* : manifestations cutanées de lymphomes T cutanés (CTCL).
Utilisation au cours des essais cliniques : cancer de la tête et du cou, cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), cancer du rein, sarcome de Kaposi.

Dosage : administration orale (300 mg/m²/jour p.o.) ou administration locale.
- *ATTN* : le bexarotène peut être dangereux pour le fœtus quand il est administré à la femme enceinte. Les précautions appropriées doivent être prises afin d'éviter toute grossesse ou paternité.
- *AVANT TRAITEMENT* : hémogramme complet, tests de fonctions hépatique et rénal, fonction de la thyroïde, lipides sanguins.

Bortézomib (PS-341)

Ch. : Inhibiteur de protéasome, [(1R)-3-méthyl-1-[[(2S)-1-oxo-3-phényl-2-[(pyrazinylcarbonyl) amino]-propyl]amino]butyl]acide borique



MA. :
- Inhibiteur réversible de protéasome-26S → inhibition de la dégradation des protéines ubiquitinées → induction de l'apoptose dans les cellules avec une surexpression de bcl-2, inhibition de l'angiogenèse, effets médiés par IL-6 ↓, molécules d'adhésion ↓.
- Inhibition de protéasome réversible après 72 heures.

Pkin. :
- *Cinétique* : demi-vie t½ moyenne 9–15 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique par plusieurs enzymes cytochrome P450.

ES. :
- *Moelle osseuse* : neutropénie, anémie, thrombopénie (15–40 %).
- *Cardiovasculaires* : hypotension orthostatique, syncope, hypertension, arythmie, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde.
- *Tractus gastro-intestinal* : diarrhée (limitant la dose, 51 %), nausées (65 %), vomissements, crampes abdominales, perte d'appétit.
- *Rein* : atteintes rénales, troubles électrolytiques (rare).
- *Système nerveux* : neuropathie périphérique (limitant la dose), céphalées, somnolence.
- *Autres* : fièvre, fatigue, niveau de performance réduit (65 %), arthralgie, myalgie, conjonctivite, hyperbilirubinémie, syndrome de lyse tumorale, réactions allergiques (rare).

IAM. :
- Les substances (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine) inhibant le cytochrome P450 (CYP3A4) → concentration de bortézomib ↑.
- Induction de CYP3A4 (déxaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis) → effet de bortézomib ↓.
- *ATTN* : Aucune administration simultanée de coumariniques (métabolisation par CYP2C9) → patients suivant un traitement anticoagulant devrait opter pour un traitement d'héparine de faible poids moléculaire.

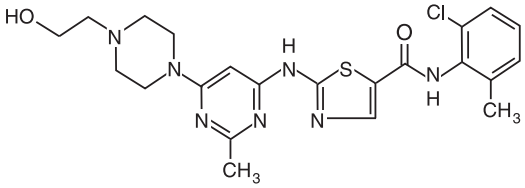
Ci. :
- Hypersensibilité au bortézomib, aux composés boriques ou au mannitol.
- Grossesse, lactation.
- Troubles cardiaques ou neuropathiques.

Th. : *Indication* : myélomes multiples, lymphomes T cutanés.
Utilisation au cours des essais cliniques : tumeurs solides.

Dosage : 1,3 mg/m²/jour i.v. aux jours 1, 4, 8 et 11, répétition à jour 22.

Dasatinib

Ch. : Inhibiteur de tyrosine kinase, N-(2-chloro-6-méthylphényl)-2-[6-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-amino]-5-thiazolcarboxamide



MA. :
- Inhibition des tyrosines kinases BCR-ABL, c-kit, EPHA2, PDGFRβ ainsi que les kinases appartenant à la famille SRC (SRC, LCK, YES, FYN).
- Inhibition de prolifération/induction de l'apoptose chez les patients atteints de LMC et de LLA positives au chromosome Philadelphie par inhibition de la protéine de fusion BCR-ABL, et chez les patients atteints de tumeurs gastro-intestinales stromales (GIST) par inhibition de la protéine c-kit (CD117, récepteur du facteur de cellule souche).

Pkin. :
- *Cinétique* : biodisponibilité orale, liaison aux protéines plasmatiques 93–96 %, demi-vie t½ moyenne 3–5 heures.
- *Métabolisme* : inactivation (cytochrome P450 3A4) et élimination (glucuronidation) hépatiques.

ES. :
- *Moelle osseuse* : neutropénie, thrombopénie (48–83 %), atteinte de la fonction des thrombocytes, anémie.
- *Cardiovasculaires* : allongement de l'intervalle QT.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, perte d'appétit, saignement gastro-intestinal (7–14 %).
- *Foie* : augmentation du taux des transaminases, cholestase.
- *Système nerveux* : céphalées, somnolence, insomnie.
- *Peau* : dermatite, exanthème, prurit, alopécie.
- *Autres* : rétention hydrique (50 %, avec épanchement, œdème périphérique, œdème pulmonaire), dyspnée, fièvre, fatigue, niveau de performance réduit, perte de poids, hémorragies.

IAM. :
- Les molécules inhibant le cytochrome P450 (CYP3A4) (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine) → ↑concentration de dasatinib.
- L'induction de CYP3A4 (déxaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis) → ↓ effet de dasatinib.
- Les antiacides réduisent la biodisponibilité orale du dasatinib.

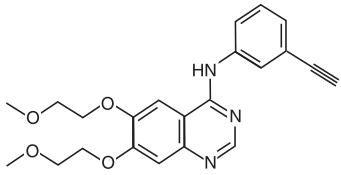
Ci. : À utiliser avec précautions chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT, une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou traités par anti-arythmique.

Th. : *Indications* : LMC, LLA PH+, en cas d'échec du traitement primaire.

Dosage :
- 140 mg/jour p.o. (1 comprimé de 70 mg, matin et soir).
- Il est possible d'augmenter la dose jusqu'à 200 mg/jour.

Erlotinib

Ch. : Inhibiteur de tyrosine kinase, N-(3-éthynylphényl-)-6,7-bis(2-méthoxyéthoxy)-4-quinazolinone



MA. :
- Expression d'EGFR (récepteur du facteur de croissance de l'épiderme) sur les tumeurs solides, en particulier avec les cancers pulmonaires non a petites cellules, œsophagiens, de la tête et du cou, du rein, gastro-intestinaux et du sein.
- Inhibition de l'activité tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'épiderme de type 1 (HER1/EGFR1) → inhibition de l'activation d'EGFR/de la transduction du signal cellulaire → inhibition de la prolifération et de l'angiogenèse, induction de l'apoptose.

Pkin. :
- *Cinétique* : biodisponibilité orale 60–80 %, demi-vie t½ moyenne 36 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique (cytochrome P450 3A1/1A2) et excrétion rénale.

ES. :
- *Poumon* : dyspnée, toux, pneumonie interstitielle, pneumonie, bronchiolite oblitérante, fibrose pulmonaire.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, perte d'appétit, hémorragies gastro-intestinales.
- *Foie* : augmentation transitoire du taux des transaminases, cholestase, coagulation atteinte.
- *Système nerveux* : céphalées.
- *Oculaire* : conjonctivite, kératite, troubles visuels, larmoiement ↑.
- *Peau* : érythème (70 %), dermatite, exanthème, prurit.
- *Autres* : fatigue, niveau de performance réduit.

IAM. :
- Les molécules inhibant le cytochrome P450 (CYP3A4) (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine) → concentration d'erlotinib.
- Induction de CYP3A4 (déxaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis) → ↓ effet d'erlotinib.
- *ATTN* : ne pas utiliser de coumarinique avec l'erlotinib en raison de la métabolisation par CYP2C9. Les patients suivant un traitement anticoagulant doivent recevoir de l'héparine de faible poids moléculaire.

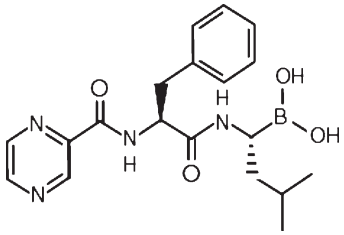
Ci. : Hypersensibilité, grossesse, lactation, atteinte de la fonction hépatique.

Th. : *Indications homologuées (États-Unis)* : cancer du poumon non à petites cellules, cancer du pancréas.
Utilisation au cours des essais cliniques : tumeurs solides.

Dosage : administration orale, 1 heure avant ou 2 heures après le repas,
150 mg/jour p.o.

Mésylate d'imatinib

Ch. : Inhibiteur de tyrosine kinase, 4-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-N-[4-méthyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-phényl]benzamide méthanesulfonate



MA. :
- Inhibition de la protéine de fusion Bcr-Abl (tyrosine kinase) dans les cellules LMC et les cellules LLA positive aux chromosomes Philadelphie → inhibition de prolifération et induction de l'apoptose.
- Inhibition de la protéine c-kit (CD117, récepteur de facteur de cellule souche SCF-R, tyrosine kinase) dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).
- Inhibition du récepteur PDGF activé (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes).

Pkin. :
- *Cinétique* : biodisponibilité orale 98 %, liaison aux protéines plasmatiques 95 %, demi-vie t½ moyenne 18 heures (imatinib) à 40 heures (métabolite active N-déméthyl-imatinib).
- *Métabolisme* : élimination rénale et hépatique à travers le cytochrome P450 (CYP3A4).

ES. :
- *Moelle osseuse* : neutropénie, thrombopénie, anémie.
- *Tractus gastro-intestinal* : nausées, vomissements, douleurs abdominales.
- *Foie* : augmentation réversible du taux des transaminases, cholestase.
- *Système nerveux* : céphalées, somnolence, dysgueusie, fatigue, paresthésie, étourdissements, insomnie, conjonctivite, troubles visuels, larmoiement ↑.
- *Peau* : dermatite, exanthème, prurit, alopécie, réactions allergiques.
- *Autres* : rétention hydrique (60 %, épanchements, œdème périphérique, œdème pulmonaire), dyspnée, fatigue, niveau de performance réduit, crampe musculaire, arthralgie, myalgie, hémorragies gastro-intestinales et intratumorales (GIST).

IAM. :
- Les substances (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine) inhibant le cytochrome P450 (CYP3A4) —> concentration plasmique d'imatinib ↑.
- Substances induisant les CYP3A4 (déxaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis) → effet d'imatinib ↓.
- *ATTN* : ne pas utiliser de coumariniques avec l'imatinib mésylate en raison de la métabolisation par CYP2C9. Les patients suivant un traitement anticoagulant devraient recevoir de l'héparine de faible poids moléculaire.

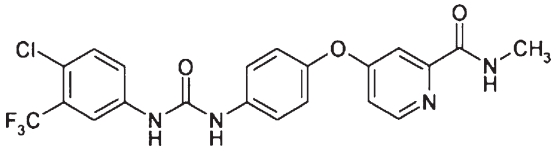
Ci. : Hypersensibilité, grossesse, lactation, atteinte de la fonction hépatique.

Th. : *Indications* : LMC positive au chromosome Philadelphie (Ph+), LLA Ph+ , tumeurs stromales gastro-intestinales c-kit-positives (GIST).
Utilisation au cours des essais cliniques : mastocytose, syndrome hyperéosinophilique, tumeurs solides.

Dosage : administration orale avec repas.
- GIST : 400–800 mg/jour p.o.
- LMC : 400 mg/jour p.o. (phase chronique), 600 mg/jour p.o. (phase d'accélération/crise blastique), 800 mg/jour (en cas de progression de la maladie après un traitement d'une durée minimale de 3 mois).

Tosylate de sorafénib

Ch. : Inhibiteur multikinase, 4-(4-[3-[4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]ureido]phénoxy-N-méthyl-pyridine-2-carboxamide



MA. :
- Inhibition de multiples kinases intracellulaires (CRAF, BRAF) et des récepteurs tyrosine kinases (c-kit, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β).
- Inhibition de la transduction du signal cellulaire du VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire) → inhibition de l'angiogenèse → inhibition de la croissance des tumeurs solides dépendantes de l'angiogenèse.

Pkin. :
- *Cinétique* : biodisponibilité orale 38–49 %, liaison aux protéines plasmatiques > 99 %, demi-vie t½ moyenne 25–48 heures.
- *Métabolisme* : dégradation hépatique (cytochrome P450 3A4, glucuronidation par UGT1A9), élimination fécale et rénale.

ES. :
- *Moelle osseuse* : neutropénie, lymphopénie, thrombopénie.
- *Cardiovasculaires* : hypertension, ischémie myocardique (rare).
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, amylase ↑, lipase ↑, mucite, dysphagie, hémorragie gastro-intestinale (rare).
- *Foie* : augmentation du taux des transaminases, cholestase.
- *Système nerveux* : céphalées, neuropathie sensorielle.
- *Peau* : érythème, dermatite, œdème cutané, dysesthésie, paresthésie, syndrome pied-main accompagné, dans certains cas rares, de desquamation et d'ulcération.
- *Autres* : fatigue, niveau de performance réduit, fièvre, perte de poids, arthralgie, myalgie, hémorragie, hypophosphatémie.

IAM. :
- Substances induisant les CYP3A4 (déxaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis) → ↓ effet de sorafénib.

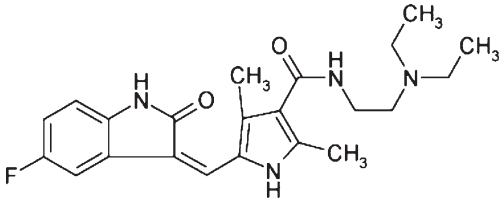
Ci. :
- Hypersensibilité, grossesse, lactation.

Th. : *Indications homologuées* : Cancer du rein à un stade avancé.
Utilisation au cours des essais cliniques : tumeurs solides.

Dosage : administration orale, 1 heure avant ou 2 heures après repas,
800 mg/jour p.o. (400 mg matin et soir).

Malate de sunitinib

Ch. : Inhibiteur multikinase, N-[2-(diethylamino) éthyl]-5-[(z)-(5-fluoro-l,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidin)méthyl]-2,4-diméthyl-1H-pyrrol-3-carboxamide



MA. :
- Inhibition de plus de 80 tyrosine kinases, incluant les récepteurs PDGF α et β, les récepteurs VEGF 1-3, les récepteurs SCF (kit), FLT-3, les récepteurs CSF-1, et les récepteurs GCDNF (RET).
- Inhibition de la transduction du signal cellulaire de VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire) → inhibition de l'angiogenèse → inhibition de la croissance des tumeurs solides dépendantes de l'angiogenèse.

Pkin. :
- *Cinétique* : *liaison aux* protéines plasmatiques 90–95 %, demi-vie t½ terminale 40–60 heures, t½ des métabolites actifs 80–110 heures.
- *Métabolisme* : activation et dégradation hépatique par système cytochrome P450 (CYP3A4), élimination fécale (61 %) et rénale (16 %).

ES. :
- *Moelle osseuse* : neutropénie, lymphopénie, anémie, thrombopénie.
- *Cardiovasculaires* : hypertension, FEVG ↓, œdème périphérique, ischémie myocardique, accidents thromboemboliques (rare).
- *Poumon* : dyspnée, toux.
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, diarrhée, constipation, perte d'appétit, amylase ↓, lipase ↑, mucite, dysphagie, douleurs abdominales.
- *Foie* : augmentation du taux des transaminases, cholestase.
- *Rein* : créatinine ↑, hyperuricémie, hypokalémie, hypernatrémie.
- *Système nerveux* : céphalées, dysgueusie, confusion mentale.
- *Peau* : dermatite, érythème, œdème cutané, syndrome pied-main, pigmentation, modification de la couleur des cheveux, alopécie.
- *Autres* : fatigue, niveau de performance réduit, fièvre, perte de poids, arthralgie, myalgie, hémorragie, hypophosphatémie.

IAM. :
- Les substances inhibant le cytochrome P450 (CYP3A4) (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine) → ↑ concentration plasmatique de sunitinib, envisager une réduction de dose à 37,5 mg/jour.
- Les substances induisant les CYP3A4 (déxaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis) → ↓ effet de sunitinib, envisager une augmentation de dose à 87,5 mg.

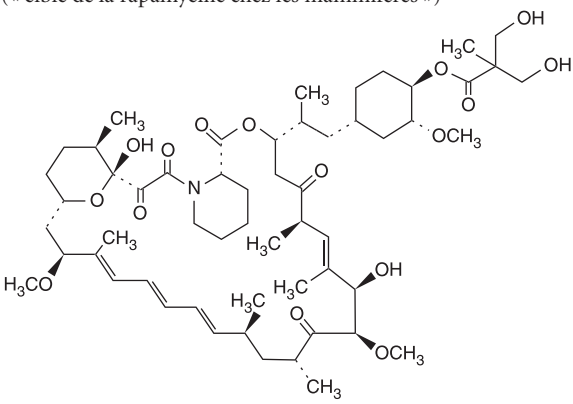
Ci. :
- Hypersensibilité, grossesse, lactation.
- Ci. relative : antécédents de troubles cardiaques, insuffisance ventriculaire gauche.

Th. : *Indications homologuées* : tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), cancer du rein à un stade avancé.
Utilisation au cours des essais cliniques : tumeurs solides.

Dosage : administration orale, 50 mg/jour p.o.

Temsirolimus

Ch. : inhibiteur mTOR (« cible de la rapamycine chez les mammifères »)



MA. :
- Liaison intracellulaire à la protéine FKBP-12
  → La combinaison protéine-médicament inhibe l'activité de mTOR.
  → Blocage de la voie PI3K/AKT due à une diminution de phosphorylation des protéines ribosomales p70S6k et S6.
  → Inhibition de la division cellulaire, interruption de la phase de croissance G1 du cycle cellulaire.

Pkin. :
- *Cinétique* : formation hépatique des métabolites via le système cytochrome P450 (CYP3A4), métabolite actif = sirolimus, demi-vie t½ terminale 17 heures (t½ du sirolimus 55 heures).
- *Métabolisme* : élimination hépatobiliaire.

ES. :
- *Moelle osseuse* : leucopénie, neutropénie, lymphopénie, anémie, thrombopénie.
- *Cardiovasculaires* : œdème périphérique.
- *Poumon* : dyspnée, toux, pneumonie, pneumopathie interstitielle (ILD).
- *Gastro-intestinaux* : nausées, vomissements, mucite, anorexie, douleurs abdominales, perforation intestinale.
- *Foie/pancréas* : augmentation transitoire du taux des transaminases, anomalies lipidiques, hyperglycémie.
- *Rein* : créatinine ↑, hyperphosphatémie, insuffisance rénale.
- *Peau* : éruption cutanée, peau sèche, prurit.
- *Autres* : réactions d'hypersensibilité, fatigue, asthénie, infections, cicatrisation de plaie retardée, arthralgie, myalgie.

IAM. :
- Les substances inhibant le cytochrome P450 (CYP3A4) (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine) → ↑ concentration plasmatique de sirolimus, envisager une réduction de la dose de temsirolimus à 12,5 mg/jour.
- Les inducteurs de CYP3A4 (déxaméthasone, phenytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis) → ↓ effet du temsirolimus, envisager une augmentation de la dose à 37,5–50 mg.

Ci. : Hypersensibilité, grossesse, lactation.

Th. : *Indications homologuées* : Cancer du rein à un stade avancé.

Dosage : 25 mg/jour i.v. une fois par semaine.
- *ATTN* : le temsirolimus peu affecter le fœtus quand il est administré à la femme enceinte. Des précautions appropriées doivent être prises afin d'éviter toute grossesse ou procréation. Un prétraitement antihistaminique est recommandé.
- *AVANT TRAITEMENT* : hémogramme complet, tests de fonctions hépatique et rénal, lipides sanguins. Monitorage des lipides sanguins et de la glycémie.

3.7 Le développement de médicaments et les études cliniques

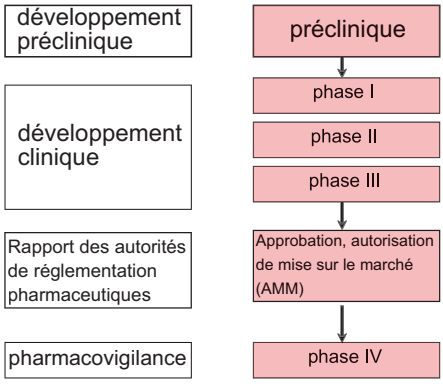
C. Schmoor, S. Stoelben, H. Maier-Lenz, D. Berger, H. Henß

Déf. : Le développement clinique d'un médicament a lieu après que le développement préclinique ait été complété et comprend une série d'essais cliniques et de phases d'essais définis. Ces essais doivent se dérouler en accord avec :

- les principes éthiques (Déclaration d'Helsinki, commission d'éthique locale) ;
- le cadre législatif (par ex., législation pharmaceutique, règlement administratif) ;
- « les bonnes pratiques cliniques », ou BPC (directives internationales de BPC selon l'« International Conference on Harmonization », BPC-ICH) ;
- « les bonnes pratiques de fabrication », BPF ;
- « les bonnes pratiques de laboratoire », BPL.

Des méthodes statistiques appropriées et une analyse scientifique précise des résultats sont essentielles à la conception et à l'évaluation des essais cliniques à chacune des phases.

Méth. : **Les phases d'essai de médicament**



Phase préclinique

- Développement chimique/biochimique/biotechnologique.
- Évaluation pharmacologique, stabilité.
- Toxicologie : toxicité aiguë, toxicité à long terme, effets carcinogène/mutagène/tératogène sur les animaux.
- Essais précliniques d'efficacité *in vitro* et *in vivo*.

Phase I

- Les essais « première administration chez l'homme » sont effectués après l'aboutissement du développement préclinique.
- Dans la majorité des essais cliniques, la phase I s'effectue sur des volontaires sains au sein d'organismes de recherches cliniques (ORC) spécifiques. Toutefois, en raison du risque d'effets secondaires (par ex., toxicité cytostatique), les essais oncologiques de phase I habituels sont généralement effectués en milieu hospitalier offrant des traitements expérimentaux aux patients admis. Groupe d'essai : généralement 15–20 patients par essai clinique.
- Questions primaires : tolérance aiguë, dosage (« dose maximale tolérable », DMT), dose initiale pour les essais de phase II.
- Autres questions : toxicité aiguë, pharmacocinétique, pharmacodynamie, développement pharmaceutique.

Phase II
- Après l'aboutissement de l'essai de phase I.
- Évaluation des médicaments expérimentaux chez les patients avec des indicateurs-cibles spécifiques, par ex., des types de tumeur identifiées.
- Groupe d'essai : généralement < 100 patients ; essai conçu ouvert ou aveugle, randomisé, contrôlé contre placébo.
- Questions primaires : efficacité, relation dose-réponse, innocuité.

Phase III
- Effectué après avoir complété avec succès l'essai de phase II.
- Comparaison entre le groupe traité (traitement expérimental) et le groupe de contrôle (traitement standard), généralement effectuée par des essais en double-aveugle, randomisés ; groupe d'essai : généralement > 100 patients.
- Objectif primaire : efficacité prouvée dans des indicateurs-cibles spécifiques comparé au traitement standard, innocuité à long terme.
- Autres objectifs : sécurité des médicaments, effets secondaires, interactions médicamenteuses.

Autorisation des autorités de réglementation
- Après des essais cliniques et précliniques (phase I et II) réussis, les données du développement du médicament peuvent être soumises aux autorités de réglementation pour être évaluées et approuvées.
- Autorisation européenne :
  - procédure centralisée : soumission des données à l'agence européenne des médicaments (EMEA) à Londres.
  - Procédure décentralisée : soumission des données à une autorité nationale d'homologation.
- Autorisation américaine : FDA, Food and Drug Administration.
- Après une évaluation positive des autorités de réglementation, une licence d'exploitation du produit (avis de conformité) est délivrée.

Phase IV
- Les études cliniques *après* réception de l'avis de conformité du médicament.
- Objectif primaire : efficacité dans des cas particuliers, effets secondaires et interactions médicamenteuses rares, contre-indications rares.
- Pharmacovigilance : observation continue des effets indésirables liés au médicaments selon l'Autorité de réglementation nationale et internationale, ainsi que selon les Bonnes pratiques cliniques (BPC) du fabricant.

Les bonnes pratiques cliniques (BPC)
« Les bonnes pratiques cliniques » (BPC) sont des normes internationales scientifiques et éthiques applicables à la conception, à la conduite ainsi qu'aux activités de documentation des études cliniques menées sur des êtres humains. Les objectifs sont :
- Protection des droits du participant à l'étude.
- Protection de la sécurité et du bien être des participants à l'étude.
- Une documentation et une présentation précises des résultats de l'étude.

Les directives de BPC ont été conçues à l'origine pour réglementer les essais cliniques à but de dépôt de marque. Toutefois, la communauté scientifique reconnaît unanimement que les directives de BPC sont essentielles à tout essai clinique, y compris les études d'investigation et les essais commandités par un groupe coopératif.

BPC-ICH
Les directives de BPC actuelles ont été développées par la ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, le 1er mai 1996) et sont généralement connues sous le sigle BPC-ICH. Les recommandations suivantes y ont été incorporées :
- les principes éthiques pour la recherche sur les sujets humains (Déclaration d'Helsinki) ;
- les directives de BPC par l'OMS (Organisation mondiale de la santé), l'Union européenne, les Etats-Unis, le Japon, l'Australie, le Canada et la Scandinavie.

Les principes de bonnes pratiques cliniques (BPC-ICH) (extraits)

Conditions requises pour un essai clinique

- Les essais cliniques doivent être conduits conformément aux principes éthiques qui sont à l'origine de la Déclaration d'Helsinki, et en accord avec les BPC et les exigences réglementaires applicables.
- Avant de concevoir un essai, il faut évaluer les risques et les inconvénients prévisibles en fonction des bénéfices attendus pour le bien-être du sujet et pour la société. L'essai clinique doit être entrepris et poursuivi uniquement si les bénéfices prévisibles l'emportent sur les risques.
- Les droits, la sécurité et le bien-être des sujets impliqués dans les essais doivent être préservés et prévaloir sur les intérêts de la science et de la société.
- Des renseignements cliniques et non cliniques sur le produit de recherche doivent être fournis pour étayer l'essai clinique proposé.
- Tout essai clinique doit être scientifiquement sûr et décrit selon un protocole de recherche clair et détaillé.
- L'essai clinique doit être conduit conformément au protocole ayant reçu l'approbation/l'opinion favorable préalable du Comité d'examen de l'établissement (CEE)/Comité d'éthique indépendant (CEI).
- Le consentement libre et éclairé du sujet doit être obtenu avant que ce dernier puisse participer à un essai clinique.
- Toutes les données concernant l'essai clinique doivent être enregistrées, traitées et classées de manière à ce qu'elles puissent être correctement présentées, interprétées et vérifiées.
- La confidentialité des dossiers pouvant servir à identifier les sujets doit être protégée, conformément aux règles relatives à la protection des renseignements personnels et à la confidentialité établies dans les exigences réglementaires applicables.
- Les médicaments expérimentaux doivent être fabriqués, manipulés et conservés conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables. Ils doivent être utilisés conformément au protocole approuvé.
- Des systèmes comportant des procédures qui assurent la qualité de tout aspect de l'essai doivent être mis en place.

Les exigences par rapport aux chercheurs

- Les soins médicaux dispensés aux sujets ainsi que les décisions médicales prises en leur nom doivent toujours tomber sous la responsabilité d'un médecin qualifié ou, le cas échéant, par un dentiste qualifié.
- Toute personne participant à la conduite d'un essai doit posséder les connaissances, la formation et l'expérience requises pour exécuter les tâches qui lui sont confiées.

Réf. :

1. Dixon JR. The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice Guideline. Qual Assur 1998;6:65–74
2. EEC note for guidance: good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. CPMP Party on Efficacy of Medicinal Products. Pharmacol Toxicol 1990;67:361–72
3. Gajic A, Herrmann R, Salzberg M. The international quality requirements for the conduct of clinical studies and the challenges for study centers to implement them. Ann Oncol 2004;15:1305–9
4. Idanpaan-Heikkila JE. WHO guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products: responsibilities of the investigator. Ann Med 1994;26:89–94
5. World Medical Association. Helsinki Declaration, 1975. In: Beauchamp TL, Walters LW (eds) Contemporary Issues in Bioethics, 2nd edn. Wadsworth, Belmont, CA, 1982

Web. :

1.	http://eudract.emea.europa.eu/	Base de données des essais cliniques européens
2.	http://www.clinicaltrials.gov	Base de données des essais cliniques américains
3.	http://www.controlled-trials.com/	Study Register
4.	http://www.centerwatch.com	Clinical Trials Listing Service
5.	http://www.emea.europa.eu/	EMEA, European Agency for Evaluation of Medicinal Products
6.	http://www.fda.gov/	FDA, Food and Drug Administration, USA
7.	http://www.ich.org	ICH, International Conf. Harmonization

3.8 Pharmacogénétique et pharmacogénomique

J.S. Scheele, A. Müller, U. Martens

Déf. : *Pharmacogénétique* : étude des facteurs génétiques qui affectent l'efficacité et l'innocuité des médicaments. *Pharmacogénomique* : étude de l'ensemble du spectre génique pouvant affecter la pharmacodynamique et la pharmacocinétique d'un médicament spécifique.

Méth. : *Méthodes pharmacogénétique*

- Génotypage des « polymorphismes nucléotidiques simples » (PNS) : polymorphismes génétiques limités affectant l'activité des protéines clés, essentielles à la réponse aux médicaments et au métabolisme des médicaments. En présence d'un facteur cytostatique, le PNS permet une prédiction rationnelle des réponses et de la toxicité.
- Analyse de l'expression des gènes (▶ Chap. 2.3) : analyse globale de l'expression du gène utilisant une puce ADN → identification empirique des déterminants génétiques de l'efficacité et de la toxicité des agents chimiothérapiques. Le terme pharmacogénomique comprend non seulement l'influence de l'expression génique sur un médicament, mais aussi la façon dont le médicament affecte le schéma d'expression des gènes.
- Développement de médicaments : identification des nouvelles cibles pour de nouveaux médicaments.

Phys. : L'identification des déterminants génétiques de l'efficacité et de la toxicité des agents chimiothérapiques est utile si les conditions suivantes sont respectées :

- grandes variations interindividuelles dans les paramètres pharmacocinétiques (par ex., biodisponibilité orale, demi-vie, etc.) ;
- distribution bimodale de l'ASC (« aire sous la courbe ») pour la courbe concentration–temps des métabolites actifs ;
- survenue de toxicité graves sans relation dose-réponse apparente.

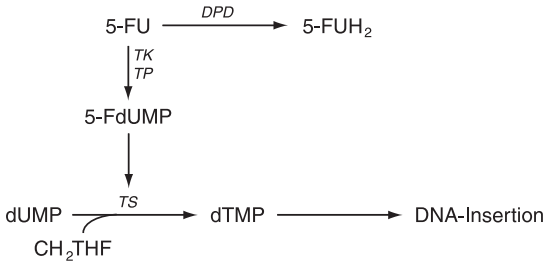
Exemples de déterminants pharmacogénétiques de toxicité induite par chimiothérapie

Substance	Enzyme	Mutation	Mode d'action
6-Mercaptopurine (6-MP)	Thiopurine méthyl-transférase (TPMT)	PNS : TPMT*2 TPMT*3A TPMT*3C	catabolisme 6-MP ↓
5-fluoro-uracile (5-FU)	Dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD)	PNS : DPYD*2A DPYD*9A	catabolisme 5-FU ↓
Irinotécan(CPT11)	UDP- glucuronosyl-transférase 1 hépatique (UGT1A1 ; maladie de Gilbert)	Insertion dans le promoteur et le PNS	Catabolisme des métabolites actifs SN-38 ↓
Méthotrexate + 5- fluoro-uracile (par ex., le protocol CMF)	Méthylènetétrahydrofolate reductase (MTHFR)	C677T	MTHFR ↓ → CH_2-THF ↑
Cytosine arabinoside	Transporteurs de nucléosides équilibrant humains 1 (hENT1)	Réarrangement du gène MLL	Expression hENT1 ↑ → réponse ↑
Doxorubicine	Glutathione-S-transférase (GST)	Gène GSTP1	Expression GSTP1 ↑ → réponse ↓

Exemples de déterminants pharmacogénétiques de toxicité induite par chimiothérapie *(suite)*

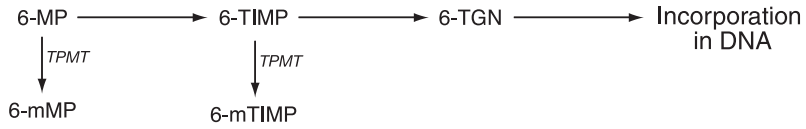
Substance	Enzyme	Mutation	Mode d'action
5- fluoro-uracile (5-FU)	Thymidylate synthase (TS)	Polymorphisme du promoteur	Induction de TS, amplification → réponse ↓
Prednisone	Glutathione-S-transférase	Gène GSTP1	PNS en présence de changements d'acides aminés → réponse ↓

La pharmacogénétique de 5- fluoro-uracile (5-FU)



- La formation de 5-fluoro-5, 6-dihydro-uracile (5-FUH_2) inactifs, par la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD), constitue l'étape cinétiquement limitante dans le catabolisme de 5-FU.
- L'effet antinéoplasique de 5-FU dans la cellule tumorale est médié par le métabolite actif 5-fluorodésoxyuridine monophosphate (5-FdUMP). Le FdUMP est formé en deux étapes, requérant la thymidine phosphorylase (TP) et la thymidine kinase (TK). L'inhibition de la thymidylate synthase (TS) par 5FdUMP représente l'étape critique de la cytotoxicité 5-FU. La TS catalyse la transformation d'UMP en désoxythymidine 5'-monophosphate (dTMP), ce qui constitue l'étape cinétiquement limitante dans la synthèse d'ADN. L'inhibition de la TS dépend du co-facteur 5,10-méthylènetétrahydrofolate (CH_2THF) qui forme un complexe ternaire avec 5-FdUMP et la TS.
- Un déficit de l'enzyme catabolique DPD, qui survient sous forme complète chez 0,1 % des patients et sous forme partielle chez 3–5 % des patients, génère une maladie toxique potentiellement mortelle avec une myélotoxicité, une neurotoxicité et une toxicité gastro-intestinale graves.
- Le génotype DPD possède un schéma récessif autosomique d'hérédité. Une inactivation allélique causant une diminution de 50 % de l'activité normale de DPD est suffisante pour le développement d'une toxicité 5-FU. Un minimum de 20 mutations ont été identifiées dans la région codante et promotrice du DPD. Les mutations DPYD*2A et DPYD*9A ont un intérêt clinique prouvé. DPYD*2A est une mutation du site d'épissage provenant de la production d'ARNm raccourcis. DPYD*9A est communément identifié à tort comme une mutation du T85C en exon 2, provoquant un échange d'acides aminés C29R. Une corrélation entre les deux mutations et le phénotype clinique ajouté aux autres SNP présents dans les enzymes du métabolisme 5-FU devraient générer de meilleures prévisions de la toxicité associée au 5-FU.

La pharmacogénétique de 6-mercaptopurine (6-MP)



- Le 6-mercaptopurine (6-MP) est converti en 6-thio-inosine monophosphate (6-TIMP) et en nucléotide de la 6-thioguanine triphosphate (TGN) au niveau cellulaire. L'incorporation de 6-TGN dans l'ADN médie l'activité antileucémique de 6-MP.
- Des étapes de désactivation ont lieu au même moment. La quantité de 6-MP activés dans la moelle osseuse dépend de l'étendue de la méthylation désactivante par la thiopurine méthyltransférase (TPMT).
- Les patients atteints de carence en TPMT accumulent le 6-TGN jusqu'à une concentration toxique, provoquant une myélosuppression grave et prolongée. En raison de la longue période latente de cette toxicité, la prédiction pharmacogénétique de l'activité de TMPT est cliniquement importante.
- Dix variants de TPMT ayant une activité enzymatique diminuée ont été décrits. TPMT*2, TPMT*3A et TPMT*3C sont responsable de 80–95 % du phénotype dans les carences en TPMT. Les patients présentant le génotype sauvage montrent une activité TPMT élevée. Les patients hétérozygotes ou monozygotes pour plusieurs allèles manifestent une activité enzymatique moyenne ou basse.
- L'allèle TPMT*3A contient deux SNP en exon 7 (G460A) et en exon 10 (A719G). Avec une fréquence de 3–6 %, cela constitue le variant le plus prévalent parmi la population caucasienne. TPMT*3A a été décelé chez 55 % des patients présentant un phénotype pour cette carence enzymatique. Les patients atteints de cette carence ne devraient recevoir que 5–10 % de la dose de 6-MP prévue.

Réf. :

1. Dervieux T, Meshkin B, Neri B. Pharmacogenetic testing: proofs of principle and pharmacoeconomic implications. Mutat Res 2005;31:90–105
2. Desai AA, Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenomics: roads to anticancer therapeutics nirvana? Oncogene 2003;22:6621–8
3. Lee W, Lockhart AC, Kim RM et al. Cancer pharmacogenomics: powerful tools in cancer chemotherapy and drug development. Oncologist 2005;10:104–11
4. Loni L, De Braud F, Zinzani PL et al. Pharmacogenetics and proteomics of anticancer drugs in non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2003;44(suppl 3):S115–22
5. Marsh S. Pharmacogenomics. Ann Oncol 2007;18(suppl 9):ix24–8
6. Stam RW, den Boer ML, Meijerink JP et al. Differential mRNA expression of Ara-C-metabolizing enzymes explains Ara-C sensitivity in MLL gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. Blood 2003;101:1270–6
7. Tan BR, McLeod HL. Pharmacogenetic influences on treatment response and toxicity in colorectal cancer. Semin Oncol 2005;32:113–9
8. Weinshilboum R, Wand L. Pharmacogenomics: from bench to bedside. Nat Rev Drug Discovery 2004;3:739–48

Web. :

1.	http://www.nature.com/tpj/index.html	Pharmacogenomics Journal
2.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/pharm.html	Pharmacogenomics Primer
3.	http://www.pharmgkb.org	Pharmacogenetics Database
4.	http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN	Pharmacogenetics Research Network
5.	http://snp.cshl.org	SNP Consortium

4.1 Prophylaxie et traitement antiémétiques

M. Daskalakis, H.Bertz

Déf. : Triade symptomatique : anorexie (perte d'appétit), nausées et vomissement : effets indésirables les plus couramment expérimentés par les patients après un traitement par cytostatiques.

Survenue de la symptomatologie

- Aiguë : survient pendant la chimiothérapie ou juste après, avec un délai maximum de 24 heures.
- Retardée : survient plus de 24 heures après la chimiothérapie.
- Anticipée : précède la chimiothérapie ; provoquée par une réponse conditionnée classique après la survenue de nausées et de vomissements durant une cure précédente de chimiothérapie ; principalement due à une activation corticale.

PhysP. : ***Concept physiopathologique des nausées et vomissements aigus***

Le centre du vomissement, situé dans la formation réticulaire latérale de la medulla oblongata, initie et coordonne les mécanismes de celui-ci. Il reçoit des stimulations nerveuses provenant des noyaux vestibulaires, des fibres afférentes viscérales et corticales jusqu'aux chémorécepteurs de la zone gâchette (ZG) ou trigger zone (*area postrema* du plancher quatrième ventricule). Cette zone gâchette joue un rôle central dans la symptomatologie associée à la chimiothérapie. Les médicaments cytostatiques et la radiothérapie peuvent stimuler la ZG soit :

- directement/de façon centrale par activation directe de ces récepteurs (par ex. via la substance P et le récepteur de la Neurokinine-1), ou ;
- indirectement/de façon périphérique par irritation des cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal :
  → libération de sérotonine qui se fixe aux récepteurs 5-HT_3 locaux ;
  → activation des fibres afférentes viscérales reliées à la ZG/centre du vomissement ;
  → libération de la substance P.

Mode d'action des antiémétiques

Les antagonistes des récepteurs 5-HT_3 ont un effet central et périphérique via l'inhibition des effets de la sérotonine. D'autres systèmes de récepteurs (récepteurs dopamine/opiacés/neurokinine/acétylcholine/histamine) agissent aussi en tant que médiateurs de cette symptomatologie et sont les cibles des médicaments antiémétiques. Certains antiémétiques ciblant des récepteurs spécifiques ont des modes d'action multiple. Par exemple, à doses élevées, le métoclopramide possède aussi des effets antisérotoninergiques tandis que les neuroleptiques montrent différents degrés d'activité antidopaminergique et anticholinergique. Les antagonistes des récepteurs de neurokinine-1 bloquent l'effet émétisant de la substance P dans le SNC. Des études cliniques en cours ont montré qu'ils augmentent l'action antiémétique des antagonistes des récepteurs 5-HT_3 et des stéroïdes.

Pg. : ***Les facteurs de risque du syndrome nausée-vomissement***

- Cure précédente de chimiothérapie vécue comme une expérience pénible.
- Âge inférieur à 35 ans.
- Patiente de sexe féminin.
- Antécédents de mal des transports, de vomissements liés à la grossesse.
- L'anxiété comme trait principal de la personnalité.

La consommation chronique d'alcool a un effet protecteur.

R. Mertelsmann et al., *Précis d'hématologie et d'oncologie*
© Springer-Verlag France, Paris 2011

Potentiel émétisant (Risque émétique) aigu des médicaments cytostatiques (Hesketh 1997)

Stade[a]	Vomissement[b]	Substance
5	> 90 %	AraC > 1 g/m², carboplatine > 1 g/m², carmustine > 250 mg/m², cisplatine ≥ 50 mg/m², cyclophosphamide > 1500 mg/m², dacarbazine > 500 mg/m², ifosfamide > 3 g/m², melphalan 100–200 mg/m², thiotépa 5 mg/kg/j, streptozotocine
4	60–90 %	Actinomycine D, AraC 250–1000 mg/m², carboplatine 300–1000 mg/m², carmustine ≤ 250 mg/m², cisplatine < 50 mg/m², cyclophosphamide 750–1500 mg/m², dacarbazine < 500 mg/m², daunorubicine, doxorubicine > 60 mg/m², épirubicine > 90 mg/m², ifosfamide 1–3 g/m², lomustine, méthotrexate > 1 g/m², nimustine, pentostatine, procarbazine
3	30–60 %	AraC 20–250 mg/m², carboplatine < 300 mg/m², cyclophosphamide ≤ 750 mg/m², doxorubicine 20–60 mg/m², épirubicine ≤ 90 mg/m², 5-fluoro-uracil > 1 g/m², idarubicine, ifosfamide < 1 g/m², melphalan, méthotrexate 250–1000 mg/m², mitoxantrone > 15 mg/m², topotécan, cyclophosphamide orale
2	10–30 %	Asparaginase, AraC < 20 mg/m², bléomycine, docétaxel, doxorubicine < 20 mg/m², étoposide, 5-fluoro-uracil < 1 g/m², gemcitabine, irinotécan, melphalan (p.o.), mercaptopurine, méthotrexate 50–250 mg/m², mitomycine C, mitoxantrone < 15 mg/m², oxaliplatine, paclitaxel, thiotépa, téniposide
1	< 10 %	Busulfan, chlorambucile, cladribine, fludarabine, goséréline, hydroxyurée, méthotrexate < 50 mg/m², thioguanine, vinblastine, vincristine, vinorelbine, capécitabine, rituximab, trastuzumab

[a]Stades : 1–2 (faiblement émétisant), 3–4 (modérément émétisant), 5 (hautement émétisant)
[b]Pourcentage de patients souffrant de vomissements en l'absence d'une prophylaxie antiémétique

Estimation du potentiel émétisant d'association de chimiothérapie

Le potentiel émétisant d'une association de chimiothérapie est estimé en se basant sur le médicament ayant l'effet émétisant le plus élevé en monothérapie, c'est-à-dire :

- Il n'y a pas de changement, en cas d'addition de cytostatiques de stade 1 ;
- Augmentation d'un degré de l'effet émétisant total, en cas d'addition d'un ou plusieurs cytostatiques de stade 2 ;
- Augmentation d'un degré pour chaque cytostatique de stade 3 ou de stade 4 ajouté.

ATTENTION : Une radiothérapie additionnelle peut accroître le potentiel émétisant.

Temps de déclenchement et durée des vomissements

Médicament cytostatique	Temps de déclenchement (h)	Durée (h)
Bléomycine	3–6	–
Carboplatine	6–14	24–48
Cisplatine	1–6	24–120
Cyclophosphamide	6–12	24–48
Cytosine arabinoside	1–3	3–8
Daunorubicine	2–6	22–48
Doxorubicine	4–6	24–36
DTIC/dacarbazine	1–3	12–24
Épirubicine	4–6	12–24
Étoposide/VP-16 (i.v.)	3–8	–

Temps de déclenchement et durée des vomissements *(suite)*

Médicament cytostatique	Temps de déclenchement (h)	Durée (h)
5-Fluoro-uracil	3–6	48–72
Gemcitabine	3–6	–
Irinotécan	1–8	–
Bléomycine	3–6	–
Carboplatine	6–14	24–48
Cisplatine	1–6	24–120
Cyclophosphamide	6–12	24–48
Cytosine arabinoside	1–3	3–8
Daunorubicine	2–6	22–48
Doxorubicine	4–6	24–36
DTIC/dacarbazine	1–3	12–24
Épirubicine	4–6	12–24
Étoposide/VP-16 (i.v.)	3–8	–
5-Fluoro-uracil	3–6	48–72
Gemcitabine	3–6	–
Irinotécan	1–8	–
Méthotrexate	4–12	3–12
Mitomycine C	1–4	48–72
Mitoxantrone	2–6	< 24
Procarbazine	24–27	Variable
Vinblastine	4–8	< 24
Vincristine	4–8	–

Sy. : ***Classification de la sévérité des nausées et vomissements selon les critères de toxicité de l'OMS***

Nausée :

- Grade I légère, prise alimentaire normale
- Grade II modérée, prise alimentaire réduite
- Grade III sévère, prise alimentaire impossible
- Grade IV potentiellement mortelle

Vomissement :

- Grade I léger, une fois par jour
- Grade II modéré, 2–5 fois par jour
- Grade III sévère, 6–10 fois par jour
- Grade IV potentiellement mortel, > 10 fois par jour

Dd. : ***Diagnostic différentiel : nausées***

- *Tractus gastro-intestinal :* gastroentérite, sténose, iléus, cholestase.
- *Système nerveux central/périphérique :* élévation de la pression intracrânienne (par ex. tumeur cérébrale, œdème cérébral toxique ou inflammatoire) ; vertige d'origine centrale ou périphérique, migraine.
- *Métabolique :* déséquilibre électrolytique (en particulier hypercalcémie), déséquilibre acido-basique, insuffisance hépatique et surrénale, insuffisance rénale, vomissements gravidiques.
- *Fonctionnel :* stimuli sensoriels, facteurs psychologiques (épuisement, dépression).
- *Médicament :* cytostatiques, antibiotiques, opiacés, glycosides cardiaques.

Th. : Prophylaxie et traitement antiémétiques

Principes de base

- La prophylaxie antiémétique est plus efficace que le traitement lui-même : démarrer un traitement antiémétique efficace dès le premier cycle de chimiothérapie (prévention du « vomissement conditionné »). Les antiémétiques oraux sont préférables.
- Le traitement doit prendre en compte le risque de vomissement (facteurs individuels, intensité de la chimiothérapie), et être administré 15 min (par voie i.v.) ou 30 min (p.o.) avant les cytostatiques.
- En cas de survenue de vomissements au cours du cycle précédent de chimiothérapie : médication anxiolytique la veille au soir précédant la chimiothérapie (lorazépam) et augmentation du traitement antiémétique prophylactique.
- Si nécessaire (par ex. en cas de « traitement de sauvetage », ou comme prophylaxie des vomissements retardés), continuer le traitement une fois la chimiothérapie terminée.
- *ATTENTION :* Ne pas utiliser les corticoïdes en association avec une immunothérapie (par ex. interleukine-2 ou interféron) ou chez les patients atteints de diabète décompensé.
- Dans 70 % des cas, une prophylaxie efficace des crises de vomissement aigu empêche le développement d'un syndrome nausée-vomissement retardé.

Prophylaxie antiémétique selon le risque (ASCO MASCC 2006)

Risque de vomissement (%)	Prophylaxie des vomissements aigus	Prophylaxie des vomissemnts retardés
Risque élevé (> 90 %)	antagoniste des récepteurs 5-HT_3 + dexaméthasone 20 mg/j + aprépitant 125 mg/j p.o.	Dexaméthasone 8 mg 2 × par jour pendant 3–4 jours + aprépitant 80 mg/j p.o. pendant 2 jours
Risque modéré (30–60 %)	antagoniste des récepteurs 5-HT_3 + dexaméthasone 8 mg/j (par AC pour le cancer du sein ; aprépitant)	Dexaméthasone 4–8 mg 1–2 × par jour selon les besoins du patient
Faible risque (10–30 %)	Dexaméthasone 4–8 mg/j ou antagoniste des récepteurs 5-HT_3	Dexaméthasone 4–8 mg 1–2 × par jour selon les besoins du patient
Risque minime (< 10 %)	Dexaméthasone 4–8 mg/j selon les besoins du patient	

Médicaments antiémétiques

Antagonistes des récepteurs 5-HT_3

- Dolasétron, granisétron, ondansétron, tropisétron, palonosétron.
- Tous ces médicaments ont un effet équivalent, lorsqu'ils sont utilisés aux doses recommandées.
- En cas d'absorption normale, les administrations orale et intraveineuse sont équivalentes.
- En dépit des variations de demi-vie (t½ sérique : ondansétron 3 heures, tropisétron 7 heures, dolasétron 8 heures, granisétron 9 heures, palonosétron 40 heures) et de la durée d'efficacité (affinité pour le récepteur), une dose quotidienne unique est généralement suffisante ; seul l'ondansétron 8 mg pourrait nécessiter une augmentation de la dose.
- Effet accru obtenu si traitement combiné avec de la dexaméthasone (administration concomitante).

Dérivés de benzamide

- Métoclopramide, 0,5 mg/kg de poids corporel p.o.
- *ATTN :* survenue de dyskinésies dose-indépendantes, particulièrement chez les jeunes patients.
- Protocole thérapeutique : bipériden (Akinéton) 2,5–5 mg en bolus i.v.
- Traitement prophylactique des effets indésirables si nécessaire : combinaison avec un antihistaminique (par ex. dimenhydrinate).
- En cas d'effets indésirables : changer le traitement antiémétique par les antagonistes des récepteurs 5-HT_3 pour les cycles suivants.

Antagonistes des récepteurs de neurokinine-1

- L'antagoniste du récepteur de neurokinine-1, aprépitant, complète les effets des antagonistes des récepteurs 5-HT_3 et des corticoïdes en cas de chimiothérapie hautement émétisante. L'aprépitant est efficace dans le traitement des vomissements aigus et retardés (par ex. cisplatine-induite).
- Dosage : jour 1 : 125 mg d'aprépitant p.o. (1 heure avant la chimiothérapie) ; jours 2–3 : 80 mg p.o. (matin).
- *ATTN :* Les antagonistes des récepteurs de neurokinine-1 interagissent avec le système de cytochrome P450 (particulièrement le CYP3A4) et peuvent potentiellement augmenter la concentration plasmatique de plusieurs cytostatiques (par ex. taxanes, étoposide, irinotécan, vinca-alcaloïdes) et les thérapies ciblées.
- Une diminution de la dose des stéroïdes est à considérer (interférence avec la pharmacocinétique des stéroïdes).

« Traitement de sauvetage » pour le traitement des vomissements aigus

Le traitement antiémétique faisant suite à une prophylaxie insuffisante repose sur l'utilisation d'antiémétiques plus puissants ou sur des associations d'antiémétiques et d'additifs ayant différents modes d'action. Une augmentation de la dose des antiémétiques utilisés en première ligne est inefficace. Les patients non hospitalisés doivent recevoir les médicaments et les informations nécessaires à un « traitement de sauvetage ». En cas de vomissements aigus prolongés, un traitement maximal doit être maintenu.

Antiémétique de 1ère ligne	Médicament synergique de 2e ligne	Additif
Antagoniste des récepteurs 5-HT_3	Corticoïde, phénothiazine, butyrophénone, benzodiazépine	–
Dérivé de benzamide	Corticoïde	Antihistamine, benzodiazépine
Phénothiazine	Corticoïde	Antihistamine
Butyrophénone	Corticoïde	Antihistamine
Corticoïde	Benzodiazépine	–

Le traitement doit associer un antihistaminique chez les patients présentant des antécédents de mal des transports

Traitement prophylactique du syndrome nausée-vomissement retardé

Indications

- Chimiothérapie hautement émétisante (stade 5, risque > 90 %).
- Survenue de vomissements lors des cycles précédents.

Traitement

- De préférence, administration d'antiémétiques orale, débutant le matin suivant le dernier cycle de chimiothérapie.
- Chimiothérapie avec cisplatine : dexaméthasone 8 mg/j p.o. pendant 2 jours + antagoniste des récepteurs 5-HT_3 pendant 3–5 jours.
- Chimiothérapie sans cisplatine : antagonistes de 5-HT_3 + dexaméthasone ou métoclopramide + dexaméthasone.

Traitement prophylactique des vomissements anticipés

- Lorazépam 1–2 mg le soir avant la chimiothérapie et 1–2 × jour durant la chimiothérapie.
- Thérapie comportementale si nécessaire.

Traitement antiémétique et chimiothérapie à haute dose

Situations à haut risque

- Chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante, pouvant être étalée sur plusieurs jours et associée à une radiothérapie (ICT).
- Plusieurs cycles précédents de chimiothérapie, avec survenue de nausées et vomissements.
- Niveau de performance réduit, médications concomitantes nombreuses.

Traitement

Association d'antagoniste des récepteurs 5-HT_3 + dexaméthasone ; possiblement plus efficace si association avec les phénothiazines.

Traitement antiémétique et radiothérapie

- Situations à haut risque (ICT, irradiation ganglionnaire totale, technique d'hyperthermie intrapéritonéale : antagoniste des récepteurs 5-HT_3 + dexaméthasone avant et 24 heures après la radiothérapie fractionnée.
- En cas de risque intermédiaire (radiochirurgie crânienne, radiothérapie de la région thoracique inférieure, de la région abdominale supérieure et du pelvis : antagoniste des récepteurs 5-HT_3 ou dérivé de benzamide ± dexaméthasone avant chaque session de radiothérapie fractionnée.
- En cas de risque faible (irradiation de la tête/cou, membres, région thoracique supérieure) : pas de traitement prophylactique, traitement seulement en cas de nécessité.

Réf. :

1. ESMO Guidelines Working Group. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO Clinical Recommendations for prophylaxis. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii83–5
2. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern anti-emetics. Cancer 2004;100:2261–8
3. Hesketh PJ, Kris MG, Grünberg SM et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15:103–9
4. Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. Eur J Cancer 2005;41:199–205
5. Kris MG, Heskett PJ, Somerfield MR et al. ASCO Guideline for antiemetics in oncology. J Clin Oncol 2006;24:2932–47
6. Oettle H, Riess H. Treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Cancer Res Clin Oncol 2001;127:340–5
7. Schnell FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. Oncologist 2003;8:187–98

Web. :

1.	http://www.mascc.org	Soins de support pour le cancer, MASCC
2.	http://www.guideline.gov	National Guideline Clearinghouse
3.	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf	Directives NCCN pour l'antiémèse
4.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003117.htm	Medline Plus, Nausée/Vomissement

Médicaments antiémétiques

Groupe antiémétique	Médicament	Administration	Posologie journalière	Effets secondaires
Antiémétique puissant				
Antagonistes de 5-HT_3	Ondansétron	p.o. i.v.	2–3 fois 8 mg 1–3 fois 8 mg	Fatigue, céphalées, constipation *ATTENTION :* en cas de tumeurs gastro-intestinales, patients âgés, médication opiacée, en postopératoire
	Tropisétron	p.o., i.v.	Une fois 5 mg	
	Granisétron	p.o. i.v.	Une fois 2 mg Une fois 1–3 mg	
	Dolasétron	p.o. i.v.	Une fois 200 mg 60 min avant Cx Une fois 100 mg 30 min avant Cx	
Antagonistes des récepteurs de neurokinine-1	Aprépitant	p.o.	Jour 1 : Une fois 125 mg 60 min avant Cx Jour 2–3 : Une fois 80 mg, matins	fatigue, constipation, diarrhée, interaction avec le système du Cytochrome P450
Dérivés de benzamide, antagonistes des récepteurs de dopamine-D2	Métoclopramide HCl	p.o., i.v., rectal	0,5–2 mg/kg de PC, max. 5–6 fois	Sédation, hypertension, symptômes extrapyramidaux (antidote : bipéridène en i.v.)
	Alizapride	p.o., i.v.	6 fois 50–100 mg	
Antiémétique modéré				
Glucocorticoïdes	Dexaméthasone	i.v., i.m. p.o.	Une fois 20 mg ou 3 fois 8 mg 1–3 fois 4–8 mg	Sédation, irritation périanale, céphalées, bouffée de chaleur, élévation de la pression artérielle et de la glycémie
	Méthylprednisolone	p.o., i.v.	40–250 mg	
Phénothiazine, neuroleptiques	Levomépromazine	p.o., i.v., i.m.	4 fois 10–25 mg	Symptômes extrapyramidaux, sédation, céphalées
	Triflupromazine	p.o., i.v., i.m., rectal	3–4 fois 5–10 mg	
	Prométhazine	p.o.	4 fois 25 mg	
Butyrophénone, neuroleptiques	Dompéridone	p.o.	3 fois 10–20 mg	Voir phénothiazines
	Halopéridol	p.o.	3 fois 1–2 mg	
Antiémétique léger				
Antihistamines	Dimenhydrinate	p.o. Rectal i.v., i.m.	1–2 comprimés/8 h 3–4 fois 1 suppositoire 1–2 ampoules/dose	Sédation, symptômes anticholinergiques
Benzodiazépine	Diazépam	p.o., i.v., rectal	3 fois 2,5–5 mg	Sédation
	Lorazépam	p.o., i.v.	Deux fois 1–2 mg	

Cx chimiothérapie, *PC* poids corporel

4.2 Antibiothérapie chez le patient neutropénique fébrile

H. Bertz

Déf. :

Neutropénie : taux de leucocytes < 1×10^9/l ou taux de polynucléaires < $0{,}5 \times 10^9$/l
Fièvre : température (orale ou axillaire) supérieure à 38,5 °C notée une fois en 24 heures ou une température supérieure à 38,0 °C notée deux fois en 24 heures.

ATTENTION : éviter de mesurer la température rectale car cela augmente les risques d'infection. Une infection (▶ Chap. 9.1) peut provoquer une hypothermie.

En dépit de l'efficacité grandissante des antibiotiques et des antifongiques, les infections restent une cause fréquente d'augmentation de la mortalité chez les patients neutropéniques. La durée et l'importance de la neutropénie déterminent le degré de risque du patient :

- Risque faible : taux de polynucléaires 0,5–1 $\times$ 10^9/l, neutropénie durant 2–7 jours → en cas de choc septique : la mortalité est de 14 %.
- Risque élevé : taux de polynucléaires < 0,1 $\times$ 10^9/l, neutropénie durant ≥ 7–10 jours → en cas de choc septique : la mortalité est de 47 %.

Ep. :

Incidence des différentes étiologies de fièvre chez le patient avec neutropénie (de Pauw 1996)

- Bactériémie définie microbiologiquement 27 %.
- Infection définie par examen clinique 42 %.
- Fièvre d'origine inconnue (FOI) 31 %.

Points de départ les plus fréquents des infections (EORTC) :

- Cavité orale et pharynx 25 %.
- Poumon, voies aériennes basses 25 %.
- Cathéters intraveineux, peau, tissus mous 15 %.
- Tractus gastro-intestinal 15 %.
- Région périanale 10 %.
- Tractus urogénital 5–10 %.
- Nez et sinus paranasaux 5 %.

Pg. :

Pathogenèse

Éléments en rapport avec le développement des infections chez les patients atteints d'une affection maligne :

- Mucite, entraînant une atteinte de la muqueuse (barrière naturelle) du tractus digestif, des poumons et de la vessie ;
- Cathéters et dispositifs d'accès intravasculaires (cathéters veineux centraux, port-a-caths, cathéters de Quinton, cathéters intra-artériels, cathéters urinaires, etc.) ;
- Atteintes neurologiques (du fonctionnement de la vessie/du côlon, réflexe de déglutition, etc.) → pyélonéphrite, cystite, pneumonie par inhalation ;
- Diminution de l'immunité cellulaire (lymphome) → risque d'infection élevé particulièrement par *Pneumocystis carinii, Nocardia,* CMV ;
- Dysfonctionnement splénique, par ex. splénomégalie, infiltration lymphomateuse, suites de splénectomie, asplénie fonctionnelle (corps de Howell-Jolly) → risque élevé d'infection par streptocoques, *Haemophilus influenzae* ;
- Neutropénie après radiothérapie/chimiothérapie ou par infiltration de la moelle osseuse due à la maladie sous-jacente ;
- Utilisation d'analogues de purine (fludarabine) et d'anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes T (alemtuzumab) ou les lymphocytes B (rituximab) → dysfonctionnement lymphocytaire.

Quelques 80 % des infections survenues chez les patients neutropéniques sont d'origine endogène (c'est-à-dire provoquées par la flore bactérienne présente dans le corps).

Spectre général des agents pathogènes

Bactéries Gram négatif	Bactéries digestives (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia*, *Proteus*, etc.), *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Bacteroïdes*
Bactéries Gram positif	Staphylocoques à coagulase négative, *Staphylococcus aureus*, streptocoques (pneumococcus spec.), *Listeria*, bactéries anaérobies (peptostreptocoques, propionibactéries, clostridies)
Autres bactéries	Mycobactéries *Pneumocystis carinii*, toxoplasmose
Virus	*Herpes simplex*, *Herpes zoster*, cytomégalovirus, hépatite
Champignons	*Candida* , *Aspergillus*

Plus de 50 % des infections bactériennes à Gram négatif sont provoquées par *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les agents pathogènes Gram positif les plus couramment mis en cause (fréquence en hausse) sont : staphylocoque à coagulase négative *Staphylococcus aureus*, streptocoques et les espèces de *Bacillus*. Les anaérobies sont généralement retrouvés dans les infections mixtes.

Spectre spécifique des agents pathogènes

Les caractéristiques des agents pathogènes « nosocomiaux », isolés dans un établissement médical, doivent aussi être prises en compte. Outre le spectre spécifique des agents pathogènes concernés, la « résistance spécifique » des agents pathogènes hospitaliers a son importance. Par exemple :

- Survenue de staphylocoques résistants à l'oxacilline ;
- Cas de résistances à la vancomycine ou à l'imipénème.

Sy. :

Fièvre :

De par le déficit de la réponse immunitaire, la fièvre est souvent le seul symptôme d'une infection chez le patient neutropénique. L'évolution de la fièvre peut orienter vers le type d'infection :

- élévation de la température en quelques heures, patient affaibli → bactérie Gram négatif ;
- élévation graduelle → bactérie Gram positif ou champignon.
- *ATTN :* les patients traités par corticoïdes ou par antalgiques antipyrétiques (métamizole, paracétamol) peuvent ne pas développer de fièvre.

Signes spécifiques des infections

- Inflammation locale autour des cathéters/dispositifs d'accès → staphylocoque à coagulase négative ;
- Infections cutanées → cocci Gram positif ;
- Ulcères des muqueuses, mucite → *Candida*, streptocoques, herpès virus ;
- Nécrose des extrémités (doigts, orteils) provoquée par thromboembolie → aspergillose ;
- Inflammation focale (des doigts, orteils) → endocardite, par ex. streptocoques ;
- Douleur localisée en cas d'atteinte hépatique (mycose, *Candida* spp. et *Aspergillus* spp.) ou infection gastro-intestinale (généralement à Gram négatif) ;
- Gingivite nécrosante, douleur abdominale aiguë, diarrhée → anaérobies ;
- Diarrhée grave au cours d'une antibiothérapie → *Clostridium difficile*, rotavirus ;
- Sinusite, infiltrats pulmonaires (en forme de pièce de monnaie) → *Aspergillus*, mucormycose ;
- Choc septique : baisse de la pression artérielle, tachycardie, hypothermie (▶ Chap. 9.1)

Dg. :

Antécédents médicaux, examen clinique

- Anamnèse comprenant fièvre, diarrhée, dysurie, etc.
- Examen physique : sites d'accès intraveineux, port-a-caths, peau, muqueuses buccales, région périanale, auscultation et percussion pulmonaire, douleur à la palpation abdominale appuyée, douleur à la palpation/pression des sinus paranasaux, adénopathie, suivi de la tension artérielle et du pouls, signes méningés.

Examens de laboratoire

Examens de laboratoire de routine, paramètres mesurant l'inflammation

Microbiologie

- Hémocultures périphériques et cultures de prélèvements provenant des dispositifs d'accès intraveineux (▶ Chap. 10.8).
- Au niveau des sites de ponction périphériques (de préférence, deux sites de ponction) : 4 flacons d'hémoculture aérobie et 1 flacon anaérobie.
- En présence de suspicion d'infection sur cathéter : effectuer un prélèvement sur tube Isolator au niveau de chaque accès et d'une veine périphérique, et recueillir deux hémocultures aérobies ; enlever le cathéter et effectuer un examen microbiologique de l'extrémité du cathéter.
- En présence de points d'appel cliniques particuliers : culture d'urine, culture d'expectoration, prélèvement sur écouvillon des lésions suspectes, ponctions et cultures lombaire/pleurale/d'ascite.
- En présence d'infiltrats pulmonaires : lavage bronchoalvéolaire (LBA) ; rarement, biopsie pulmonaire.
- En présence de diarrhée : culture des selles, recherche des entérotoxines de *Clostridium difficile*, réaction de Gruber-Widal.

Imagerie

- Radiographie thoracique, radiographie des sinus paranasaux si nécessaire ;
- Échographie abdominale si nécessaire ;
- Tomodensitométrie à haute résolution si nécessaire.

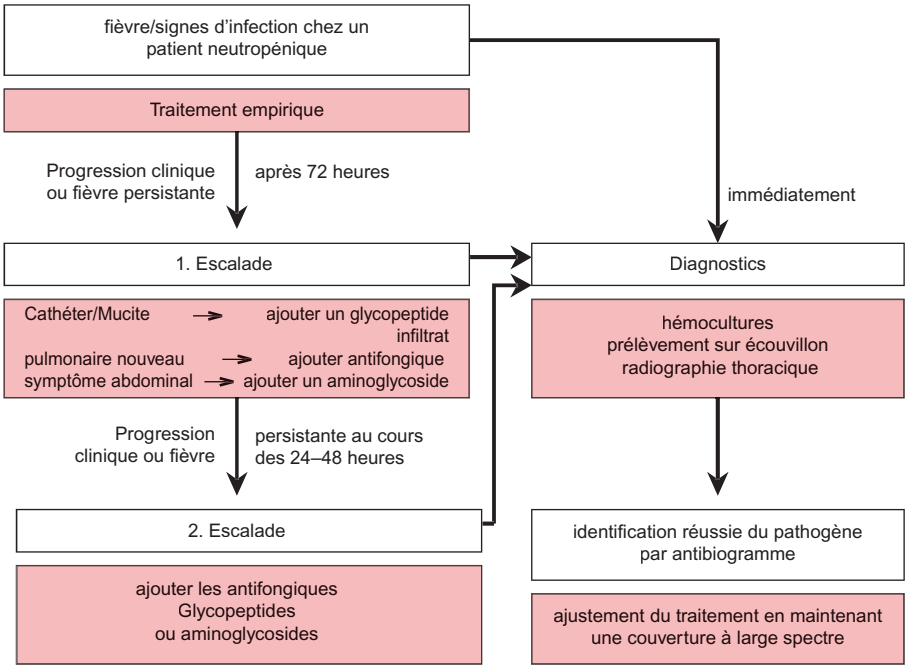
ATTENTION : les méthodes de diagnostic invasives peuvent toujours provoquer de (nouvelles) infections → techniques de prélèvements stériles, désinfection complète des mains et des sites de ponctions.

Dd. :

- Fièvre associée à une affection maligne (lymphome, leucémie, cancer du rein, etc.) ;
- Fièvre associée à un médicament (« fièvre médicamenteuse » par ex. par intolérance aux antibiotiques ;
- Réactions allergiques aux produits sanguins ou à l'amphotéricine B.

Th. :

Évolution du traitement



Mise en route du traitement

En cas de survenue de fièvre chez un patient neutropénique, la mise en place rapide du traitement est essentielle :

- Mise en place immédiate d'une antibiothérapie empirique suite à la survenue de fièvre ou de signes cliniques d'infection (même en l'absence de fièvre).
- Poser un diagnostic différentiel est d'importance secondaire ; les hémocultures et les prélèvements par écouvillon doivent être effectués avant l'administration des antibiotiques ; les investigations poussées (imagerie, échographie, lavage bronchoalvéolaire (LBA), ponction d'abcès, etc.) peuvent être pratiquées ensuite.

La stratégie du traitement doit être décidée sur une base individuelle selon les informations disponibles (prophylaxie par antibiotiques, situation de haut/faible risque, risque de néphro/oto toxicité, activité anti-*Pseudomonas aeruginosa*).

- *Standard* : association de pénicilline à large spectre (pipéracilline ou céfépime) ou quinolones (ciprofloxacine ou lévofloxacine) et aminoglycosides (gentamicine ou nétilmicine).
- *Alternative équivalente :* monothérapie par ceftazidime ou pipéracilline/tazobactam.
- Aussi appropriés en monothérapie : carbapénèmes.
- Au point de vue de la survie, l'utilisation de vancomycine dans le traitement empirique initial n'apporte aucun avantage. Son utilisation est liée à un risque de production de souches vancomycine-résistantes.

Posologie de l'antibiothérapie empirique des patients neutropéniques fébriles

Patients ne présentant pas d'insuffisance rénale		
Pipéracilline	4 g i.v. 3 fois par jour	250–300 mg/kg/j
Pipéracilline et tazobactam	4,5 g i.v. 3 fois par jour	
Ceftriaxone	2 g i.v. une fois par jour	
Ceftazidime[a]	2 g i.v. 3 fois par jour	
Gentamicine[b]	360 mg i.v. une fois par jour	3–5 mg/kg/j
Nétilmicine	400 mg i.v. une fois par jour	6–7,5 mg/kg/j
Céfépime	2 g i.v. 3 fois par jour	
Vancomycine[c]	1 g i.v. deux fois par jour	20–30 mg/kg/j
Amphotéricine B[d]	0,75–1 mg/kg/j i.v.	
Ciprofloxacine	500–750 mg deux fois par jour	
Lévofloxacine	500 mg une ou deux fois par jour	
Patients présentant une insuffisance rénale ou avec utilisation simultanée de médicaments néphrotoxiques		
Ceftazidime[a]	2 g i.v. 3 fois par jour	
Céfépime	2 g i.v. 3 fois par jour	
Imipénème	Créatinine < 1,5 mg/dl : 1 g i.v. 3 fois par jour Créatinine 1,5–2,5 mg/dl : 0,5 g i.v. 3 fois par jour Créatinine 2,6–3,5 mg/dl : 0,5 g i.v. deux fois par jour Créatinine 3,6–6,0 mg/dl : 0,25 g i.v. deux fois par jour	
Méropénème	1 g i.v. 3 fois par jour	
Teicoplanine[e]	800 mg i.v. par jour (« dose d'attaque ») ensuite 400 mg/j	

[a] Peut être utilisée chez les patients présentant une allergie à la pénicilline de type non-anaphylactoïde. Néanmoins, il existe des allergies croisées potentielles

[b] À utiliser avec précaution : néphrotoxicité. Déterminer le taux sanguin avant l'administration de la 3e dose ; objectif : taux résiduel 2 mg/l

[c] Strictement i.v. sur 1 heure (si extravasation : risque de thrombophlébite) ; déterminer le taux sanguin, taux résiduel < 5–10 mg/l

[d] Initier le traitement avec une surveillance rapprochée (hépatotoxicité, hypokamiémie), possiblement test-dose et escalade de dose ; la toxicité peut être réduite par administration de 1–2 l de NaCl à 0,9 %, péthidine, paracétamol, clémastine

[e] Si *S. aureus* est détecté au cours de l'hémoculture : traiter pendant 14–21 jours

Ablation du cathéter

D'importance primordiale si la culture du cathéter est positive à *Staphylococcus aureus*, mycobactéries, espèces de *Candida*, *Corynebacterium jejuni* et *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Bacillus*.

Escalade de dose dans le cas de fièvre d'origine inconnue (FOI)

En cas de progression clinique, escalade de dose par glycopeptides (vancomycine ou téicoplanine) et aminoglycosides.
En présence de fièvre persistante et de progression clinique stable, démarrer le traitement empirique après 48–72 heures :

- Cathéter et/ou mucite → glycopeptides.
- Nouveaux infiltrats pulmonaires → antifongiques (par ex. amphotéricine B en formulation lipidique, azoles).
- Traitement glycopeptidique initial et température persistante : arrêter les glycopeptides, escalade de dose par aminoglycosides ; si la fièvre persiste toujours après 48 heures : antifongiques.

Ajustement du traitement à un pathogène spécifique

Une fois les résultats des examens diagnostiques obtenus (hémoculture avec antibiogramme, prélèvement sur écouvillon, etc.), le traitement spécifique peut être adapté, particulièrement en l'absence de résultat positif :

- cultures bactériennes positives → traitement selon l'antibiogramme ;
- infections à bactéries Gram positif (par ex. cathéter, orifices infectés) → administration immédiate de vancomycine ou de téicoplanine ;
- infections provoquée par les anaérobies → métronidazole, imipénème ou méropénème ;
- infections à herpes → acyclovir ;
- infections à CMV → ganciclovir ou foscarnet ;
- infections fongiques → amphotéricine B à formulation lipidique, azoles, échinocandines (changer le cathéter) ;
- infections provoquées par des agents atypiques → érythromycine ou clarithromycine.

ATTENTION : chez les patients neutropéniques fébriles, il faut éviter de limiter le spectre de l'antibiotique lorsqu'on ajuste le traitement initial, c'est-à-dire pas de monothérapie par vancomycine/téicoplanine ni une simple prescription d'antifongique.

Posologie pour le traitement de pathogènes spécifiques

Cytomégalovirus (CMV)	
Ganciclovir	5 mg/kg i.v. deux fois par jour pendant 14 jours, ensuite Traitement de maintenance une fois par jour
Foscarnet	60 mg/kg i.v. deux fois par jour pendant 14 jours, Traitement de maintenance possiblement
Virus de l'herpes simplex (HSV)	
Acyclovir	5–10 mg/kg i.v. 3 fois par jour pendant 5–10 jours. Alternative, 800 mg p.o. 4 fois par jour
Brivudine	125 mg/j
Virus varicelle-zona (VZV)	
Acyclovir	10 mg/kg i.v. 3 fois par jour pendant 5–10 jours.
Brivudine	125 mg/j
Foscarnet	60 mg/kg i.v. deux fois par jour pendant 14 jours
Candida	
Fluconazole	400 mg/j (pouvant atteindre 800 mg/j) i.v. ou p.o.
Caspofungine	70 mg/j i.v. le jour 1, ensuite 50 mg/j i.v.
Pneumocystis jiroveci	
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	30 mg/kg i.v. 3–4 fois par jour pendant 14–21 jours.

Posologie pour le traitement de pathogènes spécifiques *(suite)*

Aspergillus, espèce Candida	
Amphotéricine B	0,75–1 mg/kg/j
Ampho B[a] liposomal	3–5 mg/kg/j
Voriconazole	2 × 6 mg/kg/j en i.v. le jour 1, ensuite 4 mg/kg deux fois par jour en i.v./p.o.
Posaconazole	2 × 400 mg/j
Caspofungine	70 mg/j en i.v. le jour 1, ensuite 50 mg/j en i.v.
Pathogènes atypiques (Mycoplasma, Legionella)	
Érythromycine	500–1000 mg 4 fois par jour
Clarithromycine	500 mg deux fois par jour p.o./i.v.

[a]*ATTENTION :* coût élevé, à utiliser seulement si le traitement par amphotéricine B est un échec ou toxique.

Durée du traitement

Principe de base : « Aussi court que possible, aussi longtemps que nécessaire ». Si le traitement est trop court, l'infection peut récidiver (avec un mauvais pronostic). Si la durée du traitement est trop longue, une résistance et des infections fongiques peuvent se développer. Recommandations :

- Leucocytes $>1 \times 10^9$/l : arrêter l'antibiothérapie 3 jours après la fin de la fièvre ; néanmoins un traitement minimum de 5 jours.
- Leucocytes $< 1 \times 10^9$/l : continuer le traitement jusqu'à ce que les leucocytes soient $> 1 \times 10^9$/l (indépendamment de la température du patient) ; si le patient a été apyrétique pendant 5 jours, diminuer l'antibiothérapie lentement ; si la fièvre persiste : continuer le traitement au moins 3 jours après la cessation de la fièvre, avec un éventuel changement pour un traitement oral (quinolone et pénicilline).

Prg. : **Quatre-vingt-dix pour cent des patients présentent une réponse favorable au traitement antimicrobien. Le pronostic dépend des facteurs suivants :**

- État général du patient ;
- maladie sous-jacente (en général, les infections chez les patients atteints de tumeurs solides ont un meilleur pronostic) ;
- type de pathogène en jeu (mauvais pronostic en cas d'infections à Gram négatif, d'infections multirésistantes acquises à l'hôpital ou de *Pseudomonas aeruginosa*) ;
- Degré et durée de la neutropénie ;
- siège de l'infection (pronostic péjoratif : voies respiratoires inférieures) ;
- toxicité de la chimiothérapie/radiothérapie ;
- dans les situation à faible risque, un traitement oral combiné (quinolones + pénicilline) peut s'avérer suffisant ;
- dans les situations à faible risque, il est possible de passer rapidement du traitement i.v. à un traitement oral (voir ci-dessus).

Px. : ***Hygiène hospitalière de base***

- Lavage/désinfection régulière et complète des mains ;
- Salles à faibles taux bactéries/champignons : pas de plantes vertes/fleurs, pas d'humidificateurs, pas de nébuliseur à vapeur froide, protection contre la poussière des sites de construction (*Aspergillus*) ;
- Les procédures invasives doivent être pratiquées dans des conditions stériles ;
- Hygiène du patient, en particulier l'hygiène cutanée, dentaire, traitement prophylactique contre la mucite, éviter les aliments riches en micro-organismes (bactéries/champignons) ;
- Ajustement des procédures thérapeutiques : pas de prescription de suppositoires, éviter de prendre la température rectale ;
- Isolement, si nécessaire ;

- Au cas où la neutropénie persisterait pendant plus de 7 jours : surveillance régulière, même si le patient est apyrétique → hémocultures, cultures des selles, expectorations et prélèvements de gorge une fois par semaine.

Facteurs de croissance hématopoïétique

- Les facteurs de croissance hématopoïétiques (par ex. G-CSF) doivent être administrés selon les guidelines actuelles (ASCO, ESMO, ▶ Chap. 4.3).
- Des transfusions de globules blancs peuvent être administrées comme traitement de support, dans le cadre d'études cliniques (▶ Chap. 5.4).

Traitement prophylactique

- Les bénéfices du *traitement prophylactique de décontamination intestinale* sont incertains → pas recommandé.
- *Une antibiothérapie prophylactique avec la lévofloxacine est maintenant recommandée chez les patients dont la durée de neutropénie prévisible est de plus de sept jours.* D'autres antibiotiques (par ex. ciprofloxacine ou triméthoprim-sulfaméthoxazole) ne sont pas indiqués avant une phase prévue de neutropénie. Bien qu'ils réduisent l'incidence de la fièvre pendant une neutropénie et qu'ils retardent la survenue d'une infection, ils ne réduisent pas la mortalité associée à une infection. Les effets secondaires indésirables associés à l'antibiotique, la sélection de souches résistantes et la survenue d'infections fongiques et des infections provoquées par *Clostridium difficile* sont fréquentes.
- *Le traitement prophylactique antifongique* n'est validé que dans le contexte de l'allogreffe → fluconazole 200 mg p.o. deux fois par jour. Le posaconazole réduit l'incidence des infections fongiques chez les patients leucémiques et chez les patients traités pour GVH aiguë > grade 2.
- Les patients avec antécédent de tuberculose doivent recevoir un traitement prophylactique antituberculeux avant le traitement immunosuppresseur → isoniazide (INH) 300 mg/j p.o., rifampicine aussi à 600 mg/j p.o. si nécessaire.

Réf. :

1. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. Cancer 2004;100:228–37
2. De Pauw BE. Strategies in the treatment of infections in neutropenic patients. Med Microbiol Lett 1996;5:305–9
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730–51
4. Kern WV, Cometta A, De Bock R et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999;341:312–8
5. Neuburger S, Maschmeyer G. Update on managment of infections in cancer and stem cell transplant patients. Ann Hematol 2006;85:345–56
6. Pizo PA. Fever in immunocompromised patients. N Engl J Med 1999;341:893–900
7. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors. An evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006;24:3187–205

Web. :

1.	http://www.guideline.gov	National Guideline Clearinghouse
2.	http://www.mascc.org	Supportive Care in Cancer, MASCC
3.	http://www.neutropenia.ca/	Neutropenia Support Association
4.	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf	Directives du NCCN

4.3 Facteurs de croissance

V. Thierry, C.I. Müller, M. Engelhardt

Déf. : Cytokines (polypeptides ou glycopeptides) qui peuvent augmenter la prolifération, la différentiation et la fonction de certains types de cellules hématopoïétiques (▶ Chap. 1.3) ou d'autres types de cellules.

Types

- Facteurs de croissance granulocytaires : G-CSF (filgrastime, lénograstime), GM-CSF (molgramostime).
- Facteurs de croissance érythrocytaires : érythropoïétine, α darbépoétine.
- Facteurs de croissance plaquettaires : IL-11, thrombopoïétine.
- Facteurs de croissance de l'hématopoïèse précoce : SCF, Flt-3, IL-1, IL-3, IL-6.
- Facteur de croissance kératinocytaire : palifermine.

Ind. : Les guidelines actuelles donnent des indications claires sur l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques en hématologie et en oncologie. Les facteurs de croissance peuvent être nécessaires pour certains types de traitements (par ex. greffe de cellules souches hématopoïétiques, chimiothérapie intensive) ou ils peuvent être indiqués comme soins de support (par ex. anémie provoquée par chimiothérapie). Les avantages et les risques potentiels des facteurs de croissance doivent être bien mesurés pour chaque patient.

Utilisation des facteurs de croissance granulopoïétiques

Guidelines :

- Guidelines de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) et de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
- Guidelines de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Hematology (ASH), « National Comprehensive Cancer Network » (NCCN)

Indications des facteurs de croissance granulocytaires

Indications certaines :

- Mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques/cellules souches de la moelle osseuse dans le sang périphérique (allogénique et autologue).
- Neutropénies chroniques graves : idiopathique, accompagnée d'anomalies métaboliques, en présence de déficits immunitaires combinés, congénitale ou cyclique (G-CSF).

Autres indications appropriées :

- Prophylaxie primaire après une chimiothérapie myélotoxique, particulièrement s'il est prévu une neutropénie ≤ 500/µl ;
- Après un traitement myéloablatif et greffe autologue ou allogénique de cellules souches provenant de la moelle osseuse ou du sang périphérique, non prise de greffe ;
- Aplasie médullaire ;
- Neutropénie liée au syndrome de Felty, syndrome lymphoprolifératif-T-γ, leucémie à tricholeucocytes ;
- Infection par le VIH : neutropénie primaire ou neutropénie médicamenteuse ;
- Protocoles à dose-densifiées, particulièrement pour le cancer du sein, les lymphomes et chez les patients âgés ;
- Prophylaxie secondaire après une chimiothérapie, en cas de complication infectieuse pendant la neutropénie du premier cycle ;
- Neutropénie prolongée après une radiothérapie ;
- Neutropénie auto-immune ;
- Neutropénie liée aux syndromes myélodysplasiques à faible risque.

Les facteurs de risque en faveur d'un traitement prophylactique :

- Neutropénie prévisible ≤ 500/µl et risque de neutropénie fébrile ≥ 20 % ;
- Leucémie aiguë, lymphome de haut grade, LLC avec hypogammaglobulinémie ;
- Âge > 65 ans, comorbidité/état général altéré, hypotension ;
- Chimiothérapie à haute dose, polychimiothérapie, réserve médullaire limitée après un traitement intensif ;
- Durée de cycles de chimiothérapie < 4 semaines ;
- Traitement d'une rechute ;
- Chimiothérapie fortement myélotoxique ou toxique pour les muqueuses ;
- Infections préexistantes : pneumonie, infections fongiques.

IMPORTANT : arrêter les facteurs de croissance granulocytaires au moins deux jours avant de commencer un nouveau cycle de chimiothérapie.

Utilisation des facteurs de croissance granulocytaires

Directives :

Les recommandations ci-dessous sont basées sur les guidelines des organismes suivants :

- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), European Society for Medical Oncology (ESMO) ;
- American Society of Hematology (ASH), American Society of Clinical Oncology (ASCO), « National Comprehensive Cancer Network » (NCCN), « US Veterans' Administration ».

Indications des facteurs de croissance érythrocytaires

Indications :

- Insuffisance rénale chronique (anémie par insuffisance rénale) : → augmentation du taux d'hémoglobine, morbidité et mortalité cardiovasculaire réduites, qualité de vie améliorée ;
- Anémie symptomatique provoquée par chimiothérapie (Hb ≤ 10 g/dl) : besoins transfusionnels réduits, qualité de vie améliorée.

Autres domaines d'application :

- Insuffisance médullaire (aplasie médullaire, infection par VIH) : diminution en besoins de transfusions ;
- Infections graves et soins intensifs ;
- Anémie dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) à faible risque.

Directives ASH/ASCO pour l'utilisation des Érythropoétines (darbépoétine, érythropoïétine)

- Recommandée comme une alternative à une transfusion de concentré de globules rouges chez les patients présentant une anémie provoquée par chimiothérapie (Hb ≤ 10 g/dl).
- Chez les patients présentant une baisse du taux d'hémoglobine (Hb 10–12 g/dl) selon avis clinique.
- En cas de réponse insuffisante (augmentation de Hb < 1–2 g/dl), les érythropoétines ne doivent pas être administrées pendant plus de 6–8 semaines (éliminer une évolution tumorale, ou une carence en fer).
- Taux d'hémoglobine cible : 10–12 g/dl.
- Vérifier les paramètres du métabolisme du fer (fer, ferritine, transferrine, CTS). Une supplémentation alimentaire en fer peut réduire les besoins en érythropoétines, améliorer l'évolution clinique et diminuer les causes d'une mauvaise réponse.
- Recommandée chez les patients présentant une anémie associée à une myélodysplasie de faible risque (avec ou sans chimiothérapie simultanée).

Co. : Récemment, une augmentation des événements thromboemboliques et une diminution en survie ont été observées dans des certains essais cliniques chez les patients, traités par érythropoétines, qui présentent une anémie en rapport avec un cancer et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie. Chez ces patients, les érythropoïétines doivent être utilisées seulement dans le cadre des essais cliniques.

La formation d'anticorps anti-érythropoïétine α avec érythroblastopénie a été observée chez des patients présentant une anémie liée à une insuffisance rénale (rare).

Réf. :

1. Aapro MS. Cameron DA, Pettengell R et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006;42:2433–53
2. Bokemeyer M, Aapro MS, Courdia A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer 2007;43:258–70
3. Clark OAC, Lyman GH, Castro AA et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a metaanalysis of randomised controlled trials. J Clin Oncol 2005;23: 4198–214
4. Crawford J et al. Myeloid growth factors in cancer treatment. NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.2.2005
5. ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO recommendations for the application. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii89–91
6. ESMO Guidelines Working Group. Erythropoietins in cancer patients: ESMO recommendations for use. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii86–8
7. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2008;26:132–49
8. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2005;24:3187–205
9. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancer. N Engl J Med 2004;351:2590–8

Web. :

1.	http://www.asco.org	ASCO, Am Soc Clin Oncol
2.	http://www.mascc.org	Soins de support pour le cancer
3.	http://www.hematology.org	ASH, Am Soc Clin Oncol
4.	http://www.esmo.org	ESMO, Eur Soc Med Oncol
5.	http://www.guideline.gov	National Guideline Clearinghouse
6.	http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm	Agency for Healthcare Research and Quality

Érythropoïétine (EPO), Darbépoétine α

Ch. : *Érythropoïétine* α/β *:* facteurs de croissance hématopoïétiques des hématies, 166 acides aminés, 34–37 kDa.
Darbépoétine α *:* facteur de croissance érythrocytaire. Glycoprotéine, très riche en radicaux sialates, 38,5 kDa, fraction glucidique 52 %

Pg. :
- *Locus du gène de l'érythropoïétine :* chromosome 7q21-q22.
- *Synthèse :* 85–90 % par les cellules endothéliales rénales des capillaires tubulaires et juxtatubulaires et par les cellules interstitielles rénales. 10–15 % de synthèse extrarénale (foie).

MA. :
- Fixation au récepteur d'érythropoïétine ;
- Prolifération, différentiation et inhibition de l'apoptose des cellules de lignée érythrocytaire → érythropoïèse ↑.

Pkin. :
- Érythropoïétine α/β : t½ terminale de 4–13 heures. Darbépoétine α : t½ terminale de 25–49 heures.

ES. :
- *Moelle osseuse :* thrombocytémie (rare).
- *Cardiovasculaires :* tachycardie, hypertension, événements thromboemboliques.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, diarrhée.
- *Biochimie :* potassium ↑, phosphate ↑, carence en fer, ferritine ↓.
- *Peau :* prurit, érythème.
- *Système nerveux :* paresthésie, dysesthésie, dysgueusie.
- *Autres :* fièvre, céphalées, œdème périphérique, myalgie, arthralgie.

PRECAUTIONS D'EMPLOI : En cas de surdosage ou d'augmentation rapide du taux d'hémoglobine, des complications cardiovasculaires sont possibles (hypertension artérielle, événements thromboemboliques). Risque de thrombose du shunt chez les patients dialysés.

Récemment, une augmentation du taux des événements thromboemboliques et une baisse du taux de survie ont été observées dans certains essais cliniques chez les patients, traités par érythropoïétines, qui présentent une anémie en rapport avec un cancer et qui n'ont pas reçu de traitement chimiothérapeutique Dans cette population de patients, les érythropoïétines doivent seulement être utilisées dans le cadre d'essais cliniques.

Ci. :
- Hypersensibilité, hypertension artérielle incontrôlable, grossesse ;
- Maladie vasculaire/ischémie (périphérique, cérébrale ou coronaire).

Th. :

Indications approuvées :
- Anémie (anémie par insuffisance rénale, anémie provoquée par une chimiothérapie anticancéreuse) ;
- Transfusion de sang autologues ou prévention de l'anémie lors de certaines interventions chirurgicales.

Dosage et administration :
- Taux d'hémoglobine cible : 10–12 g/dl, dose ↑ si la réponse au traitement est insuffisante. 50 % de diminution du dosage si Hb augmente à > 2 g/dl par mois.
- *Érythropoïétine* α/β *:* administration sous-cutanée. Anémie provoquée par une chimiothérapie : 10 000 IU 3 × par semaine ou 40 000 IU 1 × par semaine s.c. Anémie par insuffisance rénale : 20–25 IU/kg de poids corporel s.c. 3 × par semaine pendant 1 mois, ensuite ajustement de la dose.
- *Darbépoétine* α *:* s.c. ou i.v. Anémie provoquée par une chimiothérapie : 500 µg une fois toutes les 3 semaines s.c./i.v. Alternativement 300 µg toutes les 2 semaines ou 150 µg/semaine. Anémie par insuffisance rénale : initialement 1,35 µg/kg s.c./i.v. toutes les 3 semaines, ensuite ajustement de la dose.
- *PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :* Une carence en fer et les infections sont les causes les plus courantes d'inefficacité thérapeutique des érythropoétines. Évaluer les causes de l'anémie avant de débuter le traitement, si nécessaire apporter une supplémentation en fer, vitamine B_{12}, acide folique, exclure l'hémorragie.

G-CSF (Facteur de croissance granulocytaire)

Ch. : Facteur de croissance hématopoïétique : glycoprotéine, 207 acides aminés, 20 kDa.
Les dérivés glycosylés (lénograstime), non glycosylés (filgrastime) et liés au polyéthylène glycol (pegfilgrastime) sont utilisés en clinique.

Pg. :
- *Locus :* chromosome 17q21-q22.
- *Synthèse :* cellules stromales de la moelle osseuse, cellules endothéliales, monocytes.

MA. :
- Stimulation de la prolifération et de la différentiation des neutrophiles et des cellules progénitrices hématopoïétiques.
- Libération accrue de neutrophiles de la moelle osseuse.
- Activation des polynucléaires matures, chimiotaxie, phagocytose, cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC) ↑.

Pkin. :
- *Filgrastime, lénograstime :* t½ terminale de 3–4 heures. Élimination hépatique et rénale.
- *Pegfilgrastime :* concentration sérique maximum après 16–120 heures, clairance par les neutrophiles médiée par les récepteurs, t½ terminale de15– > 80 heures. Concentration sérique corrélée à la durée de la neutropénie.

ES. :
- *Moelle osseuse :* thrombocytémie passagère, leucocytose.
- *Cardiovasculaires :* tachycardie (rare) et hypertension artérielle.
- *Foie :* LDH ↑, phosphatase alcaline ↑, γGT ↑.
- *Autres :* douleur osseuse, myalgie, fièvre, fatigue, sueurs.
- en cas de traitement au long cours (par ex. neutropénie chronique congénitale : nausées, vomissements, diarrhée, alopécie modérée, rétention hydrique, fatigue, hépatomégalie, splénomégalie, réactions allergiques, vascularite cutanée.

PRECAUTIONS D'EMPLOI : la stimulation de la prolifération et de la différentiation des cellules leucémiques a été démontrée dans de rares cas.

Ci. :
- Hypersensibilité contre la protéine humaine.
- Altération des fonctions hépatique et rénale.

Th. :

Indications approuvées :
- Diminution de la durée de la neutropénie au cours de chimiothérapie/chimiothérapie à haute dose.
- Mobilisation des cellules souches du sang périphérique (▶ Chap. 5.1).
- Traitement au long cours de la neutropénie congénitale ou acquise.
- Dans des études cliniques : mobilisation des polynucléaires (▶ Chap. 5.4).

Dosage et administration :
- *Filgrastime, lénograstime :* administration quotidienne après une chimiothérapie, 5–10 µg/kg de p.c./j s.c. À répéter jusqu'à la fin de la neutropénie (par ex. numération leucocytaire total > 2000/µl).
- *Pegfilgrastim :* 6 mg s.c. une fois (seringue préremplie) 24 heures après une chimiothérapie.

GM-CSF (Facteur de croissance granulo-monocytaire)

Ch. : Facteur de croissance hématopoïétique : monomère de protéine, 127 acides aminés, poids moléculaire 14–35 kDa, selon la glycosylation.

Pg. :
- *Locus :* chromosome 5q22-31.
- *Synthèse :* cellules stromales de la moelle osseuse, fibroblastes, cellules endothéliales, cellules T.

MA. :
- Stimulation de la prolifération et de la différentiation des monocytes/polynucléaires.
- Stimulation des cellules progénitrices érythroïdes et mégacaryocytaires.
- Activation et chimiotaxie des monocytes et des polynucléaires matures.
- Amplification de la cytotoxicité anticorps-dépendante (ADCC) des neutrophiles.
- Stimulation des cellules dendritiques.
- Stimulation de la libération de cytokines (M-CSF, TNFα) par les monocytes.

Pkin. :
- *Cinétique :* t½ terminale de 1–2 heures après administration i.v., de 2–3 heures après administration s.c.
- *Métabolisme :* Élimination hépatique et rénale.

ES. :
- *Moelle osseuse :* éosinophilie, thrombopénie passagère.
- *Cardiovasculaires :* arythmie, tachycardie, hypertension artérielle, hypotension.
- *Rare :* insuffisance cardiaque, troubles vasculaires, syndrome de fuite capillaire, rétention hydrique, œdème.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, anorexie.
- *Foie :* transaminases ↑, phosphatase alcaline ↑, γGT ↑, LDH ↑.
- *Rein :* créatinine ↑, urée ↑, acide urique ↑.
- *Peau :* érythème, exanthème, prurit, alopécie.
- *Système nerveux :* troubles du système nerveux central, ictus, paresthésie, céphalées, neuropathie, troubles du sommeil.
- *Autres :* douleur osseuse, arthralgie, myalgie, symptômes ressemblant à ceux de la grippe en présence de fièvre, sueurs, humeur dépressive, céphalées (plus souvent qu'avec l'utilisation de G-CSF).
- *Rare :* réactions allergiques, anaphylaxie, splénomégalie.

PRECAUTIONS D'EMPLOI : la stimulation de la prolifération et de la différentiation des cellules leucémiques a été démontrée dans de rares cas. Comparé au G-CSF, le GM-CSF a un potentiel prolifératif/hématopoïétique moindre et davantage de propriétés immunomodulatrices/inflammatoires.

Ci. :
- Hypersensibilité aux protéines humaines.
- Maladie cardiovasculaire grave, atteinte des fonctions hépatique et rénale.

Th. :

Indications homologuées
- Diminution de la durée de la neutropénie par chimiothérapie/chimiothérapie à haute dose.
- Mobilisation des cellules souches du sang périphérique (▶Chap. 5.1)
- Dans les études cliniques : stimulation du système immunitaire, induction des cellules dendritiques.

Dosage et administration :
5–10 µg/kg /j s.c. après la fin d'une chimiothérapie. À répéter tant que la neutropénie persiste.

Palifermine, KGF

Ch. : Facteur de croissance épithélial recombinant, facteur de croissance des kératinocytes (KGF), facteur de croissance des fibroblastes 7 (FGF-7). Protéine, 140 acides aminés, 16,3 kDa.

MA. :
- Fixation au récepteur du KGF sur les cellules épithéliales.
- Prolifération, différentiation et migration des cellules épithéliales → prolifération des muqueuses.
- Prévention des dommages muqueux induits par chimiothérapie à haute dose ou irradiation corporelle totale (ICT).

Pkin. : *Cinétique :* t½ terminale : 4,5 heures.

ES. :
- *Peau :* érythème, tuméfaction locale, prurit.
- *Modifications buccales :* dysesthésie, troubles du goût.
- *Biochimie :* amylase ↑, lipase ↑.
- *Autres :* céphalées, arthralgie.

Ci. :
- Hypersensibilité.
- Grossesse, lactation.

Th. :

Indications

Indications approuvées : prévention de la mucite dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques.

Dosage et administration :

60 µg/kg de poids corporel/j s.c. pendant 3 jours avant une chimiothérapie d'induction (± ICT) et après une greffe.

4.4 La nutrition chez les patients cancéreux

4.4.1 La malnutrition chez les patients cancéreux

A. Müller, G. Zürcher

Déf. : Perte significative, involontaire, de poids associée à des signes objectifs de maladie, causée par une prise alimentaire insuffisante et des réactions inflammatoires avec perturbations métaboliques. La perte de poids est le résultat d'une perte de masse musculaire et de graisse corporelle avec préservation des organes viscéraux et augmentation compensatoire de liquide extracellulaire.

Ep. : Chez les patients cancéreux, la perte de poids est une constatation courante avec une incidence de 30–90 %, selon le type de tumeur, son siège, le stade de la maladie, la taille de la tumeur et son traitement. Plus de 80 % des patients souffrent d'anorexie, de nausées et de vomissements pendant l'évolution de la maladie. Les résultats d'autopsies ont montré que la malnutrition est l'une des causes les plus courantes de décès, représentant 10–20 %.

PhysP. :

Étiologies de la perte de poids

- Apport énergétique et alimentaire insuffisant (par anorexie, modification du goût, douleur, nausées, effets indésirables de la chimiothérapie, problèmes psychologiques, etc.).
- Perturbations pathologiques du métabolisme des nutriments (par ex., renouvellement protéique ↑, synthèse de protéine musculaire ↓, lipolyse ↑, oxydation d'acide gras ↑, production hépatique de glucose ↑, synthèse hépatique de protéines ↑, protéines de la phase aiguë de l'inflammation ↑).

Comme ils ne ressentent pas la faim, les patients cancéreux ne peuvent ajuster leurs besoins énergétiques et nutritionnels à leur apport alimentaire. L'anorexie et les perturbations métaboliques sont causées par les cytokines (TNFα, IL-1, IL-6, IL-8, interféron γ, facteur neurotrophique ciliaire [CNTF]) et des facteurs spécifiques aux tumeurs malignes (facteur inducteur de protéolyse [FIP], facteur mobilisateur de lipides [FML]).

Conséquences de la malnutrition

- Fonction immunologique atteinte (numération et fonction lymphocytaires ↓, fonction macrophage/cellule B-, T- et NK ↓, chimiotaxie/migration des neutrophiles ↓).
- Toxicité provoquée par chimiothérapie/radiothérapie ↑.
- Mortalité ↑.
- Qualité de vie ↓.
- Coûts ↑, durée de l'hospitalisation ↑.

Sy. :

Symptômes initiaux (au diagnostic de la tumeur)	Pourcentage (%) des patients
Perte de poids	50
Anorexie	40
Sensation de réplétion gastrique	60
Satiété rapide	40–60
Troubles du goût	46
Bouche sèche (xérostomie)	41
Nausées	39
Vomissements	27

Au début du traitement anti-néoplasique, 16 % des patients présentent des signes de malnutrition sévère. Quarante-cinq pour cent des patients perdent plus de 10 % de leur poids initial pendant leur hospitalisation.

Dg. : ***Antécédents médicaux, examen clinique***

Il n'existe pas de méthode standard internationalement reconnue pour l'évaluation de l'état nutritionnel des patients cancéreux.

Classification des pertes de poids non volontaires, Morrison et Hark (1999)

Délai	Perte de poids significative (%)	Perte de poids majeure (%)
1 semaine	1–2	> 2
1 mois	5	> 5
3 mois	7,5	> 7,5
6 mois	10	> 10
12 mois	20	> 20

Évaluation subjective globale (subjective global assessment [SGA]) (Detsky, 1987)

Anamnèse

1. Variation du poids : Perte de poids au cours des derniers 6 mois :_____(kg) (____%)
   Variation au cours des 2 dernières semaines : □ gain □ perte □ aucune

2. Variation du régime alimentaire (comparé au régime alimentaire habituel)
   □ aucune □ changée : durée_____semaines
   Changement de régime : □ régime solide sub-optimal □ régime exclusivement liquide
   □ régime liquides hypocaloriques □ rien (jeûne)

3. Symptômes gastro-intestinaux (persistants quotidiennement pendant > 2 semaines)
   □ aucun □ vomissements □ perte d'appétit □ nausées □ diarrhée

4. Atteinte fonctionnelle
   □ aucune □ atteinte : durée_____semaines
   Type : □ aptitude au travail limitée □ ambulatoire (marche ou fauteuil roulant)
   □ alité

5. Effet de la maladie sur les besoins nutritionnels
   Diagnostic principal :_____
   Besoins métaboliques : □ absence de stress □ stress léger
   □ stress modéré □ stress sévère

Examen clinique (0 bien ; 1+ léger ; 2+ modéré ; 3+ sévère)

_____ Perte de tissu adipeux sous-cutané (triceps, thorax)
_____ Perte de masse musculaire (quadriceps, deltoïde)
_____ Œdème des chevilles
_____ Œdème présacré (anasarque)
_____ Ascite

Évaluation subjective de l'état nutritionnel

□ A = Non dénutri
□ B = Légèrement à modérément dénutri ou supposé tel
□ C = Sévèrement dénutri (signes physiques évidents de malnutrition, par ex. perte de tissu adipeux sous-cutané, œdème avec perte de poids > 10 %, amyotrophie)

Le diagnostic clinique de malnutrition peut être avancé en se basant sur :
- une perte de poids > 10 %.
- l'évaluation globale subjective, groupe C.
- L'estimation de la prise alimentaire doit inclure au moins une étude quantitative mais aussi une évaluation qualitative de l'apport énergétique et alimentaire (à effectuer de préférence par un diététicien/nutritionniste), idéalement en prenant en compte l'histoire alimentaire ou les protocoles nutritionnels.
- Jeûne = apport oral quotidien en énergie < 500 kcal.
- Apport énergétique insuffisant = apport oral quotidien en énergie < 60 % des besoins.

Th. :

Objectifs de la thérapie nutritionnelle

- Maintien/amélioration de l'état nutritionnel.
- Maintien/amélioration de la qualité de vie subjective.
- Augmentation de l'efficacité du traitement et diminution des effets secondaires indésirables.
- Amélioration du pronostic, prévention d'une interruption ou d'un retard dans le traitement.

Indications d'une nutrition orale/entérale

Il n'y a pas de corrélation entre le degré de malnutrition et la taille de la tumeur, la différentiation tumorale ou la durée de la maladie. De ce fait, il est impossible de prédire le moment où la cachexie surviendra. Une intervention nutritionnelle dans le but d'optimiser la nutrition orale/entérale est recommandée dès les premiers signes de malnutrition et de perte de poids modérée, par ex. dans les situations suivantes :
- perte de poids > 5 % ;
- apport alimentaire < 500kcal/j, durée prévue > 5 jours ;
- apport alimentaire < 60 % des besoins nutritionnels calculés, durée prévue > 10 jours.

Thérapie nutritionnelle orale chez les patients cancéreux

Planification individuelle d'une thérapie nutritionnelle

- Évaluation des besoins nutritionnels en se basant sur le poids actuel ou le poids normal/idéal selon l'indice de masse corporelle (IMC) (▶ Chap. 4.4.2).
- La nutrition orale/entérale est préférable à la nutrition parentérale → la nutrition orale doit être optimalisée en premier.
- Des guidelines particulières sont à suivre en cas de dysfonctionnement hépatique/rénal, après chirurgie gastro-intestinale et en présence d'anomalies métaboliques spécifiques.
- Au cas où l'apport en énergie et en nutriment serait insuffisant, il est nécessaire de compléter avec des formules de nutrition entérale/suppléments nutritionnels.
- Après une longue période de dénutrition : augmenter graduellement l'apport alimentaire.
- Après une allogreffe de cellules souches de moelle osseuse ou de sang périphérique : pas de fruits/légumes frais/aliments crus/produits laitiers crus/fromage comportant des moisissures.

Nutrition orale chez les patients cancéreux

- Alimentation complète/alimentation complète légère sous forme de régime alimentaire mixte ou de préparation spéciale (par ex. en purée, liquide).
- Régime favori « contrôlé » c'est-à-dire tenant compte des dégôuts et des préférences.
- Si nécessaire, régime spécial, par ex. sans lactose ou régime MCT.
- Supplément alimentaire

Apport en liquides

Besoins : 20–40 ml/kg/j (équivalent à 1,5 l/m² de surface corporelle).

• Apports liquidiens par les aliments solides	800 ml/j
• Pertes hydriques d'origine cutanée et pulmonaire	1000 ml/j

- Pertes hydriques liées aux selles 150 ml/j
- Gain en eau provenant de l'oxydation des nutriments 300 ml/j
- Apports liquidiens par voie orale recommandés (besoins normaux) 1500–2000 ml/j

Ces besoins augmentent en présence de fièvre, vomissements, diarrhée, chaleur, apport élevé de protéines, apport de sel important, métabolisme énergétique élevé.

Apport énergétique

Besoins en apport énergétique = poids × facteur énergétique.

Chez les patients présentant un poids normal ou subnormal, les besoins énergétiques sont calculés en utilisant le poids réel. Chez les patients en surpoids, le calcul est basé sur le poids normal/idéal (▶ Chap. 4.4.2).

Facteurs énergétiques : métabolisme de base : 25 kcal/kg/j, alitement 26–(29) kcal/kg/j, activité légère 30 kcal/kg/j, activité modérée 35 kcal/kg/j, activité intense 40 kcal/kg/j.

- Les patients cancéreux ont des besoins énergétiques réduits, normaux ou élevés (1/3 des patients sont hypométaboliques, ¼ des patients sont hypermétaboliques).
- Apport énergétique recommandé pour les patients actifs : 30–35 kcal/kg/j, pour un poids stable, généralement 30 kcal/kg/j.

Apport en nutriments

Basé sur les recommandations du German Nutrition Society (Deutsche Gesellschaft fûr Ernährung, DGE) pour les individus en bonne santé :

- Protéines : chez les patients cancéreux, augmenter l'apport recommandé à 1,2–1,5 g/kg/j.
- Lipides : 1,0 g/kg ; chez les patients cancéreux, un apport élevé de lipides est souhaitable (lipides > 35 % de l'apport énergétique total).
- Glucides : approximativement 50 % de l'apport énergétique total.
- Les besoins plus élevés ou plus faibles doivent être déterminés individuellement, par ex. en présence d'insuffisance hépatique ou rénale.

Apport oral en vitamines/minéraux/oligoéléments

Recommandations DACH (German and Austrian Nutrition Society, Swiss Society for Nutrition Research, Swiss Nutrition Foundation), 2000, pour les adolescents de plus de 15 ans et les adultes en bonne santé.

Nutriment	Apport recommandé/jour
Vitamines liposolubles	
A (rétinol)	0,8–1,1 mg d'équivalent en rétinol (= 3300 IU)
D (calciférol)	< 65 ans 5 µg (= 200 IU), > 65 ans 10 µg (= 400 IU)
E (tocophérol)	♂ 15–12 mg, ♀ 11–12 mg
K (phylloquinone)	♂ 70–80 µg, ♀ 60–65 µg
Vitamines hydrosolubles	
B_1 (thiamine)	♂ 1,0–1,3 mg, ♀ 1,0 mg
B_2 (riboflavine)	♂ 1,2–1,5 mg, ♀ 1,2 mg
Niacinamide	♂ 13–17 mg, ♀ 13 mg
B_5 (pantothénate)	6 mg
B_6 (pyridoxine)	♂ 1,4–1,6 mg, ♀ 1,2 mg
B_{12} (cyanocobalamine)	3,0 µg
Acide folique	400 µg d'équivalent en acide folique
C (acide ascorbique)	100 mg
Biotine	30–60 µg

Recommandations DACH (German and Austrian Nutrition Society, Swiss Society for Nutrition Research, Swiss Nutrition Foundation), 2000, pour les adolescents de plus de 15 ans et les adultes en bonne santé *(suite)*

Nutriment	Apport recommandé/jour
Minéraux	
Sodium	2 g (80 mmol)[a]
Potassium	2 g (50 mmol)[a]
Calcium	< 19 ans 1200 mg (30 mmol), plus de 19 ans 1000 mg (22,75 mmol)
Phosphore	< 19 ans 1250 mg (41 mmol), plus de 19 ans 700 mg
Magnésium	♂ 350–400 mg (14–16 mmol), ♀ 300–350 mg (12–14 mmol)
Oligoéléments	
Fer	♂ 10–12 mg, ♀ 10–15 mg
Zinc	♂ 10 mg, ♀ 7 mg
Fluore	♂ 3,2–3,8 mg, ♀ 2,9–3,1 mg
Iode	♂ 180–200 µg, ♀ 150 µg
Cuivre	1,0–1 mg[b]
Manganèse	2,0–5,0 mg[b]
Sélénium	30–70 µg[b]
Chrome	30–100 µg[b]
Molybdène	50–100 µg[b]

[a] Estimation de l'apport minimal
[b] Estimation de l'apport adapté

Besoins nutritionnels particuliers chez les patients cancéreux

Manque d'appétit (anorexie), perturbation du goût (dysgueusie), diminution du goût (hypogueusie, agueusie)

- Petites portions, prise alimentaire toutes les 2–3 heures (le soir aussi, si le patient a faim).
- Tester l'acceptabilité du goût et permettre le choix individuel.
- Utiliser les épices avec modération, permettre un assaisonnement individuel.
- Éviter les odeurs alimentaires fortes (chambres bien aérées).
- En apéritif, du vin ou de la bière 1 heure avant le repas stimule l'appétit.

Nausées/vomissements

- Petites portions fréquentes d'aliments légers.
- Éviter l'ingestion rapide des aliments ou des boissons.
- Pas d'aliments sucrés/gras/pouvant provoquer un ballonnement/à odeur forte.
- Pas de féculents.
- Ne pas proposer les aliments préférés (éviter « l'aversion acquise »).
- Les aliments secs (biscuit salé, toast) ont un effet anti-émétique.
- Boissons glacées.

Dysphagie/mucite/xérostomie

- Aliments gélatineux ou en purée, éventuellement aliments pour bébé préparés industriellement (faible teneur en sodium, faible acidité, filtrés).
- Éviter les aliments épicés et salés, acides (fruits à acidité élevée, jus de fruit, tomates), boissons gazeuses.
- Éviter le lait frais (stimule la production de mucus) ; utiliser le lait fermenté, produits à base de lait fermenté, kefir et boissons à base de soja.

- Stimuler la salivation par la prise fréquente de boissons (eau plate, thé), de gomme à mâcher, de bonbons sans sucre au citron.
- Pour prévenir les caries, pratiquer une bonne hygiène dentaire avec les aliments acides.

Flatulence/sensation de plénitude/diarrhée

- En cas de diarrhée sévère, aliments légers à faible teneur en lactose/matière grasse et fibres.
- Sont recommandés : infusion de fenouil, thé noir, gruau et riz, préparations à base de farine blanche, pomme râpée, bananes.
- À éviter : jus, café, boissons gazeuses, légumes crus, fruits frais, aliments complets, noix, lait frais et produits à base de lait frais ou fermenté, aliments gras et fritures, aliments épicés.

Nutrition parentérale

La nutrition parentérale devient nécessaire quand la nutrition orale optimale n'arrive pas à fournir les quantités suffisantes d'énergie et de nutriments. La nutrition entérale est préférable à la nutrition parentérale (► Chap. 4.4.2) car la nutrition entérale :

- est plus facile à exécuter, plus rentable.
- maintien la fonction intestinale, stimule les hormones intestinales, améliore l'activité de la muqueuse gastro-intestinale ce qui empêche l'atrophie des villosités intestinales et la translocation bactérienne.
- A des taux inférieurs d'infection et de complications.

En l'absence stricte de contre-indication, une « nutrition entérale minimale » doit être maintenue (préparation de nutrition entérale, pratiquée par sonde gastrique/jéjunale.

Nutrition entérale

Contre-indications absolues

- Ischémie intestinale.
- Perforation intestinale.
- Abdomen aigu/iléus mécanique/hémorragie gastro-intestinale.

Contre-indications relatives

- Iléus paralytique (nutrition entérale minimale possible).
- Taux de reflux gastro-œsophagien élevé (nutrition entérale minimale possible).
- Diarrhée grave, fistules entérocutanées.

Méthode

- Par sonde gastrique : à bout nasal ou percutané. Dans les cas de déplacement fréquents de la sonde ou si la durée de la nutrition entérale est > 2–3 semaines, une gastrotomie (PEG) ou une jéjunostomie (PEJ) doit être considérée. Utiliser les sondes en polyuréthane (sonde molle, pour une utilisation ne dépassant pas 90 jours) ou en silicone (pour une utilisation à long terme).
- Alimentation entérale : Préparation de nutrition entérale fabriquées industriellement. Les différents types de formules varient en apport énergétique (1,0–2,0 kcal/ml), types de protéines, matière grasse, glucides, fibres, osmolarité, viscosité, substrats agissant sur le système immunitaire (« nutraceutiques »).
- Pour l'administration orale, les préparations sont généralement disponibles en plusieurs saveurs. Pour l'alimentation entérale, utiliser les préparations neutres car les agents de saveur ont tendance à augmenter l'osmolarité.
- Apport de substrats : pour le calcul des besoins nutritionnels, voir à nutrition orale.
- Pour le calcul de l'apport en liquides, prendre en compte la teneur en liquides des formules entérales (approximativement 75 %).
- Utiliser de l'eau minérale plate, de l'eau bouillie et des infusions de camomille ou de fenouil.
- Apport alimentaire en continu ou par bolus : une administration continue est indispensable avec l'utilisation des sondes duodénales ou jéjunales. La durée de l'alimentation entérale est fonction des besoins énergétiques.

Réf. :

1. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et. al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr 2006;25:245–59
2. Davis MP, Dreicer R, Walsh D et al. Appetite and cancer associated anorexia. J Clin Oncol 2004;22:1510–7
3. Detsky A, Mc Laughlin J. Baker J et al. What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status? JPEN 1987;11:8–13
4. Doyle C, Kushi LH, Byers T et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment. CA Cancer J Clin 2006;56:323–53
5. Morrison G, Hark L. Medical Nutrition and Disease. Blackwell Science, 1999
6. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. Crit Rev Hematol Oncol 2000;34:137–68
7. Skipworth R, Fearon KCK. The scientific rationale for otimizing nutritional support in cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007;19:371–7

Web. :

1.	http://www.mascc.org	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
2.	http://www.nutritioncare.org	Am Soc Parental and Enteral Nutrition
3.	http://www.nutrition.org	American Society for Clinical Nutrition
4.	http://www.cancer.org/docroot/MBC/MBC_6.asp	Am Cancer Society, Nutrition
5.	http://www.espen.org	Eur Soc Clin Nutrition Metabolism

4.4.2 Nutrition parentérale

A. Müller, G. Zürcher

Déf. : Administration intraveineuse d'un ensemble équilibré de nutriments, shuntant le tractus gastro-intestinal

Ind. : ***Indications de la nutrition parentérale en hématologie/oncologie***

Les besoins individuels dépendent de :
- l'état nutritionnel ;
- les comorbidités (maladies concomitantes) ;
- le type de traitement antinéoplasique ;
- l'indice fonctionnel du patient.

La nutrition parentérale est indiquée quand :
- la nutrition orale/entérale est < 500 kcal/j prévue pour au moins 5 jours ;
- la nutrition orale/entérale est < 60 % du calcul en besoin nutritionnels prévue pour au moins 10 jours.

Phys. : ***Apports :***

L'apport en substrats doit être déterminé pour chaque patient. Les besoins en énergie et en nutriments dépendent de l'état nutritionnel individuel, du type de maladie, du traitement, état clinique, et, en particulier, de l'utilisation des substrats. Puisque leur utilisation ne peut être calculée en fonction de l'état clinique du patient, la détermination d'un apport adéquat est basée sur le calcul de l'élimination de ceux-ci. L'élimination d'un substrat (glucides, matière grasse, acides aminés) peut facilement être mesurée et suivie par la mesure de la glycémie, des triglycérides, de l'urée ou de l'azote urémique sanguin (= Blood Urea Nitrogen (BUN) = urée × 0,46).

Le *poids actuel (PA)* et, chez les patients obèses (indice de masse corporelle, IMC > 30 kg/m^2), le poids normal/idéal sont les paramètres de référence appropriés pour une adaptation des apports. Chez les patients sévèrement cachectiques (IMC < 16 kg/m^2) et chez les patients privés de nourriture depuis longtemps, l'alimentation doit être augmentée très lentement (apport initial basé sur 50 % du PA et suivi fréquent par examens de laboratoire).

Calcul des paramètres de poids corporel

Paramètre	Calcul
Indice de masse corporelle (IMC) (kg/m^2)	Poids corporel (kg)/taille corporelle (m)^2
IMC normal/poids idéal (kg)	♂ : (Taille corporelle [m])^2 × 23[a] ♀ : (Taille corporelle [m])^2 × 21,5[a]

[a]Adolescents de plus de 19 ans et adultes.

Calcul des besoins en nutrition parentérale (par kg de poids normal (PN)/poids idéal et par jour)

• Liquides :	20–40 ml (1,5 l/m^2 de surface corporelle, équivalent à la perte hydrique urinaire et par perspiration)
• Énergie :	25–35 kcal
• Protéines :	1,0–1,5, 2,0 g max. (0,1 g/kg/h d'acides aminés max.)
• Lipides :	0,5–1,5, 1,8 g max. (0,15 g/kg/h max.) > 35 % de l'apport total en calories
• Glucides :	Maximum 5 g de glucose (0,3 g/kg/h) Maximum 3 g de xylitol (0,125 g/kg/h)
• Vitamine K :	100–150 µg par jour
• Oligoéléments	(▶ Chap. 4.4.1)

Estimation des besoins quotidiens en énergie/protéines selon la taille et le poids normal (PN) chez l'homme

Patient		Besoins énergétiques (kcal) à :			Besoins protéiques (g) à :	
Taille (cm)	PN (kg)	25 kcal	30 kcal	35 kcal	1,2 g	1,5 g
160	61	1525	1830	2135	73	91
165	65	1625	1950	2275	78	97
170	69	1725	2070	2415	83	103
175	73	1825	2190	2555	88	109
180	78	1950	2340	2730	94	117
185	82	2050	2460	2870	98	123
190	87	2175	2610	3045	104	130
195	91	2275	2730	3185	109	136

Estimation des besoins quotidiens en énergie/protéines selon la taille et le PN chez la femme

Patient		Besoins énergétiques (kcal) à :			Besoins protéiques (g) à :	
Taille (cm)	PN (kg)	25 kcal	30 kcal	35 kcal	1,2 g	1,5 g
150	49	1225	1470	1715	59	73
155	53	1325	1590	1855	64	79
160	56	1400	1680	1960	67	84
165	60	1500	1800	2100	72	90
170	64	1600	1920	2240	77	96
175	67	1675	2010	2345	80	100
180	71	1775	2130	2485	85	106
185	75	1875	2250	2625	90	1112

Méth. : **Voies d'administration de la nutrition parentérale**

Veineuse périphérique

Nutrition hypocalorique, riche en protéines afin de garantir un apport protéique. Osmolarité requise de la solution de perfusion : < 800 mOsm/l. Utilisation de solutions complètes.

Indications :

- Première étape vers une nutrition parentérale totale.
- Période de jeûne limitée (maximum 1 semaine, le jeûne est défini comme un apport en calories par voie orale < 500 kcal).
- Catabolisme léger à modéré (perte quotidienne d'azote de 10–15 g).
- Suppléments alimentaires par voie orale/entérale.

Veineuse centrale

Nutrition parentérale totale (NPT) normocalorique administrée en continu par voie veineuse centrale. Utilisation de solutions complètes ou administration en parallèle de composés uniques (lipides, protides, glucide) (indispensable en cas d'altération organique).

Indications :

- Mauvais état général et dénutrition.
- Catabolisme modéré à sévère.
- Nutrition parentérale en cas d'atteinte organique importante.

Dg. : **Suivi de la nutrition parentérale par les examens de laboratoire**

Apport en protéines

- Suivi selon les taux de l'urée/azote uréique sanguin (BUN). Cible : Élévation journalière du BUN < 30 mg/dl.
- Niveaux de BUN élevés : diminution d'apport en acides aminés.
- En présence d'insuffisance hépatique : évaluation de l'ammoniémie.

Glucides :

- Suivi par évaluation du taux de glycémie.
- Taux désiré : 145 mg/dl, (8,04 mmol/l).
- *ATTENTION :* Une dose élevée d'insuline n'augmente pas l'oxydation du glucose. De ce fait, en présence de glycémie élevée, réduire l'apport de glucose.

Lipides :

- Suivi par évaluation du taux de triglycéride sérique.
- Valeur seuil : pendant la durée de la perfusion : < 350–400 mg/dl (4,2–4,8 mmol/l).

Réf. :

1. ASPEN: Board of directors. Specific guidelines for disease adults: Cancer JPEN 2002; 26:82SA–83SA
2. ASPEN: Board of directors. Specific guidelines for disease adults: Cancer – hematopoietic cell transplantation. JPEN 2002;26:83SA–85SA
3. Bozetti F, Cavazzi C, Mariani L et al. Artificial nutrition in cancer patients: which route, what composition? World J Surg 1999;23:577–83
4. Wilson RL. Optimizing nutrition for patients with cancer. Clin J Oncol Nurs 2000; 4:23–8

Web. :

1.	http://www.mascc.org/	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
2.	http://cancernet.nci.nih.gov/	CancerNet, with Information on Parenteral Nutrition
3.	http://www.nutritioncare.org/	Am Soc Parenteral Enteral Nutrition
4.	http://www.nutrition.org/	American Society for Clinical Nutrition

4.5 Gestion de la douleur

U. Brunnmüller, K. Potthoff, J. Heinz

Déf. : La douleur est une complication pénible et invalidante d'une affection maligne, de nature subjective, nécessitant une approche diagnostique et thérapeutique individualisée.

Ep. : En fonction du type, du stade et du siège de l'affection maligne, 50–80 % des patients cancéreux souffrent de douleurs chroniques.

Pg. : **Douleur chez les patients cancéreux**

Cause de la douleur	Fréquence (%)[a]
Se rapportant/associée à la tumeur	> 80
Se rapportant au traitement	15–20
Ne se rapportant pas à la tumeur/au traitement	10

[a]Plus d'une option possible

Dg. : ***Antécédents médicaux, examen clinique***

Les paramètres suivants doivent être notés pour chaque épisode douloureux :

- Siège : précisé par le patient ; segmentaire, diffuse, etc.
- Qualité : par ex. brûlante, aiguë, sourde, à type de colique.
- Intensité : par ex. en utilisant une échelle visuelle analogique (EVA) 0-10.
- Évolution : durée, fréquence, rythme.
- Systèmes atteints : par ex. os, tissus mous.
- Étiologie : par ex. dépendant des mouvements, du stress, de la température, etc.

Class. : ***Types de douleur***

- Acuité : aiguë, chronique.
- Étiologie : associée à une tumeur, associée à un traitement, indépendante.
- Pathogenèse : douleur nociceptive : os, périoste, tissu mou, inflammation, ischémie, douleur neuropathique : douleur brûlante.
- Survenue dans le temps : durée limitée, continue.

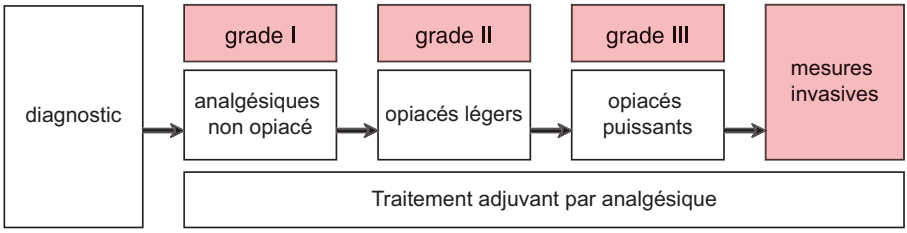
Th. : **Principes de base de la prise en charge de la douleur**

Une prise en charge cohérente de la douleur doit être faite à un stade précoce :

- évaluation adéquate et complète de la cause de la douleur ;
- dose initiale selon les symptômes présentés par le patient, médication orale de préférence ;
- dose adéquate et analgésique utilisé (le patient ne doit pas ressentir la douleur) ;
- médication selon le principe d'anticipation c'est-à-dire traitement médicamenteux avant la survenue de la douleur ;
- médication régulière à intervalles spécifiques ;
- prophylaxie et traitement des effets secondaires (par ex. nausées) ;
- réévaluation régulière de l'étendue et du type de douleur, évaluation de l'efficacité du traitement (par ex. le patient tiendra un journal-douleur).

Ne pas administrer d'analgésiques avant que la douleur n'apparaisse équivaut à un traitement insuffisant de la douleur. Des mesures adaptées au type de tumeur (en évaluant les bénéfices contre les risques) et un support psychologique (composante psychosociale de la douleur) sont recommandés.

Échelle analgésique de l'OMS



Pallier I de l'OMS : Analgésiques non opiacé

Ch. : Médicaments anti-inflammatoires antipyrétiques non acides : paracétamol, métamizole.
Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens : diclofénac, ibuprofène.
Analgésiques sans action antipyrétique/anti-inflammatoire : flupirtine.

MA. : Inhibition de la synthèse de prostaglandine, analgésie rachidienne et périphérique, effets anti-inflammatoires et spasmolytiques (métamizole).

Pkin. : Élimination hépatique et rénale.

ES. : Ulcérogène, inhibition de l'agrégation plaquettaire, diminution de la température corporelle (*ATTENTION* : peut masquer une fièvre), hépatotoxicité (paracétamol), toxicité rénale (particulièrement diclofénac, ibuprofène).

ATTN. : un traitement simultané par corticostéroïdes nécessite une protection de la muqueuse gastrique.

Composé	Dose simple (mg p.o.)	Durée de l'action (h)	Dose maximum quotidienne
Diclofénac	50–100	8	200 mg
Flupirtine	100–200	8	600 mg
Ibuprofène	400–800	8–12	2400 mg
Métamizole	500–1000	4–6 g	4–6 g
Paracétamol	500–1000	4–6	4–6 g

Pallier II de l'OMS : opiacés légers

Ch. : Dérivés de morphine.

MA. : agonistes des récepteurs de la morphine ; efficacité : morphine = 1 ; dihydrocodéine = 0,3 ; tilidine/naloxone = 0,2 ; tramadol = 0,1.

Pkin. : Métabolisation hépatique.

ES. : Dose-dépendant : constipation (excepté tilidine/naloxone), nausées/vomissements, urticaire, myosis, hypotension, bradycardie, rétention urinaire, sédation, tremblements, hallucinations, dépression respiratoire.

Composé	Dose simple (mg p.o.)	Durée de l'action (h)	Dose maximum quotidienne
Dihydrocodéine	60–180	8	540
Tilidine/naloxone	50–300	8–12	600
Tramadol	50–100	8	400

Pallier III de l'OMS : opiacés puissants

Ch. : Morphine et dérivés de la morphine

MA. : agonistes des récepteurs μ de la morphine ; efficacité : morphine = 1, fentanyl = 100, oxycodone = 2, hydromorphone = 7,5.

Pkin. : Métabolisation hépatique.

ES. : Dose-dépendant : constipation, nausées/vomissements, urticaire, myosis, hypotension, bradycardie, rétention urinaire, sédation, tremblements, hallucinations, dépression respiratoire.
Antidote : en cas de surdosage/dépression respiratoire : 0,4 mg de naloxone i.v. ajusté selon la réponse, répéter toutes les 3–5 min, répéter à intervalles plus longs après stabilisation de la respiration.

Composé	Dose simple	Durée de l'action	Dose maximum quotidienne
Administration orale			
Sulfate de morphine	≥ 10 mg p.o.	8–12 h	Néant[a]
Oxycodone	≥ 10 mg p.o.	12 h	Néant[a]
Hydromorphone	≥ 4 mg p.o.	12 h	Néant[a]
Buprénorphine	0,216–0,432 mg s.l.	8–12 h	Néant[a]
Administration intraveineuse continue			
Sulfate de morphine	2 mg/h	Pousse-seringue	Néant[a]
Péthidine	25 mg/h	Pousse-seringue	Néant[a]
Piritramide	15–150 mg/j (0,01–0,03 mg/kg/h)	Pousse-seringue	Néant[a]
Administration transdermique			
Fentanyl-TTS	25–100 μg/h	Timbre transdermique	Néant[a]
Buprénorphine	35–70 μg/h	Timbre transdermique	Néant[a]

[a]Jusqu'à la fin de la douleur attribuable au cancer, *p.o.* (per os), *s.l.* (sublingual)

Th. : ***Principes du traitement opiacé***

- Le surdosage est rare. L'erreur la plus courante dans le traitement opiacé est le sous-dosage.
- En raison des effets secondaires des opiacés, le traitement doit toujours être associé à l'utilisation de laxatifs (par ex. lactulose, macrogol). Des antiémétiques peuvent s'avérer nécessaires au début (par ex. métoclopramide).
- Il est conseillé de pratiquer un traitement opiacé par un agoniste opiacé pur (tous les opiacés du pallier III de l'OMS sont des agonistes des opiacés, excepté la burénorphine). Comme l'association

d'un agoniste opiacé avec la buprénorphine a un effet antagoniste partiel, cette combinaison n'est pas recommandée.
- Une fois que l'intensité de la douleur a diminué après un traitement antinéoplasique efficace, le patient peut manifester des signes de surdosage (sédation, dépression respiratoire). La dose de l'opiacé doit être diminuée dans ce cas.
- Pour les crises de douleurs aiguës au cours d'un traitement opiacé à libération continue ou lente : il est recommandé d'administrer une dose supplémentaire d'opiacé à libération immédiate (par ex. sulfate de morphine orale à libération immédiate), 10 mg ou 1/6 de la dose orale.
- En présence d'effets secondaires graves ou de traitement analgésique insuffisant : changer l'opiacé.

Mise en route du traitement opiacé intraveineux
- Dans le cas de douleur cancéreuse grave, mise en place rapide de traitement par voie intraveineuse : administration successive de bolus de 2 mg de morphine toutes les 5 minutes jusqu'au soulagement du patient. Pour le calcul de la dose quotidienne nécessaire, multiplier la dose nécessaire à la diminution de la douleur par 6.
- Traitement continu par pousse-seringue : convertir en dosage par heure.
- Traitement oral continu : multiplier la dose quotidienne i.v. par 3, administrer en 2 doses de sulfate de morphine à libération modifiée per os.

Mise en route du traitement opiacé oral
- En cas de douleur modérée, dose initiale de 10 mg de morphine retard ; en présence de douleur sévère, une dose de 30 mg de morphine retard.
- Répéter toutes les 12 heures avec un ajustement successif de la dose : augmenter la dose précédente par 30–50 % jusqu'à ce que la douleur ait suffisamment diminué.
- Si la douleur réapparaît avant que les 12 heures d'action ne soient écoulées : ajouter du sulfate de morphine à libération immédiate.
- La tilidine/naloxone à libération lente à une dose quotidienne maximum de 600 mg équivaut à 120 mg de morphine à libération modifiée. Avantage : moins de ralentissement du transit.

Fentanyl transdermique
Indications : dysphagie, malabsorption, douleur constante.
Avantages : diminution continue de la douleur, légère constipation.
Désavantages : longue période d'ajustement à la dose ; options limitées pour l'adaptation de la dose, besoin possible de médication supplémentaire.

Effets secondaires (dose-dépendant) : nausées, vomissements, myosis, dépression respiratoire, sédation.

Adjuvants analgésiques (ajusté au type de la douleur)

Composé	Dose	Indication
Amitriptyline[a]	25–75 mg/j, p.o.	Douleur neuropathique
Butylscopolamine	20 mg/j p.o.	Douleur colique, douleur aiguë
Carbamazépine[a]	600–1200 mg/j, p.o.	Douleur neuropathique
Dexaméthasone	3–6 × 4–8 mg/dj, p.o., pendant 2–3 semaines	Compression neurologique, hypertension intracranienne, douleur capsulaire, métastases osseuses
Gabapentine[a]	900–3600 mg/j, p.o.	Douleur neuropathique
Prégabaline	150–600 mg/j p.o.	Douleur neuropathique
Pamidronate	30–90 mg i.v., tous les 28 jours	Métastases osseuses
Zolédronate	30–60 mg i.v, tous les 28 jours	Métastases osseuses

[a]Augmenter graduellement les doses d'amitriptyline, de gabapentin, de carbamazépine à cause des effets secondaires initiaux

Traitement prophylactique de la constipation au cours d'un traitement opiacé

Composé	Dose	Intensité
Picosulfate de sodium	10–20 gtt, l–2 × par jour	Grade I
Lactulose	15–30 ml, 3 × par jour	Grade I
Macrogol	1 sachet, l–2 × par jour	Grade I
Paraffine	0,5–1 c.-à-s., 2 × par jour	Grade II
Sennoside	1 c.-à-s., 2 × par jour	Grade II
Sorbitol	Lavement	Grade III

Antiémétiques au cours d'un traitement opiacé

Composé	Dose	Intensité
Métoclopramide	3 × 10 mg	Grade I
Halopéridol	3 × 0,5 mg	Grade I
Dimenhydrinate	3 × 100–200 mg	Grade II
Scopolamine	1 mg/72 h	Grade II
Granisétron	1–2 mg p.o., 2 mg i.v.	Grade III
Tropisétron	5 mg p.o./i.v.	Grade III
Ondansétron	4–8 mg p.o./i.v.	Grade III
Dexaméthasone	4–8 mg p.o./i.v.	Grade III
Midazolam	5 mg p.o.	Grade IV

Méthodes d'anesthésie

- bloc du nerf sympathique, cryoneurolyse, neurolyse du plexus coeliaque, indications : douleur neuropathique et douleur viscérale, douleur se rapportant à une ischémie.
- Analgésie épidurale continue, analgésie continue de plexus, neurolyse des nerfs somatiques et des racines sacrées, indication : contrôle insuffisant de la douleur malgré les mesures conventionnelles.

Types spécifiques de douleur

Douleur du tissu mou/osseuse (douleur nociceptive)

PhysP. :
- Stimulation des nocicepteurs par pression → douleur nociceptive.
- Inflammation, prostaglandine E, bradykinine, substance P, potassium, pH.

Sy. :
- Douleur pouvant être facilement localisée, lancinante, persistante.
- Souvent associée à une inflammation localisée, douleur due à la pression, érythème, tuméfaction.
- Exacerbation au cours d'exercices/de mouvements, soulagement par décompression/repos.

Dg. :
- Examens de laboratoire : analyse de marqueurs inflammatoires, phosphatase alcaline, calcium.
- Histologie du tissu provenant du site d'inflammation.
- Imagerie : radiographie simple, échographie, tomodensitométrie/IRM, scintigraphie du squelette.

Th. :
- Traitement systémique selon l'échelle analgésique de l'OMS, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens sont très efficaces. Traitement adjuvant : dexaméthasone, bisphosphonates.
- Exercice physique comme traitement adjuvant, utilisation des myorelaxants
- Traitement local : radiothérapie.

Douleur viscérale (douleur nociceptive)

PhysP. :
- Stimulation des nocicepteurs mécano- et chimio-sensibles.
- Voie afférente commune aux nerfs sympathiques.
- Convergence médullaire aux voie afférentes somatiques.

Sy. :
- Douleur sourde, difficile à localiser, s'améliorant après des exercices.
- Atteinte d'un organe creux : douleurs ressemblant à des crampes ou à des coliques.
- Symptômes végétatifs concomitants.
- Hyperalgésie cutanée des zones de Head.

Dg. :
- Douleur à la pression, anomalie du péristaltisme, occlusion.
- Examens de laboratoire : analyse de routine des paramètres inflammatoires.
- Imagerie : envahissement tumoral visible (échographie abdominale, tomodensitométrie/IRM).

Th. :
- Traitement systémique selon l'échelle analgésique de l'OMS
- Traitement adjuvant : amitriptyline ; pour douleur à type de coliques : méramizole (effet spasmodique) ou traitement adjuvant par 10 mg de butylscopolamine 10 mg toutes les 6–8 heures.
- Mesures invasives (par ex. neurolyse du plexus cœliaque dans le cancer du pancréas).

Douleur neuropathique

PhysP. :
- Diminution du seuil de la douleur rachidienne, codification de la douleur des neurones nociceptifs non spécifiques de la corne postérieure de la moelle.

Sy. :
- Douleur spontanée, brûlante, par élancements aigus, lancinante avec crise hyperalgique.
- Indépendante des mouvements.
- Déficits neurologiques possibles.

Dg. :
- Examens de laboratoire : résultats pathologiques généralement absents, marqueurs inflammatoires normaux.
- Neurophysiologie : résultats pathologiques généralement absents.
- Imagerie : envahissement des nerfs/du plexus par la tumeur (détectable par tomodensitométrie/IRM).

Th. :
- Traitement systémique selon l'échelle analgésique de l'OMS ; traitement adjuvant : gabapentine, carbamazépine, amitriptyline et dexaméthasone
- Les méthodes invasives (analgésie locale ganglionnaire par opiacé) doivent être envisagées à un stade précoce.
- Traitement local : radiothérapie.

Réf. :

1. Goldberg GR, Morrison RS. Pain management in hospitalized cancer patients. J Clin Oncol 2007;25:1792–801
2. Jost LM. Management of cancer pain. ESMO Clinical Recommendations. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii92–4
3. Levy MH, Samuel TA. Management of cancer pain. Semin Oncol 2005;32:179–93
4. McNicol E, Strassels S, Goudas L et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or in combination with opioids, for cancer pain: a systematic review. J Clin Oncol 2004;22:1975–92
5. McQuay H. Opioids in pain management. Lancet 1999;353:2229–32
6. Mercadante S. The use of anti-inflammatory drugs in cancer pain. Cancer Treat Rev 2001;27:51–61
7. Van den Beuken-Van Everdingen MHJ, De Rijke JM, Kessels AG et al. Prevalence of pain in patients with cancer. Ann Oncol 2007;18:1437–49

Web. :

1.	http://www.dgss.org	DGSS, Association Allemande pour l'étude de la douleur
2.	http://www.painresearch.utah.edu/cancerpain	Cancer Pain Resource
3.	http://www.ampainsoc.org	APS, American Pain Society
4.	http://www.painmed.org/	AAPM, American Academy of Pain Medicine
5.	http://www.cancer-pain.org/	Cancer Pain Organisation
6.	http://www.who.org	Échelle de douleur de l'OMS
7.	http://www.nccn.org	Recommandations sur le traitement de la douleur due au cancer

4.6 Fatigue

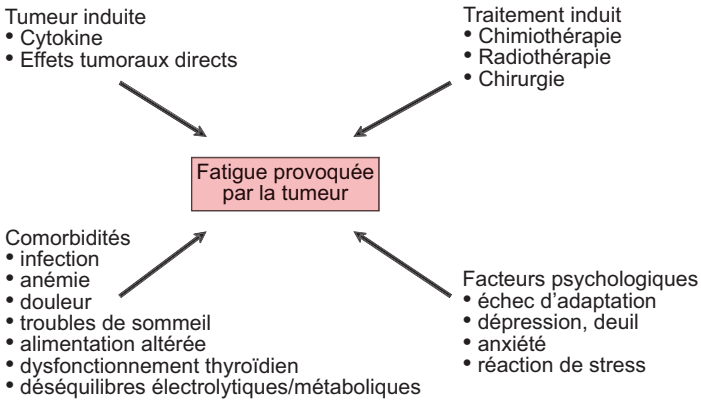
E. Reinert, H. Henß

Déf. : Forme de faiblesse et de fatigue (épuisement) se rapportant à une tumeur, importante dans son évolution et dans ses caractéristiques. La fatigue influe sur les activités quotidiennes normales et diminue grandement la qualité de vie.

ICD-10. : G 93.3 : fatigue chronique.

Ep. : 30–60 % des patients cancéreux souffrent de fatigue chronique. Une incidence pouvant atteindre 60–90 % peut être observée au cours des cycles thérapeutiques (chimiothérapie, radiothérapie) ou en présence de maladie progressive.

Pg. : La physiopathologie exacte est largement méconnue. Chez le patient cancéreux, la fatigue est attribuée à divers facteurs.



Sy. : La plupart des patients perçoivent la fatigue comme étant aussi pénible que les nausées, les vomissements ou les douleurs associés au traitement (perception différentes des médecins et des patients).

- Physique : épuisement physique, faiblesse, asthénie, besoin accru en sommeil (mais le sommeil n'est pas réparateur), perturbation du sommeil.
- Affective : motivation réduite, manque d'énergie, humeur dépressive, tristesse, anxiété.
- Cognitive : vigilance et attention diminuées, problèmes de mémoire.

Dg. :

Antécédents médicaux, examen clinique

- Antécédents médicaux complets comprenant tous les symptômes, par ex. autoévaluation par questionnaire entièrement standardisé : le questionnaire d'évaluation de la fatigue (FAQ) par Glaus ou le (FACT-F) (*Functional Assessment of Cancer Therapy–Fatigue Subscale).*
- Examiner les troubles psychologiques prémorbides, par ex. la dépression.

Examens de laboratoire

- Exclure l'anémie (Hb, Ht, saignement, taux de ferritine/transferrine).
- Bilan thyroïdien.
- Taux d'électrolytes, fonction rénale.
- Paramètres de l'inflammation.

Dd. :

- Anémie ;
- Hypothyroïdie (par ex. provoquée par la radiothérapie) ;
- Infections chroniques.

- Dépression : distinguer le degré de dépression est souvent difficile à faire. Une dépression légère à modérée est accompagnée de symptômes de fatigue. Afin de faire la différence entre dépression et fatigue, d'autres symptômes sont utilisés comme critères différentiels (changements d'humeur, fluctuation pendant le jour, sentiment de culpabilité, vision pessimiste du futur, pensées ou actes avec intention de se nuire ou de se suicider).

Th. :

Traitement de support

- Dose maximale d'antiémétiques (▶ Chap. 4.1) ;
- Traitement efficace de la douleur (▶ Chap. 4.5) ;
- Traitement de l'anémie (▶ Chap. 4.3), par transfusion et/ou supplément en fer ;
- Faiblesse musculaire : exercice physique, par ex. entraînement d'endurance graduel par exercices aérobiques (▶ Chap. 4.12) ;
- Anorexie/cachexie : plusieurs petits repas pauvres en matière grasse, supplément en vitamines si nécessaire, traitement par acétate de mégestrol ou acétate de médroxyprogestérone (▶ Chap. 4.4.1) ;
- Traitement des comorbidités. infections, dysfonctionnement cardiaque, atteinte de la fonction rénale ;
- Antidépresseurs : en particulier en présence de troubles du sommeil correspondants : nortriptyline/amitriptyline, autres : bupropion, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (par ex., paroxétine ou sertraline).

Soins psycho-oncologiques

- Thérapie individuelle ;
- Techniques de relaxation, thérapie de groupe ;
- Psychoéducation : économiser le temps et l'énergie, par ex. en faisant les travaux ménagers par étapes, en trouvant du temps pour une petite marche, en trouvant de l'énergie pour des activités sociales ;
- Documentation ou brochure informative distribuée au patient, selon la disponibilité ;
- Psychostimulation, par ex. méthylphénidate.

ATTENTION : En phase terminale du cancer ou en situation de traitement palliatif il est important d'adopter une approche adéquate c'est-à-dire l'acceptation de la fatigue.

Réf. :

1. Carrol KK, Kohli S, Mustian KM et al. Pharmacologic treatment of cancer-related fatigue. Oncologist 2007;12(suppl 1):43–52
2. Escalante CP. Treatment of cancer-related fatigue: an update. Support Care Cancer 2003;11:79–83
3. Glaus A. Fatigue in Patients with Cancer. Analysis and Assessment. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1998
4. Iop A, Manfredi AM, Bonura S. Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy. Ann Oncol 2004;15:712–20
5. Morrow GR, Shelke AR, Roscoe JA et al. Management of cancer-related fatigue. Cancer Invest 2005;22:229–39
6. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P et al. Cancer-related fatigue. Cancer 2003;98:1786–801
7. Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. Br J Cancer 2004;91:822–8

Web. :

1. http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/supportivecare/ NCI PDQ, Fatigue
2. http://www.nccn.org/professionals/physican_gls/PDF/fatique.pdf NCCN Fatigue Guidelines
3. http://www.cancer.org/docroot/MIT/MIT_2_2x_Fatigue.asp ACS, Fatigue

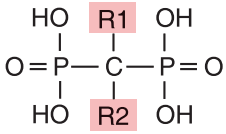
4.7 Bisphosphonates

C.I. Müller, D.P. Berger, M. Engelhardt

Déf. : Analogues de pyrophosphate ayant une haute affinité pour les structures osseuses, particulièrement dans les régions à renouvellement osseux élevé ; inhibiteurs de l'ostéoclaste. Utilisés en clinique au cours d'un processus détruisant l'os (par ex. métastase osseuse ostéolytique) et d'hypercalcémie.

Ch. : Les analogues du pyrophosphate comprennent deux groupes phosphatiques liés par un atome de carbone central.

Structure du bisphosphonate



Plusieurs types peuvent être identifiés par leurs groupes R1 et R2 :
- Bisphosphonates sans radical d'azote(étidronate, clodronate) ;
- Aminobisphosphonates (pamidronate, alendronate) ;
- Bisphosphonate avec substitution du groupe amine (ibandronate) ;
- Bisphosphonates hétérocycliques (zolédronate, risédronate).

Des résultats d'études cliniques encouragent l'utilisation de clodronate, ibandronate, pamidronate et zolédronate dans le traitement des métastases osseuses et/ou d'hypercalcémie provoquée par des tumeurs.

Évaluation de l'activité thérapeutique des médicaments : clodronate < pamidronate < ibandronate < zolédronate.

Pg. : En cas de métastases osseuses et d'hypercalcémie se rapportant à une tumeur (▶ Chap. 8.12.5)
→ Libération des cytokines activant les ostéoclastes (IL-1, IL-6, TNFα, TGFα) ;
→ Destruction osseuse et ostéolyse provoquées par les ostéoclastes (tumeurs solides, myélome multiple)/baisse de la densité osseuse ;
→ « Événements squelettiques » : fractures pathologiques, microfractures (vertèbres), hypercalcémie.

MA. : ***Inhibition de la résorption osseuse***
Les bisphosphonates se lient à la matrice osseuse, particulièrement dans les régions à renouvellement osseux rapide.
- Libérés de la matrice osseuse et capturés par les ostéoclastes au cours de la résorption osseuse.
- Activité ostéoclastique ↓, différentiation ostéoclastique ↓, apoptose ↑ ;
- Douleur osseuse ↓, incidence des événements squelettiques ↓ ;
- Qualité de vie↑, capacité fonctionnelle↑.

Effets antinéoplasiques
De récentes études précliniques ont démontré, en plus de l'inhibition de l'activité ostéoclastique, un effet antinéoplasique, en particulier généré par les aminobisphosphonates (pamidronate, ibandronate, zolédronate). La pertinence clinique de cette observation n'a pas été établi.
- Inhibition de la prolifération, de l'envahissement et de l'adhésion de cellules tumorales, apoptose ↑ ;
- Inhibition d'angiogenèse tumorale ;
- Activation des cellules T-γδ ↑.

Th. :

Domaines d'application

- Prévention et traitement d'hypercalcémie provoquée par une tumeur (par ex. patients présentant des métastases du cancer du poumon, cancer du rein, cancer de la prostate, cancer du sein, myélome multiple) ;
- Baisse de la morbidité liée aux événements squelettiques (douleur osseuse, fractures, etc.), y compris des métastases osseuses ostéolytiques (par ex. cancer du sein, cancer de la prostate, myélome multiple) et de la destruction osseuse (myélome multiple et autres hémopathies malignes) ;
- Prévention de l'ostéoporose après un traitement de longue durée à base de corticoïdes (par ex. immunosuppression après allogreffe de cellules souches).

5–10 % des patients atteints de myélome multiple suivant un traitement de longue durée à base de bisphosphonate ont manifesté une ostéonécrose de la mâchoire (ONM). De nouveaux schémas thérapeutiques limitant la durée de l'utilisation du bisphophonate (1–2 ans) ont été proposés. L'impact du traitement par bisphosphonate à durée limitée et de la diminution de sa fréquence d'utilisation sur l'incidence de l'ONM n'ont pas été établis.

Réf. :

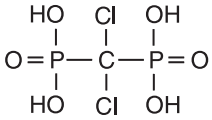
1. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2002;20:3719–36
2. Clézardin P, Ebetino FH, Fournier PGJ. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity. Cancer Res 2005;65:4971–4
3. Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer. Ann Oncol 2005;16:687–95
4. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:4042–57
5. Lüftner D, Henschke P, Possinger K. Clinical value of bisphosphonates in cancer therapy. Anticancer Res 2007;27:1759–68
6. Santini D, Vespasiani Gentilucci U, Vincenzi B et al. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. Ann Oncol 2003;14:1468–76
7. Wu S, Dahut WL, Gulley, JL. The use of bisphosphonates in cancer patients. Acta Oncol 2007;46:581–91

Web. :

1.	http://www.asco.org/	Recommandations ASCO
2.	http://www.multiplemyeloma.org/	Recherche sur le myélome multiple
3.	http://www.ama-assn.org/	American Medical Association
4.	http://courses.washington.edu/bonephys/opbis.html	Bisphosphonates
5.	http://www.cancerbackup.org.uk/Treatments/Supportivetherapies/Bisphosphonates	Cancer Backup
6.	http://www.cochrane.org/reviews/en/index_list_b.html	Cochrane Library

Clodronate

Ch. : Dichlorméthylène (bi)phosphonate



MA. : Fixation sur les sels calciques de la matrice osseuse → activité ostéoclastique ↓ → résorption osseuse↓

Pkin. :
- *Distribution :* t½ terminale de 1–16 heures, biodisponibilité 2–5 % après administration orale. Haute variabilité interindividuelle. Demi-vie dans le squelette > 1 an.
- *Métabolisme et excrétion :* élimination rénale de 70 % du médicament non métabolisé, 30 % fixé à la matrice osseuse.

ES. :
- *Moelle osseuse :* lymphopénie.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, diarrhée.
- *Foie :* Hausse transitoire des transaminases, LDH ↓.
- *Rein :* hypocalcémie, hypophosphatémie, par perfusion rapide : atteinte rénale, protéinurie.
- *Peau :* réaction allergique.
- *Autres :* réaction hypersensible.

Ci. :
- Atteinte hépatique grave.
- Infection aiguë du tractus gastro-intestinal.
- Enfant, grossesse, lactation.

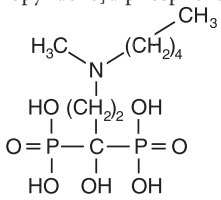
Th. :

Indications approuvées
- Ostéolyse provoquée par métastases osseuses ou hémopathie maligne ;
- Hypercalcémie des tumeurs malignes (métastases osseuses, destruction osseuse).

Dosage et administration : (i.v. ou p.o.)
- Métastase osseuse : traitement initial 300 mg/j par voie i.v., les jours 1–5, suivi d'une dose d'entretien orale (800–1 600 mg/j p.o.) ou traitement d'entretien par voie i.v. (1 500 mg toutes les 3 semaines).
- Hypercalcémie : 1 500 mg par voie i.v. pendant 4 heures.
- *PRECAUTIONS D'EMPLOI :* effet renforcé quand associé aux aminoglycosides (hypocalcémie grave).

Ibandronate

Ch. : [1-Hydroxy-3-(méthylpentylamino)propylidène]diphosphonate



MA. : Fixation sur les sels calciques de la matrice osseuse → activité ostéoclastique ↓ → résorption osseuse ↓

Pkin. :
- *Distribution :* t½ terminale de 10–60 heures, biodisponibilité 1 % après administration orale. Haute variabilité interindividuelle. Demi-vie dans le squelette > 1 an.
- *Métabolisme et excrétion :* élimination rénale de 60 % du médicament non métabolisé, 40 % fixé sur la matrice osseuse.

ES. :
- *Moelle osseuse :* anémie.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, diarrhée, xérostomie, dysphagie, œsophagite, dyspepsie, douleur abdominale.
- *Rein :* hypocalcémie, hypophosphatémie.
- *Peau :* prurit.
- *Système nerveux :* paresthésie, dysesthésie, dysgueusie.
- *Autres :* réactions d'hypersensibilité, douleur thoracique, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, fièvre, myalgie, arthralgie.

Ci. :
- Hypersensibilité.
- Enfant, grossesse, lactation.

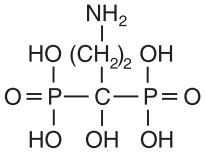
Th. :

Indications approuvées
- Hypercalcémie provoquée par tumeur, en présence ou en absence de métastases osseuses.
- Prévenir les événements squelettiques (fractures) en cas de cancer du sein.

Dosage et administration : (i.v. ou p.o.)
- Métastases osseuses : 50 mg/j p.o. le matin ou 4 mg par voie i.v. une fois par mois. *ATTENTION :* Clairance de créatinine < 30 ml/min : → diminution de la dose à 50 mg p.o. une fois par semaine.
- Hypercalcémie : 4–6 mg par voie i.v. pendant 30 minutes.

Pamidronate

Ch. : 3-Amino-1-hydroxypropylidendiphosphonate



MA. : Fixation sur les sels calciques de la matrice osseuse → activité ostéoclastique ↓ → résorption osseuse ↓

Pkin. :
- *Distribution :* t½ terminale de 27 heures. Demi-vie dans le squelette > 1 an.
- *Métabolisme et excrétion :* élimination rénale de 50 % du médicament non métabolisé, 50 % fixé sur la matrice osseuse.

ES. :
- *Moelle osseuse :* lymphopénie, thrombopénie, anémie.
- *Cardiaque/vasculaire :* troubles cardiovasculaires, baisse de la pression artérielle, hypertension, tachycardie, syncope, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, douleur abdominale.
- *Foie :* hausse transitoire du taux de transaminases, cholestase, LDH↑.
- *Rein :* hypocalcémie, hypokaliémie, hypophosphatémie, hypomagnésémie, par perfusion rapide : atteinte rénale, protéinurie.
- *Peau :* réaction allergique, exanthème, prurit.
- *Système nerveux :* atteinte du système nerveux central, insomnie, atteinte visuelle (rare), ictus (rare), vertiges, agitations, céphalées.
- *Autres :* réactions d'hypersensibilité jusqu'au choc anaphylactique, douleur thoracique, symptômes ressemblant à ceux de la grippe chez 20–40 % des patients, fièvre, myalgie, arthralgie, conjonctivite, uvéite, sclérite, épisclérite, ostéonécrose de la mâchoire.

Ci. :
- Atteinte rénale.
- Infection aiguë du tractus gastro-intestinal.
- Enfant, grossesse, lactation.

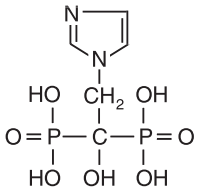
Th. :

Indications : Maladies avec activité ostéolytique élevée
- Hypercalcémie provoquée par les tumeurs ;
- Ostéolyse provoquée par les métastases osseuses du cancer du sein ;
- Ostéolyse provoquée par les métastases osseuses du myélome multiple ;
- Maladie de Paget des os.

Dosage et administration : (i.v.)
- Lésions osseuses : 60 mg par voie i.v. toutes les 3 semaines ou 90 mg par voie i.v. toutes les 4 semaines, perfusion sur une période de 2–4 heures.
- Hypercalcémie : 90–120 mg par voie i.v. à 15 ml/h.

Zolédronate

Ch. : 1-Hydroxy-2-(imidazol-1-yléthyliden]diphosphonate



MA. : Fixation sur les sels calciques de la matrice osseuse → activité ostéoclastique ↓ → résorption osseuse ↓

Pkin. :
- *Distribution :* t½ terminale de 146 heures. Demi-vie dans le squelette > 1 an.
- *Métabolisme et excrétion :* élimination rénale de 50 % du médicament non métabolisé, 50 % fixé sur la matrice osseuse.

ES. :
- *Moelle osseuse :* lymphopénie, thrombopénie, anémie.
- *Cardiaque/vasculaire :* troubles cardiovasculaires, hypotension, hypertension artérielle, bradycardie.
- *Gastro-intestinaux :* nausées, vomissements, diarrhée, xérostomie, perte d'appétit, dyspepsie, douleur abdominale.
- *Rein :* hypocalcémie, hypokaliémie, hypophosphatémie, hypomagnésémie, par perfusion rapide : atteinte rénale, protéinurie.
- *Peau :* réaction allergique, exanthème, prurit, érythème.
- *Système nerveux :* complications touchant le système nerveux central, fatigue, insomnie, confusion, vertige, paresthésie, troubles du goût, céphalées.
- *Autres :* réactions d'hypersensibilité jusqu'au choc anaphylactique, douleur thoracique, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, fièvre, myalgie, arthralgie, conjonctivite, uvéite, sclérite, épisclérite, ostéonécrose de la mâchoire.

Ci. :
- Atteinte rénale ;
- Infection aiguë du tractus gastro-intestinal ;
- Enfant, grossesse, lactation.

Th. :

Indications : Maladies avec activité ostéolytique élevée
- Chez les patients présentant une maladie progressive affectant le squelette : prévention d'événements squelettiques (fractures pathologiques, compression vertébrales, etc.).
- Hypercalcémie provoquée par les tumeurs.

Dosage et administration : (i.v.)
- Lésions osseuses : 4 mg par voie i.v. toutes les 4 semaines, perfusion pendant 15 minutes.
- Hypercalcémie : 4–8 mg par voie i.v. perfusion pendant 15 minutes.
- *PRECAUTIONS D'EMPLOI :* effet renforcé quand associé aux aminoglycosides (hypocalcémie grave).

4.8 Épanchements malins

A. Kiani, R. Engelhardt

Déf. : *Épanchements :* accumulation de liquide dans les cavités pleurale, péricardique ou péritonéale
Épanchement malin : épanchement péricardique/épanchement pleural/ascite provoqués par une infiltration tumorale (détection de cellules malignes dans l'épanchement)
Épanchement réactionnel : sa formation est liée aux conséquences indirectes d'une pathologie maligne (par ex., hypoprotéinémie, embolie pulmonaire, pneumonie obstructive, ou après une radiothérapie).

Phys. : Liquide physiologique retrouvé en petite quantité dans les cavités pleurale, péricardique et péritonéale. Drainage assuré par les vaisseaux lymphatiques locaux.

Pg. : Mécanismes pathogéniques :
- augmentation de la production de liquide : perméabilité capillaire ↑, sécrétion directe par les cellules tumorales, pression intravasculaire ↑ ;
- diminution du drainage lymphatique du liquide : atteinte du système lymphatique (compression ou infiltration des vaisseaux lymphatiques).

Sy. : Symptômes caractéristiques : déplacement ou compression des organes avec une diminution de leur fonction.
- Épanchement pleural : fonction pulmonaire atteinte, dyspnée, douleur thoracique.
- Épanchement péricardique : fonction cardiaque atteinte, tamponnade cardiaque.
- Ascite : limitation diaphragmatique, dyspnée, symptômes abdominaux.

Dg. : En plus de diagnostiquer l'épanchement, il est capital de diagnostiquer la pathologie maligne sous-jacente (histologie).
- Diagnostic de l'épanchement : examen clinique, imagerie (échographie, échocardiographie).
- Histologie : examen cytologique de l'épanchement, immunohistochimie.

Différencier transsudat et exsudat
- *Transsudat :* liquide séreux, d'origine non inflammatoire principalement, de contenu protéique < 30 g/l, de densité < 1,016
- *Exsudat :* liquide de sécrétion d'origine principalement inflammatoire, de contenu protéique > 30 g/l, de densité > 1,016

Les épanchements pleuraux malins sont toujours des exsudats (contrairement aux épanchements réactionnels qui peuvent aussi être des transsudats). Les transsudats ne requièrent pas d'analyses approfondies, mais des procédures diagnostiques supplémentaires peuvent se révéler nécessaires.

Th. :

Principes thérapeutiques
Les épanchements malins indiquent généralement la présence d'un cancer à un stade avancé. De ce fait, la majorité des cas requiert un traitement symptomatique avec une prise en charge thérapeutique locale et éventuellement systémique. L'essentiel reste l'amélioration de la qualité de vie du patient.

Traitement spécifique
▶ Chaps. 4.8.1–4.8.3

Réf. :

1. Convey AM. Management of malignant pleural effusions and ascites. J Support Oncol 2005;3:169–76
2. Nelson KA, Walsh D, Abdullah O et al. Common complications of advanced cancer. Semin Oncol 2000;27:34–44

Web. :

1. http://www.uic.edu/classes/pmpr/pmpr652/Final/bressler/maligeffu.html — University of Illinois Education
2. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/cardiopulmonary/HealthProfessional/page3 — NCI

4.8.1 Épanchement pleural malin

A. Kiani, R. Engelhardt

Déf. : Accumulation de liquide dans l'espace pleural provoquée par une tumeur maligne (entre la plèvre viscérale et la plèvre pariétale).

Phys. :

Liquide pleural

- Petite quantité de liquide physiologique dans l'espace pleural (5–15 ml par hémithorax)
- Infiltrat pauvre en protéine (protéine < 15 g/l) provenant de la plèvre pariétale
- Drainage assuré par les vaisseaux lymphatiques pleuraux.
- Échange quotidien de liquide pleural : 15–30 ml par hémithorax (capacité de stockage : jusqu'à 500 ml par hémithorax).

PhysP. :

Épanchement pleural :

Augmentation du volume de liquide pleural provoquée par un déséquilibre liquidien en raison :

- d'une filtration liquidienne capillaire accrue (par ex., pression négative pleurale ↑, pression capillaire hydrostatique ↑, pression oncotique du liquide pleural ↑, pression oncotique capillaire ↓).
- d'un blocage du drainage lymphatique.

Épanchement pleural malin

- Perméabilité capillaire ↑ ou drainage lymphatique ↓ en raison d'un envahissement de la plèvre pariétale et de la plèvre viscérale par des cellules tumorales.
- Drainage lymphatique pleural ↓ consécutif à la présence de métastases au niveau des ganglions lymphatiques médiastinaux.
- Pression négative pleurale ↑ en raison de la présence d'atélectasie/obstruction bronchique.
- Formation de chylothorax provoquée par une obstruction du canal thoracique.

Épanchement malin réactionnel

Provoqué par les conséquences indirectes d'une pathologie maligne (par ex., hypoprotéinémie, embolie pulmonaire, pneumonie obstructive, ou après une radiothérapie).

Etiologies d'un épanchement pleural malin

Maladie	Fréquence (%)
Cancer du poumon	35
Cancer du sein	25
Lymphomes	10
Cancer de l'ovaire	5
Tumeur primitive inconnue/autre	25

Sy. : ***Triade symptômatique : dyspnée + douleurs thoraciques (souvent modulées par la respiration) + toux***

Vingt pour cent des patients sont asymptomatiques.

Dg. :

Diagnostic clinique

- Histoire de la maladie (dyspnée).
- Examen physique : les épanchements pleuraux de 300 à 500 ml peuvent être dépistés par l'examen clinique : matité à la percussion, diminution du murmure vésiculaire et des vibrations vocales, égophonie à la partie supérieure de l'épanchement.

Imagerie

- Radiographie pulmonaire : obligatoire, seuil de détection situé à 150–200 ml de liquide pleural approximativement.

- Échographie : méthode la plus précise, avec un seuil de détection à 10 ml seulement de liquide pleural.
- Tomodensitométrie thoracique : optionnelle, détecte les anomalies intrathoraciques.

Mesures invasives : Prélèvement tissulaire à des fins histologiques

Sont d'une importance toute particulière en cas d'épanchement pleural d'étiologie inconnue et pour l'évaluation de la pathologie pleurale (progression, etc.).

- Ponction pleurale diagnostique : obligatoire en cas d'épanchement pleural d'étiologie inconnue (▶ Chap. 10.1).
- Biopsie pleurale percutanée (à l'aveugle ou sous repérage tomodensitométrique).
- Biopsie pleurale par thoracoscopie (intubation sous anesthésie, offre le diagnostic le plus fiable).

Analyse du liquide pleural

Différencier transsudat et exsudat

- *Transsudat :* liquide séreux, d'origine non inflammatoire principalement, de contenu protéique < 30 g/l, de densité < 1,016.
- *Exsudat :* liquide de sécrétion d'origine principalement inflammatoire, de contenu protéique > 30 g/l, de densité > 1,016.

Les épanchements pleuraux malins sont toujours des exsudats (contrairement aux épanchements réactionnels qui peuvent aussi être des transsudats). Les transsudats ne requièrent pas d'analyses approfondies, mais des procédures diagnostiques supplémentaires peuvent se révéler nécessaires.

Les critères de Light

L'exsudat doit remplir au moins un des critères suivants :

- Rapport protéines pleurales/protéines sériques > 0,5.
- Rapport LDH pleurales/LDH sériques > 0,6.
- taux de LDH pleurales supérieur aux deux tiers de la limite maximale du taux normal de LDH sériques.

Détection des cellules malignes dans le liquide pleural

- Examen cytologique, sensibilité de 50 %.
- Examen immunocytologique, sensibilité de 80 %.
- La quantité et la qualité du prélèvement détermineront la fiabilité de l'examen → 25–50 ml minimum (prélèvement hépariné).
- Approximativement 20 % des épanchements pleuraux associés à une tumeur sont réactionnels → aucune cellule tumorale n'est détectable.

pH

Valeur normale du liquide pleural : pH 7,6. Distinction entre transsudat/exsudat :

- pH 7,4–7,55 : transsudat, non malin.
- pH 7,3–7,45 : principalement exsudat, suspicion de pathologie maligne ou d'infection.
- pH < 7,3 : mauvais pronostic en cas d'épanchement malin.

Examen bactériologique

Obligatoire afin d'éliminer une tuberculose ou un épanchement infecté (empyème pleural)

Tests optionnels

- Cholestérol : utile pour différencier un exsudat d'un transsudat (> 1,55 mmol/l, 60 mg/dl, respectivement).
- Glucose : faible taux (< 20–30 mg/dl) typique d'un épanchement pleural dans la polyarthrite rhumatoïde ; un taux de glucose < 60 mg/dl représente un mauvais pronostic, en cas d'épanchement malin.

- Amylase : diagnostic différentiel de pancréatite (amylase pancréatique), rupture œsophagienne (amylase salivaire).
- Triglycérides : taux de triglycérides > 110 mg/dl en cas de chylothorax.
- Adénosine désaminase (ADA) : utile pour diagnostiquer l'origine tuberculeuse d'un épanchement pleural (ADA > 70 mIU/l).
- ACE, autre marqueur tumoral : utile pour différencier entre un adénocarcinome et un mésothéliome pleural.

Dd. : **Diagnostic différentiel d'un épanchement pleural (dans les pays industrialisés)**

Maladie	Fréquence (%)
Insuffisance cardiaque	40
Pneumonie (épanchement « para-pneumonique »)	30
Tumeurs malignes (épanchement « malin » ou « réactionnel »)	15
Embolie pulmonaire	10
Cirrhose hépatique	4
Maladies auto-immunes	0,5
Tuberculose (jusqu'à 40 % dans les pays en voie de développement)	0,2

Th. : **Principes thérapeutiques**

Un épanchement pleural malin indique généralement une dissémination de la tumeur primaire → un traitement local est toujours palliatif, un traitement systémique possiblement curatif.

- Traitement systémique en fonction de l'histologie de la maladie primitive.
- En cas de pathologie maligne répondant à la chimiothérapie : chimiothérapie à visée curative.
- En cas de maladie résistante au traitement : traitement palliatif en fonction des symptômes.

Traitement

Ponction thérapeutique

- *Indication :* amélioration immédiate des symptômes du patient avant la mise en place de mesures additionnelles (par ex., chimiothérapie pour le cancer du sein)
- *Technique :* ▶ Chap. 10.1
- *Désavantages :*
  - Effet de courte durée.
  - Risque de formation de compartiments en cas de ponctions répétées.
  - Risque d'œdème pulmonaire provoqué par décompression en cas de volume de liquide aspiré > 1000 ml.

Drainage pleural

- *Indication :* Traitement de choix pour les épanchements pleuraux malins symptomatiques qui ne peuvent être traités de manière classique.
- *Technique :* ▶ Chap. 10.2.

Shunt pleuropéritonéal

Pompe insérée par voie sous-cutanée avec deux cathéters à travers lesquels le liquide est pompé manuellement vers la cavité péritonéale.

- *Indication :* incapacité du poumon à reprendre sa taille après drainage.
- *Désavantages :* intubation sous anesthésie généralement nécessaire ; occasionnellement, blocage du shunt.
- *Drainage pleural continu :* à travers un cathéter tunnellisé (par ex., système de drainage Pleurx ; shunt de Denver).

Pleurectomie

Efficace mais rarement prescrite comme moyen de contrôle des épanchements pleuraux malins. Opération requérant l'ablation chirurgicale de la plèvre pariétale.

Prg. : Épanchement pleural malin : temps de survie moyen de 3–4 mois (selon l'étiologie tumorale).

Réf. :

1. Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS et al. Pleural effusions in hematologic malignancies. Chest 2004;125:1546–55
2. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al. Management of malignant pleural effusions. Eur Respir J 2001;18:402–19
3. Antunes G, Neville E, Duffy J et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax 2003;58:29–38
4. Light RW. Pleural effusion. N Engl J Med 2002;346:1971–7
5. Pollak JS. Malignant pleural effusions: treatment with tunneled long-term drainage catheters. Curr Opin Pulm Med 2002;8:302–7
6. Rahman NM, Chapman SJ, Davies RJ. Pleural effusion: a structured approach to care. Br Med Bull 2005;72:31–47
7. Tarn AC, Lapworth R. Biochemical analysis of pleural analysis of pleural fluid: what should we measure? Ann Clin Biochem 2001;38:311–22
8. Tassi GF, Cardillo G, Marchetti GP et al. Diagnostic and therapeutical management of malignant pleural effusion. Ann Oncol 2006;17(suppl 2):ii11–2

Web. :

1.	http://www.merck.com/mmpe/sec05/ch060/ch060d.html	Manuel Merck
2.	http://www.meds.com/pdq/effusion_pro.html	Médecine en-ligne
3.	http://www.emedicine.com/EMERG/topic462.htm	E-medicine
4.	http://www.emedicine.com/med/topic1843.htm	Épanchement pleural, Emedicine
5.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000086.htm	Medline Plus

4.8.2 Épanchement péricardique malin

A. Kiani, R. Engelhardt

Déf. : Accumulation de liquide dans la cavité péricardique provoquée par une tumeur maligne (entre le péricarde viscéral et le péricarde pariétal).

Ep. : Jusqu'à 15 % des patients présentant des tumeurs solides ont une atteinte myocardique ou péricardique.

Phys. :

Liquide intrapéricardique

- Petite quantité de liquide intrapéricardique physiologique (15–50 ml).
- Drainage assuré par les vaisseaux lymphatiques.

PhysP. :

Épanchement péricardique :
Accumulation intrapéricardique de liquide, par ex., des suites d'une péricardite aiguë.

Épanchement péricardique malin
Accumulation de liquide intrapéricardique provoquée par un envahissement tumoral direct ou par des métastases du péricarde pariétal/viscéral, accompagnée du blocage des vaisseaux lymphatiques concernés.

Épanchement péricardique réactionnel
Épanchement n'étant pas provoqué par une infiltration péricardique maligne mais qui est la conséquence indirecte d'une pathologie maligne (par ex., radiothérapie, médicaments, infection, obstruction du drainage lymphatique médiastinal) ; représente environ 50 % des épanchements péricardiques symptomatiques chez les patients souffrant d'une pathologie maligne.

Étiologies les plus fréquentes d'un épanchement péricardique malin :

- Cancer du poumon
- Cancer du sein
- Leucémie
- Lymphome malin

Sy. :

Symptômes initiaux non spécifiques
Dyspnée, toux, orthopnée, douleur thoracique

En cas de tamponnade cardiaque
Tachycardie, hypotension, distension des veines jugulaires, possible pouls paradoxal (diminution de la pression artérielle lors de l'inspiration > 10 mmHg) et signe de Kussmaul (distension des veines jugulaires à l'inspiration).

Dg. :

Diagnostic clinique

- Antécédents médicaux du patient : pathologie maligne, dyspnée, signes d'insuffisance cardiaque.
- Examen physique : signes de congestion veineuse/d'insuffisance cardiaque.

Imagerie

- Echocardiographie : examen de choix permettant de localiser et quantifier l'épanchement.
- Radiographie pulmonaire : silhouette cardiaque déformée (diagnostic différentiel : épaississement du myocarde).
- Tomodensitométrie, IRM : examen optionnel, permet de dépister des cloisonnements de l'épanchement.

Procédures invasives/histologie

Ponction péricardique et aspiration du liquide à des fins histologiques et éventuellement thérapeutiques → ne peuvent être réalisées que par un personnel qualifié, sous surveillance échocardiographique et électrocardiographique.

Examen du liquide

- Aspect macroscopique : les épanchements péricardiques malins sont généralement hémorragiques (signe non spécifique).
- Analyse cytologique (éventuellement immunocytologique) des cellules tumorales.
- La fiabilité de l'examen est mesurée par la quantité et la qualité du prélèvement (minimum 25–50 ml, héparinisé).
- *ATTN :* aucune cellule tumorale retrouvée dans les épanchements péricardiques réactionnels.
- Analyse bactériologique pour éliminer la possibilité d'une infection.

Dd. : ***Étiologies les plus fréquentes de péricardite aiguë***

- Infections (virale, bactérienne, incluant la tuberculose).
- Infarctus du myocarde.
- Urémie.
- Maladie rhumatismale (par ex., LED, rhumatisme articulaire aigu).

Co. : ***Tamponnade cardiaque (▶ Chap. 9.4)***

Épanchement péricardique ayant un retentissement hémodynamique important causé par un volume important ou rapidement constitué de liquide, provoquant une obstruction de la circulation ventriculaire

→ Signes cliniques d'une insuffisance ventriculaire gauche et d'une congestion veineuse (voir ci-dessus)

→ Diagnostic clinique, échocardiographie, éventuelles procédures diagnostiques invasives

La tamponnade cardiaque est une urgence dont l'issue peut être fatale et qui nécessite une ponction péricardique immédiate (▶ Chap. 9.4). Une fois la stabilisation hémodynamique obtenue, d'autres mesures de traitement peuvent être mises en œuvre (voir ci-dessous).

Th. : **Principes thérapeutiques**

- Patient présentant un épanchement péricardique asymptomatique : surveillance rapprochée.
- Patient présentant un épanchement péricardique symptomatique (en présence ou non de signes de tamponnade péricardique) :
  - Ponction péricardique, suivie d'autres mesures de traitement ;
  - tumeurs sensibles à la chimiothérapie ou à la radiothérapie : traitement antinéoplasique ;
  - Tumeurs réfractaires : sclérothérapie intrapéricardique et/ou intervention chirurgicale.

Traitement

Ponction péricardique thérapeutique

- *Indication :* intervention initiale en cas d'épanchement péricardique symptomatique.
- *Technique :*
  - Doit être pratiquée par un spécialiste ou toute autre personne qualifiée, sous surveillance échocardiographique et électrocardiographique.
  - Un cathéter de type « pigtail » est introduit par voie percutanée dans la cavité péricardique, avec abord sous-xiphoïdien, sous anesthésie locale et dans des conditions d'asepsie stricte. Le cathéter y est maintenu afin de permettre un drainage continu.
- *Désavantage :* en général, effet de courte durée.

Sclérothérapie intrapéricardique

- *Indication :* patient présentant un épanchement péricardique malin et symptomatique après drainage percutané.
- *Technique :*
  - Pose d'un cathéter percutané dans la région intrapéricardique, permettant le drainage et l'introduction, par la suite, d'un médicament sclérosant ; résultats concluants obtenus avec doxycycline (jusqu'à 80 % de réussite), bléomycine, cisplatine et carboplatine.
  - Clamper le cathéter pendant plusieurs heures, puis drainage continu jusqu'à ce que le volume de drainage soit < 25 ml sur une période de 24 h.
  - Dans de nombreux cas, il est nécessaire de répéter la sclérothérapie.
- *Mode d'action :* déclencher une réaction inflammatoire qui aura comme conséquence l'adhésion des deux feuillets du péricarde, viscéral et pariétal.

Techniques chirurgicales

- *Indication :* épanchement péricardique symptomatique et échec des mesures de traitement classiques, y compris la sclérothérapie intrapéricardique.
- *Technique :*
  - Péricardiotomie sous-xiphoïdienne (« fenêtre péricardique ») pratiquée sous anesthésie générale ou anesthésie locale plus sédation → drainage péricardique dans l'espace pleural
  - En raison d'une morbidité élevée, les procédures chirurgicales longues et complexes (pericardiotomie via thoracoscopie ou thoracotomie antérieure) sont rarement indiquées.

Prg. : Épanchement péricardique malin : temps de survie moyen 2–3 mois.

Réf. :

1. Chen EP, Miller JI. Modern approaches and use of surgical treatment for pericardial disease. Curr Cardiol Rep 2002;41:4–6
2. Keefe DL. Cardiovascular emergencies in the cancer patient. Semin Oncol 2000;27:244–55
3. Maher EA. Pericardial sclerosis as the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112:637–43
4. Maisch B, Sererovic PM, Ristic AD et al. Guidelines on the diagnosis and management of effusions. Eur Soc Cardiol, 2004
5. Martinoni A, Cipolla CM, Civelli M et al. Intrapericardial treatment of neoplastic pericardial effusions. Herz 2000;25:787–93
6. Retter AS. Pericardial disease in the oncology patient. Heart Dis 2002;4:387–91
7. Shepherd FA. Malignant pericardial effusion. Curr Opin Oncol 1997;9:170–4

Web. :

1.	http://www.emedicine.com/med/topic1786.htm	Épanchement péricardique, medicine en ligne
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000194.htm	Medline Plus
3.	http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/cardiopulmonary/HealthProfessional	NCI PDQ

4.8.3 Ascite maligne

A. Kiani, R. Engelhardt

Déf. : Accumulation de liquide dans la cavité péritonéale provoquée par une tumeur maligne. Survient chez 20 % des patients atteints d'une tumeur intra-abdominale.

Phys. :

Liquide intrapéritonéal

- Petite quantité de liquide intra-abdominal physiologique (< 10 ml).
- Drainage assuré par les vaisseaux lymphatiques intrapéritonéaux.

PhysP. :

Ascite

Augmentation du volume liquide abdominal due à :

- un déséquilibre liquidien (augmentation de la pression porte, hypoalbuminémie, augmentation de la perméabilité capillaire) ;
- un blocage du drainage lymphatique (canal thoracique).

Ascite maligne

- Perméabilité capillaire ↑ (provoquée par la sécrétion de cytokines, par ex., VEGF, TNFα) ou drainage lymphatique ↓ (en raison d'un envahissement par des cellules tumorales).
- Exsudation accrue des liquides et des protéines dans la cavité abdominale (directement, par les cellules tumorales ou indirectement, par les facteurs humoraux sécrétés).
- Hypertension portale/hypoalbuminémie en cas de métastases hépatiques ou de cancer hépatocellulaire.

Étiologies les plus fréquentes d'ascite maligne

- Tumeur gastro-intestinale (estomac, côlon, pancréas, foie, voies biliaires principales).
- Cancer de l'ovaire.

Sy. : Symptomatologie non spécifique dans les stades précoces ; symptômes typiques quand le liquide d'ascite > 2 l :

- poids ↑, tour de taille abdominal ↑, limitation diaphragmatique, dyspnée.
- anorexie, symptôme/tension abdominal(e).

Dg. :

Diagnostic clinique

- Antécédents médicaux du patient (pathologie maligne, dyspnée, prise de poids, symptômes abdominaux).
- Examen physique : seuil de dépistage situé à environ 1000 ml ; matité mobile à la percussion abdominale, matité péri-ombilicale, signe du flot (ballottement), limitation diaphragmatique, hernie ombilicale possible.

Imagerie

- Échographie : méthode la plus précise ; en décubitus dorsal, les ascites sont détectables dès 300 ml (espaces péri-hépatique/périsplénique).
- Radiographie de l'abdomen : faible précision de dépistage.
- Tomodensitométrie abdominale : optionnelle, permet de dépister des troubles intra-abdominaux concomitants.

Procédures invasives/histologie

Ponction diagnostique : obligatoire en cas d'ascite d'étiologie inconnue (▶ Chap. 10.3)

Analyse du liquide d'ascite

Aspect macroscopique :

Sanguin (souvent malin), séreux (par ex., hypertension portale), purulent (infecté), chyleux (par ex., en cas de lymphome malin).

Détermination du gradient d'albumine sérum-ascite (GASA)

GASA = rapport albumine$_{sérum}$/albumine$_{ascite}$; permet de différencier les ascites avec ou sans hypertension portale avec > 90 % de précision et remplace la classification classique des ascites en exsudat et transsudat.

- GASA > 1,1 : *hypertension portale.* Dd. : cirrhose hépatique, insuffisance cardiaque, thrombose de la veine porte, maladie veino-occlusive (VOD), métastases hépatiques, insuffisance hépatique.
- GASA < 1,1 : *pas d'hypertension portale.* Dd. : carcinose péritonéale, tuberculose péritonéale, syndrome néphrotique, ascite biliaire.

Cytologie/Différenciation

- Numération cellulaire totale : faible spécificité, mais utile pour effectuer le suivi d'une antibiothérapie dans le traitement des péritonites bactériennes.
- Différenciation : une prédominance de neutrophiles ou un nombre total de neutrophiles > 250/µl sont des signes d'une infection bactérienne → indication pour une antibiothérapie même en l'absence de culture bactérienne positive.
- Cytologie et immunohistochimie : en cas de suspicion de carcinose péritonéale. Fiabilité dépendant de la quantité et de la qualité du prélèvement → 25–50 ml de liquide d'ascite minimum (prélèvement héparinisé).
- *ATTN :* Les résultats cytologiques seront négatifs dans les cas d'ascite maligne sans carcinose péritonéale (métastases hépatiques, carcinome hépatocellulaire, ascite chyleuse, etc.). La sensibilité de l'examen cytologique des ascites malignes est d'environ 65 %.

Évaluation du taux de protéines dans le liquide d'ascite

En cas de suspicion d'infection bactérienne (neutrophilie ↑, voir ci-dessus) :

- Taux de protéines$_{ascite}$ < 1,0 g/dl : très probablement une péritonite bactérienne.
- Taux de protéines$_{ascite}$ > 1,0 g/dl : très probablement une péritonite secondaire, rechercher la cause.

Microbiologie

Culture d'ascite (par ex., dans les flacons d'hémoculture) : en cas de suspicion d'infection péritonéale. La mise en culture du liquide d'ascite est la plus précise des méthodes (comparée au frottis).

Cholestérol, fibronectine

Hormis la cytologie, les taux plasmatiques de cholestérol (> 45 mg/dl) et de fibronectine (> 7,5 mg/dl) sont les paramètres les plus sensibles pour différencier une ascite maligne d'une ascite par hypertension portale.

ATTN : Résultat faux-positif en présence d'ascite inflammatoire et résultat faux-négatif en présence d'ascite maligne *sans* carcinomatose péritonéale.

Tests optionnels

- Amylase → Dd. : pancréatite (amylase pancréatique), perforation intestinale (amylase salivaire).
- ACE, autre marqueur tumoral : révélateur d'adénocarcinome.
- Glucose, LDH, pH du liquide d'ascite : faible importance diagnostique.

Dd. : **Diagnostic différentiel des ascites (dans les pays industrialisés)**

Maladie	Fréquence (%)
Cirrhose hépatique (ascite d'hypertension portale)	80
Pathologie maligne	10
Insuffisance cardiaque	3
Tuberculose	2
Autres	5

Th. : **Ponction diagnostique**

Indication
Soulagement des symptômes à court terme, avant toute investigation et tout traitement supplémentaires.

Techniques
▶ Chap. 10.3

Désavantages
- Effet uniquement de courte durée.
- Déplétion protéique, donc reformation plus rapide de l'ascite et risque d'hypovolémie intravasculaire en cas d'insuffisance rénale → compensation prophylactique par de l'albumine humaine en apport intraveineux, surtout en cas de ponctions répétées : par ex., pour chaque 1000 ml de liquide d'ascite extraits, injecter 50 ml d'albumine humaine à 25 %.
- Perte de liquide et d'électrolytes.

Restriction sodée, diurétiques

Indication
Ascite maligne avec hypertension portale (GASA < 1,1 g/dl, par ex., en raison de métastases hépatiques), mais non indiquée dans les cas de carcinose péritonéale pure.

Méthodes
- Restriction sodée : apport quotidien maximal de NaCl, 3 g.
- Restriction hydrique : seulement en cas d'hyponatrémie (Na^+ sérique < 130 mmol/l).
- Diurétiques : spironolactone 25 mg 4 × jour.
- Si aucune perte de poids n'est enregistrée après 3 jours : ajouter 20 mg de xipamide (ou 40 mg de furosémide) par jour ; il est possible d'augmenter graduellement la dose jusqu'à atteindre un maximum de 400 mg de spironolactone et 40 mg de xipamide (ou 160 mg de furosémide).

ATTN : Au cours de l'utilisation de diurétiques, surveiller les électrolytes !

Chimiothérapie systémique

Indication
Ascite associée à une pathologie maligne répondant à la chimiothérapie

Méthodes
Chimiothérapie à administrer en fonction de la pathologie maligne sous-jacente

Chimiothérapie intrapéritonéale

Indication
Ascite symptomatique.

Méthodes
Instillation intrapéritonéale de médicaments cytostatiques par cathéter temporaire ou semi-permanent, en association avec des ponctions répétées.
- Choix du médicament cytostatique : composé avec une faible toxicité et une bonne efficacité locale : par ex., mitoxantrone, cisplatine, carboplatine, paclitaxel, 5-FU, melphalan, et bléomycine.
- Efficacité dépendant de : type de tumeur, la taille de la tumeur péritonéale, la distribution du médicament cytostatique dans l'abdomen (peut être limitée, par ex., à cause d'adhésions).

- Avantages : permet d'obtenir une concentration locale élevée de médicament (par ex., absence d'effet de premier passage hépatique) et une diminution de la toxicité systémique (par ex., hématologique).

Complications

- Systémiques : myélosuppression, néphrotoxicité, vomissements, neurotoxicité.
- Locales : infections (principalement par des bactéries cutanées), péritonite chimique (douleur, fièvre), iléus (adhésions, fibrose provoquée par une inflammation locale).

Shunt péritonéo-veineux

Indication

Ascite symptomatique résistante au traitement

Technique

Drainage du liquide d'ascite dans la veine cave supérieure grâce à un cathéter régulé par une valve, installé chirurgicalement (shunt de LeVeen ou de Denver).

Complications

Obstruction du shunt, infections, dissémination tumorale (impact clinique de peu d'importance en général), CIVD (coagulation intravasculaire disséminée, survient rarement en présence d'ascite maligne).

Méthodes thérapeutiques expérimentales

- Chimio-hyperthermie intrapéritonéale, en particulier en cas de tumeurs gastro-intestinales.
- Instillation intrapéritonéale de radio-isotopes (par ex., ^{32}P, ^{198}Au).
- Immunothérapie intrapéritonéale : administration de substances immunologiquement actives, par ex., TNFα (50 µg par 500 ml de solution de perfusion), interféron α/β/γ, interleukine 2, *Corynebacterium parvum,* VEGF et les inhibiteurs de métalloprotéinases matricielles ; efficacité optimale en cas de masse tumorale minime ; toxicité : fièvre, douleurs.
- TIPS (shunt intrahépatique par voie transjugulaire) : alternative du shunt péritonéo-veineux pour traiter l'ascite réfractaire aux diurétiques en cas d'hyperpression portale.
- Pose d'un drain permanent : option de traitement possible pour les patients incapables de supporter des ponctions répétées (par ex., en raison de fluctuations d'électrolytes) et chez qui le shunt péritonéo-veineux est contre-indiqué ; complications (fréquentes) : infections, péritonite.

Prg. : En cas d'ascite maligne : temps de survie moyen de 2–4 mois environ, dépendant du type de tumeur.

Réf. :

1. Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites: Systematic review and guideline for treatment. Eur J Cancer 2006;42:589–97
2. Jeffery J, Murphy MJ. Ascitic fluid analysis: the role of biochemistry and haematology. Hosp Med 2001;62:282–6
3. Markmann M. Intraperitoneal chemotherapy. Semin Oncol 1991;18:248–54
4. McHutchinson JG. Differential diagnosis of ascites. Semin Liver Dis 1997;17:191–202
5. Parsons SL, Watson SA, Steele RJ. Malignant ascites. Br J Surg 1996;83:6–14
6. Runyon BA. Care of patients with ascites. N Engl J Med 1994;330:337–42
7. Smith EM, Jayson GC. The current and future management of malignant ascites. Clin Oncol 2003;15:59–72

Web. :

1.	http://www.cancerweb.ncl.ac.uk/cancernet/103862.html	Ascite maligne, Cancernet
2.	http://www.surgicaloncology.com/psmreslt.htm	Oncologie de chirurgie
3.	http://www.emedicine.com/med/topic173.htm	Médecine électronique

4.9 Thérapeutique transfusionnelle

4.9.1 Produits sanguins labiles

A. Leo, E. Leo, H. Bertz

Déf. : Remplacement spécifique de composants du sang particuliers, en fonction des besoins du patient (« hémothérapie ciblée ») :
- Produits sanguins cellulaires : concentré de globules rouges (CGR), concentré de plaquettes.
- Produits sanguins acellulaires : plasma frais congelé (PFC), facteurs de coagulation, immunoglobulines, albumine humaine.
- Transfusion de globules blancs : procédure thérapeutique expérimentale (▶ Chap. 5.4).

Tous les produits sanguins humains sont :
- classés comme traitement à usage humain, et leur préparation, leur distribution et leur utilisation sont soumises à la législation pharmaceutique et à la législation sur la transfusion
- Obtenus uniquement sur ordonnance
- Tenus d'indiquer le numéro de série sur l'étiquette (incluant l'albumine et les facteurs de coagulation recombinants)

Concentré de globules rouges

Déf. : Suspension de globules rouges déleucocytée dans une solution additive.

Méth. :

Préparation et conservation
- *Concentré de globules rouges :* Préparation standard à partir d'une seule unité de sang complet (résidu plasmatique < 15 ml, hématocrite d'environ 60 %, numération leucocytaire par unité < 1×10^6) dans une solution additive (par ex., SAG-mannitol, PAGGS-mannitol) ; durée de conservation : 35–49 jours selon le fabricant.
- *Concentré de globules rouges par filtration (contenu plasmatique < 1 ml) :* durée de conservation dépend de la préparation. Indications : déficit congénital en IgA (avec présence d'anticorps anti-IgA), patients souffrant de réactions allergiques graves après administration de protéine étrangère, hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- *Concentré de globules rouges irradiés :* irradiation avec 30 Gy afin de prévenir toute réaction du greffon contre hôte causée par la transfusion (voir ci-dessous).

Phys. :

Compatibilité sérologique des concentrés de globules rouges

Tests de compatibilité sérologique :
- Test majeur de compatibilité croisée : test de compatibilité obligatoire entre le sérum du patient et les hématies du donneur.
- Test mineur de compatibilité croisée : test optionnel de compatibilité entre les hématies du patient et le sérum du donneur (à présent remplacé par la recherche d'anticorps présents dans le prélèvement sanguin du donneur).
- Identification des anticorps du receveur (obligatoire à chaque test de compatibilité croisée).

Antigènes et anticorps des groupes sanguins

Système ABO
- Antigènes : A, B, O.
- Anticorps (iso-agglutinines) : anti-A, anti-B, apparaissent tôt dans la vie, anticorps principalement de type IgM mais aussi de type IgG.

- Système antigénique le plus important en transfusion sanguine en raison des anticorps préformés (« réguliers ») dirigés contre les groupes sanguins autres que celui de l'individu (règle de Landsteiner, par ex., les anti-A et les anti-B dans le groupe sanguin O) ; au cours des transfusions avec incompatibilité majeure (par ex., donneur A, receveur O), ces anticorps peuvent provoquer de graves réactions transfusionnelles hémolytiques aiguës (▶ Chap. 9.8).

Compatibilité ABO (compatibilité majeure)

Patient (receveur)	Donneur compatible (concentré de globules rouges)
A	A, O[a]
B	B, O[a]
AB	A, B[a], AB[a], O[a]
O	O

[a] Incompatibilité mineure, risque quasiment négligeable en raison de la très faible quantité de résidu plasmatique dans le concentré de globules rouges du donneur

Système Rhésus (Rh)

- Antigènes : antigène D (immunogène le plus important des groupes sanguins), C/c, E/e
- Les anticorps rhésus (de type IgG, rarement de type IgM) se forment généralement après immunisation (« anticorps irréguliers »)

Compatibilité de Rhésus (antigène D)

Patient (receveur)	Donneur compatible (concentré de globules rouges)
Rh(D) négatif	Rh(D) négatif[a,b]
Rh(D) positif	Rh(D) positif ou négatif[a]

[a] Selon les directives en vigueur, les patients ayant besoin de transfusions régulières et les femmes âgées de < 45 ans devraient recevoir un sérum au Rh compatible (D, C et E)

[b] En cas de pénurie de Rh(D)-négatif, il est possible de transfuser avec du Rh(D)-positif (sauf chez les patients préimmunisés et les femmes non ménopausées).

Autres systèmes

Les anticorps irréguliers contre les antigènes de faible immunogénicité (par ex., le système Kidd, le système Duffy) provoquent rarement de graves réactions transfusionnelles.

Anémie hémolytique auto-immune

Chez les patients atteints de pathologies hématologiques ou oncologiques, il peut y avoir interférence lors de l'épreuve de compatibilité croisée, provoquée par une anémie hémolytique auto-immune de type froid ou chaud avec auto-anticorps irréguliers libres et test direct à l'antiglobuline (réaction de Coombs) positif.

Ind. : **Anémie aiguë/chronique**

Indications transfusionnelles : Recommandations

- Chez les patients atteints d'affections hématologiques ou oncologiques, la transfusion doit être envisagée à des taux d'hémoglobine en dessous 8,0 g/dl.
- En présence d'anémie chronique, un taux faible d'hémoglobine (6–8 g/dl) est souvent bien toléré sans autre symptôme additionnel → concentré de globules rouges non indiqué.
- Chez les patients atteints d'affection coronarienne ou à risque d'une diminution de la perfusion cérébrale : transfusion indiquée chez les patients avec un taux d'hémoglobine < 10 g/dl.
- Les patients nécessitant des modifications de régime transfusionnel en raison de circonstances exceptionnelles (chirurgie, thalassémie majeure, etc.) peuvent nécessiter une approche différente.

ATTENTION : Les indications de transfusion doivent être adaptées aux symptômes cliniques. Une perte de sang asymptomatique ne constitue pas une indication générale pour une transfusion. Toute transfusion doit être évitée avant une greffe de cellules souches allogéniques afin de prévenir toute allo-immunisation.

Co. : ▶ Chap. 9.8

Th. : **Transfusion de concentré de globules rouges : Procédure**

1. *Conditions préalables à une transfusion*
- Une indication clairement établie
- Les spécifications des critères de commande : sang requis sur place ou stocké à la banque de sang, urgence, statut CMV du patient/donneur, unités irradiées
- Étiquetage approprié des prélèvements sanguins destinés aux examens de compatibilité sérologique, prévient toute confusion à la récupération (la cause la plus commune d'incompatibilité transfusionnelle ABO)

2. *Dossier du patient*/consentement éclairé (signature)

3. *Inspection du produit sanguin et des documents associés*
- Maintenir constamment et à tout prix la chaîne du froid
- Comparer les données du patient avec celles du produit sanguin
- Vérifier la période de validité de l'épreuve de compatibilité sérologique/des anticorps irréguliers (vérifier les documents y relatifs)
- Vérifier la date d'expiration, l'intégrité de la poche, les signes visibles d'hémolyse
- vérifier le statut anti-CMV
- Réchauffer le produit sanguin avant la transfusion s'avère nécessaire pour toute vitesse de transfusion > 50 ml/min, pour les receveurs présentant une augmentation du taux d'agglutinines froides et pour les transfusions massives. Un appareil de réchauffement du sang peut être nécessaire

ATTN : Les produits sanguins filtrés/irradiés doivent être clairement étiquetés par le fabricant.

4. *Contrôle d'identification ABO (contrôle ultime) :* contrôle obligatoire du groupe ABO du receveur directement au chevet à l'hôpital/dans la salle, pratiqué par ou sous la surveillance immédiate du médecin responsable de la transfusion sanguine. Les résultats doivent être consignés par écrit. Le contrôle du produit sanguin au chevet du patient n'est pas obligatoire (il peut être effectué à des fins de comparaison).

5. *Utilisation d'équipement de transfusion muni de filtres* (taille des pores 170–230 µm) :
- Dans certains cas rares (par ex., défaut d'irrigation pulmonaire consécutif à des transfusions massives), des filtres à micropores (taille des pores 40 µm) sont nécessaires
- Administration par voies séparées, aucun autre additif requis
- Une fois ouverte, la poche de produit sanguin doit être utilisée sous 6 h ; après transfusion, la poche de sang doit être conservée dans un endroit frais pendant 24 h à des fins médico-légales
- *La mise en place de la transfusion doit être surveillée par un médecin :* assurer une surveillance adéquate du patient avant, pendant et après la transfusion (pression sanguine, réactions allergiques, etc.)
- *La vitesse de transfusion* est normalement située entre 250–500 ml/h, à l'exception : des patients atteints d'affections cardiovasculaires ou pulmonaires → risque de surcharge volumétrique → assurer une surveillance encore plus rapprochée et une perfusion plus lente

6. *Évaluation des effets de la transfusion – règle générale :* augmentation du taux d'hémoglobines par 1,0–2,0 g/dl ou augmentation de l'hématocrite par 3–5 % par poche de concentré de globules rouges transfusée.

7. *Références du lot*

8. *Observation post-transfusionnelle :* être attentif aux possibles complications consécutives à la transfusion (diminution du taux d'hémoglobine de cause inconnue, purpura post-transfusionnel, ictère, etc.).

Concentré de plaquettes (CP)

Déf. : Suspension de plaquettes déleucocytée dans du plasma humain et/ou dans une solution additive.

Méth. :

Préparation

- Concentrés de plaquettes obtenues par aphérèse à partir d'un unique donneur ou provenant de la réunion (pool) des couches leucocyto-plaquettaires (buffy coats) de 4–6 donneurs différents
- Nombre de plaquettes dans les deux types de préparation : 2–4 $\times$ 10^{11} par unité, dans un volume de plasma maximum de 300 ml, le nombre de leucocytes est $< 1 \times 10^6$ par unité

Conservation

- Peut être conservé jusqu'à cinq jours à une température de 22 ± 2° C sous agitation constante (*ATTN :* ne pas réfrigérer)
- Toutefois, l'absence d'agitation pendant plusieurs heures (par ex., durant le transport) n'entraîne qu'une diminution négligeable de la qualité

Phys. :

Compatibilité ABO

Les plaquettes doivent normalement être administrées en tant que transfusion ABO-compatible. Toutefois, les transfusions ABO-incompatibles ne peuvent pas toujours être évitées :

- Les transfusions de plaquettes avec incompatibilité mineure donnent de bons résultats et ne comportent aucun ou peu d'effets indésirables. Elles peuvent toutefois provoquer une hémolyse, qui peut, en de rares cas, être grave. Généralement, un adulte peut tolérer jusqu'à 500 ml de plasma d'incompatibilité mineure.
- Les transfusions avec incompatibilité majeure sont moins efficaces de 40 % environ (les plaquettes expriment les antigènes ABO). Cependant cette perte n'a en général pas de retentissement clinique.

Compatibilité du Rh

En raison du faible contenu d'hématies dans un concentré de plaquettes préparé d'après méthode appropriée, une immunisation Rh après une transfusion sanguine incompatible (Rh(D)-positif sanguin et Rh(D)-négatif receveur) est improbable. Toutefois, par précaution, les patientes Rh(D)-négatif âgées de moins de 45 ans doivent recevoir, de manière prophylactique, de l'anti-D par voie intraveineuse (dose : 100 µg).

Ind. :

Utilisation thérapeutique

Lors de signes évidents d'hémorragie (par ex., saignement pétéchial, saignement des muqueuses, épistaxis) ou lors d'hémorragie en cas de thrombopénie ou de dysfonctionnement plaquettaire avéré

Utilisation prophylactique

Le taux de plaquettes à être administré comme traitement prophylactique ainsi que la limite du taux à être utilisé n'ont pas été encore évalués.

Les critères :

- en règle générale : une numération plaquettaire comprise entre 10 000 et 20 000/µl constitue un risque accru d'hémorragie et une indication pour une transfusion ;
- les troubles concomitants, en particulier la fièvre, l'infection, la splénomégalie, etc., augmentent le risque d'hémorragie même en présence d'une numération plaquettaire plus élevée ;
- un dysfonctionnement plaquettaire ou une infiltration leucémique des parois vasculaires chez les patients atteints de leucémie aiguë constituent un risque accru d'hémorragie malgré une numération plaquettaire considérablement plus élevée (> 30 000/µl) ;

- selon les services, un seuil moins élevé (5 000–10 000 plaquettes/µl) est fixé pour l'administration prophylactique de plaquettes chez les patients atteints de thrombopénie prolongée sans symptômes concomitants (fièvre, splénomégalie, etc.) ; l'indication d'une transfusion plaquettaire doit être décidée au cas par cas, prenant en considération tous les aspects cliniques et l'augmentation potentielle des risques d'hémorragie ;
- Pour les procédures invasives (mise en place d'un cathéter veineux, ponction, etc.), une numération plaquettaire plus élevée est préférable (40 000–60 000/µ1).

Ci. : Contre-indications relatives à une transfusion plaquettaire (utilisation au cas par cas à prendre en compte) :

- Allergie aux protéines plasmatiques humaines
- Purpura post-transfusionnel (PPT)
- Purpura thrombopénique idiopathique (PTI ; ▶ Chap. 6.3.1)
- Thrombopénie induite par l'héparine de type II (TIH ; ▶ Chap. 6.3.2)
- Purpura thrombotique thrombocytopénique (syndrome de Moschcowitz , PTT ; ▶ Chap. 6.3.3)

Toute transfusion doit être évitée avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique afin de prévenir toute allo-immunisation.

Co. : ▶ Chap. 9.8

Th. :

Transfusion de concentré de plaquettes : Procédure

1. *Dossier du patient*/consentement éclairé (signature)

2. *Inspection du produit sanguin et des documents y relatifs*
- Comparer les données trouvées sur le produit sanguin avec les documents (aucune épreuve de compatibilité sérologique requise), la date d'expiration
- Intégrité de la poche, phénomène « d'aggrégat » des plaquettes visible
- Contrôle prétransfusionnel ultime du receveur pas obligatoire
- vérifier le statut anti-CMV

3. *Utilisation d'équipement de transfusion muni de filtres* (taille des pores 170–230 µm)
- La mise en place de la transfusion doit être faite sous surveillance médicale
- Après transfusion, les poches de sang doivent être conservées au frais pour 24 h à des fins médico-légales

4. *Références du lot*

5. *Résultats de la transfusion*
- Mesurer la numération plaquettaire post-transfusionnelle (numération après 1 h, après 24 h).
- Règle générale : la numération plaquettaire augmente de 25 000/µl à chaque concentré de plaquettes administré.

Les patients réfractaires aux transfusions de plaquettes

Définition

Aucune augmentation dans la numération après un minimum de 2 transfusions plaquettaires effectuées correctement.

Causes probables

- *Non immunologiques :* hémorragie, fièvre, infection, CIVD, splénomégalie, antibiotiques.
- *Anticorps HLA :* présents chez les patients multitransfusés et les femmes multipares. L'immunisation primaire dépend du degré de contamination leucocytaire des produits sanguins → une

déleucocytation adéquate (moins de 1×10^6) empêche l'immunisation HLA primaire. Toutefois, en cas d'immunisation antérieure, la présence de plaquettes incompatibles est suffisante pour provoquer une réponse immunitaire secondaire.
- *Anticorps anti-plaquettes :* les anticorps anti-plaquettes spécifiques à l'antigène (glycoprotéines) surviennent rarement seuls mais coexistent avec les anticorps HLA.
- *Autres :* iso-agglutinines ABO, anticorps médicamenteux.

Approche des patients réfractaires
- Exclure les causes non immunologiques.
- Dépistage d'anticorps HLA → si positif : utiliser des plaquettes HLA compatibles.
- Possible épreuve de compatibilité croisée des plaquettes (effectués dans certains laboratoires spécialisés).
- Possible dépistage des anticorps plaquettaires.

Méth. : **Méthodes**

Déleucocytation des produits sanguins labiles

Filtration en ligne au cours de la préparation (réduction des leucocytes à moins de 1×10^6 par unité sanguine).

Avantages de la déleucocytation
- Prévention de la sensibilisation aux antigènes histocompatibles (allo-immunisation).
- La filtration en ligne des produits est équivalente à des produits CMV-négatifs → adaptée aux receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique (chez les receveurs de greffe de cellules souches qui sont anti-CMV-négatifs, il est recommandé d'utiliser des produits sanguins anti-CMV-négatifs).
- Faible taux de réaction transfusionnelle fébrile non hémolytique (FNHTR ; réaction transfusionnelle la plus commune, ▶ Chap. 9.8).

Irradiation des produits sanguins pour prévenir une GVH (réaction du greffon contre l'hôte)

Technique
Irradiation gamma, dose recommandée : 30 Gy.

Indications
Prévention de GVH post-transfusionnelle (▶ Chap. 9.8) en rapport avec :
- greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique.
- Chimiothérapie à dose élevée avec ou sans irradiation totale du corps en cas de leucémie, lymphomes malins et tumeurs solides.
- Chimiothérapie en cas de maladie de Hodgkin, lymphome malin non hodgkinien et leucémie aiguë.
- Déficit immunitaire grave (héréditaire ou acquis).
- Transfusion avant de prélever des cellules souches autologues du sang périphérique.
- Transfusion intra-utérine, nourrisson prématuré.
- Transfusion entre parents proches.
- Aplasie médullaire.

Désavantages
Dans certains cas rares, les irradiations endommagent les composants cellulaires des concentrés de globules rouges : perte de potassium, formation de radicaux libres → diminution de la durée de conservation des globules rouges (selon les spécifications du fabricant). Jusqu'à présent il n'y a aucune preuve concrète des atteintes cellulaires survenant au cours d'une irradiation plaquettaire. L'importance d'une irradiation du plasma frais congelé (PFC) dans la prévention des réactions de GVH est discutable (mise en évidence de cellules prolifératives exceptionnelles).

Prévention de la transmission du CMV par les produits sanguins labiles

Indications (groupes à risque)

- Receveur de greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Receveur d'une greffe d'organe
- Patients immunodéprimés, patients anti-CMV-négatifs contaminés par le VIH
- Nourrissons prématurés, fœtus (transfusion intra-utérine)
- Femmes enceintes anti-CMV-négatives

Recommandation

Généralement, les produits sanguins labiles déleucocytés et les produits sanguins anti-CMV-négatifs sont tous deux utilisés dans la prévention d'une infection CMV (selon les indications). Il est toutefois fortement recommandé d'utiliser des produits sanguins anti-CMV-négatifs pour les « receveurs anti-CMV-négatifs des greffes de cellules souches anti-CMV-négatives » et pour les « receveurs de transfusion intra-utérine ».

ATTN : Suivre la législation nationale relative aux transfusions concernant les références du lot et la gestion qualité des produits sanguins.

Réf. :

1. American Association of Blood Banks, Association Bulletins #97/2 and #02-4
2. BCSH (British Committee for Standards in Hematology). Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003;122:10–23
3. Goodnough LT, Brecher ME, Kantner MH et al. Transfusion medicine. N Engl J Med 1999;340:438–47, 525–33
4. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. Lancet 2007;370:415–26
5. Stroncek DF, Rebulla P. Platelet transfusions. Lancet 2007;370:427–38
6. Triulzi DJ. Blood Transfusion Therapy: A Physician's Handbook, 7th edn. AABB Bookstore, 2002
7. Wandt H, Ehninger G, Gallmeier WM. New strategies for prophylactic platelet transfusion in patients with hematologic diseases. The Oncologist 2001;6:446–50

Web. :

1.	http://www.aabb.org/	American Association of Blood Banks
2.	http://www.bbts.org.uk/	British Blood Transfusion Society
3.	http://www.ohsu.edu/pathology/transman/index.html	Transfusion Manual
4.	http://www.who.int/bloodsafety/en/	Site de l'OMS sur une utilisation sans danger des produits sanguins

4.9.2 Produits sanguins stables

A. Leo, E. Leo, H. Bertz

Déf. : *Remplacement spécifique de composants du sang particuliers, en fonction des besoins du patient (« hémothérapie ciblée ») :*

- Produits sanguins cellulaires : concentré de globules rouges, concentré de plaquettes.
- Produits sanguins acellulaires : plasma frais congelé (PFC), facteurs de coagulation, immunoglobulines, albumine humaine.
- Transfusion de globules blancs : procédure de traitement expérimentale (▶ Chap. 5.4).

Tous les produits sanguins humains sont :

- classés comme traitement à usage humain, et leur préparation, leur distribution et leur utilisation sont protégées par la législation pharmaceutique et la législation sur la transfusion.
- Obtenus uniquement sur ordonnance.
- Tenus d'indiquer le numéro de série sur l'étiquette (incluant l'albumine et les facteurs de coagulation recombinants).

Plasma frais congelé (PFC)

Déf. : Plasma frais congelé sécurisé par quarantaine ou viro-atténué, issu du sang global ou obtenu par aphérèse et stabilisé par citrate.

Méth. :

Préparation et conservation

Après collection, le plasma frais issu du sang global d'un unique donneur est congelé à une température minimale de –30 °C. Durée de conservation 1–2 ans. Prêt à être utilisé après une période minimale de 4 mois de quarantaine, au cours de laquelle le donneur passe de nouveaux examens pour dépister les anti-HIV1/2, anti-HCV, génomes HCV et antigènes HB. Facteur de coagulation et activité inhibitrice 0,6–1,4 E/ml. Type particulier : pool de plasma viro-atténué (par ex., méthode solvant-détergent).

Ind. :

Indications

Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT ; ▶ Chap. 6.3.3) traité par plasmaphérèse

Indications empiriques (non soutenues par des études cliniques)

- Troubles hémostatiques complexes (par ex., hémorragie provoquée par une atteinte parenchymateuse hépatique).
- Coagulopathie de consommation ou de dilution en cas de perte de sang considérable.
- Carence en facteur V et en facteur XI (concentrés de facteur unique non disponibles).
- Exsanguino-transfusion.

ATTN : Le plasma frais congelé ne doit pas être utilisé pour le remplacement du volume sanguin, le remplacement des protéines ou comme nutrition parentérale.

Ci. :

Contre-indication absolue

Les patients atteints d'incompatibilité plasmatique, en particulier en présence d'un déficit immunitaire en IgA

Contre-indications relatives

- Coagulopathie de consommation en cas de maladie sous-jacente non traitée.
- Hypervolémie.

Co. : ▶ Chap. 9.8

Th. : **Transfusion de plasma frais congelé : procédure**

1. *Conditions préalables à une transfusion* **:** une indication évidente

2. *Dossier du patient*/consentement éclairé (signature)

3. *Décongélation et vérification*
- Décongélation rapide à une température maximale de 37 °C
- Vérifier l'intégrité de la poche de produit sanguin
- Le plasma doit être limpide, sans précipité

4. *Transfusion* immédiatement après décongélation
- Mise en place sous surveillance médicale
- Utiliser un équipement de transfusion muni de filtres, administration rapide
- Après transfusion, stocker la poche dans un endroit frais pendant 24 h à des fins médico-légales

5. *Réponse du dosage/de la transfusion*
- Règle générale : facteur de coagulation augmenté par environ 1–2 % pour 1 ml PFC/kg → dose moyenne : 12–15 ml PFC/kg masse corporelle
- Chez les adultes, une administration initiale de 3–4 unités de PFC est nécessaire pour avoir un effet clinique (correspondant à 15–20 ml PFC/kg)
- Substitution du facteur V et XI : objectif 15–20 % du taux plasmatique normal ; prendre en compte la demi-vie biologique des facteurs de coagulation
- PTT : traitement immédiat par PFC, remplacement quotidien de 50 ml/kg de PFC (de préférence un pool de plasma ou un surnageant de cryoprécipité) par plasmaphérèse thérapeutique

6. *Références du lot*

Concentré de complexe de prothrombine (PPSB)

Déf. : Facteurs de coagulation du complexe de prothrombine (facteurs II, VII, IX et X), protéines C et S, plus héparine et ATIII

Méth. : ***Préparation***
Issu du plasma atténué en cryoprécipité par chromatographie à échange d'ions ; le concentré PPSB est standardisé pour le facteur IX.

Ind. : Carence en facteurs de coagulation énumérés ci-dessus (insuffisance hépatique, intoxication à la coumadine, etc.).

ATTN : N'avoir recours au PPSB que lorsque les autres mesures de traitement ont échoué (par ex., administration de vitamine K ou de PFC).

Ci. : ***Contre-indication absolue***
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD ; ▶ Chap. 6.5.5), sauf en cas de carence des facteurs de coagulation contenus dans le PPSB (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S)
- Thrombopénie induite par l'héparine de type II (TIH ; ▶ Chap. 6.3.2)

Th. : ***Dose***
Règle générale de la dose initiale : dose initiale (unité) = masse corporelle (kg) × augmentation désirée du facteur (%) ; la dose d'entretien est inférieure (par ex., la moitié de la dose initiale), en fonction de la demi-vie du facteur de coagulation et du taux d'activité minimal recherché

Co. : ▶ Chap. 9.8

ATTN : Le PPSB peut contenir de petites quantités résiduelles de facteurs de coagulation activés qui peuvent se révéler potentiellement thrombogènes. De ce fait, le PPSB ne devrait être administré que par des médecins spécialisés en hématologie.

Immunoglobulines

Déf. : Préparations enrichies en immunoglobulines pour injection intramusculaire ou intraveineuse. *ATTN :* La voie d'administration spécifique doit être strictement respectée → différentes prescriptions en raison des différentes méthodes d'application.

Méth. :

Préparation

- Les préparations d'immunoglobulines pour injection par voie intramusculaire contiennent un minimum de 90 % d'immunoglobulines avec une concentration protéique de 100–180 g/l.
- Les préparations d'immunoglobulines pour injection par voie intraveineuse contiennent 85 % IgG, 10 % IgA et 5 % IgM.
- Issues de pools de plasma d'un minimum de 1000 donneurs individuels → contenu équilibré d'anticorps.

Préparations

- Préparation d'immunoglobulines avec spectre complet des anticorps.
- Préparation traitée par la pepsine → perte des fonctions Fc médiées (par ex., l'interaction et l'opsonisation des récepteurs Fc).
- Préparations pour injection intramusculaire ou intraveineuse.
- Immunoglobulines hyperimmunes spécifiques de donneurs sélectionnés → concentration d'immunoglobulines spécifiques approximativement 10 fois plus élevée que dans les préparations normales, en raison d'un titre initial plus élevé (par ex., prophylaxie anti-D).

Ind. :

Indications d'administration des immunoglobulines

- Déficiences immunitaires primaires (agammaglobulinémie de Bruton, déficit immunitaire combiné sévère [SCID], syndrome de Wiskott-Aldrich, etc.).
- Hypogammaglobulinémie en cas de lymphomes malins, de LLC et de myélomes multiples.
- Nouveau-nés et nourrissons porteurs du VIH.
- Certaines maladies auto-immunes (PTI, syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Kawasaki, myasthenia gravis, purpura post-transfusionnel.

Il existe aussi de nombreuses autres indications controversées d'administration des immunoglobulines, par ex., infections chez l'enfant et chez l'adulte, sclérose en plaques, nourrisson prématuré né avant 32 semaines, lupus érythémateux, anémie hémolytique auto-immune, etc.

Ci. :

Contre-indication absolue

Carence en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA avérée

Contre-indications relatives

- Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson.
- Administration simultanée d'immunoglobulines et de vaccin vivant atténué (risque d'une diminution du développement d'anticorps actifs).

Th. :

Dosage

Le dosage varie en fonction de l'indication ; sous-dosage à éviter

Co. : ▶ Chap. 9.8

Albumine humaine (AH)

Déf. : Sérum albumine humaine

Méth. :

Préparation

- Obtenue d'un pool de plasma humain par précipitation à l'alcool (Cohn).
- Préparations disponibles : solution à 5 % et à 20 %.

Phys. :

Effets

- Expansion volémique : efficace pendant plusieurs heures.
- Augmentation de la pression osmotique.
- Fonction de transport.

Ind. : Perte massive de sang, hypoalbuminémie grave, plasmaphérèse thérapeutique. Utilisation de AH pour remplissage, si les préparations non protéinées (par ex., crystalloïdes) sont insuffisantes.

Ci. : Hypervolémie

Co. : ▶ Chap. 9.8

Réf. :

1. Farrugia A, Poulis P. Intravenous immunoglobulin: regulatory perspectives on use and supply. Transfus Med 2001;11:63–74
2. Hellstern P, Halbmayer WM, Köhler M et al. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications and risks. Thromb Res 1999;95:S3–6
3. Key NS. Coagulation factor concentrates. Lancet 2007;370:439–48
4. Staudinger T, Frass M, Rintelen C et al. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. Intensive CareMed 1999;25:1105–10

Web. :

1. http://www.med.unc.edu/isth International Society on Thrombosis and Haemostasis

4.10 Cryopréservation du sperme humain

C. Keck, H.P. Zahradnik

Déf. : Conservation prophylactique du sperme humain dans de l'azote liquide, ensuite stocké dans une banque de sperme, lorsque la stérilité est possible ou attendue. Une cryopréservation réussie permet l'utilisation ultérieure des spermatozoïdes au cours de tentatives d'insémination artificielle, dans le but de provoquer une grossesse.

Ind. : Le recours aux banques de sperme est indiqué :
- En présence de stérilité suite à une chimiothérapie ou à une radiothérapie.
- Pour assurer une réserve de spermatozoïdes avant de subir une vasectomie.
- Pour conserver du sperme d'un donneur à des fins d'insémination hétérologue.

AnaPath. : ***Fonction génitale des patients en oncologie***

Approximativement 40–70 % des patients souffrant d'une pathologie maligne manifestent une réduction des caractéristiques des éjaculats (par ex., volume, viabilité) même avant la chimiothérapie ou la radiothérapie. Jusqu'à présent, les raisons de ces altérations demeurent inconnues. Les proportions d'une réduction supplémentaire des fonctions testiculaires par chimiothérapie ou radiothérapie dépendent de plusieurs facteurs :
- Le stade de la maladie, la fonction génitale avant le traitement.
- la posologie et les types de médicaments chimiothérapeutiques.
- le type de radiothérapie (champs/fractionnement/dose unique ou totale des irradiations).
- La vulnérabilité individuelle du parenchyme testiculaire.

Méth. : ***Directives de conservation des spermatozoïdes***

Avant de débuter le traitement, il est impossible de prédire l'étendue exacte des troubles de la fertilité dont souffrira le patient.

De ce fait, *tous les patients masculins en âge de procréer* doivent être tenus informés de la possibilité de cryoconserver leurs spermatozoïdes avant de débuter un traitement antinéoplasique. Cet aspect est souvent négligé, en particulier avec les jeunes patients. Le patient doit être informé en détail des procédures et du coût associés à une cryopréservation ainsi que des options concernant l'utilisation ultérieure des spermatozoïdes cryoconservés ainsi que l'aspect médical, éthique et légal de cette procédure.

Procédure
- Après une période d'attente de 2–7 jours, le sperme est collecté par masturbation.
- Analyse de l'éjaculat pour en évaluer la qualité selon les directives de l'OMS (OMS 1992).
- Ajout d'une substance cryoprotectrice.
- Cryogénisation, conservation dans l'azote liquide à –196 °C.
- Si les conditions de conservation sont optimales, le sperme peut être conservé indéfiniment, sans que la qualité ne soit affectée.

Traitement des échantillons cryopréservés
- Les échantillons sont décongelés jusqu'à une température de 37 °C et purifiés (si nécessaire).
- Une grossesse initiée à partir de spermatozoïdes cryoconservés ne peut aboutir sans recours aux techniques de reproduction assistée.
- Le traitement doit se faire dans des centres spécialisés dans la manipulation de sperme cryoconservés.

Quelques techniques de reproduction assistée utilisées couramment

Prélèvement de sperme
- Prélèvement micro-épididymaire du sperme.
- Prélèvement testiculaire du sperme.
- Prélèvement percutané épididymal/testiculaire du sperme.

Quelques techniques de reproduction assistée utilisées couramment *(suite)*

Fécondation et insémination
- Insémination intra-utérine (IIU).
- Transfert intratubaire des gamètes.
- Insémination artificielle avec sperme de donneur (IAD).
- Injection intra-ovocytaire de spermatozoïdes (ICSI).
- Fécondation *in vitro* (FIV).

[a]Technique rarement utilisée, importance déclinante

Avant d'établir la technique optimale pour provoquer une grossesse pour un couple donné, il est important d'évaluer avec précision les fonctions reproductives de la partenaire. Les techniques couramment utilisées pour insérer les spermatozoïdes cryoconservés sont : IIU, FIV et ICSI.

Insémination intra-utérine (IIU)

Technique
- Stimulation ovarienne et induction de l'ovulation.
- Insertion transcervicale d'une fraction des spermatozoïdes sélectionnés dans l'utérus au moment de l'ovulation.

Avantages
- Technique la moins invasive.

Désavantages
- Faible taux de grossesse (approximativement 5–10 % par cycle de traitement) en comparaison avec les autres techniques

Fécondation *in vitro* (FIV)

Technique
- Stimulation ovarienne et induction de l'ovulation.
- Recueil ovocytaire échoguidé, par ponction folliculaire transvaginale.
- Incubation *in vitro* des ovocytes et des spermatozoïdes.
- Transfert intra-utérin transcervical d'un maximum de trois embryons aux stades de 2–8 cellules.

Avantages
- Taux de grossesse avec spermatozoïdes cryoconservés : 10–15 %.

Désavantages
- Taux de stress élevé pour la patiente.
- Coûts élevés (5–8 fois plus onéreuses qu'une IIU).

Injection intra-ovocytaire de spermatozoïde (ICSI)

Technique
- Stimulation ovarienne et induction de l'ovulation.
- Recueil ovocytaire échoguidé, par ponction folliculaire transvaginale.
- Injection microscopique d'un unique spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte.
- Transfert intra-utérin transcervical d'un maximum de trois embryons aux stades de 2–8 cellules.

Avantages

- Taux de grossesse avec spermatozoïdes cryoconservés : 20–30 %.

Désavantages

- Taux de stress élevé pour la patiente.
- Coûts élevés (10–15 fois plus onéreux qu'une IIU).

Conditions andrologiques minimales et taux approximatif de grossesses obtenues avec les techniques de reproduction assistée habituelles

	IIU	FIV	ICSI
Conditions			
Concentration de spermatozoïdes	> 5 × 10^6/ml	1–5 × 10^6/ml	1 × 10^6/ml
Motilité des spermatozoïdes	> 40 %	> 25 %	0–5 %
Morphologie des spermatozoïdes	> 20 %	> 15 %	0–5 %
Taux de grossesses (par cycle)			
Échantillon de spermatozoïdes frais	10–15 %	20–25 %	20–30 %
Échantillon de spermatozoïdes cryoconservés	5–10 %	10–15 %	20–30 %

IIU Insémination intra-utérine, FIV Fécondation *in vitro*, ICSI injection intra-ovocytaire de spermatozoïdes

Risque de malformations dues à la cryopréservation ?

- Jusqu'à présent, il n'existe aucune preuve soutenant la thèse d'un taux de malformation plus élevé chez les enfants des patients atteints d'une pathologie maligne que chez les autres enfants.
- Les techniques d'insémination ou de fécondation *in vitro* utilisant des spermatozoïdes frais ou cryoconservés n'ont aucune incidence significative sur le taux de malformation des enfants. Les données actuelles sur l'injection intra-ovocytaire de spermatozoïdes ne suggèrent aucun risque accru de malformation non plus. Toutefois, en raison des données disponibles limitées, aucune conclusion définitive ne peut être portée.

Perspectives

- *Prophylaxie de la stérilité par médicament :* stimulation ou inhibition des fonctions gonadiques avant la chimiothérapie ou la radiothérapie ; les effets protecteurs n'ont pas encore été établis par des études cliniques → n'est pas utilisé hors des études cliniques
- *Autogreffe :* Possibilité de prélèvement des tissus gonadiques avant toute mesure thérapeutique gonadotoxique, autogreffe du tissu cryoconservé après achèvement du traitement ; jusqu'à présent, on ne dispose uniquement que de données d'études précliniques

Réf. :

1 Anger JT, Gilbert BR, Goldstein M. Cryopreservation of sperm: indications, methods and results. J Urol 2003;170:1079–84
2. Crockin SL. Legal issues related to parenthood after cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2005;34:111–13
3. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. ASCO recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 2006;24:2917–31
4. Orwig KE, Schlatt S. Cryopreservation and transplantation of spermatogonia and testicular tissue for the preservation of male fertility. J Natl Cancer Inst Monogr 2005;34:51–6
5. Postovsky S, Lightman A, Aminpour D et al. Sperm cryopreservation in adolescents with newly diagnosed cancer. Med Pediatr Oncol 2003;40:355–9
6. Puschek E, Philip PA, Jeyendran RS. Male fertility preservation and cancer treatment. Cancer Treat Rev 2004;30:173–80
7. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered ? Lancet Oncol 2005;6:209–18

Web. :

1. http://www.givf.com/ Institut de génétique et de FIV
2. http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/sexuality/HealthProfessional/page6 NCI PDQ

4.11 Cryopréservation des ovocytes humains au stade pronucléaire

C. Keck, H.P. Zahradnik

Déf. : Conservation d'ovocytes au stade pronucléaire (stade 2-PN) fécondés *in vitro*, c'est-à-dire avant la fusion finale entre les informations génétiques contenues dans l'ovocyte et dans le spermatozoïde. Une cryopréservation réussie rend possible l'aboutissement de la fécondation et le transfert ultérieur de l'embryon dans l'utérus.

Ind. :

- Prophylaxie de la stérilité chez les patientes atteintes de cancer, en âge de procréer et qui n'ont pas encore le nombre d'enfants souhaités, avant de commencer la chimiothérapie ou la radiothérapie.
- Conservation du surplus d'ovocytes prélevés après stimulation ovarienne pour une fécondation *in vitro* (FIV) chez les couples stériles.

ATTN : Voir les lois nationales sur la législation entourant la conservation d'ovocytes et la fécondation *in vitro*.

PhysP. : ***Principes de cryopréservation d'ovocytes chez les patientes atteintes de cancer***

La chimiothérapie ou la radiothérapie administrée à une femme, en âge de procréer, atteinte de pathologie maligne (par ex., cancer du sein, maladie de Hodgkin ou lymphomes malins non hodgkiniens), peut provoquer une réduction prématurée des fonctions ovariennes accompagnée d'une ménopause prématurée et d'une perte de la capacité de reproduction.
Les effets délétères précis de la chimiothérapie ou de la radiothérapie sur la fertilité d'une personne ne peuvent être prédits, mais dépendent de plusieurs facteurs :

- Stade de la maladie.
- Posologie, type et combinaison de médicaments chimiothérapeutiques.
- Type et posologie de la radiothérapie.
- Vulnérabilité des tissues ovariens de la patiente.

Méth. : **Technique de conservation des ovocytes au stade pronucléaire**

Stimulation ovarienne

Avant toute fécondation *in vitro* il est nécessaire de pratiquer une stimulation ovarienne afin de récolter suffisamment d'ovocytes matures → administration de gonadotrophines (FSH, LH) pendant 10–20 jours avec un blocage hypophysaire simultané par les analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines ou les antagonistes de la GnRH.

- Augmentation de la concentration sérique d'estradiol → stimulation possible des cancers du sein positifs au récepteur.
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (chez approximativement 0,3 % des patientes) : hypertrophie ovarienne kystique, ascite, leucocytose, augmentation du taux de transaminases, déséquilibre électrolytique.

Prélèvement et cryopréservation des ovocytes au stade pronucléaire

- Induction de l'ovulation via une administration de HCG (gonadotrophine chorionique) ou de GnRH.
- Ponction folliculaire transvaginale et recueil ovocytaire échoguidés.
- Fécondation *in vitro* des ovocytes avec des spermatozoïdes du partenaire de la patiente.
- En cas de mauvaise qualité des spermatozoïdes, prendre en compte l'injection intra-ovocytaire de spermatozoïdes (ICSI).
- Confirmation d'une fécondation de l'ovocyte réussie par détection au microscope de 2 pronucléus ou plus approximativement 18 h après l'insémination *in vitro*.
- Ajout d'agent cryoprotecteur dans des récipients spéciaux (ampoule bouteille ou ampoule plastique).
- Cryogénisation, conservation dans de l'azote liquide à –196 °C.

Traitement des échantillons cryopréservés

- Observer le cycle de la femme afin de d'identifier le meilleur moment pour effectuer le transfert ; possibilité d'effectuer une faible stimulation ovarienne.
- Dégel graduel des échantillons et rinçage de l'agent cryoprotecteur.
- Incubation des échantillons dans des conditions bien définies et maintenues jusqu'au moment du transfert.
- Transfert intra-utérin transcervical d'un maximum de 3 embryons.
- Possible support lutéal par HCG ou progestérone.

Th. : ***Approche recommandée pour les patientes atteintes de cancer et en âge de procréer***

1. Informer la patiente sur les possibilités d'une cryopréservation d'ovocyte.
2. Souligner les désavantages d'une cryopréservation (retard du traitement antinéoplasique d'au moins 2–4 semaines).
3. Référer la patiente et son partenaire à un centre d'assistance médicale à la procréation pour plus de renseignements.

Résultats de la cryopréservation

Taux de réussite de la cryopréservation du surplus d'ovocytes après FIV ou ICSI

- Après cryogénisation et dégel, 70–80 % des ovocytes sont morphologiquement intacts.
- Taux de grossesse entre 10–20 % par cycle de traitement.
- La méthode de prélèvement des spermatozoïdes utilisée (éjaculat, épididyme ou testicule) pour féconder les ovocytes n'a aucune incidence sur le taux de grossesse.

Facteurs influençant le taux de grossesse après le transfert des ovocytes cryoconservés

- Âge de la patiente.
- Le nombre et la qualité des ovocytes transférés.
- La réceptivité endométriale.

Grossesse après transfert des ovocytes au stade pronucléaire cryoconservés

- Les grossesses survenues par FIV ou par ICSI du transfert d'embryons cryoconservés ou frais ne montrent aucune différence significative dans le taux de mortalité périnatale.
- Le taux de malformation chez les enfants issus de grossesses par embryons cryoconservés n'est pas significativement plus élevé que chez ceux issus des grossesses dites « normales » (1 % contre 3 %, respectivement).

Perspectives

- *Évaluation de la prophylaxie de stérilité* avec une nouvelle génération d'analogues de la GnRH ou d'antagonistes de la GnRH.
- *Amélioration des résultats de cryopréservation des ovocytes humains non fécondés :* ovocytes cryoconservés indépendamment du processus de fécondation et du partenaire actuel de la patiente.
- *Cryopréservation du tissu ovarien (autogreffe) :* au cours des expériences sur les animaux, le tissu ovarien cryoconservé a été greffé avec succès après radiothérapie gonadotoxique.
- *Culture d'ovocytes fécondés jusqu'au stade blastocyste* (c'est-à-dire, 5e/6e jours) → meilleure estimation des atteintes cellulaires causées par la conservation et sélection des embryons avant le transfert, améliorant ainsi le taux de grossesse.

Réf. :

1. Falcone T, Bedaiwy MA. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2005;17:21–6
2. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. ASCO recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 2006;24:2917–31

3. Patrizio P, Butts S, Caplan A. Ovarian tissue preservation and future fertility: emerging technologies and ethical considerations. J Natl Cancer Inst Monogr 2005;34:107–10
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. Fertil Steril 2004;82:933–8
5. Roberts JE, Oktay K. Fertility preservation: a comprehensive approach to the young woman with cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2005;34:57–9

Web. :

1. http://www.givf.com/ Institut de génétique et de FIV
2. http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/sexuality/HealthProfessional/page6 NCI PDQ

4.12 Troubles sexuels

U. Wetterauer, H. Henß

Déf. : Troubles de la sexualité chez la femme ou chez l'homme en rapport avec une pathologie maligne et/ou un traitement antinéoplasique, incluant perte de libido et d'excitabilité sexuelle (troubles de l'érection chez l'homme), troubles de la capacité orgasmique et insatisfaction sexuelle.

Ep. : Les troubles sexuels surviennent couramment chez les patients atteints d'un cancer. L'incidence dépend du genre, du type de pathologie maligne et du traitement. Dans les groupes suivants, plus de 50 % des patients sont affectés :

- Cancer du sein (en particulier après une mammectomie).
- Cancer des organes reproductifs de la femme (vagin/vulve/col de l'utérus/ovaire).
- Cancer des organes reproductifs de l'homme (cancer de la prostate/cancer des testicules ; en particulier après une orchidectomie, une prostatectomie).
- Après une intervention chirurgicale (par ex., du rétropéritoine), une chimiothérapie ou une radiothérapie provoquant une diminution de la fonction sexuelle.

Les études menées dans les services d'oncologie ont démontré que plus de 50 % des patients et des patientes veulent être informés des possibles effets secondaires de leur maladie ou de leur traitement sur leur sexualité.

Pg. :

Causes physiques

- Altération de l'état général en raison d'une maladie ou d'une fatigue correspondante.
- Atteinte anatomique/postopératoire des organes sexuels (mastectomie, vulvectomie, chirurgie pénienne, chirurgie rectale, prostatectomie).
- Douleurs postopératoires, douleurs associées à la tumeur.
- Cohabitation pénible (associée à la tumeur/en postopératoire/associée au traitement).
- Modifications fonctionnelles dues à la tumeur ou au traitement (par ex., sècheresse après radiothérapie).
- Effets secondaires des médicaments (analgésiques, opioïdes, antidépresseurs, inhibiteurs de la sérotonine, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, anti-estrogènes, anti-androgènes).
- Stérilité consécutive au traitement ou à la tumeur (après radiothérapie, hystérectomie).

Causes psychologiques

- Diagnostic de la tumeur.
- Sentiment de n'être pas attirant (par ex., après une mastectomie, ou patients avec une stomie).
- Troubles dépressifs associés à la tumeur ou au traitement.
- Crainte de panne sexuelle.
- Conflits générés par la maladie survenant au sein du couple.

Class. : Les troubles sexuels sont généralement classés en fonction des phases spécifiques d'interaction sexuelle (Masters et Johnson, 1996).

Trouble	Phase d'interaction sexuelle
Aversion sexuelle	Approche
Excitation sexuelle inadéquate	Stimulation
Trouble de l'érection, vaginisme, rapport sexuel douloureux (dyspareunie)	Coït
Trouble de l'orgasme, anéjaculation, éjaculation rétrograde (dans la vessie)	Orgasme
Dépression postorgasmique	Réaction postorgasmique

Dg. : En cas de troubles sexuels, il est essentiel d'avoir une approche psychosomatique et médicale combinée.
Il est particulièrement essentiel d'avoir une approche ouverte sur le sujet de la sexualité au cours des consultations, par ex., en demandant « Avez-vous noté des changements dans votre

vie sexuelle causés par votre maladie ? ». Ce genre d'approche permet au patient de rejeter le sujet (« non, pas du tout ») ou de l'approcher graduellement (« oui, mais c'est difficile pour moi d'en parler »).

Ligne de conduite : Des consultations psychologiques appropriées doivent être systématiquement proposées, même si certains patients ne le demandent pas ou ne veulent pas y avoir recours.

Antécédents, examen physique

- Symptômes cliniques, interrogatoire sur la sexualité avant le développement du cancer.
- Examen physique, incluant l'examen des parties génitales externes.

Examens de laboratoire

- taux d'estrogène/d'androgène/de gonadotrophine.

Dd. :

25 à 30 % des patients présentent des signes et des symptômes de troubles sexuels avant que le diagnostic de cancer ne soit posé, par ex., en relation avec :

- Diabète sucré.
- Hypertension.
- Anomalies vasculaires, artérioscléroses.
- Abus d'alcool/de nicotine.
- Troubles neurologiques, sclérose en plaques.

Th. :

Principes thérapeutiques

Les mesures thérapeutiques nécessaires doivent être élaborées au cas par cas. Le patient et si possible son/sa partenaire sexuelle devraient être impliqués dans le processus décisionnel.

Mesures thérapeutiques

- Soins psychologiques/psychothérapeutiques.
- Traitement local à base d'estrogène en cas de dyspareunie et en cas d'atrophie génitale chez la femme.
- Traitement substitutif systémique d'estrogène ou d'androgène après une ovariectomie ou une orchidectomie (▶ Chap. 3.3) *ATTN :* Il ne peut y avoir aucun traitement hormonal substitutif en cas de cancer du sein ou de la prostate.
- Traitement médicamenteux des troubles de l'érection à base d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, par ex., sildénafil, tadalafil, vardénafil.
- Injection d'alprostadil dans le corps caverneux du pénis (après prostatectomie radicale).
- Chirurgie plastique après mastectomie/orchidectomie.

Px. :

La prophylaxie des troubles sexuels est très importante et inclut :

- d'informer le patient en détail des risques de troubles sexuels avant de commencer le traitement
- si la stérilité est prévisible : d'envisager la conservation des spermatozoïdes/ovocytes (▶ Chaps. 4.10, 4.11).

Réf. :

1. Basson R, Schultz WW. Sexual sequelae of general medical disorders. Lancet 2007;369:409–24
2. Derogatis LR, Kourlesis SM. An approach to evaluation of sexual problems in the cancer patient. CA Cancer J Clin 1981;31:46–50
3. Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT et al. Sexual health recovery after prostatectomy, external radiation, or brachytherapy for early stage breast cancer. Curr Urol Rep 2994;5:212–19
4. Kornblith AB, Ligibel J. Psychosocial and sexual functioning of survivors of breast cancer. Semin Oncol 2003;30:799–913
5. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med 2000;342:1802–13
5. Wilmoth MC, Botchway P. Psychosexual implications of breast and gynecologic cancer. Cancer Invest 1999;17:631–6

Web. :

1.	http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062859.html	Cancernet
2.	http://cancernet.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/supportivecare	Cancernet
3.	http://www.cancerbackup.org.uk/info/sexuality.htm	CancerBACKUP

4.13 Physiothérapie et médecine sportive

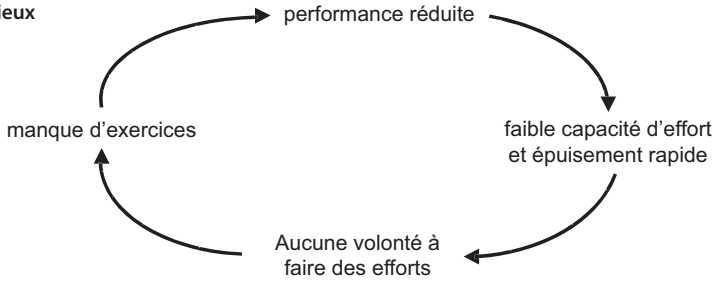
R. Schindler, S. Stobrawa, A. Schmid, U. Blattmann

Déf. : Traitement symptomatique des patients atteints d'un cancer, basé sur la physiothérapie et le sport.

Pg. : La fatigue et la réduction de performance sont des symptômes couramment rencontrés chez les patients atteints de tumeurs solides ou d'hémopathies malignes. Les mécanismes réduisant la performance sont :

- les effets propres de la maladie sous-jacente ;
- les effets associés au traitement (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, analgésiques, hypnotiques, etc.).
- la « protection » délibérée du patient, la perte de mobilité.
- les maladies concomitantes (diminution de la fonction pulmonaire, cardiomyopathie chronique, troubles neurologiques).

Cercle vicieux



Ind. : Une physiothérapie individuelle, un soutien par médecine sportive et un entraînement d'endurance peuvent contribuer à améliorer la performance et la qualité de vie.

- *Au cours de l'hospitalisation :* la physiothérapie comprend des techniques de respiration/de relaxation/d'exercices, en session individuelle ou en groupe.
- *Après avoir terminé le traitement :* par ex., après une chimiothérapie myéloablative et greffe ultérieure de moelle osseuse ou de cellules souches. Plusieurs études cliniques ont démontré une augmentation de 30 % de la performance chez les patients ayant subi une greffe, après 6 semaines d'entraînement quotidien sur tapis roulant, sous surveillance médicale.

Exercices physiques chez les patients nécessitant un suivi à long terme

- La nécessité de pratiquer des exercices physiques doit être spécifiée au patient.
- Certaines installations sportives offrent parfois des programmes de réhabilitation pour les personnes souffrant de cancer, par ex., après chimiothérapie et/ou résection d'une tumeur solide (sein, larynx, intestin). En plus d'améliorer des fonctions spécifiques qui ont été atteintes (mouvement du bras après une mastectomie radicale, gymnastiques respiratoires après une pneumonectomie, etc.), l'aspect social et intégratif du sport demeure d'une grande importance.
- À condition de n'avoir aucune contre-indication médicale ou orthopédique, les patients peuvent pratiquer plusieurs activités sportives. L'accent doit être mis principalement sur un entraînement d'endurance. Le choix du sport peut varier et être pratiqué plusieurs fois par semaine.

Ci. : *Dans certains cas particuliers, les exercices physiques peuvent être contre-indiqués ou avoir à subir un ajustement :*

- Carence nutritionnelle, infection aiguë et/ou fièvre, insuffisance cardiaque.
- Métastases du squelette.
- Thrombopénie grave, anémie ou leucopénie.

Th. : **Concept thérapeutique**

L'intensité adéquate des activités physiques peut contribuer à une rapide amélioration du bien-être physique et de la qualité de vie. Tout programme d'entraînement approprié doit tenir compte des changements dans la performance ainsi que de la situation individuelle de chaque patient (performance réduite après chimiothérapie, muscles affaiblis après alitement, mobilité réduite après chirurgie, etc.) tout en étant créatif et motivant.

Les points focaux d'un concept intégrant la physiothérapie et la médecine sportive sont :

- Techniques de respiration et de relaxation physiothérapeutique doublées d'exercices.
- Amélioration spécifique de la performance à travers un entraînement d'endurance sous surveillance médicale, par ex., marche en plein air, cyclisme ou entraînement ergométrique.

Le concept de thérapie individuelle de chaque patient nécessite une entente interdisciplinaire. La connaissance du diagnostic, de l'évolution de la maladie, de l'état général du patient, ainsi qu'un hémogramme sont essentiels à l'élaboration de la physiothérapie.

Éléments clés de la physiothérapie

Technique de respiration

- Prophylaxie et traitement de la pneumonie.
- Amélioration de la respiration et de l'expectoration des sécrétions : active ou passive.
- Entraînement respiratoire.
- Exercices respiratoires pour promouvoir la conscience du corps et la relaxation (avec pour objectif un contrôle actif de la douleur).

Techniques de relaxation

Le but est de promouvoir un état psychophysique de relaxation et le contrôle de la douleur.

- Des techniques passives comme le massage, la chaleur, les bains, les techniques de mouvements passifs, etc.
- Perception positive du corps en se concentrant sur le corps et en le visualisant → opportunité de ressentir le corps sous un jour positif ; utiliser des techniques de relaxation progressive, par ex., techniques de Jacobsen, Feldenkrais, Schaarschuch-Haase.

Exercices

- Entraînement à la mobilité : amélioration de la mobilité et de la flexibilité des articulations actives, prophylaxie des accidents thromboemboliques, prévention des escarres de décubitus.
- Exercices d'endurance et cardiovasculaires : stimulation cardiovasculaire en fonction de la condition physique du patient, à partir de plusieurs positions de départ avec ou sans matériel spécialisé, par ex., pédalier, vélo d'exercice, simulateur de route, cross-trainer, tapis roulant.
- « Entraînement musculaire » : maintien et amélioration de la force physique du patient par un entraînement actif, éventuellement en utilisant du matériel spécialisé.

Traitement en groupe

En plus des entraînements individuels, les patients peuvent bénéficier de physiothérapie en groupe. S'entraîner en groupe contribue à créer des liens sociaux au sein de l'hôpital, à renforcer le sentiment d'appartenance du patient et à augmenter sa motivation.

Critères requis pour préparer un programme d'entraînement d'endurance individuel

Durée de l'entraînement

- Les performances physiques ne s'améliorent qu'en faisant travailler les principaux groupes musculaires de façon rythmée et persistante (20–30 minutes).
- Il est recommandé que les exercices soient pratiqués par intervalles : des exercices d'intensité moyenne à élevée pendant 1–3 min, suivis de repos jusqu'à récupération complète. Cette méthode

convient aussi aux patients plus faibles, incapables d'effectuer des efforts physiques sur une longue durée au début de leur programme d'entraînement.

Intensité de l'entraînement

- Afin d'améliorer la performance, l'intensité de l'effort physique doit dépasser une certaine limite. L'intensité des programmes d'exercices de réhabilitation actifs et passifs inscrits dans le suivi du cancer est bien en-dessous de cette limite. Les activités spontanées quotidiennes nécessitent seulement 30–50 % de l'apport maximal en oxygène, ce qui est insuffisant pour améliorer la performance. Les traitements passifs, tels la balnéothérapie, le drainage lymphatique et les massages ne contribuent aucunement à l'amélioration de la performance.
- Ergométrie des vélos d'exercice ou des tapis roulant, sous forme d'épreuve indiciaire mesurant le rythme cardiaque, la concentration de lactates et le taux d'oxygène utilisé. Ces résultats peuvent être utilisés afin d'évaluer la performance physique et déterminer l'intensité appropriée de l'entraînement. En pratique, les entraînements à 60–70 % du niveau maximal de performance ou à 3 ± 0,5 mmol/l de concentration de lactates se sont avérés efficaces. Idéalement, les entraînements devraient tous être pratiqués sous contrôle de la fréquence du rythme cardiaque selon ces lignes de conduite. Les exercices doivent être stimulants pour les patients, et non épuisants.

Progression de l'entraînement

Afin d'améliorer continuellement la performance, le niveau d'entraînement doit être augmenté graduellement, par ex., des sessions d'entraînement plus longues ou des intervalles d'entraînement plus longs avec le même temps de repos et une plus grande intensité d'entraînement, en fonction de l'amélioration de la performance. La durée totale d'un entraînement ne doit pas dépasser une heure.

Fréquence d'entraînement

Plus les entraînements sont fréquents, plus l'amélioration de la performance sera prononcée et rapide. Des résultats probants peuvent être obtenus avec une fréquence d'entraînement minimale de 3 à 4 fois par semaine pour une durée approximative de 30–40 min.

Type d'entraînement

- Les préférences du patient doivent être prises en compte.
- Les entraînements utilisant un ergomètre (par ex., vélo d'exercice, tapis roulant, cross-trainer) ou la marche ou le cyclisme en plein air ont donné de bons résultats.
- Il faut éviter les sports actifs tels les jeux de ballons, les sports d'équipe ou les sports potentiellement traumatiques.

Réf. :

1. Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U et al. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. Cancer 1999;85:2273–7
2. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D et al. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment. J Clin Oncol 2005;23:3830–42
3. McTiernan A. Physical activity after cancer: physiologic outcomes. Cancer Invest 2004;22:68–81
4. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. J Clin Oncol 2006;24:3535–41
5. Stevinson C, Lawlor DA, Fox KR. Exercise interventions for cancer patients. Cancer Causes Control 2004;15:1035–56

Web. :

1. http://www.apta.org Am Physical Therapy Assoc

4.14 Principes des soins infirmiers en oncologie

S. Rüter, K. Heeskens, H. Henß

Déf. : Les patients cancéreux ont besoins de soins infirmiers de haut niveau. Le personnel infirmier doit être qualifié pour l'administration de perfusion et de traitement cytostatiques ainsi que dans les soins de support. De plus, les patients cancéreux ont besoin de soins psychologiques spécifiques, par ex., estimation correcte de leurs capacité à psychologiquement faire face à la situation, au moment du diagnostic ou dans les situations palliatives, et niveau de soutien approprié. Il est aussi nécessaire d'avoir une approche professionnelle en termes de proximité et de distance vis-à-vis du patient, ainsi que d'être capable de travailler au sein d'une équipe médicale polyvalente.

Les aspects importants des soins infirmiers en oncologie sont :
1. la pancytopénie
2. les troubles des muqueuses, en particulier la mucite
3. les nausées et vomissements
4. la constipation et la diarrhée
5. la douleur
6. la dyspnée
7. les soins palliatifs/accompagnement des patients en phase terminale

1. Patients atteints de pancytopénie

Déf. : Neutropénie induite par la chimio- ou la radiothérapie (leucocytes < 1000/µl ou polynucléaires < 500/µl), thrombopénie (< 100 000/µl) et anémie (Hb < 10g/dl).

1a. Neutropénie

Px. : Objectif : réduire les facteurs de risque d'une infection
- Désinfection régulière des mains (personnel et visiteurs), désinfection des appareils médicaux (tels les stéthoscopes, etc.), désinfection quotidienne des surfaces.
- Chambres avec salle de bain attenante.
- Changer la literie tous les 3 jours.
- Prévenir les infections exogènes (éviter les visites de personnes malades, prévenir toute contamination par *Aspergillus* liée aux bâtiments en construction, etc.).
- Limiter les procédures invasives (par ex., injections).
- Baigner soigneusement le patient et l'habiller proprement tous les jours.
- Hygiène intime après chaque selle.
- Changer régulièrement les pansements si une sonde intraveineuse à demeure a été posée chez le patient.
- Hygiène buccale minutieuse (voir à section 2).
- « Aliment à faible teneur en germes », c'est-à-dire uniquement des aliments bouillis ou emballés, pas de salade ni de fruits frais, pas de fromage avec moisissures ni de fromage à tartiner, jeter toute boisson restée ouverte plus de 24 heures.

Dg. : Objectif : Détection précoce des infections.
- Évaluation régulière des signes vitaux (au moins une fois par jour, éviter de prendre la température rectale).
- Vérification régulière de la peau (plis cutanés) et des muqueuses pour tout signe d'infection.

1b. Thrombopénie

Px. : Objectif : prévention et dépistage d'hémorragie interne/externe.
- Éviter tout rasage humide.

- Couper les ongles avec précaution.
- Éviter les suppositoires.
- Éviter tout effort physique inutile.
- Être prudent en appliquant des compresses froides autour des mollets ou en utilisant des glaçons.
- Utilisation de brosse à dents souple.
- Soin des narines deux fois par jour, moucher en douceur uniquement.
- Vérifier la présence d'hématurie et de sang dans les selles.
- Examiner la peau au minimum deux fois par jour pour déceler tout saignement pétéchial (sur tout le corps).
- En cas de vision atteinte/d'étourdissement : prendre en compte la possibilité d'hémorragie cérébrale.

Th. : ***Hémorragie nasale/épistaxis (fréquent)***

- Le patient doit être mis en position assise avec les jambes en position déclive (diminue la pression sanguine dans les vaisseaux du nez).
- Appliquer de la glace à l'arrière du cou (vasoconstriction des muqueuses).
- Comprimer les vaisseaux sanguins en serrant fermement la partie souple des narines entre le pouce et l'index.
- Appliquer de la crème contenant de l'adrénaline si nécessaire (stimulation additionnelle de la vasoconstriction).
- Si le saignement persiste : tamponnage (spécialiste ORL).
- Transfusion de plaquettes si nécessaire (observer toute réaction allergique).

1c. Anémie

Sy. : Fatigue, performance réduite, dyspnée, palpitations, tachycardie.

Th. : Les patients doivent être soigneusement suivis et informés. Le niveau d'activité physique doit refléter l'état général du patient. Les transfusions de concentrés de globules rouges doivent être rigoureusement suivies (réaction allergique). Si indiqué, traitement par érythropoïétine/darbépoétine (▶ Chap. 4.3).

2. Patients présentant des lésions des muqueuses

Pg. :

1. Toxicité directe de la chimio- et/ou radiothérapie
2. GVH après greffe allogénique de moelle osseuse
3. Mauvais état général du patient en phase terminale

Les lésions des muqueuses les plus courantes – mucite/œsophagite – se manifestent chez approximativement 40 % des patients après 5–7 jours de chimiothérapie.

Px. : Bonne hygiène bucco-dentaire, désinfection locale en utilisant une infusion de sauge fraîche au moins trois fois par jour, abstention de nicotine et d'alcool.

Class. : **Classification des mucites buccales (OMS)**

Grade	Définition
0	Muqueuse buccale humide et de couleur rose, pas d'anomalies, pas de douleur
1	Rougeur (érythème), gonflement, irritation modérée
2	Érythème, ulcères douloureux de la muqueuse, le patient peut recevoir une alimentation solide
3	Érythème étendu, ulcères, le patient ne peut recevoir qu'une alimentation liquide
4	Alimentation par voie orale impossible, le patient ne peut pas avaler

Th. : Soigner les patients présentant une mucite/œsophagite

- Documentation précise de la progression de la maladie et des mesures prises.
- Les soins doivent constamment être ajustés en fonction du stade de la maladie.
- *Grade 0–4 :* Rincer abondamment la bouche avec un désinfectant, voir à « prophylaxie ».
- *À partir du grade 1 :* enlever les films et les croûtes (environnement propice à la prolifération de microbes), effectuer des frottis afin de dépister toute survenue de candidose buccale et d'herpès.
- *À partir du grade 2 :* traitement de l'ulcération. Traitement topique par polyvidone iodée appliquée avec un coton-tige ; en présence de mucite avancée ou de patients ayant des difficultés à ouvrir la bouche : rincer abondamment la bouche avec une solution 1/10 (infusion de sauge dans de l'eau distillée) au moins 4 fois par jour.
- *Gestion de la douleur :*
  - Application d'anesthésiques locaux, 15 minutes avant chaque repas ou traitement des lésions ; aussi anesthésique sous forme de pastille et cubes de glaçon (à sucer).
  - À partir du grade 2, des analgésiques systémiques peuvent être indiqués (par ex., piritramide au pousse-seringue).
- *Alimentation :* maintenir l'alimentation par voie orale aussi longtemps que possible en tenant compte des requêtes du patient (possiblement des aliments en purée), éviter les irritants (aliments épicés), considérer l'alimentation parentérale.
- *Infection à herpès :* informer le médecin immédiatement, appliquer de l'acyclovir en crème sur les lèvres, effectuer un frottis ; en cas de neutropénie : acyclovir par voie i.v.
- *Prophylaxie des infections fongiques :* après avoir complété l'hygiène buccale, bain de bouche avec 1 pipette de suspension d'amphotéricine B quatre fois par jour, pendant 1 minute, avant que le patient ne l'avale.

3. Patients avec nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements surviennent couramment chez les patients cancéreux et ont un effet négatif sur la qualité de vie.

Pg. :

- Traitement cytostatique et/ou radiothérapeutique.
- Nausées et vomissements liés à la tumeur (par ex., tumeurs du SNC ou gastro-intestinales).

Le personnel soignant doit avoir une bonne connaissance du potentiel émétisant des médicaments cytostatiques (▶ Chap. 4.1). Il est très important que chaque patient soit tenu informé, en détail, sur la chimiothérapie, les effets indésirables ainsi que les mesures antiémétiques prévues.

Th. : Principes de soins :

- Permettre aux patients alités de pouvoir se tenir droit (autant que possible).
- Veiller à garder la chambre à une température confortable.
- Éviter les bruits.
- Enlever les prothèses dentaires.
- Offrir un bain de bouche, rafraîchir les mains et le visage et veiller à la tranquillité et au silence dans l'environnement du patient après que celui-ci ait vomit.
- Gestion de la douleur (nausée et vomissement → seuil de la douleur ↓).
- Veiller à ce que les antiémétiques soient administrés au bon moment avant les repas.
- Transmettre une sensation de calme et de patience, calmer le patient, rester à son chevet, ne pas laisser le patient gérer la situation seul.

4. Patients avec constipation et diarrhée

Déf. : Constipation : < 3 selles par semaine.
Diarrhée : > 3 selles par jour.
Ces deux symptômes indiquent un trouble de la fonction intestinale et surviennent couramment chez les patients cancéreux.

Constipation

Pg. :

- Obstruction mécanique (compression de la tumeur).
- Provoquée par un traitement cytostatique (vinca-alcaloïdes, AraC à haute dose).
- D'origine médicamenteuse : par ex., opiacés ou antidépresseurs.
- Influences psychologiques : dépression, manque d'intimité.
- Douleur autour de la région anale, par ex., fissures ou hémorroïdes.
- Immobilité.
- Déshydratation.

Th. :

- Recueillir les informations concernant les selles du patient.
- Examiner les causes sous-jacentes (avec la collaboration du médecin).
- Augmenter l'apport en liquide.
- Administration de laxatifs comme prescrit.
- Encourager la mobilité (physiothérapie).
- Administrer simultanément des laxatifs légers, par ex., lactulose 1–3 fois par jour (prophylaxie d'iléus) au cours de traitements à base de vinca-alcaloïdes.

Diarrhée

Pg. :

- Diarrhée induite par chimiothérapie.
- Infection bactérienne (en particulier en présence de neutropénie, colite à *Clostridium difficile*).
- D'origine médicamenteuse : antibiotiques, laxatifs, analgésiques (AINS).
- Induite par GVH (réaction de greffe contre hôte).
- Malabsorption, nervosité (stress).

Th. :

- Suivi rigoureux de la fréquence, du volume, de la consistance, de la couleur et de la présence de sang.
- Examens des selles effectués en laboratoire (micro-organismes, sang, etc.).
- Tenter d'équilibrer entrées et sorties.
- Veiller à garder une parfaite hygiène anale et à observer tout signe cutané (fissures, abcès, eczéma).
- Apport liquidien suffisant (voie orale et i.v.).
- Supplément nutritionnel et vitaminé.
- Encourager l'alimentation entérale.
- Traitement médicamenteux.
- Gestion locale de la douleur (anesthésiques en crème).

5. Patients avec douleur

Entre 50 et 80 % des patients cancéreux souffrent de douleurs au cours de leur maladie. De plus, comme certains facteurs psychologiques peuvent jouer un rôle important, prendre soin de ces patients peut s'avérer difficile. Les obligations les plus importantes :

- Documentation et suivi continus de la douleur (avec l'aide du patient, utilisant une échelle de douleur/échelle visuelle analogique).
- Administration précise des analgésiques.
- Le personnel soignant doit rassurer le patient quant au fait que sa douleur est prise au sérieux ; la confiance peut influencer de façon positive tout traitement de gestion de la douleur.
- Tranquillité, relaxation, temps de conversation et distraction, sont autant d'éléments qui peuvent aider à la gestion de la douleur.

Le personnel soignant doit avoir des connaissances de base en gestion de la douleur (▶ Chap. 4.5).

6. Patients avec dyspnée

Déf. : Souvent, la dyspnée est subjective et ne correspond pas aux résultats d'une évaluation objective (par ex., par gazométrie sanguine). L'estimation d'une dyspnée peut s'avérer difficile pour le personnel soignant et pour les médecins.

Sy. : Allant de l'inconfort respiratoire au cours d'activités physiques (dyspnée causée par un stress) à des difficultés respiratoires importantes au repos (orthopnée).

Th. :
- Surveiller la respiration (fréquence, profondeur, rythme de la respiration).
- Avoir une approche sensible et calme envers le patient et sa famille car l'anxiété peut souvent contribuer à la dyspnée.
- Aider le patient à trouver une position confortable.
- Administrer de l'oxygène.
- Traitement médicamenteux (par ex., transfusion sanguine en cas d'anémie, tranquillisants).
- Recourir à un physiothérapeute pour enseigner des techniques de respiration.

7. Patients en soins palliatifs/phase terminale

Une des plus grandes difficultés des soins oncologiques est de prendre soin et de soutenir les patients en phase terminale.
Il faut savoir supporter et gérer le fait d'être confronté à la fin de vie, la souffrance, la mort, la détresse et le désespoir (il est vital d'avoir des échanges entre les membres de l'équipe soignante).
De plus, malgré une pression croissante sur le lieu de travail, le personnel doit trouver le temps et la sérénité pour prendre soin et soutenir individuellement chaque patient ainsi que sa famille.
En phase terminale, les désirs et les besoins du mourant ont une priorité absolue.

Réf. :
1. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al. Updated clinical practice guidelines for prevention and treatment of mucositis. Cancer 2007;109:820–31
2. Stevenson J, Abernethy P A, Miller C, Currow DC. Managing comorbidities in patients at the end of life. BMJ 2004;329;909–12

Web. :

1.	http://www.ons.org	Oncology Nursing Society
2.	http://www.harcourt-international.com/journals/ejon/	European Journal of Oncology Nursing

4.15 Soins psycho-oncologiques

T. Gölz, B. Stein, A. Wünsch

Déf. : Le cancer modifie physiquement, psychologiquement et socialement la vie de ceux qui en sont atteints. Les patients sont autant accablés par la tumeur maligne que par le traitement tout au long de leur maladie. Le patient et les personnes qui lui sont chères doivent s'adapter à chaque étape de la maladie, comme le diagnostic, le début de la chimiothérapie, l'interruption de l'intervention thérapeutique, la sortie d'hôpital, la rechute ou le processus menant vers la mort. Les soins psycho-oncologiques peuvent aider les patients et leur famille à gérer les différentes sources de stress. Le traitement psycho-oncologique est particulièrement important pour les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques pouvant affecter leur capacité à affronter le cancer.

AnaPath. :

Stress psychologique

En fonction du stade de la maladie, chaque patient doit faire face aux bouleversements suivants :

- Menace latente et manifeste de mort.
- Baisse du fonctionnement et de la capacité sur les plans physique, psychologique et social.
- Perte de l'intégrité physique.
- Hospitalisation, séparation avec les proches et les contacts sociaux familiers.
- Changements professionnels et économiques.
- Douleur.
- Dépendance au système médical.

Réactions psychologiques

Le choc initial de recevoir un diagnostic de cancer est souvent suivi d'une phase d'instabilité émotionnelle, d'anxiété ou de dépression et parfois d'agressivité ou de déni total. Ces réactions forment partie du processus d'acceptation de la maladie. Toutefois, une acceptation inadéquate et ses conséquences peuvent provoquer une inadaptation et des troubles psychologiques temporaires ou permanents.

Au cours du processus d'acceptation, les réactions psychologiques suivantes peuvent survenir :

- Problèmes existentiels accompagnés d'anxiété, de dépression, d'agressivité, d'instabilité émotionnelle, d'irritabilité accrue ou de tendance suicidaire.
- Des difficultés concernant l' estime de soi et l'identité, telles qu'une baisse de l'estime de soi ou la perte de confiance en soi.
- Baisse des fonctions neuropsychologiques et cognitives, par ex., diminution de la concentration.
- Problèmes personnels et familiaux.
- Troubles sexuels (▶ Chap. 4.12).
- Faible adhésion aux recommandations et au traitement médical.
- Perte de l'aptitude au travail avec pour conséquences des problèmes financiers, une modification du statut social et un changement du rôle social.
- Diminution des relations sociales et des loisirs.

Plus de la moitié des patients en oncologie développent des symptômes psychologiques cliniques au cours de leur traitement, le plus souvent des signes d'anxiété ou de dépression. Le risque de suicide n'est généralement pas accru, mais ne doit pas être sous-estimé. Chez un tiers des patients, un traitement psychologique est indiqué.

Besoins en traitement psycho-oncologique

Ce besoin de soutien augmente dans les situations critiques liées à la maladie, telles que l'annonce du diagnostic et du pronostic, les périodes critiques associées à la maladie, la rechute, les

dysfonctionnements liés au traitement ou l'évolution vers un traitement palliatif. Lors de la planification et la mise en place d'un traitement psycho-oncologique, il est important de comprendre que les réactions psychologiques peuvent refléter un effort pour accepter la situation sans s'avérer être un trouble psychologique. Un traitement psycho-oncologique est nécessaire quand le patient demande de l'aide, qu'il développe un état de stress aigu, une dépression, des troubles de l'anxiété, qu'il n'adhère plus au traitement gênant ainsi la relation patient–médecin.

Les facteurs psychosociaux de risque d'inadaptation ou de troubles mentaux chez le patient cancéreux sont :

- Comorbidité psychosomatique ou psychiatrique.
- Statut émotionnel faible tel que la dépression ou l'agressivité.
- Tendance suicidaire, idées suicidaires ou antécédents de tentatives de suicide.
- Antécédents familiaux de maladie chronique.
- Perte récente (par ex., mort du partenaire, divorce).
- Antécédents de consommation ou de dépendance aux drogues.
- Refus ou non adhérence au traitement.
- Déni profond.
- Mauvaise gestion de la douleur.
- Manque de soutien social (isolement social, relations instables, crises familiales, etc.).
- Crise socio-économique, par ex., chômage, retraite anticipée.

Th. : Interventions psychologiques

Les soins psycho-oncologiques comprennent le soutien des patients mais aussi de leurs proches. Les interventions psycho-oncologiques sont axées sur la diminution des symptômes d'inadaptation et sur l'amélioration de la qualité de vie et ce malgré les problèmes physiques.

Thérapie individuelle

En règle générale, le traitement psycho-oncologique consiste en une approche souple et personnalisée, axée sur la situation de crise du moment. Les problèmes les plus importants dans ces situations sont généralement d'ordre émotionnel, par ex., anxiété, dépression et agressivité, souvent accompagnés de pensées obsessionnelles de mort, de crise identitaire ou d'estime de soi, et la non-adhérence au traitement. Il est important de faire appel à toutes les ressources disponibles afin d'aider au processus d'acceptation.

En cas de troubles psychiatriques prémorbides et de conflits biographiques, la priorité est de gérer la situation présente avant de traiter le trouble psychiatrique primaire.

Traitement/approche systémique : prendre en compte la famille et leurs proches

Le cancer n'affecte pas uniquement le patient ; celui-ci a un partenaire, des enfants, des parents et des amis (proches). Souvent, ils sont très affectés par le fait que la personne qu'ils aiment est gravement malade et ils doivent faire face à plusieurs autres facteurs qui ajoutent à leur douleur. Les proches peuvent éprouver une forte sympathie pour le patient et ressentir d'intenses sentiments d'espoir, de tristesse, d'impuissance, d'anxiété ou de désespoir face à une perte imminente. Ils doivent faire face au quotidien alors que le patient est à l'hôpital, peut-être aussi réorganiser les rôles sociaux et gérer les changements socioéconomiques. De ce fait, quelque 30 % des proches ont également besoin de soutien psychologique.

Souvent, le patient et leurs proches essaient de se cacher mutuellement leurs sentiments négatifs ; parler d'eux devient tabou et les patients ainsi que leurs proches peuvent se sentir isolés. Beaucoup d'adultes ne savent pas gérer les besoins des enfants dans ce type de situation. Des thérapies de couple et familiales soutiennent l'ensemble de la structure familiale. Les objectifs clés sont d'une part d'encourager une communication émotionnelle riche entre époux, entre membres de la famille ou amis et d'autre part de faire appel à toutes les ressources disponibles pour une gestion collective de la maladie. Une thérapie individuelle des proches peut s'avérer nécessaire en cas d'inadaptation grave. De plus, des interventions systémiques peuvent aussi être utiles à l'équipe thérapeutique, telles que le coaching ou la supervisision.

Psychothérapie de groupe ciblée

Les psychothérapie de groupe en psycho-oncologie ont pour but d'encourager la communication entre patients faisant face à une situation identique afin qu'ils partagent leur détresse émotionnelle minimisant ainsi leur isolement social ou le repli sur soi. Les expériences similaires sont partagées au sein du groupe et les patients peuvent bénéficier de l'expérience et des stratégies d'adaptation des autres. Il peut s'avérer utile d'introduire des sujets de discussion et de réflexion, par ex., faire face au diagnostic initial, aux rechutes ou aux effets indésirables associés à la maladie, conscience du corps et rapports interpersonnels.

Les techniques d'intervention psychologique

Le choix d'une technique d'intervention psychologique doit dépendre du problème et convenir à la personnalité et aux besoins spécifiques du patient et de son entourage proche. Les techniques axées sur le processus intrapsychologique du patient peuvent être combinées à d'autres techniques comportementales axées sur les symptômes.

Techniques de soutien

Comme pour tout traitement psychologique, il est nécessaire d'établir une alliance thérapeutique afin de soutenir le patient, fondée sur la capacité d'acceptation et d'appréciation du thérapeute. De ce fait, il est important de reconnaître que les stratégies d'acceptation les plus courantes telles que la répression, la régression ou la rationalisation sont des moyens d'adaptation à la situation. L'effet stabilisateur de l'alliance thérapeutique est renforcé par les techniques d'empathie envers le cadre de référence du patient, la reformulation et la verbalisation des émotions. Le patient est encouragé à se soulager en exprimant ses pensées et ses émotions négatives. De plus, les ressources intrapsychologiques et interpersonnelles sont ciblées. Les techniques de soutien sont couramment utilisées lors d'intervention de crise, après le choc initial et au cours des soins des patients en phase terminale.

Techniques axées sur les symptômes

Les techniques axées sur les symptômes ciblent le comportement, les pensées et les émotions et sont, de ce fait, plus structurées et directives. Cette approche est indiquée si le patient présente des signes d'anxiété, de dépression, d'insomnie, de pensées négatives, d'agitation, d'effets indésirables associés au traitement et de souffrance. Les techniques couramment utilisées incluent une gamme d'interventions cognitivo-comportementales, par ex., restructuration cognitive, ainsi que des techniques de relaxation, par ex., relaxation musculaire progressive, entraînement autogènique ou exercices de visualisation. Les interventions hypnothérapeutiques peuvent s'avérer utiles pour gérer la douleur et les nausées ainsi que pour activer les ressources. Il est recommandé d'avoir recours à des techniques psychoéducatives envers le patient dès les premiers stades du traitement en donnant des informations sur la maladie, les procédures de traitement et les effets indésirables. Un patient informé peut mieux faire face à l'anxiété et se conforme plus facilement au traitement médical.

Réf. :

1. Faller H, Bülzebruck H. Coping and survival in lung cancer: a 10-year follow-up- Am J Psychiatry 2002;159:2105–7
2. Fawzy FI, Fawzy NW. A structured psychoeducational intervention for cancer patients. Gen Hosp Psychiatry 1994;16:149–92
3. Fritzsche K, Stein B, Herzog T et al. Psychosocial care of oncological in-patients. An empirical study of psychiatric and psychosomatic consultation services. Onkologie 1998;21:150–5
4. Greer S, Moorey S, Baruch JD, Watson M, Robertson BM, Mason A, Rowden L, Law MG, Bliss JM. Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: a prospective randomised trial. Br Med J 1992;304:675–80
5. Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information need of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. Br J Cancer 2001;84:48–51
6. Kendall WS. Suicide and cancer: a gender-comparative study. Ann Oncol 2007;18:381–7

Web. :

1. http://www.dapo-ev.de German Association of Psychosocial-oncology
2. http://www.ipos-society.org/ International Psychooncology Society
3. www.psycho-oncology.net International Directory of Psycho-oncology Programs

4.16 Rééducation

G. Adam, C. Zeller

Déf. : La rééducation oncologique suppose non seulement le rétablissement des dysfonctions existantes, mais aussi la prévention de futurs troubles fonctionnels. La priorité absolue est l'amélioration de la qualité de vie avant la réinsertion professionnelle.

Les exigences de base pour bénéficier des avantages de la réhabilitation médicale :

- *Le potentiel de rééducation :* le potentiel de rééducation est établi quand le patient est mobilisé et qu'il est prêt à suivre un processus de rééducation efficace.
- *Le besoin de rééducation.*
- *Le désir de rééducation :* il est nécessaire que le patient soit motivé et qu'il soit mentalement et psychologiquement capable de participer activement au processus de rééducation.

Le pronostic de rééducation dépend des chances d'atteindre l'objectif fixé.

Accès à la rééducation

Il est nécessaire que le patient dispose de moyens financiers pour accéder aux services internes ou externes de rééducation , par ex., sous la forme d'une assurance multirisques.

Dg. :

Recommandations diagnostiques en rééducation oncologique

Il est nécessaire de compiler un dossier complet sur la tumeur (comprenant les traitements antécédents et le cours de la maladie) pour planifier et gérer efficacement la rééducation oncologique. La documentation nécessaire comprend :

- Le diagnostic primaire.
- La localisation et le stade de la tumeur (par ex., TNM, FIGO, Ann Arbor, FAB).
- Le traitement précédent (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, traitement symptomatique, autres).
- L'évolution du traitement et le statut de rémission.

Selon le concept de « santé fonctionnelle » de l'OMS, la Classification internationales du fonctionnement, du handicap et de la santé **(CIF)** mentionne les limitations concernant :

- le fonctionnement et les structures physiques, y compris le fonctionnement mental ;
- la participation dans chaque aspect de la vie quotidienne. La reconstitution complète de ces activités quotidiennes détermine l'objectif de la rééducation et du concept du traitement.

Diagnostic axé sur la fonction

Dysfonction somatique

- Baisse de la capacité et du degré de mobilité (ergométrie, fonction pulmonaire, méthode du zéro neutre etc.).
- Lymphœdème (mesure de la circonférence, etc.).
- Syndrome de fatigue.
- Douleur (qualité et quantité, par ex., échelle visuelle analogique).
- Dysfonctionnement alimentaire et digestif.

Troubles psychologiques

- Stress aigu.
- Faire face, degré d'information obtenue, adhésion.
- Qualité de vie, par ex., questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC.
- Relation sociale.

Diagnostic spécifique à l'indication

- Handicap lié à la maladie.

- Diagnostic de rechute et situations d'urgence par un personnel qualifié.
- Procédures diagnostiques additionnelles selon indication.
- Prise de conscience des éventuels effets psychologiques liés au diagnostic.

Évaluation sociale
- Impact sur la vie professionnelle et sur la réintégration.
- Impact sur la vie quotidienne et sur les besoins en soins thérapeutiques.
- Bilan social une fois la rééducation terminée, tenant compte du diagnostic, du pronostic, des progrès effectués et des résultats de la rééducation.

Th. : Objectifs et concepts thérapeutiques de la rééducation oncologique

En plus des conséquences du cancer et des effets à long terme de l'intervention thérapeutique, les handicaps et les maladies précédentes doivent aussi être pris en compte pour établir un concept thérapeutique. L'approche thérapeutique individuelle avec mesures thérapeutiques et informations complémentaires (par ex., entretiens, séminaires) vise trois objectifs :
- Stabilisation somatique, par ex., traitement physique et médicamenteux.
- Évolution cognitive et émotionnelle, faire face à la maladie et réorientation.
- Mobilisation des ressources qui favorisent une amélioration personnelle de la santé, incluant indépendance et responsabilité personnelle, initiative et participation au processus de maintien de la santé et de guérison.

Médecins
- Planification du traitement, suivi et documentation.
- Traitement médicamenteux : gestion de la douleur, chimiothérapie adjuvante et palliative, immunothérapie, cytokines, produits sanguins.
- Continuité thérapeutique en accord avec les institutions de santé principales et associées.
- Conseil, information, prévention tertiaire.

Intervention psychologique (▶ Chap. 4.15)
- Soutien pour faire face à la maladie.
- Thérapie individuelle et de groupe offrant des conseils à propos de la perte de l'intégrité physique, du dysfonctionnement sexuel, de la peur d'une rechute, des problèmes de couple.
- Techniques de relaxation.
- Encourager une vision positive de l'avenir, réorientation dans la vie quotidienne.
- Thérapie artistique, musicothérapie et ergothérapie complémentaires.

Physiothérapie
- Mobilisation, amélioration de la mobilité, exercices musculaires.
- Favoriser la force physique et l'endurance.
- Réduction de la douleur (cicatrices, polyneuropathie, symptômes musculosquelettiques, etc.).
- Drainage lymphatique, traitement du lymphœdème.
- Thérapie respiratoire.
- Programme d'entraînement en cas d'incontinence.

Orthophonie
- Traitement des troubles aphasiques moteurs ou neurogéniques induits par la maladie ou par le traitement.
- Rééducation de la voix chez les patients ayant subi une laryngectomie.

Soins infirmiers oncologiques
- Information et formation sur les prothèses et autres moyens de prise en charge de l'incontinence
- Stomathérapie, iléo-/colo-/urostomie, trachéostomie.
- Auto injection des médicaments, introduction à la gestion de la douleur par pompes à perfusion.
- Gestion de port-à-cath, de sondes entérales.

Traitement diététique

- Pour tout trouble alimentaire, traitement et conseils diététiques conformes aux recommandations officielles des Sociétés de nutrition.
- Adaptation au dysfonctionnement gastro-intestinal lié à la maladie ou au traitement, par ex., syndrome de postgastrectomie, syndrome de l'intestin grêle court.
- Compléments énergétiques.
- Chez les patients immunodéprimés, éviter les aliments pouvant causer une augmentation du risque d'infection.

Vie professionnelle

- Information par des conseillers d'orientation ou des services sociaux, assistance au retour à la vie professionnelle.
- Mesures de réhabilitation professionnelle.

Assistance sociale

- Conseil et soutien sur les questions sociales, légales et financières, questions sur les droits des handicapés graves, questions pratiques sur la vie quotidienne.
- Assistances pratiques.
- Soin à domicile.
- Prise de contact avec les services sociaux locaux (groupes d'entraide, soin d'intégration).

Information, formation, promotion de la santé

Entretiens et séminaires d'information, de motivation et de formation offerts en fonction des cas par une approche globale de la maladie, avec pour objectif :

- d'expliquer les principes de base du développement de la maladie ;
- d'inculquer le sentiment de responsabilité personnelle du patient ;
- d'amener le patient à participer activement au processus d'acceptation du cancer ;
- de valoriser les éléments sains et les réserves fonctionnelles existantes en terme d'« adaptation positive » en lieu de se focaliser exclusivement sur le processus de la maladie.

Accompagnement spirituel en milieu hospitalier

Accompagnement individuel et groupes de soutien spirituels non confessionnels.

Concepts de réhabilitation spécifiques à la pathologie

Chaque pathologie nécessite un concept thérapeutique structuré spécifique, par ex., pour les patients atteints de tumeurs gynécologiques, gastro-intestinales, urologiques, pulmonaires, de la tête et du cou ou de tumeurs malignes hématologiques, en particulier après une greffe.

Services de rééducation : exigences qualité

Besoins structurels

- *Personnel :* nombre suffisant de professionnels qualifiés ; soins médicaux spécialisés prodigués en fonction de la pathologie ; mise en place d'un système de consultation pour les autres spécialités
- *Locaux :* salle destinée aux thérapies de groupe et individuelles, équipées pour tout type de traitement physique et psychologique, thérapie artistique, ergothérapie, thérapie sociale, piscine couverte ; salles additionnelles utilisées pour les moments de détente, hors thérapie.
- *Matériel technique :* système de surveillance intensive avec contrôle ECG et dispositif centralisé d'amenée d'oxygène ; installations destinées au traitement prophylactique de maladies infectieuses par chambre protégée des patients immunodéprimés ; matériel de diagnostic d'urgence, contrôle de l'administration des médicaments, microbiologie.
- *Mise en réseau :* collaboration avec les autres centres de traitement des tumeurs, les hôpitaux spécialisés en oncologie.

Qualité du processus

Les stratégies et les concepts thérapeutiques sont établis selon la pathologie et en fonction des spécificités de la législation nationale. Ces recommandations ont pour but de valider le traitement, permettant ainsi d'atteindre l'objectif de la thérapie tout en garantissant la qualité des services. Un nombre minimal de processus de rééducation sont requis annuellement en fonction de la pathologie.

Assurance de la qualité

Les méthodes suivantes peuvent être utilisées pour évaluer et optimiser les concepts de rééducation oncologique et maintenir un niveau élevé de qualité :

- collaboration avec des instituts scientifiques spécialisés en rééducation afin d'encourager une évaluation de l'efficacité des soins en rééducation oncologique, incluant des études sur les effets indésirables à long terme ;
- utilisation d'instruments de mesure validés pour évaluer les effets somatiques et psychologiques ;
- programmes garantissant la qualité aux assurances pensions, par ex., rapport d'analyse de la qualité du processus effectué par des pairs ;
- homologation des centres de rééducation, par ex., les normes EFQM.

Réf. :

1. Cheville AL. Cancer rehabilitation. Semin Oncol 2005;32:219–24
2. World Health Organization (WHO) 2001. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). WHO Publication, Geneva

Web. :

1. http://www.emedicine.com/pmr/topic226.htm emedicine
2. http://www.northeastrehab.com/Programs/oncology.htm Northeast Rehab Health Network

5.1 Technologie des cellules souches hématopoïétiques (prélèvement, culture, purge)

B. Deschler, C.I. Müller, C. F. Waller, M. Engelhardt

Déf. : **Cellules souches**

Les cellules souches hématopoïétiques sont une petite population essentiellement dormante de cellules indifférenciées. Elles sont caractérisées par leur capacité d'auto-renouvellement par division cellulaire continue et de différentiation en cellules lymphoïdes, myéloïdes, érythroïdes ou mégacaryocytaires (▶ Chap. 1.3). Les cellules souches hématopoïétiques, provenant de sources autologues ou allogéniques, greffées après une radiothérapie (irradiation corporelle totale) et/ou une chimiothérapie à haute dose sont sujettes à une prolifération et à une différentiation intense chez le receveur. La nature précise des cellules à l'origine de la récupération fonctionnelle médullaire à court et à long termes après une greffe n'est pas claire, néanmoins, les cellules souches sont responsables du maintien d'une hématopoïèse continue.

Méth. : ***Mobilisation des cellules souches (« prélèvement des cellules souches »)***

Les cellules souches hématopoïétiques peuvent être prélevées par diverses techniques :

- Leucaphérèse → cellules souches du sang périphérique ;
- Aspiration de la moelle osseuse → cellules souches de la moelle osseuse ;
- Prélèvement de sang placentaire/du cordon ombilical → cellules souches issues du sang du cordon ombilical ;
- Cellules souches embryonnaires/mésenchymateuses.

Purge des cellules souches

Déf. : Suppression des cellules tumorales clonogéniques contaminant un greffon de cellules souches.

Phys. : La contamination des préparations de cellules souches autologues par des cellules tumorales peut limiter le potentiel curatif de la chimiothérapie à haute dose. La présence de cellules tumorales dans les greffons de cellules souches a été démontrée dans plusieurs pathologies par analyses cytologique, histologique, immunologique et moléculaire. Des études de marquage génétique ont montré la contribution des cellules tumorales transfusées à la survenue d'une rechute. Toutefois, les taux de rechute avec des greffons de cellules souches « purgées » ne sont pas diminués de façon significative en comparaison avec les greffons de cellules souches « non purgées ». La rechute « endogène », provoquée par une destruction insuffisante des cellules tumorales du patient, malgré une chimiothérapie à haute dose, semble plus plausible. L'utilisation des greffons de cellules souches « purgées » n'est pas recommandée en dehors des études cliniques.

Méth. : ***Sélection des cellules souches***

La déplétion des cellules tumorales dans le greffon peut être obtenue *in vivo* (c'est-à-dire par traitement du donneur) ou *ex vivo/in vitro* (c'est-à-dire par traitement du prélèvement des cellules recueillies).

« Sélection positive »

Sélection des cellules progénitrices hématopoïétiques saines en utilisant des marqueurs de surface, par ex. CD34 ou AC133.

NOTE : l'intérêt de cette méthode comporte des limites lorsque les cellules tumorales et les cellules souches expriment des marqueurs de surface identiques (par ex. CD34 des cellules leucémiques).

R. Mertelsmann et al., *Précis d'hématologie et d'oncologie*
© Springer-Verlag France, Paris 2011

« Sélection négative »

Élimination ciblée des cellules tumorales du greffon :

- Utilisation *in vitro* d'anticorps monoclonaux et de complément, d'immunotoxine, de particules magnétiques ou de cytostatiques (par ex. mafosfamide). *NOTE :* altération possible des deux types de cellules, hématopoïétiques saines et tumorales ;
- Techniques expérimentales : utilisation des oligonucléotides antisens ou d'inhibiteurs spécifiques de tyrosine kinase, induction de différentiation *in vitro* dans les cas de leucémies.

***« Expansion* ex vivo »**

Méthode de purification du greffon comportant l'expansion *in vitro* des cellules hématopoïétiques et l'inhibition des clones tumoraux. Dans la LMC, mais aussi dans les tumeurs solides et les myélomes multiples, il a été démontré que l'amplification de la croissance des cellules progénitrices saines, sous certaines conditions, entraîne une réduction significative du nombre de cellules tumorales.

Seuls les essais randomisés peuvent établir les méthodes les plus efficaces et l'intérêt clinique des cellules purgées pour des pathologies spécifiques.

Expansion des cellules souches

Déf. : Au cours d'études précliniques et cliniques, plusieurs tentatives de multiplication (expansion) des cellules souches provenant des cultures (*ex vivo*) ont été réalisées afin de développer de nouvelles options de traitements. Bien qu'il soit possible d'accroître le nombre de cellules, une expansion appropriée de cellules souches n'a pas encore été obtenue. Par ailleurs, les études cliniques n'ont pas démontré un avantage coût-bénéfice malgré l'obtention de déplétion en cellules tumorales.

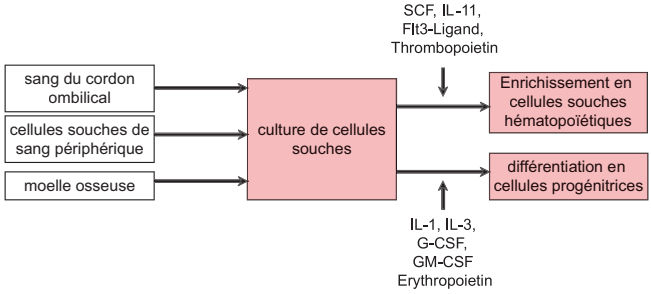
Objectifs possibles des cultures de cellules souches

Les applications potentielles suivantes sont en cours d'évaluation dans des études cliniques :

- Suppression des cellules tumorales contaminées des greffons de cellules souches autologues ;
- Transfert de gènes dans les cellules souches dans le but de corriger des déficits enzymatiques héréditaires ou pour l'analyse avec marqueurs génétiques ;
- Expansion des cellules souches et des cellules progénitrices partiellement différenciées, à partir d'un prélèvement unique, pour utilisations répétées au cours d'un protocole thérapeutique séquentiel ou pour une transplantation en tandem ;
- Expansion de cellules progénitrices « lineage-specific » (par ex. cellules progénitrices myéloïdes ou mégacaryocytaires) afin d'accélérer la reprise de l'hématopoïèse ou pour la différentiation en cellules dendritiques présentatrices d'antigènes ;
- Expansion de cellules souches et de cellules progénitrices issues de sang placentaire en vue du repeuplement cellulaire de la moelle osseuse d'un adulte ;
- Support cellulaire au cours des greffes allogéniques ;
- Dé-/redifférentiation en cellules d'organes différents (« plasticité des cellules souches »).

Méth. : ***Les conditions préalables***

- Laboratoire de préparation (équipé selon les normes nationales et internationales) assurant la production de cellules cultivées et transfectées selon des standards.
- Enregistrement centralisé des protocoles d'études concernant la thérapie génique.



Méthodes

- Culture en suspension employant des cellules souches non séparées ou bien des cellules $CD34^+$ (permet un volume de culture moindre).
- Ajout des facteurs de croissance recombinants. Plusieurs études sur différentes associations de cytokines sont en cours. Le facteur de cellule souche (SCF), le FLT3 ligand, la thrombopoïétine et IL-11 semblent faciliter la conservation et l'expansion des populations de cellules souches indifférenciées, tandis que IL-3, IL-1, G-CSF, GM-CSF et l'érythropoïétine favoriseraient l'expansion des cellules différenciées.
- Les cultures en suspension (de sang périphérique ou du cordon ombilical) ne nécessitent pas de sérum.
- La durée de la phase de culture reste un facteur limitant pour les cultures en suspension : l'intervalle de sécurité est d'environ 3–5 jours, tandis que les cultures en présence de stroma ont permis une reconstitution hématopoïétique même après 12–14 jours de culture.

Contrôle de qualité

- Bactériologie, virologie (EBV, CMV) ;
- Test de croissance en méthylcellulose pour la formation de colonies de lignées cellulaires (test CFU) ;
- Détermination du contenu en cellules progénitrices/« cellules souches », par ex., des cellules $CD34^+$ ou des sous-ensembles (par ex. cellules $CD34^+/CD38^-$) par analyse en cytométrie de flux.

NOTE : La détermination du phénotype des cellules souches n'est pas possible. Après culture, il n'y a pas de corrélation définie entre l'expression de l'antigène CD34 ou la fréquence de cellules formant des colonies (CFC) *in vitro,* les cellules initiatrices de culture à long terme (LTC-IC) et le nombre de cellules souches.

Conservation

Les cellules cultivées sont généralement utilisées immédiatement (sans stockage additionnel). La cryoconservation (N_2 liquide) est aussi efficace.

Transfusion de cellules souches

Après 3–5 jours de culture en suspension ou 12–14 jours de culture sur moelle osseuse, les cellules sont administrées sous forme de suspension unicellulaire filtrée, semblables aux cellules souches fraîches ou cryoconservées. Les cytokines sont enlevées par centrifugation et par lavage de la suspension cellulaire. Généralement, une prémédication par corticostéroïdes et antihistaminiques est ajoutée.

1. Oakley EJ, Vant Zant G. Unraveling the complex regulation of stem cells: implications for aging and cancer. Leukemia 2007;21:612–21
2. Papayannapoulou T. Current mechanistic scenarios in hematopoietic stem/progenitor cell mobilization. Blood 2004;103:1580–5
3. Rocha V, Labopin M, Sanz G et al. Transplants of umbilical cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. N Engl J Med 2004;351:2276–85
4. Sauvageau G, Iscove NN, Humphries RK. In vitro and in vivo expansion of hematopoietic stem cells. Oncogene 2004;23:7223–32
5. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P et al. Therapeutic relevance of $CD34^+$ cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. J Clin Oncol 2000;18:1360–77
6. Sorrentino BP. Clinical strategies for expansion of haematopoietic stem cells. Nat Rev Immunol2004;4:878–88
7. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. Science2000;287:1442–6

1.	http://stemcells.alphamedpress.org/	Cellules souches
2.	http://www.marrow.org/	National Marrow Donor Program
3.	http://www.bmtinfonet.org/	BMT InfoNet
4.	http://stemcells.nih.gov/index.asp	NIH Stem Cell Info
5.	http://stemcell.princeton.edu	Base de données sur les cellules souches

5.2 Greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques

C.I. Müller, C.F. Waller, M. Lübbert, M. Engelhardt

Déf. : Traitement hématologique ayant pour objectif l'accélération de la reconstitution de la moelle osseuse et du sang par l'utilisation de cellules souches hématopoïétiques autologues de sang périphérique (PBSC) après une chimiothérapie intensive (myéloablative) et/ou une radiothérapie (irradiation corporelle totale, ICT).

Ép. : En 2004, 22 216 greffes autologues ont été pratiquées en Europe (EBMT).

Phys. :

Contexte

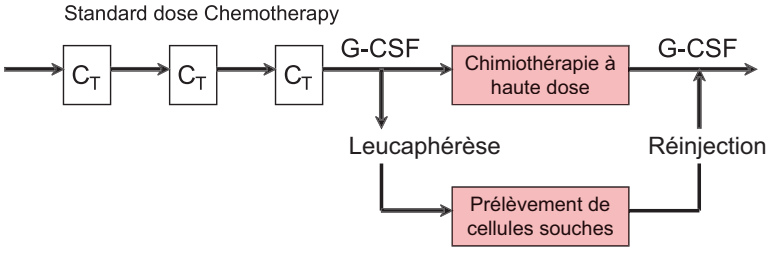
L'intensité de la chimiothérapie conventionnelle est limitée, en particulier à cause de l'hématotoxicité (myélosuppression) avec neutropénie et thrombopénie. Les traitements myéloablatifs à haute dose nécessitent des greffes de cellules souches hématopoïétiques provenant du patient (greffe autologue) ou d'un donneur (greffe allogénique, ▶ Chap. 5.3).

- Lors des premières études, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) étaient prélevées de la moelle osseuse par aspiration.
- À présent, les CSH sont principalement recueillies par séparation des cellules du sang (leucaphérèse) après stimulation par des facteurs de croissance hématopoïétique (FCH) et mobilisation dans le sang périphérique. Les cellules sont cryoconservées et retransfusées après chimiothérapie à haute dose (greffe de cellules souches de sang périphérique, CSP).

Chez le donneur sain (aucune stimulation par des facteurs de croissance hématopoïétiques, c'est-à-dire état d'équilibre), les CSH sont peu nombreuses et localisées principalement dans la moelle osseuse. Elles ne circulent pas dans le sang périphérique s'il n'y a pas eu mobilisation préalable.

- Le nombre de PBSC circulantes augmente durant la phase de reconstitution hématopoïétique après une chimiothérapie conventionnelle.
- L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (par ex., le facteur de croissance granulocytaire, G-CSF) après une chimiothérapie conventionnelle provoque un enrichissement sanguin en CSH ; c'est la méthode standard pour la mobilisation et la collecte des CSP.
- Un prélèvement d'un nombre suffisant de cellules souches est la condition préalable avant une chimiothérapie à haute dose associée à une greffe de cellules souches.

Greffe de cellules souches périphériques après une chimiothérapie à haute dose



Cellules souches hématopoïétiques ou cellules progénitrices

- Identification des cellules hématopoïétiques progénitrices par détection de l'expression de l'antigène CD34 (1–4 % des cellules mononucléées dans la moelle osseuse ou dans le sang stimulé par G-CSF sont CD-34 positifs ; toutefois des données récentes ont démontré l'existence de cellules souches hématopoïétiques CD34-négatives, caractérisées par un phénotype + CD133, Thy-1, Oct-4, c-kit/CD117, SP).
- Plus de 90 % de ces cellules sont des « cellules progénitrices engagées » qui ont perdu la capacité de se renouveler. Seules les cellules souches pluripotentes ont cette caractéristique et peuvent reconstituer le système hématopoïétique (▶ Chap. 1.3).

- Chez la souris, il faut 100 cellules hautement purifiées pour obtenir un nombre suffisant de cellules souches pluripotentes permettant une reconstitution hématopoïétique complète. Chez l'homme, après chimiothérapie myéloablative (conditionnement), un total de $2–4 \times 10^6$ cellules CD34-positives/kg de poids corporel (PC) est considéré suffisant. Une reconstitution optimale de toutes les lignées cellulaires est obtenue par administration de $\geq 4 \times 10^6$ cellules CD34-positives/kg de PC.

Mobilisation des PBSC autologues

Les patients candidats à une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe de cellules souches de sang périphérique doivent initialement être traités par chimiothérapie conventionnelle afin d'obtenir un maximum de réponse clinique et, en même temps, une mobilisation et un prélèvement précoces de CSP. La myélosuppression produite par la chimiothérapie mobilisatrice de CSP doit idéalement être très courte (sans altérer le compartiment des cellules souches) et doit avoir un maximum d'effet sur la pathologie sous-jacente :

- Pour l'instant, il n'existe pas de protocole de mobilisation optimal qui pourrait être utilisé pour l'ensemble des patients cancéreux. Généralement, le cyclophosphamide est utilisée afin de faciliter la mobilisation des CSP, par ex., dans le protocole VCP-E (étoposide [VP16]), cyclophosphamide, cisplatine et épirubicine ▶ Protocole 13.1.1) suivi par l'administration de G-CSF humain recombinant.
- L'administration de rh G-CSF multiplie par 10 le nombre de cellules progénitrices multipotentes circulantes. Une mobilisation maximum de CSP est obtenue conjointement à une augmentation des polynucléaires neutrophiles après que le nadir leucocytaire ait été atteint.

Méth. : ***Leucaphérèse***

Les CSP sont recueillies en ambulatoire lorsque le taux de leucocytes (GB) est > 5000–10 000/µl et que les cellules $CD34^+$ sont > 10–20/µl, en utilisant un séparateur de cellules standard (« leucaphérèse »). La procédure est bien supportée. Une rééquilibration hydro-électrolytique concomitante peut être réalisée.

- Chez les patients n'ayant pas été traités au préalable par chimio- ou radiothérapie, un nombre suffisant de CSP peut généralement être recueilli par 1–2 leucaphérèses.
- Pour des raisons de contrôle de qualité, il est important de déterminer le volume, la formule sanguine, le pourcentage de cellules CD34-positives, la viabilité et la stérilité de chaque prélèvement de cellules souches d'aphérèse.
- Après leucaphérèse, les CSP peuvent subir un traitement supplémentaire (par ex., sélection de cellules CD34-positives ou -négatives ▶ Chap. 5.1) ou être directement conservées dans de l'azote liquide (à −196 °C). Les cellules cryoconservées peuvent être mises en réserve pendant plusieurs années avant d'être greffées.
- Les procédures de traitement et la mise en réserve des prélèvements de cellules sont réalisées selon les BPF (bonnes pratiques de fabrication, Directives de BPF de l'UE) conformément à la législation nationale.

Ind. : Des études randomisées ont démontré qu'une chimiothérapie à haute dose donnait de meilleurs résultats dans le traitement des lymphomes hodgkinien et non hodgkinien de haut grade (et indolents) qu'une chimiothérapie à dose standard. L'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) a publié les recommandations suivantes pour la greffe autologue de cellules souches :

- Chez certains groupes de patients présentant un lymphomes non hodgkinien (LMNH) de haut grade, une maladie de Hodgkin, un myélome multiple, des rechutes chimiosensibles de tumeur des cellules germinales, la chimiothérapie à haute dose avec greffe autologue est efficace et peut être considérée comme un standard thérapeutique.
- Pour les tumeurs solides (par ex. sarcome, cancer du sein ou cancer de l'ovaire), la chimiothérapie à haute dose doit être utilisée uniquement au cours d'études cliniques.
- L'efficacité potentielle de la chimiothérapie avec greffe de cellules souches a été démontrée dans d'autres tumeurs malignes. Cependant, des études cliniques randomisées doivent être réalisées pour établir les avantages cliniques par rapport au traitement standard concernant ces différentes pathologies.

Recommandations pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues chez l'adulte (EMBT, European Group for Blood and Marrow Transplantation)

Pathologie		Stade de la maladie	Degré de recommandation
Leucémies	LAM	1re à 3e RC, risque standard	Essais seulement
		Rechute	Non recommandé
	LAM/SMD secondaires	–	Non recommandé
	LAL	1re ou 2e RC	Non recommandé
	LMC	Phase chronique	Non recommandé
		Accélération, crise blastique	Non recommandé
Maladies lymphoprolifératives	LMNH	Lymphoblastique (haut risque)	Recommandé
		Haut grade : 2e RC, RP, rechute	Recommandé
		Faible grade : ≥ 1re RC, rechute	Essais seulement
	LLC	–	Essais seulement
	Myélome multiple	Stade I	Essais seulement
		Stades II–III	Recommandé
	Maladie de Hodgkin	1re RC	Essais seulement
		≥ 2e RC, RP	Recommandé
Tumeurs solides	Tumeurs des cellules germinales	Rechute chimiosensible	Recommandé
		Réfractaire	Non recommandé
	Sarcomes	Rechute chimiosensible/haut risque	Essais seulement
	Cancer du sein	Adjuvant, haut risque	Essais seulement
		Métastatique	Non recommandé
	Cancer de l'ovaire	Maladie résiduelle minime	Essais seulement
		Réfractaire	Non recommandé
Maladies auto-immunes ou autres	Sclérodermie		Essais seulement
	LED		Essais seulement
	Amyloïdose		Essais seulement

LAM leucémie aiguë myéloblastique, *SMD* syndrome myélodysplasique, *LAL* leucémie aiguë lymphoblastique, *LMC* leucémie myéloïde chronique, *LLC* leucémie lymphoïde chronique, *LMNH* lymphome malin non hodgkinien, *LED* lupus érythémateux disséminé, *RC* rémission complète, *RP* rémission partielle

Co. : La mortalité associée à la greffe de cellules souches est de l'ordre de 1–5 %, dépendant des facteurs de comorbidité et de l'âge du patient. En général, les patients quittent l'hôpital environ 2–3 semaines après une greffe autologue de CSP.

Complications aiguës

- *Aplasie médullaire :* la chimiothérapie à haute dose induit une aplasie médullaire, qui régresse environ 10 (polynucléaires) à 14 jours (plaquettes) après une greffe autologue de CSP. Des infections et des hémorragies peuvent survenir pendant cette période et la plupart des patients nécessitent des antibiotiques et des produits sanguins pendant 4–8 jours. Les infections fongiques sont rares. Une infection virale peut se manifester, due à une réactivation (HSV, VVZ, rarement CMV).
- *Toxicité gastro-intestinale :* mucite oropharyngée, gastroentérite.
- *Toxicité pulmonaire :* avec l'utilisation de certains cytostatiques (par ex. busulfan, cyclophosphamide, thiotépa, BCNU), modifications inflammatoires (fibrose, hémorragie alvéolaire, infection), œdème pulmonaire, atteinte pulmonaire et « syndrome de détresse respiratoire aiguë » (SDRA).
- *Cardiotoxicité :* atteinte cardiaque provoquée par les cytostatiques, par ex., cyclophosphamide (insuffisance cardiaque, nécrose myocardique transmurale hémorragique), anthracyclines (cardiotoxicité aiguë et chronique) ; les complications cardiaques peuvent être augmentées en cas de radiothérapie ou de traitement par anthracyclines antérieurs.
- *Dysfonctionnement rénal :* insuffisance rénale parfois aiguë, provoquée par les cytostatiques, une antibiothérapie avec aminoglycosides, une hydratation insuffisante pendant le traitement, une lyse tumorale, ou des variations de la pression artérielle ; l'insuffisance rénale est généralement réversible.
- *Dysfonctionnement hépatique :* outre l'élévation des enzymes hépatiques, de courte durée et entièrement réversible, quelques rares cas de maladie veino-occlusive du foie (MVO).

Effets secondaires à long terme et recommandations pour le suivi

- *Tumeurs malignes secondaires :* en particulier après une chimiothérapie à haute dose avec des agents alkylants et après une irradiation corporelle totale (ICT) ; la probabilité de survenue de tumeurs malignes secondaires après 15 ans est de l'ordre de 6 % au maximum dans les protocoles de conditionnement sans ICT et de l'ordre de 20 % au maximum avec ICT.
- *Déficit immunitaire :* surveillance des infections (CMV, VVZ, pneumonie à *Pneumocystis carinii*).
- *Vaccinations :* pneumocoque, grippe, tétanos, diphtérie.
- *Dysfonctionnement endocrinien :* surveillance de la fonction thyroïdienne, des ovaires, des testicules, de l'ostéoporose.

Th. : ***Protocoles thérapeutiques : mobilisation***

« VCP(E) » ▶ Protocole 13.1.1			
Étoposide phosphate	500 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, perfusion d'1 h
Cyclophosphamide	1350 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, perfusion d'1 h
Cisplatine	50 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, perfusion d'1 h
Épirubicine	50 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, injection en bolus
Avant leucaphérèse : G-CSF 5 µg/kg/j par voie s.c., à partir du jour 5.			

« VIP(E) » ▶ Protocole 13.1.2			
Étoposide phosphate	500 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, perfusion d'1 h
Ifosfamide	4000 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, perfusion de 18 h
Cisplatine	50 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, perfusion d'1 h
Épirubicine	50 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, injection en bolus
Avant leucaphérèse : G-CSF 5 µg/kg/j par voie s.c., à partir du jour 5.			

« IEV » ▶ Protocol 13.1.6 < 60 ans (> 60 ans)			
Étoposide phosphate	150 (120) mg/m²/j	i.v.	Jour 1–3, perfusion d'1 h
Ifosfamide	2500 (1900) mg/m²/j	i.v.	Jour 1–3, perfusion de 18 h
Épirubicine	100 (75) mg/m²/j	i.v.	Jour 1, perfusion d'1 h
Avant leucaphérèse : G-CSF 5 µg/kg/j par voie s.c., à partir du jour 5.			

« Cyclophosphamide Mob-1d » ▶ Protocole 13.1.4			
Cyclophosphamide	4000 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, perfusion d'1 h
Avant leucaphérèse : G-CSF 5 µg/kg/j par voie s.c., à partir du jour 5.			

Protocoles thérapeutiques : thérapie à haute dose (conditionnement)

ATTENTION : Les protocoles de thérapie à haute dose ne doivent être réalisés que dans des centres de transplantation équipés selon les directives nationales et internationales.

« BEAM » ▶ Protocole 14.1			
BCNU	300 mg/m²/j	i.v.	Jour –7, perfusion d'1 h
Cytarabine	2 × 200 mg/m²/j	i.v.	Jour –6 à –3, perfusion d'1 h
Étoposide phosphate	2 × 100 mg/m²/j	i.v.	Jour –5 à –3, bolus de 15 minutes
Melphalan	140 mg/m²/j	i.v.	Jour –2, perfusion de 30 min
Jour 0, greffe de cellules souches			

« Melphalan » ▶ Protocole 14.2			
Melphalan	100 mg/m²	i.v.	Jour –2, perfusion d'1 h (ou 100 mg/j en i.v., jour –3 et jour –2)
Jour 0, greffe de cellules souches			

« VIC » ▶ Protocole 14.6			
Étoposide phosphate	500 mg/m²/j	i.v.	Jour –4 à –2, perfusion d'1 h
Ifosfamide	4000 mg/m²/j	i.v.	Jour –4 à –2, perfusion de 18 h
Carboplatine	AUC6	i.v.	Jour –4 à –2, perfusion de 18 h
Jour 0, greffe de cellules souches			

« BuCy » (autologue) ▶ Protocole 14.4			
Busulfan	4 mg/kg/j	i.v.	jour –7 à –4
Cyclophosphamide	60 mg/kg/j	i.v.	Jour –3 à –2, perfusion d'1 h
Jour 0, greffe de cellules souches			

Les perspectives

Concernant l'autogreffe de CSP, des progrès sont attendus dans les domaines suivants :

- Greffe séquentielle (par ex. myélome multiple) ;

- Utilisation de nouveaux facteurs de croissance hématopoïétiques pour stimuler la récupération des plaquettes et des neutrophiles afin de réduire davantage la durée de la phase cytopénique après chimiothérapie ;
- Amélioration de la prise en charge des effets secondaires du traitement d'induction ;
- Production de cellules immunocompétentes pour le traitement d'une maladie résiduelle minimale ;
- Protocoles de mobilisation et de haute dose de chimiothérapie ;
- « Ingénierie du greffon », manipulation du greffon de cellules souches (élimination des cellules tumorales, expansion *ex vivo* des cellules souches, des cellules dendritiques, etc.).

Réf. :

1. Antin JH. Long-term care after hematopoietic cell transplantation in adults. N Engl J Med 2002;347:36–42
2. Devetten M, Armitage JO. Hematopoietic cell transplantation: progress and obstacles. Ann Oncol 2007;18:1450–6
3. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K et al. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. Bone Marrow Transpl 2006;37:1069–85
4. Jansen J, Hanks S, Thompson JM et al. Transplantation of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. J Cell Mol Med 2005;9:37–50
5. Kessinger A, Sharp JG. The whys and hows of haematopoietic progenitor and stem cell mobilization. Bone Marrow Transpl 2003;31:319–29
6. Majhail NS, Ness KK, Burns LJ et al. Late effects in survivors of Hodgkin's and Non-Hodkin's lymphoma treated with autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transpl 2007;13:1–7

Web. :

1.	http://www.ebmt.org	EBMT, Eur Grp Blood Marrow Transpl
2.	http://www.ibmtr.org	Blood Marrow Transpl Registry
3.	http://www.asbmt.org/	Am Soc Blood Marrow Transpl
4.	http://www.bmtnet.org/	Blood Marrow Transpl Net
5.	http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm	CDC, Guidelines
6.	http://www.emedicine.com/ped/topic2593.htm	E-medicine

5.3 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

J. Finke

Déf. : Transfert de cellules souches pluripotentes hémato-/lymphopoïétiques d'un donneur sain vers un receveur.

Méthodes d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCS)

- Greffe de la moelle osseuse (GMO) ;
- Greffe de cellules souches de sang périphérique (GCSP) ;
- Greffe de sang du cordon ombilical (GSCO).

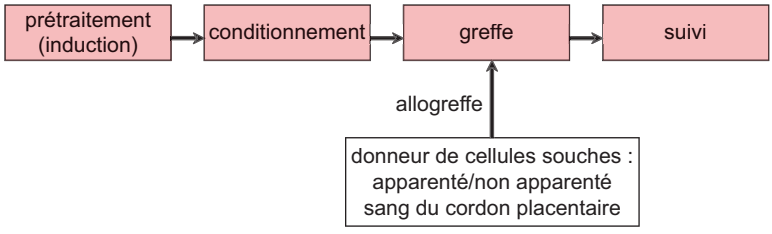
Ép. : En 2004, 7407 allogreffes ont été pratiquées en Europe (EBMT).

Ma. : Le succès de l'allogreffe repose sur deux principes thérapeutiques qui démarquent cette méthode de la chimiothérapie conventionnelle avec greffe autologue :

- *Conditionnement :* chimiothérapie myéloablative à haute dose et/ou irradiation corporelle totale (ICT).
- *Effet greffon versus leucémie (effet GvL) :* réaction immunologique des lymphocytes du donneur contre la tumeur maligne du receveur.

Tandis que le traitement cytostatique diminue en grande partie le clone malin, l'effet GvL semble assurer une réduction à long terme du taux de rechute. Une déplétion complète des cellules T du greffon mène à une augmentation du taux de rechutes.

Procédure pour l'allogreffe



Méth. :

Donneur

Avoir un donneur compatible est une condition préalable à l'allogreffe. Bien qu'il soit préférable d'avoir un donneur et un receveur HLA-identiques, des différences entre les groupes HLA allant jusqu'à une haplo-identité peuvent être acceptées dans certaines situations :

- Donneur apparenté compatible ;
- Donneur non apparenté volontaire.

Recherche d'un donneur

Les allogreffes à partir de la fratrie HLA-identique sont préférables, toutefois, ce type de donneur n'est disponible que chez 25–30 % des patients. Stratégie :

- *Patients sans donneur apparenté :* l'option est de trouver un donneur volontaire non apparenté ; taux du succès actuel > 80 % ; 13 millions de donneurs volontaires sont enregistrés à travers le monde. Les différences de groupes sanguins ne sont pas importantes au moment du choix d'un donneur. Après la greffe, le groupe sanguin du patient peut être remplacé par celui du donneur.
- Connaître au plus tôt le typage HLA du patient, initier la recherche d'un donneur et contacter les centres d'allogreffe sont les points déterminants pour le succès de la stratégie. L'identification d'un donneur compatible peut prendre 2–4 mois. *Débuter la recherche d'un donneur après la survenue d'une rechute est souvent trop tardif.*
- *Agrandir la recherche à la famille étendue :* apporte des donneurs HLA-compatibles supplémentaires dans 6 % des cas.

Stratégie de recherche d'un donneur

1. Typage HLA du patient et des membres de sa proche famille (frères, sœurs, parents).
2. En cas d'urgence, recherche parallèle de donneurs parmi les membres de la famille étendue et les donneurs non apparentés.

Critères de sélection des donneurs apparentés

Les allèles HLA des classes I A, I B et II DR ont une importance particulière.

- Chez les patients ayant des donneurs apparentés, une différence d'un allèle dans le sens greffon contre hôte (sens GVH) et une différence de trois allèles dans le sens hôte contre greffon (sens HVG) sont acceptables. Cette configuration assure d'excellents résultats équivalents à ceux obtenus au cours de greffes avec identité HLA complète.
- Les allèles de classe II DR doivent être identifiés par des méthodes de typage génétiques (typage de l'ADN).
- L'importance des locus DQ et DP de classe II n'est pas encore connue. Quand plusieurs donneurs HLA-A, -B et -DR identiques sont disponibles, des critères de sélection supplémentaires sont pris en considération (sexe, âge, statut CMV, groupe sanguin).

Critères de sélection des donneurs non apparentés

Dans le typage des donneurs non apparentés, 8 antigènes HLA (deux allèles respectivement pour A, B, DRBI*, DQBI*) du patient et du donneur potentiel sont importants. Récemment, l'importance de HLA-C a été soulignée, particulièrement pour le rejet des greffons et pour les effets GvL dus aux cellules NK. DP semble avoir une importance moindre en ce qui concerne l'alloréactivité.

- Le typage DR doit être basé sur un typage par ADN de haute spécificité (à 4 digits), tout comme le typage sérologique de HLA-A, -B et -C qui doit être remplacé par des méthodes identiques (à 2 digits, plus récemment à 4 digits).
- Des différences mineures peuvent être acceptées, particulièrement chez les jeunes patients.
- Pour l'instant, des différences HLA-DQBI* et/ou HLA-DPBI* ne justifient pas l'exclusion d'un donneur. Les différences portant sur les allèles des locus A ou B ainsi que des différences DRBI* mineures sont aussi acceptables, particulièrement chez les patients atteints d'une pathologie agressive.
- À cause de sa faible valeur prédictive, la culture mixte lymphocytaire (CML) n'est plus utilisée en routine.
- La recherche du donneur doit être coordonnée par des laboratoires d'immunogénétique reconnus ainsi que par un centre de greffe.

Alternatives

Options en cas de recherche de donneur infructueuse :

- Greffe à partir d'un donneur, après déplétion de cellules T ;
- Greffe de sang du cordon ombilical : d'importance particulière chez les patients pédiatriques et les jeunes adultes.

Les banques de sang du cordon ombilical sont actuellement en développement. À ce jour, plus de 2000 greffes de SCO ont été pratiquées à travers le monde. Si nécessaire, plusieurs différences HLA peuvent être acceptées, particulièrement chez les patients pédiatriques. Le principal facteur limitant est le nombre de cellules contenues dans le greffon par rapport au poids du patient.

Produits de cellules souches

Compartiments de cellules souches

Les cellules souches hématopoïétiques sont caractérisées par l'expressions de marqueurs de surface spécifiques (CD34, CD133). Les cellules souches hématopoïétiques utilisées pour les greffes proviennent des compartiments suivants :

- moelle osseuse (MO) → greffe de la moelle osseuse (GMO) ;
- cellules du sang périphérique (CSP, après stimulation par G-CSF) → greffe de cellules souches de sang périphérique ;
- cellules cryoconservées du sang du cordon ombilical (SCO) → greffe de SCO (GSCO).

Modification des cellules souches (« ingénierie du greffon »)

En général, les greffons fraîchement recueillis sont greffés sans d'autres manipulations ou cryoconservation. Toutefois, dans des situations spécifiques, le greffon nécessite des modifications :

- Déplétion des cellules T : prévention des réactions de greffon contre l'hôte.
- Sélection des cellules CD34-positives (« sélection des cellules souches ») : réduction des réactions immunitaires et élimination de cellules malignes (greffe autologue) (→ ▶ Chap. 5.1).

Cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse

La moelle osseuse est prélevée sous anesthésie générale (environ 60 minutes) par ponction bilatérale et aspiration au niveau de plusieurs sites de la crête iliaque.

- La moelle osseuse est anticoagulée et elle peut alors être conservée sans cryoconservation pendant 1 jour, sans perte significative de cellules souches (durée du transport des greffons de donneur non apparenté).
- Les effets secondaires possibles pour le donneur comprennent une perte sanguine, des hématomes et douleurs localisés et des effets secondaires associés à l'anesthésie.

Cellules hématopoïétiques de sang périphérique (CSP) mobilisées par cytokines

Récemment, il y a eu une augmentation de l'utilisation des cellules souches de sang périphérique pour les allogreffes.

- Prétraitement du donneur par 5–24 µg/kg/j de G-CSF par voie s.c. pendant 4–6 jours.
- Prélèvement de cellules souches par une ou plusieurs leucaphérèses.
- Selon le degré de prélèvement, le greffon peut contenir plus de cellules souches $CD34^+$ qu'un greffon médullaire ainsi que 10 fois plus de lymphocyte T $CD3^+$.
- Dans les études randomisées, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques de sang périphérique confère un risque accru de GvH comparé à l'allogreffe médullaire.
- La prise de la greffe hématopoïétique est plus rapide avec les CSP qu'avec la moelle osseuse.
- Les greffons de CSP peuvent être soumis à des transformations (enrichissement des cellules souches, déplétion sélective des cellules T, « ingénierie du greffon »), permettant ainsi la prévention de GvH et la prise d'une greffe en dépit des barrières HLA.

Co. : ***Traitement myéloablatif***

Une allogreffe réussie est en fin de compte « myéloablative », résultant du traitement de conditionnement et des lymphocytes-T du donneur. Effets secondaires :

- Effets secondaires toxiques du traitement de conditionnement (chimiothérapie, radiothérapie) dépendant du protocole thérapeutique.
- Infections pendant la période d'aplasie médullaire (jusqu'à la reconstitution de la moelle osseuse) : infections bactériennes, infections fongiques *(Candida, Aspergillus)*, infections virales (CMV, HSV).
- Conséquences à long terme : fibrose pulmonaire, bronchiolite oblitérante, insuffisance gonadique, déficit hormonal, cardiomyopathie, cataracte, néoplasie secondaire.

Réaction de greffon contre hôte (GVH)

- Les lymphocytes présents dans le greffon jouent un rôle majeur dans le phénomène d'« alloréactivité », c'est-à-dire la réaction des cellules immunologiquement actives du donneur contre l'organisme receveur → réactions immunologiques inflammatoires dans les structures immunogènes, telles que la peau (éruption), les canaux biliaires intrahépatiques (cholestase) et l'épithélium intestinal (entérite) ; dans des cas extrêmes : destruction.
- La période d'adaptation immunologique et de développement de la tolérance est divisée en une phase aiguë (100 jours après la greffe, GVH aiguë) et une phase chronique (3–12 mois après la greffe, GVH chronique).
- La GVH aiguë affecte en particulier la peau, le foie et l'intestin.

- La GVH chronique peut potentiellement affecter tout organe. En particulier, provoquer un dessèchement de la peau et des muqueuses, un syndrome sec généralisé avec conjonctivite, malabsorption, une cholestase chronique, une perte de poids et une augmentation de l'obstruction pulmonaire. Dans des cas extrêmes, des symptômes cutanés à type de sclérodermie et d'autres troubles immunologiques peuvent se développer.
- Le traitement prophylactique de la GVH par immunosuppresseurs (par ex., cyclosporine A + méthotrexate) est généralement nécessaire au cours des premières semaines et mois suivant la greffe. Contrairement aux greffes d'organes solides, un système immunitaire se développant à partir des cellules souches greffées devient progressivement tolérant envers le receveur.
- Plus spécialement au cours des premiers mois après la greffe, le patient est à risque de complications immunologiques et d'infections opportunistes (CMV, VVZ, PCP, infection à pneumocoque) → suivi rigoureux par le centre de greffe avec la collaboration du médecin traitant. Le patient doit étroitement collaborer au traitement.

Th. : **Les principes du traitement**

Puisque différents centres de transplantation peuvent utiliser des protocoles qui leur sont spécifiques, il est toujours conseillé de consulter les centres ayant de l'expérience. Des variations peuvent être notées concernant les points suivants :
- Conditionnement : basé sur une chimiothérapie à haute dose accompagné ou non d'irradiation corporelle totale (ICT) ;
- Prise en charge de l'immunosuppression ;
- Ingénierie/manipulation du greffon de cellules souches.

De plus, de nouveaux protocoles de conditionnement moins intensifs sont sur le point d'être développés pour différentes indications et critères d'inclusion (âge). Dans les protocoles ayant un conditionnement atténué, l'âge limite pour recevoir une allogreffe provenant d'un donneur apparenté ou non est passé de 55 ans à environ 70 ans.

Indications
Voir tableau (p. 308)

Prétraitement
Traitement entraînant une rémission (une greffe effectuée pendant une phase de rémission complète donne généralement des résultats et des taux de guérison améliorés à long terme).

Traitement de conditionnement et greffe
- Chimiothérapie ± radiothérapie, haute dose ou à intensité réduite (voir ci-dessous).
- Greffe : greffe de MO, CSP ou de sang du cordon de donneurs sains via transfusion intraveineuse ; prise de greffe à partir des cellules souches hématopoïétique dans la moelle osseuse.

Période postgreffe et suivi à long terme
- Administration d'antibiotiques, transfusions érythrocytaires et plaquettaires, pendant les phases neutropénique (10–15 jours) et thrombopénique (12–15 jours).
- Nutrition parentérale et gestion de la douleur en cas de mucite sévère (5–15 jours). Prévention de mucite (palifermine).
- Traitement prophylactique et, si nécessaire, curateur de la réaction de greffon contre hôte (GVH), (taux de cyclosporine). Surveillance de la symptomatologie clinique de GVH, exanthème, diarrhée, ictère, sécheresse buccale, conjonctivite, mucite.
- Réadaptation, suivi en consultation externe, reprise du travail après environ 4–9 mois.

Signes de toxicité
- Ictère, perte de poids, ascite : maladie veino-occlusive du foie (MVO) → hospitalisation immédiate, héparine, parfois corticoïdes.
- Dyspnée, toux : bronchiolite oblitérante due à une GVH chronique → corticoïdes à hautes doses.

- Érythème palmo-plantaire, hyperpigmentation cutanée (busulfan, VP-16, thiotépa).
- Neuropathie, troubles de la vision, troubles du SNC (cyclosporine, corticoïdes).
- Hypertrichose (cyclosporine).
- Infections opportunistes : pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PPC) → traitement prophylactique par cotrimoxazole, infections à *Candida* ou *Aspergillus*, réactivation du cytomégalovirus, virus de la varicelle et du zona (VZV), infections bactériennes.
- En cas de GvH chronique et d'immunosuppression à long terme, risque de sepsis/méningite à pneumocoque.
- Six mois après la greffe, les patients doivent être revaccinés par des vaccins inactivés (particulièrement tétanos, diphtérie, Pneumovax, *Haemophilus influenzae* B ; ensuite : hépatite B, possiblement polio ; saisonnier : vaccin contre la grippe).

Rechute après traitement

Une rechute après une allogreffe est une situation très grave. Options de traitement :

- Transfusion de lymphocyte du donneur → induction spécifique d'un effet GvL (LMC, plasmocytome, LAM, LMNH, LAL, etc.).
- Seconde allogreffe à partir d'un donneur différent.

Conditionnement réduit ou atténué avant une allogreffe

Les termes de « mini-greffe », « micro-greffe » ou « greffe non myéloablative » ont été utilisés pour décrire les protocoles de conditionnement d'intensité réduite, basés sur une modification des doses utilisées au cours des régimes traditionnels (contenant une TBI 10–13,2 Gy ou du busulfan 16 mg/kg). Toutefois, ces protocoles sont des variantes de l'allogreffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques avec des procédures et des complications immunologiques ou liés aux infections comparables par ailleurs (GVH, infections opportunistes). À cause de leur toxicité réduite, ces schémas de traitement sont utilisés de préférence chez les patients présentant des comorbidités additionnelles ou âgés.

Contexte

- Le bénéfice immunothérapeutique de l'effet GvL a été démontré chez les patients présentant une rechute de LMC (▶ Chap. 7.3.1) après une allogreffe de moelle osseuse : le transfert de lymphocytes immunologiquement actifs du donneur entraîna une rémission complète chez plus de 50 % de ces patients.
- Le traitement dit « myéloablatif », (par ex. ICT de 10–14 Gy ou busulfan 16 mg/kg en association avec le cyclophosphamide) est une variété de conditionnement agressif comportant de nombreux effets secondaires, ce qui limite son utilisation aux patients jeunes ne présentant pas de comorbidités significatives. De ce fait, les patients âgés ne peuvent bénéficier d'allogreffes selon ces schémas.
- Les études d'escalade de doses en radiothérapie ou en chimiothérapie, réalisées chez les patients porteurs de leucémies agressives réfractaires au traitement, ont montré qu'en dépit de la toxicité excessive et de la mortalité, le risque de rechute après une allogreffe n'était pas réduit de façon significative.
- De récentes expériences effectuées sur l'animal ont démontré qu'une dose d'irradiation significativement plus faible de 2 Gy permet un résultat stable de la prise de greffe de cellules hématopoïétiques provenant d'un donneur, avec moins d'effets secondaires. Parallèlement à l'effet GvL, le traitement produit un « chimérisme donneur », c'est-à-dire l'existence simultanée de cellules hématopoïétiques appartenant au donneur et au receveur.
- L'« allogreffe avec conditionnement réduit » vise à utiliser l'effet GvL en évitant les désavantages d'un traitement de conditionnement supraléthal. Cette approche thérapeutique constitue une forme d'immunothérapie basée sur la cytotoxicité médiée par les cellules T.

Résultats cliniques

- Les premières études cliniques, comprenant des patients âgés de plus de 60 ans, ont démontré la faisabilité de cette approche. Des cas de rémission complète ou partielle ont alors été rapportés.

La faisabilité de ce type de traitement chez les patients de plus de 60 ans a permis son utilisation à titre curatif, particulièrement chez les patients porteurs de LAM, SMD et LMNH de bas grade.

- Un chimérisme donneur des cellules hématopoïétiques sans myélosuppression significative (leuco- ou thrombopénie) a pu être obtenu.
- D'autres approches utilisent la fludarabine en association avec des agents alkylants afin d'augmenter la tolérance avant une allogreffe. La fludarabine a un effet particulièrement toxique sur les cellules T et augmente l'efficacité dans le traitement des lymphomes.
- Les résultat à long terme (survie globale) après un conditionnement réduit n'ont pas encore été définis. Des essais cliniques randomisés concernant des pathologies spécifiques sont nécessaires.

Possibles domaines d'application

Les protocoles d'allogreffe à conditionnement atténué sont actuellement en développement pour différentes pathologies à différents stades, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour une plus grande utilisation chez les patients présentant les pathologies suivantes :

- Leucémie.
- Myélodysplasie.
- Myélome multiple.
- Leucémies chroniques.
- Lymphomes (particulièrement LMNH de faible degré de malignité), myélome multiple.
- Diverses tumeurs solides.

Réf. :

1. Appelbaum FR. Dose intensity and the toxicity and efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Leukemia 2005;19:171–5
2. Bertz H, Potthoff K, Finke J. Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003:21:1480–4
3. Butcher BW, Collins RH. The graft-versus-lymphoma-effect: clinical review and future opportunities. Bone Marrow Transplant 2005;36:1–17
4. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med 2006;354:1813–26
5. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. Blood 2007;109:4119–26
6. Grathwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K et al. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. Bone Marrow Transplant 2007;39:71–87
7. Schoemans H, Theunissen K, Maertens J et al. Adult umbilical cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant 2006;38:83–93

Web. :

1.	http://www.ebmt.org	EBMT, Eur Grp Blood Marrow Transpl
2.	http://www.asbmt.org	ASBMT, Am Soc Blood Marrow Transpl
3.	http://www.bmtnet.org	Blood and Marrow Transplant Network
4.	http://www.nature.com/bmt/index.html	Bone Marrow Transpl Journal
5.	http://www.bmtinfonet.org	Blood and Marrow Transplant Information
6.	http://www.bloodline.net	Bloodline, Hematology Education
7.	http://www.marrow.org	National Marrow Donor Program
8.	http://www.ibmtr.org	International Bone Marrow Transplant Registry

Indications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte

Pathologie	Stade/type	Type de greffe		Remarques
		Apparentée[a]	Non apparentée[b]	
LAM	Première RC, risque intermédiaire	+	–/+	Recherche précoce de donneur potentiel
	Première RC, haut risque	+	+	
	Première RP, deuxième RC ou RC ultérieure	+	+	
	Rechute, LAM réfractaire ou > premier RC	+	+	
SMD	AR, SAR	+	+	présentant des marqueurs clonaux ou cytopénies évolutives
	AREB, AREB-T, LAM secondaire, LMMC	+	+	
LAL	Première RC : haut risque t(9;22), t(4;11), LAL pré-T, première RP, > première RC	+	+	Essais cliniques
SMP	LMC : phase chronique, accélération, crise blastique	+	+	patients à haut risque après échec des traitements ciblés (imatinib, dasatinib)
	Myélofibrose	+	+	Pathologie avancée, réfractaire
Lymphomes	Myélome	+	+	Souvent en greffe tandem après première rémission
	Lymphomes folliculaires, stades III–IV	(+)	(+)	Pathologie avancée, réfractaire, progression rapide
	Lymphome à cellules du manteau	+	+	Première RP, rechute ou 2e RC : essai clinique
	LMNH agressif	(+)	(+)	Lymphomes lymphoblastiques (haut risque)
	Maladie de Hodgkin	(+)	(+)	Situation de haut risque, rechute après Tx autologue (protocoles d'études)
	LLC	(+)	(+)	Haut risque, progression rapide, réfractaire

[a] Greffe allogénique apparentée
[b] Greffe allogénique non apparentée
+ indiqué, (+) dans les études seulement
Tx greffe, *LAM* leucémie aiguë myéloïde (▶ Chap. 7.1.2), *LMC* leucémie myéloïde chronique, *LMMC* leucémie myélomonocytaire chronique , *SMD* syndrome myélodysplasique (AR, AREB, AREB-T) (▶ Chap. 7.2), *LAL* leucémie aiguë lymphoblastique (▶ Chap. 7.1.1), *LLC* leucémie lymphoïde chronique, *SMP* syndrome myéloprolifératif (▶ Chap. 7.3), *LNH* lymphomes non hodgkiniens (▶Chap. 7.5), *RC* rémission complète, *RP* rémission partielle

5.4 Transfusion de granulocytes

H. Bertz, G. Illerhaus

Déf. : Procédure de traitement expérimentale. Transfusion des granulocytes du donneur afin de corriger une neutropénie (par ex., après une chimiothérapie).

Une des conditions préalables pour le succès du développement de la transfusion de granulocytes est l'utilisation de rhG-SCF afin de mobiliser les granulocytes du donneur. Plusieurs études de phase I/II menées chez des patients neutropéniques présentant des infections sévères ont donné des résultats prometteurs. On attend toujours le résultat des études prospectives de phase III, afin de comparer la transfusion de granulocytes v/s les traitements standard.

Les transfusions de granulocyte doivent être pratiquées selon les directives de transfusion et selon le cadre législatif national.

Méth. :

Préparation et conservation

- Donneur et receveur doivent être ABO et Rh compatibles (le concentré granulocytaire contient des hématies). Le statut CMV doit être pris en considération.
- Stimulation et mobilisation des granulocytes avec du rhG-SCF (5 µg/kg) administré par voie sous-cutanée.
- Après 12 h, leucaphérèse → avec du HAES 6 % (pour accélérer la sédimentation) et citrate de sodium (anticoagulant).
- La collecte de granulocytes dépend du taux de globules blancs du donneur, de l'efficacité de la leucaphérèse et du volume de sang traité.
- Irradiation de concentrés granulocytaires par 30 Gy afin de prévenir toute GVH (grand nombre de lymphocytes et de cellules souches dans le prélèvement de leucaphérèse).
- Le concentré peut être conservé à température ambiante, sans agitation, sur une durée maximale de 24 heures.

Transfusion

- Effectuer la transfusion aussi rapidement que possible une fois le prélèvement effectué.
- La réussite du traitement dépend avant tout du nombre de cellules transfusées → transfusion de $\geq 1{,}5 \times 10^8$ granulocytes par kg de masse corporelle du receveur.

Ind. : Études cliniques menées chez des patients atteints d'infections sévères ne répondant à aucun traitement anti-infectieux, avec neutropénie concomitante (< 500 neutrophiles/µl) et sans récupération hématologique rapide attendue.

Ci. :

Donneur

- Grossesse, lactation.
- Maladie générale grave ou tumeur maligne dépistée.
- Infections aiguës et chroniques, maladies auto-immunes.
- Le nombre maximum de dons de granulocytes par an doit être conforme à la législation nationale en vigueur.

Receveur

- Réaction allergique ou pulmonaire à de précédentes transfusions de granulocytes.
- Pas de transfusions d'un donneur CMV-positif vers un receveur CMV-négatif.

ES. :

Effets secondaires potentiels (donneur)

- G-CSF : douleurs osseuses, myalgie, agitation, insomnie, céphalées, splénomégalie (rare) (▶ Chap. 4.3).
- Leucaphérèse : anémie, thrombopénie.
- HAES : réaction allergique, prurit.
- Citrate de sodium : toxicité du citrate, arythmie, tétanie, alcalose métabolique.

Effets secondaires potentiels (receveur)

- Réactions allergiques, choc anaphylactique → prémédication par antihistaminiques et antipyrétiques, par ex., paracétamol.
- Toxicité pulmonaire directe, dyspnée, hypoxémie → contrôle de la saturation en O_2.
- Insuffisance pulmonaire aiguë provoquée par transfusion (TRALI : détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle) (▶ Chap. 9.8).
- Allo-immunisation contre les antigènes HLA de classe I et les antigènes spécifiques aux granulocytes → inefficacité de toute transfusion additionnelle, fièvre, symptômes respiratoires, réaction anaphylactique

En raison du risque d'allo-immunisation, il faut éviter les transfusions de granulocytes avant toute allogreffe de moelle osseuse.

Th. : **Transfusion de granulocytes : procédure**

Conditions

- Réalisation au cours d'études cliniques, avec information du donneur et du receveur et formulaires de consentement signés.
- Donneur ABO et Rh compatible, vérifier la sérologie CMV du donneur et du receveur (aucune transfusion d'un donneur CMV-positif vers un receveur CMV-négatif).

Donneur

- Diagnostic clinique : anamnèse, examen physique.
- Examens de laboratoire : formule sanguine complète, groupe sanguin, paramètres des fonctions hépatique et rénale, paramètres de coagulation, sérologie (VHA, VHB, VHC, CMV, VIH, *Treponema pallidum)* ; patientes : test de grossesse si applicable.
- *Cross match* avant chaque transfusion de granulocytes.
- ECG, radiographie pulmonaire optionnelle, échographie abdominale (hypertrophie splénique).
- G-CSF 5 µg/kg s.c., 12 h avant chaque leucaphérèse.
- Avant chaque nouvelle leucaphérèse ainsi que le 5^e et le 30^e jours après la transfusion finale : formule sanguine, urée et électrolytes, créatinine sérique, bilirubine, ALAT.

Prélèvement de granulocytes

- Prélèvement obtenu par leucaphérèse, irradié à 30 Gy.
- Administrer dès que possible (sous 6 h).

Receveur

- Avant chaque transfusion de granulocytes, il est nécessaire d'évaluer la compatibilité sérologique (érythrocytaire) et leucocytaire (lymphocytotoxicité). Après administration d'amphotéricine B, attendre un minimum de 6 h avant d'effectuer la transfusion de granulocytes (toxicité pulmonaire).
- Administrer une prémédication par antihistaminiques et antipyrétiques (par ex., paracétamol) dix minutes avant la transfusion.
- Vitesse de transfusion recommandée : 1×10^{10} cellules par heure. Utiliser des filtres standard (taille des pores 170–230 µm).
- Surveiller la pression artérielle, le pouls, le rythme respiratoire et la saturation du sang en oxygène du début jusqu'à une heure après la transfusion.
- Évaluer le succès de la transfusion en mesurant l'augmentation du taux de granulocytes après la transfusion.

Réf. :

1. Hübel K, Engert A. Granulocyte transfusion therapy for treatment of infections after cytotoxic chemotherapy. Onkologie 2003;26:73–9
2. Mousset S, Hermann S, Klein SA et al. Prophylactic and interventional granulocyte transfusion in patients with haematological malignancies and life-threatening infections during neutropenia. Ann Hematol 2005;84:234–41
3. Price TH. Granulocyte transfusion: current status. Semin Hematol 2007;44:15–23
4. Robinson SP, Marks DI. Granulocyte transfusions in the G-CSF era. Where do we stand? Bone Marrow Transplant 2004;34:839–46

Web. :

1. http://www.aabb.org/ American Association of Blood Banks

5.5 Immunothérapie

A. K. Kaskel, A. Mackensen, H. Veelken

Déf. : Modification spécifique ou non spécifique des réactions immunitaires de l'organisme afin de provoquer une destruction immunologique des cellules cancéreuses.

Méth. : Le traitement du cancer par immunothérapie est à l'étude depuis le xix^{e} siècle. On distingue quatre approches différentes :

- Immunothérapie active spécifique.
- Immunothérapie active non spécifique.
- Immunothérapie passive.
- Immunothérapie adoptive.

Lymphocytes T

La réponse immunitaire des lymphocytes T est cruciale pour reconnaître et éliminer les cellules tumorales. Les sous-types des lymphocytes T incluent :

- les lymphocytes T cytotoxiques CD8-positifs [restreints par les molécules HLA de classe I (HLAI)].
- les lymphocytes T helper CD4-positifs [restreints par les molécules HLA de classe II (HLAII)].

Une classification plus récente est basée sur les cytokines produites par les lymphocytes T. Parmi les lymphocytes T CD4-positifs on distingue les sous-types suivants :

- les lymphocyte TH1 inflammatoires ;
- les lymphocytes helper de type TH2 ;
- les lymphocytes TH0 (type intermédiaire).

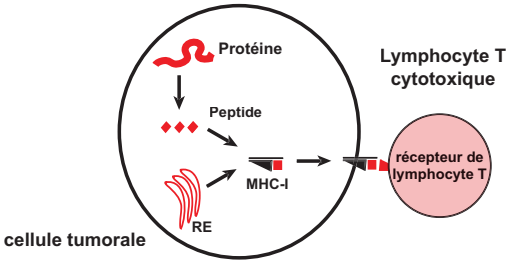
Activation des lymphocytes T : présentation des antigènes

Les lymphocytes T ne reconnaissent pas les protéines entières, mais les peptides fixés aux molécules HLA (complexe majeur d'histocompatibilité). Différents types de protéines peuvent être transformés par les protéases intracellulaires et les peptides ainsi obtenus se fixent aux molécules HLA et sont exprimés à la surface des cellules présentant l'antigène. En conséquence, la reconnaissance par les lymphocytes T ne se limite pas qu'aux marqueurs de surface mais peut aussi inclure les antigènes intracellulaires, multipliant ainsi la diversité des épitopes cibles des lymphocytes T. La fixation aux molécules HLA est la condition préalable à la reconnaissance des peptides :

- Peptides se fixant aux HLA de classe I : 7–14 acides aminés.
- Peptides se fixant aux HLA de classe II : 14–24 acides aminés.

Les spécificités de la reconnaissance antigénique par des lymphocytes T dépendent de l'interaction entre la région variable du récepteur T des lymphocytes (TCR) et les complexes HLA–peptide. Ce site de fixation du TCR est codé par un segment de gène unique formé par la recombinaison d'un segment V-D-J pour le locus β et d'un segment V-J pour le locus α, au cours de la différentiation des lymphocytes T. Cette diversité combinatoire est amplifiée par l'ajout aléatoire de nucléotides et est à la base de la diversité du répertoire des lymphocytes T.

Reconnaissance spécifique des antigènes tumoraux par les lymphocytes T



Les protéines (par ex., antigènes de mélanome, tyrosinase, MAGE 1-3, Melan-A) sont transformées par les protéases intracellulaires. Les peptides ainsi obtenus se fixent aux molécules HLA et sont présentés à la surface cellulaire. Les récepteurs de lymphocytes T (TCR) se fixent au complexe HLA–peptide. Réticulum endoplasmique (RE)

Molécules de costimulation

La liaison d'un TCR à un complexe peptide–HLA spécifique ne suffit pas à elle seule à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T naïfs. D'autres signaux sont nécessaires :

- Molécules d'adhésion qui facilitent le contact avec les cellules cibles
- Signal de costimulation : les molécules de costimulation sont les antigènes de la famille B7 (B7-1, B7-2), qui sont exprimés par les cellules présentant l'antigène (CPA). Les « CPA professionnelles » jouent un rôle clé dans l'initiation de la réponse immunitaire. Les antigènes interagissent avec les ligands appropriés présents sur les lymphocytes T (CD28, CTLA-4). Si un lymphocytes T naïf rencontre une CPA non professionnelle (par ex., une cellule tumorale présentant un peptide correspondant à un TCR spécifique), il manquera le second signal de costimulation pour l'activation. Le résultat sera l'induction d'une anergie, c'est-à-dire que le lymphocyte T sera réfractaire à toute stimulation supplémentaire.

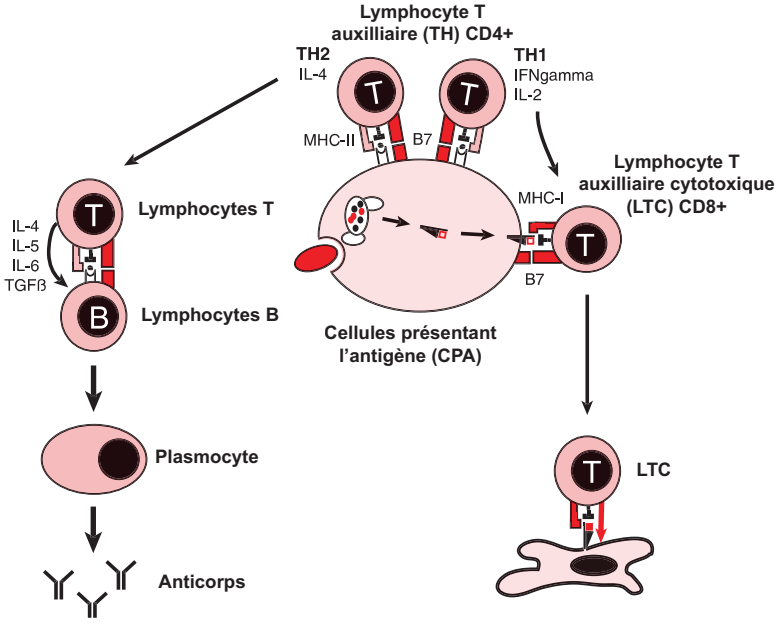
Mécanisme d'échappement immunitaire

Le système immunitaire d'un patient cancéreux est rarement capable de provoquer la régression des tumeurs et des métastases existantes. Cette observation appuie l'hypothèse selon laquelle les antigènes spécifiques des tumeurs activent de façon incomplète le système immunitaire ou bien que les cellules tumorales « échappent » à la toxicité immunologique en induisant une immunosuppression.

De nombreux mécanismes « d'échappement tumoral » des cellules néoplasiques ont été décrits :

- Manque d'expression des molécules de costimulation sur les cellules tumorales.
- Perte ou sous-régulation des molécules HLA (β2-microglobuline, HLA-A ou -B) ou des récepteurs de l'apoptose.
- Perte des protéines de transport (TAP) → diminution de la présentation des peptides tumoraux aux molécules HLA.
- Sélection de « variants de perte antigénique », sans l'expression d'antigènes associés aux tumeurs (MAGE, tyrosinase, gp100).
- Induction de facteurs angiogéniques ou anti-apoptotiques.
- Sécrétion de cytokines inhibitrices, telles TGF-β et IL-10, par les cellules tumorales.

Les effets des molécules de costimulation



Les cellules dendritiques ou les monocytes (cellules professionnelles présentant l'antigène, CPA) ingèrent le matériel

antigénique, le métabolisent et le transforment en peptides. Les peptides se fixent aux molécules HLA de classe I ou de classe II et sont transportés vers la membrane cellulaire où ils sont présentés. Le TCR se fixe sur les complexes peptide–HLA et l'interaction cellulaire est soutenue par des molécules d'adhésion et par des signaux de costimulation tel le B7 (sur CPA) et le CD28 (lymphocytes T). Selon l'environnement de l'antigène et des cytokines, les types de cellules induits sont des lymphocytes T auxiliaires de type Th1 ou Th2. Les lymphocytes Th2 produisent les cytokines (IL-4, -5, -6 entre autres) qui sont particulièrement importantes à la stimulation et à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes produisant des anticorps. Les lymphocytes Th2 interagissent aussi avec les lymphocytes B, qui peuvent ingérer ou transformer le même complexe antigénique (par ex., bactéries, cellules tumorales) avec l'aide de molécules membranaires d'anticorps ou du récepteur de lymphocytes B – similaires aux cellules dendritiques. L'interaction entre lymphocytes B et lymphocytes T génère une réponse immunitaire coordonnée des lymphocytes B et T, spécifique d'un antigène. Les lymphocytes Th1 produisent l'interféron-γ et l'IL-2, qui favorisent principalement la maturation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques des complexes HLA-I–peptide.

Th. : **Immunothérapie active non spécifique**

Le terme « immunostimulation active non spécifique » se réfère à l'administration de modificateurs pouvant directement moduler le système immunitaire. « Non spécifique » indique un manque de spécificité antigénique. L'immunité non spécifique est principalement axée sur des macrophages activés, mais aussi sur les lymphocytes NK et sur les neutrophiles. Certains modificateurs potentiels de la réponse biologique sont :
- des cytokines, par ex., interleukine-2 et interféron ;
- le bacille de Calmette-Guérin (BCG) ;
- des lipopolysaccharides, complexes immuns, dipeptide de muramyle.

Indications (▶ Chap. 3.4)
- Interféron α : mélanome malin, cancer du rein.
- Interleukine-2 : mélanome malin, cancer du rein.
- BCG : cancer de la vessie.

Immunothérapie active spécifique

Activation dirigée de la réponse immunitaire cellulaire contre un antigène spécifique par vaccination. Les différents vaccins utilisés comportent :
- des cellules tumorales irradiées, sans autre modification ;
- des cellules tumorales irradiées + une immunostimulation (par ex., BCG) ;
- des cellules tumorales modifiées (après transfection par cytokines ou molécules de costimulation) ;
- des antigènes tumoraux définis (protéines, peptides).

Antigènes tumoraux induisant une réponse spécifique des lymphocytes T :
- Antigènes spécifiques des tissus/organes, antigènes de différentiation (Melan A, tyrosinase dans les mélanocytes/mélanomes, PSA dans le cancer de la prostate, HER2/neu dans le cancer du sein).
- Surexpression de produits de gènes normaux (antigène MAGE dans les mélanomes).
- Produits de gènes cellulaires mutés provenant des gènes suppresseurs de tumeurs ou des gènes du cycle cellulaire (p53, cycline).
- Produits de gènes viraux (EBNA-1 dans le lymphome de Burkitt, protéine nucléaire E6/E7 du HPV-16 dans le cancer du col de l'utérus).
- Remaniements des produits de gènes normaux (translocation bcr/abl dans les LMC, idiotypes des immunoglobulines dans les néoplasies de lymphocytes B).
- Produits protooncogènes activés (mutation ponctuelle p21 dans le cancer du côlon).
- Antigènes oncofœtaux (ACE dans le cancer du côlon/sein).

Immunothérapie spécifique par antigènes tumoraux définis
- Protéines ± adjuvants.
- Peptides immunodominants ± adjuvants.
- Cellules présentant l'antigène chargées en peptides.

- ADN nu pour les antigènes associés aux tumeurs.
- Virus recombinants dans des vecteurs vivants (virus, bactérie).
- Indications.
- traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III.
- Mélanomes et cancer du rein au cours d'essais cliniques.

Immunothérapie passive

Traitement par anticorps monoclonal dirigé contre des antigènes tumoraux. La lyse des cellules tumorales par les anticorps monoclonaux est obtenue par :

- cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) ;
- cytotoxicité dépendante du complément (CDC) ;
- activité cytotoxique/induction d'apoptose intrinsèques ;
- transporteur de substances cytotoxiques (toxines, radionucléides, cytostatiques) ;
- variants d'anticorps : anticorps murins, anticorps chimériques/humanisés, anticorps bispécifiques, immunotoxines/radioconjugués.

Indications (▶ Chap. 3.5)

- LNH-B : anticorps monoclonal anti-CD20, chimérique (rituximab).
- Cancer du sein : anticorps anti-HER2/neu, humanisé (trastuzumab).
- LLC : anticorps monoclonal anti-CD52, humanisé (alemtuzumab).
- Cancer colorectal, CPNPC : anticorps monoclonal anti-VEGF (bévacizumab).
- Cancer colorectal, cancer de la tête et du cou : anticorps monoclonal anti-EGFR (cétuximab).

Immunothérapie adoptive

Immunothérapie passive par cellules effectrices (thérapie cellulaire)

- Lymphocytes du donneur chez les patients HLA-chimériques (effet greffe versus leucémie, GvL).
- Lymphocytes T spécifiques de virus (CMV, EBV, VIH).
- Lymphocytes T spécifiques de la tumeur.
- Lymphocytes T spécifiques de l'antigène (peptide).
- Lymphocytes infiltrant les tumeurs (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) multipliés *ex vivo* ou lymphocytes NK activés et multipliés *ex vivo* (lymphocytes tueurs activés par l'interleukine-2, LAK).
- Cellules dendritiques présentant l'antigène.

Indications

- Transfert adoptif des lymphocytes du donneur lors d'une allogreffe (LMC, LAM, myélome multiple).
- Transfert adoptif des lymphocytes spécifiques au virus lors d'une allogreffe (CMV, EBV, maladies lymphoprolifératives associées au EBV).
- Transfert adoptif des lymphocytes T spécifiques à la tumeur ou à l'antigène (mélanome malin).

Réf. :

1. Banchereau J, Palucka A. Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer. Nat Rev Immunol 2005;5:296–306
2. Blattmann JN, Greenberg PD. Cancer immunotherapy: a treatment for the masses. Science 2004;305:200–5
3. Brentjens RJ, LAtouche JB, Santos E et al. E radication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. Nat Med 2003;9:279–86
4. Lake RA, Robinson BW. Immunotherapy and chemotherapy: a practical partnership. Nat Rev Cancer 2005;5:397–405
5. Mapara MY, Sykes M. Tolerance and cancer: mechanisms of tumor evasion and strategies for breaking tolerance. J Clin Oncol 2004;22:1136–51
6. Ribas A, Butterfiled LH, Glaspy JA et al. Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy. J Clin Oncol 2003;21:2415–32
7. Steinmann RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. Nature 2007;449:419–26

Web. :

1. http://www.cancerresearch.org Cancer Research Institute
2. http://www.cancersupportivecare.com/immunotherapy.html Immunothérapie du cancer
3. http://www.meds.com/immunotherapy/intro.html Formation en Immunothérapie
4. http://www.cancerimmunotherapy.org Assoc. de l'immunothérapie du cancer
5. http://www.meniscus.com/horizons/2-1.pdf Immunothérapie du cancer

5.6 Thérapie génique

H.Veelken, F.M. Rosenthal

Déf. : Traitement d'une pathologie par l'expression d'un/de multiples gènes spécifiques dans une cellule ou dans un groupe de cellules. La formation du produit de gène recherché corrige l'anomalie génétique ou modifie la fonction cellulaire.

Types

- Thérapie génique somatique : expression de gènes dans des cellules somatiques différenciées.
- Thérapie génique germinale : expression de gènes dans des ovocytes humains fécondés ou dans des cellules souches embryonnaires.

Méth. :

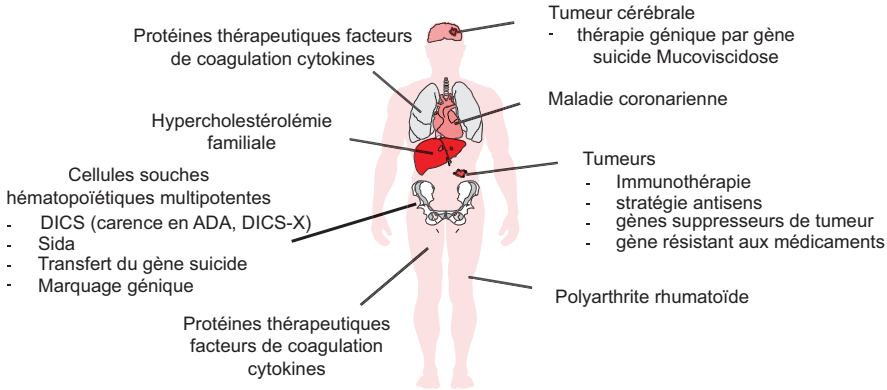
Transfert génique

Des méthodes appropriées de transfert génique sont à la base de toute approche thérapeutique génique. Dans la majorité des cas, le gène chimère thérapeutique atteint les cellules cibles au moyen de « vecteurs ». En raison des délétions géniques dirigées, les vecteurs viraux sont généralement incapables de se répliquer après transfection de la cellule cible. Les vecteurs viraux sont donc fabriqués avec le concours de « cellules d'encapsidation » qui fournissent les protéines structurales essentielles à la réplication. Après transfection du gène chimère, ces cellules produisent le vecteur requis.

Les critères suivants sont essentiels à l'évaluation d'une méthode de transfert génique :

- *Efficacité :* qualité de la transfection (transitoire ou stable), efficacité de la transfection, tropisme (potentiel de transfert génique à un organe spécifique), efficacité biologique (expression de produits de gène).
- *Sécurité :* tolérance, effet indésirable, immunogénicité.
- Difficulté de fabrication, coût et conformité aux critères de Bonnes Pratiques de Fabrication/Bonnes Pratiques de Laboratoires/Bonnes Pratiques Cliniques (critères GMP/GLP/GCP).

Études des thérapies géniques : pathologies, exemples



Recherche fondamentale et études cliniques

La première thérapie génique somatique a été réalisée en septembre 1990 au National Institute of Health, États-Unis, sur une fillette de 4 ans souffrant d'un déficit en adénosine désaminase (ADA). Depuis, plus de 630 études cliniques sur la thérapie génique ont été autorisées à travers le monde et 3500 patients ont été traités. En plus des maladies héréditaires monogéniques, la thérapie génique est utilisée en particulier chez les patients souffrant de tumeurs malignes à un stade avancé, du sida ou de maladies multifactorielles, par ex., maladie coronarienne ou polyarthrite rhumatoïde.

Stratégies de la thérapie génique dans les tumeurs malignes

- *Induction de réponses spécifiques du système immunitaire* par transfert de gènes immunostimulant (par ex., gènes de l'interleukine ou de l'interféron) dans les cellules tumorales, les cellules de voisinage ou les cellules immunoeffectrices.
- *Transfert de gènes suppresseurs de tumeurs* → correction des anomalies de la régulation dans la prolifération tumorale.
- *Blocage des effets oncogènes* à travers des stratégies antisens.
- *Transfert de « gènes suicides »* dans les cellules tumorales : les gènes suicides codent généralement les enzymes (par ex., HSV thymidine kinase) qui convertissent les promédicaments non toxiques (par ex., ganciclovir) en substance toxique par phosphorylation, éliminant ainsi, de manière sélective, les cellules exprimant la HSV-TK.
- *Transfert de gènes résistant aux médicaments cytostatiques* (résistance pléïotrope, aldéhyde déshydrogénase, O_6-alkyl-guanine-ADN alkyl-transférase, cytidine désaminase) dans les cellules souches hématopoïétiques multipotentes afin d'accroître la résistance *in vivo* du système hématopoïétique contre les médicaments cytostatiques et ainsi diminuer l'hématotoxicité d'une chimiothérapie ultérieure.

Jusqu'à présent, la majorité des patients inclus dans les études sur la thérapie génique étaient gravement malades et avec une courte espérance de vie. De ce fait, les résultats de ces études portaient principalement sur la sécurité et les effets secondaires plutôt que sur les aspects curatifs. Les données initiales sur la sécurité des méthodes de thérapie génique démontrent qu'une surveillance rapprochée est nécessaire :

- Chez les patients souffrant de mucoviscidose, des réactions immunologiques aux protéines adénovirales et une toxicité pulmonaire ont été décelées après administration de doses élevées de vecteurs adénoviraux.
- De graves réactions indésirables sont aussi survenues durant l'essai clinique pratiqué à Paris et réalisé sur des patients présentant un déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (X-SCID). Les nouveau-nés atteints de cette pathologie, jusqu'alors incurable, étaient guéris par transfert du gène normal. Toutefois, environ 3 ans après le traitement, 3 enfants sur 11 ont développé une leucémie à lymphocytes T, dont la cause semble provenir de l'insertion du vecteur rétroviral. Les causes exactes de cet effet indésirable grave sont à l'origine de recherches médicales et biomoléculaires actives.
- Un patient âgé de 17 ans souffrant d'une maladie métabolique congénitale grave est décédé en septembre 2000 aux États-Unis après une perfusion à haute dose d'adénovirus génétiquement modifiés dans l'artère hépatique.

Ces cas soulignent l'importance d'une rigoureuse adhésion aux normes les plus strictes de fabrication et de vérification de la qualité des médicaments utilisés dans la thérapie génique ainsi que de l'importance de conduire des essais cliniques réglementés.

Th. : La thérapie génique n'est actuellement utilisée qu'au cours d'études cliniques (▶ Chap. 3.7). En sus de l'aspect légal mentionné ci-dessus, des directives et une réglementation nationale et internationale traitant des produits et des études des thérapies géniques doivent être appliquées.

Études cliniques sur la thérapie génique, Allemagne (datant de mai 2005, German Register for Somatic Gene Transfer Studies)

Entités cibles	
• Pathologies infectieuses/parasitaires	13 %
• Pathologies cardiovasculaires	10 %
• Tumeurs malignes	77 %
Approches thérapeutiques (nombre d'essais)	
• Immunothérapie	16

Méthodes de transfert génique

Méthode de transfert	ADN étranger	Cellules cibles	Efficacité de transfection	Transfection	Toxicité cellulaire	Expression génique	Préparation	Utilisation
Électroporation	150 kb	en mitose/au repos	Stable < 0,1–1 %	1–20 copies	Taux de survie 20–60 %		Simple	*In vitro*
Micro-injection	Illimité	en mitose/au repos	Stable < 0,1–1 %, transitoire jusqu'à 100 %	Intégration possible	Taux de survie 30 %		200–400 injections/h	*In vitro*
ADN nu	Illimité	en particulier les myocytes	10–30 % des cellules au site de l'injection	Extrachromosomique	Infiltration lymphocytaire	Dans les myocytes : jusqu'à la mort de la cellule	Simple, économique	*In vivo*
Bombardement de particules	10 000 copies	en mitose/au repos	Stable < 0,01–0,1 %, transitoire ≤ 20 %	Persistance/intégration ?	Taux de survie 85–95 %	2–12 mois	Simple	*In vitro, in vivo*
Lipofection (cations)	Illimité	en mitose/au repos	Stable < 0,1–1 %, transitoire jusqu'à 80 %	Intégration permise	Membranotoxique, pas d'antigénicité		Simple	*In vitro, in vivo*
Co-précipitation de phosphate de calcium	Illimité	en mitose/au repos	Stable < 0,1 %	Souvent des copies multiples	Élevée		Simple	*In vitro*
Médié par le récepteur	> 48 kb	en mitose/au repos	Jusqu'à 50 % *in vitro*, très variable	Extrachromosomique, variable	Élevée	Élevée, transitoire	Main-d'œuvre importante/chronophage	*In vitro, in vivo*
Rétrovirus	Approx. 8 kb	uniquement en mitose	Jusqu'à 100 % *in vitro*	Stable, une copie	Non toxique	Relativement faible	Main-d'œuvre importante	*In vitro, in vivo*
Adénovirus	> 8 (7–36) kb	en mitose/au repos	Élevée	Extrachromosomique	Toxicité directe, immunoréactions	Élevée	Recombinaison homologue, stable	*In vitro, in vivo*

Méthodes de transfert génique *(suite)*

Méthode de transfert	ADN étranger	Cellules cibles	Efficacité de transfection	Transfection	Toxicité cellulaire	Expression génique	Préparation	Utilisation
Virus adéno-associé	4 kb	en mitose/au repos	Relativement élevée	Intégration stable, séquences répétées en tandem	Non toxique		Stabilité virale élevée	*In vitro, in vivo*
Virus Herpès simplex	10–100 kb, ADN amplifié : approx. 15 kb	en mitose/au repos/ neurotropisme		Extrachromosomique, copies multiples	Faible		Résistant à la chaleur, lyophilisation	SNC/SNP

Études cliniques sur la thérapie génique, Allemagne (datant de mai 2005, German Register for Somatic Gene Transfer Studies) *(suite)*

• Régulation des suppresseurs de tumeurs	9
• Vaccination	5
• Expression du gène suicide	4
• Régulation de l'angiogenèse	3
• Autres approches	9

Au total, 46 études comprenant 465 patients (361 pour transfert génique et 104 en groupes témoins)

La démonstration de faisabilité pour l'efficacité clinique ou biologique du transfert génique a été établie au cours d'études :

- Induction ou amplification de réponses du système immunitaire spécifique à la tumeur au cours d'études sur la vaccination tumorale.
- Régression occasionnelle de la tumeur ou stabilisation de la maladie après le transfert des gènes suppresseurs de tumeur (p53).
- Incidence réduite de GVH après allogreffe hématopoïétique grâce au transfert de gènes suicides HSV-TK dans les lymphocytes allogéniques du donneur, après administration de ganciclovir.
- Correction du déficit immunitaire dans le déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (X-SCID).
- Chez les patients atteints d'hémophilie, l'utilisation du facteur VIII a diminué de 50–80 % après injection IM de vecteurs AAV porteurs du gène sauvage.

De plus, le marquage génique des cellules souches hématopoïétiques multipotentes a démontré que, tout en contribuant à la reconstitution hématopoïétique à long terme, les greffons de cellules souches peuvent contenir des cellules cancéreuses qui agissent comme agent déclencheur d'une rechute. Quoique cette méthode soit une procédure diagnostique, les résultats de ces études sont essentiels aux progrès futurs des stratégies de greffe et de l'évolution de la thérapie génique concernant le système hématopoïétique.

L'utilisation de la thérapie génique au cours d'essais cliniques en est encore à ses débuts. En plus de l'aspect de sécurité évoqué ci-dessus, il existe de nombreux problèmes techniques à résoudre :

- Efficacité de la transfection *in vivo.*
- Durée et degré d'expression d'un gène thérapeutique.
- Régulation de l'expression génique.
- Transfert génique *in vivo* dans un organe ciblé.
- Immunogénicité des vecteurs et produits de gènes thérapeutiques.
- Fabrication à grande échelle des vecteurs viraux.

Réf. :

1. Baum C, Düllmann J, Li Z et al. Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells. Blood 2003;101:2099–114
2. Eder IE, Haag P, Bartsch G et al. Gene therapy strategies in prostate cancer. Curr Gene Ther 2005;5:1–10
3. Lusky M. Good manufacturing practice production of adenoviral vectors for clinical trials. Hum Gene Ther2005;16:281–91
4. Manilla P, Rebello T, Afable C et al. Regulatory considerations for novel gene therapy products: a review of the process leading to the first clinical lentiviral vector. Hum Gene Ther 2005;16:17–25
5. Nathawani AC, Davidoff AM, Linch DC. A review of gene therapy for haematological disorders. Br J Haematol 2005;128:3–17
6. Neff T, Beard BC, Kiem HP et al. Survival of the fittest: in vivo selection and stem cell gene therapy. Blood 2006;107:1751–60

Web. :

1.	http://www.esgct.org/	Société européenne de thérapie génique
2.	http://www.asgt.org/	Société américaine de thérapie génique
3.	http://www.iscgt.org.uk/	Société internationale de thérapie génique dans le traitement du cancer
4.	http://www.mdanderson.org/departments/genetherapy/	MD Anderson Gene Therapy Center
5.	http://www.euregenethy.org	Réseau européen de thérapie génique
6.	http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/gene/	NCI, Cancernet

5.7 Inhibition de l'angiogenèse

A. Müller, J.S. Scheele

Déf. : *Angiogenèse :* formation de nouveaux vaisseaux sanguins ; principalement la formation de nouveaux capillaires à partir de vaisseaux sanguins déjà existants.
Inhibition de l'angiogenèse : réalisée par l'inhibition des facteurs angiogéniques endogènes ou par l'administration d'inhibiteurs physiologiques/pharmacologiques de l'angiogenèse.

Phys. : L'angiogenèse physiologique est essentielle au développement des organes embryonnaires ainsi qu'à la régulation du système vasculaire chez l'adulte :

- Embryogenèse : vasculogenèse, c'est-à-dire, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dérivés des angioblastes.
- Prolifération de l'épithélium utérin, menstruation.
- Prolifération et vascularisation du tissu musculaire.
- Cicatrisation des plaies, croissance osseuse, régénération des nerfs, pousse des cheveux.
- Régulation de la perméabilité vasculaire → homéostasie.

Dans l'organisme adulte, l'angiogenèse est généralement rigoureusement régulée et de durée limitée (durée locale 1–2 semaines au maximum).

Promoteurs endogènes de l'angiogenèse

- Angiopoïétines (Ang1, Ang3, Ang4).
- Éphrines (Eph-A1, Eph-12, Eph-B2), VE-cadhérine.
- Facteurs de croissance des fibroblastes (aFGF, bFGF), facteur de croissance des hépatocytes (HGF).
- Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF-BB).
- Transforming growth factor (TGFα, TGFβ), tumor necrosis factor alpha (TNFα).
- Interleukine 8 (IL-8).
- Intégrines $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_5\beta1$.
- Prostaglandines E1 (PgE1) et E2 (PgE2).
- Métalloprotéases matricielles (MPM).
- Facteurs de croissance endothélial vasculaire (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D).

Inhibiteurs endogènes de l'angiogenèse

- Angiostatine, endostatine, protamine, vasostatine, angiopoïétine 2 (Ang2).
- Thrombospondine-1.
- Inhibiteur dérivé du cartilage.
- Interférons (IFNα, IFNβ).
- Interleukines (IL-4, IL-10, IL-12, IL-18).
- Facteur plaquettaire 4 (FP4).
- Fragment de prolactine, fragment de SPARC, fragment d'ostéopontine, fragment d'antithrombine III.
- Récepteurs VEGF solubles (sVEGF-R1, sNRP-1).
- Inhibiteur tissulaire de métalloprotéase (TIMP), inhibiteur de MPM, fragment de MPM2 (PEX).

Pp. : **Maladies comportant une angiogenèse pathologique**

Organe	Maladie
Vaisseaux sanguins	Athérosclérose, hémangiome, hémangioendothéliome, anomalies vasculaires, rétinopathies
Peau	Cicatrisation pathologique, cicatrice chéloïde, sarcome de Kaposi, psoriasis, cancer de la peau, décubitus
Organes reproducteurs de la femme	Kystes folliculaires, anomalies du cycle menstruel, hyperstimulation ovarienne, endométriose, tumeurs, éclampsie, insuffisance placentaire

Pp. : **Maladies comportant une angiogenèse pathologique *(suite)***

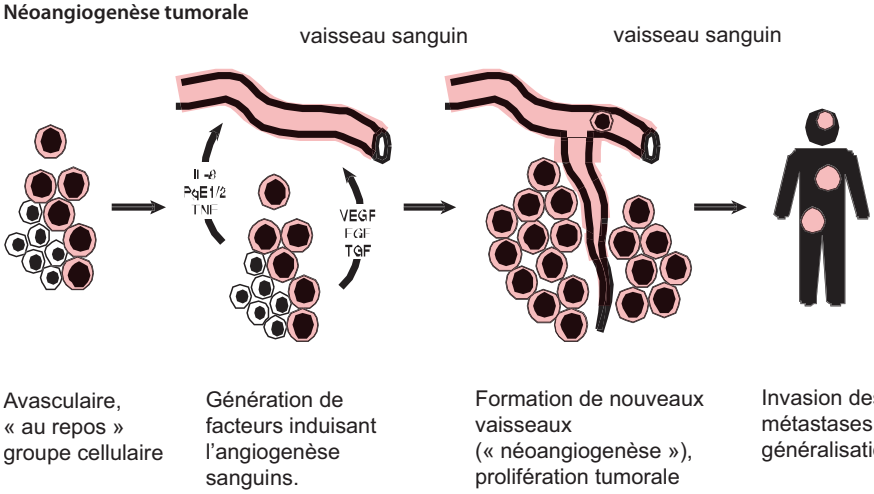
Organe	Maladie
Squelette	Polyarthrite rhumatoïde, synovite, ostéomyélite, formation de pannus, formation d'ostéophyte, tumeurs, nécrose aseptique, cicatrisation pathologique
Organes internes, épithélium	Hépatite, pneumonie, glomérulonéphrite, asthme, régénération hépatique, tumeurs, hypertension pulmonaire, diabète
Œil	Troubles du corps vitré, rétinopathie diabétique, néovascularisation de la choroïde
Organes endocrines	Thyroïdite, hyperthyroïdie, pseudokystes
Système lymphatique	Métastase, lymphome, lymphœdème
Hématopoïèse	Néoplasie hématologique, sida
Autres	Tumeurs solides

Commutation angiogénique

En 1970, Folkman décrivit le passage d'une tumeur solide d'un état de repos avasculaire à une phase vascularisée avec oxygénation et nutrition optimales de la tumeur. L'accélération de la prolifération tumorale, les métastases et la généralisation ne peuvent survenir qu'au cours de la phase vascularisée, c'est-à-dire, après la « commutation angiogénique », comme c'est le cas lors du cancer de la prostate, du cancer du sein et du cancer du rein.

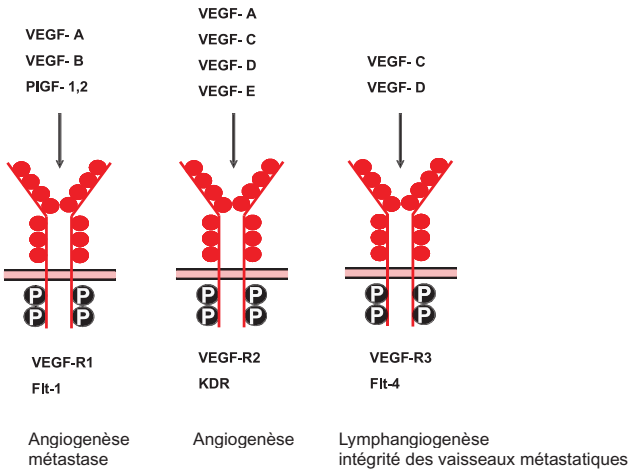
L'augmentation de la densité des micro-vaisseaux de la moelle osseuse survenant au cours d'hémopathies malignes a été décrite de la même façon, en particulier chez les patients atteints de leucémie (LAM, LAL, LMC) et de myélodysplasie.

Néoangiogenèse tumorale



Th. : L'inhibition de l'angiogenèse induite par la tumeur et de la commutation angiogénique des tumeurs humaines (transition de l'état avasculaire à l'état de tumeur vascularisée proliférante) est prouvée par l'efficacité thérapeutique du bévacizumab, anticorps anti-VGEF récepteur (▶ Chap. 3.5). Le bévacizumab inhibe la fixation de VEGF sur les récepteurs de VEGF (c'est-à-dire VEGF-R1 = Flt-1 et VEGF-R2 = KDR) → inhibition de la néoangiogenèse induite par la tumeur → inhibition de la croissance tumorale et des métastases. Le composé a été homologué comme traitement du cancer colorectal métastatique et du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC). Des approches similaires sont utilisées avec des petites molécules inhibitrices d'angiogenèse, par ex., sorafénib et sunitinib (▶ Chap. 3.6).

VEGF et récepteurs de VEGF



Inhibiteurs de l'angiogenèse au cours d'essais cliniques

- *Inhibiteurs de métalloprotinéase matricielle (IMPM) :* CGS 27023, COL-3, BMS-275291.
- *Inhibiteurs de la prolifération/migration des cellules endothéliales :* 2-methoxyestradiol, combretastatine A4, inhibiteurs de la farnésyl transférase, thalidomide, lénalidomide, isoflavone de soja, IM862, LY317615, ZD6126, AVE8062, ABT-751, TZT-1027, AS-1404.
- *Inhibiteurs des facteurs induisant l'angiogenèse/tyrosine kinase :* BAY 43-9006, PTK787/ZK222584, AMG706, SU6668, Neovastat (AE-941), VEGF-Trap, ZD6474, CP-547632, aplidine.
- *Antagonistes des endothélines/intégrines* ABT-627, vitaxine, EMD121974.

Réf. :

1. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. Nature Med 2003;6:653–60
2. Fayette J, Soria JC, Armand JP et al. Use of angiogenesis inhibitors in tumour treatment. Eur J Cancer 2005;41:1109–16
3. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nature Med 2003;9:669–76
4. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. Semin Oncol 2002;6(suppl 16):15–18
5. Keyhani A, Jendiroba DB, Freireich EJ. Angiogenesis and leukemia. Leuk Res 2001;25:639–45
6. Podar K, Anderson KC. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. Blood 2005;105:1383–95
7. Timar J, Dome B, Fazekas K et al. Angiogenesis-dependent diseases and angiogenesis therapy. Pathol Oncol Res 2001;7:85–94
8. Tozer GM, Kanthou C, Baguley BC. Disrupting tumour blood vessels. Nat Rev Cancer 2005;5:423–35

Web. :

1.	http://www.oncolink.upenn.edu/	Oncolink
2.	http://www.angio.org/	Angiogenesis Foundation
3.	http://www.cancer.gov/clinicaltrials/developments/anti-angio-table	NCI, Angiogenesis Inhibitors
4.	http://www.cancer.gov/cancertopics/ understandingcancer/angiogenesis	NCI, Angiogenesis Tutorial
5.	http://www.angioworld.com/angiogenesis.htm	Angioworld

5.8 Nouvelles voies thérapeutiques

U. Martens

Déf. : Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires du cancer et des pathologies malignes hématologiques a permis de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, avec introduction de nouveaux médicaments, par ex., les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement des tumeurs malignes. Parmi les approches novatrices encourageantes, on retrouve :

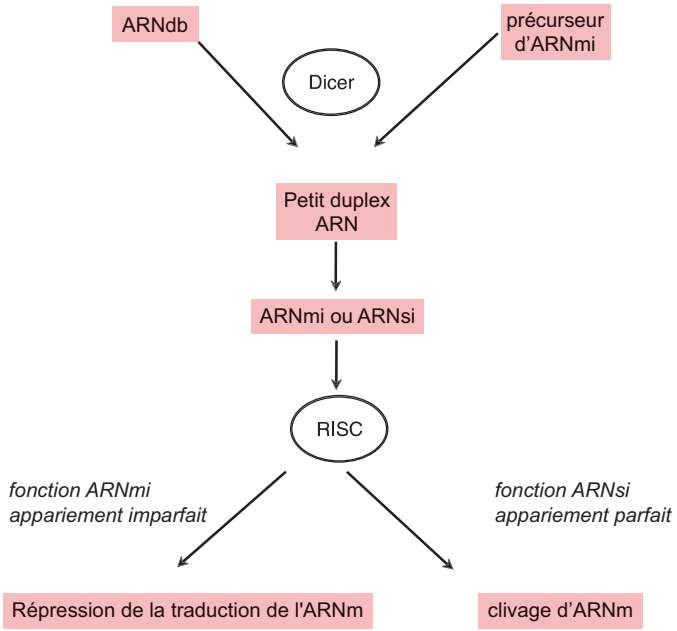
- des traitements ciblant l'ARN.
- l'inhibition des Aurora kinases.
- l'utilisation des HSP (protéines de choc thermique ou heat shock protein) comme cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer.
- des traitements ciblant la télomérase.

Technologie ARN

Petits ARN

Au cours des dernières années, les membres de la famille ARN ont rapidement grandi. En plus des ARN messagers codant (ARNm) et des ARN transcriptionnels (ARN ribosomial [ARNr] et ARN de transfert [ARNt]), une autre sous-famille, appelée petits ARN, a été découverte et chaque membre a sa propre fonction spécifique. Les petits ARN ne codent pas les protéines, mais au contraire contrôlent la transcription et la traduction d'ARN codant les protéines. La sous-famille de petits ARN contient de petits ARN interférents (ARNsi), des microARN (ARNmi), des petits ARN nucléolaires (snoARN) et des petits ARN nucléaires (ARNpn). Les ARNsi et ARNmi ont soulevé un grand intérêt en raison de leur potentiel d'application diagnostique et thérapeutique dans différentes pathologies.

Les ARNsi et les ARNmi sont formés de façon identique, c'est-à-dire par clivage de longs ARN à double-brin (ARNdb) ou clivage des précurseurs de microARN par une endonucléase appelée « Dicer ». Par la suite, les ARN se lient à un complexe d'invalidation induit par l'ARN (RISC) et sont dirigés vers l'ARN messager (ARNm) ciblé qui est marqué pour le clivage ou l'inhibition de la traduction.



Petits ARN interférents (ARNsi)

Déf. : Ces ARN sont longs de 21–24 nucléotides, à double-brins et possèdent des extrémités 3′ comportant 2 nucléotides débordants. Les ARNsi médient le phénomène d'interférence ARN (ARNi) qui est une voie d'invalidation de la transcription d'un gène actif. L'ARNi, découvert en 1998, est à présent un outil de laboratoire standard utilisé pour invalider l'expression génique.

MA. : L'ARNsi synthétique exogène ou l'ARNsi endogène, se lie à un complexe d'invalidation induit par l'ARN (RISC) puis est dirigé vers l'ARN messager (ARNm) ciblé qui est marqué pour être détruit.

Th. : Les effets d'invalidation hautement spécifiques de l'ARNi sont apparus comme un moyen de permettre l'inhibition spécifique de la fonction de tout gène cible choisi, incluant ceux actifs dans les pathologies telles le cancer, le sida et l'hépatite.

- Le plus grand obstacle au développement du traitement par l'ARNi est la méthode d'administration. Les ARN déclencheurs (ARNdb : dont les ARNsi sont dérivés par l'action du Dicer) peuvent être exprimés à partir de vecteurs ou introduits comme ARNsi synthétiques. Insérer des séquences provenant de vecteur étranger (thérapie génique) dans l'ADN chromosomique entraîne un problème d'activation et d'inactivation insertionnelles des gènes cellulaires. L'administration directe d'ARNsi nécessiterait un ARNsi stable et modifié qui soit résistant aux nucléases.
- Des protocoles pharmacothérapeutiques utilisant l'ARNsi sont actuellement en phase d'essais cliniques, pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et de l'infection au virus respiratoire syncitial (VRS).

MicroARN (ARNmi)

Déf. : Les microARN sont des molécules ARN courts de 20–22 nucléotides, et des régulateurs négatifs de l'expression génique retrouvés dans de nombreux organismes eucaryotes. Les ARNmi participent à de nombreux processus cellulaires, y compris le développement, la différentiation, la prolifération, l'apoptose et la réponse au stress. Quelques 350 ARNmi ont été jusqu'à présent identifiés chez l'homme et il est probable qu'il en existe 1000 voire davantage. Les mutations ou les expressions pathologiques des ARNmi sont retrouvées dans différents cancers humains et indiquent que les ARNmi peuvent fonctionner comme suppresseurs de tumeurs ou comme oncogènes (« oncomir »).

MicroARN associés actuellement à des cancers humains

MicroARN	Rôle du cancer	Type de cancer	Mécanisme
miR-15	Suppresseur de tumeur	LLC	Inhibition de Bcl-2
miR-16	Suppresseur de tumeur	LLC	Inhibition de Bcl-2
miR-155	Oncogène	Lymphome, sein	Coopération avec myc
let-7	Suppresseur de tumeur	Poumon	Inhibition de ras
miR-21	Oncogène	Glioblastome	Anti-apoptotique

MA. : Tout comme l'ARNsi, l'ARNmi est produit par de longs précurseurs primaires d'ARN avant d'être clivé par la protéine Dicer dans le cytoplasme et incorporé comme ARNmi mature dans le complexe d'invalidation induit par l'ARN (RISC). Alors que l'ARNsi correspond parfaitement à l'ARNm cible, la majorité des ARNmi ne correspondent pas exactement à la séquence de leur cible, ce qui leur permet de se lier à de multiples ARNm. Au lieu d'une destruction d'ARNm, comme au cours de l'interférence d'ARNi, c'est un lien imparfait qui entraîne l'inhibition de la traduction.

Th. : Près de la moitié des ARNmi humains identifiés sont localisés au niveau des régions fragiles des chromosomes des génomes cancéreux. L'établissement du profil de l'expressions de quelques 200 ARNmi s'est avéré être une méthode de classification des sous-types de cancers plus précise que l'utilisation de l'expression de gènes codant la protéine.

Les thérapies géniques utilisant l'ARNmi peuvent être une approche efficace pour restituer la fonction de suppression de tumeur ou pour bloquer l'activation oncogénique.

- L'administration d'oligonucléotides antisens synthétiques codant des séquences complémentaires des ARNmi oncogènes matures – appelés oligonucléotides anti-ARNmi (OAA) – pourrait inactiver de manière efficace l'ARNmi tumoral et ralentir le développement de la tumeur.
- Les antagomirs, une nouvelle classe d'oligonucléotides issus de l'ingénierie chimique, semblent réprimer de manière efficace et spécifique l'expression d'ARNmi chez les souris quand ils sont conjugués au cholestérol.

Inhibition des Aurora kinases

Déf. : Les sérine/thréonine kinases Aurora A, B et C représentent une famille de régulateurs mitotiques essentiels à la progression mitotique, à la formation de fuseaux, à la maturation des centrosomes, à la ségrégation chromosomique et à la division cellulaire. Inhiber de façon sélective l'activité des Aurora kinases, par ARNi ou par petites molécules, provoque une perturbation de la ségrégation chromosomique et une dérégulation des points de contrôle du fuseau associés à la mort cellulaire.

MA. : L'Aurora A se localise dans les centrosomes/les pôles du fuseau et est nécessaire à l'assemblage du fuseau, alors que l'Aurora B est une protéine de passage chromosomique nécessaire à la phosphorylation de l'histone 3, la ségrégation chromosomique et à la division cellulaire. Une expression élevée d'Aurora A et B a été décelée dans plusieurs cancers humains et il a été établi qu'une surexpression d'Aurora A initie la transformation oncogène *in vitro*.
Les cellules tumorales traitées par les inhibiteurs de kinases Aurora ont un timing normal d'expression des régulateurs du cycle cellulaire du noyau, comme les cyclines, et n'ont pas de blocage ni de retard dans leurs mitoses, comme le font les agents anti-mitotiques classiques. L'effet anti-prolifèrant est unique, tel que les cellules tumorales, en particulier celles dépourvues de réponses fonctionnelles aux dommages de p53, sont poussées vers une « catastrophe mitotique » avec instabilité chromosomique majeure entraînant la mort cellulaire.

Th. : Bien que l'on se soit davantage focalisé jusqu'à présent sur Aurora A en cancérologie, l'Aurora B pourrait être la cible anticancéreuse la plus appropriée parce que son inhibition entraîne des dégâts mitotiques rapides.

- Petites molécules inhibitrices en phase de développement : hespéradine, AZD1152 (phase I), MK0457(= VX- 680, inhibe aussi Flt-3, phase I), MLN8054 (Aurora A, phase I), JNJ-7706621 (inhibe aussi les kinases dépendant de la cycline, CDK).
- Les Aurora kinases ne s'expriment et ne sont actives en tant que kinases que lors de la mitose, de ce fait, il est très probable que les cellules non prolifératives ne soient pas affectées par les inhibiteurs de Aurora kinases.
- La réduction ou l'annulation de la phosphorylation de l'histone H3 pourrait servir de biomarqueur.
- MK0457(= VX-680) est efficace, *in vitro*, contre la kinase bcr-abl(T315I) résistant à l'imatinib et au dasatinib.

HSP90 comme cible dans le traitement du cancer

Déf. : La famille des « protéines de choc thermique » (HSP : heat shock protein) s'est révélée être une cible intéressante dans la recherche de médicaments anticancéreux car elle joue un rôle clé dans l'action des récepteurs des facteurs de croissance impliqués dans l'oncogenèse et de leurs signaux d'aval.

MA. : Plusieurs HSP forment des complexes multimoléculaires qui agissent comme chaperons en se liant à d'autres protéines, appelées protéines clientes. La HSP90 est constituée de 2 isoformes et elle est l'une des protéines chaperonnes cellulaires la plus abondante. Ce chaperon cellulaire est nécessaire au repliement des protéines dénaturées, à la survie cellulaire en situation de stress et à la maturation

d'un sous-groupe de protéines jouant un rôle clé dans l'oncogenèse. De ce fait, la HSP90 ne catalyse aucune réaction mais médie la stabilité et la fonction de multiples protéines clientes, telle que :

- les protéines kinases de signalisation (par ex., PDK1, RAF-1, AKT, ZAP-70, IKK).
- les tyrosine kinases transmembranaires (par ex., HER2, c-Kit, IGFR, MET).
- les protéines de signalisation mutées (par ex., p53, c-Kit, FLT-3, B-Raf).
- les oncoprotéines de fusion chimérique à activité kinase (par ex., bcr-abl, NPM-ALK).
- les protéines de régulation du cycle cellulaire (par ex., CDK4, myc, Chk1, wee1).
- la réparation de l'ADN (par ex., télomérase, ADN-PKcs).
- les récepteurs de stéroïdes (par ex., récepteurs d'androgène, d'estrogène, de progestérone).

Persp. : Des produits naturels ont été identifiés, incluant l'antibiotique ansamycine geldanamycine et le radicicol, qui se lient sélectivement à l'HSP90 et inhibent sa fonction chaperonne. Toutefois, l'utilisation de la geldanamycine est limitée en clinique en raison de son hépatotoxicité, mais un dérivé moins toxique a été identifié, le17-allylamino-17-déméthoxygeldanamycine (17-AAG).

- En raison de la faible stabilité chimique et de la faible biodisponibilité ultérieure, des composés à base ou non de geldamycine sont actuellement développés : KOS-953 (tanespimycine, composition de 17-AAG à base de cremaphor, phase I/II), KOS-1022 (17-DMAG, chlorhydrate d'alvespimycine, actif par voie orale, phase I), CNF1010 (nano-émulsion lipidique de 17-AAG, phase I), CNF2024 (oral, phase I), IPI-504 (hydrosoluble, phase I), SNX-5542 (actif par voie orale, préclinique).
- Les tumeurs dépendantes d'une protéine cliente donnée sont particulièrement sensibles à la dégradation des inhibiteurs de l'HSP90. Les protéines considérées comme plus sensibles à la dégradation induite par un inhibiteur d'HSP90 sont les tyrosine kinases réceptrices de HER2 et de MET, RAF-1 kinase et les récepteurs d'androgène et d'estrogène.
- Les inhibiteurs de HSP90 pourraient être particulièrement efficaces contre les cellules cancéreuses dans lesquelles Rb est inactivée par mutation (par ex., cancer du poumon à petites cellules). En effet, l'inhibition de HSP90 provoque l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1. Toutefois, dans les cellules déficientes en protéine Rb, les cellules tumorales ne s'arrêtent pas à G1 et entrent en mitose avec une prométaphase anormale, un assemblage de centromères instable qui est suivi de mort cellulaire par apoptose.
- Les inhibiteurs de HSP90 augmentent l'activité des cytotoxiques, y compris les taxanes, les anthracyclines, les agents hormonaux, le bortézomib, le trastuzumab, et de la radiothérapie. Ceci est intrinsèquement lié à l'activité de la protéine Rb et son rôle dans l'arrêt de croissance cellulaire en phase G1 du cycle.
- Les inhibiteurs de l'angiogenèse sont aussi capables de sensibiliser les cellules tumorales aux inhibiteurs de HSP90, car les cellules tumorales hypoxiques sont en situation de stress élevé et l'HIF-1 alpha est également une protéine cliente nécessaire à la survie dans de telles conditions.

Traitement par télomérase

Déf. : L'intégrité des télomères aux extrémités des chromosomes est essentielle pour une prolifération cellulaire illimitée et pour rendre immortelles les cellules cancéreuses. Puisque la plupart des cellules cancéreuses ont besoin de la télomérase pour survivre, cette enzyme représente une cible « mécanistique » de choix dans le développement de nouveaux traitements contre le cancer.

Ma. : Les télomères sont constitués d'une répétition de reproductions bicaténaires de la séquence TTAGGG associée à des protéines de liaison. Leur principale fonction est de « recouvrir » (capping) l'extrémité des chromosomes et d'apporter la stabilité génétique. La télomérase est une enzyme ribonucléoprotéique qui synthétise de novo les répétitions télomériques. Dans les cellules humaines, l'holoenzyme télomérase est un complexe de poids moléculaire élevé composé d'une sous-unité contenant une matrice d'ARN, hTR, et d'une partie protéique comprenant une transcriptase reverse spécialisée renfermant une sous-unité catalytique (hTERT : telomerase reverse transcriptase). De plus, plusieurs autres molécules peuvent contribuer à la régulation de l'activité *in vivo* de la télomérase, par ex., la protéine chaperonne HSP90/p32. La majorité des cellules somatiques normales n'ont pas d'activité télomérase et le phénomène de répétition télomérique disparaît avec la division cellulaire

et le vieillissement. On pense que la diminution de la taille des télomères au-delà d'un certain seuil diminue la protection des extrémités des chromosomes provoquant ainsi des dommages de l'ADN et le déclenchement d'une sénescence réplicative. À l'inverse, 80–90 % des cellules cancéreuses ont une activité télomérase détectable, ce qui permet la stabilisation des télomères et un potentiel de croissance illimité.

Persp. : Stratégies thérapeutiques ciblant les télomères/télomérases dans les cellules cancéreuses :

- Les antagonistes d'oligonucléotides contre les hTR ou les hTERT (par ex., GRN163L, oligonucléotide thio-phosphoramidate ciblant la région matricielle d'hTR en tant « qu'antagoniste de matrice » ; phase I/II). Tout comme les traitements par d'ARNsi (voir ci-dessus), les problèmes d'administration et de stabilité des oligonucléotides antisens demeurent.
- Les petites molécules inhibitrices du composant catalytique hTERT (par ex., BIBR1532 ; préclinique) ; l'effet anti-prolifératif n'est pas provoqué par l'inhibition de l'enzyme mais par le dysfonctionnement des télomères qui s'ensuit. La période de latence du raccourcissement des télomères limite l'utilisation généralisée de cette approche.
- Les inhibiteurs des protéines de choc thermique (HSP90) qui compromettent l'assemblage de télomérase en ciblant les HSP90/p23 (phase II).
- Les petites molécules qui stabilisent le repliement du brin télomérique riche en guanine en structures G-quadruplexe (par ex., BRACO19 ; préclinique). De tels repliements sont incompatibles avec la fonction télomérase et peuvent provoquer une rapide diminution du capping par les télomères. La toxicité de telles molécules n'est pas encore définie.
- L'immunothérapie par vaccins ciblant les épitopes spécifiques aux hTERT sur les cellules cancéreuses (GV1001 ; essais PrimoVax et TeloVax lors du cancer du pancréas, phase II).
- Thérapie génique ciblant la télomérase :
  - Thérapie génique utilisant un gène suicide : le hTERT promoteur est lié au gène pro-apoptotique ou à un promédicament cytotoxique.
  - Thérapie virale oncolytique : les gènes viraux essentiels à la reproduction sont placés sous le contrôle du promoteur du gène hTERT. En conséquence, les vecteurs viraux se répliquent uniquement dans les cellules télomérase-positives et se dispersent ensuite dans les cellules proches au cours d'une lyse (par ex., l'adénovirus GG5757 qui se réplique uniquement dans les cellules déficientes en rétinoblastomes (Rb) et dans les cellules hTERT-positives, préclinique).

Réf. :

1. Bhalla KN. Heat shock protein 90 modulators in hematologic neoplasms. ASCO Educational Book 42nd Annual Meeting, 2006, pp 141–6
2. Buckingham S. The major world of microRNAs. Horizon Symposia. Understanding the RNAissance. May 2003. Nature Publishing Group
3. Carter TA et al. Inhibition of drug resistant mutants of Abl, Kit, and EGF receptor kinases. Proc Natl Acad Sci 2005;102:11011–16
4. Dorsett Y, Tuschl T. siRNAs: applications in functional genomics and potential as therapeutics. Nat Rev Drug Discov 2004;3:318–29
5. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer 2006;6:259–69
6. Keen N, Taylor S. Aurora-kinase inhibitors as anticancer agents. Nat Rev Cancer 2004;4:927–36
7. Kelland LR. Overcoming the immortality of tumour cells by telomere and telomerase based cancer therapeutics: current status and future prospects. Eur J Cancer 2005;41:971–9
8. Krutzfeldt J et al. Silencing of microRNAs in vivo with "antagomirs". Nature 2005;438:685–9
9. Shay JW, Wright WE. Telomerase therapeutics for cancer: challenges and new directions. Nat Rev Drug Discov 2006;5:577–84
10. Solit DB. Heat shock protein 90 as therapeutic target in solid tumors. ASCO Educational Book 42nd Annual Meeting, 2006, pp 136–40
11. Stevenson M. Therapeutic potential of RNA interference. New Engl J Med 2004;351:1772–7

Web. :

1. http://www.rnaiweb.com The RNAi Web
2. http://microrna.sanger.ac.uk/ miRBase

6.1 Aplasie médullaire

J. Finke, H. Bertz

Déf. : Insuffisance de l'hématopoïèse (moelle osseuse) avec pancytopénie (bi- ou tricytopénie).
Caractéristiques : moelle osseuse hypocellulaire avec substitution graisseuse ; pas d'altération des cellules stromales de la moelle osseuse ; absence de cellules malignes.

CIM-10. : D61

Ép. : Incidence globale : 2–6 cas pour 1 000 000 d'habitants/an ; plus élevée en Chine, en Extrême-Orient et en Asie du Sud-Est.
Distribution par âge : deux pics d'incidence, autour de 20 ans et de 65 ans.

PhysP. : ***Modèle physiopathologique***
La destruction/suppression des cellules souches hématopoïétiques ou des cellules progénitrices est le point crucial provoqué par divers facteurs :
- Activation du système immunitaire avec aplasie médullaire primaire ou secondaire (immunologiquement induite) due aux cellules T cytotoxiques activées, qui provoquent la destruction de cellules progénitrices CD34-positives par :
  - Cytotoxicité directe médiée par les cellules T ;
  - Production d'IFNγ et de TNFβ ;
  - Induction de récepteur FAS et d'antigène → induction d'apoptose.
- Dommages directs causés à l'ADN (par ex., irradiation).
- Atteintes des membranes cellulaires et interférences sur le métabolisme cellulaire (par ex. infection virale).
- Origine médicamenteuse : toxicité directe ou réaction auto-immune haptène-médiée.
- Expansion clonale secondaire de l'hématopoïèse.
- Cellules NK ↓ (comme dans les autres maladies auto-immunes).

Pg. : ***Facteurs génétiques***
- Anémie de Fanconi : instabilité chromosomique due à des anomalies génétiques multiples (gènes FANC A–L) caractérisée par : un appauvrissement progressif de la moelle osseuse, une incidence accrue de pathologies malignes et des anomalies de la peau, des muscles, des systèmes squelettique et urogénital. Dans > 80 % des cas, mise en évidence pendant la petite enfance.
- Incidence accrue d'aplasie médullaire en présence des gènes HLA A2, DR2, DR4 et DPw3.
- Association avec HPN (▶ Chap. 6.4.3).
- Mutations du gène TERT (telomerase reverse transcriptase).

Médicaments (dans 25 % des cas)
- Antibiotiques (en particulier sulfamides, chloramphénicol), antipaludéens ;
- Thyréostatiques, antidiabétiques ;
- Antirhumatismaux, AINS (par ex. phénylbutazone, sels d'or) ;
- Diurétiques (furosémide), ticlopidine, nifédipine ;
- Antiépileptiques (par ex., carbamazépine, phénytoïne) ;
- Composés cytotoxiques (par ex., busulfan).

Agents chimiques
- Solvants aromatiques (par ex., benzène).
- Insecticides (lindane, DDT, etc.).

Facteurs viraux/postinfectieux (5 % des cas)
- Parvovirus B19 (atteinte érythropoïèse isolée, érythroblastopénie).
- Hépatite (hépatite non A-B-C-G, de mauvais pronostic, plus fréquentes chez les hommes jeunes).
- EBV (mononucléose infectieuse, rare).
- VIH.
- CMV (possible infection des cellules stromales de la moelle osseuse).
- Flavivirus (dengue).

R. Mertelsmann et al., *Précis d'hématologie et d'oncologie*
© Springer-Verlag France, Paris 2011

Radiation
- Rayonnements ionisants.
- Thorotrast.

Autres causes
- Maladies auto-immunes, associées à une fasciite à éosinophiles.
- Grossesse (médiée par les estrogènes ?).
- Thymome.
- Idiopathique (70 % des cas).

Class. : **Classification selon le nombre de polynucléaires, de plaquettes et de réticulocytes**[a]

Type	Abréviation	Granulocytes	Plaquettes	Réticulocytes
Aplasie médullaire	AM	< 1500/ µl	< 50 000/µ1	< 20 000/µl
AM grave	AMG	< 500/µl	< 20 000/µ1	< 20 000/µl
AM très grave	AMTG	< 200/µl	< 20 000/µ1	< 20 000/µl

[a] Au moins 2 des 3 critères doivent être présents pour le diagnostic, moelle osseuse hypocellulaire

NOTE : L'insuffisance hématopoïétique réversible provoquée par une chimio- ou radiothérapie n'est pas considérée comme une aplasie médullaire.

Sy. : L'insuffisance hématopoïétique domine les symptômes :
- Symptômes dus à l'anémie : pâleur, fatigue, performance réduite, dyspnée.
- Symptômes dus à la neutropénie : ulcères de la bouche, gingivite, infections graves, pneumonie.
- Symptômes dus à la thrombopénie : hémorragie, pétéchies (peau, muqueuses) ; les hématomes sont moins courants.

Dg. :

Antécédents, examen clinique
- Antécédents, comprenant médicaments, infections.
- Examen clinique (hémorragie, muqueuses, signes d'infection, taille de la rate, etc.).

Examens de laboratoire
- Numération formule sanguine : cytopénie avec atteinte de 2 ou 3 lignées, généralement sans anomalie de la morphologie, granulation accrue, neutropénie, monocytopénie et éosinopénie ; réticulocytes ↓ ; en cas de thrombopénie : plaquettes petites.
- Ferritine, haptoglobine, test de Coombs, groupe sanguin, paramètres de la coagulation.
- VS, protides totaux, électrophorèse, immunoglobulines, immunofixation, agglutinines froides, facteur rhumatoïde, AAN.
- Exclusion de l'HPN (test de Ham, test au sucrose, protéines GPI, CD55, CD59).
- Vitamine B_{12}, acide folique (exclusion d'une anémie mégaloblastique).
- Fonction hépatique (exclure une précédente hépatite).
- Sérologie (EBV, CMV, VHA, VHB, VHC, VIH, HSV, parvovirus B19).

Moelle osseuse (myélogramme, histologie, immunohistochimie, coloration du fer, culture)
- Hypocellulaire (cellularité, 25 %) avec une prédominance d'adipocytes.
- Présence de lymphocytes, de macrophages et de plasmocytes.
- Cellules progénitrices CD34-positives ↓ ; dans les cultures de moelle osseuse, diminution de la formation de colonies (CFU-GM) et de LTCIC (cellules souches de culture à long terme). Schéma de croissance amélioré dans des cultures appauvries en cellules T (→ réaction médiée par cellules T ?).

Autres examens complémentaires
- Radiographie thoracique, échographie abdominale.
- Typage HLA (si possibilité de greffe).

- Étude cytogénétique, analyse chromosomique (exclusion de SMD, anémie de Fanconi).
- Taux sériques élevés des facteurs de croissance hématopoïétiques : G-CSF (facteur de croissance granulocytaire), TPO (thrombopoïétine), M-CSF et érythropoïétine ; pas d'élévation du taux de SCF (stem cell factor).

Dd. : Myélodysplasie avec hypoplasie de la moelle osseuse(▶ Chap. 7.2).
- Myélofibrose primitive (▶ Chap. 7.3.4).
- Carence en vitamine B_{12}, carence en acide folique (▶ Chap. 6.4.2).
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) (▶ Chap. 6.4.3).
- Leucémies, lymphomes, tumeurs solides avec infiltration de la moelle osseuse.

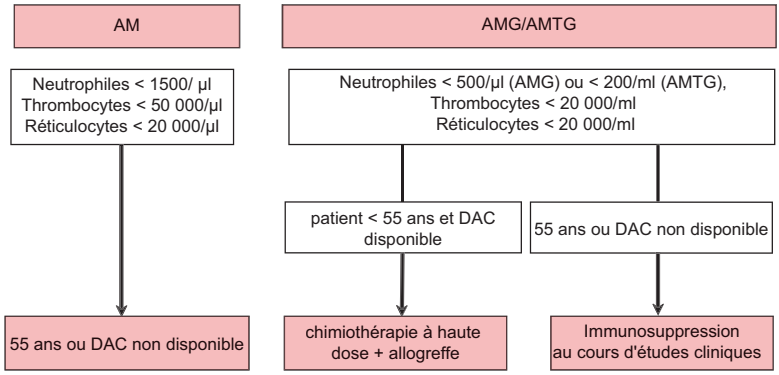
Co. :
- Développement de HPN dans 7 % des cas (▶ Chap. 6.4.3).
- Transformation en SMD ou en leucémie aiguë dans 5–12 % des cas (▶ Chap. 7.1.1, 7.1.2, 7.2).

Th. :

Indications thérapeutiques

- Aplasie médullaire grave.
- Patient à risque de développer des complications dues à la cytopénie (infections à répétition, hémorragie, hémosidérose).
- Prévention de l'allo-immunisation et d'un état réfractaire aux transfusions.

Traitement de l'aplasie médullaire



DAC donneur apparenté compatible (donneur familial de moelle osseuse ou de cellules souches, HLA-identique)

Recommandations thérapeutiques

1. L'aplasie médullaire doit toujours être traitée dans un centre d'hématologie.
2. Les patients de moins de 55 ans ayant des frères/sœurs ou des parents HLA-identiques doivent subir des tests en vue d'une greffe allogénique familiale de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines provenant de donneur apparenté compatible.
3. Chez les autres patients, l'immunosuppression doit être pratiquée dans le cadre d'essais cliniques.

Modalités thérapeutiques

Supportive Measures

- Traitement prophylactique contre les infections, antibiotiques, prophylaxie par amphotéricine B.
- Hygiène buccale.

- Prophylaxie/traitement de l'hémosidérose (mésilate de desferrioxamine).
- Transfusions de granulocytes (▶ Chap. 5.4).
- Supprimer les menstruations, éviter les antiagrégants plaquettaire.
- Produits sanguins (CMV négatifs, irradiés) ; transfusion de globules rouges en fonction des symptômes, transfusion de plaquettes en cas de numération, 5000–10 000/µl.
- Facteurs de croissance : facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF), facteurs de croissance érythrocytaires.

ATTENTION *:* utiliser les produits sanguins avec modération tant que la décision de greffe de moelle osseuse ou de greffe de cellules souches de sang périphérique n'a pas été prise (danger d'allo-immunisation). Ne pas utiliser les produits sanguins provenant des parents.

Types de greffes (▶ Chap. 5.2, 5.3)

- Chez les patients de moins de 55 ans : greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques de donneur HLA-identique apparenté (familiale) en association avec des protocoles à base de fludarabine/cyclophosphamide.
- La greffe de donneur non apparenté compatible n'est recommandée que chez les patients de moins de 15 ans.

Traitement immunosuppresseur

Patients > 55 ans ou n'ayant pas de donneur de cellules souches approprié. Compositions efficaces :

- Globulines antilymphocytaires ou globulines antithymocytaires, depuis 1970 ;
- Cyclosporine A (CyA), depuis 1980 ;
- Méthylprednisolone.

Le traitement immunosuppresseur doit être pratiqué seulement au cours d'essais cliniques.

Approches thérapeutiques innovantes et traitement des rechutes

En cas d'échec du traitement standard :

- Greffe de donneur non apparenté compatible (greffe MUD) chez les patients entre 15 et 50 ans ;
- Facteurs de croissance hématopoïétiques ;
- Traitement optionnel sans efficacité prouvée : androgènes, utilisés depuis 1954.

Prg. : ***Progression***

L'aplasie médullaire peut précéder la survenue de maladies hématologiques clonales (par ex., HPN). Incidence sur une période de10 ans : SMD 9 %, leucémie 7 % ; l'incidence est plus élevée après un traitement immunosuppresseur qu'après une greffe.

Taux de survie à un an en cas d'AMG

- Non traitée : 20 %.
- Avec traitement symptomatique : 50 %.
- Avec traitement immunosuppresseur ou allogreffe : 80 %.

Survie à long terme selon les différentes formes de traitements

- Patients , 25 ans : 66–92 %.
- Patients de 25 à 39 ans : 69 %.
- Patients > 39 ans : 38 %.
- Avec traitement immunosuppresseur (comprenant sérum anti-lymphocytaire [SAL] et CyA) : 80 %.
- Survie à cinq ans après greffe allogénique familiale compatible : 60–90 %.
- Survie à cinq ans après greffe MUD : 29 %.
- Rechute survenant sur une période d'observation de 14 ans au maximum : 35 %.
- Traitement immunosuppresseur comparé à la GMO : pas de différence significative en termes de réponse.

Rechute

- Après greffe allogénique familiale compatible : 15–20 %.
- Après traitement immunosuppresseur (avec CyA + SAL) : 30–50 %.

Réf. :

1. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT Working Party. Blood 2000;95:1931–34
2. Ball SE. The modern management of severe aplastic anaemia. Br J Haematol 2000;110:41-53
3. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. Lancet 2005;365:1647-56
4. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. Br J Haematol 2007;136:549-64
5. Geroges GE, Storb R. Stem cell transplantation for aplastic anemia. Int J Hematol 2002;75:141-6
6. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporin, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. Blood 2000;96:2049-54
7. Marsh JCW, Ball SE, Darbyshire P et al. British Committee for Standards in Hematology (BCSH). Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia. Br J Haematol 2003;123:782-90
8. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. N Engl J Med 2005;352:1413-24
9. Young NS. Immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia and immune-mediated bone marrow failure syndromes. Int J Hematol 2002;75:129-40

Web. :

1.	http://www.aamds.org/	AA and MDS Foundation
2.	http://www.fanconi.org/	Fanconi Anemia Research Fund

6.2 Neutropénie et agranulocytose

J. Finke, H. Bertz

Déf. : *Neutropénie :* Chez l'adulte, numération des polynucléaires neutrophiles dans le sang < 1,5 × 10^9/l. La limite varie selon l'âge et la race : les nouveau-nés ont des taux de neutrophiles plus élevés, tandis que certaines populations africaines et du Moyen-Orient ont un nombre de neutrophiles physiologiquement plus bas.

Agranulocytose : Numération des polynucléaires neutrophiles dans le sang < 0,5 × 10^9/l. Généralement, maladie symptomatique acquise avec neutropénie et, dans des cas graves, de lymphopénie et de monocytopénie. Chez l'adulte, généralement iatrogène. Durée après retrait de l'agent causal : 2–4 semaines.

CIM-10. : D70

Ép. : *Neutropénie :* effet secondaire habituel de la radio-/chimiothérapie.

Agranulocytose : survenue rare, incidence de 3 cas pour 1 000 000. Les patients âgés sont particulièrement touchés, ratio homme/femme = 1/2. L'incidence des formes spécifiques d'agranulocytose varie selon l'agent causal et les mécanismes pathologiques.

Pg. :

Mécanismes pathogéniques

- Diminution de la production de neutrophiles dans la moelle osseuse.
- Redistribution du pool des neutrophiles circulants avec margination (endothélium, tissus).
- Destruction périphérique.

Formes induites par les médicaments

- *Formes les plus courantes : destruction toxique médicamenteuse* de la granulopoïèse ou atteinte directe des neutrophiles (« neutropénie d'apparition retardée » par ex. après radio- ou chimiothérapie, généralement associée à une thrombopénie (▶ Chap. 6.3).
- *Réactions allergiques médicamenteuses* avec destruction des neutrophiles, souvent provoquées par des métabolites.
- Généralement, diminution *rapide* des neutrophiles dans la semaine suivant l'exposition ; en cas de réexposition, dans les heures qui suivent. Destruction de neutrophiles matures (« neutropénie d'apparition soudaine »), survenue soudaine avec fièvre et frissons (Dd. : infection). Agent causal : par ex. phénylbutazone.
- Dans de rares cas, *diminution lente* (entre 1 et 12 mois) après le début du traitement, due à la destruction des cellules hématopoïétiques progénitrices. Agent causal : par ex., clozapine, chez les patients avec phénotype HLA-B38 et allèles DR4 et DQw3.

Autres formes

- *Maladies auto-immunes :* inhibition de la granulopoïèse causée par les cellules T (syndrome de Felty, polyarthrite rhumatoïde) ou résultant d'une expansion clonale des cellules T chez les patients présentant une maladie lymphoprolifératives T-γ (« maladie T-γ ») ;
- *Activation du complément (par ex. en cas d'hémodialyse, de sepsis) :* expression des molécules d'adhésion à la surface des neutrophiles → agrégation des neutrophiles, occlusion des capillaires (particulièrement les capillaires pulmonaires) ;
- *Pseudoneutropénie (« neutropénie par margination ») :* redistribution des neutrophiles (margination) du sang périphérique vers les tissus, par ex. en cas d'infections.

Class. :

Neutropénie provoquée par des troubles congénitaux de la granulopoïèse

- Dysgénésie congénitale avec pancytopénie familiale.
- Dysgénésie réticulaire avec agranulocytose congénitale : agranulocytose + hypoplasie lymphoïde + aplasie thymique, d'étiologie inconnue.

- Neutropénie cyclique : troubles de la régulation des cellules souches ; phases neutropéniques à intervalles de 10–35 jours, monocytose compensatoire ; transmission autosomique dominante.
- Syndrome de Kostmann : agranulocytose grave de l'enfant (anomalie de la différentiation au stade promyélocytique), réversible par administration de G-CSF (*ATTENTION :* possibilité d'avoir un risque plus élevé de développement de SMD/LAM) ; transmission autosomique dominante ou récessive.
- Agammaglobulinémie liée au chromosome X.
- Syndrome de Schwachman-Diamond-Oski : neutropénie + insuffisance pancréatique + dysplasie métaphysaire ; étiologie inconnue, hérédité autosomique récessive.
- Neutropénie avec leucocytes bi-/tétraploïdes : anomalies de la phagocytose et de la chimiotaxie et présence de granulocytes bi- et tétraploïdes.
- Syndrome de Chédiak-Higashi : albinisme + troubles neurologiques + granulations anormales des leucocytes ; étiologie inconnue.
- Dyskératose congénitale : neutropénie, anomalies cutanées ; hérédité liée au chromosome X.
- Syndrome des leucocytes « paresseux » : défaut de chimiotactisme (anomalies de l'actine) ; étiologie inconnue.

Neutropénie provoquée par des troubles acquis de la granulopoïèse

- Traitement cytostatique, immunosuppresseurs, azidothymidine (AZT), benzènes, rayonnements ionisants.
- Réactions médicamenteuses idiosyncrasiques (sensibilité individuelle) dans 66 % des cas : antibiotiques (pénicilline, chloramphénicol, céphalosporines, sulfamides), sulfasalazine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofen, indométhacine, phénylbutazone), phénothiazine, thyréostatiques, quinidine, procaïnamide, propafénone, ticlopidine, antihistaminiques, anticonvulsivants, nifédipine, lévamisole, tamoxifène, allopurinol, tranquillisants, neuroleptiques (clozapine), sels d'or, captopril + interféron.

Neutropénie provoquée par une destruction accrue de neutrophiles

- Hypersplénisme.
- Neutropénie auto-immune : postinfectieuse (mononucléose, infections virales), sida, syndrome de Felty (polyarthrite rhumatoïde + splénomégalie + neutropénie), lupus érythémateux disséminé (LED), syndrome de Sjögren, lymphome malin.
- Neutropénie néonatale iso-immune : passage transplacentaire d'anticorps antineutrophiles maternels.
- Activation du complément : hémodialyse, pontage cardiaque, pathologie T-γ.

Infections : margination/consommation accrues (pseudoneutropénie)

- Bactéries : fièvre typhoïde, brucellose, tuberculose, tularémie.
- Virus : fièvre jaune, fièvre à phlébotome, hépatite infectieuse, rougeole, grippe, varicelle, rubéole, fièvre à tiques du Colorado, dengue, VIH, EBV.
- Rickettsies : rickettsiose vésiculaire, fièvre des montagnes rocheuses.
- Protozoaires : paludisme, kala-azar, fièvre récurrente.
- Champignons : histoplasmes.

Autres causes

- Infiltration de la moelle osseuse : leucémies (particulièrement leucémie à tricholeucocytes), lymphomes, tumeurs solides.
- Malnutrition : carence en vitamine B_{12}/acide folique, alcoolisme.
- Neutropénies associées aux cellules T (maladie T-γ), myélodysplasie (SMD).
- Syndrome de Wolfram : diabète insipide + diabète sucré + atrophie optique + surdité.
- Troubles métaboliques : cirrhose hépatique, acidocétose, maladie de Gaucher.
- Sepsis, hypothermie, anaphylaxie.

Sy. :

- En général asymptomatique initialement.
- Symptômes généraux : fatigue, performance réduite, anorexie, infections.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents : traitements médicamenteux, anamnèse familiale, infections, troubles de la menstruation.
- Examen clinique : statut ganglionnaire, foie/rate, signes d'infection, mucite.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine, réticulocytes.
- Examens de laboratoire de routine comprenant vitamine B_{12} et acide folique, protéines totales, électrophorèse des protéines, protéines urinaires (recherche d'une protéine monoclonale), cuivre.
- Immunologie : dosage des immunoglobulines, immunoélectrophorèse, test de Coombs, AAN, anti-ADN, facteur rhumatoïde, anticorps anti-granulocytes.
- Différentiation des sous-populations de lymphocytes (FACS) : sous-populations de cellules T, cellules NK, exclusion de leucémie.
- Recherche d'une infection : cultures du sang, des selles, des urines, écouvillonnage pharyngé, sérologie virale (comprenant le VIH).
- Cytogénétique.
- Test de Ham, test au sucrose (exclusion de HPN).

Histologie

- Myélogramme, biopsie et culture de la moelle osseuse (UFC).

Imagerie

- Échographie abdominale (rate), radiographie du thorax (exclusion d'une infection).

Dd. :

- Leucémies (▶ Chap. 7.1.1, 7.1.2).
- Myélodysplasie (▶ Chap. 7.2).
- Myélofibrose primitive (▶ Chap. 7.3.4).
- Aplasie médullaire (▶ Chap. 6.1).

Co. :

- Susceptibilité aux infections, fièvre (▶ Chap. 4.2).
- Mucite, gastroentérite (« entérocolite neutropénique »).

Th. :

Traitement symptomatique

- Hygiène, environnement anti-infectieux, isolation.
- Prophylaxie de la mucite.
- Décontamination intestinale sélective.
- Antifongiques par voie orale (par ex. flucozanole 200 mg/j p.o.).
- En cas de signes d'infections : (hémocultures, ECBU, bactériologie des selles, écouvillonnage). commencer immédiatement un traitement antibiotique empirique (▶ Chap. 4.2).
- En cas d'infections graves : transfusion de granulocytes (▶ Chap. 5.4).

Traitement de l'agranulocytose aiguë

- Interrompre tout médicament administré dans les 4 semaines précédant le début des symptômes.
- G-CSF (filgrastim, lénograstim) 5–10 µg/kg/j par voie s.c.

Traitement de la neutropénie chronique

Traitement selon le mécanisme pathogénique suspecté, par ex. :

- Chez les patients présentant des infections récurrentes avec signes cliniques évocateurs, le G-CSF peut être utilisé en traitement à long terme ;
- Utilisation des autres facteurs de croissance hématopoïétiques au cours d'études cliniques : GM-CSF, IL-3, stem cell factor (SCF) ;
- En cas de neutropénie auto-immune :
  - Prednisolone 2 mg/kg/j p.o. (maximum 4 semaines) ;
  - Cyclosporine A (taux sérique cible : 300–600 ng/ml) : traitement initial pendant au moins 4 semaines ; si efficace, continuer pendant au moins 3 mois ;
  - Azathioprine 2–4 mg/kg/j.

- En cas d'hypersplénisme : envisager une splénectomie (uniquement après vaccination antipneumococcique).
- En cas de neutropénie congénitale : envisager une allogreffe (▶ Chap. 5.3).

Prophylaxie

En cas de traitement par clozapine et par thyréostatiques : examens sanguins toutes les semaines.

Réf. :

1. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP Jr. Congenital and acquired neutropenia. Hematology (ASH Educ Program) 2004:63–79
2. Boxer LA, Newburger PE. A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. Pediatr Blood Cancer 2007;49:609–14
3. Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. J Clin Pathol 2001;54:7–19
4. Manny N, Zelig O. Laboratory diagnosis of autoimmune cytopenias. Curr Opin Hematol 2000;7:414–9
5. Palmblad JE, von dem Borne AE. Idiopathic, immune, infectious and idiosyncratic neutropenias. Semin Hematol 2002;39:1 13–20
6. Welte G, Zeidler C, Dale DC. Severe congenital neutropenia. Semin Hematol 2006;43:189-95

Web. :

1	http://www.rarediseases.org/	NORD, Rare Disorders
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001295.htm	Medline Plus article
3.	http://www.mascc.org	MASCC, Supportive Care
4.	http://www.neutropenia.ca/	Neutropenia Support Assoc
5.	http://www.emedicine.com/med/topic82.htm	E-medicine

6.3 Thrombopénie

A.K. Kaskel, J. Heinz

Déf. : Diminution de la numération plaquettaire (< 150 000/µl), cause la plus courante de syndrome hémorragique.

CIM-10. : D69.6

Phys. :

Cinétique plaquettaire

- Thrombopoïèse : mégacaryoblastes → mégacaryocytes → plaquettes ; régulée par la thrombopoïétine et d'autres cytokines (par ex., IL-3, IL-6, IL-11).
- Immédiatement après leur libération par la moelle osseuse, environ un tiers des plaquettes sont séquestrées de façon réversible dans la rate (« réservoir »).
- Les deux tiers restants circulent dans le sang, durée de vie de 7–10 jours, demi-vie biologique de 3–4 jours ; 15 % de ces plaquettes sont quotidiennement utilisées pour le maintien de l'hémostase.

La numération plaquettaire est influencée par :

- L'état nutritionnel : carence en acide folique/vitamine B_{12}, abus d'alcool.
- Le cycle menstruel : juste après l'ovulation, numération plaquettaire ↑.
- Les réactions de phases aiguës (infections, tumeurs) → numération plaquettaire ↑.

Pg. :

Troubles de la thrombopoïèse

- Infections (cause la plus courante) : par ex., CMV, EBV, VIH, mycoplasme, infection bactérienne, parasites (paludisme), sepsis (symptôme précoce).
- Insuffisance hématopoïétique (moelle osseuse) : aplasie médullaire, myélofibrose primitive.
- Infiltration de la moelle osseuse : leucémies, lymphomes, tumeurs solides.
- Anomalies de la maturation des mégacaryocytes : myélodysplasie, carence en acide folique/vitamine B_{12}.
- Myélosuppression d'origine médicamenteuse/toxique : cytostatiques, thiazides, alcool, estrogènes, thiamazole, sels d'or, benzène, rayonnements ionisants.
- Troubles plaquettaires héréditaires (rares) :
  - Anémie de Fanconi ;
  - Syndrome de Wiskott-Aldrich (thrombopénie, eczéma et déficit immunitaire) ;
  - Maladie de Von Willebrand de type IIb ;
  - Syndrome de thrombopénie avec aplasie radicale (TAR) ;
  - Syndrome de Jean-Bernard-Soulier (plaquettes géantes et dysfonctionnement de la fonction thrombocytaire) ;
  - Déficit en thrombopoïétine.

Séquestration plaquettaire splénique accrue (hypersplénisme)

Splénomégalie (hypertension portale, infiltration splénique par des cellules néoplasiques hématologiques).

Renouvellement plaquettaire périphérique accéléré

- Prothèses valvulaires et vasculaires.
- Circulation extracorporelle (activation de surface).
- Thrombopénie immune (PTI) (▶ Chap. 6.3.1).
- Troubles microangiopathiques : syndrome hémolytique et urémique (SHU), purpura thrombotique thrombopénique (PTT) (▶ Chap. 6.3.3).
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (▶ Chap. 6.5.5).
- Anomalies des interactions entre les plaquettes et les facteurs de coagulation : maladie de Von Willebrand de type IIb, thrombopénie induite par héparine (TIH) (▶ Chap. 6.3.2).
- Syndrome d'Evans : anémie hémolytique auto-immune et thrombopénie.

Sy. : ***Hémorragie***

- Pétéchies hémorragiques avec lésions punctiformes de la peau/des muqueuses ; parfois épistaxis, ménorragie.
- Dans de rares cas : hématome/hémorragie diffuse.

Dg. : ***Diagnostic clinique***

- Antécédents (particulièrement infections, médicaments, hémorragie).
- Examen clinique : pétéchies (peau, muqueuses), ganglions, rate.
- Dans les cas graves : signes de saignement d'organe, anémie, hémorragie.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine, réticulocytes, exploration de l'hémostase (TP, TCA, fibrinogène), paramètres de l'hémolyse (LDH, haptoglobine), bilan hépatique, CRP.
- Élimination d'une pseudothrombopénie par numération plaquettaire sur sang citraté.
- Sérologie virale (VIH inclus).
- En cas de suspicion de vascularite/LED → immunologie : anticorps antinucléaires (AAN), facteur rhumatoïde.
- En cas de suspicion de SHU/PTT : recherche de multimères du FvW ou d'anticorps anti-protéase du FvW (▶ Chap. 6.3.3).
- En cas de suspicion du syndrome d'Evans (anémie hémolytique auto-immune et thrombopénie) : test de Coombs.
- Groupe sanguin.
- Éventuellement, recherche d'anticorps antiplaquettes (thrombopénie immune).

Histologie

Myélogramme et biopsie de la moelle osseuse : mégacaryocytes ↓ en cas d'altération de la thrombopoïèse ; nombre de mégacaryocytes normal ou ↑ en cas de perte périphérique de plaquettes. *ATTENTION :* si numération plaquettaire < 20 000/µl : risque d'hémorragie → ponction de crête iliaque (pas de ponction sternale), pression douce.

Imagerie

Radiographie thoracique (lymphomes, infections), échographie abdominale (lymphomes, rate).

NOTE : si l'hémostase et les vaisseaux sanguins sont normaux, il n'y a qu'un faible risque d'hémorragie lorsque la numération plaquettaire est > 10 000–20 000/µl.

Dd. : « Pseudothrombopénie » : agrégation plaquettaire dans le sang préservé sur tube EDTA : 0,1–2 % des prélèvements sanguins ; cause : anticorps IgG responsables d'autoagglutination.
→ Agrégation plaquettaire *in vitro* en présence de l'agent anticoagulant EDTA.
→ Fausse thrombopénie due au compteur.
→ Répéter la numération plaquettaire sur sang citraté ou héparinisé.

Th. : ***Traitement de la maladie sous-jacente***

- En cas de thrombopénie médicamenteuse : éviter l'utilisation de l'agent causal.
- Traitement des pathologies malignes.
- Traitement des maladies immunologiques.

Traitement symptomatique

- Empêcher la menstruation (par ex., lynestrénol) ;
- Éviter les antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique) ;
- Transfuser des plaquettes aux premiers signes de saignement/en cas de risque élevé d'hémorragie (*ATTENTION :* SHU/PTT) ;
- En cas de thrombopathie, faire un essai avec le DDAVP (desmopressine) ; posologie 0,3 µg/kg de poids corporel dans une perfusion de NaCl 0,9 % toutes les 8 heures pendant 3 jours maximum → répéter après 48 heures.

Transfusion de plaquettes (▶ Chap. 4.9.1)

- Thérapeutique : en cas de signes de saignement ou d'hémorragie aiguë (par ex., pétéchies, hémorragie des muqueuses ou épistaxis) accompagnés de thrombopénie ou de troubles de la fonction plaquettaire.
- Prophylactique : si numération plaquettaire < 10 000–20 000/µl. Toutefois, en cas de maladies concomitantes (particulièrement leucémie aiguë, fièvre, sepsis, splénomégalie), il existe un risque d'hémorragie même si la numération plaquettaire est plus élevée (20 000–30 000/µl). En cas d'interventions invasives (par ex. mise en place de cathéter, ponctions) il faut cibler une numération plaquettaire > 40 000–60 000/µ1.

Contre-indications relatives

- Allergie aux protéines plasmatiques humaines.
- Purpura post-transfusionnel (PPT).
- Purpura thrombopénique idiopathique (PTI).
- Thrombopénie induite par l'héparine (TIH).
- Purpura thrombopénique thrombotique (PTT).

Afin de prévenir une allo-immunisation, les transfusions doivent être évitées chez les patients pour lesquels une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques a été programmée.

Réf. :

1. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2007;357:580–7
2. Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. Br J Haematol 2006;135:603-33
3. Cines DB, Bussel JB, McMillan RB et al. Congenital and acquired thrombocytopenia. Hematology (ASH Educ Program) 2004:390–406
4. Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production: Br J Haematol 2006;134:453–66
5. Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. Blood 2004;103:390-8
6. Geddis AE, Kaushansky K. Inherited thrombocytopenias: toward a molecular understanding of disorders of platelet production. Curr Opin Pediatr 2004;16:15–22
7. George JN. Platelets. Lancet 2000;355:1531–9
8. Jelic S, Radulovic S. Chemotherapy-associated thrombocytopenia. Ann J Cancer 2006;5:371–82

Web. :

1.	http://www.pdsa.org	Platelet Disorder Support Assoc
2.	http://www.med.unc.edu/isth/	ISTH, Intl Soc Thromb Hemostasis
3.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000586.htm	MedlinePlus
4.	http://www.emedicine.com/med/topic3480.htm	E-medicine
5.	http://marrowfailure.cancer.gov/AMEGA.html	NCI, Marrow Failure Disorders

6.3.1 Purpura thrombopénique immunologique (idiopathique) (PTI, maladie de Werlhof)

A.K. Thomas, J. Heinz

Déf. : Thrombopénie acquise, numération plaquettaire, 150 000/µl.

Définition classique : PTI = purpura thrombopénique idiopathique.
Diagnostic d'élimination ; thrombopénie acquise d'étiologie inconnue, avec un nombre normal ou élevé de mégacaryocytes dans la moelle osseuse.

Autre définition : PTI = purpura thrombopénique immunologique. Thrombopénie acquise provoquée par les anticorps antiplaquettes.

CIM-10. : D69.3

Ép. : Incidence : 6–10 cas pour 100 000 habitants/an. Rapport homme/femme = 1/2.

Pp. : Réaction immunitaire médiée par IgG (rarement IgM) contre les antigènes membranaires des plaquettes, par ex., GPIIb/GPIIIa (récepteur du fibrinogène), GPIb/IX (récepteur de von Willebrand) et GPIa/IIa (récepteur du collagène).

- Anticorps anti-plaquettaires spécifiques détectés dans approximativement 50–70 % des cas.
- Fixation aux macrophages via les récepteurs Fcγ I, II et III (chez les patients avec PTI : polymorphisme des récepteurs avec anomalies de la liaison aux IgG).
- Activation du complément.
- Lyse médiée par le complément et augmentation de la phagocytose.
  → phagocytose des plaquettes recouvertes d'IgG par le système réticulo-endothélial (SRE), particulièrement dans la rate.
  → Demi-vie biologique des plaquettes ↓↓ à quelques heures.
- Diminution de la thrombocytopoïèse (anticorps contre les mégacaryocytes et les cellules progénitrices thrombopoïétiques).
- Possiblement, un processus médié par cellules T (*in vitro*, les cellules T $CD4^+$ peuvent être activées par les plaquettes).

Pg. :

Étiologie

- Pas de maladie causale connue (« PTI primaire »).
- Associé à une maladie sous-jacente (« PTI secondaire ») : maladies lymphoprolifératives, maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, etc.), maladies virales (par ex., VHC, VIH), infections bactériennes (particulièrement chez les enfants), après une greffe de moelle osseuse.

Progression

- Chez l'enfant : dans > 90 % des cas, évolution « aiguë » : thrombopénie grave, avec généralement une rémission spontanée dans les 3 mois.
- Chez l'adulte : dans > 90 % des cas, évolution « chronique » (thrombopénie > 6 mois) : < 5 % de risque d'hémorragie fatale (particulièrement intracrânienne), avec rarement une rémission spontanée (5 %) ; persiste pendant plus de 6 mois chez 35 % des patients malgré un traitement approprié.

AnaPath. :

Numération formule sanguine

Thrombopénie avec numération globulaire et morphologie normales.

Moelle osseuse

Nombre normal de mégacaryocytes, ou bien élevé par phénomène de réaction, nombre élevé de mégacaryocytes immatures. Par ailleurs, moelle osseuse normale, sans anomalie cellulaire.

Sy. :

Hémorragie

- Rare si numération plaquettaire > 30 000/µl.
- Pétéchies (peau, muqueuses), avec hématomes/épistaxis.
- Complication : hémorragie intracérébrale (rare), saignement d'organe, saignement rétinien, saignements gastro-intestinaux.

Dg. : Le diagnostic du PTI est un diagnostic d'élimination. De ce fait, les stratégies de diagnostic visent à identifier les éventuelles pathologies sous-jacentes responsables d'une thrombopénie secondaire.

Diagnostic clinique

- Antécédents, anamnèse familiale, exposition médicamenteuse, risques professionnels.
- Examen clinique (pétéchies, hématomes, saignements des muqueuses).

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine.
- Virologie : sérologie VHC/VIH chez les patients à risque.
- Dépistage des anticorps anti-plaquettaires (50 % de résultats positifs).

Histologie

Biopsie de la moelle osseuse et myélogramme, selon les recommandation de l'ASH (American Society of Hematology) et du BCSH (British Committee for Standards in Hematology) :

- Patients de plus de 60 ans.
- Résultats de laboratoire anormaux (neutropénie, anémie).
- Avant une splénectomie.
- En cas de mauvaise réponse au traitement primaire.

Dd. : Diagnostic différentiel d'une thrombopénie ▶ Chap. 6.3.

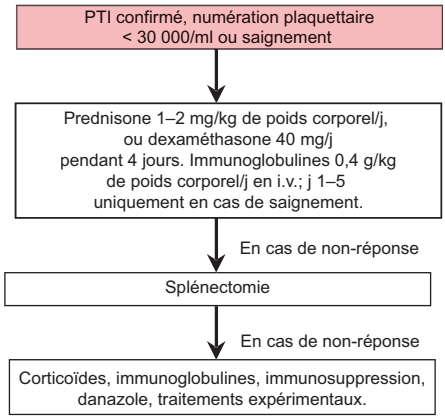
Th. :

Indications de traitement

Seules quelques études randomisées ont été réalisées dans le PTI. L'espérance de vie des patients présentant un PTI avec une numération > 30 000/µl est égale à celle de la population normale. Avec une numération plaquettaire élevée (30 000/µl), le traitement n'est indiqué qu'en cas de perte sanguine possible (périopératoire, avant accouchement) ou en cas d'hémorragie. Recommandations du British Committee for Standards in Hematology (BCSH) concernant le taux de plaquettes sans risques chez les adultes :

- Soins dentaires : ≥ 10 000/µl.
- Extraction dentaire : ≥ 30 000/µl.
- Opération mineure : ≥ 50 000/µl.
- Opération majeure : ≥ 80 000/µl.

Concept thérapeutique de la prise en charge du PTI chez l'adulte



Options thérapeutiques

Traitement primaire

Corticoïdes

- Taux de réponse initiale > 50 %, effet à long terme chez 30 % des patients, un traitement d'entretien à faible dose est nécessaire dans la plupart des cas.
- Prednisolone 1–2 mg/kg/j, la durée du traitement dépend de la réponse ; ou dexaméthasone 40 mg/j pendant 4 jours.
- En cas de une réponse plaquettaire durable : réduction de la dose de prednisolone sur 6–12 semaines et suivi du taux des plaquettes.
- En l'absence d'élévation > 30 000/µl en 2–4 semaines ou si la dose de corticoïdes nécessaire est sensiblement supérieure à la dose seuil de Cushing → changer de traitement et passer aux immunoglobulines ou à d'autres immunosuppresseurs.

Immunoglobulines (Ig i.v.)

- Taux de réponse initiale de 75 %, normalisation de la numération plaquettaire chez 50 % des patients qui n'est toutefois que passagère (jusqu'à 4 semaines).
- Dose standard : 0,4 g/kg/j en i.v. jours 1–5 ou 1 g/kg/j en i.v. jours 1 + 2.
- Autre possibilité : IgG anti-D chez les patients Rh-positifs, 75 µg/kg de poids corporel pendant 23 jours. Désavantage : préparation intraveineuse qui n'est pas disponible dans tous les pays, coûts élevés.

En cas d'hémorragie grave ou potentiellement mortelle : association de méthylprednisolone 1 g/jour en i.v. pendant 3 jours et d'immunoglobulines 0,4–1 g/kg/j pendant 2–4 jours, avec transfusion plaquettaire. Comme la demi-vie plaquettaire est réduite dans le PTI, le besoin en plaquettes prévisible est approximativement 2–3 fois plus élevé que dans les autres formes de thrombopénie. Chez les patients présentant un PTI non compliqué, la transfusion de plaquettes n'est généralement pas indiquée.

Traitement secondaire

Romiplostim

Agent thrombopoïétique, se lie au récepteur TPO et stimule la production de plaquettes au niveau de la moelle osseuse. Dans les études de phase III sur le PTI, réponse plaquettaire dans 80–90 % des cas. Dose de début 1 µg/kg en s.c. une fois par semaine, ajustement de la dose en fonction de la numération plaquettaire.

Splénectomie

- Approximativement 60 % de taux de réponse, pas de prédicteurs de réponse connus.
- En périopératoire, la numération plaquettaire doit être remontée à > 50 000/µl (Ig i.v.).
- En préopératoire, vaccination contre pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, méningocoque.
- En l'absence de réponse, éliminer une possible rate accessoire, répéter le traitement par les corticoïdes.

Traitement de troisième ligne

Danazol

- Mode d'action : diminution du nombre des récepteurs Fc sur les macrophages.
- Non efficace dans les cas réfractaires aux corticoïdes, mais peut être utile en association avec la prednisolone afin de réduire les effets secondaires des corticoïdes.

Immunosuppresseurs

Un certain nombre de petites études ont fourni des données limitées sur l'efficacité et la sécurité de différents immunosuppresseurs. Dans des cas particuliers ou dans de petits groupes de patients, les substances suivantes ont été utilisées avec succès : mycophénolate mofétil, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine A.

Traitement expérimental

- Immunoaphérèse.
- Rituximab (anticorps anti-CD20).

Px. : Prévention des hémorragies/traumatismes.

- Pas d'injections intramusculaires ou intra-articulaires.
- Pas de massage.
- Pas d'administration d'antiagrégants plaquettaires (acide acétyle salicylique, ticlopidine, clopidogrel).
- Pas de sport présentant un risque élevé d'hémorragie.
- Carte d'identification d'urgence.

Réf. :

1 Andemariam B, Bussel J. New therapies for ITP. Curr Opin Hematol 2007;14:427–31
2. British Committee for Standards in Hematology (BCSH). Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. Br J Haematol 2003;120:574–96
3. Bussel JB, Kuter DJ, George JN et al. AMG 531, a thrombopoiesis stimulating protein, for chronic ITP. N Engl J Med2006;355:1672–81
4. Cines DB, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Annu Rev Med 2005;56:425–42
5. George JN, Woolf SH, Raskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a guideline for diagnosis and management of children and adults. American Society of Hematology. Ann Med 1998;30:38–44
6. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. Blood 2004;104:956–60
7. Portielle JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001;97:2549–54
8. Stasi R, Stipa E, Masi M et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 1995;98:436–42

Web. :

1	http://www.pdsa.org/	PDSA
2.	http://www.emedicine.com/EMERG/topic282.htm	E-medicine
3.	http://www.emedicine.com/med/topic1151.htm	E-medicine
4.	http://www.scripps.edu/itp/	Scripps Clinic
5.	http://www.itpsupport.org.uk	ITP Support Assoc

6.3.2 Thrombopénie induite par héparine (TIH)

A.K. Kaskel, J. Heinz

Déf. : Thrombopénie acquise induite par l'héparine.

CIM-10. : D69.5

Ép. : Incidence de la TIH de type II (voir ci-dessous) en cas d'utilisation intraveineuse d'héparine non fractionnée (HNF) : 2–5 %, avec utilisation d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) : < 0,5 %.

Pg. :

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type I.

- Thrombopénie précoce, modérée, dose-dépendante (numération plaquettaire 100 000–150 000/µl) survenant au cours des premiers jours (2–3) de traitement par héparine (HNF/HBPM).
- Provoquée par une agrégation mineure de plaquettes induite par l'héparine sans mécanisme immunologique.
- Généralement autolimitée (après 1–2 jours) malgré la poursuite du traitement par héparine.
- Fréquence pouvant atteindre 30 %.

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II

- Thrombopénie dose-dépendante, tardive, survenant 4–20 jours après le début du traitement par héparine (HNF/HBPM). Chez les patients avec exposition précédente à l'héparine (< 100 jours), survient dans les heures qui suivent.
- Thrombopénie sévère (plaquettes < 100 000/µl), numération plaquettaire moyenne d'environ 60 000/µl, rarement < 20 000/µl ou diminution à un nombre < 50 % de la numération initiale ; aggravation de la thrombopénie si le traitement par héparine est maintenu.
- Complications thromboemboliques possibles jusqu'à près de 40 jours après l'administration d'héparine.
- Anticorps IgG dirigés principalement contre le complexe héparine–facteur-4 plaquettaire (PF4).
  → Formation de complexes immuns.
  → Activation plaquettaire due à la fixation du complexe immun au récepteur Fc (Fcγ RIIA), libération de PF4.
  → Agrégation plaquettaire, lésions des cellules endothéliales, activation de la thrombine.
  → Complications thromboemboliques (« syndrome du thrombus blanc »).

Sy. : Signes cliniques évocateurs : TIH de type II :

- **Symptôme principal : thrombophilie, sans hémorragie.**
- Signes avant-coureurs : exanthème ou nécrose au site d'injection.
- Incidence élevée (près de 53 %) de thromboses veineuses et artérielles, atteinte de la fonction rénale, embolies pulmonaires, infarctus (les complications peuvent survenir plusieurs semaines après l'arrêt de l'héparine).

Dg. :

- Élimination des autres causes de thrombopénie (▶ Chap. 6.3).
- Combinaison d'un test fonctionnel (par ex. agrégation plaquettaire induite par l'héparine, APIH) avec un test ELISA (détection de complexes héparine–facteur-4 plaquettaires).
- *ATTENTION :* en cas de suspicion de TIH de type II, arrêter l'héparine immédiatement et utiliser des traitements substitutifs, même en l'absence de test positif. Le diagnostic de la TIH est basé sur les signes cliniques. Les examens de laboratoire ne servent qu'à confirmer le diagnostic.

Dd. : Éliminer les autres causes de thrombopénie (▶ Chap. 6.3).

Th. : Gestion thérapeutique (en cas de TIH de type II) :

- Arrêter le traitement par héparine (HNF/HBPM). *ATTENTION :* éliminer l'exposition à l'héparine « cachée » par ex., facteurs de coagulation, « verrou par héparine » des cathéters centraux.
- L'anticoagulation doit être maintenue pendant au moins 4 semaines, en utilisant :

  - le danaparoïde de sodium : héparinoïde sans héparine, inhibition du facteur Xa médiée par ATIII, demi-vie de 24 h, élimination rénale, surveillance par le dosage du facteur Xa, pas d'antidote disponible.
  - les dérivés de hirudine, par ex. lépirudine : inhibiteur direct et bivalent de la thrombine, demi-vie de 1,5 h, élimination rénale, surveillance par TCA, pas d'antidote disponible.
  - Argatroban : inhibiteur direct de la thrombine, interagit avec le site actif de la thrombine. Demi-vie de 24 minutes, surveillance par TCA. Pas d'ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale, car l'élimination est hépatique.
- En cas de thrombose existante : coumarine et danaparoïde ou hirudine, se chevauchant.
- Éviter l'utilisation d'HBPM (réaction croisée).

Réf. :

1. Alving BM. How I treat heparin-induced thrombopenia and thrombosis. Blood 2003;101:31–7
2. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2006;355:809-17
3. Keeling D, Davidson S, Watson H. British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol 2006;133:259-69
4. Newman PM, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation. Blood 2000;96:182–7
5. Rice L, Attisha WK, Drexler A et al. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. Ann Intern Med 2002;136:210–5

Web. :

1. http://www.med.unc.edu/isth/welcome Intl Soc Thrombosis Hemostasis
2. http://www.tigc.org/eguidelines/hit05.htm TIGC, Guidelines

6.3.3 Microangiopathies thrombotiques (PTT-SHU)

A.K. Kaskel, J. Heinz

Déf. : Microangiopathies thrombopéniques thrombotiques avec anémie hémolytique (anémie hémolytique microangiopathique, [AHMA]). Sous-types :

- *Purpura thrombopénique thrombotique (PTT, maladie de Moschcowitz) :* les principaux symptômes comprennent une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombopénie et des symptômes neurologiques ; insuffisance rénale dans 50 % des cas.
- *Syndrome hémolytique urémique (SHU, maladie de Gasser) :* les principaux symptômes comprennent une insuffisance rénale aiguë (microangiopathie rénale, les glomérules sont particulièrement atteints) et une anémie hémolytique ; la thrombopénie et les symptômes neurologiques sont moins prononcés que dans le cas de PTT.
- *Anémie hémolytique microangiopathique toxique (AHMA toxique) :* après traitement par mitomycine C ou chimiothérapie à haute dose.

Il n'est pas encore clair si le PTT et le SHU sont des entités séparées ou si ce sont les différentes manifestations du même syndrome. À cause du chevauchement fréquent des symptômes, le terme le plus couramment utilisé est PTT-SHU (chez l'adulte). Exception : SHU chez l'enfant après une infection par *E. coli*.

CIM-10. : M31.1

Ép. : PTT : pic d'incidence 30–50 ans, rapport homme/femme = 1/2.

SHU : incidence 3–5 cas pour 100 000 enfants/an, pic d'incidence 1–5 ans, rapport garçon/fille = 1/1.

Pg. :

Purpura thrombopénique thrombotique (PTT)

- Dysfonctionnement acquis ou congénital (total) de la protéase clivant le FvW (= ADAMTS13 ; une désintégrine et métalloprotéase avec domaines de thrombospondine de type I ; clive le FvW entre les acides aminés 842 et 843), avec présence anormale de grands multimères du facteur de von Willebrand (M-FvW-IG), particulièrement dans le PTT récidivant chronique.
- PTT acquis : maladie auto-immune avec anticorps anti-protéase du FvW.
- En association avec des infections (VIH), une grossesse, le post-partum, après une greffe allogénique de la moelle osseuse, des médicaments (mitomycine C, cyclosporine, ticlopidine, clopidogrel, quinine), des maladies auto-immunes (LED).

Syndrome hémolytique urémique (SHU)

- Activité normale de la protéase du FvW.
- Souvent associé aux infections gastro-intestinales provoquées par une Shiga toxine ou une vérotoxine (sérotype OH, en particulier O157:H7, O103:HU, O103:H2) sécrétée par *E. coli*, rarement par une shigella (*Shigella dysenteriae* de sérotype I).
- En l'absence d'infections gastro-intestinales, le SHU est probablement médié par le complément et se manifeste en relation avec des mutations de facteur H transmises par hérédité autosomique récessive. Dans les formes sporadiques, l'implication des autoanticorps du facteur H a été suggérée. Dans ce cas, association avec une glomérulonéphrite de type II et implication des autoanticorps dirigés contre la convertase C3.

AnaPath. : À l'état normal, les multimères FvW sont produits par les cellules endothéliales et stockés sous l'endothélium. Quand l'endothélium est endommagé → formation de complexes multimères FvW et plaquettes → agrégation plaquettaire impliquant les glycoprotéines Ib, IX et V ainsi que l'activation de GPIIb/IIIa.

En cas de microangiopathies thrombotiques, des agrégats plaquettaires ou microthrombi sont formés dans les capillaires et les petits vaisseaux provoquant un infarcissement, en particulier au niveau du SNC et du rein.

- Thrombopénie provoquée par une destruction périphérique.

- Anémie causée par la destruction mécanique des hématies dans les petits vaisseaux partiellement thrombosés (schizocytes, LDH ↑, haptoglobine ↓↓).

Sy. : Symptômes selon le sous-type de maladie :
- *Anémie hémolytique microangiopathique (AHMA) :* 100 % ; ictère, signes d'hémolyse aiguë, pâleur, performance réduite.
- *Thrombopénie (plus souvent rencontrée dans le PTT) :* 60–90 % ; pétéchies, hématomes, épistaxis, hémorragie, saignement.
- *Neuropathie (plus souvent rencontrée dans le PTT) :* 70–90 % ; troubles neurologiques centraux, confusion, crampes, céphalée, troubles de la vision, ataxie cérébelleuse, coma.
- *Néphropathie (plus souvent rencontrée dans le SHU) :* 65 % ; hématurie, oligurie/anurie, insuffisance rénale.
- Fièvre : 30–50 %.
- Dans les formes associées aux infections : précédé par une diarrhée aqueuse/hémorragique provoquée par *E. coli*/shigella, avec douleurs abdominales, crampes.
- Complications pulmonaires ressemblant à celles d'un SDRA.

Dg. : ***Diagnostic clinique***
- Antécédents (infections en particulier).
- Examen clinique : type d'hémorragie, signes d'infections, neuropathie, néphropathie (hématurie, oligurie, anurie), symptômes pulmonaires.

Examens de laboratoire
- Anémie, thrombopénie.
- Numération formule sanguine/frottis : réticulocytose, schizocytes, anisocytose, poïkilocytose.
- Signes d'hémolyse intravasculaire : LDH ↑, haptoglobine ↓↓, bilirubine↑.
- Test de Coombs négatif (pas de médiation par les anticorps).
- Atteinte rénale : créatinine ↑, urée ↑, électrolytes, acide urique ↑.
- Urine : protéinurie (1–2 g/24 h, atteignant 10 g/24 h), hématurie.
- Temps de saignement↑, monomères de fibrine/produits de dégradation de fibrinogène↑.
- ELISA pour détecter la Shiga toxine (ECEH).
- Détermination de l'activité de la protéase du FvW (ADAMTS13).

Dd. :
- PTI → absence de signe d'hémolyse.
- CIVD/sepsis → baisse des facteurs de la coagulation.
- Syndrome d'Evans (hémolyse auto-immune et PTI) → test de Coombs direct positif.
- Glomérulonéphrite → hypertension artérielle, résultats urinaires, fonction hépatique/rénale ↓, biopsie rénale.
- Infections : paludisme, leptospirose, dengue, infection par hantavirus.

Co. :
- Complications cardiaques : ischémie, infarctus, arythmie.
- Hémorragie cérébrale (rare).

Th. : Les microangiopathies thrombotiques constituent une urgence hématologique → un traitement spécifique immédiat est d'importance vitale. Sans traitement approprié, le taux de mortalité est de 90 %.

Plasmaphérèse
- Épuration via échanges plasmatiques de plasma frais congelé (PFC) initialement à 40 ml/kg par jour.
- But : élimination des multimères et des autoanticorps du FvW, substitution de la protéase du FvW ($t_{½} > 24$ h) par PFC ou sous forme de cryoprécipité.
- Indicateurs de succès : normalisation de LDH et des plaquettes, régression des symptômes neurologiques ; dès que les résultats de laboratoire se normalisent, augmentation de l'intervalle entre les aphérèses.
- Au cas où les symptômes persisteraient : augmenter la fréquence des aphérèses à deux fois par jour ou augmenter le volume à 80 ml/kg (dans certains cas, près de 140 ml/kg/jour peuvent être indiqués → toutefois, deux aphérèses par jour semblent être plus efficaces) ; de plus, prednisone.

(1 mg/kg/jour) ou méthylprednisolone (125 mg par voie i.v. deux fois par jour) et possiblement vincristine ou immunoglobulines.
- L'aphérèse est souvent accompagnée d'une toxicité modérée du citrate (crampes musculaires, tétanie) → administration de calcium.
- Même avec un traitement adéquat, la récupération complète de la fonction rénale peut être lente.

Options additionnelles de traitement
- En cas de suspicion de PTT acquis : prednisolone 3 × 50 mg/j par voie i.v. ou p.o. sur une semaine, diminuer graduellement sur une période d'au moins 4 semaines.
- Patients présentant un PTT acquis médié par anticorps et avec réponse insuffisante à la plasmaphérèse ou qui rechutent : traitement immunosuppresseur additionnel, par ex. splénectomie, immunoadsorption par colonne de protéine A, possiblement azathioprine ou d'autres immunosuppresseurs (par ex., le rituximab [anticorps anti-CD20] ± cyclophosphamide, cyclosporine).
- Patients avec déficit congénital de la protéase du FvW : traitement selon les symptômes : substitution de la protéase du FvW ± plasmaphérèse ; un traitement prophylactique par inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire peut être nécessaire en cas de récupération de la numération plaquettaire.

ATTENTION : Transfusion plaquettaire seulement après estimation des risques et des bénéfices (par ex., hémorragie potentiellement mortelle) → possible détérioration des symptômes (augmentation de la formation de thrombus intravasculaire).

Traitement symptomatique
- Hypovolémie : remplacement liquidien/contrôle de l'hypovolémie.
- Hypertension artérielle : traitement antihypertenseur → dans les cas aigus : dérivés nitrés/ bêtabloquants ; traitement à long terme : IEC.
- Dialyse quand nécessaire.
- Anémie grave : concentré de globules rouges.

Prg. : Avec un traitement adapté (plasmaphérèse, dialyse, traitement symptomatique), bon pronostic :
- Taux de réponse : 80–90 %, mortalité 5–20 %.
- Taux de rechute : 15–20 %.
- Dans 15–20 % des cas, symptômes liés la chronicité de la maladie : troubles de la fonction rénale, atteinte cérébrale résiduelle.

Réf. :

1. Allford SL, Hunt BJ, Rose P et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic purpura. Br J Haematol 2003;120:556–73
2. George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2006;354:1927–35
3. Ho VT, Cutler C, Carter S et al. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Toxicity Committee Consensus Summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2005;1 1:571–5
4. Levy GG, Motto DG, Ginsburg D. ADAMTS13 turns 3. Blood 2005;106:11–17
5. Plaimauer B, Zimmermann K, Volkel D et al. Cloning, expression and functional characterization of the von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13). Blood 2002;100:3626–32
6. Richards A, Goodship JA, Goodship THJ. The genetics and pathogenesis of HUS and TTP. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002;1 1:431–5
7. Sadler JE, Moake JL, Miyata T et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology (ASH Educ Program) 2004:407–23
8. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uremic syndrome. Lancet 2005;365:1073–86

Web. :

1	http://moon.ouhsc.edu/jgeorge/TTP.html	TTP-HUS Registry
2.	http://www.emedicine.com/emerg/topic579.htm	TTP, E-medicine
3.	http://www.emedicine.com/emerg/topic238.htm	HUS, E-medicine
4.	http://www.psbc.org/bulletins/bulletin_v7_n2.pdf	Puget Sound Blood Center
5.	http://www.crttp.org/	TTP Foundation
6.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000552.htm	MedlinePlus
7.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000510.htm	MedlinePlus

6.4 Anémie

D.P. Berger, R. Engelhardt

Déf. : Diminution de la concentration de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Nombre de globules rouges (GR) en dessous de la valeur normale.

Phys. : **Paramètres des globules rouges (GR)**

Paramètre	Abréviation	Valeurs normales
Hémoglobine	Hb	♂ 14–18 g/dl, ♀ 12–16 g/dl
Hématocrite	Hkt	♂ 40–52 %, ♀ 37–48 %
Numération érythrocytaire	Ery	♂ 4,3–5,7 × 10^6/µl, ♀ 3,9–5,3 × 10^6/µl
Volume globulaire moyen	VGM	85–98 fl
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine	TCMH	28–34 pg
Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine	CCMH	32–37 g/dl
Diamètre érythrocytaire		6,8–7,3 µm
Taux de réticulocytes	Réti	0,3–1,5 %

Nomenclature des variations affectant les globules rouges (GR)

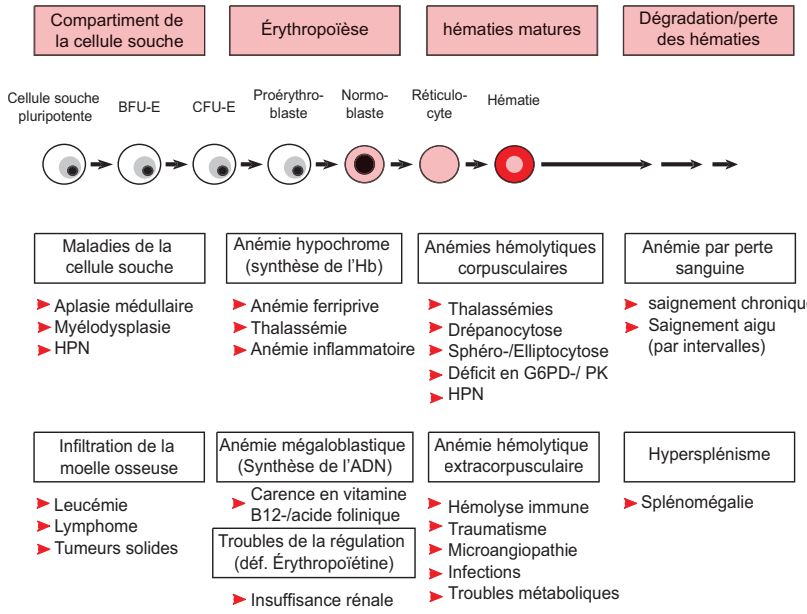
Taille (indices : diamètre érythrocytaire, VGM)
- Macrocytose : diamètre érythrocytaire ↑, VGM ↑.
- Microcytose : diamètre érythrocytaire ↓, VGM ↓.
- Anisocytose : inégalité de la taille des hématies.

Forme
- Poïkilocytose : inégalité de la forme des hématies sur un frottis sanguin.
- Élliptocytes : hématies ovales.
- Sphérocytes : cellules sphériques.
- Cellules cibles : en forme de cible de tir.
- Acanthocytes : cellules présentant des spicules irréguliers, « oursins ».
- Schizocytes : fragments de globules rouges.
- Dacryocytes : cellules en forme de goutte, globules rouges « en larme ».
- Drépanocytes : cellules en forme de faucilles (falciformes) (spicules bipolaires).

Coloration (indices : TCMH, CCMH)
- Hypochrome : coloration des hématies ↓, TCMH ↓.
- Hyperchrome : coloration des hématies ↑, TCMH ↑.
- Polychrome : coloration gris-bleu rougeâtre.

Inclusions cellulaires
- Corps de Howell-Jolly : inclusions basophiles (débris nucléaires).
- Ponctuations basophiles : inclusions basophiles en forme de pointillés (ribosomes).
- Corps de Heinz : hémoglobine dénaturée (coloration spéciale nécessaire).
- Anneaux de Cabot : inclusions basophiles circulaires formées de traits fins (débris nucléaires).

PhysP. : **Érythropoïèse et classification des anémies**



Sy. : ***Symptômes de l'anémie :***

- Pâleur de la peau et des muqueuses, du lit unguéal, conjonctives.
- Faiblesse, lassitude, performance réduite.
- Manque de concentration, céphalée, vertiges.
- Dyspnée, tachycardie, palpitations (particulièrement en cas d'anémie aiguë).

Dg. : ***Antécédents, examen clinique***

- Facteurs de risque, en particulier infections, médicaments, saignement (anamnèse menstruelle), habitudes nutritionnelles.
- Examen clinique comprenant peau, muqueuses, statut ganglionnaire, examens de la rate/foie, cœur (tachycardie, en particulier souffle systolique), toucher rectal plus recherche de sang dans les selles, examen gynécologique.

Examens de laboratoire

- Hématologie : numération formule sanguine, avec VGM, TCMH, réticulocytes, formule leucocytaire, frottis sanguin.
- Biochimie : examens de routine : bilirubine, paramètres de la fonction rénale, protéines totales, électrophorèse des protéines, statut en fer (fer, ferritine, capacité de fixation de la transferrine), paramètres de l'hémolyse (bilirubine, LDH, haptoglobine), CRP, VS, vitamine B_{12}/acide folinique.
- Test de Coombs (en cas de suspicion d'anémie hémolytique).
- Sérologie virale (y compris parvovirus B19).
- Groupe sanguin.
- Taux d'érythropoïétine (en cas de suspicion d'anémie par insuffisance rénale).

Histologie

Myélogramme/biopsie de la moelle osseuse, avec coloration de Perls (en cas de suspicion de maladie médullaire).

Dd. : **Diagnostic différentiel de l'anémie**

Anémie hypochrome	Anémie normochrome	Anémie hyperchrome
TCMH ↓	TCMH normal	TCMH ↑
Carence en fer	Hémolyse	Anémie mégaloblastique
Tumeur	Perte sanguine aiguë	(Carence en vitB_{12} ou en acide folinique)
Inflammation, infection	Aplasie médullaire	
Thalassémie	Anémie par insuf. rénale	Syndromes myélodysplasiques

Th. : ***Traitement symptomatique***

Substitution avec concentré de globules rouges : indications restrictives (▶ Chap. 4.9.1).

Recommandations concernant les indications de transfusion

- Évaluer l'indication de transfusion au cas par cas.
- En cas de perte sanguine aiguë, envisager une transfusion quand l'hémoglobine est , 8,0 g/dl
- En cas d'anémie chronique, des taux d'hémoglobines plus faibles (6–8 g/dl) sont généralement bien tolérés.
- Patients présentant une maladie coronarienne ou un risque d'ischémie cérébrale : indication de transfusion quand l'hémoglobine est, 10 g/dl.
- Certaines situations (chirurgie, thalassémie majeure, etc.) peuvent nécessiter un traitement de soutien par transfusion de globules rouges.

L'indication de transfusion est basée sur les symptômes cliniques. Une perte de sang asymptomatique ne constitue pas une indication de transfusion.

Réf. :

1. Birgegard G, Aapro MS, Bokemeyer C et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. Oncology 2005;68(suppl 1):3–11
2. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur J Cancer 2004;40:2201–16
3. British Committee for Standards in Hematology (BCSH). Guidelines for the clinical use of red cell transfusion. Br J Haematol 2001;1 13:24–31
4. Littlewood TJ. The impact of hemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer. Semin Oncol 2001;28(suppl 8):49–53
5. Provan D, Weatherall D. Red cells I: inherited anaemias. Lancet 2000;355:1 169–75
6. Provan D, Weatherall D. Red cells II: acquired anemias and polycythaemia. Lancet 2000;355:1260–8
7. Rizzo JD, Somerfield MP, Hagerty KL et al. ASH/ASCO 2007 clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin. Blood 2007;111:x–y

Web. :

1.	http://www.anemiainstitute.org	Anemia Institute
2.	http://www.guideline.gov	Guideline Clearinghouse
3.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/anemia.html	MedlinePlus
4.	http://www.anemia.org	Anemia Action Council

6.4.1 Anémie hypochrome

D.P. Berger, R. Engelhardt,T. Heinz

Déf. : Anémies avec diminution de la teneur corpusculaire en hémoglobine (TCMH , 28 pg) et de la concentration corpusculaire d'hémoglobine (CCMH , 32 %) :

- Anémie ferriprive (> 90 % des anémies hypochromes).
- Anémie liée à une maladie chronique (inflammation/infection/tumeur).
- Thalassémie (▶ Chap. 6.4.3).
- Causes rares : carence en vitamine B_6, intoxication saturnine.

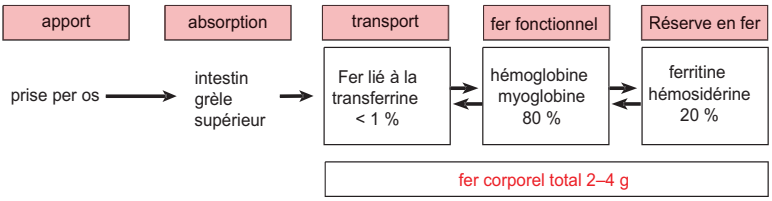
Dd. : **Anémie hypochrome**

Paramètre	Anémie ferriprive	Anémie liée à une inflammation/tumeur	β-Thalassémie
Fer sérique	↓	↓	normale/↑
Transferrine	↑	↑	normale/↓
Ferritine sérique	↓	↑	normale/↑

Anémie ferriprive

Ép. : Forme d'anémie la plus fréquente. Rapport homme/femme = 1/5. Environ 10–20 % des femmes en âge de procréer présentent une carence en fer latente.

Phys. : **Métabolisme du fer**



Absorption de fer nécessaire par jour : hommes 1 mg, femmes et adolescents 2–3 mg, femmes enceintes 3–4 mg. Environ 60–70 % des réserves corporelles de fer sont liées à l'hémoglobine, 10 % de plus dans la myoglobine. 1 g d'hémoglobine contient 3,4 mg de fer.

Il y a carence en fer lorsque la demande en fer est plus grande que la réserve en fer disponible, avec comme conséquences des troubles de la synthèse de l'hémoglobine → hématies microcytaires, hypochromes.

Paramètres

- $Ferritine_{sérique}$: corrélée au fer total (↓ dans la carence en fer).
- $Transferrine_{sérique}$: Corrélée au fer circulant et à la demande en fer (↑ dans la carence en fer).

Pg. : Cause la plus importante : perte de fer due à un saignement chronique → en cas de carence en fer manifeste, la recherche de la cause sous-jacente est d'une importance majeure.

Étiologies des carences en fer

- Faible apport de fer : nourrissons, jeunes enfants, végétariens, alcooliques, troubles nutritionnels.

- Apport journalier recommandé : hommes 12 mg, femmes 15 mg, grossesse 30 mg.
- Diminution de l'absorption : en postopératoire (gastrectomie), malabsorption.
- Demande accrue : croissance, grossesse, allaitement, au cours du traitement d'une carence en vitamine B_{12}.
- Perte sanguine : saignement génito-urinaire/gastro-intestinal, cystite, angiodysplasie, œsophagite, hémorroïdes.
- Infection/parasites (la cause la plus fréquente des anémies par carence en fer dans le monde est l'ankylostomiase).

AnaPath. :

Sang périphérique

Hématies microcytaires, hypochromes, poïkilocytose, anisocytose.

Moelle osseuse

Coloration du fer (bleu de Prusse) : ne détecte pas le fer en réserve (ferritine, hémosidérine).

Sy. :

Symptômes de l'anémie :

- Pâleur de la peau et des muqueuses, lit unguéal, conjonctives
- Faiblesse, lassitude, performance réduite
- Manque de concentration, céphalée
- Dyspnée d'effort, tachycardie, palpitations (Dd. : insuffisance cardiaque)

Symptômes de carence en fer

- Modifications de la peau et des ongles : atrophie cutanée, ongles en cupule (koïlonychie).
- Atteinte des muqueuses, dans les cas extrêmes atrophie douloureuse des muqueuses de la langue, du pharynx et de l'œsophage avec dysphagie (syndrome de Plummer-Vinson).

Dg. :

Antécédents, résultats cliniques

- Antécédents, en particulier infections, médicaments, saignement, habitudes nutritionnelles.
- Examen clinique comprenant : peau, muqueuses, statut ganglionnaire, rate/foie, cœur (tachycardie, en particulier souffle systolique), toucher rectal plus recherche de sang dans les selles, bandelette urinaire.
- Examen gynécologique.
- Endoscopie : œsophago-gastro-duodénoscopie, colonoscopie, rectoscopie.

Examens de laboratoire

- Hématologie : numération formule sanguine, VGM ↓, TCMH ↓, réticulocytes, formule leucocytaire.
- Biochimie : examens de routine : bilirubine, paramètres de la fonction rénale, statut en fer (fer ↓, ferritine ↓, capacité de fixation de la transferrine ↑).
- Groupe sanguin (si transfusion de globules rouges nécessaire).
- Test d'absorption du fer (en cas de suspicion de carence liée à l'absorption).

Histologie

Dans les cas peu concluants, éventuellement myélogramme/biopsie de la moelle osseuse, avec coloration de Perls, afin d'éliminer d'autres causes d'anémie.

Dd. :

- Anémie inflammatoire (fer ↓, ferritine normale ou élevée, capacité de fixation de la transferrine ↓).
- Thalassémie (VGM ↓↓, fer, ferritine et capacité de fixation de la transferrine normaux).
- Anémie hémolytique (bilirubine, LDH, haptoglobine, test de Coombs).

Th. :

Le traitement de l'anémie consécutive à une carence en fer nécessite toujours une approche combinée :

1. traitement de la cause sous-jacente de carence en fer (par ex., perte de sang chronique) ;
2. substitution en fer.

Substitution en fer par voie orale

- Administration de préparations de fer ferreux (Fe^{++}), par ex., sulfate, fumarate, gluconate ou succinate ferreux, 100–200 mg/j p.o. pendant 2–6 mois.
- PKIN : biodisponibilité orale, dépendant de la préparation, 15–25 % ; meilleure biodisponibilité quand la prise est effectuée avant le repas.
- ES : symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements), coloration foncée des selles (ATTENTION à une erreur de diagnostic : saignement du tractus gastro-intestinal supérieur).
- Suivi du traitement : après 5–7 jours réticulocytes ↑, hémoglobine ↑. La cause la plus fréquente de l'échec du traitement est l'absence de compliance au traitement, ou bien une anémie combinée (par ex., coexistence d'une carence en fer et d'un manque de vitamine B_{12}).

Substitution en fer par voie parentérale

- L'administration de fer par voie parentérale doit être limitée à des cas particuliers (par ex., dans le syndrome de malabsorption), à cause de l'importance des effets secondaires.
- Administration de préparations de fer ferrique (F^{+++}) uniquement par voie i.v., envisager une prémédication avec corticoïdes et antihistaminiques.
- **ES. :** thrombophlébite, céphalée, bouffées de chaleur, vomissements, fièvre, réactions allergiques pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie. En cas d'extravasation, douleur locale et dépôts de fer visibles dans les tissus.

Transfusion en globules rouges

L'administration de concentré de globules rouges n'est généralement pas indiquée lorsque l'anémie est due à une carence en fer. Des exceptions existent chez des patients présentant une perte additionnelle de sang accompagnée de symptômes cliniques.

Anémie provoquée par inflammation, infection, tumeur : anémie des maladies chroniques (AMC)

Ép. : Deuxième forme la plus courante d'anémie (après l'anémie due à une carence en fer).

Pg. : Anémie multifactorielle associée à une maladie chronique sous-jacente (pathologie maligne, inflammation, infection). Facteurs pathogéniques :

- Médiés par cytokine (TNFα, interleukine-1, interféron γ) → temps de survie des hématies ↓, interférence au niveau de la mobilisation du fer à partir des réserves ferriques réticulo-endothéliales (macrophages), absorption/utilisation dans les érythroblastes ↓, sécrétion et effets de l'érythropoïétine ↓, inhibition des cellules progénitrices érythroïdes, etc.
- Associés au traitement (médicaments, radiothérapie, etc.).
- Conséquence de la maladie sous-jacente.

AnaPath. : ***Sang périphérique***

Globules rouges normochromes, normocytaires ou hypochromes, microcytaires, poïkilocytose, anisocytose.

Sy. : ***Symptômes de l'anémie***

- Pâleur de la peau et des muqueuses, lit unguéal, conjonctives.
- Faiblesse, lassitude, performance réduite, dyspnée d'effort.
- Manque de concentration, céphalée.

Symptômes de la maladie sous-jacente

Dépendant de la maladie, en général avec :

- lassitude, faiblesse, performance réduite ;
- fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes (symptômes B) ;
- perte d'appétit, myalgie, arthralgie, etc.

Dg. :

Antécédents, résultats cliniques

- Antécédents : infections, médicaments, exposition à des agents toxiques, saignement.
- Examen clinique : peau, muqueuses, statut ganglionnaire, rate/foie, cœur (tachycardie, souffle systolique), toucher rectal avec recherche de sang dans les selles.

Examens de laboratoire

- Hématologie : numération formule sanguine, VGM (normal/↓), TCMH (normal/↓), réticulocytes, formule leucocytaire.
- Biochimie : paramètres de la fonction rénale, statut en fer (fer↑, ferritine↑, capacité de fixation de la transferrine ↑), fibrinogène↑, CRP↑, haptoglobine ↑ (protéine de la phase aiguë), éventuellement taux d'érythropoïétine.
- Groupe sanguin (si transfusion de globules rouges nécessaire).

Histologie

Dans les cas peu concluants, envisager un myélogramme/une biopsie de la moelle osseuse, avec coloration de Perls, pour éliminer d'autres causes d'anémie.

Dd. :

- Anémie ferriprive (fer↓, ferritine↓, capacité de fixation de la transferrine ↑).
- Thalassémie (VGM ↓↓, fer, ferritine et capacité de fixation de la transferrine normaux).
- Anémie mégaloblastique (vitamine B_{12} /acide folinique).
- Anémie hémolytique (bilirubine, LDH, haptoglobine, test de Coombs).

Th. : Traitement de la maladie sous-jacente.

Réf. :

1. Donovan A, Andrews NC. The molecular regulation of iron metabolism. Hematol J 2004;5:373–80
2. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. Blood 2000;96:823-33
3. Littlewood TJ. The impact of hemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer. Semin Oncol 2001;28(2 suppl 8):49–53
4. Means RT. Advances in the anemia of chronic disease. Int J Hematol 1999;70:7-12
5. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. Lab Hematol 2005;11:14–23
6. Umbreit J. Iron deficiency. Am J Hematol 2005;78:435–43
7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352:1011-23
8. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. Lancet 2007;370:511-20

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000565.htm	Medline Plus
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000584.htm	Medline Plus
3.	http://www.umm.edu/blood/aneiron.htm	Univ Maryland
4.	http://www.emedicine.com/med/topic1188.htm	E-medicine

6.4.2 Anémie mégaloblastique

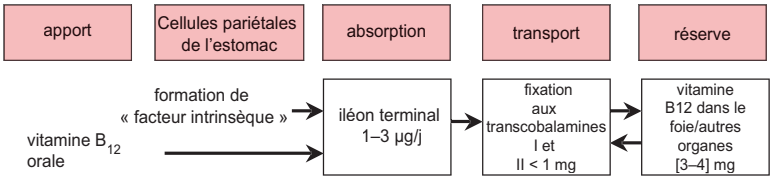
D. P. Berger, R. Engelhardt, J. Heinz

Déf. : Anémie avec augmentation du volume des hématies (VGM > 98 fl), généralement provoquée par une carence en vitamine B_{12} (cobalamine) et/ou acide folique.

Anémie par carence en vitamine B_{12}

Ép. : Incidence 5–10 cas pour 100 000 habitants/an, rapport homme/femme = 3/2, pic d'incidence 60 ans.

Phys. : **Métabolisme de la vitamine B12**



L'apport nutritionnel recommandé (ANR) de la vitamine B_{12} est de 1 µg, avec une absorption journalière maximale au niveau de l'iléon terminal de 2–3 µg. Le « facteur intrinsèque » (glycoprotéine) est indispensable à l'absorption de la vitamine B_{12}.

Fonctions de la vitamine B_{12} (cobalamine)

- Cofacteur dans la synthèse de succinyl coenzyme A, de méthionine et d'acide tétrahydrofolique.
- En cas de carence en vitamine B_{12} :
  - → Perturbations de la synthèse de l'ADN et du métabolisme des acides gras.
  - → Retard de la maturation nucléaire, développement cytoplasmique normal.
  - → Myélopoïèse altérée, cellules larges avec modification du rapport nucléocytoplasmique.

Pg. : *Causes de carences en vitamine B_{12}*

- Cause la plus courante : anémie pernicieuse ou maladie de Biermer (80 % des cas) : gastrite atrophique auto-immune avec anticorps dirigés contre les cellules pariétales gastriques (90 % des cas) et/ou anticorps anti-facteur intrinsèque (50 % des cas).
  - → Achlorhydrie, absence de facteur intrinsèque ;
  - → Diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} dans l'iléon terminal.
- Absorption insuffisante de vitamine B_{12} (végétariens stricts, alcooliques).
- En postopératoire (gastrectomie, résection de l'iléon terminal, syndrome de l'anse borgne).
- Malabsorption de la vitamine B_{12}, rare (maladie de Crohn, sclérodermie, amylose).
- Infections/parasites (bothriocéphale, infections gastro-intestinales bactériennes).

AnaPath. : *Sang périphérique*

Hématies macrocytaires hyperchromes, poïkilocytose, anisocytose, granulocytes hypersegmentés (déviation à droite de la formule d'Arneth) ; dans les cas graves, neutropénie et thrombopénie.

Moelle osseuse

Modifications mégaloblastiques : déviation vers la gauche de l'érythropoïèse, de la thrombopoïèse et de la granulopoïèse, inefficace ; forte érythropoïèse avec un nombre élevé de précurseurs érythroïdes immatures (hyperplasie érythropoïétique avec érythroblastes mégaloblastiques), mégacaryocytes immatures, regroupés en amas.

Sy. : ***Symptômes liés à l'anémie***

- Pâleur de la peau et des muqueuses, ictère (causé par une hémolyse intramédullaire).
- Faiblesse, fatigue, performance réduite, dyspnée d'effort.
- Difficulté de concentration, céphalée.

Symptômes neurologiques

Dans les cas avancés : syndrome neuroanémique : neuropathie provoquée par une atteinte symétrique des cordons postérieurs médullaires, du faisceau pyramidal et des nerfs périphériques ; troubles moteurs atteignant surtout les membres inférieurs ; démarche titubante, ataxie, parésie spastique, troubles de la vision, troubles psychologiques.

Symptômes gastro-intestinaux et autres symptômes

- Gastrite de type A.
- Troubles trophiques cutanés et des muqueuses : glossite de Hunter, etc.
- Stérilité (dysfonctionnement gonadique), réversible.

Dg. : ***Antécédents, examen clinique***

- Antécédents : infections, médicaments, hémorragie, habitudes nutritionnelles.
- Examen clinique : peau, muqueuses, statut ganglionnaire, rate/foie, cœur (tachycardie, dans certains cas : souffle cardiaque systolique), toucher rectal et recherche du sang dans les selles, examen neurologique.

Examens de laboratoire

- Hématologie : numération formule sanguine avec VGM (↑), TCMH (↑), réticulocytes (↓), formule leucocytaire.
- Biochimie : tests des fonctions hépatique et rénale, protides totaux, paramètres de l'hémolyse (bilirubine ↑, LDH ↑↑, haptoglobine ↓ causée par une hémolyse intramédullaire).
- Anticorps dirigés contre les cellules pariétales gastriques et/ou contre le facteur intrinsèque.
- Vitamine B_{12} sérique (normale : 200–900 pg/ml), acide folique sérique.
- Test d'absorption de la vitamine B_{12} (test de Schilling) : administration orale de B_{12} radioactive ± facteur intrinsèque, dosage de la vitamine B_{12} urinaire, comparaison entre absorption/excrétion de la vitamine B_{12} avec et sans facteur intrinsèque.
- Groupe sanguin (si transfusion de globules rouges nécessaire).

Histologie

- Gastroscopie : recherche de gastrite chronique atrophique, élimination d'un cancer gastrique (incidence 3 fois supérieure en cas de gastrite chronique atrophique).
- Myélogramme/biopsie médullaire afin de confirmer les anomalies mégaloblastiques.

Dd. : ***Autres étiologies de la macrocytose***

- Alcoolisme (cause la plus courante d'une numération formule sanguine montrant une anémie macrocytaire).
- Troubles hépatiques, hypothyroïdie sévère.
- Réticulofibrose, myélodysplasie (▶ Chap. 7.2).
- Agents cytostatiques (antimétabolites, anthracyclines, anthracénédiones, etc.).
- Grossesse, nouveau-nés.

Autres formes d'anémies

- Anémie hypochrome (anémie ferriprive, anémie inflammatoire).
- Anémie hémolytique (bilirubine, LDH, haptoglobine, test de Coombs).
- Parvovirus B19, anémie par insuffisance rénale.

Th. : ***Traitement substitutif par vitamine B_{12}***

Hydroxycobalamine 1 mg par voie i.m. → au début : 6 injections réparties sur 2–3 semaines (pour restaurer les réserves de vitamine B_{12}), puis : une injection tous les 3 mois. De plus :

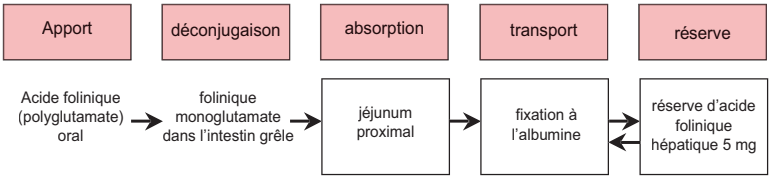
administration de préparation de fer ferreux (F^{++}) et d'acide folique afin d'assurer l'augmentation de l'érythropoïèse pendant la période de substitution.
ATTENTION : suivi rapproché pendant les premiers jours du traitement : possible élévation critique des réticulocytes et des plaquettes → augmentation du risque de thrombose, carence en potassium et en fer.

Gastroscopie à intervalles réguliers en raison du risque accru de cancer gastrique.

Anémie par carence en acide folique

Ép. : Trouble rare

Phys. : **Métabolisme de l'acide folique**



Apport nutritionnel recommandé (ANR) de l'acide folique : 100–200 µg, pendant la grossesse 400 µg.

Fonction
- L'acide folique est un cofacteur de la synthèse du thymidylate (transfert C1), c'est-à-dire de l'ADN.
- En cas de carence en acide folique :
  → Perturbations de la synthèse de l'ADN.
  → Retard de la maturation nucléaire, développement cytoplasmique normal.
  → Myélopoïèse altérée, cellules larges avec modification du rapport nucléocytoplasmique.

Pg. : ***Causes d'une carence en acide folique***
- Apport insuffisant d'acide folique : déficit nutritionnel, alcoolisme, anorexie mentale.
- Malabsorption : entéropathie induite par le gluten, sprue tropicale, maladie de Crohn, sclérodermie, amylose, en postopératoire (résection de l'intestin grêle, gastrectomie).
- Besoins augmentés : grossesse, anémie hémolytique chronique, maladie inflammatoire chronique ou pathologies malignes.
- Perte d'acide folique : hémodialyse.
- Médicamenteuse (avec les antagonistes de l'acide folique) : méthotrexate, triméthoprime, pyriméthamine, phénytoïne, triamtérène.

AnaPath. : ***Sang périphérique et moelle osseuse***
Voir à anémie par carence en vitamine B_{12}

Sy. : ***Symptômes liés à l'anémie***
- Pâleur de la peau et des muqueuses, ictère (causé par une hémolyse intramédullaire).
- Faiblesse, fatigue, performance réduite, dyspnée d'effort.
- Difficulté de concentration, céphalée.

Symptômes liés à la carence en acide folique
- Au cours de la grossesse : augmentation de l'incidence des anomalies du tube neural (spina bifida, anencéphalie).
- Stérilité (dysfonctionnement gonadique), réversible.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents, y compris infections, médicaments, hémorragie.
- Examen clinique : peau, muqueuses, statut ganglionnaire, rate/foie, cœur (tachycardie, dans certains cas : souffle cardiaque systolique), toucher rectal et recherche de sang dans les selles.

Examens de laboratoire

- Hématologie : numération formule sanguine avec VGM (↑), TCMH (↑), réticulocytes (↓), formule leucocytaire.
- Biochimie : tests des fonctions hépatique et rénale, protides totaux, paramètres de l'hémolyse (bilirubine ↑, LDH ↑, haptoglobine ↓ due à une hémolyse intramédullaire).
- Taux de vitamine B_{12}, taux d'acide folique (taux normal : 6–20 ng/ml).
- Groupe sanguin (si transfusion de globules rouges nécessaire).

Histologie

- Œsophago-gastro-duodénoscopie : élimination d'une entéropathie sensible au gluten (sprue).
- Myélogramme/biopsie médullaire afin de confirmer des anomalies des mégaloblastes.

Dd. : Voir à anémie par carence en vitamine B_{12}

Th. :

Substitution d'acide folique

Acide folique 5 mg par jour p.o. pendant 4 mois.

Réf. :

1. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B_{12} deficiency. Early treatment may prevent devastating complications. Postgrad Med 2001; 110:99–105
2. Fenech M. The role of folic acid and vitamin B_{12} in genomic stability of human cells. Mutat Res 2001;475:57–67
3. Provan D, Weatherall D. Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. Lancet 2000;355:1260–8
4. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. N Engl J Med 1997;337:1441–8
5. Wickramashinghe SN. The wide spectrum and unresolved issues of megaloblastic anemia. Semin Hematol 1999;36:3–18
6. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. Semin Hematol 1999;36:35-46

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000567.htm	Medline Plus
2.	http://web.indstate.edu/thcme/mwking/vitamins.html	Introduction to Vitamins
3.	http://www.umm.edu/blood/aneper.htm	Univ Maryland
4.	http://www.emedicine.com/MED/topic1420.htm	E-medicine
5.	http://www.ashimagebank.org	ASH Image Bank

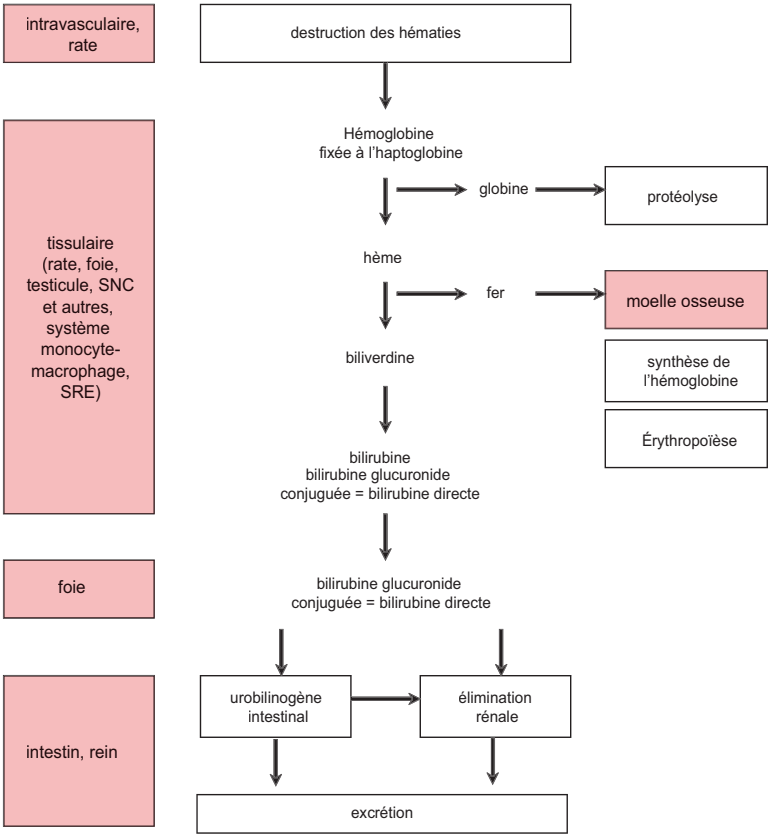
6.4.3 Anémie hémolytique

D.P. Berger, R. Engelhardt J. Heinz

Déf. : Anémie provoquée par la destruction des hématies, caractérisée par une diminution de la survie des hématies (< 120 jours)

Phys. : ***Renouvellement physiologique des hématies***
Dans la moelle osseuse, 2×10^{11} hématies sont produites par jour, moyenne de survie des hématies : 120 jours ; destruction des hématies par la rate et le foie (système réticulo-endothélial, SRE)

Dégradation de l'hémoglobine



AnaPath. : ***Sang périphérique***
En général, anémie normochrome normocytaire avec leucocytes et plaquettes normaux ; modifications caractéristiques en cas d'anomalies membranaires héréditaires (sphérocytes, elliptocytes, etc.) ; anisocytose, poïkilocytose et dans certains cas, schizocytes.

Moelle osseuse
Hyperplasie érythropoïétique, augmentation des érythroblastes.

Class. : ***Anémie hémolytique corpusculaire (anomalies érythrocytaires)***

Anomalies membranaires héréditaires
- Sphérocytose.
- Elliptocytose.
- Stomatocytose.
- Acanthocytose.

Anomalies enzymatiques héréditaires
- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (déficit en G6PD).
- Déficit en pyruvate kinase (déficit en PK).

Anomalies des cellules souches
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

Anomalies de la synthèse de l'hémoglobine
- Drépanocytose et autres hémoglobinopathies.
- Thalassémie.

Anémie hémolytique extracorpusculaire (anomalies extra-érythrocytaires)

Anémie hémolytique auto-immune
- Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) à anticorps chauds.
- Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) à anticorps froids.
- Anémie hémolytique iso-immune : réactions transfusionnelles, incompatibilité rhésus.

Anémie hémolytique microangiopathique (AHMA)
- Purpura thrombopénique thrombotique (PTT).
- Syndrome hémolytique urémique (SHU).

Troubles métaboliques
- Syndrome de Zieve : anémie hémolytique + maladie hépatique induite par l'alcool + hyperlipidémie.

Hémolyse due à l'atteinte des hématies
- Hémolyse traumatique (après remplacement valvulaire, hémoglobinurie de marche).
- Hémolyse induite par agents chimiques (venin).
- Hémolyse thermique (brûlures).
- Hémolyse associée aux infections (paludisme).
- Hémolyse médicamenteuse.

Sy. : ***Symptômes liés à l'anémie***
- Peau/muqueuses pâles, ictère (hémolyse/libération de bilirubine).
- Faiblesse, lassitude, performance réduite.
- Difficulté de concentration, céphalée.
- Dyspnée d'effort, tachycardie, palpitations (particulièrement en cas d'hémolyse aiguë).

Hémolyse chronique

L'hémolyse chronique est habituellement asymptomatique. Certains patients peuvent tolérer des taux d'hémoglobine en dessous de 8 g/dl sans contraintes subjectives.
- Ictère de faible intensité.
- Splénomégalie.
- Lithiase biliaire de bilirubine.

Hémolyse aiguë (« crise hémolytique »)
- Fièvre, frissons.

- Céphalée, dorsalgies, douleur abdominale.
- Ictère, hémoglobinurie.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents : infections, médicaments, hémorragie, antécédents familiaux.
- Examen clinique : peau, muqueuses, statut ganglionnaire, rate/foie, cœur (tachycardie, dans certains cas souffle systolique), toucher rectal et recherche de sang dans les selles (éliminer une anémie hémorragique).

Examens de laboratoire

- Hématologie : Numération formule sanguine avec VGM, TCMH, réticulocytes, formule leucocytaire, frottis sanguin.
- Biochimie : électrolytes (K^+ ↑), tests des fonctions hépatique et rénale, protides totaux, électrophorèse protéique, statut du fer (fer ↑, ferritine ↑), paramètres de l'hémolyse (bilirubine indirecte ↑, LDH ↑, haptoglobine ↓), CRP.
- Test de Coombs : direct (détection des anticorps adhérant aux hématies) ou indirect (détection des anticorps sériques).
- Sérologie virale (y compris parvovirus B19), mycoplasme.
- Groupe sanguin.

Paramètres de l'hémolyse

- LDH ↑, fer sérique ↑.
- Bilirubine indirecte ↑, urobilinogène urinaire ↑.
- Haptoglobine ↓.
- Hémoglobine ↓, hématocrite ↓, numération érythrocytaire ↓.
- Réticulocytes ↑ (en cas d'hémolyse chronique).
- Temps de survie de l'hématie ↓.

Histologie

Envisager un myélogramme/une biopsie de la moelle osseuse, y compris une coloration de Perls, afin d'éliminer les autres causes de l'anémie.

Th. :

Les options thérapeutiques dépendent de l'étiologie de l'anémie. Le traitement comporte :

- traitement symptomatique : transfusion de globules rouges (seulement dans des cas particuliers avec anémie symptomatique, controversée dans les cas d'anémie hémolytique auto-immune) ;
- traitement de la maladie sous-jacente ;
- immunosuppression (en cas d'anémie hémolytique auto-immune) ;
- splénectomie → suppression du lieu de destruction des hématies lésées.

ATTENTION splénectomie

- Une splénectomie peut corriger la baisse du temps de survie des hématies, mais elle n'est pas un traitement étiologique : ne corrige pas le mécanisme de l'hémolyse.
- Avant la splénectomie, vaccination contre *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* OBLIGATOIRE en raison du risque d'infection.
- Après la splénectomie, prévention des accidents thromboemboliques (plaquettes ↑) → héparine à faible dose.

Anomalies membranaires

Sphérocytose héréditaire

Ép. :

Maladie hémolytique héréditaire la plus courante ; prévalence 0,02 % ; dans la plupart des cas maladie héréditaire (autosomique dominante), une mutation spontanée est rare.

Pg. : Modifications génétiques des composants de la membrane des hématies : ankyrine (chromosome 8p), β-spectrine (chromosome 14q), plus rarement α-spectrine ou protéine 4.2.
→ Perte de lipides membranaires.
→ Diminution de la stabilité membranaire, résistance osmotique ↓, afflux Na^+/H_2O ↑.
→ Hématies sphériques.
→ Survie des hématies ↓, séquestration splénique ↑.

Sy. :
- Anémie, ictère.
- Crises hémolytiques récidivantes (particulièrement après une infection).
- Splénomégalie (50–95 %).
- Lithiase biliaire de bilirubine (20–60 %).
- Cytopénie en cas d'infection par parvovirus B19.

Dg. :

Antécédents, examen clinique
- Antécédents familiaux positifs (ictère, lithiase biliaire, anémie).
- Symptômes de l'anémie.

Examens de laboratoire
- Hématies : frottis sanguin montrant des sphérocytes typiques, diamètre , 7 µm.
- Anémie normochrome microcytaire, VGM → ↑CCMH ↑.
- Paramètres de l'hémolyse (LDH ↑, haptoglobine ↓, bilirubine indirecte ↑).
- Résistance osmotique ↓, test de Coombs négatif (élimination d'anémie hémolytique immune), réticulocytes ↑.

Th. : Dans les cas d'anémie grave/crises hémolytiques (10–15 % des cas) : splénectomie (pas chez les patients de moins de 5 ans ; précédée d'une scintigraphie splénique afin d'éliminer la présence de rates accessoires) ; envisager une splénectomie subtotale. Vaccination contre *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* et *H. influenza* obligatoire.

Elliptocytose héréditaire

Ép. : Rare, incidence accrue dans les régions méditerranéennes /africaines (résistance plus importante des elliptocytes au paludisme)

Pg. : Maladie hétérogène avec > 25 % d'hématies elliptiques ; anomalies des protéines du cytosquelette de l'hématie (spectrine, protéine 4.1R)

Sy. : Généralement asymptomatique ; seuls 10–30 % des patients présentent divers degrés d'anémie, d'ictère ou de crises hémolytiques

Dg. :
- Antécédents familiaux positifs.
- Frottis sanguin comportant plus de 25 % d'elliptocytes.

Th. : Chez les patients symptomatiques : splénectomie

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Déf. : Trouble clonal acquis des cellules souches myéloïdes (c'est-à-dire des lignées érythrocytaire, granulocytaire et thrombocytaire) associé à des mutations somatiques du gène PIG-A (phosphatidylinositol-glycan A) → anomalie de « l'ancrage » PIG A.

Ép. : Rare

Pg. : L'ancre PIG fixe plusieurs protéines à la cellule membranaire, dont trois protéines régulant le complément : CD59 (ou membrane inhibitor of reactive lysis : MIRL), CD55 (ou decay accerelating factor : DAF) et « C8 binding protein » (CBP).

→ Des anomalies de l'ancre PIG entraînent une diminution de ces différentes protéines à la membrane cellulaire ;

→ Diminution de la résistance contre les facteurs activés du complément ;

→ Lyse médiée par le complément ↑, incidence des accidents thromboemboliques ↑.

Sy. :

- Anémie hémolytique chronique.
- Différents niveaux de gravité de l'hémolyse nocturne (même des crises hémolytiques nocturnes), avec hémoglobinurie matinale.
- Thromboses récidivantes, en particulier de la veine porte, des veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), des vaisseaux cérébraux, de la veine splénique, des veines cutanées (nécrose cutanée).
- Anémie ferriprive causée par une perte chronique en fer (rénale).

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents : rythme circadien des symptômes.
- Examen clinique : signes et symptômes de l'anémie, coloration des urines.

Examens de laboratoire

- Anémie normochrome normocytaire, avec parfois neutropénie et thrombopénie.
- Paramètres de l'hémolyse (LDH ↑, haptoglobine ↓, bilirubine indirecte ↑, hémoglobinurie).
- Test d'hémolyse en milieu acide (test de Ham) et test au sucrose confirmant le diagnostic : lyse médiée par le complément après ajout d'eau sucrée ou d'acide au prélèvement sanguin.
- Anomalies du gène PIG confirmées par génétique moléculaire.

Co. : Dans de rares cas, apparition d'une aplasie médullaire, d'une myélodysplasie ou d'une LAM

Th. :

Approche symptomatique

- Traitement anticoagulant prophylactique. *ATTENTION : éviter l'héparine → possible activation du complément.*
- Supplémentation en fer et en acide folique.
- En cas de crise hémolytique : corticoïdes (prednisolone 50–100 mg par voie i.v.), traitement symptomatique.
- Transfusion sanguine : uniquement globules rouges déplasmatisés afin d'éviter l'administration supplémentaire de complément.
- Eculizumab, anticorps dirigé contre la protéine c5 du complément, inhibe la lyse des hématies HPN médiée par le complément.

Approche curative

Greffe allogénique de cellules souches (▶ Chap. 5.3) : uniquement dans les cas graves en cas de crises hémolytiques répétées ou de complications (accidents thromboemboliques, etc.)

Anomalies enzymatiques

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (déficit en G6PD, favisme)

Déf. : Maladie héréditaire, anomalie génétique de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (> 300 mutants à travers le monde)

Ép. : Une des maladies héréditaires la plus courante dans le monde, avec différences régionales concernant l'incidence et la prévalence. En Afrique, Asie et dans la région méditerranéenne, près de 20–60 % de la population peut être atteinte (les patients sont plus résistants au plasmodium responsable du paludisme). Hérédité récessive liée au chromosome X → atteinte masculine principalement. Les hétérozygotes possèdent deux populations différentes d'hématies et présentent des symptômes moins marqués.

Pg. : ***Déficit en G6PD***

→ Anomalies de la voie des pentoses phosphates au niveau des globules rouges → synthèse de NADPH ↓ → diminution du glutathion (GSH).

→ lyse des hématies causée par un stress oxydatif, crises hémolytiques.

Déclencheurs

- Fèves (*Vicia faba*).
- Infections.
- Médicaments : primaquine, chloroquine, sulfamides, acide acétylsalicylique, isosorbide dinitrate, anthracyclines, etc.
- Produits chimiques : nitrates, nitrites, phénylhydrazine.

Sy. : Crise hémolytique avec :

- fièvre, frissons, ictère, hémoglobinurie ;
- céphalée, dorsalgies, douleur abdominale.

Dg. :

- Antécédents familiaux positifs.
- Diminution de l'activité G6PD érythrocytaire.
- Paramètres de l'hémolyse (bilirubine ↑, LDH ↑, haptoglobine ↓), frottis sanguin avec corps de Heinz (produits dénaturés de l'oxydation de l'hémoglobine).

Th. : Éviter l'exposition aux agents déclencheurs

Déficit en pyruvate kinase (déficit en PK)

Déf. : Anomalie héréditaire de l'enzyme pyruvate kinase, c'est-à-dire de la glycolyse érythrocytaire.

Ép. : Anomalie héréditaire de la glycose la plus courante (voie d'Embden-Meyerhof), transmission autosomique récessive. Les hétérozygotes sont généralement asymptomatiques. L'homozygotie (rare) induit une anémie hémolytique

Pg. : Le déficit en pyruvate kinase provoque des anomalies de la glycolyse :

→ Déficit en ATP → anomalies de l'activité Na^+/K^+ –ATPase au niveau de la membrane érythrocytaire.

→ Instabilité membranaire, hémolyse.

Sy. : Généralement asymptomatique. Des crises hémolytiques peuvent survenir chez les homozygotes.

Dg. :

- Frottis sanguin avec acanthocytes, anisocytose, poïkilocytose.
- Paramètres de l'hémolyse, diminution de l'activité de la pyruvate kinase érythrocytaire.

Th. : Patients symptomatiques : splénectomie ; en cas de surcharge ferrique : saignées et administration de desferrioxamine

Hémoglobinopathies

Drépanocytose

Déf. : Anomalie qualitative de l'hémoglobine (hémoglobine S, HBS) à transmission autosomique dominante et présence d'hématies falciformes.

Ép. : Hémoglobinopathie la plus courante (HBS) ; survient particulièrement dans les régions méditerranéennes, en Afrique, en Asie et aux États-Unis (population noire). Les porteurs de HBS sont plus résistants au plasmodium responsable du paludisme.

Pg. : Hémoglobine S (HBS) : mutation ponctuelle dans le locus de la β-globine (chromosome 11) de la molécule d'hémoglobine en position 6 : remplacement de l'acide glutamique par la valine (β6 Glu → Val).

L'HBS précipite en cas de privation d'oxygène (facteurs de risque : hypoxémie, déshydratation, fièvre, élévation de l'osmolalité sérique, stase) :
→ Hématies falciformes avec élasticité diminuée ;
→ Hémolyse, troubles de la microcirculation, occlusion capillaire.

Sy. : Les hétérozygotes (HBAS) sont généralement asymptomatiques. Chez les homozygotes (HBSS) :
- Anémie hémolytique et crises hémolytiques ;
- Crises vaso-occlusives : infarctus d'organe (particulièrement la rate, le foie, le rein, le SNC), infarctus osseux, hypertension pulmonaire ;
- Douleur abdominale, douleurs osseuses, troubles cérébraux, parfois accompagnés de fièvre, tachycardie, leucocytose ;
- Hépatosplénomégalie, infarctus spléniques récidivants → « autosplénectomie », asplénie fonctionnelle.

Co. :
- Ostéoporose, anomalies de la croissance en raison d'infarctus osseux récidivants ;
- Érythroblastopénie/crise aplasique en cas d'infections par parvovirus B19 ;
- Rétinopathie prolifération → troubles de la vision ;
- Lithiase biliaire de bilirubine ;
- Déficit immunitaire (en raison d'infarctus spléniques récidivants).

Dg. :
- Antécédents (antécédents familiaux), examen clinique ;
- Électrophorèse de l'hémoglobine ;
- Test de falciformation : les hématies apparaissent sous forme de faucilles après ajout d'hydrosulfite de sodium ;
- Dépistage génétique moléculaire (PCR).

Dd. : Autres hémoglobinopathies : plus de 450 hémoglobinopathies ont été décrites. Les hémoglobines C, E et D sont les plus courantes.

Th. : La drépanocytose est traitée symptomatiquement :
- hydratation, au moins 2000 ml/j ;
- oxygène (par sonde nasale, 3–4 l/min) ;
- traitement des infections, analgésie ;
- transfusion de globules rouges, en cas de complications graves : exsanguino-transfusion ;
- en cas d'infarctus/hémorragie/rupture de la rate : splénectomie ;
- vaccination prophylactique anti-pneumocoque ;
- hydroxyurée.

Px. : Prévention de l'hypoxémie, de la déshydratation et des infections.

β-Thalassémie

Déf. : Anomalie quantitative de la synthèse de l'hémoglobine causée par une altération dans la formation des chaînes de globine. Sous-types :
- β-thalassémie : anomalie de la synthèse des chaînes β ;
- α-thalassémie : anomalie de la synthèse des chaînes α (rare).

Ép. : Différences régionales concernant l'incidence : β-thalassémie dans la région méditerranéenne, en Afrique et en Asie ; α-thalassémie en Asie du Sud-Est et en Afrique.

Pg. : Anomalie de la synthèse des chaînes β de l'hémoglobine, c'est-à-dire pas de formation de HBA1 adulte normale (αα/ββ).

→ Formation compensatrice de chaînes γ ou δ (HBF = αα/γγ et HBA2 = αα/δδ).
→ Érythropoïèse inefficace (l'α-globine libre est toxique pour les érythroblastes) avec une hémolyse intramédullaire.
→ anémie hypochrome microcytaire, signes d'hémolyse.

Sy. : ***Patients hétérozygotes : thalassémie mineure***
Généralement, pas de symptômes cliniques ; dans certains cas il existe une hémolyse chronique modérée, anémie et splénomégalie.

Patients homozygotes : thalassémie majeure (anémie de Cooley)
- Hémolyse chronique, ictère ;
- Hépatosplénomégalie ;
- Insuffisance cardiaque ;
- Infections.

Dg. :
- Anémie hypochrome microcytaire (HB ↓, HCT ↓, VGM ↓, TCMH ↓).
- $Fer_{sérique}$ ↑, ferritine↑, capacité de la transferrine à fixer le fer ↓.
- Frottis sanguin : hématies hypochromes microcytaires, cellules en cible, polychromatophilie, érythroblastes isolés.
- Hyperplasie érythropoïétique chronique de la moelle osseuse → expansion de la moelle osseuse, visible sur radiographie crânienne (aspect en poil de brosse).
- Électrophorèse de l'hémoglobine : augmentation en HBF (αα/γγ) et HBA2 (αα/δδ).
- Dépistage génétique moléculaire du gène défectueux de la globine (PCR).

Dd. : Anémie ferriprive (▶ Chap. 6.4.1).

Th. : ***Approche symptomatique***
- Transfusion de GR ;
- Traitement de l'hémosidérose : desferrioxamine 2000 IU/j par voie s.c. ;
- Splénectomie ;
- Traitement prophylactique des infections.

Approche curative
Chez les homozygotes/en cas d'hémolyse grave : greffe allogénique de cellules souches pendant la petite enfance.

Hémolyse auto-immune à anticorps chauds (AHAI)

Déf. : Anémie hémolytique auto-immune provoquée par les autoanticorps IgG « chauds » incomplets (anticorps incomplets : liaison anticorps-antigène, sans lyse ou agglutination).

Ép. : Soixante-quinze pourcent des anémies hémolytiques auto-immunes.

Pg. : ***Formation des autoanticorps IgG chauds***
- Dans le lymphome non hodgkinien, en particulier LNH de faible malignité (LLC) ;
- En présence de maladies auto-immunes ; par ex. le lupus érythémateux disséminé (LED) ;
- À la suite d'infections (infections virales, rarement infections bactériennes) ;
- Hémolyse médicamenteuse (divers mécanismes) : antibiotiques, α-méthyldopa, L-dopa, quinine, quinidine, produits de contraste radiologiques, procaïnamide, diclofenac ;
- Idiopathique (50 % des cas).

Hémolyse auto-immune
- Fixation des anticorps incomplets aux hématies.
- Destruction des hématies entourées d'anticorps dans la rate et dans le foie (lyse extravasculaire par les cellules du système réticulo-endothélial, non médiée par le complément).

Sy. :

- Hémolyse et crises hémolytiques, avec ictère, hémoglobinurie, fièvre, etc.
- Symptômes d'anémie (fatigue, faiblesse, performance réduite, pâleur, céphalée, etc.).

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents, y compris médicamenteux ;
- Examen clinique, y compris signes et symptômes d'anémie.

Examens de laboratoire

- Anémie (Hb ↓, Ht ↓).
- Signes d'hémolyse (LDH ↑, bilirubine indirecte ↑, haptoglobine ↓, etc.).
- Groupe sanguin.
- Élimination d'éventuelles maladies sous-jacentes.

Test de Coombs : détection des anticorps incomplets

- Test de Coombs direct : détection des anticorps incomplets fixés aux hématies ;
- Test de Coombs indirect : détection des anticorps incomplets sériques ;
- En cas d'hémolyse auto-immune à anticorps chauds : test de Coombs direct positif, test de Coombs indirect positif ou négatif.

Th. :

L'hémolyse auto-immune peut présenter différents degrés de gravité, allant d'une hémolyse chronique compensée à une crise hémolytique aiguë potentiellement mortelle. Tout cas d'hémolyse auto-immune doit initialement être traité comme une urgence hématologique.

Traitement étiologique

Traitement de la maladie sous-jacente ou arrêt des médicaments mis en cause.

Traitement symptomatique

- Corticoïdes (prednisolone 100–500 mg/j par voie i.v., diminuer progressivement la dose après normalisation des paramètres de l'hémolyse.
- En cas d'hémolyse chronique et de mauvaise réponse aux corticostéroïdes : utiliser d'autres agents immunosuppresseurs, par ex. azathioprine 80 mg/m^2/jour, cyclophosphamide 60 mg/m^2/jour p.o.
- Splénectomie : en cas d'hémolyse chronique réfractaire au traitement ou de crise hémolytique aiguë réfractaire.
- Transfusion de concentré de globules rouges seulement dans les cas d'anémie symptomatique (par ex. symptômes cardiovasculaires, dyspnée, ischémie cérébrale).

Hémolyse auto-immune à agglutinines froides (AHAI)

Déf. :

Anémie hémolytique auto-immune provoquée par les autoanticorps IgM « froids » complets, généralement ciblés contre l'antigène I de la membrane érythrocytaire (anticorps complets : provoquant une agglutination et une lyse après la fixation de l'antigène à l'anticorps).

Ép. :

Quinze pourcent des anémies hémolytiques auto-immunes

Pg. :

Formation secondaire d'autoanticorps polyclonaux froids (syndrome des agglutinines froides)

- Dans le lymphome non hodgkinien de faible malignité ou dans la maladie de Hodgkin ;
- Après infections (infections virales, mononucléose/EBV, pneumonie à mycoplasme) → titre d'agglutinines froides pouvant atteindre 1/1000.

Formation primaire d'autoanticorps monoclonaux froids (maladie des agglutinines froides)

Maladie congénitale rare

→ titre des agglutinines froides pouvant atteindre 1/256 000.

Hémolyse auto-immune

Quand la température intravasculaire diminue à, 20–25 °C : fixation antigène-anticorps, agglutination et hémolyse intravasculaire médiée par le complément.

Sy. :

- Exposition au froid entraînant une hémolyse et une crise hémolytique (avec ictère, hémoglobinurie, fièvre, etc.).
- Symptômes d'anémie (fatigue, faiblesse, performance réduite, pâleur, céphalée, etc.).
- Acrocyanose : douleur/défaut de perfusion des extrémités (doigts/orteils/nez).
- Splénomégalie.

Dg. : **Antécédents, examen clinique**

- Signes évocateurs : agglutination des hématies au cours du prélèvement sanguin et de l'analyse au laboratoire ;
- Anémie (Hb ↓, Ht ↓), signes d'hémolyse (LDH ↑, bilirubine indirecte ↑, haptoglobine ↓), détection des autoanticorps froids ;
- Élimination des maladies sous-jacentes possibles ;
- Groupe sanguin.

Th. : ***Approche étiologique***

Traitement de la maladie sous-jacente

Approche symptomatique

- Protection contre le froid ;
- En cas d'*hémolyse aiguë grave :* plasmaphérèse (objectif : éliminer les autoanticorps), souvent difficile sur le plan technique (en raison d'une agglutination dans le système de plasmaphérèse)
- En cas d'*hémolyse chronique :* immunosuppresseurs, par ex., azathioprine, cyclophosphamide ou chlorambucil ;
- En cas d'anémie symptomatique (symptômes cardiovasculaires, dyspnée, défaut de perfusion cérébrale, etc.) : transfusion de concentré de globules rouges déplasmatisés *(éviter l'administration de complément en cas d'hémolyse médiée par le complément)* ;
- Les corticoïdes et la splénectomie sont généralement inefficaces.

Réf. :

1. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. Br J Haematol 2007;138:291–304
2. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004;126:455–74
3. Gallagher PG. Hereditary elliptocytosis: spectrin and protein 4.1R. Semin Hematol 2004;41:142–64
4. Gertz A. Management of cold haemolytic syndrome. Br J Haematol 2007;138:422–9
5. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in PNH. N Engl J Med 2006;355:1233–43
6. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 2005;42:131–6
7. Mehta A, Mason PJ, Vulliamy TJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2000;13:21–38
8. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. Lancet 2004;364:1343–60

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000571.htm	Medline Plus
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000534.htm	Medline Plus
3.	http://www.umm.edu/blood/anehemol.htm	Univ Maryland
4.	http://www.fpnotebook.com/HEM50.htm	Family Practice
5.	http://www.emedicine.com/med/topic979.htm	E-medicine

6.4.4 Anémie normochrome

R. Engelhardt, J. Heinz

Déf. : Anémie avec une teneur corpusculaire d'hémoglobine normale (TCMH 27–34 pg) et une concentration d'hémoglobine corpusculaire normale (CCMH 31–36 g/dl).

Dd. :
- Anémie hémolytique (▶ Chap. 6.4.3).
- Aplasie médullaire (▶ Chap. 6.1).
- Anémie aiguë posthémorragique.
- Anémie par insuffisance rénale.

Anémie par insuffisance rénale

Déf. : Anémie normochrome normocytaire arégénérative due à une insuffisance rénale chronique.

Ép. : Incidence : 50–60 cas pour 100 000 habitants/an.

Pg. :

Anémie de l'insuffisance rénale chronique
- Pathogénie complexe reposant sur une insuffisance rénale.
- Synthèse rénale d'érythropoïétine ↓ ; le niveau de l'anémie est en corrélation avec la sévérité de la maladie sous-jacente.
- Myélosuppression et hémolyse intramédullaire provoquées par accumulation de toxines urémiques.
- Associée à une perte chronique de sang due à l'hémodialyse.

Sy. :

Symptômes de l'anémie
- Peau et muqueuses pâles.
- Faiblesse, fatigue, performance réduite, dyspnée d'effort.
- Difficulté de concentration, céphalées.

Symptômes de l'urémie
- Fœtor urémique.
- Teint « café au lait » en raison de dépôts d'urochrome et de l'anémie simultanée, prurit.
- Faiblesse, céphalées.

Dg. :

Antécédents, examen clinique
- Antécédents : signes d'insuffisance rénale chronique.
- Examen clinique : peau, muqueuses, statut ganglionnaire, rate/foie, cœur (tachycardie, souffle systolique), toucher rectal et recherche de sang dans les selles.

Examens de laboratoire
- Hématologie : numération formule sanguine, VGM (normal), TCMH (normal), réticulocytes (↓), formule leucocytaire.
- Biochimie : tests des fonctions hépatique et rénale, protides totaux, paramètres de l'hémolyse (bilirubine, LDH, haptoglobine normale, hémolyse modérée due aux toxines urémiques).
- Taux de vitamine B_{12}, taux d'acide folique.
- Fer sérique, ferritine, transferrine ; une perte chronique de sang due à l'hémodialyse peut entraîner une carence en fer.
- Érythropoïétine ↓/normale (c'est-à-dire, production insuffisante par rapport au degré de l'anémie).
- Groupe sanguin (si transfusion de globules rouges nécessaire).

Th. :

Traitement symptomatique
- Stimulation de l'érythropoïèse par darbépoétine à 1,35 µg/kg de poids corporel une fois par semaine par voie s.c. ou i.v., la dose doit être ajustée en fonction de la réponse de l'hémoglobine.

- Autre possibilité, érythropoïétine recombinante à 50 UI/kg de poids corporel trois fois par semaine par voie s.c. ou i.v., la dose doit être ajustée en fonction de la réponse et du taux d'hémoglobine.
- Taux d'hémoglobine ciblé : 10–12 g/dl.
- *ATTENTION :* Possible augmentation de la pression artérielle parallèle à l'augmentation de l'hématocrite en cas d'hypertension préexistante.
- Hémodialyse.
- Supplémentation en fer en cas de signes de carence en fer (▶ Chap. 6.4.1).

Traitement étiologique

- Greffe rénale.

Réf. :

1. Eckardt KU. Pathophysiology of renal anemia. Clin Nephrol 2000;53(1 suppl):S2–8
2. Eschbach JW. Current concepts of anemia management in chronic renal failure: impact of NKF-DOQI. Semin Nephrol 2000;20:320–9
3. MacDougall IC. Novel erythropoiesis stimulating protein. Semin Nephrol 2000;20:375–81
4. Ritz E, Schwenger V. The optimal target hemoglobin. Semin Nephrol 2000;20:382–6
5. Valderrabano F. Quality of life benefits of early anaemia treatment. Nephrol Dial Transplant 2000;15(suppl 3):23–8

Web. :

1. http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/doqianemia.html — National Kidney Foundation Guidelines
2. http://www.anemiainstitute.org/ — Anemia Institute
3. http://www.asn-online.com/ — American Society of Nephrology

6.5 Les troubles de la coagulation

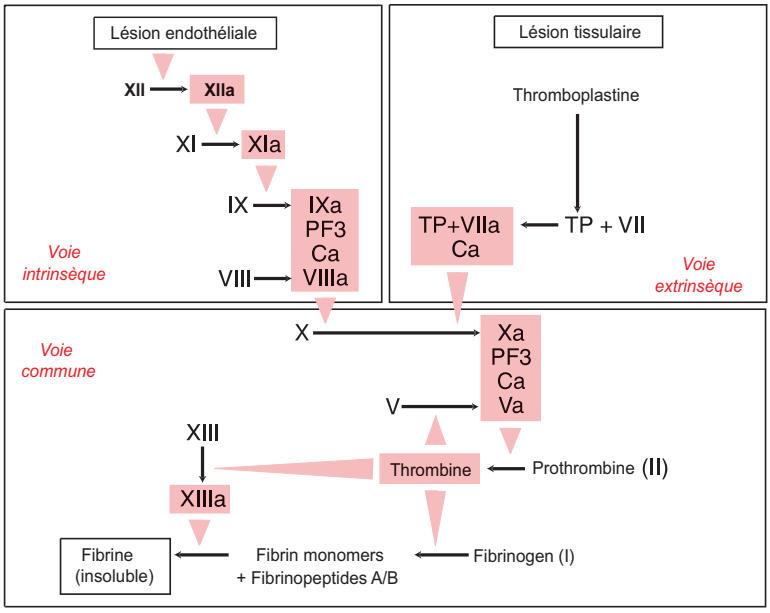
J. Heinz

Déf. : Tendance hémorragique acquise ou héréditaire consécutive à des anomalies concernant :
- la vasoréaction → vasculopathies ;
- les facteurs de coagulation → coagulopathies ;
- les plaquettes.

Composants de l'hémostase après une lésion vasculaire
- Vasoconstriction.
- Adhésion plaquettaire à la lésion endothéliale, agrégation, formation du clou plaquettaire (hémostase primaire).
- Cascade de la coagulation, fibrinogenèse (hémostase secondaire).
- Fibrinolyse.

Un équilibre physiologique existe entre la coagulation et la fibrinolyse ; la régulation est assurée par des agents activateurs et inhibiteurs.

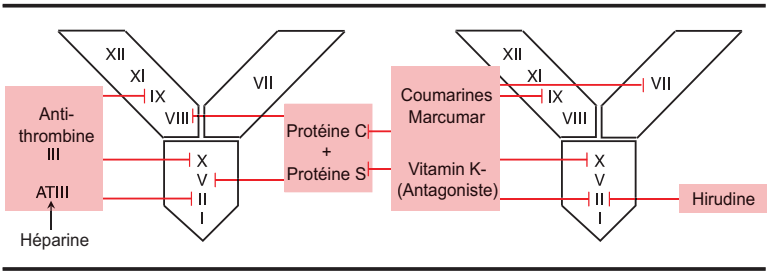
Cascade de la coagulation



FP3 Facteur plaquettaire 3, *TP* Thromboplastine tissulaire, *Ca* Calcium, *I–XIII* facteurs de coagulation F I–F XIII, ⟶ conversion chimique facteurs actifs ◣ effet/réaction.

La différence entre les voies extrinsèques et intrinsèques est artificielle et ne peut s'appliquer à la situation physiologique (*in vivo*). Néanmoins, elle permet de comprendre les phénomènes survenant *in vitro* et l'exploration de l'hémostase au laboratoire (temps de Quick, TCA).

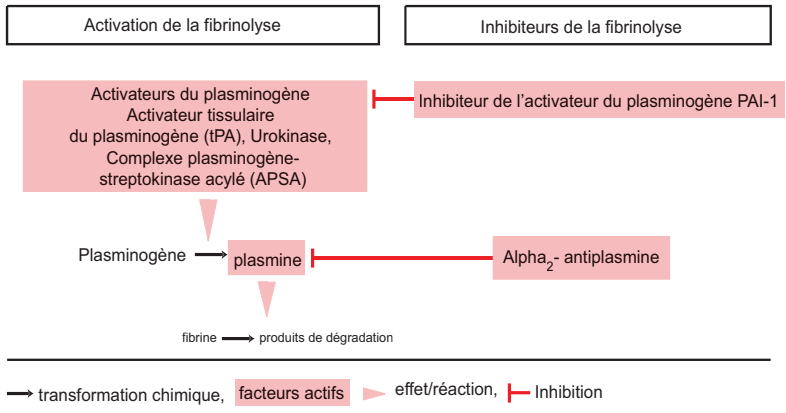
Inhibiteurs de la cascade de la coagulation



Voie intrinsèque : VIII, IX, XI, XII. Voie extrinsèque : VII. Voie commune : I, II, V, X.
—| Inhibition.

- *Antithrombine (AT) :* prévient une activation excessive de thrombine par la formation de complexes thrombine–AT, et inhibe les facteurs IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa ; c'est un important inhibiteur physiologique de la coagulation ; un déficit en AT constitue un risque élevé de thrombose (thrombophilie, ▶ Chap. 6.6).
- *Protéine C :* est convertie par la thrombine en protéine C active (PCA) ; la PCA inhibe les facteurs Va et VIIIa et induit la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) ; un déficit en protéine C constitue un risque élevé de thrombose (▶ Chap. 6.6).
- *Protéine S :* cofacteur de la protéine C.
- *Héparine :* active l'AT physiologique → inhibition de la formation de thrombine ; inefficace en cas de déficit en AT. Sous forme d'héparine non fractionnée (HNF) et d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM).
- *Hirudine :* neutralise directement la thrombine, efficace en cas de déficit d'AT.
- *Coumarine :* antagoniste de la vitamine K ; inhibition de la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX et X ainsi que des protéines C et S.

Cascade de la fibrinolyse et inhibiteurs de la fibrinolyse



Facteurs des cascades de la coagulation et de la fibrinolyse

Facteur	Caractérisation	Concentration plasmatique[a]	Demi-vie ($t^{½}$)
Facteurs de la coagulation			
I	Fibrinogène	2,0–4,4	3–5 j
II	Prothrombine	0,05–0,1	2–3 j
III[b]	Facteur tissulaire, activateur du FVII	< 0,001	–
IV[b]	Ions calcium Ca^{2+}	0,096–0,104	–
V	Facteur activateur de la prothrombine	0,01	12 h
VI[b]	= FVa, facteur activateur de la prothrombine	< 0,001	–
VII	Proconvertine, point de départ de la voie extrinsèque	0,0001–0,001	6 h
VIII	Facteur anti-hémophilique A	< 0,005	12–16 h
VIII:FvW	Facteur de von Willebrand	0,001–0,005	–
IX	Facteur anti-hémophilique B	0,003–0,005	24 h
X	Facteur Stuart, activateur de la prothrombine	0,01	30 h
XI	Facteur Rosenthal, précurseur de la thromboplastine	0,005	2–3 j
XII	Facteur Hageman, début de la voie intrinsèque	0,03	–
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	0,02	9–10 j
XIV	Kininogène de haut poids moléculaire, activateur du FXII	0,07	–
XV	Prékallikréine, facteur Fletcher, cofacteur de l'activation du FXII	0,05	–
Inhibiteurs de la coagulation			
Protéine C	Protéase clivant le FV et le FVIII	0,003	6 h
Protéine S	Cofacteur de la protéine C	0,025	40 h
AT	Antithrombine	0,1–0,2	2–4 j
Facteurs de la fibrinolyse			
Plasminogène	Précurseur de la plasmine	0,2	22 j
t-PA	Activateur tissulaire du plasminogène	< 0,001	6 min
rt-PA	t-PA recombinant	–	18 min
SK	Streptokinase	–	30 min
APSAC	Complexe plasminogène-streptokinase acylé	–	90 min
UK	Urokinase	–	5 min
Scu-PA	Pro-urokinase	< 0,001	7 min
Inhibiteurs de la fibrinolyse			
α_2-AP	α_2-Antiplasmine	0,007	3
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène	< 0,001	–

[a] Concentration plasmatique en g/l
[b] Désignation obsolète
a facteurs activés, *j* jour

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire

- *Acide acétylsalicylique :* inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase.
- *Ticlopidine :* inhibition de la fixation du fibrinogène par interaction avec GPIIb/IIIa.
- *Chlorhydrate de tirofiban :* antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa.
- *Dipyridamole :* augmente le taux de l'AMP cyclique cellulaire (AMPc)
- *Clopidogrel :* inhibition sélective de la fixation de l'ADP, inhibition de l'activation du complexe GPIIB/IIIA provoquée par l'ADP.

Class. : ***Classification des coagulopathies acquises et congénitales***

Carence en vitamine K ou synthèse anormale de facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K (▶ Chap. 6.5.1).

- Atteinte hépatique grave.
- Antibiothérapie, syndrome de malabsorption, troubles de l'absorption des lipides, alcoolisme.

Coagulopathie de consommation

- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (▶ Chap. 6.5.5).

Troubles de coagulation d'origine immunologique

- Anticorps dirigés contre les facteurs de coagulation associés aux maladies auto-immunes (par ex., lupus anticoagulant au cours du lupus érythémateux).

Microangiopathies

- Purpura thrombopénique thrombotique (PTT, ▶ Chap. 6.3.3).
- Syndrome hémolytique urémique (SHU, ▶ Chap. 6.3.3).

Coagulopathies héréditaires

- Déficit en facteur VIII (hémophilie A, ▶ Chap. 6.5.2).
- Déficit en facteur IX (hémophilie B, ▶ Chap. 6.5.3).
- Maladie de von Willebrand (▶ Chap. 6.5.4).
- Déficits des autres facteurs de la coagulation.

Sy. : Les diverses coagulopathies sont associées à différents types d'hémorragies :

- *Anomalies plaquettaires :* hémorragies punctiformes : pétéchies, purpura.
- *Anomalies vasculaires :* pétéchies, purpura.
- *Coagulopathies :* hémorragie des tissus mous, hématome, hémorragie intra-articulaire.

Dg. : ***Antécédents, examen clinique***

- Antécédents (comprenant antécédents familiaux, saignement, traitement).
- Examen clinique : type d'hémorragie.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine, y compris numération plaquettaire, fibrinogène.
- Voie intrinsèque : TCA (temps de céphaline).
- Voie extrinsèque : test de Quick (temps de prothrombine).
- Anomalies vasculaires/plaquettaires : numération plaquettaire, étude de la fonction plaquettaire, temps de saignement (normal : < 9 min), analyse de la fonction plaquettaire.
- Évaluation de l'activation de la coagulation : monomères de fibrine, fragments 1 + 2 de la prothrombine.
- Évaluation des réactions de fibrinolyse : D-dimères (produits de dégradation de la fibrine, signes de fibrinolyse active).
- Tests particuliers : analyse d'un seul facteur, étude de la fonction plaquettaire, inhibiteurs.

Th. : Voir aux coagulopathies respectives (▶ Chap. 6.5.1–6.5.5)

Réf. :

1. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A et al. Guidelines on the use and monitoring of heparin. Br J Haematol 2006;133:19–34
2. Dahlback B. Blood coagulation. Lancet 2000;355:1627–32
3. Falanga A. Tumor cell prothrombotic properties. Haemostasis 2001;31(suppl 1):1–4
4. Manucci PM, Duga S, Peyvandi R Recessively inherited coagulation disorders. Blood 2004;104:1243–52
5. Petralia GA, Lemoine NR, Kakkar AK. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. Nat Clin Pract Oncol 2005;2:356–63

Web. :

1. http://www.med.unc.edu/isth/welcome ISTH
2. http://tollefsen.wustl.edu/projects/coagulation/coagulation.html Washington Univ
3. http://www.indstate.edu/thcme/mwking/blood-coagulation.html Indiana State Univ
4. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/00 1304.htm Medline Plus

6.5.1 Pathologies acquises de la coagulation

J. Heinz

Déf. : Coagulopathies pouvant survenir soit spontanément, soit comme conséquence d'une maladie sous-jacente qui n'est pas initialement une maladie de l'hémostase. À la différence des pathologies héréditaires, plusieurs composants de la coagulation sont en général affectés. On peut distinguer des défauts de synthèse ou des anomalies métaboliques.

CIM-10. : D68

Ét. : ***Étiologies des pathologies hémostatiques acquises***

- Carence en vitamine K.
- Maladies hépatiques.
- Insuffisance rénale, syndrome néphrotique.
- Tumeurs malignes (lymphome, leucémie, syndrome myéloprolifératif, tumeur solide).
- Amylose.
- Maladies cardiovasculaires.
- Maladies auto-immunes.
- Médicaments (asparaginase, pénicilline, céphalosporine, interféron-α).
- Grossesse, *post-partum.*

Carence en vitamine K

Ep. : Anomalie de coagulation la plus fréquente

Ét. :

- Régime alimentaire ne comportant aucune source de vitamine K (rare).
- Syndrome de malabsorption, cholestase, pancréatite chronique, sprue.
- Iatrogène : antibiothérapie (par ex., céphalosporines), traitement par la coumarine, alimentation parentérale ne comportant aucun produit de substitution de la vitamine K.

Phys.P. : La vitamine K est une vitamine liposoluble qui participe à la biosynthèse des facteurs de coagulation II,VII, IX et X ainsi qu'à celle des protéines C et S. Carence en vitamine K :
$\rightarrow$ synthèse du complexe de prothrombine $\downarrow$ $\rightarrow$ diathèse hémorragique $\uparrow$.

Sy. : Incidence élevée d'hémorragies/hématomes

Dg. :

- Temps de Quick $\downarrow$, TCA normal ou $\uparrow$.
- Le dosage des facteurs individuels n'est généralement pas nécessaire.

Th. :

- *Carence exogène sans hémorragie :* en général une dose unique de phytoménadione 10–20 mg par voie orale ; en cas de difficulté d'absorption : administration par i.v. L'efficacité du traitement substitutif à la vitamine K varie considérablement d'un patient à l'autre. Les paramètres de coagulation (temps de Quick) augmenteront au plus tôt 6–12 h après traitement.
- *Avec un traitement par coumarine, sans hémorragie :* phytoménadione : posologie en fonction de l'IRN (International Normalized Ratio, rapport international normalisé). Si l'IRN est dans la fourchette de valeurs cibles et pas d'hémorragie : posologie 2–5 mg ; si l'IRN est trop élevé et pas d'hémorragie : posologie 10–20 mg (peut être renouvelée).
- *Hémorragie apparente/avant intervention chirurgicale d'urgence :* administration de concentré de complexe prothrombique (PPSB) 25–50 UI/kg de poids corporel plus 10 mg de vitamine K ; en cas de saignement non contrôlable : administration du facteur de la coagulation VIIa activé.

Pathologies de la coagulation associées à une maladie hépatique

Phys.P. : Le foie est le site principal de la synthèse et l'élimination des facteurs de coagulation et des inhibiteurs de ces facteurs → une insuffisance hépatique peut provoquer des troubles hémostatiques complexes :

- atteinte de la synthèse des facteurs de coagulation → déficit des facteurs de coagulation (en particulier facteurs II, V, VII, IX, X et XIII, fibrinogène, plasminogène, α2-antiplasmine, antithrombine, protéine C, protéine S) ;
- atteinte de l'élimination des facteurs de coagulation → taux excessifs des facteurs de coagulation (par ex., VIII, facteur von Willebrand) ;
- atteinte de la thrombopoïèse/fonction plaquettaire (hypersplénisme, anomalie de la moelle osseuse causée par les effets toxiques de l'alcool, carence en vitamine B_{12}/acide folique, déficit en thrombopoïétine) ;
- Fibrinolyse augmentée ;
- ascite → diminution des facteurs de coagulation (diminution des facteurs de coagulation par ascite).

Sy. :

- Signes d'insuffisance hépatique.
- Signes et symptômes de saignement : hématomes, hémorragie des muqueuses, épistaxis.
- Rupture de varices œsophagiennes (potentiellement mortelle).

Dg. :

- Temps de Quick ↓ (première manifestation d'une anomalie de la coagulation d'origine hépatique : comprend le facteur VII qui est le premier à diminuer en raison de sa courte demi-vie, 6 h) ; paramètre approprié à la gestion et au suivi des troubles hépatiques.
- TCA : peut être normal ou élevé en cas de troubles hépatiques à un stade avancé.
- Plaquettes ↓, fibrinogène ↓, facteur V ↓, protéine C ↓, protéine S ↓, antithrombine ↓ (peut être augmentée en cas de cholestase), D-dimères ↑.
- Dosage des facteurs individuels : en général non nécessaire.

Th. :

Hémorragie aiguë

- Traitement initial par plasma frais congelé (PFC) 10 ml/kg.
- Si insuffisant : supplémentation par antithrombine, supplémentation par fibrinogène (pour les taux inférieurs à 1,0 g/l), administration de cryoprécipité.
- L'administration de concentré de plaquettes, de desmopressine (DDAVP ; 0,4 µg/kg) et d'antifibrinolytiques (par ex., aprotinine 250 000 UI en 30 min, 2 millions UI/jour en i.v.) peut être envisagée. *ATTENTION :* ***CIVD*** *(*▶ Chap. 6.5.5*).*
- Si la concentration de facteur XIII , 50 % et que le PFC ne donne aucun résultat : administration de concentré de facteur XIII.
- Si les valeurs initiales sont inconnues/en situation d'urgence : traitement empirique par antithrombine 50 UI/kg, fibrinogène 3 g et PPSB 50 UI/kg. En cas d'hémorragie grave, envisager un traitement par facteur VII activé.

Valeurs cibles dans le traitement des anomalies de la coagulation d'origine hépatique

Paramètre	Échelle de valeurs cibles
Antithrombine	> 40 %
Temps de Quick	> 40 %
Fibrinogène	> 50–100 mg/dl
Numération plaquettaire	> 50 000/µl

Prophylaxie de l'hémorragie

Administration d'antifibrinolytiques (par ex., 1 g d'acide tranexamique 3 fois/jour), vitamine K

Saignement au cours des insuffisances rénales

Ét. : Insuffisance rénale aiguë ou chronique

Phys.P. :
- Troubles des fonctions plaquettaires provoqués par une accumulation de toxines urinaires.
- Polymérisation de la fibrine ↓.
- ↓ de l'adhésion des plaquettes initiée par le facteur von Willebrand.

Sy. :
- Signes d'insuffisance rénale.
- Hémorragie des muqueuses, hématomes, hémorragie gastro-intestinale.

Dg. :
- Créatinine ↑, urée ↑, clairance de la créatinine ↓.
- Temps de saignement ↑, trouble de la fonction plaquettaire avec thrombopénie dans les cas graves.
- FvW Ag ↑.

Th. :
- Hémodialyse.
- DDAVP (0,3 µg/kg de poids corporel).
- En cas d'urgence : administration de concentré de plaquettes et de concentré de facteur VIII enrichi en facteur von Willebrand (dose : 25 UI/kg).

Pathologies de la coagulation associées à une pathologie maligne

Ét. : Les pathologies malignes les plus fréquemment associées à des troubles hémostatiques sont :
- les lymphomes malins ;
- les syndromes myéloprolifératifs ;
- les myélomes multiples, les gammapathies monoclonales (GMSI, monoclonal gammopathy of undetermined significance [MGUS]) ;
- les tumeurs solides (en particulier cancer de la prostate, de l'ovaire et du côlon).

Phys.P. :
- Thrombopénie provoquée par infiltration de la moelle osseuse.
- Métastases hépatiques → réduction de la synthèse des facteurs de coagulation.
- Atteinte fonctionnelle des plaquettes/facteurs de coagulation.
- Fibrinolyse augmentée par une activité procoagulante (en particulier en cas de tumeurs solides).
- Paraprotéine → viscosité accrue, atteinte des fonctions plaquettaires, inhibition des facteurs de coagulation et de la polymérisation de la fibrine.

Sy. : Toute manifestation hémorragique, indépendamment de son degré ou de sa localisation (hématomes, hémorragie des muqueuses, saignement postopératoire)

Dg. :
- Numération plaquettaire généralement normale.
- Temps de saignement *in vivo* ou *in vitro* prolongé (test PFA-100).
- Trouble de la fonction plaquettaire après stimulation par épinéphrine et/ou ADP.
- Temps de Quick et TCA en général normaux (exception : formation d'inhibiteurs, trouble sévère de la fonction hépatique).
- D-dimères ↑, fibrinogène ↓ signalant une fibrinolyse augmentée.

Th. :
- Traitement de la maladie sous-jacente.
- En cas de thrombopénie et d'hémorragie : administration de concentré de plaquettes.
- En cas d'hémorragie associée aux paraprotéines (macroglobulinémie de Waldenström ou myélomes multiples) : administration de DDAVP ; en cas d'hyperviscosité importante : traitement par aphérèse.
- Hyperfibrinolyse : antifibrinolytiques (par ex., aprotinine).

Les inhibiteurs de facteur VIII acquis

Déf. : Anticorps dirigés contre les facteurs de coagulation, survenant sous forme d'anticorps primaires (spontanés) ou secondaires (provoqués par une maladie sous-jacente) :
- Auto-anticorps
  - Inhibiteurs de facteurs de coagulation spécifiques (plus fréquemment du facteur VIII, hémophilie provoquée par antigène).
  - Antiphospholipides (▶ Chap. 6.6).
  - Immunoglobulines monoclonales, anticorps de type *heparine-like.*
- Alloanticorps (inhibiteurs survenant au cours du traitement substitutif de l'hémophilie A/B).

Ep. : L'incidence des inhibiteurs de facteur VIII est de 1/1 000 000

Ét. : Inhibiteurs de facteur VIII acquis : 50 % des cas surviennent spontanément ; les inhibiteurs secondaires sont associés à :
- des maladies auto-immunes : LED (lupus érythémateux disséminé), asthme ;
- des pathologies malignes ;
- des médicaments : pénicilline, ampicilline, interféron-α ;
- autres : post-partum, maladies cutanées, sarcoïdose, amylose, GvH.

Sy. : Saignement spontané avec hématomes, hémorragies des muqueuses, saignement vaginal ; dans les cas graves, saignement non contrôlable après un traumatisme léger ; taux de mortalité élevé d'environ 25 %.

Dg. :
- TCA ↑, facteur VIII ↑.
- Dosage des inhibiteurs selon la méthode Bethesda.

Th. :

Hémorragie aiguë
- Administration de facteur de coagulation VIIa recombinant.
- En cas de titre faible des inhibiteurs (< 5 U.B.) : administration d'une forte dose de facteur VIII.
- Dans les cas graves, addition de concentré de complexe prothrombique activé, traitement par immunoadsorption.

Traitement étiologique
- Traitement immunosuppresseur : stéroïdes (prednisone 1 mg/kg/jour sur une période minimale de 4 semaines), avec possibilité d'une association au cyclophosphamide (2 mg/kg/jour).
- Autrement : immunoglobulines 1 g/kg/jour en i.v. pendant 2 jours, cyclosporine, anticorps anti-CD20 (rituximab).
- En cas de titre élevé des inhibiteurs (> 5 U.B.) ou de saignement grave : immunoadsorption.

Syndrome de Willebrand acquis

Ét. : L'apparition d'inhibiteurs du facteur von Willebrand est associée à :
- des pathologies malignes : lymphomes, leucémies, syndromes myéloprolifératifs, tumeurs solides ;
- des maladies cardiovasculaires ;
- des maladies auto-immunes, des médicaments.

Phys.P. :
- Auto-anticorps dirigés contre le facteur von Willebrand.
- Fixation du facteur von Willebrand à la surface des cellules malignes.
- Protéolyse du facteur von Willebrand (par ex., en cas de leucémie aiguë promyélocytaire ▶ Chap. 7.1.2).
- Anomalie rhéologique → destruction des multimères du FvW (par ex., en cas de sténose aortique).
- Altération de la synthèse.

Sy. : Hémorragie de la peau/muqueuses, saignement postopératoire

Dg. : Voir à syndrome de von Willebrand congénital (▶ Chap. 6.5.4)

Th. :
- Traitement de la maladie sous-jacente.
- Traitement substitutif par concentré de FvW, élimination des inhibiteurs.

Pathologies hémorragiques survenant au cours du traitement par asparaginase

Ét. : Traitement par asparaginase des leucémies aiguës

Phys.P. :
- Atteinte de la synthèse des facteurs de coagulation (en particulier fibrinogène, antithrombine, protéines C et S, facteurs II, IX, et XIII).
- Complication potentielle : ***CIVD*** (▶ Chap. 6.5.5).

Sy. : Toute manifestation hémorragique, indépendamment de son degré ou de sa localisation (hématomes, hémorragie des muqueuses, saignement postopératoire)

Dg. : Taux de fibrinogène, antithrombine, D-dimères

Th. :
- PFC 10 ml/kg (augmentation des facteurs de coagulation de 10–20 %).
- Concentré d'antithrombine : 20 UI/kg → augmentation d'environ 20–40 %.
- Fibrinogène 3 g → augmentation de 1 g/l.

Réf. :

1. Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. J Intern Med 2005;257:209–23
2. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F et al. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. Br J Haematol 2003;121:21–35
3. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002;346:752–63
4. Li T, Chang CY, Jin DY et al. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. Nature 2004;427:541–4
5. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. Blood 2002;100:3426–8
6. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö protocol. Blood 2005;105:2287–93

Web. :

1.	http://www.med.unc.edu/isth/welcome	Intl Soc Thrombosis Hemostasis
2.	http://www.ctds.info/vitamink.html	Carence en vitamine K
3.	http://www.emedicine.com/med/topic2385.htm	E-Medicine
4.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002407.htm	Medline Plus

6.5.2 Déficit en facteur VIII (hémophilie A)

O. Schmah, J. Heinz

Déf. : Trouble de coagulation héréditaire provoqué par le déficit (90 % des cas) ou l'inactivité (10 %) du facteur VIII de la coagulation (FVIII, antihémophilique A).

CIM-10. : D66

Ep. : Coagulopathie héréditaire la plus fréquente, incidence 1 cas pour 5000 hommes/an. Les femmes sont porteuses hétérozygotes du gène. Elles présentent rarement des signes cliniques d'hémophilie. Le rapport entre l'incidence des hémophilies A et B est d'environ 5/1.

Pg. :
- Le gène codant le facteur VIII est situé sur le chromosome X → l'homme est principalement affecté, transmission autosomique récessive (70 % des cas) ou mutation spontanée (30 %) liée au chromosome X.
- Synthèse dans le foie, protéine de 265 kDa, ne dépendant pas de la vitamine K ; demi-vie : 8–12 heures.
- Le facteur VIII circule dans le plasma en étant lié au facteur von Willebrand (FvW) → protection contre la protéolyse.

Classe. : **Gravité du déficit en facteur VIII**

Gravité	Activité du facteur VIII	Symptômes
Normale	> 70 %	Aucun
Sub-hémophilie	15–40 %	Aucun symptôme dans la vie de tous les jours
Mineure	5–20 %	Hématome après traumatisme, faible tendance au saignement
Modérée	1–5 %	Hématome après traumatisme insignifiant, tendance au saignement
Majeure	< 1 %	Saignement spontané, saignements intra-articulaires, hématurie

Sy. : ***Tendance accrue aux saignements (manifestation au cours de la petite enfance ou de l'enfance)***
- Saignements importants, hématomes.
- Saignement des tissus mous, saignement intra-articulaire (hémarthrose).
- Saignement gastro-intestinal, hématurie.

Dg. : ***Antécédents, examen clinique***
- Antécédents : incluant ceux de la famille.
- Examen clinique : incluant type de saignement, complications.

Examens de laboratoire
- Paramètres de coagulation : facteur VIII ↓↓, TCA ↑, temps de Quick normal (voie extrinsèque), temps de saignement normal (mesuré par l'évaluation de la fonction plaquettaire).
- Diagnostic génétique : RFLP (analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction) ; anomalie génétique rencontrée le plus souvent : inversion de l'intron 22.

Dd. :
- Maladie de Willebrand.
- Autres déficits en facteur de coagulation.
- Anticorps anti-facteur VIII acquis (▶ Chap. 6.5.1).

Co. :
- Arthropathie → destruction des articulations, arthrose, raideur.

- Saignement rétropéritonéal, hémorragie du muscle psoas, hémorragie cérébrale (rare).
- Infection hépatite/VIH acquise par transfusion ou administration de produits de FVIII (en particulier avant 1984). Patients atteints du VIH traités par inhibiteur de protéase : risque de saignement ↑.
- Formation de pseudo-tumeur tissulaire au siège des hémorragies → exérèse chirurgicale.

Th. : Pour les recommandations détaillées, voir à celles de l'International Society for Thrombosis and Hemostasis. Les types de traitement suivants sont identifiés :

- traitement à la demande (saignement spontané/traumatique) ;
- prophylaxie continue (plus spécialement chez l'enfant et l'adolescent) ;
- prophylaxie (avant chirurgie, stress physique, etc.).

ATTENTION : le traitement doit être administré le plus tôt possible et doit respecter la posologie et la durée de traitement appropriées.

Saignement bénin et FVIII > 15–40 %

DDAVP, pulvérisation nasale ou administration par voie intraveineuse (0,3–0,4 µg/kg dans 100 ml de solution saline pendant 30 min, toutes les 12–24 h) ; l'effet survient après 30–60 minutes : le taux de FVIII transitoire est multiplié par 2–3 pour une période maximale de 4 jours ; peut aussi être administré avant toute intervention chirurgicale bénigne (par ex., extraction dentaire), éventuellement avec des antifibrinolytiques.

Saignement grave et/ou patient avec un taux de FVIII, 15 %

Administration de facteur VIII recombinant ou de facteur VIII plasmatique. L'administration de facteurs recombinants exclue le risque de contamination virale (HBV, VCH, VIH, HSV, EBV, CMV, etc.). Les facteurs de coagulation sont administrés en bolus par voie i.v. lente ou à dose réduite en perfusion continue (2–4 UI/kg/h).

Posologie : dose (UI) = augmentation ciblée des facteurs (%) × 0,5 × poids corporel (kg). Règle générale : administration de 1 UI/kg de facteur VIII → ↑ de 1 % du FVIII plasmatique

Recommandations de dosage pour FVIII

Type de saignement	Activité[a] du FVIII ciblée	Durée du traitement
Saignement intra-articulaire	15–50 %	1–7 jours
Saignement étendu des tissus mous, saignement musculaire	30–50 %	2–7 jours
Saignement compliqué (langue, cou, avant-bras, mollet)	40–70 %	Plusieurs semaines
Saignement intracrânien/gastro-intestinal	70–100 %	Plusieurs semaines
Chirurgie mineure	25–40 %	3–5 jours
Chirurgie majeure, amygdalectomie	80–150 %	14–21 jours[b]

[a] Activité thérapeutique plasmatique du facteur VIII

[b] Ou jusqu'à ce que la cicatrisation soit complète

Suivi après traitement substitutif de FVIII

Une surveillance du TCA ne suffit pas, il est nécessaire de pouvoir évaluer avec précision le taux de facteur VIII plasmatique.

- Mesurer le taux de FVIII 30–60 min après administration de bolus pour confirmer l'augmentation ; répéter la mesure lorsque la demi-vie biologique est atteinte et avant l'administration de la dose suivante.

- 15–35 % des patients développent des anticorps anti-facteur VIII perfusé → les alloanticorps peuvent se former au cours des 50–100 premiers jours d'exposition et peuvent provoquer une résistance au traitement → suivi par analyse des inhibiteurs de FVII.

Patients présentant des anticorps anti-facteurs VIII

- *Hémorragie avec titre d'anticorps faible (titre de Bethesda, 5) :* augmenter la dose et la fréquence d'administration des produits de FVIII, surveillance rigoureuse ; l'utilisation de FVIII porcin peut être envisagée (aucune réaction croisée).
- *Hémorragie avec titre d'anticorps élevé (titre de Bethesda > 5) :* administrer du facteur VIIa recombinant à la dose de 90 µg/kg du poids corporel (= 4,5 KUI/kg du poids corporel) toutes les 2–4 heures ou du FEIBA (facteur de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du FVIII) 20–100 UI/kg de poids corporel toutes les 8–12 heures. En cas d'urgence : plasmaphérèse ou immunoadsorption.

Prg. : Espérance de vie normale

Px. : ***L'information et les instructions données au patient sont capitales dans la prophylaxie du saignement***

- Dépistage précoce des signes d'hémorragie.
- Exercices physiques et programme sportif spécifiques pour prévenir tout saignement intra-articulaire et maintenir la mobilité des articulations.
- Éviter les inhibiteurs d'agrégation plaquettaire, aucune injection intramusculaire.
- Prophylaxie des caries dentaires, hémostase locale méticuleuse au cours des interventions chirurgicales ; aucune chirurgie sans administration prophylactique de FVIII.
- Vaccination contre l'hépatite A/B recommandée.
- Hérédité liée au chromosome X → vérifier le statut de coagulation chez les membres de la famille du patient.

Attention spéciale lors de la prise en charge d'un enfant

L'arthropathie hémorragique passe souvent inaperçue → suivi rigoureux, traitement permanent par FVIII en cas d'hémophilie grave : 25–40 UI/kg 1–3 fois par semaine → baisse significative du taux de complications/d'arthroplastie.

Réf. :

1. Berntorp E. Immune tolerance induction: recombinant vs. human-derived product. Haemophilia 2001;7:109–13
2. Bolton-Maggs P, Pasi KJ. Haemophilia A and B. Lancet 2003;361:1801–9
3. Evatt BL, Farrugia A, Shapiro AD et al. Haemophilia 2002: emerging risks of treatment. Haemophilia 2002;8:221–9
4. Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J et al. Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. Nat Rev Genet 2005;6:488–501
5. Kubisz P, Stasko J. Recombinant activated factor VII in patients at high risk of bleeding. Hematology 2004;9:317–32
6. Srivastava A. Dose and response in haemophilia: optimization of factor replacement therapy. Br J Haematol 2004;127:12–25
7. Van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG. Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia. Haemophilia 2003;9:27–31

Web. :

1.	http://www.haemophilia-forum.org	Haemophilia Forum
2.	http://www.hemophilia.org	Natl Hemophilia Foundation
3.	http://www.haemophilia.org.uk	Haemophilia Society
4.	http://www.wfh.org	World Fed Hemophilia
5.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/hemophilia.html	Medline Plus
6.	http://med.unc.edu/isth/welcome	International Society of Thrombosis and Hemostasis

6.5.3 Déficit en facteur IX (hémophilie B)

J. Heinz

Déf. : Coagulopathie héréditaire provoquée par le déficit ou l'inactivité du facteur IX de la coagulation (FIX, facteur antihémophilique B).

CIM-10. : D67

Ep. : Coagulopathie héréditaire rare, incidence 1 cas pour 25 000–30 000 hommes/an. La femme est porteuse hétérozygote du gène.

Pg. :
- Le gène codant le facteur IX est situé sur le chromosome X → affection principalement masculine, hérédité récessive liée au chromosome X ; forme héréditaire (80 % des cas) et mutation spontanée (20 %).
- Synthèse hépatique, protéine 55 kDa, dépendante de la vitamine K, demi-vie de 24 heures.

Gravité du déficit en facteur IX

Gravité	Activité du facteur IX	Symptômes
Normale	> 50 %	Pas de symptôme
Sub-hémophilie	15–40 %	Aucun symptôme dans la vie de tous les jours
Mineure	5–15 %	Hématome après traumatisme, faible tendance au saignement
Modérée	1–5 %	Hématome après traumatisme insignifiant, tendance au saignement
Majeure	< 1 %	Saignement spontané, saignements intra-articulaires, hématurie

Sy. : Tendance accrue au saignement, similaire à l'hémophilie A (indifférenciable sur le plan clinique) :
- hématomes, saignement des tissus mous, saignement intra-articulaire (hémarthrose) ;
- hématurie, saignement gastro-intestinal.

Dg. :

Antécédents, examen clinique
- Antécédents : incluant ceux de la famille.
- Examen clinique : incluant type de saignement, complications.

Examens de laboratoire
Facteur IX ↓↓, TCA ↑, temps de Quick normal (voie extrinsèque), temps de saignement normal (vérifié par les tests de la fonction plaquettaire)

Dd. :
- Maladie de Willebrand.
- Autres déficits en facteur de coagulation.

Co. : Arthropathie, saignements graves, infections.

Th. : Pour les recommandations détaillées sur les différents aspects du traitement de l'hémophilie, voir à celles de l'International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH).

Traitement du saignement
Administration de facteur IX, demi-vie 12–24 heures.

Posologie : dose (UI) = augmentation ciblée du facteur (%) × poids corporel (kg).

Règle générale : administration de 1 UI/kg de facteur IX → ↑ de 2 % du FIX plasmatique

Recommandations pour la posologie (▶ Chap. 6.5.1)

- Saignement mineur : augmenter le taux de facteur IX de 10–30 % pendant 1–2 jours.
- Saignement moyen : augmenter le taux de facteur IX de 30–50 % de l'activité normale pendant 5–7 jours.
- Saignement grave/opération chirurgicale programmée : augmenter le taux de facteur IX de > 70 % pendant 3 jours, puis maintenir à > 50 % pendant 7 jours.
- En cas d'urgence, possibilité d'avoir recours au plasma frais congelé (PFC) en cas de non-disponibilité de concentré de facteur IX recombinant.

Suivi après traitement substitutif de FIX

- Le suivi par TCA ne suffit pas, il faut mesurer le facteur IX plasmatique (juste après le traitement substitutif et avant l'administration de la dose suivante).
- 1–4 % des patients développent des anticorps dirigés contre le facteur injecté, avec résistance au traitement → suivi par analyse des inhibiteurs de FVII.

Prg. : Espérance de vie normale

Px. : Fournir les informations et les instructions au patient (▶ Chap. 6.5.2).

Attention spéciale lors de la prise en charge d'un enfant

L'arthropathie hémorragique passe souvent inaperçue → suivi rigoureux, prophylaxie par FIX en cas d'hémophilie grave chez l'enfant : 25–40 UI/kg 2 fois par semaine → baisse significative du taux de complications/d'arthropathie.

Réf. :

1. Berntorp E, Astermark J, Björkman S et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. Haemophilia 2003;9(suppl 1):1–4
2. Bolton-Maggs P, Pasi KJ. Haemophilia A and B. Lancet 2003;361:1801–9
3. Di Michele D. Inhibitor development in haemophilia B. Br J Haematol 2007;138:305–15
3. Kubisz P, Stasko J. Recombinant activated factor VII in patients at high risk of bleeding. Hematology 2004;9:317–32
4. Srivastava A. Dose and response in haemophilia: optimization of factor replacement therapy. Br J Haematol 2004;127:12–25
5. Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD003429
6. Van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG. Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia. Haemophilia 2003;9:27–31

Web. :

1.	http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html	Hemophilia B Database
2.	http://www.haemophilia-forum.org	Forum sur l'hémophilie
3.	http://www.hemophilia.org	Natl Hemophilia Foundation
4.	http://www.haemophilia.org.uk	Haemophilia Society
5.	http://www.wfh.org	World Fed Hemophilia
6.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/hemophilia.html	Medline Plus
7.	http://med.unc.edu/isth/welcome	International Society of Thrombosis and Hemostasis

6.5.4 Maladie de Willebrand

O. Schmah, J. Heinz

Déf. : Coagulopathie héréditaire provoquée par un déficit qualitatif ou quantitatif du facteur von Willebrand (FvW).

CIM-10. : D68.0

Ep. : Coagulopathie héréditaire la plus courante, porteurs hétérozygotes 1/100 à 1/1000 ; incidence de la maladie symptomatique : 125 cas sur une population de 1 000 000.

Phys. : Le facteur von Willebrand est une glycoprotéine plasmatique multimérique hétérogène (taux sérique normal : 10 mg/l). Le précurseur du FvW est synthétisé sous forme de monomère dans l'endothélium et dans les mégacaryocytes. Les formes actives (multimères de FvW) se trouvent dans l'endothélium, les plaquettes et le plasma. Fonctions :

- médiation de l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire (collagène) par les multimères de FvW de haut poids moléculaire et fixation aux glycoprotéines Ib (GPIb) des plaquettes ;
- vecteur plasmatique du facteur VIII.

Pg. : Anomalie héréditaire provoquée par la mutation du gène du FvW (chromosome 12) ; transmission autosomique dominante (sous-type 1 et 2) ou autosomique récessive (sous-type 2 et 3). Conséquences :

- défaut de l'adhésion plaquettaire ;
- réduction de l'activité du FVIII.

Rare : Maladie acquise due aux anticorps anti-FvW survenant dans les maladies auto-immunes, les syndromes lymphoprolifératifs ou après transfusions multiples. Une anomalie de la glycoprotéine GPIb fixant le FvW peut entraîner les mêmes symptômes.

Class. : **Classification du SvW par l'ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) en 1993**

Type	Fréquence	Définition
1	70 %	Déficit quantitatif partiel en FvW, taux plasmatique de FvW 10–50 %
2	25–30 %	Déficit qualitatif en FvW, fixation atypique du FvW aux plaquettes
2A	10–15 %	Multimères de FvW ↓↓, anomalie de la fonction plaquettaire
2B	5 %	Augmentation de l'affinité du FvW pour la GPIb plaquettaire
2M	5–10 %	Fonction plaquettaire ↓↓, taux normal des multimères du FvW
2N	Près de 3 %	Diminution de la capacité de fixation au FVIII
3	< 10 %	Déficit total en FvW, taux de FvW < 1 %

Sy. :

- Type 1 : forme modérée, temps de saignement ↑, faible tendance au saignement, épistaxis, saignement des gencives, menstruation augmentée, saignement après petite chirurgie.
- Type 2 : caractéristiques différentes selon le sous-type ; augmentation du saignement des tissus mous, saignement des muqueuses, saignement gastro-intestinal, hématurie ; saignement intra-articulaire moins fréquent qu'avec hémophilie ; hémorragie intracérébrale rare.
- Type 3 : la forme la plus grave avec saignement prononcé (saignement des tissus mous, saignement intra-articulaire et saignement à type de pétéchie).
- ATTENTION : des saignements potentiellement mortels peuvent survenir dans chaque type jusqu'à 14 jours après chirurgie.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents (incluant ceux de la famille).
- Examen clinique incluant le type de saignement.

Examens de laboratoire

- Antigène du FvW, activité du FVIII (FVIII:C), multimères du FvW.
- Co-facteur de la ristocétine ↓↓, agrégation plaquettaire induite par la ristocétine (RIPA).
- Analyse du temps de saignement ou des fonctions plaquettaires.
- Numération plaquettaire, test de fixation au collagène (collagen-binding assay : CBA).
- Groupe sanguin (les patients du groupe sanguin O ont une concentration de FvW inférieure de 25 %).

Différents types de Maladie de Willebrand

Résultats des examens de laboratoire selon le type

Paramètre	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 2N	Type 3
TCA	n	n	n	n / ↑	↑
Temps de saignement	n / ↑	n / ↑	n / ↑	n	↑
Numération plaquettaire	n	n	n / ↓	n	n
FVIII:C	n	n / ↓	n	↓	↓
FvW Ag	n / ↓	n / ↓	n / ↓	n	–
Multimères	n	–	–	n	–
Cofacteur Risto	n / ↓	n / ↓	n / ↓	n	–
RIPA	n	n	↑	n	–
CBA	↓	↓	↓	n	–

n normal, ↑ augmentation, ↓ diminution, – absent, Co-facteur de la ristocétine, *RIPA* agrégation plaquettaire induite par la ristocétine, *CBA collagen-binding assay*

ATTENTION : Le FvW est une protéine de la phase aiguë avec une forte variabilité intra-individuelle → les résultats peuvent souvent s'avérer peu concluants, l'évaluation n'est pas fiable au cours d'une grossesse et d'une infection aiguë. Il peut s'avérer nécessaire de renouveler les examens.

Th. :

Saignement au cours de MdeW des sous-types 1, 2A ou 2M

- Saignement mineur : desmopressine (DDAVP), analogue de structure de la vasopressine, en pulvérisation nasale ou par voie intraveineuse, par ex., toutes les 12–24 heures 0,3 µg/kg de poids corporel i.v. dans 100 ml de solution saline à 0,9 % pendant 30 min → libération de FvW dans l'endothélium, élévation du taux de FvW multipliée par 3–5. Réponse obtenue en 30–60 min chez > 80 % des patients ; durée de l'effet 8–10 heures. Puisque certains patients ne répondent pas au traitement, faire un test de provocation avant le traitement ; le traitement doit être interrompu après 3–5 jours à cause de l'appauvrissement des réserves endogènes de FvW.
- En période de menstruation, une dose unique de DDAVP avant le début des menstruations est en général suffisante ; œstrogénothérapie de soutien en cas de sous-type 1.
- Saignement grave : stratégie similaire à celle adoptée face aux types 2B, 2N et 3.

Saignement au cours de MdeW des sous-type 2B, 2N et 3

- Administration de produits plasmatiques enrichis en FvW (par ex., 20–70 U/kg 2–4 fois par jour ou 3–5 U/kg/h en perfusion) jusqu'à ce que l'activité du co-facteur de la ristocétine soit > 60 % sur une période minimale de 72 heures. ATTENTION : Les FVIII recombinants ne contiennent

aucun FvW et sont inefficaces face à la maladie de Willebrand → utiliser soit un plasma enrichi en FvW soit du FVIII plasmatique.
- Concentré de plaquettes.
- En cas d'opération chirurgicale programmée : le taux d'antigènes dirigés contre le FvW et l'activité du co-facteur de la ristocétine doivent être à 60 %, avant et après l'opération.
- ATTENTION : l'utilisation de DDAVP n'apporte aucun avantage net en cas de sous-type 2B (risque de thrombopénie). Inefficace en cas de sous-type 3.

Suivi du traitement substitutif
- Suivi de l'antigène du FvW, de l'activité FVIII (FVIII:C), du co-facteur de la ristocétine (RiCof) selon le sous-type de la maladie.
- Développement d'alloanticorps anti-FvW dans 10–15 % des cas, risque de réaction anaphylactique en cas d'exposition répétée. Le facteur VIIa peut être administré si présence d'anticorps neutralisants et de complications hémorragiques.

Traitement adjuvant/préparation à la chirurgie
- Administrer le DDAVP 30 min avant l'intervention chirurgicale, s'il s'est avéré efficace.
- En cas de risque élevé d'hémorragie (par ex., amygdalectomie) : augmenter le taux d'antigène du FvW et l'activité du co-facteur de la ristocétine jusqu'à 60 % ; administrer un concentré de FVIII enrichi en FvW.
- Utilisation per-opératoire de colle de fibrine et d'inhibiteurs de fibrinolyse (par ex., bains de bouche à l'acide tranexamique en cas de chirurgie dentaire).

Au cours de la grossesse
- Au cours de la grossesse, élévation du taux de FvW et de FVIII:C due aux hormones → aucun traitement supplémentaire nécessaire n'est requis pour les sous-types 1 et 2.
- Péripartum : maintenir le taux d'antigènes du FvW et l'activité du co-facteur de la ristocétine supérieurs à 50 % ; en cas de césarienne, tenter d'atteindre 100 % avant et après l'intervention chirurgicale.

Réf. :

1. Battle J, Noya MS, Giangrande P et al. Advances in the therapy of von Willebrand disease. Haemophilia 2002;8:301–7
2. Ginsburg D. Molecular genetics of von Willebrand disease. Thromb Haemost 1999;82:585–91
3. Manucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. N Engl J Med 2004;351:683–94
4. Rodeghiero F, Castaman G. Treatment of von Willebrand disease. Semin Hematol 2005;42:29–35
5. Ruggeri ZM. Developing basic and clinical research on von Willebrand factor and von Willebrand disease. Thromb Haemost 2000;84:147–9
6. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Thromb Haemost 2000;84:160–74
7. Schneppenheim R, Budde U. Phenotypic and genotypic diagnosis of von Willebrand disease: a 2004 update. Semin Hematol 2005;42:15–28

Web. :

1.	http://www.shef.ac.uk/vwf/	ISTH VWF Database
2.	http://www.allaboutbleeding.com/	VWD Resource
3.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000544.htm	VWD, Medline Plus
4.	http://www.hemophilia.org/bdi/bdi_types3.htm	Hemophilia Foundation
5.	www.wfh.org	World Fed Hemophilia
6.	www.hemophilia.ca/en/2.2.php	Canadian Hemophilia Soc
7.	www.emedicine.com/med/topic2392.htm	E-Medicine

6.5.5 Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

J. Heinz

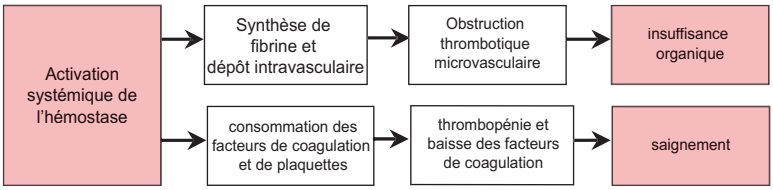
Déf. : Coagulopathie de consommation systémique provoquée par la libération des activateurs de coagulation, avec coagulation intracapillaire, formation de microthrombus, entraînant des lésions ischémiques des organes (rein, foie, poumon) et défaillance organique. Tendance hémorragique diffuse par défaillance de l'hémostase avec hyperfibrinolyse secondaire.

La CIVD aiguë est une maladie potentiellement mortelle. Une CIVD chronique avec coagulation permanente peut se rencontrer chez les patients atteints de pathologies malignes.

CIM-10. : D65

Pg. : ***Libération excessive d'activateurs de la cascade de coagulation***

- *Infections :* sepsis (à bactéries Gram négatif/Gram positif), malaria, rickettsie, chlamydia, mycobactéries, méningocoque (syndrome Waterhouse-Friderichsen : coagulopathie de consommation avec hémorragie de la surrénale), infections virales.
- *Tumeurs solides :* cancer du poumon, du pancréas, de l'estomac, du côlon, de la prostate, syndrome de Kasabach-Merritt (hémangiomes).
- *Hémopathies malignes :* leucémie aiguë promyélocytaire (M3 selon la classification FAB).
- *Complications obstétriques :* hématome rétroplacentaire, embolie de liquide amniotique, avortement septique, éclampsie, syndrome hémolytique et urémique puerpéral.
- *Hypoxie et choc :* traumatique, hémorragique, cardiaque, septique.
- *Hémolyse :* erreurs transfusionnelles, toxines, hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- *Chirurgie* pratiquée sur les organes ayant un taux élevé de thrombokinase (prostate, pancréas, poumon), circulation extracorporelle (activation de contact de la voie endogène de coagulation).
- *Traumatisme :* crânien, lésion des tissus mous, embolie graisseuse.
- *Autres :* morsures de serpents, coup de chaleur (lésions endothéliales), anévrisme de l'aorte abdominale.



Phys.P. : ***Physiopathologie : quatre phases***

La synthèse excessive de thrombine provoque la formation de fibrine et une coagulation intravasculaire secondaire avec consommation de plaquettes et des facteurs de coagulation. Les mécanismes d'inhibition (par ex., inhibition de FVa et de FVIIIa via la protéine C activée par thrombomoduline) ne peuvent contrebalancer la formation de thrombine.

Phase	Caractéristiques
I	Hypercoagulabilité, formation de microthrombus, micro-embolies
II	Facteurs de coagulation insuffisants, début de fibrinolyse
III	Collapsus de l'hémostase, réaction fibrinolytique importante
IV	Reconstitution

Sy. : Au début (phases I et II), seuls les résultats de laboratoire sont pathologiques. Les symptômes cliniques n'apparaissent qu'au stade de coagulopahie grave (phase III) :

- *diathèse hémorragique avec saignements multiples, dans 75 % des cas :* saignement cutané/des muqueuses, hématomes, hémorragie secondaire après ponction veineuse/des sites de ponction, hémorragies pulmonaire, gastro-intestinale, rénale, hématurie, hémorragie/insuffisance surrénalienne, saignement intracérébral
- *microthromboses multiples avec atteinte de la fonction des organes, 70 % :* insuffisance rénale aiguë, troubles de la fonction hépatique, insuffisance respiratoire aiguë (syndrome de détresse pulmonaire de l'adulte), thrombose microvasculaire intradermique → « purpura fulminans » (saignement cutané avec nécrose centrale), accident vasculaire cérébral ischémique (coma, ictus épileptique)
- *choc :* tachycardie, chute de la pression artérielle, œdèmes, défaillance organique
- *évolution chronique :* synthèse des facteurs de coagulation ↑, thrombose ↑ → perturbation de la fonction de perfusion des vaisseaux sanguins de diamètre plus important (embolie, ischémie cérébrale, etc.)

Dg. :

Observation clinique, examen clinique

- Observation clinique, incluant les facteurs de risque.
- Examen clinique.

Examens de laboratoire

Phase	Description	Paramètres
I	Activation	Diminution rapide du nombre de plaquettes, numération plaquettaire N/↓, antithrombine N/↓, FV N/↓, FVIII N/↓, produits de coagulation ↑ (fibrine soluble, fragment de prothrombine F1+2, complexe de thrombine–antithrombine)
II	Début de consommation	Plaquettes ↓, antithrombine ↓, temps de Quick ↓, facteurs de coagulation (fibrinogène, FV) ↓, TCA ↑, TT ↑, protéine C ↓
III	Fin de consommation	Plaquettes ↓↓ (< 30 000/µl), antithrombine ↓↓, temps de Quick ↓↓, facteurs de coagulation ↓↓ (fibrinogène, FV et FVIII), TCA ↑↑, temps de thrombine ↑↑, produits de dégradation du fibrinogène/monomères de fibrine +, D-dimères +++, schizocytes décelables
IV	Récupération	Baisse des produits de coagulation (fibrine soluble, fragment de prothrombine F1+2, PDF), élévation du taux de facteurs de coagulation (fibrinogène, FV, FVIII), normalisation du test global de coagulation

N normal, *F* facteur, *TAT* complexe thrombine-antithrombine, *TC* temps de céphaline

Paramètres clés du diagnostic

- *Diagnostic de base :* plaquettes (le premier symptôme est souvent une diminution du nombre de plaquettes), antithrombine, D-dimères, fibrinogène, temps de Quick, TCA.
- *Diagnostic approfondi :* monomères de fibrine (fibrine soluble), fragments de prothrombine F1+2, complexe thrombine–antithrombine, complexe inhibiteur de plasmine–plasmine, facteur V, protéine C, éventuellement protéine S (en cas de purpura fulminans).

Système de score de CIVD proposé par l'ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis)

Test de dépistage de base	Score			
	0	1	2	3
Plaquettes	> 100/nl	50–100/nl	< 50/nl	–
Temps de Quick	INR < 1,4	INR 1,5–2,0	INR > 2,0	–
Fibrinogène	> 100 mg/dl	≤ 100 mg/dl	–	–
Produits de dégradation du fibrinogène	Normal	–	+	++

INR International Normalized Ratio

Un score ≥ 5 indique la présence d'une CIVD ; pour un score < 5, répéter les examens diagnostiques toutes le 12–24 heures en fonction de l'état clinique du patient.

ATTENTION :
- En cas de tumeur/infection/grossesse, la numération plaquettaire est souvent élevée (« thrombocytose réactionnelle ») → un nombre de plaquettes normal peut déjà indiquer une CIVD.
- Le fibrinogène est une protéine de phase aiguë → un taux « normal » de fibrinogène peut déjà indiquer une diminution pathologique (par ex., au cours d'une infection).
- En cas de CIVD, un suivi régulier est nécessaire afin d'évaluer la dynamique et l'évolution des troubles biologiques.

Dd. :
- *Hyperfibrinolyse primaire :* numération plaquettaire normale, ATIII normal, aucun monomère de fibrine

Th. : ***Le traitement d'une CIVD nécessite une approche mixte afin de traiter la maladie sous-jacente tout en traitant le trouble de l'hémostase. Un diagnostic précoce améliore les chances de survie et de résultats à long terme.***

Principes du traitement de la CIVD

Traitement de base
- Traitement substitutif d'antithrombine (AT) si le taux d'AT, 70 % (d'abord 1000 UI, puis 500 UI toutes les 6 heures), surveiller le taux (taux ciblé : 80–100 %).
- Héparine : 100–300 UI/kg/jour (pas en cas de LAM de type M3 ou chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragie), en fonction du nombre de plaquettes.

Défaillance organique, saignement
- Plasma frais congelé (PFC, 10 ml/kg).
- Antithrombine (AT), 500–1000 UI toutes les 6 heures.
- Traitement substitutif de fibrinogène si le taux de fibrinogène, 100 mg/dl.
- Transfusion de plaquettes (objectif : > 50 000/µl).
- Transfusion d'hématies en fonction du taux d'hémoglobine, compensation d'acidose.
- L'héparine est contre-indiquée, aucune injection intramusculaire.
- Le patient doit être traité dans une unité de soins intensifs.
- Saignement grave et non contrôlé : administration de FVIIa activé. *ATTENTION :* risque de complications thromboemboliques.

ATTENTION : l'administration de facteurs de coagulation peut augmenter la CIVD et doit être, de ce fait, évitée. Pour tout traitement de substitution, utiliser du plasma frais congelé (PFC).

Cas particuliers
- Sepsis grave : protéine C activée 24 µg/kg/h pendant 96 heures → diminue le taux de mortalité qui passe de de 31 % à 25 %. *ATTENTION :* augmentation du risque de complications hémorragiques

en cas de thrombopénie. Contre-indiquée après une hémorragie cérébrale, un cathétérisme épidural, etc.
- En cas de CIVD, éviter les inhibiteurs de fibrinolyse : → en cas de saignement non contrôlé : utiliser l'aprotinine (par ex., 250 000 unités durant la première demi-heure, suivie de 2 millions d'unités/jour), plaquettes, fibrinogène et PPSB. En cas de saignement potentiellement mortel ou d'échec de traitement : administrer du FVIIa recombinant.
- Les inhibiteurs de fibrinolyse (antifibrinolytiques, par ex., acide tranexamique) peuvent être indiqués en cas d'hyperfibrinolyse (cancer de la prostate, LAM 3) uniquement au cours de la phase I d'une CIVD.
- L'héparinisation à faible dose est indiquée en cas de purpura fulminans, d'ischémie des extrémités, de thrombose veineuse. Au cours de la phase I, certaines études privilégient l'héparine de bas poids moléculaire (100–200 unités/kg/jour).

Surveillance pendant le traitement

- État clinique : surveillance rapprochée des paramètres neurologiques, cardiovasculaires, respiratoires et rénaux.
- Surveillance du saignement : tachycardie, baisse du taux d'hémoglobine, saignement rétropéritonéal (→ échographie), neurologie.
- Examens de laboratoire : paramètres de la coagulation, numération formule sanguine, paramètres des fonctions hépatique et rénale, électrolytes.

Prg. : En cas de CIVD grave manifeste : 50–80 % de mortalité

Px. : Administration d'héparine 10 000–15 000 UI/24 heures si la situation clinique prédispose à la CIVD

Réf. :

1. Bernard GR, Vincent JH, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699–709
2. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenetic mechanisms. Crit Rev Hematol Oncol 2004;50:187–96
3. Franchini M, Manzato F. Update on the treatment of disseminated intravascular coagulation. Hematology 2004;9:81–5
4. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: what's new? Crit Care Clin 2005;21:449–67
5. Toh CH, Dennis M. DIC 2002: a review of disseminated intravascular coagulation. Hematology 2003;8:65–71
6. Warren BL, Reid A, Singer P et al. High dose antithrombin III in severe sepsis. JAMA 2001;286:1869–78
7. Yanada M, Matsushita T, Suzuki M et al. DIC in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. Eur J Haematol 2006;77:282–7

Web. :

1.	http://www.med.unc.edu/isth/	Intl Soc Thromb Haemost
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000573.htm	Medline Plus
3.	http://www.emedicine.com/med/topic577.htm	E-medicine

6.6 Thrombose et thrombophilie

J. Heinz

Déf. : *Thrombose :* agrégat intravasculaire localisé constitué de composants sanguins → formation de thrombus (caillot) résultant en une occlusion vasculaire. Les symptômes cliniques diffèrent en fonction du type de vaisseau sanguin atteint : thrombose veineuse ou artérielle.

Embolie : migration d'éléments détachés du thrombus (caillot) dans la circulation sanguine avec occlusion vasculaire consécutive. Déclencheurs : matériel thrombotique, thrombus formé de particules tumorales ou de cellules leucémiques, tissu scléreux, gouttelettes lipidiques, liquide amniotique, air.

Thrombophilie : risque accru, héréditaire ou acquis, de survenue d'accidents thromboemboliques.

CIM-10 : I82.9

Ep. : Incidence de thrombose : 3 cas pour 1000 personnes par an ; localisation : > 90 % surviennent dans la veine cave inférieure ou dans les veines du membre inférieur/pelvis ; rapport homme/femme = 1/1 ; plus fréquent chez les patients âgés de > 50 ans ; l'embolie pulmonaire se rencontre chez 1–2 % de la totalité des patients hospitalisés.

Accidents thromboemboliques chez le patient atteint de pathologie maligne

- 10–30 % des patients atteints d'une tumeur développent une thrombose au cours de leur maladie.
- La survenue dépend de la localisation et de l'histologie de la tumeur (fréquente en cas de cancers pulmonaire, gastro-intestinal, pancréatique et ovarien).
- Une thrombose veineuse profonde « idiopathique » ou une embolie pulmonaire chez le patient adulte cliniquement « sain » est provoquée par une tumeur maligne sous-jacente dans 6–35 % des cas.
- Une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse est découverte chez près de 50 % des patients cancéreux au moment de l'autopsie.

Pg. :

Triade de Virchow : mécanismes pathologiques majeurs de la thrombogenèse

- Lésions endothéliales : sclérose vasculaire, inflammation, traumatisme, etc.
- Troubles de la circulation : stase intravasculaire, formation de « tourbillons », etc.
- Hypercoagulabilité : thrombophilie, thrombocytose, etc.

Lésions endothéliales (en particulier en cas de thrombose artérielle)

- Artériosclérose.
- Ponction vasculaire, prothèse vasculaire, traumatisme.
- Angéite (périartérite noueuse, thromboangéite oblitérante, etc.), phlébite.

Troubles de la circulation

- Immobilisation, alitement.
- Stase intravasculaire provoquée par constriction ou compression vasculaire : par ex., après un voyage de longue durée (« syndrome de la classe économique »), varices, obésité, grossesse, tumeurs solides ou lymphomes.
- Perturbation de la circulation sanguine provoquée par des troubles cardiaques (« bas débit cardiaque » : insuffisance cardiaque, infarctus, choc cardiogénique).

Hypercoagulabilité

Thrombocytose
Par ex., syndromes myéloprolifératifs (▶ Chap. 7.3)

Thrombophilie

- Résistance à la protéine C activée (PCA) : cause la plus fréquente de thrombophilie ; provoquée par mutation du facteur V dans 95 % des cas → anomalie du site de liaison de la PCA (principalement des mutations ponctuelles du gène du facteur V, G1691A, « facteur V de Leiden ») → inactivation insuffisante du facteur V par PCA mutée. Prévalence : les porteurs hétérozygotes représentent 3–9 % de la population normale et 20–40 % des patients avec thrombose. Le risque relatif de thrombose est multiplié par 3–7 chez les porteurs hétérozygotes et par 50–100 chez les porteurs homozygotes. Autres causes (< 5 %) de résistance à la PCA : anticorps antiphospholipides, pilule contraceptive, grossesse.
- Mutation du facteur II : mutation G20120A de la prothrombine, souvent associée à l'élévation du taux de prothrombine. Prévalence : les porteurs hétérozygotes représentent 2–4 % de la population normale et 5–7 % des patients avec thrombose. Le risque relatif de thrombose est multiplié par 2–4.
- Élévation du taux de facteur VIII : 25 % des patients souffrant de thrombose ont une élévation du taux de facteur VIII d'étiologie inconnue ; comporte un risque important de récidive thrombotique. ATTENTION : le taux de FVIII n'est pas significatif dans les situations de phase aiguë (protéine de phase aiguë).
- Déficit en antithrombine/protéine C/protéine S : troubles héréditaires rares ; l'augmentation du risque de thrombose est associée en particulier au déficit en antithrombine. Dd. : maladies hépatiques.
- Hyperhomocystéinémie : déficit héréditaire en cystathionine β synthase ; ou trouble acquis suite à une carence en vitamines B6, B12 ou en acide folique.
- Syndrome des anticorps antiphospholipides : forme acquise de thombophilie la plus fréquente ; peut être primaire ou secondaire (conséquence d'un lupus érythémateux disséminé LED, d'une maladie du collagène, d'une tumeur maligne ou d'une infection). Triade typique : thrombose (veineuse ou artérielle) + avortements spontanés répétés + thrombopénie.

Autres causes des anomalies de la coagulation

- *Anomalie de la fibrinolyse :* déficit en plasminogène, déficit en tPA (rare).
- *Syndrome d'hyperviscosité :* hypergammaglobulinémie en présence de myélomes, hyperglobulinémie, déshydratation, leucémie.
- *Traumatisme, brûlures.*
- *Estrogènes :* grossesse, *post-partum*, contraceptifs. *Les pilules contraceptives multiplient le risque de thrombose par 5, et si la patiente est aussi fumeuse, le risque est multiplié par 20.*

Origines de l'augmentation de la thrombogenèse chez le patient atteint de pathologie maligne

- *Anomalies des parois vasculaires :* lésions endothéliales provoquées par cathéters/lignes de perfusion intravasculaires, traitements antinéoplasiques, invasions directes du tissu tumoral ; activation de l'endothélium médiée par les cytokines → augmentation de l'expression du facteur tissulaire/molécules d'adhésion/PAI et diminution de l'expression de thrombomoduline endothéliale → endothélium thrombogène.
- *Perturbations de la circulation sanguine :* immobilisation, compression vasculaire liée à l'évolution tumorale, stase, hyperviscosité.
- *Perturbations du système de coagulation :* fibrinogène ↑, facteur V ↑, FVIII ↑, facteur von Willebrand ↑, FXII ↑, AT ↓.

- *Libération de substances procoagulantes* (« coagulants de cancer », par ex., facteur tissulaire = FT, activateurs de FX) avec activation de la voie extrinsèque via le facteur VII ou l'activation directe du FX ; taux élevés de FT dans les promyélocytes des leucémies aiguës de type M3 selon la classification FAB.
- *Diminution des inhibiteurs de la coagulation* (antithrombine, protéines C et S) provoquée par la chimiothérapie (asparaginase).

AnaPath. :

Types de thrombus

- *Thrombus blanc/thrombus de plaquettes sanguines :* agrégats plaquettaires survenant en cas de lésions endothéliales ; adhérents à la paroi vasculaire.
- *Thrombus de coagulation :* coagulation intravasculaire provoquée par une stase ou un ralentissement du débit sanguin, agrégats plaquettaires/érythrocytaires/de facteurs de coagulation, adhésion modérée aux parois vasculaires, augmentation du risque d'embolie.
- *Thrombus hyalin :* thrombus capillaire observé au cours de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD, ▶ Chap. 6.5.5), contenu élevé en facteurs de coagulation.
- *Thrombus de cellules tumorales/cellules leucémiques :* particules tumorales solides ou agrégats de cellules malignes chez les patients atteints de leucémie (généralement avec une numération cellulaire > 100 000/µl).

Localisations

- *Thrombus artériel :* aorte, coronaires, carotides, artères cérébrales, artères des membres.
- *Thrombus veineux :* principalement dans les veines des membres inférieurs (50 %), du pelvis (30 %), la veine cave inférieure (10 %) ; lésions iatrogènes des sous-clavières ou des jugulaires (cathéters).

Embolie

- Le détachement d'un thrombus veineux provoque une embolie pulmonaire dans > 90 % des cas ; embolie artérielle paradoxale en cas de persistance du foramen ovale/d'hypertension pulmonaire.
- Le déplacement d'un thrombus à partir des cavités cardiaques gauches → embolie artérielle des vaisseaux cérébraux (60 %), des artères des membres inférieurs (30 %), des artères rénales, des artères mésentériques.

Sy. :

Thrombose veineuse profonde (TVP) de la jambe

Seuls < 30 % des patients présentent des signes cliniques classiques :

- Douleur au mollet à la dorsi-flexion de la cheville (signe de Homans) ou au ballottement du mollet.
- Douleur à la pression plantaire (signe de Payr).
- Douleur à la pression exercée le long des veines profondes de la jambe.
- Dilatation des veines sous-aponévrotiques.
- Tuméfaction localisée, hyperthermie, crampes, douleur, fièvre.

Thrombose du bras (syndrome de Paget-von Schroetter)

- Tuméfaction du bras, hyperthermie, lividité, crampes.
- Douleur à l'avant-bras, au bras et/ou à l'épaule, fièvre.

Phlébite bleue (Phlegmatia Cerulea Dolens)

- Occlusions veineuse et artérielle combinées.
- Augmentation rapide de la tuméfaction de la jambe.
- Disparition du pouls aux extrémités, œdème, lividité, sensibilité.
- Douleur aiguë.

Embolie pulmonaire

- Dyspnée, tachypnée, toux 80 % des patients.
- Douleur thoracique, douleur sous-diaphragmatique 80 %.
- Tachycardie 60–70 %.
- Angoisse, sudation, symptômes végétatifs 30–50 %.
- Syncope, choc 10–20 %.

Occlusion artérielle : syndrome d'ischémie (« 6 P selon Pratt »)
Douleur (pain), pâleur (paleness), absence de pouls (pulselessness), paresthésie (paresthesia), paralysie/troubles moteurs (paralysis), abattement (prostration).

Dg. :

Antécédents, examen clinique
- Antécédents, incluant les facteurs de risque.
- Examen clinique incluant les signes et symptômes localisés, les signes cardiopulmonaires, le statut de la circulation sanguine.

Examens de laboratoire
- *Analyses de laboratoire de routine* incluant urée + électrolytes, créatinine sérique, LDH.
- *D-dimères :* produits de dégradation de la fibrine ; haute sensibilité en cas de thrombose (95–100 %) mais faible spécificité (D-dimères sont positifs après chirurgie, en cas de traumatisme, d'hémorragie, d'inflammation, de pathologie maligne et de grossesse).
- ATTENTION : en cas de suspicion de thrombose ou d'embolie pulmonaire, effectuer des investigations supplémentaires même si les D-dimères sont négatifs.
- *Gazométrie sanguine capillaire/artérielle :* $pO_2 \downarrow$, $pCO_2 \uparrow$ (en cas d'embolie pulmonaire).
- *Recherche d'une thrombophilie :*
  - *Indication :* thrombose d'étiologie inconnue chez les patients âgés de < 40 ans ; prédisposition héréditaire ; thrombose ou embolie récidivante ; localisation rare de la thrombose (par ex., sinus veineux, veines mésentériques) ; accidents thromboemboliques en dépit d'un traitement anticoagulant efficace ; thrombose au cours de la grossesse et tendance aux avortements spontanés et à la survenue de mort fœtale tardive.
  - *Analyse de :* fibrinogène, antithrombine, protéine C, protéine S, prothrombine (FII), FVIII, résistance de la PCA, mutation du facteur II, anticorps antiphospholipides (anticoagulants du lupus, anticorps anticardiolipides), déficit en plasminogène.
  - *Diagnostic approfondi :* homocystéine, mutation G77T de la méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR), FIX et FXII.
  - Dans la plupart des cas, il est nécessaire de répéter les examens. En cas de suspicion de thrombophilie, le patient doit être référé à un centre spécialisé en hématologie.

Imagerie en cas de suspicion de thrombose
- Échographie : Doppler, écho-doppler.
- Phlébographie uniquement pour les cas douteux.
- Possible TDM ou IRM (en particulier de l'abdomen et du pelvis).

Imagerie en cas de suspicion d'embolie
- TDM hélicoïdale.
- Scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion.
- Échocardiographie révélant des signes d'insuffisance cardiaque droite.
- Angiographie/artériographie.
- ECG : signes d'embolie pulmonaire : tachycardie sinusale, aspect S1Q3, bloc de branche droit incomplet, onde P pulmonaire, arythmie/extrasystole d'apparition récente.

Dépistage de tumeur : jeune patient, thrombose d'étiologie inconnue, thrombose récidivante
- Examen clinique approfondi (incluant statut ganglionnaire, toucher rectal, recherche de sang dans les selles, examen gynécologique/urologique).
- Numération formule sanguine, LDH, PSA.
- Radiographie pulmonaire, échographie abdominale, possible TDM abdominale/pelvienne.

Dd. :

TVP des membres inférieurs
- Compression vasculaire causée par des tumeurs, anévrismes, hématomes, kyste de Baker, fibrose rétropéritonéale, compression de la veine cave, etc.
- Érysipèle.
- Œdème de différentes étiologies (œdème pulmonaire, cardiaque).
- Thrombophlébite superficielle.

Co. : ***Complications liées à une thrombose***

- Thrombus veineux → embolie pulmonaire (due à une thrombose dans > 95 % des cas ; environ 50 % des patients atteints de phlébite développent une embolie pulmonaire).
- Thrombus artériel/cardiaque → anomalie de la perfusion cérébrale, infarctus rénal, occlusion artérielle des membres.

Séquelles à long-terme d'une TVP des membres inférieurs

- Syndrome post-thrombotique (après 10–15 ans, chez 40–60 % des patients traités de manière conventionnelle).
- Ulcère chronique des membres inférieurs (chez 10 % des patients).

Th. : **Anticoagulation**

Traitement initial par héparine

Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

- Effets : inhibition du facteur Xa, demi-vie : 100–180 min.
- Posologie : énoxaparine 1 mg/kg deux fois/j s.c., daltéparine 100 UI/kg deux fois/j, ou tinzaparine 175 UI/kg une fois par jour.
- Avantages d'un traitement par HBPM comparé à l'HNF :
  - *Début rapide de l'effet anticoagulant ; peu d'examens de laboratoire sont nécessaires pour le suivi (numération plaquettaire au cours des 3 premières semaines, activité de l'antifacteur Xa chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients cachectiques ou en surpoids.*
  - Pas de traitement par voie intraveineuse, possibilité de recourir à un traitement sans hospitalisation.
  - L'héparine de bas poids moléculaire présente l'avantage d'avoir peu d'effets secondaires, avec une incidence plus faible de complications hémorragiques, d'ostéoporose et de thrombopénie induite par l'héparine.
- Cible activité anti Xa : si administrée deux fois/j, 0,5–1,0 UI/ml (3–4 heures postinjection) ; avec une unique dose quotidienne, 1,0–2,0 UI/ml (3–4 heures postinjection) ; les dosages doivent être effectués une fois la stabilisation obtenue.

Héparine non fractionnée (HNF)

- Effets : inhibition de la thrombine, du facteur Xa, IXa, demi-vie : 60 min.
- Bolus intraveineux : 5000 UI i.v. chez les patients , 70 kg, 10 000 UI chez les patients > 70 kg ; ensuite, administration intraveineuse continue : 30 000 UI/24 heures, maximum 50 000 UI/24 heures ; posologie selon le TCA : TCA cible > 60–90 s, premier test de TCA après 6 heures, puis toutes les 12 heures ; une fois stabilisé, une vérification quotidienne du TCA est suffisante.
- Autrement, administration sous-cutanée : 7500–10 000 UI par voie s.c. 3 fois par jour ; les études ont démontré une efficacité équivalente de l'administration intraveineuse et sous-cutanée.
- Effets secondaires : hémorragie (chez près de 10 % des patients), hypersensibilité (urticaire, bronchospasme, fièvre, pouvant aller jusqu'au choc), alopécie (rare), angiospasme (rare), ostéoporose (avec une utilisation à long-terme), thrombopénie induite par héparine (chez 2–10 % des patients, ▶ Chap. 6.3.2).

Indications

- Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, thrombose des veines importantes (veine du bras, veines cérébrales, etc.).
- Embolie pulmonaire (état hémodynamique stable).
- Occlusion artérielle (artères des membres, infarctus du myocarde aigu, etc.).

Interruption du traitement par héparine

- Relais par coumarine : arrêt du traitement par héparine une fois l'INR ciblé atteint (généralement après 5 jours) ; exception : en cas de thrombose étendue (du mollet au pelvis), maintenir le traitement à base d'héparine pour 10–14 jours, ne pas administrer la coumarine avant jour 5.

- En cas d'absence de contre-indications et si le patient adhère correctement au traitement, le traitement par HBPM peut être effectué hors hospitalisation.

Prophylaxie secondaire : coumarine

Effets
Antagoniste de la vitamine K → inhibition de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation II, VII, IX, X (complexe prothrombinique) ainsi que des protéines C et S.

Indications
Introduire au premier ou deuxième jour du traitement par héparine (exception : en cas de thrombose étendue (du mollet au pelvis), administrer des anticoagulants par voie orale uniquement après 5 jours de traitement par héparine).

Contre-indications
- Patients > 65 ans, saignement actif, sepsis.
- Hypertension non compensée, insuffisance rénale ou hépatique.
- Chirurgie au cours des 7–10 jours précédents, ponction artérielle, injection intramusculaire.
- Chirurgie du SNC au cours des 3 derniers mois, hémorragie cérébrale, sclérose cérébrale, ponction de LCR au cours des 10 jours précédents.
- Pancréatite, endocardite, rétinopathie diabétique, lithiase rénale.
- Pathologie pulmonaire/gastro-intestinale présentant un risque élevé d'hémorragie (tuberculose, bronchectasie, ulcères, colite, varices œsophagiennes, néoplasie).
- Grossesse, en particulier au cours du premier trimestre.

Posologie
Selon l'INR (International Normalized Ratio).

$$\text{INR} = \frac{\text{Temps de Quick du patient (s)}}{\text{Temps de Quick normal (s)}}$$

En cas de thrombose veineuse profonde non compliquée et/ou d'une embolie pulmonaire, l'INR recommandé est 2,0–3,0. En cas de thrombose veineuse récidivante malgré un traitement anticoagulant approprié, l'INR recommandé est plus élevé (3,0–4,0).

Initiation du traitement
Chez les patients de poids normal (≈ 70 kg), la règle générale suivante est appliquée : le nombre de comprimés de coumarine à être administrés au cours des 4 premiers jours correspond au temps de Quick divisé par 10. À j1, prescrire 3 comprimés, à j2 et j3 prescrire 2 (ou 1) comprimés (initiation lente pour réduire les risques de nécrose induite par la coumarine). L'INR doit être vérifié à j4. Le résultat déterminera la posologie ultérieure à respecter. Le traitement par héparine pourra être interrompu une fois l'INR ciblé atteint (généralement après 5–6 jours).

Durée du traitement : selon le type de thrombose
La durée du traitement anticoagulant doit être établie au cas par cas en fonction du type de thrombose, de la localisation, des facteurs de risque et des comorbidités. Recommandations :

Type de thrombose et localisation	Durée du traitement
Thrombose veineuse profonde de la jambe inférieure (> 2 veines, trifurcation)	1,5–3 mois
Thrombose veineuse du bras	3 mois
Thrombose de la veine poplitée et/ou de la veine fémorale	6 mois
Atteinte de la veine iliaque (thrombose veineuse pelvienne)	(6)–12 mois

Type de thrombose et localisation	Durée du traitement
Embolie pulmonaire avec/sans thrombose veineuse profonde de la jambe	(6)–12 mois
Thrombose récidivante	3–4 ans
TVP provoquée par thrombophilie grave (déficit en AT, mutation homozygotes des FV, pathologie maligne, etc.)	Possiblement à vie
Embolie pulmonaire ou thrombose potentiellement mortelle (mésentérique, sinus veineux, cérébrale)	Possiblement à vie

Autres possibilités de prophylaxie secondaire

Les patients avec une contre-indication à la coumarine peuvent recevoir de l'héparine de bas poids moléculaire comme traitement prophylactique à long terme. Il est généralement recommandé d'utiliser la moitié de la dose thérapeutique de HBPM (comparable à un INR de 2–3) ; commencer après 10–14 jours de traitement par HBPM à dose « pleine ». Le traitement à base d'héparine de bas poids moléculaire bénéficie plus particulièrement aux patients cancéreux.

Traitement thrombolytique (fibrinolyse thérapeutique)

La fibrinolyse thérapeutique ne joue à présent qu'un rôle secondaire à cause de la survenue fréquente de complications hémorragiques (10–15 %), d'un taux de mortalité accru (1–2 %) et de bénéfices à long terme limités (la survenue de syndrome post-thrombotique n'est pas diminuée). Un traitement fibrinolytique (par ex., par streptokinase, urokinase) peut être indiqué chez les jeunes patients atteints de thrombose étendue d'apparition récente.

Traitement chirurgical

Thrombectomie chirurgicale

La thrombectomie chirurgicale permet de rétablir la perfusion vasculaire de façon immédiate. Toutefois, les lésions endothéliales et une exérèse incomplète du thrombus mènent souvent à une rapide reformation de thrombus. Indications :

- Phlébite bleue (phlegmatia cerulea dolens).
- Thrombose veineuse pelvienne descendante, isolée et de formation récente (pas plus de 1–2 jours).
- Occlusion artérielle aiguë.

Filtre cave

L'insertion d'un filtre dans la veine cave réduit les risques d'embolie pulmonaire grave chez les patients présentant des thromboses récidivantes. Il est indiqué dans :

- l'embolie pulmonaire récidivante malgré une anti-coagulation efficace ;
- les contre-indications aux anticoagulants.

Traitement symptomatique

- *Immobilisation :* les études n'ont pas confirmé l'importance de l'immobilisation du patient dans la prévention de l'embolie pulmonaire.
- *Chez les patients avec douleurs ou œdèmes importants :* élévation et immobilisation de la jambe pendant quelques jours.
- *Traitement compressif :* compression par bandes ou bas de contention ; contre-indiqué en cas de maladie artérielle occlusive périphérique et de phlegmatia cerulea dolens. Les bas de contention doivent être portés sur une période minimale de 2 ans comme traitement prophylactique secondaire après TVP des membres inférieurs. Dans la plupart des cas, le port de mi-bas de compression de la jambe atteinte suffit.

Px. :

- Anticoagulants.
- Antiagrégants plaquettaire, 100 mg d'acide acétylsalicylique par jour p.o. (effet protecteur, en particulier en cas de maladie artérielle occlusive et de maladies coronariennes).
- Élimination des facteurs de risque (voir ci-dessus), mobilisation postopératoire précoce, physiothérapie, bas de contention.

Réf. :

1. Baglin IP, Cousins D, Keeling DM et al. Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency. Br J Haematol 2006;136:26–9
2. British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Guideline. Investigation and management of heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001;114:512–28
3. Francis CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. N Engl Med 2007;356:1438–44
4. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. J Clin Oncol 2005;23:2130–5
5. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. Lancet 2005;365:1 163–74
6. Lee AYY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. J Clin Oncol 2005;23:2123–9
7. Lopez JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. Hematology (ASH Educ Program) 2004;439–56
8. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. ASCO Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007;25:5490–505

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000156.htm	Medline Plus
2.	http://www.emedicine.com/emerg/topic122.htm	E-Medicine
3.	http://www.med.unc.edu/isth	ISTH
4.	http://www.tri-london.ac.uk/	Thrombosis Res Inst
5.	http://www.tigc.org	TIGC

7.1 Leucémies aiguës

7.1.1 Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

R. Wäsch, W. Digel, M. Lübbert

Déf. : Hémopathie maligne de la lignée lymphoïde avec transformation d'un précurseur lymphoblastique, arrêt de la différentiation et expansion clonale. Elle est caractérisée par la suppression de l'hématopoïèse normale, l'infiltration des organes extramédullaires et la libération de cellules leucémiques dans le sang périphérique.

CIM-10. : C91.0

Ép. :

- Chez l'enfant, 80 % des leucémies aiguës sont des LAL ; incidence : 5,3 cas/100 000/an, pic d'incidence : 4 ans ; la distribution des sous-types immunologiques dépend de l'âge : les LAL-pro-B et LAL-pré-B sont plus courantes chez le jeune enfant, la LAL-T est plus courante chez l'enfant plus âgé.
- Chez l'adulte, 20 % des leucémies aiguës sont des LAL ; incidence : 1,1 cas/100 000/an, distribution homme/femme = 3/2 ; pic d'incidence : > 80 ans (2,3 cas/100 000).

Pg. :

Facteurs de risque

- Altération de la moelle osseuse provoquée par les rayonnements ionisants, les carcinogènes environnementaux, les médicaments cytostatiques.
- Immunosuppression (par ex., après une greffe rénale).
- Facteurs génétiques : risque accru associé à la trisomie 21 (risque relatif : 20), neurofibromatose, anémie de Fanconi, syndrome d'ataxie-télangiectasie, syndrome de Bloom, syndrome de Li-Fraumeni ; concordance significative entre jumeaux (la « transmission » paraplacentaire intra-utérine a été décrite).

Génétique moléculaire

- Dans le processus de formation des cellules B et T immunocompétentes, les cellules lymphoïdes sont caractérisées par des réarrangements clonaux des gènes codant pour la synthèse des immunoglobulines (Ig) et ceux pour le récepteur des cellules T (TCR).
- Des tests cytogénétiques et de génétiques moléculaires ont trouvé des anomalies chromosomiques numériques et structurelles clonales dans les blastes lymphoïdes chez > 70 % des patients, impliquant généralement les gènes de synthèse des Ig et du TCR.
- Les modifications génétiques qui surviennent à la suite de réarrangement pathologique des chromosomes (par ex., BCR-ABL, TEL-AML1, E2A-PBX) entraînent un arrêt de la différentiation des cellules lymphoïdes progénitrices, une prolifération anormale et une expansion clonale.
- L'expression pathologique des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire et dans l'apoptose (Rb, P53, p16, p15, p14, p57) résulte d'anomalies génétiques (délétion, amplification, mutation) ou de dérégulation épigénétique (en particulier l'hyperméthylation des agents promoteurs).
- L'identification des anomalies chromosomiques par la génétique moléculaire (marqueurs clonaux) permet de confirmer le diagnostic, d'identifier les facteurs de risque et d'évaluer la maladie résiduelle minimale. L'utilisation de méthodes cytogénétiques améliorées telles que le caryotypage spectral (SKY), le multiplex-FISH (M-FISH) ou l'analyse d'ADN par microarrays permet d'améliorer l'identification des anomalies génétiques moléculaires et des sous-groupes pronostiques.

Anomalies chromosomiques rencontrées dans la LAL

Anomalie chromosomique	Anomalie moléculaire	Fréquence (%)	
		Enfant	Adulte
Phénotype de cellules B			
(8;14)(q24;q32)	dérèglement *c-myc*	2	4
t(8;22)(q24;q11)	dérèglement *c-myc*		

R. Mertelsmann et al., *Précis d'hématologie et d'oncologie*
© Springer-Verlag France, Paris 2011

Anomalies chromosomiques rencontrées dans la LAL *(suite)*

Anomalie chromosomique	Anomalie moléculaire	Fréquence (%)	
		Enfant	Adulte
t(2;8)(p11;q24)	dérèglement *c-myc*		
Phénotype pré-B			
t(1;19)(q23;p13)	Protéine de fusion E2A-PBX1	5	3
t(7;19)(q22;p13)		1	1
t(9;22)(q34;q11)	Protéine de fusion *bcr-abl*	4	25
t(12;21)	Protéine de fusion TEL-AML1	22	2
t(1;11)(q32;q23)	Protéine de fusion MLL-AF1	1	1
t(11;19)(q23;p13)	Protéine de fusion MLL-ENL	1	1
Hyperdiploïdie	(> 50 chromosomes)	25	6
Hypodiploïdie	(< 45 chromosomes)	1	4
Phénotype pro-B			
t(4;11)(q21;q23)	Protéine de fusion MLL-AF4	4	5
Phénotype à cellules T			
t(11;14)(p13p15;q11)	TCRα/δ-TtG1, protéine à doigt de zinc	4	6
t(11;14)(q24;q11)	TCRα/δ-TCL3, proto-oncogène	1	1
t(7;19)(q35;p13)	TCRβ lyl1, hélice-boucle-hélice	3	2
Translocations aléatoires		28	41

AnaPath. : ***Blastes leucémiques dans le sang et dans la moelle osseuse***

- Détection de blastes leucémiques dans le sang périphérique chez > 90 % des patients : cellules immatures, de forme ronde, cytoplasme légèrement basophile, structure nucléaire dense, nucléoles bien visibles ; peu de polynucléaires segmentés.
- Dans la moelle osseuse, remplacement de l'hématopoïèse normale par une population de blastes uniformes ; moelle osseuse généralement hypercellulaire, le nombre de blastes au diagnostic est généralement > 50 %.

Class. : **Classification morphologique d'après FAB (French-American-British Group)**

Type	Caractéristiques
L1	Leucémie aiguë lymphoblastique à petites cellules : petites cellules monomorphes avec de petits nucléoles
L2	Leucémie aiguë lymphoblastique polymorphocellulaire : cellules polymorphes plus grandes avec un ou plusieurs nucléole(s) bien visible(s), faible rapport noyau/cytoplasme
L3	Leucémie aiguë lymphoblastique de type Burkitt : grandes cellules avec nucléoles bien visibles, mal structurés et cytoplasme basophile comportant souvent des vacuoles

NOTE : l'utilisation clinique de la classification FAB est généralement limitée (exception : sous-type L3, plus courante dans les LAL-B). L'immunophénotypage, la cytogénétique et la génétique moléculaire sont plus utiles sur le plan pronostique et thérapeutique.

Immunophénotypage (▶ Chap. 2.5)

L'étude immunologique des blastes leucémiques concernant l'expression des marqueurs de surface permet de :

- classer l'origine des cellules LAL, soit cellules B, soit cellules T ;
- préciser le degré de différentiation ;
- identifier les blastes morphologiquement/cytochimiquement indifférenciés et permettre le diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique ;
- détecter l'expression anormale des antigènes myéloïdes.

Immunophénotypes de la leucémie aiguë lymphoblastique

Antigène	Sous-types LAL-B				Sous-types LAL-T			
	Pro-B	Commune	Pré-B	B	Pro-T	Pré-T	Thymique	T
CD79a[a]	+	+	+	+	-	-	-	-
CD22[a]	+	+	+	+	-	-	-	-
CD19[a]	+	+	+	+	-	-	-	-
CD10	-	+	+	-	-	-	-	-
c-IgM	-	-	+	-	-	-	-	-
s-IgM	-	-	-	+	-	-	-	-
TdT	+	+	+	-	+	+	+	+
c-CD3	-	-	-	-	+	+	+	+
s-CD3	-	-	-	-	-	-		-
CD7		-		-	+	±	±	±
CD2	-	-	-	-	-	+[b]	+	+
CD5	-	-	-	-	-	+[b]	+	+
CD8	-	-	-	-	-	+[b]	±	±
CD1a		-		-	-	-	+	-
Fréquence (%)	11	51	10	4	6		18	

[a] ≥ 2 sur 3 positifs
[b] $CD2^+$ et/ou $CD5^+$ et/ou CD8
c cytoplasmique, *s* surfaces

Certaines formes de leucémies aiguës présentent des marqueurs biphénotypiques (antigènes CD, ▶ Chap. 2.5).

Sy. :

Symptômes généraux non spécifiques survenant en cas d'un déclenchement brutal

- Altération de l'état général, fièvre, sueurs nocturnes, fatigue, difficulté respiratoire ;
- Symptômes ressemblant à ceux de la grippe, anorexie, perte de poids ;
- Douleurs osseuses.

Suppression de l'hématopoïèse normale

- Anémie → malaise, fatigue, tachycardie, pâleur ;
- Thrombopénie → tendance hémorragique, avec pétéchies et ecchymoses, hématomes, épistaxis ;
- Neutropénie → infections cutanées, pneumonie, sepsie.

Prolifération des cellules leucémiques, infiltration d'organe : Fréquence

- Hépatomégalie et/ou splénomégalie : 70 %
- Adénopathies : 60 %
- Atteinte du SNC/des méninges (meningeosis leucaemica) avec céphalée, nausées, vomissements, troubles de la vision, troubles du SNC : < 10 %
- Atteinte médiastinale avec adénopathie : 15 %

- Infiltration parenchymateuse accompagnée d'atteinte fonctionnelle (foie, reins, tractus gastro-intestinal, testicules, etc.) : < 10 %
- En cas de LAL-T : tumeurs médiastinales, infiltration cutanée fréquente.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents (facteurs de risque, exposition).
- Examen clinique : peau, muqueuses, adénopathie, hépatosplénomégalie, testicules, SNC (signes méningés et troubles neurologiques), examen du fond d'œil afin d'éliminer les infiltrats leucémiques/hémorragie, infection.
- Les membres de la fratrie sont des donneurs potentiels pour une allogreffe de parents compatibles : le typage HLA du patient et de sa famille doit être effectué dès que possible (HLA-A, -B, -C, -DR ; le typage des patients présentant un taux élevé de blastes a lieu après le traitement d'induction).

Examens de laboratoire

- Numération globulaire avec formule leucocytaire et réticulocytes, cytochimie, immunophénotypage.

ATTENTION : Une numération formule sanguine normale et l'absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique n'éliminent pas le diagnostic de leucémie aiguë. Dans 15 % des cas, le nombre de leucocytes est normal, une leucopénie est retrouvée dans 25 % des cas.

- Groupe sanguin, TP, TCA, TT, fibrinogène, ATIII, produits de dégradation du fibrinogène.
- Analyses de laboratoire de routine comprenant VS, créatinine, clairance de la créatinine, urée, électrolytes, ASAT, ALAT, γGT, Phosphatases alcalines, LDH, bilirubine, protéines totales, électrophorèse.
- Bactériologie : cultures des prélèvements de gorge, selles, urine et des frottis anal et vaginal.
- Sérologie : candida, aspergillus, HSV, VZV, CMV, EBV, VHB, VIH, toxoplasmose.

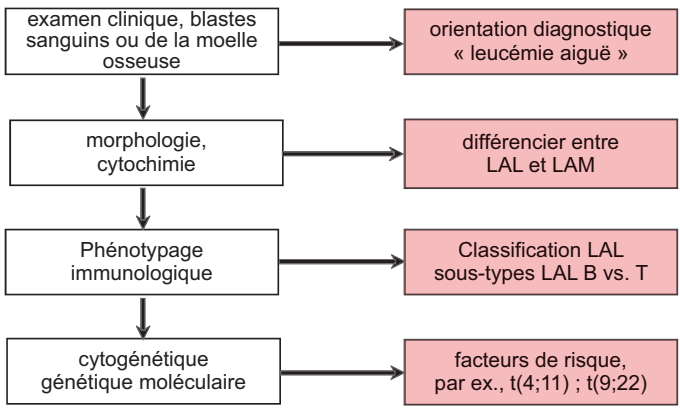
Moelle osseuse et LCR (liquide céphalorachidien)

- Frottis et histologie de la moelle osseuse, immunophénotype (CD20).
- Cytogénétique, par ex., t(9;22), t(4;11).
- Diagnostic moléculaire : BCR-ABL, MLL-AF4, TEL-AML1, détection des réarrangements des gènes codant les chaînes légères, les chaînes lourdes et le TCR (voir tableau).
- Ponction lombaire, cytologie du LCR (*ATTENTION : thrombopénie,* ▶ Chap. 10.6), possible diagnostic moléculaire.

Autres tests

- ECG, échocardiographie.
- Échographie abdominale.
- Radiographie : thorax, sinus, dents, tomodensitométrie thoracique (LAL-T).
- Bilan dentaire et possiblement ORL afin de dépister d'éventuelles sources d'infections.

Bilan diagnostique de la leucémie aiguë



Dd. :

- « Réaction leucémoïde » provoquée par des infections ou par des tumeurs.
- Syndrome myélodysplasique.
- Syndrome myéloprolifératif, LMC en cas de crise blastique.
- Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ou leucémie aiguë indifférenciée (LAI).
- Lymphome avec lymphocytose sanguine, en particulier LNH de haute malignité.
- Anémie pernicieuse, carence en vitamine B_{12}/acide folique.
- Infection EBV (mononucléose infectieuse avec lymphocytes atypiques).

L'importance de l'infiltration de la moelle osseuse est reconnue comme un paramètre approprié pour distinguer la LAL du lymphome non hodgkinien lymphoblastique. Le diagnostic de LAL est posé chez les patients ayant plus de 30 % de blastes dans la moelle osseuse.

Co. :

- Sepsis, autres complications infectieuses.
- Anomalie de l'hémostase, hémorragie, accidents thromboemboliques, thrombose des sinus veineux.
- Syndrome de lyse tumorale, néphropathie par hyperuricémie (▶ Chap. 9.6).
- Leucostase (pulmonaire, cérébrale).

Principe de traitement

1. La LAL est traitée en fonction du sous-type identifié (immunophénotype), des facteurs de risque et de l'âge. Les composantes du traitement sont :
   - La polychimiothérapie systémique avec protocoles alternés ;
   - La chimiothérapie intrathécale ;
   - L'irradiation prophylactique/thérapeutique du SNC ;
   - L'irradiation médiastinale ;
   - L'allogreffe de cellules souches.

2. Les grandes études multicentriques ont contribuées à améliorer considérablement le diagnostic, le traitement et le pronostic de la LAL. Les patients porteurs de LAL doivent de préférence être traités dans des essais cliniques dans des centres d'hématologie.

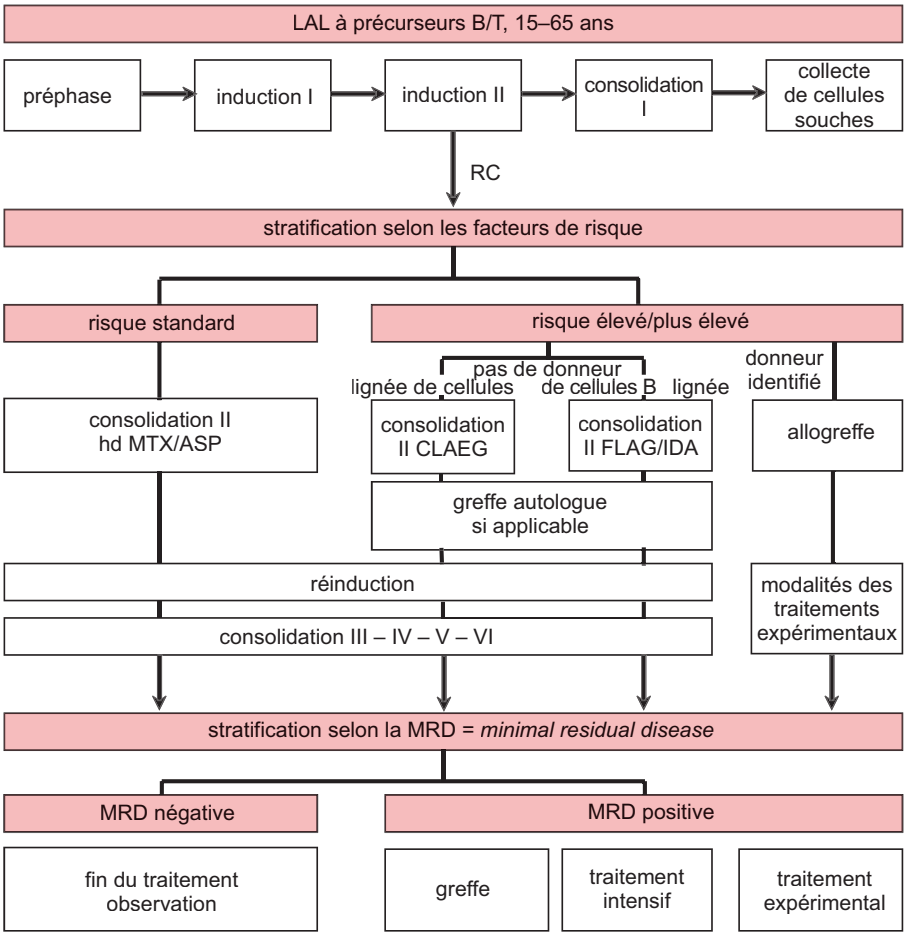
3. Le traitement des patients de 15 à 65 ans est établi d'après le « Multicenter Therapy Optimization Study of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults or Adolescents from 15 Years of Age »—GMALL 07/2003, Prof. D. Hoelzer, Francfort.

ATTENTION : Les traitements mentionnés ci-dessous correspondent au protocole d'essai GMALL 07/2003. Néanmoins, avant de traiter un patient particulier et pour plus d'informations concernant le schéma thérapeutique (détails sur la radiothérapie, ajustement de la dose, intervalle du traitement en cas de cytopénie, etc.), la dernière version du protocole doit toujours être consultée. Si le patient est inclus dans l'essai, le centre de coordination de l'étude doit être contacté afin de s'assurer des modifications apportées au protocole.

4. En fonction de leur âge biologique et de leur état général, les patients âgés peuvent être traités selon cette étude ou par d'autres protocoles différents (par ex., étude pilote pour patients âgés porteurs de LAL et LAL-B).
5. Les patients présentant une LAL-B mature et un LNH de haute malignité (sous-types lymphome de Burkitt, lymphome Burkitt-like, lymphome lymphoblastique à précurseurs B, lymphome anaplasique à grandes cellules, lymphome diffus à grandes cellules B) sont traités selon le protocole LAL-B/LNH de 2002.

Protocole thérapeutique pour le traitement de la LAL (GMALL 07/2003)

La LAL est traitée selon des phases de chimiothérapie – préphase, traitement d'induction, consolidation ou intensification, réinduction et traitement d'entretien – par différents schémas thérapeutiques.



MTX méthotrexate, *ASP* asparaginase, *FLAG* fludarabine + cytarabine + G-CSF, *IDA* idarubine, *RC* rémission complète, *CLAEG* cladribine + étoposide + cytarabine + G-CSF

Chimiothérapie

Préphase

Objectif : diminution du nombre initial des cellules leucémiques. *ATTENTION :* syndrome de lyse tumorale (▶ Chap. 9.6).

Traitement d'induction

- Objectif : rémission complète, c'est-à-dire réduction de la population de cellules leucémiques en dessous du seuil de détection, rétablissement de l'hématopoïèse normale avec normalisation de la numération formule sanguine et de la moelle osseuse.
- La chimiothérapie repose sur la combinaison de dexaméthasone, de vincristine, d'anthracyclines, d'asparaginase, de cyclophosphamide et de 6-mercaptopurine en deux blocs (Induction I et II).

Consolidation I

Objectif : consolidation intensive précoce afin d'améliorer la qualité de la rémission.

Stratification I basée sur les facteurs de risque

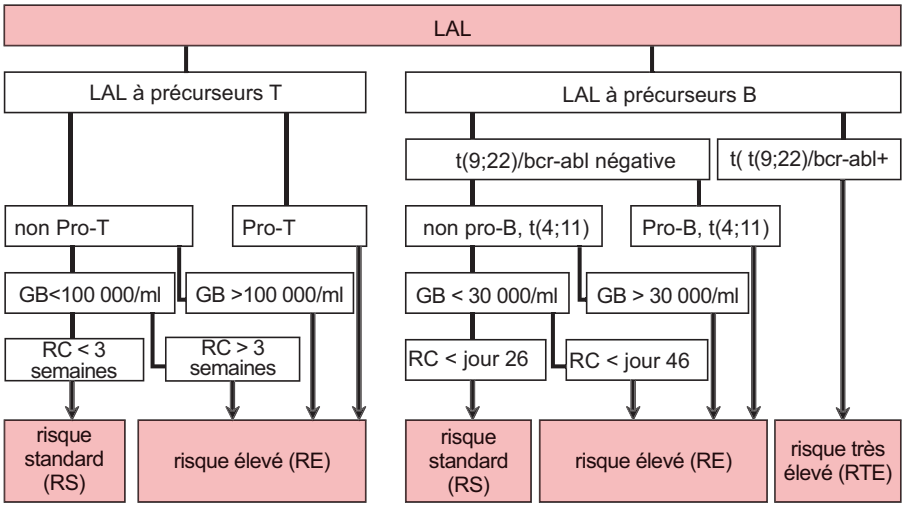
La LAL n'est pas une maladie uniforme. La stratification du risque repose sur la morphologie, l'immunophénotypage, la génétique moléculaire et les paramètres cliniques.

- Un facteur pronostique important pour tous les sous-groupes est « le temps pour obtenir une rémission complète ».
- Les patients ayant des facteurs de risque élevés ont des taux de rémissions plus faibles (64 % contre 81 %) et une réduction significative de la survie sans leucémie.
- Le facteur pronostique le plus mauvais est la translocation t(9;22).

Facteur de risque

Groupe de risque	Type à cellule T	Type à cellule B
Risque standard (RS)	LAL –T thymique	LAL à précurseurs B
	LAL-T (CD1a négative)	• RC le jour 26 (après Induction I) et GB < 30 000/µl
		• Pas de LAL pro-B ou t(4;11) positive
		• Pas de LAL t(9;22)/BCR-ABL positive
Risque élevé (RE)	LAL-T précoce ou mature (CD1a négative)	LAL à précurseurs B • RC après jour 45 ou
		• GB > 30 000/µl
		• LAL pro-B ou t(4;11) positive
Risque très élevé (RTE)		LAL à précurseurs B
		LAL t(9;22)/BCR-ABL positive

Stratification du risque, protocole de LAL



GB globules blancs, *RC* rémission complète

Traitement postrémission : intensification

Objectif : réduction supplémentaire de la population de cellules leucémiques après le traitement d'induction et la consolidation I. Chez les patients à risque standard, le traitement de consolidation repose sur le méthotrexate et l'asparaginase à haute dose, tandis que les patients à risque élevé et à risque très élevé subissent une allogreffe de cellules souches, à condition qu'un donneur compatible (apparenté ou non apparenté) soit disponible. En cas d'indisponibilité de donneur, les patients LAL-T sont traités selon le régime CLAEG, tandis que les patients LAL à précurseurs B sont traités selon le régime FLAG-Ida, suivi d'une greffe autologue ou de la poursuite du traitement selon le protocole de risque standard.

Réinduction et traitement d'entretien

Les patients à risque standard subissent un traitement de réinduction (après la consolidation II). Les blocs du traitement de consolidation sont suivis par un traitement d'entretien.

Stratification II basée sur la « maladie résiduelle minimale » (MRM)

L'analyse des marqueurs génétiques (par ex., BCR-ABL dans la LAL chromosome de Philadelphie-positif, réarrangements clonaux des gènes des Ig et du TCR) permet d'identifier des paramètres de rémission dépassant ceux identifiés par cytologie classique de la moelle osseuse et permet de définir soit une « rémission moléculaire complète » soit une « maladie résiduelle minimale » (MRM).

- *Chez les patients à risque standard*, la décision de poursuivre des traitements additionnels en se basant sur une évaluation de la MRM doit être prise après 12 mois.
- *Résultats intermédiaires (après 16 semaines) :* détermination précoce en « risque élevé » si la MRM est égale à 10^{-4} au moins deux fois entre les semaines 11 et 16. La consolidation I est suivie par un traitement de RE/RTE.
- *MRM de faible risque :* reste $< 10^{-4}$ à partir du jour 71 jusqu'à la semaine 52 et est négative à la semaine 52.
- *MRM de risque élevé :* pendant les semaines 16–52, est au moins deux fois $> 10^{-4}$; aucune diminution en dessous de 10^{-4} lors de deux analyses consécutives avant la fin de la première année de traitement.
- *MRM de risque intermédiaire :* patients difficilement classifiables ou dont la MRM n'est pas déterminée.

Décision thérapeutique dépendant de la MRM

- *MRM de faible risque* à partir de la semaine 52 : fin du traitement.
- *MRM de risque élevé* à partir de la semaine 16 ou de la semaine 52 : allogreffe de cellules souches. Traitement expérimental suivant les protocoles d'études. Traitement d'entretien intensif.
- *MRM de risque intermédiaire* à partir de la semaine 52 : traitement d'entretien intensif.
- Les analyses de la MRM doivent être effectuées tous les 4 mois. Le traitement d'entretien intensif est similaire à la consolidation de première année.

Mesures thérapeutiques spécifiques

Traitement symptomatique

- Prévention des infections, hygiène buccale, surveillance du patient.
- Prévention du syndrome de lyse tumorale (▶ Chap. 9.6) : hyperhydratation (objectif : taux d'excrétion urinaire > 200 ml/h), alcalinisation, administration d'allopurinol, de rasburicase en cas d'insuffisance rénale ou de taux d'urée élevé.
- Traitement anti-infectieux, en cas de fièvre, administration précoce d'antibiotiques/antifongiques (▶ Chap. 4.2).
- Transfusion de concentrés de globules rouges et de plaquettes.
- Remplacement des facteurs de la coagulation ; si nécessaire, traitement de la CIVD.
- Suppression des menstruations chez la femme en période de préménopause.

Chimiothérapie intrathécale

- La ponction lombaire et l'instillation intrathécale prophylactique de cytostatiques ne peuvent être réalisées qu'en l'absence de complications hémorragiques prévisibles (▶ Chap. 10.6).
- Prophylaxie intrathécale avec 15 mg de méthotrexate ou (à partir du traitement de réinduction) combinaison de 15 mg de méthotrexate, 40 mg de cytosine arabinoside et 4 mg de dexaméthasone.
- En cas d'atteinte primitive du SNC ou de rechute au niveau du SNC : traitement intrathécal en utilisant une combinaison de 15 mg de méthotrexate, 40 mg de cytosine arabinoside et 4 mg de dexaméthasone, deux à trois fois par semaine. Durée du traitement : 2 semaines après normalisation du LCR, suivies d'un traitement prophylactique intrathécal.

Radiothérapie

- Associée à une chimiothérapie prophylactique intrathécale, l'irradiation prophylactique du SNC (dose totale : 24 Gy, 2 Gy/j cinq jours par semaine) réduit significativement l'incidence de rechute de l'envahissement du SNC (de > 30 % à < 10 %).
- En cas d'atteinte du SNC : irradiation cérébrale thérapeutique. Irradiation locale : en cas d'atteinte médiastinale (généralement LAL-T) ou des testicules.

Allogreffe de cellules souches

- Une allogreffe de cellules souches de fratrie HLA-identique (« familiale ») ou de donneur non apparenté est le meilleur traitement curateur après la rémission chez les patients à risque élevé (en particulier avec Ph^+ t(9;22)/BCR-ABL et t(4;11), LAL-pro-T), ou chez ceux n'ayant pas obtenu une RC en temps et en heure. Les patients > 55 ans ou ceux qui présentent des contre-indications à un conditionnement conventionnel sont traités par régimes de conditionnement d'intensité réduite (« non myéloablatifs »).
- Les patients à risque standard suivent d'abord une année de chimiothérapie. Selon les résultats de la MRM, du profil des facteurs de risque et de la disponibilité d'un donneur compatible, une allogreffe de cellules souches peut être nécessaire.
- Les patients ayant rechuté doivent recevoir une allogreffe de cellules souches dès que possible après une chimiothérapie de sauvetage.
- Tous les patients qui ne présentent pas une GVH doivent recevoir des lymphocytes provenant de leur donneur aux jours +60, +88 et +116 après la greffe.

ATTENTION : au cas où une greffe de moelle osseuse serait programmée, éviter la transfusion de produits sanguins de donneurs apparentés : risque d'allo-immunisation.

Nouveaux principes de traitement

Imatinib (chapitre 3.6)

La LAL BCR-ABL positive a le plus mauvais pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 0–15 %. Les inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL (imatinib, dasatinib) font partie des nouveaux principes de traitement pour cette entité → taux de réponse de 60 % en monothérapie, durée moyenne de rémission de 2 mois. Une combinaison avec une chimiothérapie peut améliorer ces résultats. L'imatinib et le dasatinib sont actuellement sujets à des essais pour le traitement de la LAL BCR-ABL positive.

Rituximab (rituximab, anticorps anti-CD20, chapitre 3.5)

Le rituximab est efficace dans le traitement du LNH-B CD20 positif de haut grade. L'efficacité et l'innocuité de rituximab sont actuellement en cours d'étude pour le traitement de la LAL-B CD20 positive et du lymphome de Burkitt.

Alemtuzumab (alemtuzumab, anticorps anti-CD52, chapitre 3.5)

L'efficacité de l'alemtuzumab dans le traitement de la LAL est actuellement en cours d'essai.

Types de chimiothérapies pour les patients avec LAL à précurseurs B ou T (étude GMALL 07/2003)

Préphase

Objectif : prévention du syndrome de lyse tumorale (▶ Chap. 9.6), en particulier en cas de numération élevée de blastes ou d'organomégalie. Une hydratation suffisante, une alcalinisation et l'administration d'allopurinol et possiblement de rasburicase sont essentielles.

« Préphase de la LAL » ▶ Protocole 11.1.1			*Protocole d'étude GMALL 07/2003*
Dexaméthasone	10 mg/m²/j	p.o.	Jours 1–5
Cyclophosphamide	200 mg/m²/j	i.v.	Jours 3–5
Prophylaxie intrathécale : méthotrexate 15 mg i.t. le jour 1. En cas de neutropénie initiale < 500/µl, G-CSF à partir du jour 1			

Traitement d'induction

- Polychimiothérapie et prophylaxie intrathécale par méthotrexate.
- L'induction I commence immédiatement après la préphase.
- Selon le protocole d'étude GMALL 07/2003, le traitement continue jusqu'à la consolidation I. La stratification selon les facteurs de risque est généralement effectuée après la semaine 16.

« Induction I » ▶ Protocole 11.1.2			*Protocole d'étude GMALL 07/2003*
Daunorubicine	45 mg/m²/j	i.v.	Jours 6, 7, 13, 14
Vincristine	2 mg absolue	i.v.	Jours 6, 13, 20
PEG-asparaginase	1000 U/m²/j	i.v.	Jour 20
Dexaméthasone	10 mg/m²/j	p.o.	Jours 6–7, 13–16
G-CSF	5 µg/kg/j	s.c.	À partir du jour 6
Prophylaxie intrathécale : méthotrexate 15 mg i.t. le jour 1. Chez les patients entre 55 et 65 ans : daunorubicine 30 mg/m², PEG-asparaginase 500 U/m²			

« Induction II » ▶ Protocole 11.1.3			*Protocole d'étude GMALL 07/2003*
Cyclophosphamide	1000 mg/m²/j	i.v.	Jours 26, 46
Cytosine arabinoside	75 mg/m²/j	i.v.	Jours 28–31, 35–38, 42–
6-Mercaptopurine	60 mg/m²/j	p.o.	45
G-CSF	5 µg/kg/j	s.c.	Jours 26–46
Prophylaxie intrathécale : méthotrexate 15 mg i.t. les jours 28, 35, 42 + irradiation du SNC à dose totale de 24 Gy, 2 Gy/j les jours 26–46			

Consolidation

Différents protocoles de polychimiothérapie. Jusqu'à consolidation I, traitement standard pour tous les patients, ensuite stratification et traitement selon le profil de risque.

Consolidation I ▶ Protocole 11.1.4			*Protocole d'étude GMALL 07/2003*
Dexaméthasone	10 mg/m²/j	p.o.	Jours 1–5
Vindésine	3 mg/m²/j	i.v.	Jour 1

Consolidation I ▶ Protocole 11.1.4			*Protocole d'étude GMALL 07/2003*
Méthotrexate	1500 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, en 24 h
Étoposide phosphate	250 mg/m²/j	i.v.	Jours 4, 5
Cytosine arabinoside	2000 mg/m²/j	i.v.	Jour 5, pendant 3 h, toutes les 12 h
G-CSF	5 µg/kg/j	s.c.	Jours 7–16 (jusqu'au recueil de cellules souches)

Prophylaxie intrathécale : cytosine arabinoside 40 mg, méthotrexate 15 mg, dexaméthasone 4 mg i.t., jour 12. Vindesine max. 5 mg absolue. Patients de 55 à 65 ans : méthotrexate 1 g/m², cytosine arabinoside 1 g/m²

Les patients à risque standard reçoivent une consolidation II, une réinduction I, II, une consolidation III–IV et un traitement d'entretien.

Consolidation II, III, VI ▶ Protocole 11.1.5			*Protocole d'étude GMALL 07/2003*
6-Mercaptopurine	60 mg/m²/j	p.o.	Jours 1–7, 15–21
Méthotrexate	1500 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, pendant 24 h
PEG-asparaginase	500 UI/m²/j	i.v.	Jours 2, 16

Prophylaxie intrathécale : cytosine arabinoside 40 mg, méthotrexate 15 mg, dexaméthasone 4 mg, i.t., le jour 1

Consolidation IV ▶Protocole 11.1.8			*Protocole d'étude GMALL 07/2003*
Cytosine arabinoside	150 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5
Téniposide	100 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5

Prophylaxie intrathécale : cytosine arabinoside 40 mg, méthotrexate 15 mg, dexaméthasone 4 mg i.t., le jour 1

Consolidation V ▶ Protocole 11.1.9			*Protocole d'étude GMALL 07/2003*
Cyclophosphamide	1000 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, pendant 1 heure
Cytosine arabinoside	500 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, pendant 24 h

Prophylaxie intrathécale : cytosine arabinoside 40 mg, méthotrexate 15 mg, dexaméthasone 4 mg i.t., le jour 1

Réinduction

Polychimiothérapie et triple prophylaxie intrathécale.

« Réinduction I » ▶Protocole 11.1.10			*Protocole d'étude GMALL 07/2003*
Doxorubicine	50 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 7
Vindésine	3 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 7
Prednisolone	3 × 20 mg/m²/j	p.o.	Jours 1–14

Prophylaxie intrathécale : cytosine arabinoside 40 mg, méthotrexate 15 mg, dexaméthasone 4 mg i.t., le jour 1. Vindésine max. 5 mg absolue

« Réinduction II » ▶Protocole 11.1.11			*Protocole d'étude GMALL 07/2003*
Cyclophosphamide	1000 mg/m²/j	i.v.	Jour 15
Cytosine arabinoside	75 mg/m²/j	i.v.	Jours 17–20, 24–27
Thioguanine	60 mg/m²/j	p.o.	Jours 15–28
Prophylaxie intrathécale : cytosine arabinoside 40 mg, méthotrexate 15 mg, dexaméthasone 4 mg i.t., le jour 15			

Traitement d'entretien

Après la réinduction, dans l'intervalle entre les blocs de consolidation III–IV et en attendant une décision de traitement en fonction du profil de risque MRD, les patients reçoivent un traitement d'entretien à dose faible.

« Entretien » ▶ Protocole 11.1.12			*Protocole d'étude GMALL 07/2003*
6-Mercaptopurine	60 mg/m²/j	p.o.	Tous les jours
Méthotrexate	20 mg/m²/j	i.v./p.o.	Une fois par semaine

Intensification en l'absence de donneur de cellules souches allogéniques

Les patients à risque élevé ou très élevé n'ayant pas de donneurs de cellules souches allogéniques reçoivent une consolidation II, suivie par une greffe autologue de cellules souches ou par la poursuite du traitement selon le protocole de risque standard.

CLAEG (consolidation II RE – LAL à cellules T – Semaine 16) ▶ Protocole 11.1.6			
Cladribine	0,2 mg/kg/j	i.v.	Jours 1–5
Étoposide, VP-16	60 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5
Cytosine arabinoside	1,5 g/m²/j	i.v.	Jours 1–5
G-CSF	5 µg/kg/j	s.c.	À partir du jour 6
Prophylaxie intrathécale : cytosine arabinoside 40 mg, méthotrexate 15 mg, dexaméthasone 4 mg i.t., jour 1. Patients entre 55 et 65 ans : cytosine arabinoside 1 g/m²			

FLAG-Ida (consolidation II RE/RTE – LAL à précurseurs B – Semaine 16) ▶ Protocole 11.1.7			
Idarubicine	10 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, 3
Fludarabine	30 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5
Cytosine arabinoside	2000 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5
G-CSF	5 µg/kg/j	s.c.	À partir du jour 7
Prophylaxie intrathécale : cytosine arabinoside 40 mg, méthotrexate 15 mg, dexaméthasone 4 mg, i.t. jour 1. Patients entre 55 et 65 ans : idarubicine 7 mg/m², cytosine arabinoside 1 g/m²			

Types de chimiothérapies pour les patients avec LAL-B (étude GMALL-B ALL/NHL 2002/régimes de chimiothérapie)

Préphase

Objectif : particulièrement en cas de numération élevée de blastes, la chimiothérapie standard de la LAL-B et du lymphome de Burkitt est souvent suivie d'une desctruction cellulaire massive (syndrome de lyse tumorale, ▶ Chap. 9.6). L'objectif principal de la préphase par cyclophosphamide et prednisolone est d'empêcher la survenue du syndrome de lyse tumorale. Une hydratation suffisante, une alcalinisation et l'administration d'allopurinol sont essentielles.

« Préphase de la LAL-B » ▶ Protocole 11.1.13			*Protocole d'étude LAL-B de 2002*
Prednisolone	3 × 20 mg/m²/j	p.o.	Jours 1–5
Cyclophosphamide	200 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5

Blocs thérapeutiques A, B et C

Polychimiothérapie et triple prophylaxie intrathécale. Six blocs thérapeutiques au total, à intervalles de 21 jours.

« Bloc A » ▶ Protocole 11.1.14			*Protocole d'étude LAL-B de 2002*
Rituximab	375 mg/m²	i.v.	Jour 1
Vincristine	2 mg/j absolue	i.v.	Jour 2
Méthotrexate	1500 mg/m²/j	i.v.	Jour 2, perfusion pendant 24 h
Ifosfamide	800 mg/m²/j	i.v.	Jours 2–6
Téniposide (VM-26)	100 mg/m²/j	i.v.	Jours 5 + 6
Cytosine arabinoside	150 mg/m²/j	i.v.	Jours 5 + 6, perfusion pendant une heure, toutes les 12 h
Dexaméthasone	10 mg/m²/j	p.o.	Jours 2–6
G-CSF	5 µg/kg/j	s.c.	À partir du jour 7
Prophylaxie intrathécale : cytosine arabinoside 40 mg, méthotrexate 15 mg, dexaméthasone 4 mg, i.t. les jours 1 + 5			

« Bloc B » ▶ Protocole 11.1.15			*Protocole d'étude LAL-B de 2002*
Rituximab	375 mg/m²	i.v.	Jour 1
Vincristine	2 mg/j absolue	i.v.	Jour 2
Méthotrexate	1500 mg/m²/j	i.v.	Jour 2, perfusion pendant 24 h
Cyclophosphamide	200 mg/m²/j	i.v.	Jours 2–6
Doxorubicine	25 mg/m²/j	i.v.	Jours 5 + 6
Dexaméthasone	10 mg/m²/j	p.o.	Jours 2–6
G-CSF	5 µg/kg/j	s.c.	À partir du jour 7
Prophylaxie intrathécale : cytosine arabinoside 40 mg, méthotrexate 15 mg, dexaméthasone 4 mg, i.t. les jours 1 + 5			

« Bloc C » ▶ Protocole 11.1.16			*Protocole d'étude LAL-B de 2002*
Rituximab	375 mg/m²	i.v.	Jour 1
Vindésine	3 mg/j absolue	i.v.	Jour 2
Méthotrexate	1500 mg/m²/j	i.v.	Jour 2, perfusion pendant 24 h
Cytosine arabinoside	2000 mg/m²/j	i.v.	Jour 6, perfusion pendant 3 h, toutes les 12 h
Étoposide VP-16	250 mg/m²/j	i.v.	Jours 5 + 6
Dexaméthasone	10 mg/m²/j	p.o.	Jours 2–6
G-CSF	5 µg/kg/j	s.c.	À partir du jour 8

Patients entre 15 et 55 ans

- Les patients en stades III–IV ainsi que tous les patients avec tumeurs médiastinales ou avec atteinte extra-ganglionnaire reçoivent 6 cycles de traitement (A1, B1, C1, A2, B2, C2).
- Chez les patients de stades I–II, la chimiothérapie est arrêtée après 4 cycles (A1, B1, C1, A2) si le patient présente une RC après 2 cycles et si absence de tumeur médiastinale ou d'atteinte extra-ganglionnaire initiale.
- Les patients en échec de traitement ou qui présentent une progression de la maladie après 4 cycles doivent arrêter le traitement de l'étude, recevoir un traitement de rattrapage et une greffe de cellules souches.

Patients > 55 ans

- Les patients > 55 ans en bon état général et sans contre-indications peuvent être traités selon le protocole des patients âgés de 15 et 55 ans ; avec une réduction de la dose de méthotrexate (de 1500 mg/m^2 à 500 mg/m^2) et de la cytosine arabinoside (de 2000 mg/m^2 à 1000 mg/m^2).
- Pour tous les autres patients âgés de plus de 55 ans, les modifications suivantes s'appliquent :
  - Pas de bloc C ; blocs A et B en alternance (A1*, B1*, A2*, B2*, A3*, B3*) ;
  - Réduction de la dose de méthotrexate (de 1500 mg/m^2 à 500 mg/m^2), d'ifosfamide (de 800 mg/m^2 à 400 mg/m^2), de vincristine (de 2 mg à 1 mg absolue), de téniposide (de 100 mg/m^2 à 60 mg/m^2), de cytosine arabinoside (de 150 mg/m^2 à 60 mg/m^2) ;
  - Prophylaxie intrathécale par MTX 12 mg uniquement, au lieu d'un traitement triple.

Rituximab

En cas de traitement à 6 blocs, 2 cycles additionnels de rituximab sont administrés à intervalles de 21 jours. Un traitement à 4 blocs ne nécessite pas de cycles supplémentaires de rituximab.

Classification de la réponse au traitement

Rémission complète (RC)

Moelle osseuse normocellulaire avec 0 % de blastes (moelle M0) ou blastes ≤ 5 %, érythropoïèse ≥ 15 %, granulopoïèse ≥ 25 %. Pas de blastes périphériques, organes sans cellules leucémiques. Hématopoïèse restaurée avec les numérations sanguines suivantes : polynucléaires ≥ l500/µl, plaquettes > 100 000/µl.

Rémission partielle (RP)

Moelle osseuse normocellulaire avec 6–25 % de blastes (moelle M2), érythropoïèse 10 % et granulopoïèse 25 %. Pas de blastes périphériques.

Échec du traitement (E)

Si l'un des critères suivants s'applique : 26–50 % (M3) ou > 50 % (M4) de blastes dans la moelle osseuse ; présence de blastes périphériques ; infiltrats leucémiques extramédullaires.

LAL réfractaire primaire ou en rechute

LAL réfractaire primaire

Pas de rémission complète pendant le traitement d'induction ou durée de rémission de moins de 6 mois.

Rechute

Leucémie récurrente après rémission complète (durée de la rémission ≥ 6 mois). La rechute peut survenir dans la moelle osseuse et le sang périphérique ou elle peut être extramédullaire (SNC, testicules, peau, ganglions, etc.). Critères de rechute :

- Blastes périphériques ;
- Blastes dans la moelle osseuse ≥ 5 % ;
- Localisation méningée ;
- Rechute extramédullaire confirmée par cytologie ou histologie.

Traitement de sauvetage

- La durée de la première rémission détermine la stratégie du traitement et la probabilité d'une seconde rémission. Quand la rémission est inférieure à 6 mois, on peut supposer une résistance aux agents cytostatiques utilisés.
- Le traitement de choix est myéloablatif avec allogreffe de cellules souches procurant une rémission à long terme dans 10–20 % des cas.
- Chez les patients avec une rechute tardive (plus de 24 mois après une rémission complète), une rémission à long terme peut être rétablie par le protocole standard initial de la LAL.
- Les patients avec une leucémie lymphoblastique réfractaire et un bon état général peuvent recevoir le traitement à haute dose suivant : cytosine arabinoside 3000 mg/m^2/j, les jours 1–5 en i.v. et amsacrine 200 mg/m^2/j, les jours 3–5 en i.v. ou bien cytosine arabinoside 3000 mg/m^2/deux fois par jour, les jours 1–4 en i.v. et mitoxantrone 10 mg/m^2/j, les jours 2–6 en i.v. (protocole HAM).
- Un traitement par 2-chlorodéoxyadénosine est justifié dans les cas de LAL réfractaires ou après deux rechutes ou plus. Les patients âgés avec un état général affaibli peuvent recevoir une cytoréduction par méthotrexate et 6-mercaptopurine.
- Traitement expérimental : forodésine, nélarabine.

Su. : Suivi rapproché à intervalles de 1–2 mois maximum. Surveillance régulière avec :

- Observation, examen clinique ;
- Numération formule sanguine, moelle osseuse et maladie résiduelle minimale (MRM) en fonction du protocole d'étude ;
- Recherche de signes de toxicité se rapportant au traitement (cardiotoxicité, neurotoxicité centrale et périphérique, atteinte de la moelle osseuse, néoplasie secondaire, etc.)

Prn. : Le pronostic dépend du sous-type de LAL et des facteurs de risque (voir à définition de « risque élevé »).

Groupe du patient	Rémission complète (%)	Survie à cinq ans (%)
Tous les patients	70–90	40
LAL à précurseurs B	75–85	35
LAL à Ph$^+$/bcr-abl-positive	70–80	0–15
LAL -B matures	80–85	55–65
LAL -T matures	80–85	50

Réf. :

1. Aplenc R, Lange B. Pharmacogenetic determinants of outcome in acute lymphoblastic leukemia. Br J Hematol 2004;125:421–34
2. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2005;23:6306–15
3. Castor A, Nilsson L, Astrand-Grundstroem I et al. Distinct patterns of stem cell involvement in acute lymphoblastic leukemia. Nat Med 2005;11:630–7
4. Hallbook H, Hagglund H, Stockelberg D et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in adult ALL. Bone Marrow Transpl 2005;35:1141–8
5. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Eng J Med 2006;354:166–78
6. Ravandi F. Role of cytokines in the treatment of acute leukemias. Leukemia 2006;20:563–71
7. Rowe JM, Goldstone AH. How I treat acute lymphocytic leukemia in adults. Blood 2007;110:2268–75
8. Szczepanski T. Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2007;21:622–6

Web. :

1.	http://cancer.gov/cancer_information/cancer_type/leukemia	Natl Cancer Institute
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/leukemiaadultacute.html	Medline Plus
3.	http://l3.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=7049	Leuk Lymph Soc
4.	http://www.emedicine.com/med/topic3146.htm	Emedicine
5.	http://www.leukemia-net.org	Eur Leukemia Network
6.	http://www.meds.com/leukemia/atlas/acute_leukemia.html	Atlas of Leukemia

7.1.2 Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)

K. Heining-Mikesch, M. Lübbert

Déf. : Groupe de maladies clonales avec transformation d'un précurseur myéloïde précoce. Les différents types de LAM correspondent aux stades de différentiations des cellules myéloïdes progénitrices.

CIM-10. : C92–C95

Ép. : Incidence : 3–4 cas pour 100 000 habitants/an. La fréquence augmente avec l'âge : l'incidence chez les patients > 65 ans est de 15 cas pour 100 000 habitants/an. Représentant 3 % des pathologies malignes, c'est la néoplasie létale la plus fréquente survenant entre l'âge de 30 et 40 ans.

Pg. :

Facteurs de risque

- Atteinte de la moelle osseuse : rayonnements ionisants, agents alkylants, inhibiteurs de la topo-isomérase, benzène, tabagisme.
- Maladies hématologiques prédisposantes : syndromes myélodysplasiques, syndromes myéloprolifératifs, aplasie médullaire, myélome multiple, hémoglobinurie paroxystique nocturne → développement d'une LAM « secondaire ».
- Facteurs génétiques : risque élevé avec la trisomie 21, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom, le syndrome de Li-Fraumeni.

Mécanismes moléculaires pathogéniques

- *Cytogénétique :* translocations chromosomiques fréquentes :
  - 5–10 % des cas : t(8;21), t(15;17), inv(16), t(11q23;n).
  - 2–10 % des cas : t(3;5), t(3;3), t(8;16), t(6;9), t(1;3), t(9;22).
  - Anomalies numériques : délétions −5, −7, 5q−, 7q−, 20q ou 12p. Trisomie +8, +13, +21.
- *Génétique moléculaire :* activation d'oncogène : par ex., mutation ponctuelle des proto-oncogènes c-kit, N-ras ou K-ras, duplication flt3 ou de mutation NPM1 ; réarrangements sériques (AML 1/ETO, etc.).
- *Épigénétique :* hyperméthylation (par ex., p15, récepteur de l'œstrogène, E-cadhérine) ; déacétylation des histones des gènes cibles des facteurs de transcription chimériques (PML/RARA, AML1/ETO).

AnaPath. :

Moelle osseuse

- Expansion de précurseurs myéloïdes.
- Population monomorphe de blastes : cellules immatures à noyau de grandes taille, nucléole bien visible et bordure cytoplasmique basophile sans granulation (blastes indifférenciés) ou avec cytoplasme granulé (différentiation partielle).
- Suppression de l'hématopoïèse normale.

Sang périphérique

- En général, présence d'une hyperleucocytose avec la même population de blastes que celle de la moelle osseuse. *ATTENTION :* l'hyperleucocytose périphérique n'est pas présente dans tous les cas (présentation « aleucémique » avec leucopénie dans 10 % des cas).
- Anémie et thrombopénie signant l'inhibition de l'hématopoïèse normale.

Organes

Prolifération leucémique extramédullaire (« chlorome », « myéloblastosarcome », par ex., avec LAM M2 selon FAB) survenant comme manifestation supplémentaire ou isolée (infiltration méningée, cutanée, abdominale, cérébrale, osseuse, des tissus mous).

Class. : La classification « FAB » de la leucémie aiguë myéloblastique, basée en particulier sur les caractères morphologiques et cytochimiques, fut développée en 1985 par le French-American-British Cooperative Group.

Des modèles de classifications plus récents sont basés sur les recommandations de l'OMS et prennent aussi en compte les caractéristiques moléculaires et immunophénotypiques. La classification se doit d'être double, selon l'OMS et le FAB.

Classification selon l'OMS (1999, définition de la LAM : > 20 % de blastes dans la moelle osseuse)

LAM avec translocations chromosomiques spécifiques

- LAM avec t(8;21) et réarrangement AML 1/ETO.
- Leucémie aiguë promyélocytaire avec t(15;17), t(11;17) ou d'autres variantes de translocations.
- LAM à éosinophiles anormaux dans la moelle osseuse et inv(16) ou t(16;16) et réarrangement CBFβ/MYH1.
- LAM avec translocation 11q23 (gène MLL).

LAM avec dysplasie multilignées

- Avec antécédent de SMD.
- Sans antécédent de SMD.

LAM post-thérapeutique

- Après administration d'agents alkylants.
- Après administration d'épipodophyllotoxines.
- Après une radiothérapie.

Non classée par ailleurs

- LAM peu différenciée.
- LAM sans maturation.
- LAM avec maturation.
- Leucémie aiguë myélomonocytaire.
- Leucémie aiguë monocytaire.
- Leucémie aiguë érythroïde.
- Leucémie aiguë à basophiles.
- Panmyélose aiguë avec myélofibrose.

Leucémie aiguë biphénotypique

Entités particulières

- LAM hypoplasique.
- Syndrome myélodysplasique (SMD).

Symptômes généraux non spécifiques, souvent de survenue rapide

- Altération de l'état général, fièvre, sueurs nocturnes, fatigue.
- Perte d'appétit, perte de poids.
- Symptômes ressemblant à ceux de la grippe, douleurs osseuses.

Atteinte de l'hématopoïèse normale

- Anémie : faiblesse, fatigue, tachycardie, pâleur de la peau et des muqueuses.
- Thrombopénie : tendance hémorragique, avec pétéchies et ecchymoses, hématomes, épistaxis.
- Neutropénie : infection cutanée, pneumonie, sepsis.

Prolifération des cellules leucémiques, infiltration d'organe

- Hépatosplénomégalie.
- Lymphome.
- Chlorome (manifestation tumorale extramédullaire).

Classification FAB de la leucémie aiguë myéloblastique (1985)

FAB	Morphologie et caractéristiques	Cytochimie			Immuno-phénotype[a,b]	Fréquence
		MPO	EST	PAS		
M0	« *Leucémie aiguë myéloblastique, peu différenciée* », *blastes immatures, immunophénotypage nécessaire*	< 3 %		–	Myéloïde	< 2 %
M1	« *Leucémie aiguë myéloblastique sans maturation* » Blastes immatures, immunophénotypage nécessaire	3–10 %	–	–		20 %
M2	« *Leucémie aiguë myéloblastique avec maturation* » 3–20 % de promyélocytes, souvent avec des corps d'Auer	> 30 %	–	–		30 %
	Sous-type « M2Baso » : avec basophilie					< 2 %
M3	« *Leucémie aiguë promyélocytaire* » *(LAP)* > 30 % de promyélocytes, corps d'Auer souvent en amas, « fagots »	+++	–	–/+	HLA-DR-	10 %
	Sous-type « M3v » Variante microgranulaire : noyaux lobulés ou réniformes, des corps d'Auer, parfois des granulations azurophiles, morphologie semblable à celle des blastes monocytoïdes. Analyses cytogénétique et génétique moléculaire nécessaires	++	–	–/+		
M4	« *Leucémie aiguë myélomonocytaire* ». Semblable à M2, toutefois fraction pro- monocytaire > 20 %	+	+	–		30 %
	Sous-type « M4Eo » : ≤ 30 % d'éosinophiles anormaux (noyaux type monocyte, granules éosinophiles ou basophiles immatures). Analyses cyto-/moléculaire génétiques nécessaires	+	+	+		
M5	« *Leucémie aiguë monoblastique* » ≥ 80 % des cellules médullaires non érythroïdes sont des cellules à type de monocyte. Sous-type « M5a » monoblastes immatures, monoblastes « M5b » avec maturation, noyau cérébriforme.	+/–	+	–/+		10 %
M6	« *Érythroleucémie aiguë* » *(Di Guglielmo)* ≥ 50 % des cellules médullaires nucléées sont des érythroïdes, ≥ 30 % des cellules non érythroïdes sont des blastes	–	–	+/–	Glycophorine+	< 5 %
M7	« *Leucémie aiguë mégacaryoblastique* » Population de blastes hétérogènes, mégacaryocytes anormaux. Souvent « ponction sèche », immunophénotypage nécessaire dans ce cas	–	–	+/–	CD61+/ CD41+	< 5 %

[a] Dans tous les types de LAM : ≥ 2 des marqueurs suivants sont positifs : myélopéroxidase, CD13, CD33, CD65, CD117

[b] La classification FAB est basée sur des critères morphologiques et cytochimiques. À quelques exceptions près (M0, M7) il n'y a pas de forte corrélation entre la classification FAB et l'immunophénotype. Les marqueurs listés correspondent aux associations fréquentes. Phénotypage immunologique ▶ Chap. 2.5

MPO myélopéroxidase, *EST* estérase non spécifique (naphtyle acétate estérase), *PAS* réaction acide périodique-Schiff

- Atteinte du SNC avec céphalées, nausées/vomissements, troubles de la vision, perturbations neurologiques, polydipsie (rare).
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) particulièrement la LAM M3 (leucémie aiguë promyélocytaire, LAP), hyperfibrinolyse.
- En particulier avec la LAM M4/M5 : infiltrats cutanés, hyperplasie gingivale, atteinte du SNC.
- Leucostase (fréquente quand leucocytes > 100 000/µl) : symptômes pulmonaires (dyspnée, infiltrats leucémiques pulmonaires), stase cérébrale (ischémie, hémorragie), embolie artérielle.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Facteurs de risque, antécédents familiaux (recherche immédiate de donneur de cellules souches apparenté compatible).
- Examen clinique : peau, muqueuses (hyperplasie gingivale), poumon (infections), statut ganglionnaire, abdomen (hépato-/splénomégalie), examen neurologique.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine, formule leucocytaire (frottis sanguin).
- Analyses de laboratoire de routine ; paramètres des fonctions hépatique et rénale (acide urique), électrolytes, LDH (élévation causée par l'augmentation du renouvellement cellulaire).
- Paramètres de l'hémostase (CIVD, hyperfibrinolyse).
- Microbiologie si fébrile, virologie sérique.
- Typage HLA du patient et de la fratrie (recherche de donneur apparenté HLA identique pour une possible allogreffe de cellules souches de donneur apparenté compatible).

Histologie/cytologie

- Biopsie et frottis de la moelle osseuse (morphologie, cytochimie), immunohistochimie, cytogénétique, recherche des réarrangements de gènes spécifiques par génétique moléculaire.
- Histologie de la moelle osseuse (biopsie de la moelle osseuse de la crête iliaque).
- Cytologie du liquide céphalo-rachidien si nécessaire.

Imagerie

- Radiographie thoracique, échographie abdominale, ECG.
- Échocardiographie avant un traitement par anthracycline (possible cardiotoxicité).

Dd. :

- « réaction leucémoïde » en cas d'infections.
- Syndrome myélodysplasique.
- Syndrome myéloprolifératif, LMC au stade de crise blastique.
- Leucémie lymphoblastique ou lymphome avec atteinte de la moelle osseuse.
- Anémie pernicieuse, carence en vitamine B_{12}/acide folique.
- Aplasie médullaire.
- Infection EBV (mononucléose avec lymphocytes atypiques).

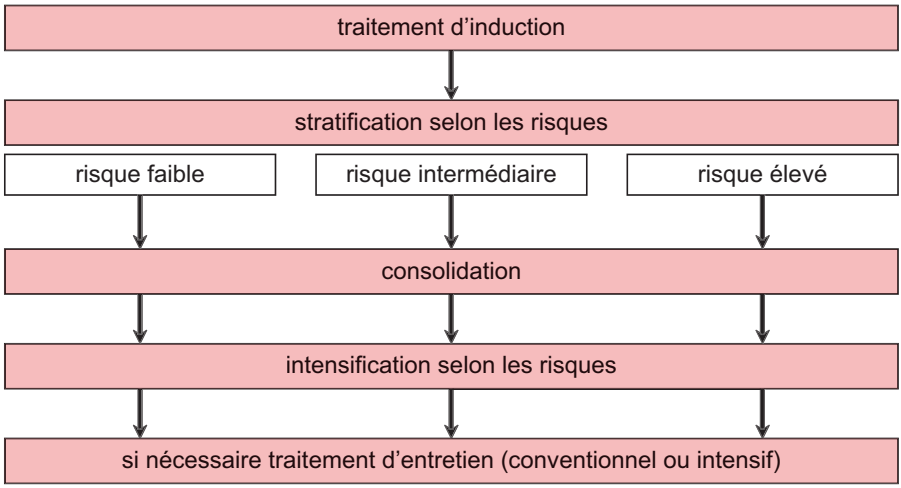
Co. :

- Sepsis, autres complications infectieuses, y compris étiologies fongiques et virales.
- Troubles de l'hémostase, complications hémorragiques/thrombose/embolie.
- Syndrome de lyse tumorale, néphropathie par hyperuricémie, déséquilibre électrolytique.
- Leucostase (pulmonaire, cérébrale), souvent avec ischémie et/ou hémorragie (≥ 20 % des patients avec LAM ayant un nombre de leucocytes > 50 000/µl).

Th. : **Principe de traitement**

- Le traitement d'une LAM se veut curateur et comprend une chimiothérapie par voie systémique combinée, entraînant une aplasie médulalire (myélosuppression) transitoire.
- Les médicaments antileucémiques efficaces sont : cytosine arabinoside (AraC), anthracyclines (daunorubicine, idarubicine, aclarubicine), anthracènediones (mitoxantrone), amsacrine (m-Amsa), hydroxyurée, étoposide (VP-16), topotécan, cyclophosphamide, 6-mercaptopurine (6-MP), 6-thioguanine (6-TG), trioxyde d'arsenic (TOA).
- Dans la LAM M3 (LAP), des dérivés de l'acide rétinoïque (ATRA) sont administrés avec la chimiothérapie.

Phases thérapeutiques



Traitement d'induction

Objectif : « obtention d'une rémission », de type rémission complète, c'est-à-dire réduction du nombre de cellules leucémiques (nombre total des cellules leucémiques au moment du diagnostic généralement entre 10^{11}–10^{12}) d'au moins 2–3 logs, normalisation de la numération des blastes médullaires (< 5 %) et sanguins (< 1 %) (correspond à un nombre de cellules leucémiques < 10^{10}) et normalisation des plaquettes et des polynucléaires sanguins. Une « double induction » est possible chez les patients d'âge ≤ 60 ans.

Stratification

Chez les patients d'âge ≤ 65 ans, selon la réponse (rémission) et le groupe de risques (caryotype) :

- *« Bon risque » : t(8;21) ± perte du chromosome Y et autres anomalies additionnelles, inv(16) ou del(16), t(15;17).*
- « Risque intermédiaire » : caryotype normal sans mutation flt3, pas d'anomalies chromosomiques de mauvais risque.
- « Risque mauvais » : −7 ou autres anomalies du chromosome 7, 5q−, −5, modifications sur le bras long du chromosome 3, t(9;22), anomalies complexes (≥ 3 anomalies), mutation de flt3.

Consolidation

Réduction supplémentaire du clone malin par cycles additionnels de chimiothérapie après une rémission complète (nombre de cycles dépendant de l'âge et de l'état général du patient).

Intensification

Intensification selon le niveau des facteurs de risque, généralement constituée d'une greffe (Tx) allogénique de cellules souches de donneur apparenté. Greffe autologue ou AraC à haute dose au cours d'essais cliniques, si un donneur allogénique n'est pas disponible.

- Allogreffe en première rémission (donneur apparenté ou non apparenté) : en cas de caryotype de « mauvais risque » et de « risque intermédiaire ».
- Tous les autres stades : pas de rémission (leucémie réfractaire), rechute, seconde RC : allogreffe de donneur apparenté ou non apparenté. Une RC n'est pas une condition préalable pour une allogreffe, mais les patients avec greffe en RC ont des taux de rechute plus bas.

Traitement d'entretien (études cliniques)

Chimiothérapie ou immunothérapie additionnelles (AraC ; IL-2 à dose faible au cours d'essais cliniques) ; avec LAP : ATRA/6-mercaptopurine/méthotrexate.

Leucémie aiguë promyélocytaire (LAP, acc. LAM M3 selon FAB)

- Dans > 90 % des cas, une anomalie chromosomique t(15;17) est retrouvée, avec translocation du gène du récepteur alpha de l'acide rétinoïque (RAR-alpha) et la formation du gène de fusion PML/RAR-alpha, résultant en l'arrêt de la différentiation.
- Induction de la différentiation des cellules leucémiques par l'acide tout trans-rétinoïque (ATRA).
- Avec ATRA + chimiothérapie (anthracycline ± AraC), le taux de survie à long terme est de près de 90 %.

Traitement symptomatique

- Cryoconservation de sperme (avant un traitement d'induction, si possible).
- Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale (▶ Chap. 9.6) : hyperhydratation, alcalinisation de l'urine, traitement par allopurinol, rasburicase.
- Prévention et traitement des infections (▶ Chap. 4.2).
- Transfusion de concentrés de globules rouges et de plaquettes (dans la CIVD et/ou la LAM M3 garder le taux de plaquettes > 50 000/µl).
- Transfusion de facteurs de la coagulation, si nécessaire traitement de la CIVD (▶ Chap. 6.5.5).
- Dans le cas d'hyperleucocytose/leucostase : traitement immédiat par hydroxyurée (jusqu'à 6 g/j), oxygénothérapie, substitution liquidienne, transfusion prudente de globules rouges, possiblement dexaméthazone par voie i.v., une leucaphérèse d'urgence peut s'avérer nécessaire.
- Suppression des menstruations chez la femme en période de préménopause.

Protocoles chimiothérapeutiques : induction de la rémission

Patients entre 18 et 60 ans

« ICE » ▶Protocole 11.2.2			*Protocole d'étude AMLSG 7–04*
Idarubicine	12 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 3, 5, pendant 2 h
Étoposide/VP-16	100 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–3, pendant 1 h
Cytosine arabinoside, AraC	100 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–7, pendant 22 h

« DNR/AraC (Intergroupe) » ▶ Protocole 11.2.4			
Cytosine arabinoside	100 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–7, pendant 22 h
Daunorubicine	60 mg/m²/j	i.v.	Jours 3–5, pendant 2 h

Patients de plus de 60 ans

« MICE » ▶Protocole 11.2.7			*Protocole d'étude AML 17 EORTC*
Mitoxantrone	7 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 3, 5, pendant 30 min
Étoposide	100 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–3, pendant 30 min
Cytosine arabinoside	100 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–7, pendant 22 h

Protocoles chimiothérapeutiques : consolidation

Patients entre 18 et 60 ans

« Consolidation » ▶Protocole 11.2.3			*Protocole d'étude AMLSG 7–04*
Cytosine arabinoside	3000 mg/m² 2 ×/j	i.v.	Jours 1, 3, 5, toutes les 12 h pendant 3 h
± ATRA (Bras B)	15 mg/m²/j	p.o.	Jours 6–21

« *AraC dosage intermédiaire (Intergroupe)* » ▶ *Protocole 11.2.5*			
Cytosine arabinoside	3000 mg/m² 2 ×/j	i.v.	Jours 1, 3, 5, toutes les 12 h pendant 3 h

Patients de plus de 60 ans

« *Mini-ICE* » ▶*Protocole 11.2.8*			
Idarubicine	8 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 3, 5, pendant 30 min
Étoposide	100 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–3, pendant 30 min
Cytosine arabinoside	100 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–7, pendant 22 h

Protocoles chimiothérapeutiques : LAM de rechute ou réfractaire primaire

« *S-HAM* » ▶ *Protocole 11.2.6*			
Cytosine arabinoside	1000 mg/m² 2 ×/j	i.v.	Jours 1, 2, 8, 9, toutes les 12 h pendant 3 h
Mitoxantrone	10 mg/m²/j	i.v.	Jours 3, 4, 10, 11
AraC avec patients > 60 ans 1000 mg/m²			

Nouvelles approches thérapeutiques :
- Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine, ▶ Chap. 3.5).
- Inhibiteurs de tyrosine kinase : PKC 412/midostaurine, autres.
- Clofarabine, clorétazine.
- Agents déméthylants de l'ADN : 5-aza-2'-déoxycytidine (décitabine), 5-azacytidine.
- Inhibiteurs de la déacétylation des histones : acide valproïque, depsipeptide, vorinostat.
- Inhibiteurs de la farnésyltransférase : tipifarnib, lonafarnib.
- Inhibiteurs de l'angiogenèse.
- Dans la LAM à chromosome de Philadelphie positif LAM (Ph1+) : imatinib, dasatinib.
- Dans la mutation du FLt3-ITD : sorafénib.

Traitement palliatif

Objectifs
- Préserver la qualité de vie du patient (traitement hors hospitalisation si possible).
- Réduire la numération des blastes périphériques/de la moelle osseuse.
- Prendre en charge les symptômes généraux.

Options thérapeutiques
- Hydroxyurée : 1000–4000 mg, p.o., tous les jours.
- 6-Thioguanine : 50–100 mg, p.o., tous les jours.
- 6-Mercaptopurine : 50–100 mg, p.o., tous les jours.
- Amsacrine : 100 mg, i.v., 1 × par semaine.
- Mitoxantrone : 5 mg, i.v., 1 × par semaine.

Prn. : ***Facteurs pronostiques***
- Âge (> 60 ans : défavorable).
- Comorbidité.
- Caryotype : risque bon/intermédiaire/mauvais.
  - « Risque faible » : t(8;21), t(15;17), inv(16).
  - « Risque mauvais » : FAB M1, M6, M7, anomalies des chromosomes 3, 5, 7; t(9;22), caryotype complexe (≥ 3 anomalies).
- Numération leucocytaire au diagnostic (> 100 000/µl : défavorable).

- LDH sérique au diagnostic (> 400 U/l : défavorable).
- Expression du gène MDR 1.
- Indice de Karnofsky.
- Type de leucémie : défavorable : leucémie secondaire à une myélodysplasie ou une dysplasie multi-lignée au moment du diagnostic, LAM secondaire après une radio/chimiothérapie.

Les paramètres du pronostic selon le profil de risque et l'âge du patient

- Rémission complète chez les patients < 65 ans : 60–70 % des cas (fourchette : 25–90 %).
- Médiane de la durée de la rémission : 12–14 mois.
- Risque de rechute après un premier cycle complet de traitement : 40–90 %.
- Intervalle sans leucémie après le traitement : la durée diminue de 50 % après chaque rechute.

Taux de survie sans leucémie à 5 ans

- Caryotype de « bon risque » : 60–70 %.
- Caryotype de « risque intermédiaire » : 35–45 %.
- Caryotype de « risque mauvais » : 10–20 %.

Su. : Suivi régulier par numération formule sanguine et examen clinique. L'intervalle des suivis est d'un mois au début, tous les 2 mois après 3–6 mois, tous les 3 mois après 2 ans.

Ad. : **European APL-Study (APL 2006).** Prof. P. Fenaux, Hôpital Avicenne-AP-HP- Université Paris XIII, Bobigny, France

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Study AML17: Prof. Dr. A. Ho, Med. Klinik und Poliklinik V, Universitätsklinikum Heidelberg, Abt. Hämatologie, Int. Onkologie und Rheumatologie, Hospitalstr. 3, 69115 Heidelberg, Tél. +49-6221-568011

Réf. :

1. Bullinger L, Valk PJM. Gene-expression profiling in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2005;23:6296–305
2. Craddock C,Tauro S,Moss P et al. Biology and management of relapsed acute myeloid leukemia. Br J Hematol 2005;129:18–34
3. Drobyski WR. The role of allogeneic transplantation in high-risk acute myelogenous leukemia. Leukemia 2004;18:1565–8
4. Estey H, Döhner H. Acute myeloid leukemia. Lancet 2006;368:1894–907.
5. Fey MF, ESMO Guidelines Task Force. Acute myeloblastic leukemia in adult patients: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2007;18(suppl2):ii47–89
6. Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of acute myeloid leukemia in adults. Br J Haematol 2006;135:450–74
7. Sekeres MA, Stone RM. The challenge of acute myeloid leukemia in older patients. Curr Opin Oncol 2002;14:24–30
8. Tallmann MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. Blood 2005;106:1154–63
9. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002;100:2292–302

Web. :

1.	http://www.leukemia.org/	Leukemia Lymphoma Soc
2.	http://www.marrow.org/PATIENT/aml.html	Natl Marrow Donor Prog
3.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000542.htm	Medline Plus, AML
4.	http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/adultAML/	NCI PDQ, AML
5.	http://www.emedicine.com/med/topic34.htm	E-medicine, AML
6.	http://www.leukemia-net.org.	Eur Leukemia Network

7.2 Syndrome myélodysplasique (SMD)

M. Lübbert

Déf. : Maladie clonale avec transformation des cellules hématopoïétiques progénitrices précoces (cellules souches) et prolifération, différentiation et apoptose anormales. En général, plusieurs lignées sont affectées.

CIM-10. : D46.-, C93.1 (LMMC)

Ép. : Incidence : 3–5 cas pour 100 000 habitants/an. Augmentation de l'incidence due en partie à l'amélioration des moyens de diagnostic. Le SMD affecte le plus souvent les plus âgés, (généralement > 60 ans, chez les patients > 70 ans : 20 cas/100 000 habitants/an) et se manifeste rarement chez l'enfant.

Pg. :

Syndromes myélodysplasiques primaires

Les anomalies génétiques et épigénétiques (les facteurs déclencheurs ne sont pas connus) semblent avoir une pertinence pathogénique

Anomalies moléculaires

Type	Fréquence (%)
Anomalies chromosomiques	
Fréquentes : anomalies numériques ou structurelles : monosomie 7, 5q–, 7q–, 20q– ; trisomie 8, 14, ou 19 ; anomalies complexes, perte du chromosome X, etc.	40
Non fréquentes : translocations « typiques de la LAM » : t(6;9), t(8;21), inv(16) ou t(9;22) ; translocations t(1;3), t(5;12).	10
Anomalies génétiques	
Activation des oncogènes (N-ras, moins fréquemment K-ras, H-ras).	10–15
mutations p53	5–10
Anomalies épigénétiques	40–70
Hyperméthylation/inactivation (par ex., p15)	30
Surexpression de bc12	

Syndromes myélodysplasiques secondaires

- Après une chimiothérapie (en particulier par agents alkylants).
- Rayonnements ionisants (radiothérapie, exposition aux radiations).
- Benzène et autres solvants organiques.
- Insecticides.

AnaPath. : Fréquemment hyperplasie de la moelle osseuse avec divers degrés de prolifération des blastes, souvent cytopénie périphérique. Moins fréquente, hypoplasie de la moelle osseuse (« SMD hypoplasique »).

Résultats des examens de la moelle osseuse

- Hypercellularité ou cellularité normale (70–90 % des cas), dans 10 % des cas moelle osseuse hypocellulaire (« SMD hypoplasique »).
- Modification dysplasiques de plusieurs lignées cellulaires :
  - Dysérythropoïèse : anisocytose/poïkilocytose, mégaloblastes, anomalies nucléaires.
  - Dysgranulopoïèse : granulations anormales, anomalies nucléaires (morphologie « pseudo-Pelger »).
  - Dysmégacaryocytopoïèse : micromégacaryocytes, anomalies nucléaires, plaquettes géantes.

- Plus de 15 % des cellules érythroïdes peuvent être des sidéroblastes en couronne (coloration de Perls de la moelle osseuse, « Perls ») : obligatoirement en cas de AR/ARSC, optionnellement en cas de AREB/AREB-T, LMMC.
- La prolifération des blastes peut atteindre 5–30 % de la population de la moelle osseuse (AREB, AREB-T), jusqu'à 20 % en cas de LMMC.
- Prolifération des cellules monocytaires progénitrices en cas de LMMC.

Sang périphérique

- Anémie : 80–90 % des cas.
- Leucopénie : 20–30 %.
- Thrombopénie : 30–40 %.
- Anomalies de la phase de maturation de la granulopoïèse (granulation anormale, anomalies nucléaires, formes « pseudo-Pelger ») et de l'érythropoïèse (anisocytose, macrocytose).
- Leucocytose, possible monocytose (LMMC, voir ci-dessous), blastes.

Class. : **Classification FAB (French-American-British Cooperative Group, 1982)**

Syndromes myélodysplasiques selon la classification FAB

• AR	« Anémie réfractaire »
• ARSC	« Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne »
• AREB	« Anémie réfractaire avec excès de blastes »
• AREB-Ta	« AREB en transformation » (à une leucémie aiguë)
• LMMC	« Leucémie chronique myélomonocytaire »

[a] Selon l'OMS : LAM

Critère de classification d'après FAB

Type	Blastes sanguins (%)	Blastes de la moelle osseuse (%)	SC > 15 %	Caractéristiques particulières
AR	< 1	< 5	–	Généralement avec granulo-/thrombopénie
ARSC	< 1	< 5	+	Sidéroblastes en couronne dans la moelle osseuse
AREB	< 5	5–20	–/+	Généralement bi- ou pancytopénie
AREB-Ta	> 5	21–30	–/+	Blastes possibles avec corps d'Auer AREB-Ta
LMMC	< 5	< 20	–/+	Monocytose sanguine > 1000/µl

SC sidéroblastes en couronne
[a] Selon l'OMS : LAM

Classification selon l'OMS (2001)

Syndromes myélodysplasiques	
• AR/AR-SC	Anémie réfractaire (avec/sans sidéroblastes en couronne)
• CRDM/CRDM-SC	Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi-lignée (avec/sans sidéroblastes en couronne)
• AREB-1	Anémie réfractaire avec excès de blastes (5–9 %)

Classification selon l'OMS (2001) ***(suite)***

• AREB-2	Anémie réfractaire avec excès de blastes (10–19 %)
• 5q–	Syndrome 5q–
• Inclassée	Syndrome myélodysplasique, non classé.
Maladies myélodysplasiques/myéloprolifératives	
• LMMC	Leucémie chronique myélomonocytaire
• LMCA	Leucémie chronique myéloide atypique
• JMML	Leucémie myélomonocytaire juvénile

Sy. : Au début, symptômes limités, le diagnostic clinique est souvent fortuit, basé sur une numération formule sanguine effectuée pour des comorbidités. Les symptômes de cytopénie ne se manifestent qu'au fur et à mesure de la progression de la maladie :

- Anémie → fatigue, altération de l'état général, tachycardie, pâleur.
- Thrombopénie → tendance hémorragique, hématomes, épistaxis, pétéchies.
- Neutropénie → pneumonie, sepsis, infections cutanées récidivantes.
- Une association avec des maladies auto-immunes est possible (hémolyse, arthralgie, épanchements, syndrome de Sweet).

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Exposition aux facteurs de risque (risques professionnels, radiations, chimiothérapie), antécédents de modifications de la numération formule sanguine (rétrospectives).
- Résultats de l'examen clinique : signes d'anémie, hémorragie, infection.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine : anémie, réticulocytes ↓, thrombopénie, leucopénie.
- Frottis sanguin : anémie normo- ou macrocytaire avec aniso- et poïkilocytose, neutropénie, cellules « pseudo-Pelger », segmentation anormale, granulations anormales, myélopéroxidase anormale, possible libération de blastes, monocytose.
- LDH, taux d'acide folique/vitamine B_{12}, ferritine, érythropoïétine sérique, haptoglobine.

Examens de la moelle osseuse

Myélogramme (morphologie, différentiation, coloration de Perls), analyse cytogénétique obligatoire, biopsie pour examen cytologique (cellularité), immunophénotypage optionnel (prolifération de blastes, prolifération des progéniteurs monocytaires).

Dd. :

- Aplasie médullaire (▶ Chap. 6.1).
- Anémie macrocytaire/mégaloblastique par carence en acide folique ou vitamine B_{12} (▶ Chap. 6.4.2).
- Toxicité sur la moelle osseuse (médicaments, toxines environnementales).
- Infection par VIH, parvovirus B19, autres infections virales.
- Syndromes myéloprolifératifs (en particulier LMC, myélofibrose primitive, ▶ Chap. 7.3.4).
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (test d'hémolyse en milieu acide, ▶ Chap. 6.4.3).

Co. :

- Complications hémorragiques ou infectieuses.
- Évolution vers une LAM (▶ Chap. 7.1.2).
- Hémosidérose secondaire due aux polytransfusions.

Th. :

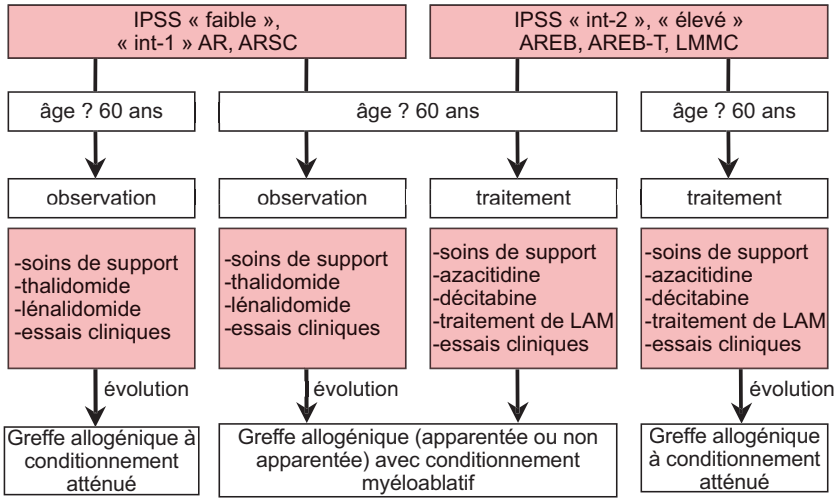
Principe de traitement

1. Les décisions thérapeutiques sont basées sur l'âge, l'état général et les comorbidités du patient ainsi que sur l'échelle des risques (IPSS, voir ci-dessous).
2. Un traitement à visée curative est possible chez les patients < 60 ans et il nécessite un traitement myéloablatif suivi d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Une allogreffe avec un conditionnement d'intensité réduite représente une alternative chez les

patients âgés ≤ 70 ans (âge biologique) et ce traitement est actuellement à l'étude dans des essais cliniques.

3. Les patients âgés de 60–70 ans et plus sont généralement traités en intention palliative par des traitements symptomatiques et des soins de support.
4. Transformation en leucémie aiguë myéloblastique : traitement d'induction comme pour une leucémie de novo chez les jeunes patients (▶ Chap. 7.1.2), allogreffe (avec conditionnement myéloablatif/non myéloablatif). Faible taux de réponse et courte durée de rémission en comparaison à une leucémie de novo. Taux élevé de complications, récupération hématopoïétique retardée, touchant en particulier la thrombopoïèse.

Diagramme thérapeutique des syndromes myélodysplasique



Score de risque IPSS, HDAC inhibiteurs de l'histone déacétylase (par ex., valproate), DNMT inhibiteurs de l'ADN-méthyltransférase.

Soins de support

- Transfusion de globules rouges, transfusion de plaquettes, chez les patients symptomatiques.
- Traitement des complications infectieuses (antibiotiques, antifongiques, etc.).
- Traitement de l'hémosidérose secondaire par desferrioxamine mésylate, déférasirox ou déférirone.
- L'administration de facteurs de croissance (EPO, G-CSF) n'influence pas le temps de survie, leur utilisation palliative améliore la qualité de vie du patient.

SMD à « faible risque »

- Inhibiteurs de l'ADN-méthyltransférase (décitabine, 5-azacytidine).
- Thalidomide, lénalidomide (traitement par lénalidomide, particulièrement dans le syndrome 5q–).
- Traitement immunosuppresseur : cyclosporine, globuline antithymocytaire (ATG), globuline antilymphocytaire (SAL), particulièrement en cas de SMD hypoplasique.
- Traitement expérimental : induction de la différentiation par acide rétinoïque ou inhibiteurs de l'histone déacétylase (acide tout trans-rétinoïque, phénylbutarate, acide valproïque, SAHA/vorinostat, depsipeptide).

SMD à risque élevé

- Inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase (décitabine, 5-azacytidine). 50 % de rémission avec l'administration de décitabine (réponse précoce sur la lignée plaquettaire), dans 30 % des cas réponse sur les 3 lignées et rémission cytogénétique.
- Allogreffe avec conditionnement myéloablatif ou conditionnement d'intensité réduite (dépendant de la disponibilité de donneurs compatibles, de l'état général et de l'âge du patient).
- Traitement expérimental : induction de différentiation par acide rétinoïque ou inhibiteurs de l'histone déacétylase (acide tout trans-rétinoïque, phénylbutarate, acide valproïque, depsipeptide).

Prn. :

Causes de décès les plus communes

- Infections, hémorragie.
- Complications après transformation en leucémie aiguë myéloblastique.

Facteurs pronostiques

- Pourcentage de blastes médullaires (> 10 % constitue un mauvais pronostic).
- Anomalies chromosomiques : mauvais pronostic ; caryotype complexe, monosomie 7/7q− ; bon pronostic : caryotype normal ; 5q−/20q−/−Y en tant qu'anomalie isolée.
- Niveau de cytopénie : mauvais pronostic : hémoglobine < 10 g/dl, plaquettes < 100 000/µl, neutrophiles < 1800/µl.
- LDH : mauvais pronostic : LDH ↑.

Pronostic des syndromes myéodysplasiques (selon la classification FAB)

Type	Risque de transformation maligneа (%)	Temps de survie (moyenne) (mois)
AR	10	37
ARSC	5	50
AREB	25	10
AREB-T	50	5
LMMC	20	22

[a] Rique médian de développer une leucémie aiguë avant 12 mois

Score de risque d'après l'International MDS Workshop (IPSS – système international de score pronostique) : facteurs individuels

Facteurs pronostiques	Score				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Pourcentage de blastes[a]	< 5 %	5–10 %	–	11–20 %	21–30 %
Caryotype[b]	Bon	Intermédiaire	Mauvais	–	–
Lignées cellulaires atteintes[c]	0–1	2–3	–	–	–

[a] Blastes donnés en pourcentage de la population des cellules de la moelle osseuse
[b] Bon : caryotype normal, −Y, 5q−, 20q−. Mauvais : caryotype complexe, anomalies du chromosome 7. Intermédiaire : toutes autres anomalies.
[c] Nombre de lignées cellulaires atteintes (granulo-/érythro-/thrombopoïèse)

Score de risque d'après l'International MDS Workshop (IPSS) : groupes de risque

Groupe de risque	Score global	Risque de transformation maligne[a] (années)	Médiane de survie (mois)
Risque faible	0	> 18	65
Intermédiaire 1 (int 1)	0,5–1,0	8	40
Intermédiaire 2 (int 2)	1,5–2,0	3	14
Risque élevé	> 2,5	0,5	5

[a] Délai médian de survenue d'une LAM

Su. : Traitements symptomatiques chez les patients porteurs d'une maladie d'évolution lente.

Ad. : European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC-MDS. Theo de Witte, University Hospital Sint Radboud, Dept. of Haematology, P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, Pays Bas.

Réf. :

1. Aul C, Giagounidis A, Germing U et al. A. Evaluating the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes. Ann Hematol 2002; 81:485–97
2. Bowen D, Culligan D, Jowitt S et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Br J Hematol 2003;120:187–200
3. Corey SJ, Minden MD, Barber DL et al. MDS: the complexity of stem-cell diseases. Nat Rev Cancer 2007;7:118–29
4. Golshayan AR, Jin T, Maciejewski J et al. Efficacy of growth factors compared to other therapies for low-risk MDS. Br J Haematol 2007,137:125–32
5. Howe RB, Porwit-MacDonald A, Wanat R et al. The WHO classification of MDS does make a difference. Blood 2004;103:3265–70
6. Luger S, Sacks N. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: who? when? and which? Bone Marrow Transpl 2002;30:199–206
7. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in MDS. J Clin Oncol 2007;25:3503–10
8. Olney HJ, LeBeau MM. Evaluation of recurring cytogenetic abnormalities in the treatment of MDS. Leukemia Res 2007;31:427–34
9. Valent P, Horny HP, Bennet JM et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of MDS: Consensus statements and report from a working conference. Leukemia Res 2007;31:727–36

Web. :

1.	http://imsdd.meb.uni-bonn.de/Cancernet/202495.html	Cancernet, NCI
2.	http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/myelodysplastic	NCI PDQ
3.	http://www.mds-foundation.org/	MDS Foundation
4.	http://www.emedicine.com/med/topic2695.htm	E-medicine, MDS

7.3 Syndromes myéloprolifératifs (SMP)

C.F. Waller

Déf. : Groupe de maladies clonales des cellules souches hématopoïétiques de la lignée myéloïde.

Ép. : Incidence : 2–3 cas pour 100 000 habitants/an ; rapport homme/femme = 1/1. Le type le plus couramment rencontré est la leucémie myéloïde chronique.

Class. : **Syndromes myéloprolifératifs (OMS, 2001)**

Sous-types classiques (Dameshek 1951)

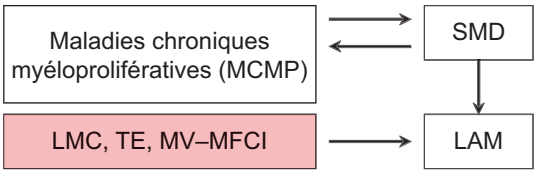
• LMC	Leucémie myéloïde chronique	(▶ Chap. 7.3.1)
• MV	Maladie de Vaquez	(▶ Chap. 7.3.2)
• TE	Trombocytémie essentielle	(▶ Chap. 7.3.3)
• MFCI	Myélofibrose chronique idiopathique = myélofibrose primitive (MFP)	(▶ Chap. 7.3.4)

Sous-types rares

• LCE/SHE	Leucémie chronique à éosinophiles/ syndrome hyperéosinophilique
• LCN	Leucémie chronique à neutrophiles
• MSCM	Maladie systémique à cellules mastocytaires

Certaines formes individuelles de maladies chroniques myéloprolifératives (MCMP) et de syndromes myélodysplasiques (SMD) peuvent se chevaucher. La LMC, la maladie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle peuvent évoluer vers une myélofibrose chronique. Tout trouble myéloprolifératif risque de se transformer en leucémie aiguë myéloblastique (LAM).

Évolution clinique/formes intermédiaires des sous-types des SMP



Pg. : ***Anomalies génétiques moléculaires***

- LMC : chromosome de Philadelphie : t(9;22), oncogène BCR/ABL.
- MV, TE, MFCI : mutation ponctuelle (V617F) de la tyrosine kinase JAK-2 (Janus kinase 2) sur le bras court du chromosome 9 (9p), survenant chez les patients avec MV (69–97 %), avec TE (23–57 %) et avec MFCI (43–57 %). Des anomalies chromosomiques sont détectables dans 10–60 % des cas, comprenant : délétions 1q−, 5q−, 20q−, 13q− et 12p−, la trisomie 8, la trisomie 9.
- MSCM : dysfonctionnement du récepteur de la tyrosine kinase : mutations du c-kit (V560G, F522C, D816V).
- LCN : gène de fusion BCR/ABL p230, région chromosomique 8p11.

Pp. : Transformation maligne des cellules souches hématopoïétique menant à un dysfonctionnement de l'hématopoièse avec une moelle osseuse hypercellulaire. La prolifération clonale influence principalement la granulopoïèse (LMC), la thrombopoïèse (thrombocytose essentielle) ou

l'érythropoïèse (maladie de Vaquez). Bien qu'une lignée cellulaire puisse dominer, plusieurs lignées sont généralement atteintes.

Caractéristiques communes

- Augmentation du renouvellement cellulaire → hyperuricémie.
- Splénomégalie, souvent hépatomégalie.
- Augmentation de la fibrose de la moelle osseuse (myélofibrose) ; au cours des phases tardives : hématopoïèse extramédullaire.
- Risque de transformation en leucémie secondaire.

Caractéristiques individuelles des syndromes myéloprolifératifs

Maladie	Hématocrite	Leucocytes	Plaquettes	Splénomégalie	Score PAL	Fibrose de la moelle osseuse	Chrom. Ph1	V617F-JAK–2
LMC	n/↓	↑↑↑	↑/n/↓	+++	↓	n/+	+++	–
MV	↑↑	↑	↑	+	↑↑	+	–	+++
TE	n	n/↑	↑↑↑	+	n/↑	±	–	+
MFCI	↓	↑/n/↓	↑/n/↓	+++	↑	+++	–	+

PAL phosphatase alcaline leucocytaire, *Chrom.-Ph1* chromosome de Philadelphie, t(9;22)
n normal, ↑ augmenté, ↓ diminué, – non décelé, ±/+/++/+++ décelé

Th. :

Les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies des cellules souches pluripotentes.

- *Les options thérapeutiques curatives* chez les patients âgés ≤ 75 ans reposent sur l'allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques faisant suite à des conditonnements adaptés.
- *Les nouvelles approches thérapeutiques* comprennent l'utilisation d'inhibiteurs moléculaires (traitement ciblé), tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, ▶ Chap. 3.6) ou les inhibiteurs de la farnésyl transférase (au cours d'essais cliniques).
- *Le traitement palliatif* comprend les soins de support, la chimiothérapie conventionnelle (y compris hydroxyurée), la radiothérapie et l'utilisation des cytokines (interféron α).

Pour le traitement spécifique de chaque SMP, voir aux ▶ Chap. 7.3.1–7.3.4.

Réf. :

1. Campell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2006;355:2452–66
2. James C, Ugo V, LeCouedic JP et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. Nature 2005;434:1144–48
3. Kaushansky K. On the molecular origins of the chronic myeloproliferative disorders: it all makes sense. Blood 2005;105:4187–90
4. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005;352:1779–90
5. Michiels JJ, De Raeve H, Hebeda K et al. WHO bone marrow features and European clinical, molecular and pathological (ECMP) criteria for the diagnosis of myeloproliferative disorders. Leukemia Res 2007;31:1031–8
6. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G et al. Chronic myeloproliferative disorders. Hematology (ASH Educ Program) 2003:200–24

Web. :

1.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/myeloproliferative	NCI PDQ
2.	http://www.leukemia-lymphoma.org//all_page.adp?item_id=311829	Leuklymph Soc
3.	http://www.mpdinfo.org	MPD Information
4.	http://www.emedicine.com/med/topic1563.htm	E-medicine
5.	http://www.pathologyoutlines.com/myeloproliferative.html	Pathology

7.3.1 Leucémie myéloïde chronique (LMC)

W. Lange, C.F. Waller

Déf. : Maladie clonale des cellules souches hématopoïétiques. Augmentation de la prolifération des cellules myéloïdes ayant pleine capacité de différentiation.

CIM-10. : C92.1

Ép. : Incidence : 1 pour 100 000 habitants/an ; environ 20 % des leucémies chez l'adulte. Peut survenir chez tous les groupes d'âges. Pic d'incidence : 5e ou 6e décennie, rare chez les patients de moins de 20 ans. Rapport homme/femme = 3/2.

Pg. :

Facteurs de risque

- Exposition aux irradiations (survivants de la bombe atomique, après une radiothérapie).
- Agents chimiques : benzène, agents chimiothérapeutiques, immunosuppresseurs.

Génétique moléculaire

Détection d'une translocation classique t(9;22) chez environ 90 % des patients (chromosome 22 modifié = chromosome de Philadelphie) ; variantes de translocation chez environ 5 % des patients. La translocation mène à la formation du gène de fusion BCR/ABL qui se traduit par une protéine de 210 kDa ayant une activité de tyrosine kinase élevée. Via les protéines GRB-2 SOS, P210BCR/ABL interagit avec P21ras et MYC en empêchant ainsi leurs fonctions d'inhibition de la transduction du signal intracellulaire.

Physiopathologie

Transformation maligne des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes avec augmentation significative des lignées cellulaires myéloïdes, monocytaires et plaquettaires dans la moelle osseuse. Au moment du diagnostic initial (après une période latence indéterminée), il y a coexistence des cellules souches normales et des cellules souches malignes de la LMC dans la moelle osseuse. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, le pourcentage de cellules souches de la LMC augmente régulièrement, supprimant ainsi l'hématopoïèse normale.

AnaPath. :

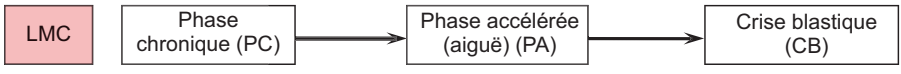
Moelle osseuse

- Hypercellularité avec prolifération nette des progéniteurs myéloïdes et présence de tous les éléments immatures et matures des lignées granulocytaires.
- Souvent avec une augmentation des mégacaryocytes, des éosinophiles et des basophiles.
- Dans 10–15 % des cas, une fibrose modérée de la moelle osseuse peut être détectée au moment du diagnostic initial.

Sang périphérique

- Numération formule sanguine : leucocytose généralement entre 100 000/µl et 300 000/µl, jusqu'à 1 000 000/µl dans de rares cas. Thrombocytose chez près de 30 % des patients. Une anémie normochrome normocytaire modérée peut être présente.
- Formule leucocytaire : présence de toutes les phases de maturation de la lignée myéloïde avec accentuation sur les myélocytes et les neutrophiles ; souvent éosinophilie et basophilie.

Class. : Classiquement divisée en trois phases : phase chronique, phase accélérée (aiguë) et crise blastique.



Phase chronique

Phase initiale, cliniquement stable pendant 3–5 ans (moyenne de 4,5 ans), sans symptômes significatifs.

Principales manifestations cliniques : leucocytose et splénomégalie. Hématopoïèse normale, numération de blastes médullaires et périphériques < 10 %.

Accélération

Se développe à partir de la phase chronique, l'hematopoïèse normale est remplacée progressivement par une population de blastes. Durée, environ 3–6 mois. Augmentation des symptômes cliniques, apparition de chloromes (tumeurs leucémiques, rare) ou de myélofibrose.

Crise blastique

Phase terminale de la maladie avec une augmentation de la résistance au traitement et avec un tableau clinique semblable à celui de la leucémie aiguë. Suivant l'expression des marqueurs cellulaires de surface, on distingue les types suivants :

- Crise blastique lymphoïde : 20–30 % des cas.
- Crise blastique myéloïde : 60–70 %.
- Autres ou formes mixtes : 10 %.

Critères de l'OMS pour le diagnostic de la phase accélérée et de la crise blastique de la leucémie myéloïde chronique (2002)

Phase accélérée (PA-LMC)[a]

- Blastes du sang périphériques (SP) ou de la moelle osseuse (MO) représentant 10–19 % des blancs.
- Basophiles SP ≥ 20 %.
- Thrombopénie persistante (< 100 000/µl), non liée au traitement ou thrombocytose réfractaire persistante liée au traitement (> 1 000 000/µl).
- Splénomégalie évolutive et augmentation du nombre de leucocytes, ne répondant pas au traitement.
- Anomalies génétiques additionnelles, signes d'évolution clonales.
- Prolifération mégacaryocytaire, laminaire ou en amas avec fibrose réticulaire ou du collagène et/ou dysplasie granulocytaire.

Crise blastique (CB-LMC)[a]

- ≥ 20 % de blastes dans le SP ou la MO.
- Prolifération de blastes extramédullaires.
- Larges foyers ou amas de blastes dans la MO.

[a] Diagnostic de phase accélérée/crise blastique si au moins l'un des critères listés est présent

Sy. : Souvent diagnostiquée accidentellement sans symptômes spécifiques. À mesure que la maladie évolue :

- Symptômes généraux (asthénie, sueurs, perte de poids, fièvre).
- Symptômes abdominaux par évolution de la splénomégalie.
- Symptômes d'infiltration ou de compression liés aux chloromes.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents, comprenant les facteurs de risque.
- Examen clinique : splénomégalie, signes de chloromes périphériques ou adénopathies périphériques.

Imagerie/examens diagnostiques additionnels

- Échographie abdominale (dans certains cas : tomodensitométrie abdominale) pour le diagnostic d'une splénomégalie et/ou d'une hépatomégalie, ainsi que des chloromes.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine.
- Détection du chromosome de Philadelphie ou de bcr-abl en utilisant les moyens cytogénétiques classiques, FISH ou PCR. Délétion additionnelle sur le chromosome 9 détectée par FISH.

- Phosphatase alcaline leucocytaire (PAL) ↓ (caractéristique de la LMC : indice < 10, valeur normale : 10–100).
- Vitamine B_{12} ↑, transcobalamine III ↑.
- LDH ↑, acide urique ↑ (augmentation du renouvellement cellulaire).
- Fausse hyperkaliémie chez les patients présentant une thrombocytose grave.
- Typage HLA du patient et de sa fratrie (dépendant de la comorbidité et de l'âge). Recherche éventuelle de donneurs non apparentés.

Histologie

Frottis et histologie de la moelle osseuse servent seulement à renforcer le diagnostic définitif qui repose sur l'analyse du frottis de sanguin.

Dd. :

- Autres syndromes myéloprolifératifs (→ pas de chromosome de Philadelphie).
- Syndromes myélodysplasiques (en particulier LMMC (▶ Chap. 7.2).
- Réaction leucémoïde aux infections (hyperleucocytose réactionnelle).

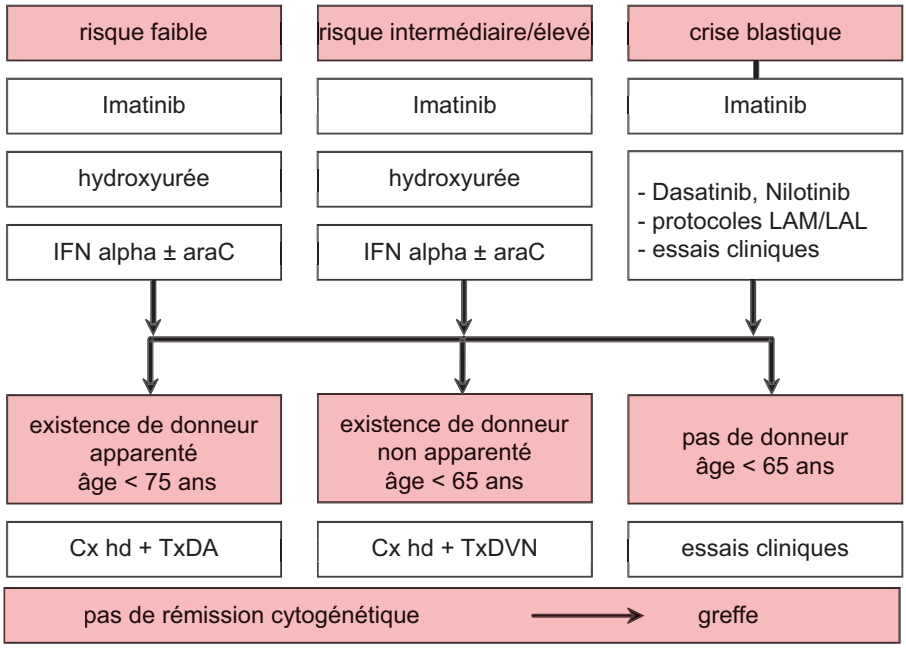
Co. :

- Thrombocytose/trombopathie → accidents thromboemboliques, hémorragie.
- Leucocytose → formation de thrombi leucémiques (rares), leucostase.
- Syndrome d'hyperviscosité dans les cas de leucocytose grave → troubles de la vision, priapisme, confusion, symptômes respiratoires, etc. → indication de traitement urgent, leucaphérèse, chimiothérapie par hydroxyurée.
- Infarctus splénique.
- Infections.
- Myélofibrose en cas d'évolution longue de la maladie.

Th. :

Principe de traitement

Diagramme selon l'âge, le risque et la disponibiilité d'un donneur



IFN interféron, *araC* cytosine arabinoside, *Cx hd* chimiothérapie à haute dose, *Tx* greffe, *DA* donneur apparenté, *DVN* donneur volontaire non apparenté

Principes du traitement de la LMC

Les décisions du traitement sont basées sur :
- les symptômes et le stade de la maladie ;
- les facteurs de risque ;
- la disponibilité d'un donneur de cellules souches ;
- l'âge et l'état général du patient.

Les patients en âge de procréer doivent être informés de la possibilité de conservation de sperme ou d'ovocytes avant la chimiothérapie (▶ Chap. 4.10.1, 10.2).

Classiquement, l'efficacité de l'hydroxyurée, de la cytosine arabinoside et du busulfan ont été démontrés dans le traitement des patients avec LMC. Avec la disponibilité de nouveaux médicaments (interféron IFN α, imatinib, dasatinib) et les nouvelles approches thérapeutiques (conditionnement myéloablatif avec allogreffe de cellules souches), le traitement optimal est source de débats. À l'heure actuelle, tout patient porteur d'une LMC doit être traité dans le cadre d'études randomisées contrôlées.

Symptômes et phases de la maladie

Phase chronique (PC)
- *Objectif du traitement :* rémission hématologique (normalisation de la numération formule sanguine et de la taille de la rate, régression des symptômes dus à la LMC).
- *Mise en route du traitement :* chez les patients symptomatiques ou chez les patients présentant une numération leucocytaire > 200 000/µl, le traitement doit débuter immédiatement : hydroxyurée, imatinib (400 mg/j).
- Les essais en cours expérimentent l'efficacité, l'innocuité et la dose optimale de l'imatinib, de l'IFNα + AraC et du peginterféron en traitement de première ligne ainsi que l'importance de l'allogreffe précoce de cellules souches.

Phase accélérée (PA)
- Modification du traitement selon les symptômes de chaque patient (augmentation du dosage ou modification de la chimiothérapie).
- L'imatinib 600 mg/j a permis d'obtenir des taux de réponse > 80 % et une réponse cytogénétique d'environ 25 %, avec un taux de survie globale à 12 mois de 78 %.
- L'utilité des traitements combinés avec imatinib, agents cytostatiques et IFNα ainsi que celle de nouvelles molécules (nilotinib, dasatinib, inhibiteurs de mTOR, inhibiteurs de l'aurora kinase, inhibiteurs de farnésyl transférase) est en cours d'évaluation.
- Envisager une allogreffe précoce de cellules souches.

Crise blastique (CB) :
- Le traitement est semblable à celui de la leucémie aiguë, en fonction du phénotype (crise blastique « lymphoïde » ou « myéloïde ») ; régimes LAM/LAL (▶ Chap. 7.1.1, 7.1.2).
- L'imatinib a permis d'obtenir des taux de réponse hématologique chez 30 % des patients avec une CB lymphoïde et chez 50 % des patients avec une CB myéloïde, la durée de la rémission allant jusqu'à 19 mois.
- Les traitements combinés ainsi que les approches thérapeutiques moléculaires sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques.
- Envisager une allogreffe de cellules souches.

Facteurs de risque

L'indice pronostique (« score de Hasford ») du CML Prognostic Factor Project Group a été développé pour identifier les patients dans des situations de risque intermédiaire ou élevé, afin

de permettre une utilisation précoce des interventions agressives (par ex., allogreffe) dans cette population de patients.

ATTENTION : l'indice pronostique a été développé pour les patients traités par interféron et n'a pas été validé pour d'autres schémas thérapeutiques (par ex., traitement par imatinib).

Score de Hasford

Score de Hasford = 0,6666 × âge (années) × multiplicateur[a]
+ 0,042 × taille de la rate (cm)[b] + 0,0584 × blastes (%)[c]
+ 0,0413 × éosinophiles (%) + 0,2039 × basophiles (%)[c]
+ 1,0956 × numération plaquettaire[c] × multiplicateur[d]

[a] Multiplicateur « 0 » chez les patients < 50 ans, « 1 » chez les patients > 50 ans
[b] Déterminée par palpation, mesurée en « cm en dessous de l'arc costal »
[c] Formule leucocytaire
[d] Multiplicateur « 0 » avec plaquettes < 1 500 000/µl, sinon « 1 »

Classification du risque

Risque de la situation	Score	Médiane de survie (mois)
Risque faible	< 780	98
Risque intermédiaire	781–1480	65
Risque élevé	> 1480	42

Disponibilité d'un donneur

L'option thérapeutique curative la plus importante reste l'allogreffe de moelle osseuse/de cellules souches (meilleurs résultats pendant la première année après le diagnostic). En cas de disponibilité de donneur apparenté, une greffe est possible chez les patients jusqu'à 70–75 ans (protocoles de conditionnement adaptés, suivis de greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques) ; en cas de donneur non apparenté : jusqu'à 65 ans → initiation de la recherche de donneur au moment du diagnostic. Les risques présentés par les greffes doivent être pesés par rapport aux excellents résultats obtenus avec l'imatinib (< 1 % de rechute par an après 5 ans).

Critères de rémission

Rémission hématologique

- Normalisation qualitative et quantitative de la numération sanguine.
- Normalisation de la taille de la rate et des symptômes cliniques.

Rémission cytogénétique

Diminution du clone Philadelphie positif (Ph+) dans la moelle osseuse :

- « RCC » : rémission cytogénétique complète : métaphases Ph+ : 0 % ;
- « RCP » : rémission cytogénétique partielle : métaphases Ph+ : 1–35 % ;
- « RCM » : rémission cytogénétique minimale : métaphases Ph+ : 36–95 %.

Rémission moléculaire

- « RMC » : rémission moléculaire complète : ARNm de BCR/ABL non détecté par RT-PCR.
- « RMM » : rémission moléculaire majeure : ARNm de BCR/ABL diminué à < 0,1 % du niveau de base.

Imatinib (▶ Chap. 3.6)

- Mécanisme d'action : inhibition de l'activité tyrosine kinase (TK) de BCR/ABL → phosphorylation des substrats ↓↓ → signal de prolifération ↓↓.
- Posologie pour le traitement de la phase chronique (PC-LMC) 400 mg par jour p.o., pour la phase accélérée (PA-LMC) ou la crise blastique (CB-LMC) 600–800 mg par jour p.o.
- Objectif du traitement : rémissions hématologique, cytogénétique et moléculaire.
- Réponse : PC-LMC : rémission hématologique dans > 95 % des cas, rémission cytogénétique dans 86 % des cas après 54 mois.
- Le traitement doit être continué indéfiniment même si une RMC est atteinte (une rechute est fréquente après arrêt de l'imatinib).

Objectifs du traitement

Cible	Temps écoulé après la mise en route du traitement (mois)
Rémission hématologique complète (RHC)	< 3
Rémission cytogénétique minimale (RCM)	6
Rémission cytogénétique complète (RCC)	12

Surveillance clinique du traitement par imatinib

Moment	Numération formule sanguine, formule leucocytaire	Analyse cytogénétique[a] Moelle osseuse	PCR[b] Sang
Au diagnostic initial	Toutes les semaines	Avant le traitement	Avant le traitement
RHC confirmée	Toutes les 2–4 semaines	Tous les 3–6 mois	Tous les 3 mois
RCC confirmée	Toutes les 4–6 semaines	Tous les 12–18 mois	Tous les 3 mois
RMC confirmée	Toutes les 6 semaines	Tous les 12–18 mois	Tous les 3 mois

[a] détection du chromosome de Philadelphie
[b] analyse de BCR-ABL
RHC rémission hématologique complète, *RCC* rémission cytogénétique complète, *RMC* rémission moléculaire complète

Critères d'échec du traitement par imatinib

- Rémission hématologique non obtenue dans les 3 mois.
- Pas de rémission cytogénétique (obtention au moins d'une rémission cytogénétique minimale, RCM) après 6 mois (ou cytopénie nécessitant un arrêt de l'imatinib).
- Rémission cytogénétique non obtenue (au moins RMC) après 9–12 mois (en dépit d'une augmentation de la dose à 600 mg après 3 ou 6 mois).
- Progression de la maladie après rémission hématologique ou cytogénétique complète (par ex., augmentation quantitative des transcrits BCR/ABL périphériques).
- Perte de rémission hématologique ou cytogénétique complète : analyse de la mutation BCR/ABL, > 40 mutations sont connus comme des mécanismes de résistance.
- Les nouveaux inhibiteurs de transduction du signal (nilotinib, dasatinib) semblent être plus puissants que l'imatinib → inhibition efficace BCR/ABL. Le dasatinib ainsi que le nilotinib sont indiqués dans la LMC résistante à l'imatinib.

Autres traitements

Hydroxyurée (▶ Chap. 3.2.1)
- Posologie : 20–40 mg/kg de poids corporel p.o., administration quotidienne.
- Objectif du traitement : leucocytes 10 000–20 000/µl.
- Réponse : rémission hématologique dans > 80 % des cas ; rémission cytogénétique non observée.

Interféron a (▶ Chap. 3.4)
- Posologie : 5×10^6 UI/m^2/j en s.c., administration quotidienne.
- Objectif du traitement : leucocytes 2000–5000/µl.
- Réponse : rémission hématologique dans > 50 % des cas, rémission cytogénétique complète dans 10–15 % des cas.
- L'interféron pégylé est actuellement en cours d'essais.

Cytosine arabinoside, AraC (▶ Chap. 3.2.1)
- Posologie : (15–)20 mg/m^2 en s.c., pendant 10 jours par mois, en association avec IFNα.
- Objectif du traitement : leucocytes 2000–5000/µl.
- Réponse : rémission hématologique dans > 60 % des cas, rémission cytogénétique complète dans environ 40 % des cas.
- Continuer le traitement indéfiniment même en cas de rémission moléculaire complète (RMC), car une rechute est fréquente après l'arrêt du traitement.

Busulfan (Myleran) (▶ Chap. 3.2.1)
En cas de non-réponse à l'hydroxyurée et/ou à l'interféron-α, le busulfan peut être utilisé en traitement palliatif. Posologie : 2–8 mg/j p.o. ; diminuer la dose à 50 % dès que la numération leucocytaire est diminuée de 50 % ; maintenir la dose si numération leucocytaire < 20 000/µl.

Homoharringtonine
Alcaloïde d'origine végétale ayant une activité myélosuppressive. Perfusion continue de 2,5 mg/m^2/j pendant 14 jours, suivi par des cycles de maintenance mensuels (7 jours). Réponse hématologique chez > 70 % des patients.

Traitement symptomatique

Thrombocytose
- En cas de numération plaquettaire > 1 000 000/µl, envisager l'administration d'anti-agrégants plaquettaires (acide acétylsalicilique 100–500 mg/j p.o.).
- Autre traitement : administration d'anagrélide, un analogue de la dipyridamole, amenant une diminution du chiffre de plaquettes.

Splénomégalie
Chez les patients présentant des symptômes abdominaux graves causés par une splénomégalie, une splénectomie peut être indiquée. *ATTENTION :* vaccination préalable (anti-pneumocoque, anti-méningocoque et antigrippale).

Autres procédures
- Prévention et traitement des infections.
- En cas d'hyperuricémie : administration d'allopurinol, alcalinisation.
- En cas d'anémie symptomatique : transfusion sanguine. *ATTENTION :* éviter les transfusion sanguines tant qu'une décision concernant une allogreffe n'a pas été prise (possible allo-immunisation).

Prn. : ***Facteurs pronostiques***
- La phase chronique (moyenne de 4,5 ans) est classiquement suivie d'une phase accélérée de 6 mois et d'une crise blastique d'une durée de 3 mois. La moyenne de survie était de 4,5–5 ans

avant l'introduction de l'imatinib. La moyenne de survie des patients traités par imatinib n'a pas encore été établie.
- Indice pronostique (« score de Hasford ») ; voir ci-dessus. Son application aux patients traités par imatinib est actuellement en cours d'investigation.
- Cinq pour cent des patients n'ont pas de chromosome de Philadelphie et n'expriment pas la translocation bcr/abl → mauvais pronostic.
- Autres facteurs de risque indépendants associés à un mauvais pronostic : anomalies chromosomiques additionnelles, numération plaquettaire < 100 000/µl, hémoglobine < 7 g/dl, basophiles > 20 %.

Taux de survie en fonction du traitement initial

Traitement	3 ans[a] (%)	5 ans[a] (%)	7 ans[a] (%)
Allogreffe précoce	55–75	50–75	50–65
Interféron-α			
• Risque faible	95	75	40
• Risque intermédiaire/élevé	75–80	50	20

[a] Pourcentage de survivants

Chimiothérapie conventionnelle
- Une sous-population de patients présentant une rémission cytogénétique complète après un traitement par interféron-α a une moyenne de survie > 9 ans.
- Imatinib : PC-LMC : sans traitement antérieur : taux de réponse hématologique > 95 %, RCC 85 % après 54 mois, survie globale 90 %.

Greffe
- Après une allogreffe apparentée compatible pendant la phase chronique, le taux de survie sans maladie à 5 ans atteint 75 %. Le taux de mortalité associée à une greffe est actuellement d'environ 10–15 %. Le taux de risque de rechute est aussi de 10–15 %.
- En comparaison avec l'allogreffe apparentée compatible, l'allogreffe non apparentée est associée à un taux de survie sans maladie diminué (mortalité d'environ 25 %). Toutefois, des améliorations dans le typage HLA et dans la sélection de donneurs compatibles ainsi que des traitements de support plus efficaces (y compris la prophylaxie de la GVH) ont apporté de meilleurs résultats.
- L'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) a identifié des facteurs pronostiques (pour les greffes apparentées ainsi que non apparentées) qui peuvent être déterminés avant de procéder à une greffe :
  - Type de donneur : apparenté/non apparenté.
  - Stade de la maladie : phase chronique/accélérée/crise blastique.
  - L'âge du receveur : < 20 ans/20–40 ans/> 40 ans.
  - Combinaison donneur/receveur : femme/homme = combinaison défavorable.
  - Intervalle entre le diagnostic et la greffe < 1 an/> 1 an.

Selon les facteurs pronostiques particuliers d'un patient donné, le taux de survie à 5 ans varie de 18 % à 72 % et le taux de mortalité associée à une greffe varie de 20 % à 73 %.

Su. : Le suivi comprend les analyses permettant de statuer sur la rémission (frottis sanguin, cytogénétique, PCR) ainsi que la surveillance des effets secondaires et des séquelles à long terme du traitement.

Réf. :

1. Baccarani M, Sglio G, Goldman J et al. Evolving concepts in the management of CML: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. Blood 2006;108:1809–20
2. Calabretta B, Perrotti D. The biology of CML blast crisis. Blood 2004;103:4010–22
3. Cortes C, Kantarjian HM. New targeted approaches in chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2005;23:6316–24
4. Goldman J. How I treat CML in the imatinib era. Blood 2007;110:2828–37

5. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M et al. Chronic myeloid leukemia. Lancet 2007;370:342–50
6. Melo JV, Barnes DJ. CML as a model of a disease evolution in human cancer. Nat Rev Cancer 2007;7:441–53
7. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for CML. N Engl J Med 2007;357:258–65
8. Simonsson B, ESMO Guidelines Working Group. CML: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(suppl.2)ii61–2
9. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. Nat Rev Cancer 2005;5:172-83

Web. :

1. http://www.emedicine.com/med/topic371.htm E-medicine, CML
2. http://www.leukemia-lymphoma.org/ Leukemia Lymphoma Soc
3. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000570.htm MedlinePlus CML

7.3.2 Maladie de Vaquez

C.F. Waller, W. Lange

Déf. : Maladie des cellules souches hématopoïétiques ; expansion clonale des progéniteurs myéloïdes avec accentuation de l'érythropoïèse. Synonymes : polycythemia vera, polyglobulie essentielle.

CIM-10. : D45

Ép. : Maladie rare. Incidence en Europe de l'Ouest/Amérique du Nord = 8–10 cas/1 000 000 habitants/an. Moyenne d'âge au moment du diagnostic : 50–70 ans. Rapport homme/femme = 3/2.

Pg. :

Modifications génétiques moléculaires

- Mutation de la tyrosine kinase JAK-2 (Janus kinase 2, V617F) dans 65–97 % des cas → prolifération clonale de la lignée érythropoïétique indépendante de l'érythropoïétine.
- Anomalies chromosomiques (13–29 %), plus fréquemment 20q−, +8, +9 del5.
- Augmentation de l'expression des cytokines (IGF-1, IL-3, GM-CSF et SCF).

Prolifération des progéniteurs érythropoïétiques

- Polyglobulie, hématocrite ↑↑, plaquettes↑, polynucléaires ↑.
- Les symptômes sont causés par l'augmentation du volume sanguin et par une microcirculation anormale (à partir d'un taux d'hématocrite > 55 %), les complications thromboemboliques sont dues à l'augmentation anormale de la viscosité sanguine et à la thrombocytose, les hémorragies résultent d'un dysfonctionnement plaquettaire.

AnaPath. :

Moelle osseuse

Moelle osseuse initialement hypercellulaire avec prolifération nette des trois lignées cellulaires (prolifération trilineage) avec accentuation de l'érythropoïèse et de mégacaryocytopoïèse. La coloration de Perls montre généralement une absence de fer stocké. Dix pour cent des patients présentent une fibrose réticulinique modérée au moment du diagnostic initial. Lorsque la maladie évolue, la majorité des cas présentent une fibrose réticulinique et collagène.

Sang périphérique

Érythrocytose normochrome normocytaire, hématocrite ↑↑. Thrombocytose dans > 50 % des cas. Neutrophilie et basophilie. Signes d'hématopoïèse extramédullaire lorsque la maladie évolue et que la fibrose de la moelle osseuse augmente

Sy. : L'évolution clinique est caractérisée par deux phases :

- une phase initiale proliférative avec une numération érythrocytaire élevée ;
- une « phase d'épuisement » avec une cytopénie grandissante, une fibrose de la moelle osseuse, une hématopoïèse extramédullaire et une splénomégalie progressive.

Les symptômes sont provoqués par une viscosité sanguine élevée, une microcirculation anormale, une hypertension et la pathologie sous-jacente :

- Fatigue, faiblesse, altération de l'état général : 30–50 % des cas.
- Fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids : 20–30 %.
- Étourdissement, céphalées, troubles de la vision : 20–50 %.
- Symptômes vasculaires : accident ischémique transitoire (AIT), claudication intermittente, syndrome de Raynaud : 30–50 %.
- Hémorragie d'ulcère duodénal/gastrique, varices œsophagiennes, épistaxis : 30–40 %.
- Splénomégalie, hépatomégalie : 50–80 %
- Érythème, particulièrement sur le visage (érythrose faciale), cyanose des lèvres : 65–85 %
- Prurit : 15–40 %
- Érythromélalgie (« syndrome des pieds brûlants ») : 5–10 %

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Examen clinique : examen ganglionnaire, foie/rate, signes d'infections, d'hémorragies, de thrombose, examen cardiopulmonaire (élimination d'une érythrocytose secondaire)

Examens de laboratoire

- Numération globulaire avec formule sanguine : hématocrite ↑↑, hématies ↑↑, plaquettes ↑, polynucléaires ↑ ; réticulocytes.
- Examens de laboratoire de routine, y compris bilan des fonctions hépatiques et rénales, acide urique ↑, LDH ↑, CRP ; vitamine B_{12} ↑ et capacité de fixation de la vitamine B_{12} ↑, fer sérique ↓, ferritine ↓.
- Phosphatase alcaline leucocytaire ↑↑.
- Taux d'érythropoïétine ↓↓.
- Détection de la mutation JAK-2 (V617F).

Histologie

- Prélèvement et biopsie de la moelle osseuse, avec coloration de Perls.
- *NOTE :* souvent « ponction sèche » due à la fibrose de la moelle osseuse. Dans ce cas, le diagnostic repose sur la biopsie.
- Cytogénétique (moelle osseuse) : dans 30 % des cas caryotype anormal, le plus souvent del(20q) ; (absence du chromosome de Philadelphie → Dd. : LMC).

Imagerie, autres examens

Échographie abdominale, ECG, radiographie thoracique, échocardiographie, épreuves fonctionnelles respiratoires, mesure des gaz du sang (élimination d'une polyglobulie secondaire), fond d'œil.

Critères de l'OMS pour le diagnostic de la maladie de Vaquez (2001)

Critères majeurs

A1	Masse sanguine augmentée (>125 % au dessus de la valeur moyenne normale), ou Hb > 18,5 g/dl chez l'homme, > 16,5 g/dl chez la femme[a]
A2	Aucune cause d'érythrocytose secondaire – Pas d'érythrocytose familiale – Pas d'élévation du taux d'érythropoïétine
A3	Splénomégalie
A4	Anomalie génétique clonale (autre que chromosome de Philadelphie ou gène de fusion BCR/ABL) dans les cellules de la moelle osseuse
A5	Formation spontanée de colonies érythroïdes *in vitro*

Critères mineurs

B1	Thrombocytose > 400 000/µl
B2	Leucocytose (neutrophiles) > 12 000/µl
B3	Biopsie ostéo-médullaire montrant une moelle riche avec une prolifération myéloïde et mégacaryocytaire prédominante
B4	Érythropoïétine sérique basse

La maladie de Vaquez est diagnostiquée en se basant sur la présence de :

- Critères majeurs A1 + A2 + A3 ou A1 + A3 + A4.
- Critères majeurs A1 + A2 plus 2 critères mineurs.

[a] Ou > 99e percentile des valeurs spécifiques de référence en fonction de l'âge, du sexe, de l'altitude de résidence

Dd. :

Érythrocytose

Prolifération érythrocytaire secondaire et augmentation de l'hématocrite causées par :

- Déshydratation, maladie pulmonaire/cardiaque.
- Syndrome d'apnées du sommeil, tabagisme.
- Adaptation à l'altitude (séjour prolongé à une altitude de > 2000 m).

- Hémoglobinopathies, méthémoglobinémie.

Érythropoïétine ↑↑

Érythropoïétine glycoprotéine de 34 kDa, synthèse rénale (90 %) et hépatique (10 %).

- Maladies rénales.
- Syndromes paranéoplasiques (cancer du rein, hémangioblastome cérébelleux, cancer du poumon, phéochromocytome, etc. (▶ Chap. 8.13).

Co. :

- Hypertension artérielle.
- Hypervolémie avec hyperviscosité et microcirculation anormale (pulmonaire/cérébrale/rénale).
- Accidents thromboemboliques/hémorragie (dysfonctionnement plaquettaire).
- Développement d'une myélofibrose chronique idiopathique : 9 %.

Transformation en leucémie aiguë avec :

- Saignées thérapeutiques : 1–2 %
- Traitement par agents alkylants/^{32}P : 5–15 %
- Traitement par hydroxyurée : 5–6 %

Th. :

Principe de traitement

- *Approche symptomatique/palliative :* approche thérapeutique standard et établie, visant à prévenir les complications de la polyglobulie et de la thrombocytose.
- *Approche curative :* élimination du clone malin de cellule souche, uniquement au cours d'essais cliniques : traitement myéloablatif et allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches chez les patients < 70–75 ans avec maladie de Vaquez grave (▶ Chap. 5.2, 5.3). Les inhibiteurs de la mutation JAK2 sont en cours de développement clinique.

Approche symptomatique/palliative

Prophylaxie secondaire

Éviter les facteurs de risque des accidents thromboemboliques (tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, obésité).

Saignées

- Objectif : hématocrite < 45 % chez l'homme et < 42 % chez la femme, prévention des complications thrombotiques et hémorragiques.
- *ATTENTION* la polyglobulie et les saignées répétées provoquent une carence chronique en fer pour laquelle la substitution en fer n'est pas indiquée. Une déplétion en fer limite l'augmentation pathologique de la formation des hématies. Même en cas de signes cliniques de carence en fer (▶ Chap. 6.4.1), la supplémentation en fer doit être évitée.

Érythrocytaphérèse

Prélèvement isovolémique d'un grand volume de globules rouges par séparateur cellulaire.

- Contrairement à la saignée, un volume plasmatique constant est maintenu.
- Est mieux tolérée, apporte une diminution des accidents thromboemboliques.

Chimiothérapie

Est indiquée dans les cas de thrombocytose élevée, de splénomégalie symptomatique ou d'intolérance aux saignées répétées.

- Hydroxyurée ou agents alkylants (par ex., busulfan), traitement à faible dose et à long terme avec une surveillance rapprochée du taux d'Hb.
- *ATTENTION* Un traitement à long terme par agents alkylants augmente le risque de développer une leucémie aiguë par un facteur de 10–15.
- L'hydroxyurée est le traitement de choix (faible incidence de leucémie aiguë).

Traitement par phosphore radioactif

- ^{32}P, 0,1 mCi/kg, max. 5 mCi au total.
- Indiqué chez les patients > 70 ans et dans le cas d'effets secondaires/d'échec de la chimiothérapie.
- *ATTENTION* évolution → risque accru de développer une leucémie aiguë.

Interféron-α (IFNα)

Plusieurs études ont démontré une normalisation de l'érythropoïèse après un traitement par interféron-α 3–5 × 10^6 UI par voie s.c. 3 fois par semaine. RC 50–70 %, RP 20–30 %.

Traitement symptomatique

- Prurit : antihistaminiques, inhibiteurs des récepteurs H2, possible puvathérapie, cholestyramine.
- Hyperuricémie : allopurinol 100–300 mg/j p.o.
- Thrombocytose : acide acétylsalicylique 100 mg/j p.o., anagrélide 0,5–1 mg/j p.o. (▶ Chap. 6.3.3).
- Érythromélalgie : acide acétylsalicylique 100 mg/j p.o., diminution des plaquettes.

Prn.

- Survie à dix ans : 40–50 % des patients.
- Moyenne de survie : 9–12 ans.

Réf. :

1. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and hemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Br J Hematol 2004;128:275–90
2. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. Blood 2005;105:2664–70
3. James C, Ugo V, Le Couedic JP et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. Nature 2005;434:1144–8
4. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med 2004;350:114–24
5. Levine L, Pardanani A, Tefferi A et al. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. Nat Rev Cancer 2007;7:673–83.
6. McMullin MF, Bareford D, Campbell P et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythemia/erythrocytosis. Br J Hematol 2005;130:174–95
7. Schrader Al. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood 2006;107:4214–22.
8. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood 2007;110:1092–7.

Web. :

1.	http://www.emedicine.com/med/topic1864.htm	E-medicine
2.	http://www.acor.org/mpd/PVFAQ.html	MPD-Net
3.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000589.htm	Medline Plus
4.	http://www.aafp.org/afp/20040501/2139.html	Am Acad Family Physicians
5.	http://www.MPDinfo.org	MPD Information

7.3.3 Thrombocytémie essentielle

C.F. Waller, W. Lange

Déf. : Maladie de cellules souches hématopoïétiques avec expansion clonale ou polyclonale de la lignée mégacaryocytaire, provoquant une thrombocytose > 600 000/µl.

CIM-10. D75.2

Ép. : Maladie rare. Incidence : 1–2 cas pour1 000 000 habitants/an. Moyenne d'âge à la présentation : 60–70 ans. 20 % des patients ont < 40 ans. Rapport homme/femme = 3/4.

Pg. : ***Modifications génétiques moléculaires***

- Il existe des cas d'hérédité dominante autosomique, avec modifications moléculaires dans le gène de la thrombopoïétine (TPO), taux de TPO ↑↑.
- Des mutations de la tyrosine kinase JAK−2 (Janus kinase 2, V617F) sont trouvés dans 23–57 % des cas sporadiques, signification non élucidée. Dans la forme sporadique : TPO normale/↑.

Prolifération clonale avec accent sur la thrombopoïèse
→ Thrombocytose, avec plaquettes normales ou peu fonctionnelles.
→ Complications thrombotiques et hémorragiques.

AnaPath. : ***Moelle osseuse***
Prolifération marquée de grands mégacaryocytes matures. Quelques micromégacaryocytes sporadiques. Pas de fibrose du collagène, peu ou pas de fibrose réticulinique. Coloration de Perls positive. Pas de signes de leucoérythroblastose.

Sang périphérique
Thrombocytose > 600 000/µl, « plaquettes géantes », agrégats plaquettaires.

Sy. : Au début, généralement asymptomatique, souvent diagnostiquée fortuitement. Les symptômes sont causés par une prolifération cellulaire et une thrombocytose :

- Perte de poids, fièvre modérée, sueurs, prurit : 20–30 %.
- Embolie cérébrale, cardiaque ou artérielle périphérique : 15–20 %.
- Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, embolie pulmonaire : 25–40 %.
- Hémorragie : 25–30 %.
- Splénomégalie : 40–50 %.
- Complications neurologiques : 20–30 %.
- Symptômes cutanés : érythromélalgie (« syndrome des pieds brûlants »), acrocyanose ischémique : 10 %.

Dg. : ***Antécédents, examen clinique***
Examen clinique : examen ganglionnaire, foie/rate, signes d'hémorragie/thrombose.

Examens de laboratoire

- Numération globulaire avec formule sanguine, réticulocytes, thrombocytose > 600 000/µl.
- Examens de laboratoire de routine y compris électrolytes, paramètres des fonctions hépatique/rénale, urée ↑, LDH ↑, CRP, K^+ sérique souvent ↑↑ (fausse hyperkaliémie due à la libération du K^+ des plaquettes), dans ce cas : détermination du taux de K^+ plasmatique.
- Phosphatase alcaline leucocytaire normale/↑ (**Dd. :** LMC), fer sérique, ferritine (élimination d'une carence en fer).
- Test des fonctions plaquettaires, temps de saignement.
- Détection de la mutation JAK−2 (V617F).

Histologie

Prélèvement et biopsie de la moelle osseuse avec diagnostic cytogénétique et moléculaire (chromosome de Philadelphie ou réarrangement bcr/abl non décelable, **Dd. :** LMC).

Critères de diagnostic de la thrombocytémie essentielle (TE)

Critères de diagnostic (« critères positifs »)

- Numération plaquettaire répétée > 600 000/µl.
- Moelle osseuse avec une prolifération prédominante des cellules de la lignée mégacaryocitaire et une augmentation du nombre de grands mégacaryocytes matures.

Critères d'élimination (« critère négatifs »)

- Pas de signes de maladie de Vaquez.
  - Masse sanguine normale, hémoglobine < 18,5 g/dl (homme) et 16,5 g/dl (femme).
  - Détection de fer par coloration de Perls, ferritine sérique normale et VGM normal.
  - Carence en fer : pas d'augmentation de la numération des globules rouges ou de l'hémoglobine après une substitution de fer.
- Pas de signes de LMC.
  - Chromosome de Philadelphie et gène de fusion bcr/abl non décelés.
- Pas de signes de myélofibrose chronique idiopathique.
  - Absence de fibrose collagène, fibrose réticulinique minimale ou absente.
- Pas de signes de syndrome myélodysplasique (SMD).
  - Pas d'anomalies cytogénétiques typiques de SMD (par ex., 5q–, t(3,3)(q21:q26.1).
  - Pas de signes de dysplasie leucocytaire.
  - Peu ou pas de micromégacaryocytes.
- Pas de signes démontrant que la thrombocytose est réactionnelle à :
  - une infection ou une inflammation sous-jacente.
  - une pathologie maligne sous-jacente, un antécédent de splénectomie.

Dd. :

- Autres syndromes myéloprolifératifs (LMC, MFCI, MV).
- Syndromes myélodysplasiques (SMD).
- Thrombocytose secondaire.
  - État postsplénectomie.
  - Carence en fer chronique, anémie hémolytique, perte sanguine.
  - Réaction de la phase aiguë dans des cas d'infections/de tumeurs/de vascularite/de réactions allergiques, etc.

Co. :

- Développement d'une myélofibrose chronique idiopathique (MFCI) : 5 % des patients.
- Transformation en leucémie aiguë : 3–5 % des patients.

Th. :

Principe de traitement

Traitement selon les facteurs pronostiques :

- *Prévention :* réduction des facteurs de risque des complications thromboemboliques (tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, obésité).
- *Soins de support :* traitement des complications de la thrombocytose.
- *Approche curative :* élimination du clone malin de la cellule souche (chimiothérapie à haute dose avec greffe allogénique de cellules souches), uniquement dans des cas sélectionnés.

Les groupes à risque dans la thrombocytémie essentielle

Risque faible	Âge < 60 ans + pas d'antécédents de complications thromboemboliques + numération plaquettaire < 1 500 000/µl + pas de facteurs de risque cardiovasculaire
Risque intermédiaire, situation de risque ni faible ni élevé	
Risque élevé	Âge ≥ 60 ans Ou antécédents d'accidents thromboemboliques Ou numération plaquettaire > 1 500 000/µl Ou facteurs de risque cardiovasculaire

Patients à risque faible

- Risque faible de survenue d'accidents thromboemboliques (1,2–1,5 % par an) et de complications hémorragiques (1,1 par an).
- Pas d'indication systématique de traitement cytoréducteur → observation.
- En cas de symptômes vasomoteurs/microcirculation anormale/facteurs de risque cardiovasculaires → administration d'acide acétylsalicilique (AAS) 100 mg/j (à condition qu'il n'y ait pas d'antécédent de saignement gastro-intestinal).

Patients à risque intermédiaire

- Pas d'indication systématique de traitement cytoréducteur → observation.
- Administration prophylactique d'acide acétylsalicylique (AAS) 100 mg/j (à condition qu'il n'y ait pas d'antécédent de saignement gastro-intestinal).
- Au cours des études cliniques : traitement cytoréducteur chez des patients présentant des facteurs de risque additionnels.

Patients à haut risque

- Acide acétylsalicylique (AAS) 100 mg/j.
- Traitement cytoréducteur : hydroxyurée 0,5–1,5 g/j, ajustement de la dose selon la numération plaquettaire, l'objectif du traitement est d'atteindre une numération plaquettaire < 400 000/µl.
- Traitement de deuxième intention : anagrélide (analogue du dipyridamole). Inhibe la phosphodiestérase et la phospholipase A2, inhibition spécifique de la mégacaryocytopoïèse et de la thrombopoïèse (le mode d'action exact est inconnu). Les effets secondaires comprennent des céphalées, des palpitations, une tachycardie, une hypotension, une rétention hydrique et une diarrhée chez près de 25 % des patients, particulièrement pendant les 3 premiers mois du traitement. Posologie : 0,5–1 mg/j, maintenance 1–4 mg/j. Ajustement de la dose selon la numération plaquettaire, objectif < 400 000/µl. Normalisation plaquettaire dans 94 % des cas, toutefois, une augmentation de l'incidence des complications (thrombose artérielle, hémorragie, développement d'une myélofibrose chronique idiopathique) est possible.
- Traitement expérimental (études cliniques) : interféron-α 3–5× 10^6 UI par voie s.c. trois fois par semaine, interféron-α pégylé 50–100/g toutes les semaines.
- En cas de complications aiguës : thrombocytaphérèse.

TE et grossesse

- Dans environ 45 % des cas, fausse couche spontanée pendant le premier trimestre.
- Des complications thromboemboliques sporadiques surviennent chez la mère.
- Avec un traitement par AAS à faible dose (100 mg/j), un taux élevé de grossesses réussies a été décrit.
- L'hydroxyurée et l'anagrélide sont potentiellement tératogènes, une évaluation prudente du rapport risques/bénéfices est nécessaire chez la mère et chez l'enfant.

Prn. :

- Taux de survie à cinq ans : 74–93 %.
- Taux de survie à dix ans : 61–84 %.

Réf. :

1. Campbell PJ, Green AR. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. ASH Educational Program Book 2005:201–8
2. Chim CS, Kwong YL, Lie AK et al. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia. Arch Intern Med 2005;165:2651–8
3. Finazzi G, Harrison CN. Essential thrombocythemia. Semin Hematol 2005;42:230–8
4. Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. Br J Haematol 2005;130:153–65
5. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005;353:33–45
6. Schafer AI. Thrombocytosis. N Engl J Med 2004;350:1211–9
7. Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW et al. Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders. Cancer 2004;101:2239–46
8. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood 2007;110:1092–7

Web. :

1. http://www.emedicine.com/med/topic2266.htm E-medicine
2. http://www.mcl.tulane.edu/classware/pathology/Krause/ET/ET.html Tulane University
3. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000543.htm Medline Plus
4. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/myeloproliferative NCL Cancer Topics

7.3.4 Myélofibrose chronique idiopathique (MFCI)

C.F. Waller

Déf. : Pathologie maligne des cellules souches avec fibrose de la moelle osseuse et cytopénie ultérieure (par diminution des cellules hématopoïétiques). Synonymes : ostéomyélofibrose (OMF), ostéomyélosclérose, myélofibrose idiopathique, myélofibrose primitive (MFP).

CIM-10. : D47.1

Ép. : Incidence : 3–15 cas/1 000 000 habitants/an. Moyenne d'âge à la présentation : 50–70 ans, incidence plus élevée chez l'homme.

Pg. :

- Altérations génétiques moléculaires des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes.
- Mutation de la tyrosine kinase JAK-2 (Janus kinase 2, V617F) dans 43–57 % des cas.
- Altérations génétiques dans 30 % des cas (par ex., 13q−, 20q−, +8).
- Libération des facteurs de croissance (PDGF, TGFβ, EGF, TNFα, IL−1, TPO).

Myéloprolifération clonale, hyperplasie mégacaryocytaire atypique
→ Stimulation des fibroblastes normaux, synthèse du collagène, angiogenèse.
→ Fibrose réactionnelle de la moelle osseuse (transition du stade préfibrotique au stade fibrotique).
→ Suppression de l'hématopoïèse normale dans la moelle osseuse, cytopénie, (anémie, neutropénie, thrombopénie).
→ Hématopoïèse extramédullaire dans la rate, le foie et d'autres organes.

AnaPath. : **Critères de l'OMS pour le diagnostic de la MFCI**

Stade préfibrotique	
Foie/rate	Hépato-/splénomégalie absente ou légère.
Sang périphérique	Anémie modérée/leucocytose/thrombocytose, leucoérythroblastose légère (précurseurs myéloïdes et érythrocytaires immatures), poïkilocytose légère, peu de dacryocytes (cellules « en larmes »).
Moelle osseuse	Hypercellularité, prolifération granulopoïétique et mégacaryocytaire avec atypie, fibrose réticulinique minime.
Stade fibrotique	
Foie/rate	Hépato-/splénomégalie modérée ou grave.
Sang périphérique	Anémie légère ou modérée, nombre de leucocytes et de plaquettes faible/normal/élevé, leucoérythroblastose, hématies avec poïkilocytose et dacryocytose bien visibles.
Moelle osseuse	Densité cellulaire diminuée, fibrose réticulinique et/ou du collagène, sinus de la moelle osseuse élargis avec hématopoïèse extramédullaire, prolifération marquée des mégacaryocytes avec atypie, régénération osseuse endophytique (ostéosclérose).

Sy. : Asymptomatique au début, souvent diagnostiquée fortuitement. À mesure que la fibrose de la moelle osseuse évolue et que l'hématopoïèse normale diminue :

- Symptômes généraux (altération de l'état général, anorexie, perte de poids, fièvre, possibles sueurs nocturnes).
- Anémie, faiblesse, fatigue, altération de l'état général, pâleur.
- Leucopénie : sensibilité aux infections, mucite.
- Thrombopénie : tendance hémorragique (hémorragie gastro-intestinale), pétéchies.
- Splénomégalie, hépatomégalie (hématopoïèse extramédullaire).

Dg. :

Antécédents, examen clinique

Examen clinique, y compris système ganglionnaire foie/rate, signes d'infections, signes d'hémorragies

Examens de laboratoire

- Numération globulaire avec formule sanguine (déviation vers la gauche des neutrophiles, normoblastes, etc.), réticulocytes.
- Examens de laboratoire de routine y compris les paramètres des fonctions hépatique et rénale, LDH ↑, CRP.
- Phosphatase alcaline leucocytaire ↑ (**Dd. :** LMC).
- Mutation JAK-2 (V617F).

Histologie

Frottis et biopsie de la moelle osseuse avec examens cytogénétiques (pas de chromosome de Philadelphie → **Dd. :** LMC). *NOTE :* souvent « ponction sèche » due à la fibrose de la moelle osseuse. Dans ce cas, le diagnostic repose sur la biopsie.

Imagerie

- Radiographie du squelette (ostéosclérose dans les stades avancés de la maladie).
- La distinction entre moelle normale et moelle fibreuse peut être réalisée par IRM.

Dd. :

- Myélofibrose aiguë dans le cas d'une leucémie mégacaryocytaire (type M7 de la classification FAB, ▶ Chap. 7.1.2) :
- Autres syndromes myéloprolifératifs (LMC, thrombocythémie essentielle, polycythemia vera ▶ Chaps. 7.3.1–7.3.3.).
- Leucémie à tricholeucocytes (LTL ▶ Chap. 7.5.4).
- Aplasie médullaire, métastases au niveau de la moelle osseuse.
- Infections chroniques (tuberculose miliaire, histoplasmose).
- Mastocytoses, lupus érythémateux disséminé (LED).

Co. :

- Infections (15 % des patients).
- Accidents thromboemboliques, hémorragies (40–50 % des patients).
- Anémie hémolytique (hémolyse intramédullaire, hyperplénisme).
- Hypertension portale (thrombose de la veine porte, hépatomégalie).
- Cachexie.
- Transformation en leucémie aiguë chez 15–20 % des patients.

Th. :

Principe de traitement

- Approche symptomatique/palliative : prévention des complications associées à la myélofibrose et à l'hématopoïèse extramédullaire (hépato-/splénomégalie).
- Approche curative : élimination du clone malin de cellule souche (traitement à haute dose et greffe de cellules souches ; au cours des essais clinique uniquement).

Approche symptomatique/palliative

- Pas d'indication de traitement chez les patients asymptomatiques.
- *Avec thrombocytose :* acide acétylsalicylique, hydroxyurée, anagrélide (▶ Chap. 7.3.3).
- *En cas d'anémie symptomatique :* transfusions sanguines. En cas de surcharge ferrique : desferrioxamine ou chélateurs ferriques par voie orale (au cours des essais cliniques). Les androgènes (danazol 600 mg/j p.o., métenolon 2–5 mg/kg/j) sont efficaces chez 40 % des patients. *PRUDENCE :* surveillance régulière de la fonction hépatique, contre-indiqué chez l'homme présentant un cancer de la prostate.
- *Avec une thrombopénie symptomatique :* transfusions de plaquettes.

Splénomégalie symptomatique/hypersplénisme

- *Chimiothérapie :* hydroxyurée, ou bien : chlorambucil, busulfan, ou thioguanine.

- *Irradiation splénique :* 0,1–0,2 Gy. *ATTENTION : une cytopénie grave peut survenir après une irradiation.*
- *Splénectomie :* en dernier ressort, en particulier dans des cas d'hypertension portale symptomatique (saignement de varices œsophagiennes, ascites, etc.). Autre traitement : SPTI (shunt portosystémique intraluminal transjugulaire), la rate est l'organe principal de l'hématopoïèse extramédullaire. Après une splénectomie, 25–50 % des patients développent une hépatomégalie avec hématopoïèse intrahépatique. Au cas où la splénectomie est impossible : en cas de bloc intrahépatique avec hypertension portale, envisager la mise en place d'une dérivation/d'une endoprothèse.

Approche curative (au cours des essais cliniques)

Traitement myéloablatif avec greffe de moelle osseuse ou de cellules souches chez les patients < 50 ans. L'objectif du traitement est d'éliminer le clone malin et de faire régresser la fibrose médullaire.

Traitement expérimental

L'interféron-α, les inhibiteurs du TNF-α, la thalidomide, le lénalidomide sont actuellement à l'étude au cours des essais cliniques.

Prn. :

Facteurs de risque (FR) péjoratifs indépendants :

- Anémie (Hb < 10 g/dl).
- Âge > 64 ans.
- Symptômes hypercataboliques (perte de poids, fatigue prononcée, sueurs nocturnes, température élevée).
- Leucopénie (< 4000/µl) ou leucocytose (> 30 000/µl).
- Blastes circulants > 1 %.
- Caryotype à haut risque (+8, 12p−).

Moyenne de survie selon les catégories de risques

Catégories de risques	Facteurs de risque (FR)	Moyenne de survie (années)
Risque faible	Pas de FR	≥ 10
Risque intermédiaire	1 FR	
Risque élevé	≥ 2 FR	< 3

Réf. :

1. Arana-Yi C, Quintas-Cardama A, Giles F et al. Advances in the therapy of chronic idiopathic myelofibrsis. Oncologist 2006;11:929–43
2. Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. Blood 2007;110:4030–6
3. Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. Br J Haematol 2005;128:585–92
4. Ciurea SO, Merchant D, Mahmud N et al. Pivotal contributions of megakaryocytes to the biology of idiopathic myelofibrosis. Blood 2007;110:986–993
5. Henessy BT, Thomas DA, Giles FJ et al. New approaches in the treatment of myelofibrosis. Cancer 2005;103:32–43
6. Papageorgiou SG, Castleton A, Bloor A et al. Allogeneic stem cell transplantation as treatment for myelofibrosis. Bone Marrow Transplant 2006;38:721–7
7. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood 2007;110:1092–7

Web. :

1.	http://www.myelofibrosis.net	Myelofibrosis Network
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000531.htm	PMF, Medline Plus
3.	http://www.emedicine.com/med/topic78.htm	E-medicine

7.4 Maladie de Hodgkin (lymphome de Hodgkin)

J. Heinz

Déf. : Maladie maligne du système lymphatique, histologiquement caractérisée par un petit nombre de cellules tumorales (« cellules de Hodgkin » et « cellules de Reed-Sternberg » multinucléées), et du tissu granulomateux (« lymphogranulomatose »).

CIM-10. : C81

Ép. : Incidence : 2–4 cas/100 000 habitants/an. Rapport homme/femme = 1,4/1. Deux pics d'âge : 20–30 ans (en particulier dans le type scléronodulaires) et > 60 ans.

Pg. : ***Étiologie***

Les causes exactes de la maladie de Hodgkin n'ont pas encore été établies. Les causes suivantes font l'objet de discussions :

- Infection par EBV (virus Epstein-Barr, le génome monoclonal de l'EBV est retrouvé dans les cellules de Hodgkin).
- Infection rétrovirale → dysfonctionnement de l'apoptose ?

AnaPath. : ***Sous types histologiques des lymphomes de Hodgkin : La REAL classification***

Lymphome de Hodgkin, sans d'autre spécification

Lymphome de Hodgkin classique

- Scléronodulaire de type 1 et de type 2 (MHSC), 60–80 % des cas.
- Forme à cellularité mixte (MHCM), 15–30 %.
- Forme à déplétion lymphocytaire (MHSL), < 1 %.
- Forme classique riche en lymphocytes (MHRL), 5 %.
- Lymphome avec les caractéristiques de la maladie de Hodgkin et lymphome à grandes cellules anaplasiques.

Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire (LHPL, paragranulome), 5 %.

- Paragranulome nodulaire.
- Paragranulome nodulaire et diffus.
- Paragranulome diffus.

Éventuelle transformation des sous types après un traitement ou une longue évolution de la maladie

Siège et propagation

- Siège initial : cervical > médiastinal > sous-diaphragmatique.
- Propagation : au début, propagation dans les organes lymphatiques ou invasion locale (manifestation extraganglionnaire), par la suite, propagation hématogène (foie, moelle osseuse).

Histologie

La population de cellules néoplasiques est constituée de cellules de Hodgkin et cellules de Reed-Sternberg qui sont principalement dérivées des cellules B du centre germinatif ganglionnaire. Caractéristiques :

- *Cellules de Hodgkin :* cellules blastiques mononucléées avec noyaux excentrés et nucléoles bien visibles, non pathognomoniques.

- *Cellules de Reed-Sternberg :* cellules géantes multinucléées avec plusieurs grands nucléoles éosinophiles, se développant à partir des cellules de Hodgkin, pathognomonique (confirmant le diagnostic).
- Histologie « colorée », granulomes.

Immunohistochimie

- Lymphome de Hodgkin classique : expression de CD3, CD15, CD20 +/−, CD30, LMP−1 (confirmation ou élimination d'une infection par CMV).
- LHPL : expression de CD3, CD20, CD21, Oct2, chaîne J des immunoglobulines, (négatif pour CD30 et 15).

Modifications génétiques moléculaires et immunologiques

- Anomalies chromosomiques dans 35–45 % des cas.
- Réarrangements des gènes récepteurs de l'immunoglobuline ou de la cellule T dans 10–20 % des cas.
- Translocation t(14;18) décelable dans certaines cellules de Hodgkin.
- Confirmation du génome monoclonal de l'EBV dans 30–50 % des cas.
- Diminution de l'immunité cellulaire (déficit des cellules T) : sensibilité accrue aux infections (infections virales, infections fongiques, tuberculose), diminution de la réponse aux vaccins, réaction tuberculinique négative.

Class. : **Stadification selon la classification d'Ann Arbor (1971, modifiée par le German Hodgkin's Disease Study Group GHSG)**

Stades	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I N) ou d'un seul territoire extraganglionnaire localisé (I E).
II	Atteinte ganglionnaire (II N) et/ou des sites extraganglionnaires (II E) localisés dans deux ou plusieurs aires d'un seul côté du diaphragme.
III	Atteinte ganglionnaire (III N) et/ou des sites extraganglionnaires (III E) des deux côtés du diaphragme.
IV	Atteinte disséminée d'un ou de plusieurs organe(s) extraganglionnaire(s) avec ou sans atteinte ganglionnaire.
A/B	
A	Sans symptômes généraux.
B	Avec symptômes généraux : fièvre > 38 °C, sueurs nocturnes abondantes (changement de vêtements de nuit), perte de poids de plus de 10 % au cours des derniers 6 mois.

Les tissus lymphatiques comprennent : les ganglions, la rate, le thymus, l'anneau lymphoïde nasopharyngé (anneau de Waldeyer)

Diagnostic de certitude et envahissement d'organe

Symbole	Caractérisation
SC/SP	*Certitude diagnostique*
SC	Stadification clinique (sans laparotomie) uniquement
SP	Stadification anatomo-pathologique après mesures diagnostiques invasives
Symbole de l'organe	*Schéma de l'envahissement d'organe*
D	Peau
E	Atteinte extraganglionnaire
H	Foie
L	Poumon

Diagnostic de certitude et envahissement d'organe *(suite)*

Symbole	Caractérisation
M	Moelle osseuse
N	Ganglions
O	Os
P	Plèvre
S	Rate

Atteinte extraganglionnaire

Atteinte localisée du tissu extraganglionnaire (soit due à une invasion directe provenant d'un ganglion atteint ou à une propagation lymphogène/hématogène). L'atteinte de deux ou plusieurs sites extraganglionnaires est compatible avec les stades II ou III. Le stade est indiqué par le symbole « E ».

Forme avec masse tumorale volumineuse

- Hypertrophie ganglionnaire massive ≥ 5 cm de diamètre ou présence d'une masse ganglionnaire mesurant ≥ 5 cm sur un axe.
- Tumeur médiastinale ≥ 5 cm de diamètre.
- Système de stadification selon Cotswold : la masse tumorale (bulk) est définie par une taille tumorale ≥ 10 cm.

Sy. :

Symptômes généraux

Le symbole « B » est ajouté aux stades I–IV si un ou plusieurs symptômes généraux sont présent(s) :

- Fièvre d'origine inconnue > 38 °C (caractéristique bien qu'une fièvre périodique soit rare : « fièvre de Pel-Ebstein »).
- Sueurs nocturnes sans autre explication (nécessitant un changement de vêtements de nuit).
- Perte inexpliquée de poids de plus de 10 % en 6 mois.

Adénopathie

Symptôme principal : hypertrophie ganglionnaire indolore (à la présentation chez 80–90 % des patients).

- Forme cutanéo-ganglionnaire (en particulier les ganglions de la région du cou, moins souvent les ganglions axillaires/inguinaux, 70 % des patients).
- Forme médiastinale (10 % des patients).
- Forme abdominale (5 % des patients).

Autres symptômes

- Hépatomégalie et/ou splénomégalie (20 % des patients).
- Altération de l'état général, fatigue, anorexie, prurit.
- Douleurs ganglionnaires « après ingestion d'alcool » : souvent mentionnées dans la littérature, mais, rarement observées.
- Dorsalgie causée par l'hypertrophie des ganglions rétropéritonéaux.
- Symptômes de compression des organes atteints (troubles neurologiques, atteinte pulmonaire → insuffisance respiratoire, atteinte urogénitale → troubles de la miction, etc.)

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents, y compris symptômes B.
- Examen clinique : état général, peau, muqueuses et anneau pharyngé/amygdales, adénopathie (taille du lymphome), hépatosplénomégalie, infections.

Examens de laboratoire

- Numération globulaire avec formule sanguine (frottis), lymphopénie (< 1000/µl), éosinophilie (dans 30 % des cas) ; en cas d'atteinte de la moelle osseuse, anémie, neutropénie, thrombopénie.

- Examens de laboratoire de routine y compris taux d'éléctrolytes, créatinine sérique, urée, paramètres des fonctions hépatique et rénale, protéines totales et électrophorèse, immunoglobulines
- VS ↑, acide urique, LDH (élevé avec l'augmentation du renouvellement cellulaire).
- Sérologie virale (CMV, EBV, VIH 1/2, hépatites B et C).

Histologie

NOTE : le diagnostic histologique est obligatoire. Si possible, éviter d'utiliser les ganglions inguinaux pour une biopsie/poser un diagnostic (nombreux artéfacts).

- Histologie ganglionnaire.
- Frottis et histologie de la moelle osseuse.

Imagerie

- Radiographie thoracique, échographie abdominale.
- Tomodensitométrie du cou/du thorax/de l'abdomen (si nécessaire : IRM du thorax et de l'abdomen).
- Scintigraphie du squelette et/ou de la moelle osseuse et/ou TEP.
- TEP (tomographie par émission de positons) : distinction entre tissus métaboliquement actifs et inactifs dans les lymphomes résiduels après un traitement.
- Imagerie additionnelle afin de vérifier les résultats douteux.

Tests diagnostiques supplémentaires : l'évaluation du risque de toxicité

- ECG, échocardiogramme (éventuellement : examens diagnostiques additionnels).
- Tests de la fonction pulmonaire y compris analyse des gaz du sang.
- Statut hormonal (TSH, LH, FSH, progestérone, anamnèse de la menstruation).

NOTE : un bilan d'extension rigoureux permet d'établir le traitement. Après un simple examen clinique et une radiographie thoracique, 90 % des patients sont classés en stade précoce (stade I ou II). Après un bilan d'extension rigoureux, comme décrit ci-dessus, plus de 50 % des patients sont classés en stades avancés (stades III–IV).

Dd. : ***Autres causes d'hypertrophie ganglionnaire***

- Lymphome non hodgkinien.
- Métastases de tumeurs solides (par ex., cancer du poumon, tumeurs gastro-intestinales, cancer de la tête et du cou).
- Infections (par ex., toxoplasmose, tuberculose, CMV, EBV, VIH).
- Sarcoïdose.
- Lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren.

Co. :

- Gêne respiratoire causée par de volumineuses tumeurs médiastinales, rares cas de syndrome de la VCS.
- Troubles neurologiques dans des cas d'atteinte du SNC (rare).
- Atteinte du squelette avec fractures pathologiques.

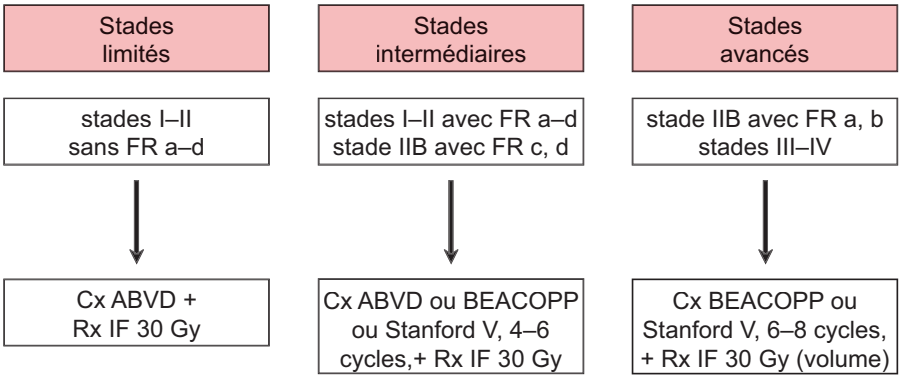
Th. : **Concept thérapeutique**

- Le lymphome de Hodgkin est sensible à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Avec les stratégies de traitement actuelles, le taux de guérison est de 60–80 % dans les stades avancés et atteint 90 % dans les stades localisés.
- L'amélioration des principes de traitement ne peut être réalisée que dans le cadre d'études randomisées. En conséquence, les patients présentant un lymphome de Hodgkin doivent toujours être traités dans le cadre d'essais cliniques.
- Le traitement standard consiste en une radiochimiothérapie combinée, adaptée au stade de la maladie, aux facteurs de risque et aux caractéristiques du patient. Même dans les stades précoces, la radiothérapie seule ne doit être utilisée que dans des cas bien précis. Les stades avancés

sont essentiellement traités de façon systémique (chimiothérapie), éventuellement suivie de radiothérapie.

- Facteurs de risque (*German Hodgkin's Disease Study Group, GHSG*) :
  a. Grosse tumeur médiastinale (≥ 1/3 du diamètre thoracique maximal) ;
  b. Atteinte extraganglionnaire ;
  c. VS ≥ 50 mm/h (en l'absence de symptômes B) ou ≥ 30 mm/h (en présence de symptômes B) ;
  d. Trois aires ganglionnaires atteintes ou plus.
- Après une radiochimiothérapie combinée agressive, des pathologies malignes secondaires et une toxicité tardive peuvent survenir. Les nouvelles approches thérapeutiques visent une efficacité améliorée (particulièrement dans les stades avancés) associée à une diminution de la toxicité aiguë et tardive.
- Avant une radiothérapie et/ou une chimiothérapie : la conservation du sperme et des ovocytes (▶ Chaps. 4.10.1, 4.10.2) doit être évoquée avec le patient et effectuée selon leur demande.

Principe de traitement du lymphome de Hodgkin



FR facteurs de risque : *a* grosse tumeur médiastinale, *b* atteinte extraganglionnaire, *c* VS élevée, *d* > 3 aires ganglionnaires atteintes. *Cx* chimiothérapie, *Rx* radiothérapie, *IF* territoire atteint

Principes de la radiothérapie

Le traitement est basé sur des techniques de champs larges, générés par des accélérateurs linéaires ou des rayons gamma au ^{60}Co (mégavolts). Approches :

- *« champ localisé, involved-field » :* irradiation des aires ganglionnaires atteintes ;
- *« champ étendu, extended field » :* irradiation des aires ganglionnaires atteintes ainsi que des aires anatomiques et fonctionnelles proches mais cliniquement non atteintes.

Principes de la chimiothérapie

- Les drogues efficaces comprennent : les corticoïdes, le cyclophosphamide, les anthracyclines (doxorubicine), la bléomycine, les vinca alcaloïdes (vincristine, vinblastine), l'étoposide et la procarbazine.
- Dans les protocoles de chimiothérapie à haute dose et dans le traitement des rechutes, le busulfan, les nitroso-urées (BCNU, CCNU), la cytosine, l'arabinoside et le melphalan sont aussi utilisés.
- En principe, le traitement du lymphome de Hodgkin consiste en une polychimiothérapie à visée curative. Protocoles thérapeutiques utilisés actuellement : ABVD (▶ Protocole 11.3.1), BEACOPP Dose Standard (▶ Protocole 11.3.2), BEACOPP intensifié (▶ Protocole 11.3.3), et Stanford V (▶ Protocole 11.3.4). De plus, une administration rapprochée (traitement à intervalle de 14 jours) basée sur le protocole BEACOPP est actuellement testée dans des essais cliniques.

Traitement des rechutes

En cas de rechute, les traitements utilisés en première ligne seront probablement inefficaces. Une rechute survenant dans un intervalle de 12 mois après un traitement de première intention est de mauvais pronostic.

Rechute après traitement de « stade limité »

En cas de maladie évolutive ou de rechute, une polychimiothérapie conventionnelle (par ex., par BEACOPP intensifié) ou une chimiothérapie à haute dose accompagnée d'une greffe autologue de cellules souches sont effectuées dans un but curatif. La radiothérapie seule peut être envisagée dans certains cas.

Rechute après traitement de « stade intermédiaire » ou de « stade avancé »

- Maladie évolutive ou rechute précoce (≤ 1 année après la réalisation du traitement) : chimiothérapie à haute dose avec greffe autologue de cellules souches. Rechute tardive : chimiothérapie à haute dose avec greffe autologue de cellules souches ; dans des cas sélectionnés, un traitement conventionnel selon le protocole de première ligne.
- Après un traitement de sauvetage, les aires ganglionnaires non encore irradiées doivent être traitées par radiothérapie (30 Gy).

Deuxième rechute ou rechute tardive

- Traitement dans le cadre d'essais cliniques ou par d'autres régimes chimiothérapeutiques (par ex., ICE, DHAP, EPOCH).
- Traitement expérimental : par ex., greffe allogénique de cellules souches avec conditionnement d'intensité réduite.

Greffe de cellules souches

Le rôle des greffes autologues ou allogéniques de cellules souches n'est toujours pas bien établi.

- Certains essais ont démontré que l'effet de la greffe autologue de cellules souches peut être efficace quel que soit le délai de rechute (également dans les rechutes tardives).
- Plusieurs études d'allogreffe ont montré une diminution significative des rechutes, indiquant un possible effet « greffe versus lymphome de Hodgkin ».
- De nouveaux principes de traitement (par ex., double greffe, utilisation d'anticorps spécifiques, administration de lymphocyte T cytotoxiques spécifiques de l'EBV) pourraient améliorer le résultat d'une greffe.

Protocoles de chimiothérapies

ABVD ▶ Protocole 11.3.1			*À répéter à jour 29*
Doxorubicine	25 mg/m²/j	i.v.	Jours 1+15
Bléomycine	10 mg/m²/j	i.v.	Jours 1+15
Vinblastine	6 mg/m²/j	i.v.	Jours 1+15
Dacarbazine/DTIC	375 mg/m²/j	i.v.	Jours 1+15

BEACOPP-II Intensifié ▶ Protocole 11.3.3			*A répéter à jour 22*
Bléomycine	10 mg/m²/j	i.v.	Jour 8
Étoposide	200 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–3
Doxorubicine	35 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
Cyclophosphamide	1250 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
Vincristine	1,4 mg/m²/j	i.v.	Jour 8, dose totale max. 2 mg/j
Procarbazine	100 mg/m²/j	p.o.	Jours 1–7
Prednisolone	40 mg/m²/j	p.o.	Jours 1–14

BEACOPP-II Intensifié ▶ Protocole 11.3.3			*Cycle suivant à jour 22*
Bléomycine	10 mg/m²/j	i.v.	Jour 8
Étoposide	200 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–3
Doxorubicine	35 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
Cyclophosphamide	1250 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
Vincristine	1,4 mg/m²/j	i.v.	Jour 8, dose totale max. 2 mg/j
			Jours 1–7
Procarbazine	100 mg/m²/j	p.o.	Jours 1–14
Prednisolone	40 mg/m²/j	p.o.	

ABVD ▶ Protocole 11.3.4			*Cycle suivant à jour 29*
Doxorubicine	25 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–10
Bléomycine	10 mg/m²/j	i.v.	Jour 2
Vinblastine	6 mg/m²/j	i.v.	Jours 4–7
Dacarbazine/DTIC	375 mg/m²/j	i.v.	Jours 4–7

Stanford V ▶ Protocole 11.3.5			*Cycle suivant à jour 29*
Méchloréthamine	6 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
Doxorubicine	25 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15
Vinblastine	6 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15
Étoposide phosphate	60 mg/m²/j	i.v.	Jours 15, 16
Vincristine absolue	1,4 mg/m²/j	i.v.	Jours 8, 22, dose totale max. 2 mg/j
Bléomycine	5 U/m²/j	i.v.	Jours 8, 22
Prednisone	40 mg/m²/j	p.o.	Semaines 1–10
Prednisone	10 mg/m²/j	p.o.	Semaines 11–12

Prn. :

Facteurs pronostiques

Les critères suivants sont associés à un mauvais pronostic :

- Grosse tumeur médiastinale, masse tumorale volumineuse (lymphomes ≥ 5 cm de diamètre) ;
- Trois aires ganglionnaires atteintes ou plus, ganglions inguinaux atteints ;
- Atteinte extraganglionnaire ;
- Atteinte de la moelle osseuse ;
- VS ≥ 50 mm/h (en l'absence de symptômes B) ou ≥ 30 mm/h (en présence de symptômes B), LDH ↑ (en particulier en rechute) ;
- Âge > 45 ans, symptômes B ;
- Indice de Karnofsky < 90 % (en particulier en rechute) ;
- Lymphome de Hodgkin de stade avancé (index pronostique) : albumine < 4 g/dl, Hb < 10,5 g/dl, homme, âge > 45 ans, stade IV, leucocytose > 15 000/µl, lymphopénie < 600/µl.

Survie à cinq ans

- Stades I et II (50 % des patients) : guérison dans > 90 % des cas.
- Stades III et IV : taux de guérison > 80 %.
- Un traitement de sauvetage adéquat pourrait guérir 20–50 % des patients en rechute.

Su. :

Une surveillance rapprochée est obligatoire. Intervalles : 1e année : visite de suivi à 3, 6, 12 mois après la fin du traitement ; 2e à 4e années : tous les 6 mois ; après 5 ans : une fois par an (examen clinique,

examens de laboratoire, radiographie thoracique, échographie abdominale). Les objectifs du suivi sont de diagnostiquer une rechute et d'évalualuer la toxicité liée au traitement.

Diagnostic d'une rechute

Le traitement d'une rechute peut être à visée curative. Plus tôt la rechute est diagnostiquée meilleure est le pronostic. Au cas où une rechute serait cliniquement suspectée, un bilan complet est nécessaire :

- Anamnèse (symptômes B).
- Examen clinique (adénopathie, hépatosplénomégalie).
- Examens de laboratoire (VS, LDH, numération formule sanguine, bilan des fonctions hépatique/rénale).
- Imagerie (radiographie thoracique, échographie, tomodensitométrie thoracique/abdominale, scintigraphie).
- Nouvelle histologie (biopsie de la moelle osseuse).

Toxicité liée au traitement

- Évaluation du niveau de la qualité de vie.
- Insuffisance cardiaque (FEVG ↓) après radiothérapie et anthracyclines.
- Péricardite/épanchement péricardique après irradiation du médiastin ;
- Pneumopathie radique/fibrose radique après radiothérapie (mantelet) et le traitement par bléomycine.
- Complications neurologiques après radiothérapie et traitement par vincristine.
- Insuffisances fonctionnelles gonadiques ou thyroïdienne (hypothyroïdie) après radiographie et/ou chimiothérapie.
- Sensibilité élevée aux infections.
- Détection précoce de pathologie maligne secondaire : dépendant du protocole thérapeutique utilisé, le risque de pathologie maligne secondaire peut augmenter (en particulier leucémie aiguë, cancer du poumon, cancer du sein, cancer gastrique, mélanome) ; après 10 ans, l'incidence de pathologie maligne secondaire peut atteindre > 10 % (avec radiochimiothérapie comprenant des moutardes azotées) → avec les protocoles thérapeutiques actuels : 1–2 %.

Réf. :

1. Bonadonna G, Viviani S, Bonafante V et al. Survival in Hodgkin's lymphoma. Eur J Cancer 2005;41:998–1006
2. Connors JM. State-of-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:6400–8
3. Diehl V, Fuchs M. Early, intermediate and advanced Hodgkin's lymphoma: modern treatment strategies. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 9):ix71–9
4. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved field radiation in early stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 2007;357:1916–27
5. Jost L, ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's disease: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 2):ii53–4
6. Lavoien JC, Connors JM, Phillips GL et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. Blood 2005; 106:1473–8
7. Peggs KS, Hunter A, Chopra R et al. Clinical evidence of graft-versus-Hodgkin's lymphoma effect after reduced-intensity allogenic transplantation. Lancet 2005;365:1934–41
8. Re D, Küppers R, Diehl V. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:6379–86
9. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. Lancet 2003;361:943–51

Web. :

1.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/hodgkinslymphoma/	NCI Cancer Topics
2.	http://www.emedicine.com/MED/topic1022.htm	E-medicine
3.	http://www.lymphomainfo.net/hodgkins/	Lymphoma Information Network
4.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000580.htm	Medline Plus
5.	http://www.cancerbackup.org.uk/Cancertype/LymphomaHodgkins	Cancer BACKUP

7.5 Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

J. Finke

Déf. : Pathologie maligne lymphoprolifératives provenant des lignées de cellules B (LNH-B) ou de cellules T (LNH-T). Dépendant de l'évolution clinique, il est possible de distinguer les lymphomes de haute malignité (agressifs) ou de faible malignité.

CIM-10. : C82–C88, C91.1

Ép. : Incidence 10–12 cas/100 000 habitants/an. Rapport haute malignité/faible malignité = 7/3. Rapport homme/femme = 2/1. La distribution par âge et par sexe ainsi que l'incidence et le taux de mortalité varient en fonction de la pathologie en cause (▶ Chaps. 7.5.1–7.5.11).

Pg. :

Facteurs étiologiques

- Rayonnements ionisants, agents mutagènes.
- Association avec les infections virales/bactériennes.
  - Virus Epstein-Barr (EBV) : lymphome de Burkitt endémique en Afrique et en Asie, lymphomes de haute malignité après immunosuppression, greffe et dans l'infection par VIH (en particulier les lymphomes cérébraux) ; maladie de Hodgkin.
  - HHV8 : lymphomes associés à un épanchement des séreuses.
  - HTLV-1 : leucémie lymphoblastique à cellules T, au sud du Japon, en Roumanie.
  - *Helicobacter pylori :* lymphomes de type MALT (▶ Chap. 7.5.9).
- Syndromes de déficit immunitaire.
  - Héréditaires : ataxie-télangiectasie, syndrome de SCID (« syndrome de déficit immunitaire sévère »), « syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X ».
  - Acquis : greffe d'organe et de moelle osseuse, sida, syndrome de Sjögren.

Aspects génétiques moléculaires

Les anomalies génétiques moléculaires sont identifiées chez la majorité des patients présentant des lymphomes non hodgkiniens. Les anomalies particulières sont présentées avec leur pathologie correspondante (▶ Chaps. 7.5.1–7.5.11).

AnaPath. : Expansion clonale aux différents stades de la différentiation lymphoïde. Plus une cellule lymphoïde est transformée tôt dans son développement, moins elle aura un phénotype différencié, et plus elle aura un potentiel de prolifération important. Toutes les cellules d'une néoplasie lymphoïde sont caractérisées par des réarrangements identiques du locus de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (lymphomes à cellule B) ou du récepteur des cellules T (lymphomes à cellule T).

Processus physiopathologique

- Expansion clonale des cellules lymphoïdes.
  → Adénopathie, augmentation du renouvellement cellulaire, libération de cytokines.
  → Symptômes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids).
- Infiltration d'organe → dysfonctionnement et symptômes cliniques, par ex. :
  - Infiltration de la moelle osseuse → anémie, thrombopénie, neutropénie.
  - Infiltration splénique → splénomégalie.
  - Infiltration cutanée (en particulier LNH-T).
  - Infiltrations hépatique/rénale → hépatomégalie, atteintes hépatique/rénale.
- Avec expansion des cellules lymphocytaires B différenciées : synthèse des immunoglobulines → gammopathie monoclonale.

Class. : La classification de l'OMS (Organisation mondiale de la santé, 2001) représente le standard international pour la classification des lymphomes et a remplacé les approches précédentes (par ex., formules de KIEL, REAL). La classification est basée sur des critères cliniques, morphologiques, immunologiques et de génétique moléculaire, mais ne différencie pas les LNH de faible malignité des LNH de haute malignité.

L'objectif le plus important de la classification de l'OMS est de permettre la distinction entre les différents lymphomes afin d'établir des traitements standardisés. Tandis que le traitement des lymphomes à cellules B suit largement des standards internationaux, le traitement optimal des différents sous types de LNH-T n'est toujours pas établi.

LNH à cellules B (classification de l'OMS, 2001)

Entité du lymphome	▶ Chapitre
Lymphome à précurseurs de cellules B	
• Leucémie lymphoblastique à précurseurs de cellules B (LAL-B)	7.1.1
• Lymphome lymphoblastique à précurseurs de cellules B	7.5.1
Lymphome à cellules B matures	
• Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	7.5.2
• Lymphome lymphocytaire à petites cellules	
• Leucémie prolymphocytaire à cellules B (LPL)	7.5.3
• Lymphome lymphoplasmocytaire	
• Lymphome folliculaire (LF, grade I/II/III)	7.5.5
• Lymphone de la zone marginale (extraganglionnaire/MALT, ganglionnaire, splénique)	7.5.9
• Leucémie à tricholeucocyte	7.5.4
• Myélome	7.5.10
• Plasmocytome (osseux, extramédullaire)	7.5.10
• Lymphome à cellule du manteau (LMC)	7.5.6
• Lymphome à grandes cellules B diffus (LGCBD)	7.5.1
• Lymphome à grandes cellules B médiastinal (thymique)	7.5.1
• Lymphome à grandes cellules B intravasculaire	7.5.1
• Lymphome avec épanchement des séreuses	7.5.1
• Lymphome de Burkitt, leucémie de Burkitt	7.5.1
Prolifération des cellules B de nature prolifératives variable	
• Granulomatose lymphomatoïde	
• Trouble lymphoprolifératif postgreffe	

LNH à cellules T-/NK (classification de l'OMS, 2001)

Entité du lymphome	▶ Chapitre
Lymphomes à précurseurs de cellules T	
• Leucémie lymphoblastique à précurseurs de cellules T	7.1.1
• Lymphome lymphoblastique à précurseurs de cellules T	7.5.1
• Lymphome à cellules NK	
Lymphome à cellules T et NK matures	
• Leucémie prolymphocytaire T (LPL-T)	7.5.3
• Leucémie de type LGL (large granular lymphocyte T)	
• Lymphome à cellules NK agressives (leucémie)	
• Leucémie/lymphome à cellules T adultes	7.5.1
• Lymphome extraganglionnaire à cellules NK/T (type nasal)	7.5.1

LNH à cellules T-/NK (classification de l'OMS, 2001) *(suite)*

Entité du lymphome	▶ Chapitre
• Lymphome entéropathique à cellules T	7.5.1
• Lymphome hépatosplénique à cellules T	7.5.1
• Lymphome sous-cutané à cellules T (type panniculite)	7.5.1
• Mycose fongoïdes/syndrome de Sézary	7.5.7
• Lymphome anaplasique primitif cutané à grandes cellules	7.5.1
• Lymphome périphérique à cellules T, sans autre spécification	7.5.1
• Lymphome angio-immunoblastique à cellules T	7.5.1
• Lymphome anaplasique à grandes cellules	7.5.1
Prolifération de cellules T de malignité incertaine	
• Papulose lymphomatoïde	

Stadification de la LNH (Classification d'Ann Arbor 1971)

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou présence d'un seul site extraganglionnaire localisé (I E)
II	Atteinte ganglionnaire (II) et/ou sites extraganglionnaires (II E) localisés dans deux ou plusieurs aires du même côté du diaphragme
II_1	Atteinte de deux aires ganglionnaires (II_1) voisines ou d'une aire ganglionnaire avec une association localisée à un organe voisin (II_{1E}) ou deux organes extraganglionnaires voisins (II_{1E})
II_2	Atteinte de deux aires ganglionnaires non voisines ou > 2 aires ganglionnaires voisines (II_2) ou d'un organe extraganglionnaire avec atteinte ganglionnaire s'étendant au-delà de l'aire ganglionnaire (II_{2E}) ou atteinte de deux organes extraganglionnaires (II_{2E}) non voisins
III	Atteinte ganglionnaire (III) et/ou sites extraganglionnaires (III E) localisés des deux côtés du diaphragme, avec atteinte splénique possible (III_S ou III_{SE})
IV	Atteinte diffuse ou disséminée d'un ou de plusieurs organe(s) extraganglionnaire(s) avec ou sans atteinte ganglionnaire.
A	Sans symptômes généraux
B	Avec symptômes généraux : fièvre > 38 °C, sueurs nocturnes abondantes (changement de vêtements de nuit), perte de poids ≥ 10 % au cours des derniers 6 mois.

Sy. : *Symptômes des formes courantes de lymphomes ▶ Chaps. 7.5.1–7.5.11.*

Symptômes principaux

- Adénopathie.
- Splénomégalie, hépatomégalie.
- Symptômes généraux : fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, anorexie.
- Fatigue, performance réduite, pâleur → accompagnatrice d'anémie.
- Sensibilité aux infections → avec neutropénie, syndrome de déficit immunitaire, déficit immunitaire.
- Tendance au saignement, pétéchies → avec thrombopénie.
- Symptômes cutanés (érythème, infiltrats en plaques), prurit.
- Signes d'infiltration d'organe.

Dd. : ***Diagnostic différentiel d'une adénopathie***

Infections
- Streptocoque, staphylocoque.
- Toxoplasmose.
- Maladie des griffes du chat *(Bartonella henselae)*.
- Tuberculose, mycobactériose atypique.
- EBV (mononucléose infectieuse).
- VIH.

Maladies auto-immunes
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Lupus érythémateux disséminé.
- Syndrome de Sjögren.

Réactions médicamenteuses
- Anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine).
- Antibiotiques (pénicillines, érythromycine).
- Acide acétylsalicylique, allopurinol.

Autres maladies non associées à un cancer
- Sarcoïdose.
- Amylose.
- Implants siliconés.
- Réactions liées aux vaccins.
- Troubles métaboliques (maladie de Gaucher).

Maladies lymphoprolifératives
- Maladies lymphoprolifératives bénignes (maladie de Kikuchi, maladie de Rosai-Dorfman).
- Maladies lymphoprolifératives polyclonales (maladie de Castelman).
- Maladies lymphoprolifératives monoclonales (granulomatose lymphomatoïde, papulose lymphomatoïde).

Cancer
- Lymphomes (lymphome de Hodgkin, LNH), leucémie.
- Métastases des tumeurs solides.

Dg. : ***Principes de base du diagnostic des lymphomes (▶ Chaps. 7.5.1–7.5.11).***
- Antécédents comprenant les symptômes B, le prurit, la cinétique de l'évolution du lymphome.
- Examen clinique comprenant statut ganglionnaire et de la rate.
- Examens de laboratoire comprenant numération globulaire avec formule sanguine (forme leucémique ?) LDH ↑, VS ↑, électrophorèse, immunologie (gammopathie monoclonale ?).
- Histologie ganglionnaire, de la moelle osseuse ou des organes atteints, la biopsie de la moelle osseuse doit être pratiquée bilatéralement (meilleure sensibilité).
- *NOTE : Pas de traitement avant l'obtention des résultats de l'analyse histologique. Au cas ou les résultats ne sont pas concluants, les échantillons doivent être expédiés à unanatomopathologiste de référence.*
- Immunohistochimie.
- Imagerie diagnostique du lymphome et des métastases c'est-à-dire radiographie, échographie abdominale, tomodensitométrie thoracique/abdominale, autres procédures (par ex., IRM, scintigraphie, si nécessaire).

Th. : ***Traitement des formes courantes de lymphomes ▶ Chaps. 7.5.1–7.5.11.***

Les principes de base du traitement des lymphomes

La prise de décision pour un traitement doit tenir compte de l'âge du patient, de son état général ainsi que des analyses histologiques et du stade du lymphome. Les points ayant une importance particulière sont :

1. *La distinction entre traitement à visée curative et palliative :*

- Traitement à visée curative (toujours en cas de LNH de haute malignité, parfois en cas de lymphomes de faible malignité) : traitement agressif dès la confirmation du diagnostic.
- Option palliative (particulièrement en cas de LNH de faible malignité) : traitement conservateur dirigé contre les symptômes afin de prolonger la survie du patient et d'améliorer sa qualité de vie.

2. *La distinction entre les stades localisés et généralisés de la maladie :*

- Stades localisés (Ann Arbor I–II) : → irradiation des lymphomes de faible malignité ; dans le cas de LNH de haute malignité : à visée curative, chimiothérapie systémique agressive ; dans des cas particuliers, irradiation complémentaire.
- Stades avancés (Ann Arbor III–IV) : traitement systémique.

3. *Si possible, les patients doivent toujours être traités dans le cadre d'essais cliniques visant à améliorer les résultats cliniques.*

Réf. :

1. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. CA Cancer J Clin 2005;55:368–76
2. Cheson BD, Pflster B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:579–86
3. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2003;362:139–46
4. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Oncogene 2004;23:6524–34
5. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. (eds) Pathology and Genetics of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO classification of tumors, IARC Press, Lyon, 2001
7. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RAJ. Imaging in staging of malignant lymphoma. Blood 2008;111:504–16
8. Pals ST, De Gorter DJJ, Spaargaren M. Lymphoma dissemination: the other face of lymphocyte homing. Blood 2007;110:3102–11.
9. Rizvi MA, Evens, AM, Tallman MS et al. T-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2006; 107:1255–64

Web. :

1.	http://www.lymphomainfo.net/	Lymphoma Information Network
2.	http://www.lls.org	Leukemia Lymphoma Society
3.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/non-hodgkins-lymphoma	NCI Cancer Topics
4.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/lymphoma.html	MedlinePlus
5.	http://www.cancerbackup.org.uk/Cancertype/Lymphomanon-Hodgkins	Cancer BACKUP
6.	http://www.emedicine.com/med/topic1363.htm	E-medicine
7.	http://www.lymphoma.org	Lymphoma Res Foundation

7.5.1 Lymphome non hodgkinien de haute malignité

J. Finke

Déf. : Néoplasie du tissu lymphoïde provenant du système des cellules B (LNH-B) ou de la lignée de cellules T (LNH-T). Les LNH de haute malignité sont caractérisés par :
- Une évolution rapide, généralement mortelle en cas d'absence de traitement.
- Des options de traitements potentiellement curatives même dans les stades avancés.

CIM-10. : C82–C85

Ép. : Incidence : 3–5 cas/100 000 habitants/an en augmentation. 3 % de toutes les maladies malignes. Rapport homme/femme = 2/1. Pic d'âge entre 40 et 80 ans.

Pg. :

Facteurs étiologiques
- Rayonnements ionisants, agents mutagènes (cytostatiques, pesticides, fongicides).
- Infections : virus (EBV, HTLV-1 ▶ Chap. 7.5), *Helicobacter pylori* (▶ Chap. 7.5.9).
- Syndromes d'immunodéficience (▶ Chap. 7.5).

Modifications génétiques moléculaires : translocations

Type de lymphome	Translocation	Gènes atteints
À cellules B		
Lymphome de Burkitt	t(8;14), t(8;22), t(2;8)	myc, IgH
Lymphome diffus à grandes cellules	t(3;14), t(3; divers)	bcl–6, IgH, autre
À cellules T		
Lymphome anaplasique à grandes cellules	t(2;5)	npm–alk

AnaPath. : Expansion clonale dans les phases précoces de la différentiation lymphoïde → phénotype indifférencié, prolifération agressive.

Siège
- Essentiellement ganglionnaire, dans certains cas avec atteinte extraganglionnaire : 80 %.
- Essentiellement extraganglionnaire : 20 %.

Stade de la maladie au moment du diagnostic
- Localisé (stade I–II) : 20 %.
- Avancé (stade III–IV) : 80 %.

Class. : ***Classification :***
Selon la classification de l'OMS (▶ Chap. 7.5). La classification exacte est basée sur les analyses histologiques, immunohistochimiques, cytologiques et diagnostics moléculaires.

Il est important de faire la distinction entre lymphome lymphoblastique de type Burkitt, non Burkitt et autres LNH de haut grade pour choisir le traitement le plus adapté.

LNH à cellules B de haute malignité : les différentes maladies selon la classification de l'OMS (▶ Chap. 7.5)

Lymphome à cellules B immatures

- Leucémie lymphoblastique à cellules B (LAL-B).
- Lymphome lymphoblastique à cellules B.

Lymphome à cellules B matures

- Lymphome folliculaire (LF, grade II/III).
- Lymphome à cellules du manteau (LMC).
- Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), centroblastique (cb), immunoblastique (ib), anaplasique (lc) à grandes cellules.
- Lymphome à grandes cellules B médiastinal (thymique).
- Lymphome à grandes cellules B intravasculaire.
- Lymphome avec épanchement des séreuses.
- Lymphome de Burkitt, leucémie de Burkitt.

LNH à cellules T de haute malignité selon la classification de l'OMS (▶ Chap. 7.5)

Lymphomes à cellules T immatures	
• Leucémie lymphoblastique à cellules T	7.1.1
• Lymphome lymphoblastique à cellules T	7.5.1
Lymphome à cellules T et NK matures	
• Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte.	
• Lymphome extraganglionnaire à cellules NK/T (type nasal).	
• Lymphome de type entéropathique à cellules T.	
• Lymphome de type hépatosplénique à cellules T.	
• Lymphome sous-cutané à cellules T (type panniculite).	
• Lymphome périphérique à cellules T, sans autre spécification.	
• Lymphome angioimmunoblastique à cellules T.	7.5.1
• Lymphome anaplasique à grandes cellules.	7.5.1

Stades d'après le système d'Ann Arbor (▶ Chap. 7.5)

- Les tissus lymphoïdes comprennent : les ganglions, la rate, le thymus, l'anneau de Waldeyer.
- Atteinte extraganglionnaire (E) : définie comme une atteinte circonscrite du tissu extraganglionnaire (soit par invasion directe d'un ganglion atteint ou par proximité anatomique).
- Tumeur volumineuse : définie comme un lymphome mesurant ≥ 7,5 cm.

Sy. : ***Symptômes d'évolution rapide***

- Hypertrophie ganglionnaire se développant rapidement.
- Splénomégalie.
- Symptômes généraux : fatigue, performance réduite, pâleur, sensibilité aux infections.
- Symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids).
- Dyspnée (due à une anémie, une infiltration pulmonaire, un épanchement pleural, etc.).
- Symptômes abdominaux dus à une adénopathie compressive (iléus, rétention urinaire).
- Eventuelle infiltration cutanée.
- Symptômes neurologiques → avec atteinte du SNC/LCR.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents comprenant les symptômes B, l'état général.
- Se renseigner sur les membres de la famille afin de déterminer les possibilités d'une greffe allogénique apparentée compatible.
- Examen clinique : examen ganglionnaire, cavité buccale, rate/foie, ictère, œdèmes, signes hémorragiques, signes d'infections.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine comprenant une numération globulaire avec formule sanguine, LDH ↑, VS, électrolytes, Ca^{2+}, urée, créatinine sérique, fonction hépatique, électrophorèse (gammopathie ?), hémostase ; fibrinogène.
- Analyse quantitative des immunoglobulines, immunoélectrophorèse.
- Sérologie : VIH, VHA, VHB, VHC, EBV, CMV, HSV, VZV, aussi possible HTLV1, toxoplasmose.

Histologie

- Histologie ganglionnaire.
- Cytologie, immunohistochimie et histologie de la moelle osseuse.
- En cas d'atteinte des sinus, des orbites, des os, de la moelle osseuse ou des testicules ou chez les patients présentant une leucémie lymphoblastique ou de Burkitt : ponction lombaire diagnostique (*ATTENTION :* avec administration prophylactique de méthotrexate 15 mg par voie intrathécale).
- Si atteinte de l'anneau de Waldeyer : gastroscopie.

Imagerie

- Radiographie thoracique (clichés antéro-postérieur et latéral), échographie abdominale, ECG, tomodensitométrie du thorax/de l'abdomen/du pelvis.
- Facultatif : tomodensitométrie de la moelle osseuse, tomodensitométrie osseuse, TEP/IRM avant/après traitement dans le cas d'une tumeur volumineuse.

Surveillance de la toxicité, en particulier avant et après un traitement à haute dose

- Épreuves fonctionnelles respiratoires (avec capacité de diffusion du CO) avant une administration de bléomycine, un traitement à haute dose et une greffe allogénique/autogreffe.
- Échocardiographie (détermination de la fraction d'éjection).
- Évaluation de l'état dentaire.

Dd. :

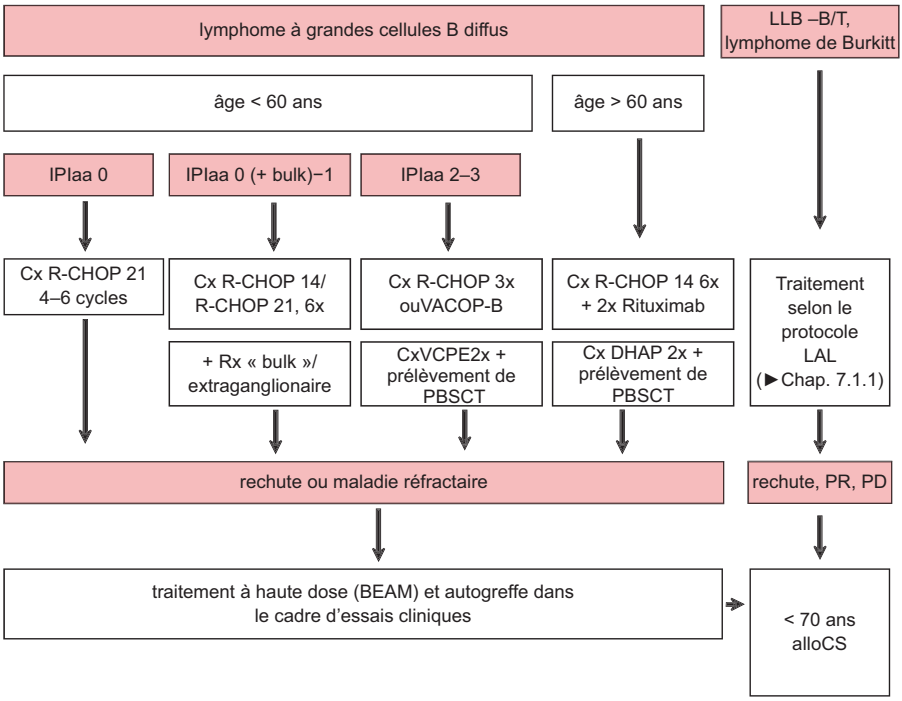
- Stades limités : toxoplasmose, infection par EBV, *Bartonella henselae* (maladie des griffes du chat).
- Stades avancés : leucémie aiguë.
- Maladie de Hodgkin.

Th. :

Principe de traitement

1. Les lymphomes de haute malignité sont toujours traités avec une visée curative.
2. À cause de leur dissémination précoce, les LNH de haute malignité doivent être considérés comme des maladies systémiques, même les stades I/IE et II/IIE. La chimiothérapie, parfois associée à une radiothérapie, est toujours indiquée.
3. Le traitement standard comprend une chimiothérapie systémique combinée avec une chimiothérapie intrathécale (dans le cas d'atteinte du SNC) et une radiothérapie ultérieure (« du champ atteint », 30–40 Gy, en cas de tumeur volumineuse ou de lymphome résiduel). Le choix du traitement est dirigé par des paramètres pronostiques (« Index Pronostique International » IPI, « Index Pronostique International ajusté à l'âge » IPIaa).
4. L'administration de la chimiothérapie dans les temps requis (pas de retard ou de réductions de la dose) par le protocole est essentielle, particulièrement pour les anthracyclines et les agents alkylants. Une réduction de la dose peut compromettre les résultats du traitement.
5. En cas de LNH de haute malignité et particulièrement avec le lymphome de Burkitt : risque de syndrome de lyse tumorale (► Chap. 9.6). À la mise en route du traitement → traitement de préphase (► Chap. 7.1.1), hydratation, alcalinisation, allopurinol, rasburicase si nécessaire.
6. En cas d'atteinte gastro-intestinale : risque de perforation à la mise en route du traitement.

Traitement des lymphomes non hodgkiniens de haute malignité



LLB lymphome lymphoblastique, *IPPaa* Index Pronostique International ajusté à l'âge (voir ci-dessous), *Cx* chimiothérapie, *Rx* radiothérapie, *PBSCT* greffe de cellules souches de sang périphérique, *alloCS* greffe allogénique de cellules souches, *RP* rémission partielle, *MP* maladie progressive

Traitements

Traitements standard

- Le traitement standard comprend la chimiothérapie selon le protocole CHOP → survie à long terme chez 40–65 % des patients.
- Une augmentation du taux de survie des patients atteints de lymphome à cellules B a été démontrée pour la chimiothérapie à dose densifiée (« CHOP 14 + G-CSF ») et par combinaison de CHOP avec rituximab (« R-CHOP », en particulier chez les patients présentant un faible risque).
- Les patients avec une maladie limitée (stade I–II) doivent aussi recevoir une chimiothérapie de première intention. La radiothérapie locale peut être envisagée dans des cas particuliers.

Recommandations pour une chimiothérapie

- Les réductions de dose doivent être évitées. Si numération plaquettaire < 100 000/µl et numération leucocytaire < 2500/µl le jour prévu pour le traitement par anthracyclines ou par agents alkylants : retarder le traitement et utiliser le G-CSF. Pas de retard ni de réduction de la dose avec la vincristine ou la bléomycine (protocole VACOP-B).
- Atteinte de la fonction pulmonaire (DLCO < 65 %, facteur de Krogh < 65 %) : methotréxate 50 mg absolue par voie i.v. à la place de la bléomycine.
- En cas d'atteinte des sinus, des orbites, des os, de la moelle osseuse ou des testicules ou chez les patients présentant un stade leucémique : traitement prophylactique du SNC par méthotrexate

15 mg dose totale i. t. et dexaméthasone i.t. 4 mg dose totale au moment du diagnostic et après 2, 6 et 10 semaines (6 doses au total).
- Les patients présentant une atteinte primitive du LCR ou du SNC reçoivent un traitement deux fois toutes les semaines par une association de dexaméthasone 4 mg, de méthotrexate 15 mg et de cytosine arabinose (AracC) 40 mg jusqu'à la normalisation du LCR. Une atteinte primitive du LCR n'assombrit pas le pronostic après une greffe autologue, à condition qu'une rémission complète (normalisation du LCR) soit obtenue avant la greffe. Une atteinte du LCR avant un traitement de conditionnement plannifié justifie un report de la greffe.

Traitement des rechutes
- Les patients présentant une rechute chimiosensible d'un lymphome de haute malignité sans comorbidité doivent toujours être traités par chimiothérapie à haute dose et par greffe autologue. Ce traitement améliore la survie à long terme jusqu'à 50 % comparée à 10 % avec la chimiothérapie de sauvetage conventionnelle.
- Chez les jeunes patients et en cas de donneur apparenté disponible, une greffe allogénique peut être envisagée. Chez les patients en rechute réfractaire, une greffe autologue a probablement un intérêt limité.
- Les patients non éligibles pour une greffe autologue (personnes âgées, performance réduite due aux comorbidités) doivent être traités selon les protocoles de sauvetage conventionnels (COP-BLAM, IMVP-16, CEPP-B, DHAP, ESHAP, COP, bendamustine, prednisolone, rituximab à haute dose, etc.).

Traitement adapté aux facteurs de risque
- Des « facteurs de risques » spécifiques modifient à long terme le devenir des patients présentant un LNH de haute malignité.
- Selon « l'Index Pronostique International » (IPI), les stades III–IV selon Ann Arbor ; le taux de LDH augmenté et un indice de Karnofsky < 70 % sont de mauvais pronostic chez les patients ayant jusqu'à 60 ans.
- Les résultats cliniques ont démontré, chez les patients présentant 2–3 facteurs de risque selon l'Index Pronostique International ajusté à l'âge, qu'un traitement à haute dose accompagné d'une greffe autologue en première rémission après une chimiothérapie d'induction peut conférer un avantage de survie en comparaison avec la poursuite d'un traitement standard.

Lymphome médiastinal
- Les patients présentant un lymphome primitif médiastinal à cellules B peuvent bénéficier d'une approche plus agressive. Les patients avec un lymphome médiastinal résiduel, à la fin d'une chimiothérapie, présentent un risque élevé de rechute.
- Les patients recevant une chimiothérapie à haute dose accompagnée d'une greffe autologue à un stade précoce et présentant une réponse tumorale après un traitement de consolidation ont un meilleur pronostic amélioré.

Chimiothérapie agressive du lymphome à cellules T de haute malignité
Des analyses rétrospectives ont démontré que les sous types de LNH suivants sont de mauvais pronostic :
- Lymphome périphérique à cellules T.
- Lymphome angioimmunoblastique à cellules T (LAID).
- Lymphome intestinal à cellules T.
- Lymphome γ/δ hépatosplénique.
- LNH-T sous-cutané de type panniculite.
- Lymphome anaplasique à grandes cellules.

Chez ces patients, une chimiothérapie agressive (possiblement avec une greffe) peut améliorer le pronostic.

Protocoles thérapeutiques

« VACOP-B » ▶ Protocole 11.4.1			*Traitement hebdomadaire, 12 semaines*
Doxorubicine	50 mg/m²/j	i.v.	Jour 1 semaines 1, 3, 5, 7, 9, 11
Cyclophosphamide	350 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, semaines 1, 5, 9
Vincristine	1,2 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12, 2 mg max.
Bléomycine	10 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12
Étoposide, VP-16	50 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, semaines 3, 7, 11
Étoposide, VP-16	100 mg/m²/j	p.o.	Jours 2+3, semaines 3, 7, 11
Prednisolone	75–100 mg absolue	p.o.	Jours 1–7, semaine 1, jours 1, 3, 5, 7, semaines 2–12
En cas de risque élevé d'atteinte du SNC : traitement intrathécal : cytosine arabinoside 40 mg i.t., dexaméthasone 4 mg i.t., méthotrexate 15 mg i.t. jour 1, semaines 2, 6 et 10.			

« R-CHOP » ▶ Protocole 11.4.3			*Début cycle suivant jour 14*
Rituximab	375 mg/m²/j	i.v.	Jour 0 ; 24–4 h avant le CHOP
Cyclophosphamide	750 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
Doxorubicine	50 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
Vincristine	1,4 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, 2 mg absolue max.
Prednisolone	100 mg absolue	p.o.	Jours 1–5

« CHOP14+G-CSF » ▶ Protocole 11.4.4			*Début cycle suivant jour 14*
Cyclophosphamide	750 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
Doxorubicine	50 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
Vincristine	1,4 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, 2 mg absolue max.
Prednisolone	100 mg absolue	p.o.	Jours 1–5
G-CSF	5 µg/kg/j	s.c.	À partir du jour 5

« DHAP » ▶ Protocole 11.4.6			*Début cycle suivant jour 22 ou 29*
Cisplatine	100 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
Cytosine arabinoside	2 × 2 g/m²/j	i.v.	Jour 2, sur 3 h, toutes les 12 h
Dexaméthasone	40 mg absolue	i.v.	Jour 1–4, peut être administré oralement
± Rituximab	375 mg/m²/j	i.v.	Jour 0, 24–4 h avant le DHAP

Prn. : ***Facteurs de risque selon « l'Index Pronostic International » (IPI)***

- Âge > 60 ans.
- *Performans status* ECOG 2–4 ou index de Karnofsky ≤ 70 %.
- Stades III–IV selon Ann Arbor.
- Taux de LDH élevé.
- Atteinte extraganglionnaire dans deux aires ou plus.

Index pronostic International ajusté à l'âge des patients < 60 ans

- Index de Karnofsky ≤ 70 %.
- Stades III–IV selon Ann Arbor.
- Taux de LDH élevé.

Pronostic des patients avec un LNH de haute malignité selon l'Index Pronostique International

Groupe de risque	Nombre de facteurs de risque	RC[a] (%)	Survie à cinq ans[b] (%)	
			Sans rechute	Globale
Faible	0–1	87	61	73
Intermédiaire-faible	2	67	34	51
Intermédiaire-élevé	3	55	27	43
Élevé	4–5	44	18	26

[a] Taux de rémission complète
[b] Basée sur la population totale

Parmi le groupe de lymphomes de « haute malignité », les patients avec un lymphome immunoblastique et un lymphome périphérique à cellule T ont le pronostic le plus mauvais.

Su. : Durant la première et la deuxième années après le traitement, examens de suivi tous les 3 mois ; pendant la 3e année : tous les 6 mois ; puis annuellement.

Réf. :

1. Abramson JS, Shipp MA. Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. Blood 2005;106:1164–74
2. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2007;110:29–36
3. Coiffier B, Lepage E, Brière J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346:235–42
4. ESMO Guidelines Task Force. Relapsed large B-cell non-Hodgkin' lymphoma. ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl.2):ii55–6
5. ESMO Guidelines Task Force. Newly diagnosed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl.2):ii57–8
6. Ferry JA. Burkitt's lymphoma. Oncologist 2006;11:375–83
7. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. N Engl J Med 2004;350:1287–95
8. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood 2004;104:626–33
9. Seropian S, Bahceci E, Cooper DL. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for high-risk non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transpl 2003;32:763–9

Web. :

1. http://www.lymphomainfo.net/nhl/aggressive.html — Lymphoma Info Network
2. http://www.emedicine.com/med/HEMATOLOGY.htm — E-medicine
3. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/non-hodgkins-lymphoma — NCI, Cancer Topics
4. http://www.lymphomation.org — Lymphoma Info Portal

7.5.2 Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

J. Burger, J. Finke

Déf. : Lymphome leucémisé de faible malignité avec prolifération clonale et accumulation de lymphocytes B (LLC-B, < 95 % des cas) ou T (LLC-T, < 5 % des cas) morphologiquement matures mais immuno-incompétents.

CIM-10. : C91.10

Ep. : Incidence : 2–3 cas pour 100 000 habitants/an. 30 % des leucémies surviennent dans les pays occidentaux et 5 % en Asie. Moyenne d'âge de 55 ans au moment du diagnostic. Seuls 10 % des patients sont âgés de moins de 50 ans. Rapport homme/femme = 1,7/1.

Pg. :

Facteurs de risque : inconnus

- Risque plus élevé (2–7 fois) pour les personnes apparentées au patient atteint de LLC ou d'une autre maladie lymphoproliférative ou auto-immune → possible prédisposition génétique.
- Anomalies du caryotype rencontrées chez près de 82 % des patients, en particulier les délétions del 13q (55 %) et del 11q (18 %), trisomie 12 (15 %), del 17p et del 6q. Les anomalies chromosomiques sont d'importants facteurs pronostiques pour adapter la stratégie thérapeutique, en particulier chez le jeune patient atteint à un stade précoce (Rai stade 0–II de la maladie).

Pathogenèse

L'accumulation de lymphocytes chez le patient atteint de LLC n'est pas causée par l'accélération de la division cellulaire mais par une apoptose anormale. Plus de 90 % des patients atteints de LLC présentent une forte expression de la protéine bcl-2 anti-apoptotique.

Analogue normal des lymphocytes LLC-B : la sous-population de lymphocytes B matures CD5+

- Existence physiologique dans la capsule des follicules lymphatiques, dans le sang et, chez le fœtus, dans les ganglions lymphatiques et la rate.
- Leur augmentation est associée à plusieurs maladies immunologiques, par ex., polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren.

Caractéristiques des lymphocytes LLC-B CD5+ néoplasiques

- Expression des antigènes de surface associés aux lymphocytes B : CD19, CD20, CD21, CD23, CD24.
- Expression de CD5 mais pas de FMC7.
- Faible expression des immunoglobulines membranaires (IgM ± IgD), IgM libres circulantes retrouvées dans 5–50 % des cas.
- Sous-classification moléculaire : la présence de lymphocytes B « naïfs » sans mutation dans la région variable des chaînes lourdes d'immunoglobulines (gènes Ig V_H) indique un mauvais pronostic. La présence de lymphocytes B « mémoires » avec mutations Ig V_H (chez approximativement 60 % des patients) suggère un diagnostic plus favorable.
- L'expression du marqueur de la transduction du signal ZAP-70 indique un mauvais pronostic, tout comme l'expression de $CD38^+$.

AnaPath. :

Frottis sanguin

- Lymphocytose prononcée avec lymphocytes petits et matures.
- Quelques cellules moins matures et paraissant activées avec nucléoles (« prolymphocytes » ; si > 55 % de prolymphocytes : leucémie prolymphocytaire, ▶ Chap. 7.5.3).
- « Ombres de Gumprecht » : destruction des lymphocytes provoquée par l'étalement du sang sur la lame (« cellules de Gumprecht »).
- Modifications des hématies, incluant anisocytose, poïkilocytose et possible hémolyse.

Moelle osseuse

- Infiltration (> 30 %) par une population de lymphocytes matures.

- Croissance : nodulaire (bon pronostic), interstitielle ou diffuse (mauvais pronostic).
- Évolution ultérieure : disparition de l'hématopoïèse normale.

Class. : **Classification de l'OMS : lymphome à lymphocytes B matures**

Stadification de la LCC selon Rai (1975, 1990)

Risque	Stade	Définition	Survie[a] (années)
Faible	0	Lymphocytose > 5000/µl Infiltration de la moelle osseuse > 30 %	> 12,5
Intermédiaire	I	Lymphocytose + adénopathie	8,5
	II	Lymphocytose + splénomégalie et/ou hépatomégalie (avec ou sans adénopathie)	6
Élevé	III	Lymphocytose + anémie (hémoglobine < 11 g/dl) (avec ou sans adénopathie/organomégalie)	1,5
	IV	Lymphocytose + thrombopénie (numération plaquettaire < 100 000/µl) (avec ou sans anémie/ adénopathie/organomégalie)	1,5

[a] Moyenne de survie

Stadification de la LLC selon Binet (1981)

Risque	Stade	Adénopathie[b]	Hémoglobine (g/dl)	Plaquettes (/µl)	Survie[a] (années)
Faible	A	< 3	> 10	Normal	> 10
Intermédiaire	B	≥ 3	> 10	Normal	5
Élevé	C	–	< 10	< 100 000	2

[a] Moyenne de survie
[b] Nombre d'aires ganglionnaires atteintes

Sy. : Diagnostic fortuit dans 40–60 % des cas, au cours des stades asymptomatiques de la maladie.

- Symptôme principal : adénopathies non douloureuses, en particulier dans la région cervicale et sus-claviculaire, mais aussi dans d'autres aires ganglionnaires (> 50 % des patients).
- Fatigue, épuisement, performance réduite.
- Fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, pâleur, hémorragie, infection.
- Splénomégalie et, à un stade avancé, hépatomégalie avec symptômes abdominaux.
- Signes d'infiltration de la moelle osseuse incluant anémie, thrombopénie et neutropénie (malgré la leucocytose concomitante provoquée par les lymphocytes LLC-B).
- Symptômes dermatologiques : prurit, eczéma, hémorragie, infections cutanées (*Herpes zoster*, infections fongiques) ; à un stade avancé et en cas LLC-T : infiltrations cutanées de la LLC.
- Prédisposition aux infections, en particulier pneumonie (*Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Pneumocystis carinii,* CMV), infections fongiques (candida, aspergillus), *Herpes zoster* (VZV) et *Herpes simplex* (HSV), infections à staphylocoques, légionellose et toxoplasmose.

Dg. : ***Antécédents, examen clinique***

Examen clinique incluant statut ganglionnaire, cavité buccale, rate/foie, ictère, œdème, saignement de type pétéchial, signes d'infection.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine, formule leucocytaire sanguine, réticulocytes ; le diagnostic est basé sur les résultats de la formule leucocytaire sanguine et du frottis sanguin (augmentation du nombre de lymphocytes matures, ombres de Gumprecht).

- Examens de laboratoire de routine, comportant urée, électrolytes, créatinine sérique, bilan hépatique, LDH, haptoglobine, bilirubine, protéine C réactive (CRP), thymidine kinase.
- Immunologie : analyse quantitative des immunoglobulines, immunoélectrophorèse ; si le patient est anémique : test de Coombs.
- Analyse recommandée : marqueurs de surface (FACS) : immunocytochimie des marqueurs de LLC-B : CD5, CD19, CD20, CD23, chaînes légères, ZAP-70, $CD38^{+}$.

Histologie

- Prélèvement et biopsie de la moelle osseuse, possibilité d'analyse cytogénétique/FISH.
- Histologie ganglionnaire si nécessaire.

Imagerie

- Radiographie pulmonaire, échographie abdominale.

Critères de diagnostic (Groupe de travail du National Cancer Institute, NCI WG, 1996)

- Lymphocytose > 5000/µl pendant une période minimale de 4 semaines.
- Cellules exprimant les chaînes légères κ ou λ, identification des marqueurs de lymphocytes pan-B (CD19, CD20) et expression des antigènes CD5 et CD23.
- Lymphocytes morphologiquement matures avec < 55 % de cellules lymphocytaires atypiques ou immatures.
- Infiltration > 30 % de la moelle osseuse.

Dd. :

- Lymphocytose en réaction à une infection : hépatite, cytomégalovirus, EBV, brucellose, tuberculose, fièvre typhoïde, fièvre paratyphoïde, infections chroniques.
- Lymphocytose relative associée à des maladies auto-immunes ou à des réactions allergiques.
- Adénopathie et lymphocytose associées à d'autres pathologies lymphoïdes : immunocytome, leucémie prolymphocytaire, leucémie à tricholeucocytes, lymphome à cellules du manteau.
- Sarcoïdose.

Co. :

- Infections : > 80 % des patients atteints de LLC développent des infections opportunistes ; les infections aiguës sont la cause de décès dans 50 % des cas.
- Évolution vers une leucémie prolymphocytaire (5–10 % des patients) : nombre de prolymphocytes ↑, résistance au traitement ↑, temps de survie ↓.
- Syndrome de Richter (3–10 %) : transformation en lymphome malin non hodgkinien de haute malignité générant un mauvais pronostic.
- Pathologies malignes secondaires (8–10 %) : maladie de Hodgkin, mélanomes, tumeurs du SNC.
- Infiltration des organes aux stades avancés de la maladie : infiltration hépatique, rénale, pulmonaire ; hypertrophie des glandes parotides et infiltration des glandes lacrymales.

Troubles immunologiques (10–75 % des patients)

- Test de Coombs positif : 8–35 % des patients.
- Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) : 10–25 %.
- Thrombopénie auto-immune : 2 %.
- Hypersplénisme : 2 %.
- Hypogammaglobulinémie avec susceptibilité aux infections : 20–60 %.

Troubles associés

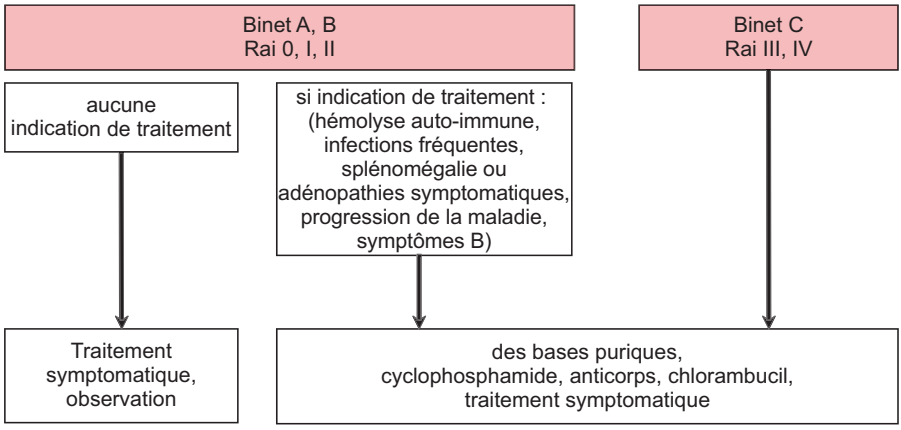
- Nombreux anticorps spécifiques dirigés contres des autoantigènes : 20 %.
- Incidence accrue de polyarthrite rhumatoïde, de lupus érythémateux disséminé, de syndrome de Sjögren, de thyroïdite, de rectocolite hémorragique, d'angéite.

Th. : **Principe de traitement**

1. Le traitement conventionnel de la LLC n'est pas à visée curative. Un traitement précoce n'influence pas la survie du patient → en général, le traitement est réservé uniquement aux patients symptomatiques
2. *Indications thérapeutiques :*
   – Stades avancés : Rai III et IV ou C de Binet.
   – Splénomégalie ou adénopathie symptomatique.
   – Anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie.
   – Infections récidivantes.
   – Progression rapide de la maladie (doublement de la numération lymphocytaire en moins de 6 mois), adénopathie agressive, évolution vers un LNH de haute malignité.
   – Symptômes B prononcés (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids).
3. *La LLC est une maladie systémique*
   → La chimiothérapie est le traitement systémique de première ligne ; dans des cas exceptionnels, des traitements locaux (radiothérapie, chirurgie) peuvent être indiqués pour traiter certains problèmes localisés
4. *Les manifestations auto-immunes nécessitent un traitement immunosuppresseur immédiat* (même au cours des premiers stades de la LLC) : corticoïdes (prednisolone 60–100 mg/jour p.o.), autres possibilités : cyclophosphamide 50–100 mg/jour p.o., immunoglobulines à haute dose, rituximab ou mycophénolate mofétil. En cas d'anémie hémolytique (AHAI) avec test de Coombs positif et résistante aux corticoïdes, de thrombopénie ou d'hypersplénisme : pratiquer une splénectomie

ATTENTION : l'anémie hémolytique auto-immune progressive et la thrombopénie auto-immune constituent des cas d'urgence hématologique → administration immédiate de corticoïdes ; en cas de résistance aux corticoïdes : pratiquer une splénectomie.

Traitement de la LLC



Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique améliore la survie à long terme des patients atteints de LLC :

- Traitement précoce et agressif à base d'antibiotiques/antifongiques en cas de signes d'infection.
- L'utilisation prophylactique d'immunoglobulines peut s'avérer nécessaire chez les patients présentant des infections récidivantes et un déficit d'anticorps (agammaglobulinémie).
- Un traitement efficace de la LLC (c'est-à-dire, réduction des clones malins de lymphocytes B) permet une normalisation de l'agammaglobulinémie.
- Des infections récidivantes représentent une indication de traitement de la LLC.

Chimiothérapie conventionnelle

Au cours des dernières années, l'éventail d'options thérapeutiques s'est enrichi. Les analogues des bases puriques (en particulier la fludarabine), les anticorps monoclonaux et les combinaisons de chimio- et d'immunothérapie sont devenus les options thérapeutiques de choix des patients atteints de LLC.

Analogues des bases puriques

Antimétabolites avec une lymphocytotoxicité sélective : fludarabine, pentostatine, déoxycoformycine (DCF) et cladribine (2-chlorodéoxyadénosine, 2-CDA)

- La fludarabine représente actuellement la monothérapie la plus efficace pour traiter la LLC, avec un taux de réponse (rémission complète et partielle, RC + RP) de 60–80 % en traitement de première ligne et de 30–70 % chez les patients prétraités.
- L'efficacité des analogues des bases puriques comme traitement de première ou deuxième ligne de la LLC est établie, en particulier chez le jeune patient. Offre un meilleur taux de réponse et de plus longues périodes sans maladie par rapport au chlorambucil. Toutefois, le temps de survie globale n'est pas allongé de manière significative. Les patients avec une mutation del(17p) ou p53 présentent un taux de réponse inférieur.

Agents alkylants

Pour beaucoup de patients atteints de LLC avec un *performans status* abaissé et des comorbidités, le chlorambucil et le cyclophosphamide restent des options thérapeutiques importantes ; examen du suivi de l'état général du patient et évaluation des traitements après 2–3 mois ; maintenir le traitement jusqu'à obtention d'une meilleure réponse ou indication d'une nouvelle progression de la maladie

Agents alkylants + prednisolone

Administration supplémentaire de corticoïdes (par ex., dans le protocole « Knospe ») indiquée uniquement en cas de réactions auto-immunes.

Polychimiothérapie

Par rapport à la fludarabine en monothérapie, la fludarabine combinée au cyclophosphamide et/ou au rituximab génère un meilleur taux de réponse et un allongement du temps de survie sans progression de la maladie. Aucune influence sur la survie globale n'a été prouvée jusqu'à présent. Les protocoles avec anthracyclines (par ex., CHOP) génèrent des réponses rapides dans les lymphomes et peuvent, de ce fait, être particulièrement bénéfiques aux stades avancés de la maladie avec adénopathie symptomatique. Les chimio-immunothérapies avec alemtuzumab (Mabcampath) sont des options thérapeutiques supplémentaires.

Anticorps

- Le recours à l'alemtuzumab, anticorps monoclonal anti-CD52, a été validé pour traiter les LLC résistant à la chimiothérapie. L'alemtuzumab génère aussi un taux de réponse de près de 33 % dans les pathologies résistantes à la fludarabine.
- Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé, offre une option thérapeutique efficace chez > 30 % des patients, même s'il est administré comme traitement de deuxième ligne.

Protocoles thérapeutiques

« Chlorambucil/prednisolone (Knospe) » ▶ protocole 11.5.5			*Commencer le cycle suivant à J22*
Chlorambucil	18 mg/m²/jour	p.o.	Jour 1
Prednisolone	75 mg au total	p.o.	Jour 1
	50 mg au total	p.o.	Jour 2
	25 mg au total	p.o.	Jour 3
Si elle est bien tolérée, la dose de chlorambucil peut être augmentée de 5 mg/m²/jour par cycle			

« Cyclophosphamide/prednisolone »			*Commencer le cycle suivant à J22*
Cyclophosphamide	400 mg/m²/jour	p.o.	Jours 1–5
Prednisolone	100 mg/m²/jour	p.o.	Jours 1–5

« Bendamustine » ▶ protocole 11.5.1			*Commencer le cycle suivant à J22*
Bendamustine	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–2

« Fludarabine en monothérapie » ▶ Protocole 11.5.2			*Commencer le cycle suivant à J22*
Fludarabine	25 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5

« Cladribine (2-CDA) » ▶ protocole 11.5.7			*Commencer le cycle suivant à J22*
2-CDA	0,14 mg/kg/jour	i.v.	Jours 1–5, perfusion pendant 2h

« FC » ▶ protocole 11.5.3			*Commencer le cycle suivant à J29*
Fludarabine	30 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–3
Cyclophosphamide	300 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–3

« FCR » ▶ protocole 11.5.4			*Commencer le cycle suivant à J29*
Rituximab	375 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Fludarabine	30 mg/m²/jour	i.v.	Jours 2–4
Cyclophosphamide	300 mg/m²/jour	i.v.	Jours 2–3

« CHOP » ▶ protocole 11.4.2			*Commencer le cycle suivant à J22*
Cyclophosphamide	750 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Vincristine	1,4 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, dose unique maximale : 2 mg
Prednisolone	100 mg au total	p.o.	Jour 1–5

« Alemtuzumab » ▶ protocole 11.5.6			*Commencer le cycle suivant à J28*
Alemtuzumab	3 mg/m²/jour	s.c.	Jour 1, semaine 1
Alemtuzumab	10 mg/m²/jour	s.c.	Jour 2, semaine 1
Alemtuzumab	30 mg/m²/jour	s.c.	Jour 3, semaine 1
Alemtuzumab	30 mg/m²/jour	s.c.	Jours 1, 3, 5, semaines 2–13

Autres stratégies thérapeutiques

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La chimiothérapie à haute dose et les greffes de moelle osseuse ou de cellules souches sont des options thérapeutiques potentiellement curatives, en particulier chez le jeune patient.

- Si un donneur HLA-compatible est disponible, une allogreffe peut être envisagée comme traitement de deuxième ou de troisième ligne pour les patients âgés jusqu'à 60 ou 70 ans.

- Les nouveaux protocoles incluent l'utilisation de cellules souches hématopoïétiques périphériques des donneurs dont le greffon a été appauvri en lymphocytes T (pour éviter toute réaction aiguë de GVH) et des traitements de conditionnement moins toxiques par fludarabine. Indications d'une allogreffe :
  – Progression de la maladie/rechute < 12 mois après réponse avec les analogues des bases puriques.
  – Rechute < 24 mois après greffe de cellules souches autologues.
  – Mutation p53 et maladie symptomatique.
- Une autogreffe peut être bénéfique pour certains patients aux stades initiaux de la maladie (par ex., Rai I, II avec temps de doublement rapide des leucocytes, > 3 atteintes ganglionnaires) (uniquement au cours d'essais cliniques). *ATTENTION :* un prétraitement par analogues des bases puriques peut rendre difficile la mobilisation de cellules souches.

Splénectomie

Indiquée chez les patients atteints d'hypersplénisme (anémie, thrombopénie) et d'anémie hémolytique auto-immune. Une étude cas-témoins a démontré un meilleur taux de survie après splénectomie chez les patients au stade IV de Rai avec thrombopénie.

Prn. :

Paramètres pronostiques

Les paramètres indiquant un mauvais pronostic sont :

- Stades III/IV de Rai ou B/C selon Binet.
- Infiltration de la moelle osseuse diffuse ou interstitielle.
- Numération lymphocytaire initiale > 50 000/µl.
- Plus de 10 % de prolymphocytes (PL ; aussi appelée LLC/PL).
- $LDH_{sérique}$ > 240 U/l, β_2-$microglobuline_{sérique}$ > 3,5 mg/l, thymidine $kinase_{sérique}$ > 7 U/l.
- Anomalies cytogénétiques complexes, mutation p53, délétion 11q.
- Temps de doublement des leucocytes < 1 an.
- Aucune mutation du gène IgV (lymphocytes B au repos).
- Expressions de ZAP-70 et de $CD38^+$.

Su. : Effectuer un bilan trois fois par mois avec numération formule sanguine et évaluation clinique d'une éventuelle progression ; bilans plus fréquents en cas de complications.

Réf. :

1. Abbott BL. Chronic lymphocytic leukemia. Oncologist 2006;11:21–30
2. Auer RL, Gribben J, Cotter FE. Emerging therapy for chronic lymphocytic leukaemia. Brit J Haematol 2007;139:635–44.
3. Catovsky D, Richards S, Matutes E et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 2007;370:230–9
4. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2005;352:804–15
5. ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 2):ii49–50
6. Montserrat E, Moreno C, Esteve J et al. How I treat refractory CLL. Blood 2006; 107:1276–83
7. Linet MS, Schubauer-Berigan MK, Weisenburger DD et al. Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis. Brit J Haematol 2007;139:672–86.
8. Wierda WG, Kipps TJ, Keating MJ. Novel immune-based treatment strategies for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005;23:6325–32

Web. :

1.	http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/HealthProfessional	NCI, Cancer Topics
2.	http://www.acor.org/leukemia/cll.html	CLL Links and Information
3.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000532.htm	MedlinePlus
4.	http://www.emedicine.com/med/topic370.htm	E-medicine
5.	http://cll.ucsd.edu/	CLL Research Consortium

7.5.3 Leucémie prolymphocytaire (LPL)

J. Finke

Déf. : Lymphome leucémisé de faible malignité avec expansion clonale de cellules lymphocytiques, forme agressive de la leucémie lymphocytaire chronique. Leucémie à prolymphocytes B (LPL-B) dans 80 % des cas et à prolymphocytes T (LPL-T) dans 20 % des cas.

CIM-10. : C91.3

Ep. : Incidence correspondant à 10 % des cas de LLC. Âge moyen au diagnostic > 70 ans, rapport homme/femme = 2/1.

Pg. :

Caractéristiques des prolymphocytes néoplasiques

- La leucémie prolymphocytaire de type B (LPL-B) exprime CD19, CD20, CD22 ; négative pour CD5, CD11c, CD23, CD103 ; forte expression des immunoglobulines de surface (IgM, et parfois IgD).
- La leucémie prolymphocytaire de type T (LPL-T) exprime CD2, CD5, CD7 ; négative pour CD1, TdT ; dans 75 % des cas, CD4+ et dans 20 % des cas CD8+.

Cytogénétique/génétique moléculaire

Anomalies du caryotype chez > 75 % des patients :

- 14q+, t(11;14)(q13;q32), ou inv(14) chez 60 % des patients.
- Autres anomalies : trisomie 12, délétion 6q-, translocations t(6;12)(q15;p13).

AnaPath. :

Frottis sanguin

- Lymphocytose avec différents stades de maturation lymphocytaire.
- > 55 % de prolymphocytes (cellules paraissant immatures avec nucléoles bien visibles).

Moelle osseuse

- > 30 % d'infiltration avec une population de lymphocytes immatures.
- suppression progressive de l'hématopoïèse normale.

Class. : *Classification de l'OMS (2001) :* lymphome non hodgkinien à cellules malignes de type B ou T (LPL-B, LPL-T).

Sy. : Adénopathies modérées ; les principaux signes et symptômes sont provoqués par une splénomégalie et une infiltration de la moelle osseuse :

- Splénomégalie, symptômes abdominaux : 75–95 %.
- Anémie : 70 %.
- Thrombopénie : 70 %.
- Lymphocytose, souvent > 100 000/µl : 65 %.
- Hématomes, saignements, pétéchies.
- Fatigue, performance réduite, perte de poids.
- En cas de LPL-T : infiltration leucémique cutanée.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

Examen clinique recherchant splénomégalie, statut ganglionnaire, recherche de signes d'hémorragie et d'infections, examen cutané (recherche de signes d'infiltration).

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine, réticulocytes ; présence de prolymphocytes avec une morphologie caractéristique sur le frottis sanguin ; possibles anémie et thrombopénie.
- Examens de laboratoire de routine comportant urée et électrolytes, créatinine sérique, bilirubine, bilan hépatique, LDH, CRP.
- Immunologie : immunoglobulines sériques, immunoélectrophorèse : agammaglobulinémie, gammopathie monoclonale.

- Analyse recommandée : marqueurs de surface : analyse FACS des lymphocytes du sang périphérique : CD5 négatif (→ Dd. : LLC).

Cytologie et histologie de la moelle osseuse
Infiltration par une population de lymphocytes immatures, suppression de l'hématopoïèse normale.

Imagerie
Radiographie pulmonaire, échographie abdominale

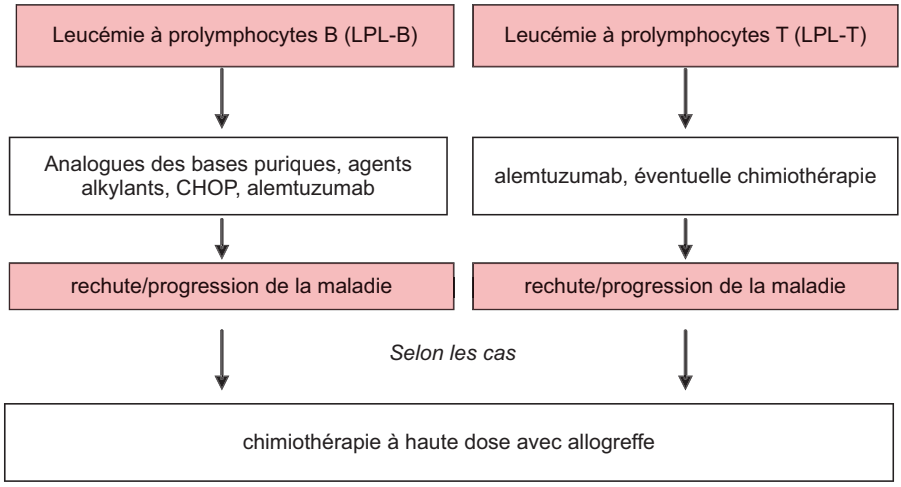
Dd. :
- Splénomégalie provoquée par d'autres pathologies lymphoïdes, en particulier la LLC, la leucémie à tricholeucocytes, l'immunocytome et le lymphome à cellules du manteau.
- Leucémie aiguë.

Co. : Leucostase si leucocytose > 200 000/µl → il est recommandé de diminuer le nombre de leucocytes par cytaphérèse.

Th. : **Concept thérapeutique**

1. Une approche plus agressive est nécessaire de par le mauvais pronostic, comparé à la LLC (► Chap. 7.5.2). Les agents alkylants avec/sans corticoïdes n'obtiennent que 20 % de rémission. La fludarabine, la cladribine (2-CDA), la pentostatine ou les protocoles avec anthracyclines (CHOP) sont utilisés dans les traitements de première ligne.
2. L'alemtuzumab (anticorps monoclonal anti-CD52) s'est avéré efficace.
3. En cas de splénomégalie/d'hypersplénisme : splénectomie, irradiation splénique selon les cas.
4. *ATTENTION :* si le patient présente une numération lymphocytaire élevée, la chimiothérapie peut provoquer un syndrome de lyse tumorale (► Chap. 9.6) → hydratation adéquate, alcalinisation, administration d'allopurinol.
5. Chez le patient plus jeune (< 60 ans) : envisager une chimiothérapie à haute dose et une allogreffe.

Traitement de la leucémie prolymphocytaire



Protocoles de chimiothérapie

« 2-CDA » ▶ protocole 11.5.7			*Cycle suivant à J22*
2-CDA	0,14 mg/kg/jour	i.v.	Jours 1–5

« FC » ▶ protocole 11.5.3			*Commencer le cycle suivant à J29*
Fludarabine	30 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–3
Cyclophosphamide	300 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–3

« FCR » ▶ protocole 11.5.4			*Commencer le cycle suivant à J29*
Rituximab	375 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Fludarabine	30 mg/m²/jour	i.v.	Jours 2–4
Cyclophosphamide	300 mg/m²/jour	i.v.	Jours 2–3

« CHOP » ▶ protocole 11.4.2			*Commencer le cycle suivant à J22*
Cyclophosphamide	750 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Vincristine	1,4 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, dose unique maximale : 2 mg
Prednisolone	100 mg au total	p.o.	Jour 1–5

« Alemtuzumab » ▶ protocole 11.5.6			*Commencer le cycle suivant à J28*
Alemtuzumab	3 mg/m²/jour	s.c.	Jour 1, semaine 1
Alemtuzumab	10 mg/m²/jour	s.c.	Jour 2, semaine 1
Alemtuzumab	30 mg/m²/jour	s.c.	Jour 3, semaine 1
Alemtuzumab	30 mg/m²/jour	s.c.	Jours 1, 3, 5, semaines 2–13

Prn. : Moyenne de survie : près de 3 ans en cas de LPL-B et 6–8 mois en cas de LPL-T

Su. : Suivi par numération formule sanguine ; en situation palliative : approche établie en fonction des symptômes

Réf. :

1. Absi H, Hsi E, Kalaycio M. Prolymphocytic leukemia. Curr Treat Options Oncol 2005;6:197–208
2. Cao TM, Coutre SE. T-cell prolymphocytic leukemia: update and focus on alemtuzumab. Hematology 2003;8:1–6
3. Castagna L, Nozza A, Bertuzzi A et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in primary refractory prolymphocytic leukemia. Bone Marrow Transplant 2001;28:1155–66
4. Dearden CE, Matutes E, Cazin B et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. Blood 2001;98:1721–6
5. McCune SL, Gockerman JP, Moore JO et al. Alemtuzumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2002;43:1007–11
6. Montillo M, Tedeschi A, O'Brien S et al. Phase II study of cladribine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. Cancer 2003;97:114–20
7. Shvidel L, Shtalrid M, Bassous L et al. B-cell prolymphocytic leukemia: a survey of 35 patients emphasizing heterogeneity, prognostic factors and evidence for a group with an indolent course. Leuk Lymphoma 1999;33:169–79

8. Valbuena JR, Herling M, Admirand JH et al. T-cell prolymphocytic leukemia involving extramedullary sites. Am J Clin Pathol 2005;123:456–64

Web. :

1. http://www.leukemia.org Leukemia Lymphoma Society

7.5.4 Leucémie à tricholeucocytes (LTL)

J. Finke

Déf. : Lymphome leucémisé de faible malignité avec expansion clonale de lymphocytes B atypiques (« cellules chevelues »). Quelques rares cas à cellules T ont été décrits.

CIM-10. : C91.4

Ep. : Forme rare de lymphome malin non hodgkinien ; fréquence 2–3 cas pour 1 000 000 d'habitants/an, la plupart des patients sont âgés de plus de 50 ans, rapport homme/femme = 4/1.

Pg. : ***Caractéristiques des « cellules chevelues » néoplasiques***

- Morphologie typique : lymphocytes B avec de fines projections cytoplasmiques.
- Origines lymphocytes B, expression de CD19, CD20, CD22, FMC7.
- Expression de l'antigène PCA-1 (marqueur précoce) et de CD11c, CD25, CD103.
- Négatives pour CD5, CD10, CD21, CD23.
- Réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines.

AnaPath. : ***Frottis sanguin***

- Lymphocytose relative avec « cellules chevelues ».
- Pancytopénie modérée.

Moelle osseuse

Initialement la moelle osseuse est hypercellulaire, puis devient hypocellulaire au cours des stades avancés. Infiltration focale ou diffuse (> 30 %) par une population de lymphocytes « chevelus ». Prolifération de fibres argyrophiles (réticuline), myélofibrose localisée.

Class. : *Classification de l'OMS (1994, 1998) :* LNH-B mature

Sy. : Diagnostic fortuit au cours des stades asymptomatiques de la maladie. Le symptôme principal est une splénomégalie marquée et non des adénopathies.

- Splénomégalie, « tumeur splénique », symptômes abdominaux : 75–95 % des cas.
- Hépatomégalie : 40 %.
- Adénopathie : 5 %.
- Malaise, fatigue, performance réduite : 80 %.
- Infections : 30 %.
- Monocytopénie : 90 %.
- Thrombopénie : 80 %.
- Neutropénie : 66 %.
- Pancytopénie : 40 %.
- Complications hémorragiques, ecchymose : 25 %.

Dg. : ***Antécédents, examen clinique***

Examen clinique comprenant splénomégalie, statut ganglionnaire, recherche de signes d'hémorragie, recherche de signes d'infections.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine, réticulocytes : pancytopénie, leucopénie caractéristique, en particulier monocytopénie ; diagnostic basé sur la morphologie des cellules chevelues.
- Examens de laboratoire de routine comportant urée et électrolytes, créatinine sérique, bilirubine, test de la fonction hépatique, LDH, protéine C réactive.
- Recherche de phosphatase acide résistant au tartrate (TRAP) et d'annexine 1 (ANXA1).
- Marqueurs de surface (FACS) : identification immunocytologique des marqueurs clés de la leucémie à tricholeucocytes : CD25+, CD11c+, FMC7+, CD103+ ; négative pour CD5, CD10, CD23.

Cytologie et histologie de la moelle osseuse

- Infiltration lymphocytaire, « cellules chevelues », myélofibrose.
- *NOTE :* l'aspiration de la moelle osseuse s'avère souvent impossible (ponction sèche à cause de la myélofibrose) → diagnostic établi en fonction de la biopsie.

Imagerie

Radiographie pulmonaire, échographie abdominale

Dd. :

- Splénomégalie et adénopathie liées à d'autres maladies lymphoïdes, en particulier LLC, immunocytome, leucémie prolymphocytaire, lymphome à cellules du manteau.
- Pancytopénie provoquée par une infiltration de la moelle osseuse due à d'autres pathologies (leucémie aiguë, lymphomes, syndromes myéloprolifératifs, tumeurs solides).
- Myélodysplasie ou aplasie médullaire.

Co. :

- Infections.
- Complications hémorragiques.
- Association avec une périartérite noueuse, une angéite et une polyarthrite rhumatoïde.

Th. :

Principe de traitement

- La leucémie à tricholeucocytes est une maladie généralisée. Les nouvelles approches thérapeutiques systémiques permettent un traitement à visée curative.
- Une chimiothérapie par cladribine (2-CDA) est indiquée au moment du diagnostic, en particulier si la leucémie est associée à une anémie ou à une thrombopénie.
- Autrefois pratique courante, la splénectomie n'est plus indiquée qu'au cas par cas (hypersplénisme grave, rupture spontanée de la rate, etc.).

Types de traitement

Le composé le plus efficace reste la cladribine (2-CDA). La déoxycoformycine (DCF, pentostatine) ainsi que l'interféron-α sont aussi efficaces, toutefois, les résultats obtenus avec la fludarabine sont limités.

Cladribine (2-CDA, 2-chlorodéoxyadénosine)

- Analogue des bases puriques, antimétabolite de lymphocytoxicité sélective ; médicament de premier choix dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.
- Effets secondaires : myélosuppression transitoire, nausée (dans de rares cas : vomissements, céphalées, fatigue) ; atteinte des lymphocytes normaux avec déplétion en lymphocytes CD4+ ; prophylaxie de *Pneumocystis carinii* (par co-trimoxazole) recommandée.
- Après deux cycles de traitement, 95 % des patients parviennent à une rémission complète (RC) durable. Survie globale après 12 ans : 79 %. La cladribine peut aussi s'avérer efficace en cas d'échec du traitement par interféron-α ou par déoxycoformycine (pentostatine).

Déoxycoformycine (DCF)

- Analogue des bases puriques, antimétabolite de lymphocytotoxicité sélective.
- Alternative à la cladribine dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.
- Effets secondaires : myélosuppression transitoire, légère déplétion de lymphocytes T CD4+, éruption cutanée réversible, céphalées, fatigue.
- Meilleur taux de rémission (RC 75–90 %).

Interféron α

- Traitement efficace : taux de rémission (RC + RP) de 80–90 %, mais avec seulement 5–15 % de rémission complète ; la rémission dure en moyenne 25 mois.

- Effets secondaires : syndrome pseudo-grippal, troubles gastro-intestinaux, troubles du SNC, neuropathie périphérique.
- Si nécessaire : traitement concomitant avec paracétamol 500–1000 mg.

Échec du traitement

En cas d'échec du traitement : reprendre un traitement par analogue des bases puriques. Nouvelles options thérapeutiques : rituximab (anti-CD20, anticorps monoclonal, ▶ LNH), BL22 (anti-CD22, anticorps monoclonal couplé à une exotoxine de *Pseudomonas,* au cours des essais cliniques).

Protocoles de chimiothérapie

« Cladribine (2-CDA) » ▶ protocole 11.5.7			*Cycle suivant à J22*
2-CDA	0,14 mg/kg/jour	i.v.	Jours 1–5, s.c. ou i.v.

« Pentostatine » protocole 11.5.8			*Cycle suivant à J15, cycles 3–5*
Pentostatine	4 mg/m^2/jour	i.v.	Jour 1

« Interféron α »			*Traitement pendant 12 mois*
Interféron α	3 × 10^6 U	s.c.	3 × par semaine

Prn. :

- Avant l'utilisation de l'interféron α/analogue des bases puriques, la médiane de survie était de 3 ans.
- La survie à 5 ans après un traitement par cladribine ou pentostatine est de 70–90 %, et de 20–30 % en cas de traitement par interféron α.

Su. : Numération formule sanguine, examen de la moelle osseuse. Au début, effectuer un suivi rapproché, puis passer à un examen de suivi tous les 3 mois.

Réf. :

1. Else M, Ruchlemer R, Osuji N et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogues. Cancer 2005;104:2442–8
2. Falini B, Tiacci E, Liso A et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexinA1 (ANXA1). Lancet 2004;363:1869–71
3. Goodman GR, Bethel KJ, Saven A. Hairy cell leukemia: an update. Curr Opin Hematol 2003;10:258–66
4. Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H et al. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Leukemia 2004;18:1476–81
5. Tiacci E, Liso A, Piris M et al. Evolving concepts in the pathogenensis of hairy-cell leukemia. Nat Rev Cancer 2006; 6:437–48
6. Wanko SO, De Castro C. Hairy cell leukemia. Oncologist 2006;11:780–9

Web. :

1.	http://www.emedicine.com/med/topic937.htm	E-medicine
2.	http://www.lls.org/	Leukemia Lymphoma Soc
3.	http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/hairy-cell-leukemia	Cancer Topics
4.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000592.htm	MedlinePlus
5.	http://www.hairycellleukemia.org	HCL Res Foundation

7.5.5 Lymphome folliculaire (LF)

J. Finke

Déf. : Lymphome non hodgkinien de faible malignité, provenant des cellules centrofolliculaires des organes lymphoïdes. Synonymes : lymphome centrofolliculaire (LCF), lymphome indolent

CIM-10. : C91

Ep. : Représente 15–20 % des lymphomes malins non hodgkiniens, en particulier en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord (faible taux d'incidence en Asie). Moyenne d'âge de 40–60 ans au moment du diagnostic.

Pg. :

Pathogenèse

Provient des lymphocytes B au centre des follicules lymphoïdes (« lymphome centrofolliculaire »)

Modifications moléculaires

Translocation t(14;18) décelée dans la plupart des cas de LF.

→ Translocation du gène bcl-2 porté par le chromosome 18 vers le locus des chaînes lourdes d'immunoglobuline sur le chromosome 14 (recherche par PCR).

→ Expression de bcl-2 ↑, inhibition de l'apoptose.

→ Avantage de survie des cellules du LF, résistance aux cytostatiques.

Caractéristiques des cellules du LF

Analyse FACS : les cellules du LF sont négatives pour CD5, positives pour CD19, CD20, ± CD10

AnaPath. :

Sang périphérique

- Forme leucémique : présence de centrocytes sur le frottis sanguin.
- En cas d'atteinte de la moelle osseuse : anémie, thrombopénie, neutropénie.

Ganglions lymphatiques

- Adénopathie.
- Histologie caractéristique des ganglions lymphatiques.

Atteinte de la moelle osseuse/des organes

Au moment du diagnostic : atteinte du foie, de la rate ou de la moelle osseuse dans 80 % des cas (stades IV).

Class. :

Classification de l'OMS (2000), classification REAL (1994)

Lymphome folliculaire (LF), LNH-B mature, grade I–III. *NOTE :* les LF de grade III sont considérés comme des lymphomes de haute malignité en raison de la progression rapide de la maladie et du mauvais pronostic associé (▶ Chap. 7.5.1)

Stade

Selon Ann Arbor (1971), stades I–IV, avec/sans symptômes B (▶ Chap. 7.5)

Sy. : Généralement asymptomatique dans certains stades localisés de la maladie (diagnostic souvent effectué de façon accidentelle)

Maladie à un stade avancé

- Fatigue, performance réduite, pâleur (anémie).
- Symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids).
- Adénopathie non douloureuse.
- Splénomégalie avec symptômes abdominaux, hépatomégalie.
- Infiltration de la peau, atteinte d'organe (poumon → troubles respiratoires, SNC → troubles neurologiques).

- Infections opportunistes (pneumonie, *Herpes zoster*, *Pneumocystis carinii*), syndrome de déficit immunitaire.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents, incluant l'évolution de la maladie.
- Examen clinique incluant statut ganglionnaire, rate/foie, peau, statut neurologique, signes d'infections et d'hémorragies.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine (anémie, thrombopénie, neutropénie) avec frottis sanguin (centrocytes), réticulocytes.
- Examens de laboratoire de routine comportant urée et électrolytes, créatinine sérique, bilirubine, bilan hépatique, LDH ↑, protéine C réactive.
- Immunologie : immunoglobulines sériques, immunoélectrophorèse.
- Analyse FACS : analyse par TCF (CD5, CD 10, CD 19, CD20, CD22, CD23).

Imagerie

- Radiographie pulmonaire, échographie abdominale.
- En cas de maladie localisée (stade I/II) : TDM thoracique/abdominale/pelvienne, envisager une IRM crânienne afin d'exclure toute possibilité de stade plus élevé.

Histologie : obligatoire pour établir un diagnostic

- Biopsie de ganglion lymphatique avec histologie/immunohistologie.
- Prélèvement et biopsie de la moelle osseuse.

Classification histologique (par grade) des lymphomes folliculaires

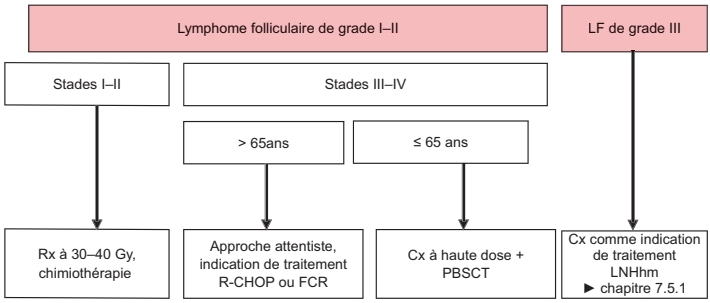
Grade	Nombre de centroblastes par CFG (champ à fort grossissement)
I	0–5 centroblastes
II	6–15 centroblastes
III	> 15 centroblastes
IIIA	> 15 centroblastes, présence de centrocytes
IIIB	> 15 centroblastes, sans centrocytes

Dd. : Lymphomes de haute malignité, LLC, maladie de Hodgkin

Co. :

- Infections.
- Risque d'évolution vers un lymphome de haute malignité avec un mauvais pronostic (risque accumulé après 10 ans : approximativement 30 %).

Th. : **Approche thérapeutique du lymphome folliculaire**



Rx radiothérapie, *Cx* chimothérapie, *PBSCT* greffe de cellules souches de sang périphérique, *LF* lymphome folliculaire, *LNHhm* lymphome non hodgkinien de haute malignité

Principe de traitement

1. Le traitement est établi en fonction du stade de la maladie.
2. Les patients atteints d'une maladie localisée de stades I–II (15–20 % des patients) sont principalement traités localement. La radiothérapie en champs étendus à 30–40 Gy est une approche thérapeutique à visée curative.
3. Les patients atteints de stades avancés III–IV (80–85 % des cas) nécessitent un traitement systémique. La chimiothérapie classique est généralement considérée comme un traitement palliatif. La chimiothérapie associée à un traitement par rituximab a amélioré les taux de réponse et le temps jusqu'à progression de la maladie.
4. Les LF ont généralement une lente progression de la maladie ou une évolution stable, fluctuante et indolente sur plusieurs années (30 % des patients). Le traitement est indiqué en cas de :
   – Radiothérapie à vise curative au cours des premiers stades de la maladie.
   – Adénopathie ou splénomégalie symptomatique.
   – Symptômes B marqués.
   – Cytopénie périphérique provoquée par infiltration de la moelle osseuse.
   – Déficit immunitaire avec infections récidivantes.

Types de traitement

Stades I–II selon la classification d'Ann Arbor

- Radiothérapie en champs étendus, dose totale de 30–40 Gy ; 5 ans de survie sans rechute dans 50–75 % des cas (rechutes tardives possibles).
- Autre possibilité : traitement combiné de chimiothérapie (4 cycles de R-CHOP) et de radiothérapie (du champ atteint) analogue à celui du LNH de haute malignité (en cours d'essai clinique).
- Si diagnostic de stade I après résection diagnostique R0 : approche attentiste possible « wait and watch ».

Stades III–IV selon la classification d'Ann Arbor avec signes cliniques

- Chimiothérapie (par ex., FCR, R-CHOP).
- Les analogues des bases puriques (fludarabine, cladribine) et le rituximab (anti-CD20) se sont avérés efficaces. En traitement de première ligne, une combinaison de fludarabine, cyclophosphamide et rituximab (protocole FCR, 82 % de RC).
- *ATTENTION :* immunosuppression → traitement prophylactique obligatoire de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) par co-trimoxazole.
- Le traitement d'entretien par interféron α n'influence aucunement la survie globale.

- Le traitement du LF III est semblable à celui du LCM blastoïde et du LNH (LDGC) de haute malignité (▶ Chap. 7.5.1).

Nouvelles approches thérapeutiques

- Pour les cas réfractaires à la chimiothérapie, un traitement par anticorps radioconjugués s'est avéré efficace → par ex., ^{131}I-anti-CD20 (tositumomab) ou ^{90}Y-anti-CD20 (ibritumomab).
- Stratégies de vaccination avec immunoglobulines anti-idiotypiques spécifiques du lymphome.

Situation à haut risque

Face à un cas à haut risque ou patient avec un mauvais pronostic (rechute) : envisager un traitement à haute dose et une autogreffe (PBSCT). Les protocoles d'allogreffe avec conditionnement d'intensité réduite peuvent être utiles en cas de pathologie agressive et de rechute après PBSCT.

Protocoles de chimiothérapie

« R-CHOP » ▶ protocole 11.4.3			*Commencer le prochain cycle à J22*
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	Jour 0 (24–4 h avant CHOP)
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/jour	i.v.	Jour 1
Doxorubicine	50 mg/m^2/jour	i.v.	Jour 1
Vincristine	1,4mg/m^2/jour	i.v.	Jour 1, dose unique maximale : 2 mg
Prednisolone	100 mg	p.o.	Jour 1–5

« Fludarabine » ▶ protocole 11.5.2			*Commencer le prochain cycle à J29*
Fludarabine	25 mg/m^2/jour	i.v.	Jour 1–5

« FCR » ▶ protocole 11.5.4			*Commencer le prochain cycle à J28*
Rituximab	375 mg/m^2/jour	i.v.	Jour 1
Fludarabine	30 mg/m^2/jour	i.v.	Jours 2–4
Cyclophosphamide	300 mg/m^2/jour	i.v.	Jours 2–4

« Bendamustine » ▶ protocole 11.5.1			*Commencer le prochain cycle à J22–29*
Bendamustine	100 mg/m^2/jour	i.v.	Jours 1–2

« Rituximab » ▶ protocole 11.5.9			
Rituximab	375 mg/m^2/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15, 22

Prn. :

Temps de survie

La moyenne de survie pour les patients atteints de LF traités de façon conventionnelle (sans greffe) est d'approximativement 8–10 ans. Chez près de 30 % des patients, une évolution vers un lymphome de haute malignité peut survenir dans un intervalle de 10 ans.

Les facteurs de risques selon le « Follicular Lymphoma International Prognostic Index » (indice FLIPI) :

- > 60 ans.
- Stades III–IV selon Ann Arbor.
- Augmentation de LDH.
- Taux d'hémoglobine < 12 g/dl.
- > 4 aires ganglionnaires atteintes.

Pronostic selon l'indice FLIPI

Groupe de risque	Nombre de facteurs de risque	Pourcentage de patients (%)	Survie globale (%)	
			à 5 ans	à 10 ans
Faible	0–1	36	91	71
Intermédiaire	2	37	78	51
Élevé	> 3	27	53	36

Su. :

- En cas maladie de stade avancé de la maladie et de traitement non curateur : prise en charge selon la symptomatologie.
- En cas de stade précoce de la maladie, radiothérapie à visée potentiellement curative ou participation du patient à un essai clinique de radiochimiothérapie myéloablative : surveillance étroite ou suivi selon le protocole d'étude.

Réf. :

1. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term followup of no initial therapy. J Clin Oncol 2005;22:1454–9
2. Bende RJ, Smit LA, Van Noessel CJM. Molecular pathways in follicular lymphoma. Leukemia 2007;21:18–29.
3. Brown J, Feng Y, Gribben JG. Long-term survival after autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first remission. Biol Blood Marrow Transpl 2007;12:1057–65.
4. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed follicular lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008;18(Suppl.2):ii63–4
5. Hiddemann W, Buske C, Dreyling M et al. Current management of follicular lymphomas. Br J Haematol 2006;136:191–202
6. Kaminski MS, Tuck M, Estes J et al. ^{131}I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. N Engl J Med 2005;352:441–9
7. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood 2004;104:1258–65
8. Staudt LM. A closer look at follicular lymphoma. N Engl J Med 2007;356;741–2.

Web. :

1.	www.lymphomainfo.net/nhl/follicular.html	Lymphoma Info Network
2.	www.emedicine.com/med/topic1362.htm	E-medicine
3.	http://www.lymphomation.org/type-follicular.htm	Lymphoma Info Portal
4.	http://www.lls.org/	Leukemia Lymphoma Soc
5.	http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/healthprofessional	NCI, Cancer Topics

7.5.6 Lymphome à cellules du manteau (LCM)

J. Finke

Déf. : Lymphome de faible malignité ; lymphome à cellules du manteau, LCM (OMS)

CIM-10. : C91

Ep. : Représente 3–5 % des lymphomes non hodgkiniens, moyenne d'âge de 60–70 ans

Pg. :
- Provient de la zone du manteau d'un follicule lymphoïde (« lymphome à cellules du manteau »).
- Translocation t(11;14)(q13;q32) caractéristique, impliquant le gène bcl-1 et le locus de la chaîne lourde des immunoglobulines.
- Synthèse de la cycline D1 ↑, phosphorylation de Rb ↑, perte de la régulation du cycle cellulaire, prolifération ↑.
- Analyse FACS : cellules positives pour CD5, CD19, CD20, CD22, négatives pour CD10, CD23.
- Histologie : recherche de l'expression de la cycline D1 (importance au plan pronostique).

AnaPath. :

Sang périphérique
- Forme leucémique : présence de centrocytes sur le frottis sanguin.
- En cas d'infiltration de la moelle osseuse : anémie, thrombopénie, neutropénie.

Ganglions lymphatiques
- Adénopathies.
- Histologie caractéristique des ganglions lymphatiques.

Infiltration de la moelle osseuse/des organes
Au moment du diagnostic : atteinte du foie, de la rate ou de la moelle osseuse dans 60 % des cas.

Class. :

Classification de l'OMS (2000), classification REAL (1994)
- Lymphome à cellules du manteau (LCM).

Stadification
Selon Ann Arbor (1971), stades I–IV, avec/sans symptômes B (▶ Chap. 7.5)

Sy. : Au cours des stades localisés de la maladie : généralement asymptomatique (diagnostic souvent accidentel).

Maladie à un stade avancé
- Fatigue, performance réduite, pâleur (anémie).
- Symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids).
- Adénopathies non douloureuses.
- Splénomégalie avec symptômes abdominaux.
- Hépatomégalie.
- Atteinte de la peau et des organes (poumon → troubles respiratoires, SNC → troubles neurologiques).
- Infections opportunistes (pneumonie, *Herpes zoster*, *P. carinii*), syndrome de déficit immunitaire.

Dg. :

Antécédents, examen clinique
- Antécédents, incluant l'évolution de la maladie.
- Examen clinique incluant statut ganglionnaire, rate/foie, peau, statut neurologique, signes d'infections et d'hémorragies.

Examens de laboratoire
- Numération globulaire (anémie, thrombopénie, neutropénie) et frottis sanguin (centrocytes), réticulocytes.

- Examens de laboratoire de routine comportant urée + électrolytes, créatinine sérique, bilirubine, bilan hépatique, LDH ↑, CRP.
- Immunologie : immunoglobulines sériques, immunoélectrophorèse.
- Analyse par FACS (CD5, CD 10, CD 19, CD20, CD22, CD23).

Histologie : obligatoire pour établir un diagnostic
- Biopsie de ganglion lymphatique avec histologie/immunohistologie.
- Prélèvement et biopsie de la moelle osseuse.

Imagerie
- Radiographie pulmonaire, échographie abdominale.
- Au stade de maladie localisée (Ann Arbor I/II) : TDM thoracique/abdominale/pelvienne, envisager une IRM crânienne afin d'exclure toute possibilité de stade plus élevé.
- Possible œsophago-gastro-duodénoscopie (afin d'exclure toute atteinte gastro-intestinale, « polypose lymphomateuse »).

Dd. : Lymphome de haute malignité, LLC, LF

Co. : Infections

Th. : **Principe de traitement**

1. Le traitement est établi en fonction du stade de la maladie.
2. Les patients atteints d'une maladie localisée (stades I–II) sont essentiellement traités par des traitements locaux efficaces. La radiothérapie en champs étendus à 30–40 Gy est une option thérapeutique à visée curative.
3. Les patients atteints de maladies à un stade avancé (stades III–IV) nécessitent un traitement systémique. La chimiothérapie classique doit être considérée comme un traitement ne pouvant guérir le patient.
4. Le LCM est caractérisé par un mauvais pronostic, un faible taux de réponse au traitement et une progression rapide de la maladie → débuter le traitement au moment du diagnostic, en particulier chez les patients présentant un stade précoce de la maladie.
5. Chez le jeune patient, la chimiothérapie à haute dose avec allogreffe ou autogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être une option thérapeutique à visée curative.

Types de traitement

Stades I–II selon la classification d'Ann Arbor
- Radiothérapie en champs étendus, dose totale de 30–40 Gy ; 5 ans de survie sans rechute dans 50–75 % des cas (rechutes tardives possibles).
- Autres possibilités : traitement combiné de chimiothérapie (3 cycles de CHOP) et de radiothérapie (du champ atteint) analogue à celui du LNH de haute malignité.

Stades III–IV selon Ann Arbor

Chimiothérapie non curative, par ex. :
- CHOP + rituximab (R-CHOP).
- Rituximab + fludarabine + cyclophosphamide + mitoxantrone (R-FCM).

Nouvelles approches thérapeutiques
- Les analogues des bases puriques (fludarabine, cladribine) et le rituximab (anti-CD20) se sont avérés efficaces dans le traitement de LCM.
- Traitement par bortézomib seul ou combiné.

- Pour les cas réfractaires à la chimiothérapie, un traitement par anticorps peut être efficace, par ex., anti-CD20 (rituximab). Les anticorps radioconjugués ^{131}I-anti-CD20 (tositumomab) ou ^{90}Y-anti-CD20 (ibritumomab) sont actuellement en cours d'essais cliniques.
- L'efficacité d'un traitement à haute dose avec autogreffe de cellules souches (SCT) au cours de la première rémission a été confirmée par plusieurs essais cliniques. Un traitement à haute dose avec allogreffe peut être une option thérapeutique à visée curative pour certains patients. Plusieurs protocoles de conditionnement sont actuellement à l'étude.

Protocoles de chimiothérapie

« CHOP » ▶ protocole 11.4.2/11.4.3			*Cycle suivant à J22*
Cyclophosphamide	750 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Vincristine	1,4 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, dose unique maximale : 2 mg
Prednisolone	100 mg	p.o.	Jour 1–5
± Rituximab	375 mg/m²	i.v.	Jour 0 (24–4 h avant CHOP)

« Bendamustine » ▶ protocole 11.5.1			*Cycle suivant à J22-29*
Bendamustine	100 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1–2

« Fludarabine » ▶ protocole 11.5.2			*Cycle suivant à J29*
Fludarabine	25 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1–5

« Rituximab » ▶ protocole 11.5.9			
Rituximab	375 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, 8, 15, 22

« COP » ▶ Protocole 11.4.5			*Cycle suivant à J22*
Cyclophosphamide	400 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1–5
Vincristine	1,4 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, dose unique maximale : 2 mg
Prednisolone	100 mg/m²/jour	p.o.	Jour 1–5

Prn. :

Facteurs pronostiques péjoratifs

- Stade III-IV selon Ann Arbor.
- Splénomégalie, hépatosplénomégalie, manifestation extra-ganglionnaire, symptômes B.
- Anémie, anomalie de la fonction hépatique, augmentation de LDH et de β2-microglobuline.
- Indice de Karnofsky ≤ 70 au moment du diagnostic initial.
- Résistance au traitement : pas de rémission complète après le traitement initial.
- « International Prognostic Index » (IPI) (▶ Chap. 7.5.1).

Temps de survie

- Moyenne de survie à 4 ans, mais passe à < 2 ans si la maladie est déjà à un stade avancé.

Su. :

- En cas de stade avancé ou de traitement non curateur : prise en charge selon la symptomatologie.

Réf. :

1. Bertoni F, Zucca E, Cavalli F. Mantle cell lymphoma. Curr Opin Hematol 2004;11:411–8
2. Fernàndez V, Hartmann E, Ott G et al. Pathogenesis of mantle cell lymphoma: all oncogenic roads lead to dysregulation of cell cycle and DNA damage response pathways. J Clin Oncol 2005;23:6364–9
3. Hagemeister FB. Mantle cell lymphoma: non-myeloablative vs. dose-intensive therapy. Leuk Lymphoma 2003;44(suppl 3):S69–75
4. Kiss TL, Mollee P, Lazarus HM et al. Stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: if, when and how? Bone Marrow Transplant 2005;36:655–61
5. Lenz G, Dreyling M, Hiddemann W. Mantle cell lymphoma: established therapeutic options and future directions. Ann Hematol 2004;83:71–7
6. Leonard JP, Schattner EJ, Coleman M. Biology and management of mantle cell lymphoma. Curr Opin Oncol 2001;13:342–7
7. Witzig TE. Current treatment approaches for mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:6409–14
8. Zelenetz AD. Mantle cell lymphoma. Ann Oncol 2006;17(suppl 4):iv12–4

Web. :

1.	http://www.lymphomainfo.net/nhl/types/mantle.html	Lymphoma Info Network
2.	http://www.emedicine.com/med/topic1361.htm	E-medicine
3.	http://www.lymphomation.org/type-MCL.htm	Lymphoma Info Portal
4.	http://www.cancerbackup.org.uk/Cancertype/Lymphomanon-Hodgkins/TypesofNHL/Mantlecell	Cancer BACKUP

7.5.7 Lymphome T cutané (LTC) primitif

J. Finke

Déf. :

Mycosis fongoïde (MF)
Forme de lymphome T non hodgkinien la plus courante, prolifération clonale de lymphocytes T CD4+. Manifestation cutanée localisée ou généralisée, devenant systémique avec atteinte viscérale au stade avancé de la maladie.

Syndrome de Sézary (SS)
Forme leucémique de mycosis fongoïde avec érythrodermie exfoliative généralisée, atteinte viscérale, présence avérée de cellules de Sézary dans la circulation sanguine et mauvais pronostic.

CIM-10. : C84

Ep. : Rare. Incidence du mycosis fongoïde : 3–4 cas pour 1 000 000 d'habitants/an ; tranche d'âge 30–70 ans ; rapport homme/femme = 3/2 ; syndrome de Sézary : 0,2 cas pour 1 000 000 d'habitants/an.

70 % des lymphomes cutanés proviennent de cellules T. 90 % des LNH-T cutanés sont des lymphomes à lymphocytes T helper (CD4+).

Pg. :

Facteurs de risque
- Dermatite chronique.
- Aucune relation concluante avec les virus, les rayonnements ionisants, les produits chimiques ou les médicaments.

AnaPath. :

Évolution de la maladie
Évolution de longue durée, sur plusieurs années. Souvent, infiltrations cutanées, d'importance variable (même rétrospectivement), avant le diagnostic.
- Atteinte cutanée : érythrodermique, en plaque, tumorale.
- Atteinte systémique : ganglions lymphatiques, organes, moelle osseuse.

Mycosis fongoïde
- Cellules du mycosis (cellules de Lutzner) : lymphocytes T atypiques à noyaux cérébriformes irréguliers ; lymphocytes T helper phénotypiquement matures, positifs pour CD2, CD3, CD4, CD5, CD25.
- Réarrangement des gènes du récepteur des lymphocytes T.
- Cytogénétique : possible anomalies chromosomiques de 1p, 10q, 17p, 19.
- Infiltration linéaire à la limite du derme et de l'épiderme avec invasion de l'épithélium.
- Micro-abcès de Pautrier : amas intra-épidermique de cellules du mycosis, de cellules interdigitées (réticulum) et de cellules de Langerhans.

Syndrome de Sézary
- Cellules de Sézary : cellules du mycosis (de Lutzner) circulant dans le sang périphérique.
- Érythrodermie avec infiltrats denses de cellules du mycosis/de Sézary.

Class. :

Classification de l'OMS (2001)
Lymphome T mature, mycosis fongoïde/syndrome de Sézary.

Classification de l'OMS-EORTC des lymphomes cutanés primitifs (2005)

Lymphome T et lymphome NK cutanés	75 %
• Mycosis fongoïde (MF).	
• Formes variables de MF (folliculotrope/pagétoïde/granulomateux).	
• Syndrome de Sézary (SS).	
• Leucémie/lymphome T de l'adulte.	
• Pathologies lymphoprolifératives cutanées primitives CD30+.	
– Lymphome anaplasique à grandes cellules.	
– Papulose lymphomatoïde.	
• Lymphome T sous-cutané à type de panniculite.	
• Lymphome NK/T extra-ganglionnaire, de type nasal.	
• Lymphome T cutané primitif périphérique.	
Lymphome B cutané	25 %
• Lymphome cutané primitif de la zone marginale.	
• Lymphome cutané primitif de type folliculaire.	
• Lymphome diffus cutané primitif à grandes cellules.	
Néoplasieà cellules progénitrices	Rare
• Lymphome à cellules NK blastiques CD4+/CD56+.	

Stadification des mycosis fongoïdes selon le MFCG (Mycosis Fungoides Cooperative Group)

Stade	Définition
T	*Lésions cutanées primitives*
T0	Aucune lésion cliniquement anormale ; histologie négative
T1	Lésions prémycosiques, papules ou plaques couvrant < 10 % de la surface cutanée
T2	Lésions prémycosiques, papules ou plaques couvrant > 10 % de la surface cutanée
T3	Présence d'une ou de plusieurs tumeurs cutanées
T4	Érythrodermie généralisée
N	*Atteinte des ganglions lymphatiques périphériques*
N0	Ganglions lymphatiques cliniquement normaux ; histologie négative
N1	Ganglions lymphatiques périphériques cliniquement anormaux ; histologie négative[a]
N2	Absence de ganglions lymphatiques cliniquement anormaux ; histologie positive
N3	Ganglions lymphatiques cliniquement anormaux ; histologie positive
M	*Atteinte viscérale/de la moelle osseuse*
M1	Aucune atteinte viscérale
M2	Atteinte viscérale et/ou infiltration de la moelle osseuse > 40 % ; histologie positive
B	*Forme leucémique*
B0	≤ 5 % de cellules atypiques dans la circulation sanguine
B1	> 5 % de cellules atypiques dans la circulation sanguine

[a] En cas de d'hypertrophie ganglionnaire avec une histologie négative, des techniques plus sensibles peuvent être utilisées (par ex., recherche de réarrangement du récepteur des lymphocytes T)

Stadification selon l'AJCC

Stade	Stadification selon le MFCG			Moyenne de survie (années)
IA	T1	N0	M0	8–12
IB	T2	N0	M0	
IIA	T1–2	N1	M0	4–8
IIB	T3	N0–1	M0	
III	T4	N0–1	M0	3–4
IVA	Tous les T	N2–3	M0	2–3
IVB	Tous les T	Tous les N	M1	< 1

Sy. :

Symptômes généraux

- Fatigue, performance réduite, perte de poids.
- Adénopathies.
- Atteinte hépatique/splénique avec hépatomégalie/splénomégalie.
- Atteinte et anomalie de la fonction d'un organe (poumon, SNC, etc.).

Symptômes cutanés

Symptômes très variés et fluctuants :

- « Stade prémycosique » : prurit, lésions cutanées eczématiformes, localisées ou généralisées, alopécie, kératose palmaire/plantaire.
- « Stade de plaques » : lésions cutanées rugueuses infiltrantes ; avec atteinte faciale.
- « Stade tumoral » : tumeurs cutanées ulcéreuses avec désintégration spontanée.
- Érythrodermie avec exfoliation, œdème, lichénisation, prurit.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents, incluant les facteurs de risque, les lésions cutanées.
- Examen clinique comportant examen de la peau, statut ganglionnaire, splénique/hépatique, recherche de signes d'hémorragie et d'infections.

Examens de laboratoire

- Numération globulaire, réticulocytes, frottis sanguin.
- Examens de laboratoire de routine comportant électrolytes, examens des fonctions hépatiques/rénales, LDH, CRP.
- Examen immunocytologique via analyse par FACS : cellules CD4+.

Histologie

- Biopsie cutanée avec immunohistochimie.
- Prélèvement et biopsie de la moelle osseuse avec immunochimie/-histologie.
- Biopsie ganglionnaire si indiquée.

Imagerie

Radiographie pulmonaire, échographie abdominale

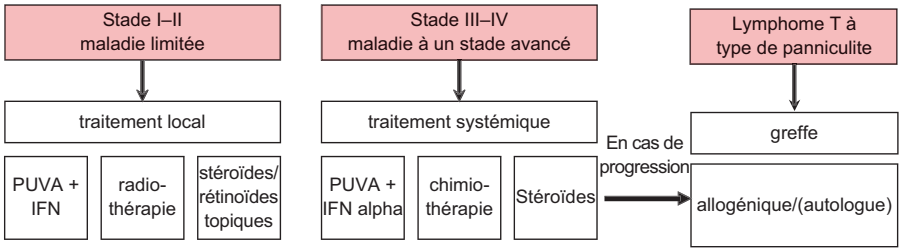
Dd. :

- Pathologies cutanées eczémateuses (psoriasis, dermatite), dermatite de contact, affections cutanées allergiques.
- Infiltration cutanée accompagnant d'autres néoplasies hématologiques : LAL-T, LPL-T, lymphome T périphérique, LLC-T, néoplasie à lymphocytes B.
- Tumeurs cutanées primitives.
- Papulose lymphomatoïde (PL).

Co. :

- Infections (cause courante de décès en cas de lymphomes T cutanés).
- Cytopénie.

Th. : **Concept thérapeutique**



PUVA psoralène + photothérapie UVA, *IFN* interféron

Types de traitement

Stades limités (stades I–II) : traitement externe

- PUVA (psoralène + photothérapie UVA) + 9 MUI d'interféron-× s.c. 3 fois par semaine : rémission complète (RC) dans 60–90 % des cas, temps moyen pour y parvenir : 18 semaines, rémission à long terme dans près de 25 % des cas.
- Radiothérapie (irradiation cutanée locale ou générale) par électrons accélérés : 40–80 % de RC, rémission à long terme dans 20–40 % des cas.
- Utilisation topique de corticostéroïdes, moutarde azotée (mustargen), BCNU ou rétinoïdes (isotrétinoïne).
- Photophérèse extracorporelle.

Stades avancés (stades III–IV) : traitement systémique

- Interféron-α, par ex., 12 UI/m²/jour s.c. 3 fois par semaine : dose progressivement augmentée selon tolérance ; aussi efficace chez le patient ne répondant pas au traitement par PUVA, taux de réponse > 65 %.
- Traitement combiné par interféron α et PUVA : > 60 % de rémission complète (RC).
- Administration systémique de stéroïdes.
- Chimiothérapie systémique : analogues des bases puriques (fludarabine, cladribine, pentostatine), agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil), protocoles de chimiothérapie combinés (COP, CHOP), méthotrexate à faible dose (+ acide folique).

Nouveaux traitements

- Dénileukine diftitox (Ontak, sous licence aux États-Unis) : protéine de fusion constituée d'interleukine-2, couplée à la chaîne A cytotoxique et la chaîne B transloquée de la toxine diphtérique ; la cible : récepteur de l'IL-2 de haute affinité (CD25, exprimé dans le lymphome T cutané, certains lymphomes malins non hodgkinien et maladie de Hodgkin).
- Alemtuzumab : efficace dans le traitement de LTC exprimant CD52.
- Greffe (autologue, allogénique) : indiquée chez les patients atteints de lymphome T sous-cutané à type de panniculite à cause du mauvais pronostic : induction par traitement combiné contenant de la fludarabine.
- Vorinostat : inhibiteur de l'histone déacétylase, 400 mg/j p.o., taux de réponse 30 %.

Protocoles de chimiothérapie

« Fludarabine » ▶ protocole 11. 5.2			*Cycle suivant à J 29*
Fludarabine	25 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5

« Cladribine » ▶ protocole 11.5.7			*Cycle suivant à J22*
Cladribine	0,14 mg/kg/jour	i.v.	Jours 1–5

« CHOP » ▶ protocole 11.4.2			*Cycle suivant à J22*
Cyclophosphamide	750 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Vincristine	1,4 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, dose unique maximale : 2 mg
Prednisolone	100 mg	p.o.	Jours 1–5

« COP » ▶ protocole 11.4.5			*Cycle suivant à J22*
Cyclophosphamide	400 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Vincristine	1,4 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, dose unique maximale : 2 mg
Prednisolone	100 mg/m²/jour	p.o.	Jours 1–5

Prn. :

Mycosis fongoïde
Bon pronostic, progression lente dans la plupart des cas ; survie à long terme potentielle : 20–30 ans, moyenne de survie après diagnostic : 8–9 ans.

Lymphome T cutané primitif CD30+
Radiothérapie locale selon les besoins ; taux de survie après 4 ans : 90 %.

Papulose lymphomatoïde (PL)
Développement de lymphomes dans 80 % des cas. Forme bénigne dans 20 % des cas.

Syndrome de Sézary
Mauvais pronostic, progression agressive ; le tableau clinique peut être semblable à celui de la leucémie T ; moyenne de survie < 18 mois.

Lymphome T sous-cutané à type de panniculite
Très mauvais pronostic.

Si traitement à visée curative : surveillance étroite ; en cas de traitement non curateur : prise en charge selon les symptômes.

Réf. :

1. ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl.2):ii61–2
2. Foss F. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome. Curr Opin Oncol 2004;16:421–8
3. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. N Engl J Med 2004;350:1978–88
4. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Lancet 2008;371:945–57.
5. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the ISCL and the cutaneous lymphoma task force of the EORTC. Blood 2007;110:1713–22
6. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J et al. The spectrum of cutaneous T-cell lymphomas: new insights into biology and therapy. Curr Opin Hematol 2005;12:273–8
7. Smith BD, Smith GL, Cooper DL et al. The cutaneous B-cell lymphoma prognostic index. J Clin Oncol 2005;23:3390–5

8. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides / Sézary syndrome. Eur J Cancer 2006;42:1014–30

Web. :

1. http://www.emedicine.com/MED/topic 1541 .htm — E-medicine
2. http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosisfungoides/HealthProfessional — NCI Cancer Topics
3. http://www.lymphomainfo.net/nhl/types/ctcl-mf.html — Lymphoma Info Network
4. http://www.clfoundation.org/ — Cutaneous Lymph Foundation
5. http://dermatlas.med.jhmi.edu/derm/ — Dermatology Atlas

7.5.8 Lymphome primitif du système nerveux central (SNC)

G. Illerhaus, R. Marks, J. Finke

Déf. : Lymphomes non hodgkiniens avec localisation primaire dans le système nerveux central (cerveau, méninges, yeux, moelle épinière). Les lymphomes primitifs du SNC chez les patients immunocompétents peuvent être différenciés des lymphomes associés aux déficits immunitaires.

CIM-10. : C85.7

Ep. : Incidence de 2–5 cas pour 1 000 000 d'habitants/an ; une nette augmentation de l'incidence a pu être observée au cours des 10 dernières années. Pic d'incidence : 45–70 ans chez les patients immunocompétents, 30–40 ans chez les patients immunodéficients ; rapport homme/femme = 3/2. Les LNH cérébraux primitifs représentent 4–7 % des tumeurs malignes du SNC et 1–2 % de l'ensemble des LNH.

Pg. :

Lymphomes primitifs du SNC chez les patients immunocompétents

- 50 % des cas, incidence grandissante.
- Facteurs étiologiques non définis.

Lymphomes primitifs du SNC chez les patients immunodéficients

- 50 % des cas, incidence grandissante.
- Déficit immunitaire congénital/acquis : syndrome de déficit immunitaire congénital, traitement immunosuppresseur, patients atteints du sida (numération cellulaire de CD4+ < 50/µl), allogreffe de moelle osseuse/de cellules souches sanguines avec appauvrissement en lymphocytes T.
- L'EBV (virus d'Epstein-Barr) ou les gènes ou protéines de l'EBV (LMP-1, EBNA-2) ont été identifiés dans les cellules des lymphomes chez 95 % des patients immunodéficients.
- Interférence avec l'apoptose (par ex., transactivation des bcl-2 par les LMP-1).

AnaPath. :

- Atteinte méningée importante rencontrée dans près de 25 % des cas ; à l'autopsie : près de 90 %.
- Infiltrats péri-vasculaires nodulaires.
- Principalement les lymphomes B, les lymphomes T étant rare (< 1 %).
- Localisation : sus-tentorielle 67–75 %, sous-tentorielle 25–33 %, multiple/disséminé dans 20–30 % des cas, trouble oculaire dans approximativement 10–15 % des cas.

Class. : **Classification histologique**

Type	Fréquence (%)
Lymphome diffus à grandes cellules B	80–90
Lymphome de Burkitt, LNH de faible malignité, LNH non classifié	10–20

Sy. :

- Symptômes neurologiques focaux : 50 %
- Hémiparésie : 35 %
- Paralysie de nerf crânien : 10 %
- Trouble de la vision : 10 %
- Troubles de la personnalité : 36 %
- Symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids) : 12 %
- Signesd'hypertension intracrânienne : 19 %
- Fatigue, performance réduite, perte de poids : 45 %

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Présence des facteurs de risque : déficit immunitaire, infection par EBV.
- Examen clinique : statut neurologique, statut ganglionnaire, rate/foie.

- Examen ophtalmologique pour éliminer tout trouble oculaire.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine, réticulocytes.
- Examens de laboratoire de routine comportant urée et électrolytes, créatinine sérique, bilirubine, examens de la fonction hépatique, LDH, CRP.
- Sérologie : VIH, EBV.
- Immunohistochimie : CD4, CD8, CD3, CD19.

Histologie

- Biopsie stéréotaxique (ou chirurgicale) d'une lésion du SNC.
- Histologie, immunohistochimie, possible cytologie, marqueurs de surface.
- Examen du liquide céphalo-rachidien (avec immunohistochimie) → diagnostic de lymphome dans 30 % des cas.
- Prélèvement et biopsie de la moelle osseuse si une pathologie systémique est suspectée ou afin d'éliminer tout lymphome primitif extracérébral.

Imagerie

- IRM crânienne, TEP de la boîte crânienne.
- TDM pulmonaire/abdominale/pelvienne afin d'éliminer toute maladie systémique.

Il faut TOUJOURS pratiquer un examen histologique sur toute masse cérébrale. 4 % se révèlent être des LNH cérébraux primitifs qui peuvent être soignés. Éviter toute administration de corticoïdes avant une biopsie (autrement, il sera plus difficile de diagnostiquer le lymphome).

Dd. : Hémopathies malignes systémiques avec atteinte cérébrale secondaire (LNH de haute malignité, LNH de faible malignité, leucémies aiguës, etc.).

Th. : **Principe de traitement**

1. Le traitement par radiothérapie seule génère un fort taux de réponse, mais presque tous les patients (> 80 %) font une rechute cérébrale. Des approches thérapeutiques combinées sont nécessaires pour permettre une rémission à long terme.
2. Un traitement par méthotrexate à haute dose (> 3500 mg/m^2) est la façon la plus efficace de traiter le lymphome du SNC. Les protocoles d'études ont démontré des taux suffisamment cytotoxiques dans le liquide céphalorachidien avec des doses allant jusqu'à 8000 mg/m^2. Autres composés actifs avec pénétrance du LCR : nitrosourées (BCNU, CCNU), procarbazine, témozolomide, AraC à haute dose, thiotépa, busulfan à haute dose, topotécan.
3. Les nouvelles approches thérapeutiques associent plusieurs types de traitement (chimiothérapie intrathécale, chimiothérapie systémique, radiothérapie et corticoïdes) obtenant un taux de réponse (RC + RP) de 80–90 %, avec une moyenne de survie de 29–62 mois et de survie à 5 ans de 20–44 %.
4. La principale complication rencontrée lors des traitements combinés est la leucoencéphalite (30 % des patients, 40–80 % des patients > 60 ans). Facteurs de risque :
   – Association d'une administration intrathécale de méthotrexate et de radiothérapie.
   – Chimiothérapie après radiothérapie.
   – Avoir > 60 ans.
   Un des objectifs clés des nouveaux protocoles d'études est la réduction de la toxicité du traitement sans en diminuer l'efficacité.
5. Les lymphomes oculaires primitifs sont, à la base, traités de la même façon qu'un lymphome cérébral primitif.
6. La chimiothérapie à haute dose et la greffe autologue de cellules souches, avec ou sans irradiation encéphalique en totalité, peut s'avérer efficace chez les jeunes patients. Taux de survie globale à 5 ans de près de 69 % quand le traitement est associé à une irradiation cérébrale *in toto*.

Protocoles de chimiothérapie

Comme tout traitement de lymphome du SNC doit être effectué au cours d'essais cliniques, notre approche est présentée comme un protocole d'essai clinique.

« Protocole de Freiburg », phase II de l'étude ▶ protocole 11.6.2			
Traitement initial			
Rituximab	375 mg/m²	i.v.	Jour 0 (prétraitement jour -6)
Méthotrexate, MTX	8000 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, perfusion pendant 4 h
			Traitement de sauvetage par leucovorin
			Commencer le cycle suivant à jour 10/11
—4 cycles, intensification (voir ci-dessous) si aucune RC ou RP n'est obtenue après 2 cycles			
Chimiothérapie intensive : après traitement de première ligne par MTX à haute dose, progression de la maladie ou rechute après chimiothérapie conventionnelle/contenant du MTX)			
Rituximab	375 mg/m²	i.v.	Jour 0
Cytosine arabino-side, AraC	3000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1,2
Thiotépa	40 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
—2 cycles, mobilisation des cellules souches après cycle 1 avec G-SCF (jours 5–10), leucaphérèse *traitement à haute dose*			
Rituximab	375 mg/m²	i.v.	Jour -7
BCNU	400 mg/m²/jour	i.v.	Jour -6
Thiotépa	2×5 mg/kg/jour	i.v.	Jours -5, -4
Greffe autologue de cellules souches			Jour 0
Les patients avec une tumeur résiduelle : → irradiation encéphalique en totalité de 45 Gy (1,5 Gy/jour)			
Traitement de sauvetage par leucovorin, 15 mg/m², mettre en place 24 h après le début du traitement par MTX, toutes les 6 h			

« R-MCP » ▶ protocole 11.6.1			*Cycle suivant à J45, 3 cycles*
Rituximab	375 mg/m²	i.v.	Jours 1, 15, 29 (prétraitement jour -6)
Méthotrexate	3000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 15, 30, perfusion pendant 4 h
			Traitement de sauvetage par leucovorine
Lomustine	110 mg/m²/jour	p.o.	Jour 1
Procarbazine	60 mg/m²/jour	p.o.	Jours 1–10
Traitement de sauvetage par leucovorin, 15 mg/m², mettre en place 24 h après le début du traitement par MTX, toutes les 6 h			
Si la présence de tumeur résiduelle est détectée après 3 cycles : pratiquer une irradiation encéphalique en totalité de 45 Gy			

Prn. : ***Facteurs pronostiques péjoratifs :***

- Âge > 60 ans.
- *Performans status* 2–4 ou indice de Karnofsky < 70 %.
- Taux de LDH élevé.
- Taux de protéine élevé dans le liquide céphalorachidien.

- Atteinte des régions profondes du cerveau (noyaux gris centraux, périventriculaire, tronc cérébral, cervelet).

Type de traitement	Moyenne de survie (mois)	Survie à 5 ans (%)
Chirurgie	3–4	0
Radiothérapie	12–22	3–7
Chimiothérapie	23–37	20–60
Radiochimiothérapie combinée	29–62	20–44

Su. : Les patients suivant un traitement à visée curative doivent avoir une surveillance étroite (statut neurologique, IRM crânienne). Pour les patients en situation palliative : prise en charge selon les symptômes.

Réf. :

1. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:5034–43
2. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:1281–8
3. Bessell EM, Hoang-Xuan K, Ferreri AJM et al. Primary central nervous system lymphoma – Biological aspects and controversies in management. Eur J Cancer 2007;43:1141–52.
4. DeAngelis LM, Hormigo A. Treatment of primary central nervous system lymphoma. Semin Oncol 2004;31:684–92
5. Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K et al. Primary intraocular lymphoma: an IPCNSLCG Report. Ann Oncol 2007;18:1851–5.
6. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:1507–13
7. Omuro AM, DeAngelis LM, Yahalom J et al. Chemoradiotherapy for primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis with complete follow-up. Neurology 2005;64:69–74
8. Poortmans PMP, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma. J Clin Oncol 2003;21:4483–8
9. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:3865–70

Web. :

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/primary-CNS-lymphoma/HealthProfessional — NCI Cancer Topics
2. http://www.emedicine.com/neuro/topic519.htm — E-medicine
3. http://www.lymphomation.org/type-cns.htm — Lymphoma Info Portal
4. http://www.cns-lymphoma.de — Freiburg Protocol

7.5.9 Lymphome de la zone marginale (LZM)

A. Spyridonidis, J. Finke

Déf. : Groupe de lymphomes provenant des lymphocytes B de la zone marginale des follicules lymphoïdes secondaires. Sous-types :
- Lymphomes B du tissu lymphoïde annexé aux muqueuses (MALT), en particulier les LNH gastriques de type MALT.
- LZM splénique avec/sans lymphocytes villeux.
- LZM ganglionnaire avec/sans lymphocytes B.

CIM-10. : C85.7

Ep. : Forme la plus courante de lymphomes non hodgkiniens extra-nodaux primitifs, 2–3 % de l'ensemble des LNH. Pic d'incidence : 50–70 ans, rapport homme/femme = 1/1.

Pg. :

Facteurs étiologiques
- Troubles inflammatoires chroniques (au contact d'antigènes) :
  - *Helicobacter pylori* → lymphome gastrique de type MALT.
  - *Borrelia burgdorferi* (maladie de Lyme) → lymphome cutané de type MALT.
  - *Campylobacter jejuni* → lymphomes de l'intestin grêle, JPSID.
- Maladies auto-immunes : thyroïdite chronique de Hashimoto, syndrome de Sjögren.
- Modification génétique moléculaire, par ex., trisomie 3, t(11;18), t(1;14).

Modèle pathogénique
- Le lymphome de type MALT provient des lymphocytes B de la zone marginale du tissu lymphoïde annexé aux muqueuses, par ex., les plaques de Peyer de la portion terminale de l'iléon.
- Le lymphome de type MALT est principalement localisé dans l'estomac, qui, d'un point de vue physiologique, n'a pas de tissu de type MALT organisé. Le lymphome B gastrique polyclonal de type MALT ne se forme qu'après stimulation antigénique chronique, en particulier au cours d'une infection par *Helicobacter pylori* (HP) → *H. pylori* identifié dans 90 % des cas de lymphomes gastriques de type MALT.
- Une expansion clonale et des modifications génétiques avec activation simultanée des lymphocytes T génèrent la formation d'une population B lymphocytaire monoclonale qui infiltre généralement le tissu épithélial (lésions lympho-épithéliales) :
  → Lymphome de type MALT à un stade précoce : prolifération dépendante de l'antigène. Répond au traitement d'éradication de *H. pylori.*
  → Évolution vers un lymphome de type MALT de haute malignité : D'autres mutations génétiques [t(1;14), t(11;18)] provoquent une prolifération indépendante des antigènes. L'évolution clinique est la même que celle d'un lymphome agressif.

AnaPath. :

Localisation primaire
- Tractus gastro-intestinal, en particulier l'estomac : 80 %.
- Autres localisations : poumon, yeux (orbite, glande lacrymale, conjonctives, paupières), sein, vessie, glande salivaire, glande thyroïde, reins, foie, peau : 20 %.

Progression
- Prolifération initiale restreinte au tissu original et souvent multifocale.
- Dans approximativement 30 % des cas : s'étend à d'autres organes de type MALT (amygdale, tractus gastro-intestinal).
- En cas de progression accélérée : atteinte ganglionnaire, infiltration de la moelle osseuse.

Phénotype immunologique des cellules malignes du LZM
Positif aux antigènes B et aux immunoglobulines en surface (généralement IgM, moins couramment IgG ou IgA), négatif pour CD5, CD10, CD23, bcl-1/cycline D1.

Class. : *Classification selon l'OMS :* lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale (LEZM) du type MALT, LNH-B mature.

Stade des lymphomes gastriques du MALT

Stade	Définition
I	Lymphome gastrique unifocal ou multifocal sans atteinte ganglionnaire
	I 1 : limité à la muqueuse et au tissu sous-muqueux
	I 2 : lymphome envahissant la muscularis propria, l'espace sous-séreux et/ou séreux
II	Infiltration gastrique avec atteinte ganglionnaire
	II 1 : lymphome envahissant les ganglions régionaux (de l'espace périgastrique au tronc cœliaque)
	II 2 : atteinte ganglionnaire infra-diaphragmatique au-delà des ganglions régionaux
IIE	Lymphome gastrique avec invasion locale des organes/tissus proximaux avec/sans atteinte ganglionnaire
	IIE 1 : invasion des ganglions régionaux
	IIE 2 : atteinte ganglionnaire sous-diaphragmatique au-delà des ganglions régionaux
III	Non défini
IV	Invasion discontinue/disséminée des organes extra-gastriques avec/sans atteinte ganglionnaire (y compris les ganglions sus-diaphragmatiques)
CS	Stade clinique
PS	Stade anatomopathologique (postopératoire)

Sy. :
- Anorexie, nausée/vomissements, perte de poids.
- Douleurs abdominales, sensation de compression/masse dans la zone épigastrique.
- Hémorragie gastro-intestinale.

Dg. :

Antécédents, examen clinique
- Antécédents incluant les symptômes gastro-intestinaux.
- Examen clinique comprenant le statut ganglionnaire, l'abdomen (rate, foie, lésions tumorales), la cavité buccale/pharyngée (examen pratiqué par un spécialiste ORL).

Examens de laboratoire
- Numération formule sanguine, réticulocytes.
- Examens de laboratoire de routine comportant urée et électrolytes, créatinine sérique, acide urique, ASAT, ALAT, γGT, bilirubine, phosphatase alcaline, LDH, protides totaux, électrophorèse de protéine, CRP, β2 microglobuline.
- Immunoélectrophorèse, dosage pondéral des immunoglobulines.
- Patients anémiques : fer, ferritine, vitamine B_{12}, acide folique.
- Statut sérologique de l'infection (PCR).

Histologie
- Biopsie endoscopique (œsophago-gastro-duodénoscopie) : multiples biopsies superficielles et profondes des zones envahies et d'apparence « normale » (« cartographie ») → recherche d'*H. pylori* (*H. pylori* n'est identifiable que dans un tissu épithélial intact).
- Prélèvement et biopsie de la moelle osseuse.

Imagerie
- Endoscopie et échoendoscopie (profondeur de l'infiltration, lymphomes périgastriques).
- Radiographie pulmonaire, échographie de l'abdomen/du cou.
- TDM thoracique/abdominale/pelvienne.
- Dans des cas particulier :entéroscopie, coloscopie.

Dd. :

- Hyperplasie ganglionnaire réactive/infiltrats chroniques inflammatoires (aucune lésion lympho-épithéliale, réarrangements polyclonaux du gène IgH).
- Autres lymphomes gastro-intestinaux, par ex., le lymphome à cellules du manteau (LNH à noyau clivé) → dans le tractus gastro-intestinal : polypose lymphomateuse.
- Lymphome de Burkitt et autres lymphomes de haute malignité.
- Lymphome T associé à une entéropathie (LTAE) chez les patients atteints de maladie cœliaque (sprue) : forme de lymphome T gastro-intestinal la plus courante dont l'évolution est agressive.

Th. :

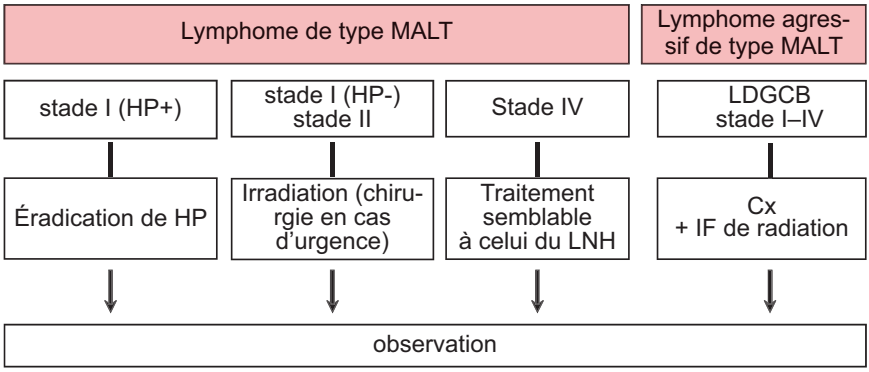
Concept thérapeutique

1. Stade I : les lymphomes gastriques de types MALT de faible malignité, positifs au *H. pylori,* répondent correctement à l'élimination du stimulus antigénique chronique (c'est-à-dire, l'éradication de *H. pylori*). Les protocoles thérapeutiques pour l'éradication sont : oméprazole 40 mg 3 fois/j p.o. (jours 1–14) + amoxicilline 750 mg 3 fois/j p.o. (jours 1–14) + métronidazole 400 mg 2 fois/j p.o. (jours 1–14), ou, oméprazole 40 mg 3 fois/j p.o. (jours 1–14) + amoxicilline 750 mg 3 fois/j p.o. (jours 1–14) + clarithromycine 500 mg 3 fois/j p.o. (jours 1–14).
   → Éradication de l'*Hélicobacter* dans > 90 % des cas, rémission complète des patients atteints de LNH dans approximativement 80 % des cas après 3 mois (parfois après presqu'un an) ; rechute dans < 10 % des cas après une rémission complète.
   → Surveillance étroite par endoscopie/échoendoscopie.
   → Si le lymphome persiste, procéder au traitement utilisé au stade II de la maladie.
   Stade I : autres localisations : option thérapeutique par antibiothérapie (avec doxycycline ; en cas de *C. jejuni* : avec érythromycine) et par radiothérapie locale.
2. Au cours du stade II, la radiothérapie est généralement indiquée (chirurgie indiquée uniquement en cas d'urgence). Autres possibilités ou en cas de contre-indication à la radiothérapie : chimiothérapie.
3. Stade IV : le lymphome de type MALT/LZM à un stade avancé doit être traité de la même façon que les autres types de lymphomes indolents. Une approche multidisciplinaire par chimiothérapie et radiothérapie est indiquée.

NOTE : un traitement systémique efficace peut générer certaines complications, par ex., une hémorragie ou une perforation gastro-intestinale.

4. Le traitement standard du LNH diffus à grandes cellules B de l'estomac, à tout stade, avec ou sans composant de lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale de type MALT, est constitué d'une chimiothérapie (par ex., 6 cycles de CHOP ou de R-CHOP) à visée curative. Une radiothérapie ultérieure de la zone atteinte peut s'avérer nécessaire.
5. La chirurgie n'est indiquée qu'en cas d'urgence (par ex., perforation ou hémorragie gastro-intestinale grave).

Traitement du lymphome gastrique de type MALT



Cx chimiothérapie, *HP Helicobacter pylori, IF* zone atteinte, LDGCB lymphome diffus à grandes cellules B

Protocoles de chimiothérapie

« Chlorambucil » ▶ protocole 11.5.5			*Commencer le prochain cycle à J22*
Chlorambucil	18 mg/m²/jour	p.o.	Jour 1
Si bien toléré, augmenter la dose par 5 mg/m²/jour par cycle			

« CHOP±R » ▶ protocole 11.4.2/11.4.3			*Commencer le prochain cycle à J22*
Cyclophosphamide	750 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Vincristine	1,4 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, dose unique maximale de 2 mg
Prednisolone	100 mg en dose unique maximale	p.o.	Jours 1–5
± Rituximab	375 mg/m²/jour	i.v.	Jour 0, 24–4 h avant CHOP

« COP » ▶ protocole 11.4.5			*Commencer le prochain cycle à J22*
Cyclophosphamide	400 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Vincristine	1,4 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, dose unique maximale de 2 mg
Prednisolone	100 mg/m²/jour	p.o.	Jours 1–5

Prn. :

- Maladie localisée de faible malignité (stade III) : survie à 10 ans de 80–90 %.
- Les lymphomes gastriques de haute malignité partagent le pronostic du LNH ganglionnaire (▶ Chap. 7.5.1).

Su. : Les patients recevant un traitement à visée curative doivent avoir une surveillance étroite (endoscopie, échoendoscopie, biopsies régulières). Examen de suivi effectué tous les 3 mois au début, puis tous les 6–12 mois une fois le patient en rémission. Pour les patients sans traitement curateur : prise en charge selon la symptomatologie.

Réf. :

1. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:6415–20
2. Cohen SM, Petryk M, Varma M et al. Non-Hodgkin's Lymhoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. Oncolist 2006;11:1100–17
3. ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl.2):ii59–60
4. Farinha P, Gascoyne R. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncologist 2005;26:6370–8
5. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changes over the past 10 years? Br J Haematol 2006;136:521–38
6. Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. Nat Rev Cancer 2004;4:644–53
7. Schmidt WP, Schmitz N, Sonnen R. Conservative management of gastric lymphoma: the treatment option of choice. Leuk Lymphoma 2004;45:1847–52

Web. :

1.	http://www.ielsg.org	Intl Extranodal Lymphoma SG
2.	http://www.lymphomainfo.net/nhl/types/malt.html	Lymphoma Info Network
3.	http://www.lymphomation.org/type-extranodal.htm	Lymphoma Info Portal
4.	http://www.emedicine.com/med/topic3204.htm	E-medicine

7.5.10 Myélome multiple

R. Wäsch, C.I. Müller, J. Finke, M. Engelhardt

Déf. : Expansion clonale de lymphocytes B totalement différenciés (plasmocytes) ; caractérisée par la sécrétion d'immunoglobulines monoclonales (« paraprotéines »), par une ostéolyse, une insuffisance rénale et un déficit immunitaire.

CIM-10. : C90.0

Ep. : Incidence 3–5 cas pour 100 000 habitants/an ; pour les patients âgés de plus de 60 ans : 8 cas pour 100 000 habitants/an. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 65 ans ; rapport homme/femme = 3/2.

Pg. :

Facteurs de risque

Les facteurs pathogéniques n'ont pas encore été définitivement identifiés. Les facteurs potentiels sont :

- Les rayonnements ionisants.
- Une exposition chronique à un antigène, des virus (KSHV : virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi).
- Des produits chimiques : métaux lourds, solvants organiques, benzène.

Anomalies moléculaires/génétiques

Anomalies chromosomiques identifiables dans > 50 % des cas. Les chromosomes 14 [locus d'immunoglobuline, t(11;14), t(4;14)], 13 (del 13q14), 11 (bcl-1, cycline D) ou 8 (c-myc) sont spécialement atteints.

AnaPath. :

Caractéristiques des cellules d'un myélome

- Production d'immunoglobulines monoclonales (« paraprotéines ») : IgG, IgA, IgD (IgM ▶ Chap. 7.5.11, immunocytome).
- Faible indice de prolifération.
- Expression de CD38 et de CD138, expression anormale de CD56, CD126, CD221, κ ou λ.
- Sécrétion d'interleukine 6 (IL-6) et expression du récepteur à IL-6.
- Expression de facteurs activant l'ostéoclaste (IL-1β, TNFβ, IL-6) → ostéolyse.
- Dans 1–5 %, les myélomes multiples sont « non-sécrétants » → aucune sécrétion de paraprotéine.

Frottis sanguin

- Stade avancé de la maladie : anémie, thrombopénie, neutropénie.
- « Sensibilisation » des hématies par immunoglobulines et par adhésion → pseudo-hémagglutination.
- Plasmocytose sanguine rare (leucémie à plasmocytes, < 5 % des cas).

Moelle osseuse

- Expansion clonale de plasmocytes (noyau excentré avec halo périnucléaire).
- Croissance focale ou diffuse (« nids de plasmocytes »).

Class. :

Types de myélomes

Classification établie en fonction du type de paraprotéine

Type	Fréquence
Myélome à IgG	55 %
Myélome à IgA	25 %
Myélome à IgD, à IgE et à IgM	Rare
Myélome à chaîne légère κ-/λ-	20 %
Myélome non sécrétoire	< 1–5 %

Formes bénignes ou malignes

- Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI).
- Myélome indolent.
- Smoldering myeloma.
- Syndrome POEMS [polyneuropathie périphérique (Polyneuropathy), organomégalie (Organomegaly), endocrinopathie (Endocrinopathy), dysglobulinémie monoclonale (Monoclonal protein), anomalies cutanées (Skin changes)].
- Leucémie à plasmocytes.
- Myélome solitaire, myélome extramédullaire = plasmocytome.

Classification établie en fonction de la stadification de Durie et Salmon (1975)

Stade	Définition	Médiane de survie (années)
I	Taux d'hémoglobine > 10 g/dl	> 5
	Ca^{2+} < 12 mg/dl (normal)	
	Absence de lésion osseuse ou lésion ostéolytique isolée	
	Faible taux d'Ig monoclonale (paraprotéine) : IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl ou chaînes légères (protéine Bence-Jones) dans les urines < 4 g/24 h	
II	Ne répond ni à la définition du stade I, ni à celle du stade III	2,5–4
III	Taux d'hémoglobine < 8,5 g/dl	1–2
	Ca^{2+} > 12 mg/dl	
	≥ 2 lésions osseuses	
	Taux élevé de synthèse de paraprotéines : IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl ou chaînes légères (protéines de Bence-Jones) dans les urines > 12 g/24 h	
A	$Créatinine_{sérique}$ < 2 mg/dl	
B	$Créatinine_{sérique}$ > 2 mg/dl	< 1

Classification établie en fonction de l'International Staging System (ISS)

Stade	Définition	Médiane de survie (années)
I	β2-MG < 3,5 mg/l, albumine ≥ 3,5 g/dl	> 5
II	Ne correspond ni au stade I ni au stade III	3,7
III	β2-MG ≥ 5,5 mg/l	2,4

β2-MG β2-microglobuline

Sy. : Généralement asymptomatique ou diagnostic fortuit au stade initial de la maladie. Les stades avancés sont caractérisés par des symptômes provoqués par une ostéolyse, une synthèse de paraprotéine et une infiltration de la moelle osseuse :

- Ostéolyse, douleur osseuse, fractures spontanées : 70 % des patients
- Anémie, pâleur, fatigue, performance réduite : 40–60 %
- Insuffisance rénale, oligurie, anurie : 20–50 %
- Thrombopénie, hémorragies (pétéchies) : 15 %
- Neutropénie, déficit immunitaire, prédisposition aux infections : 15 %
- Insuffisance cardiaque (amylose) : 10 %
- Trouble de la vision, neuropathie périphérique : 5–10 %

- Syndrome d'hyperviscosité : < 5 %
- Perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes : < 5 %

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents comportant taille, signes de fracture par compression/tassements vertèbraux, syndrome du canal carpien, amylose.
- Examen clinique comportant examen de la peau, statut ganglionnaire, rate/foie, recherche de signes d'hémorragie et d'infection.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine.
- Examen de laboratoire de routine comportant électrolytes, Ca^{2+}, créatinine sérique, urée, acide urique, bilirubine, albumine, LDH, CRP, vitesse de sédimentation ↑, β2-microglobuline ↑.
- Protides totaux ↑, électrophorèse des protéines sériques, immunofixation, recherche de paraprotéine monoclonale (« pic monoclonal»).
- Protéinurie, électrophorèse de protéine urinaire, recherche de chaînes légères urinaires (« protéinurie de Bence-Jones ») dans 60 % des cas.
- Recherche de chaînes légères sériques (test récemment disponible), l'analyse sérique est plus précise que l'analyse urinaire.
- Dosage pondéral des immunoglobulines, immunoélectrophorèse, mesure de la viscosité sérique (si nécessaire).

Histologie

- Cytologie, histologie et cytogénétique de la moelle osseuse.
- En cas d'amylose suspectée : biopsie, échocardiographie.

Imagerie

- Radiographie (crâne et rachis de profil, humérus, bassin de face, fémur) : ostéolyse ou ostéoporose diffuse, lésions ostéolytiques multiples du crâne (géode crânienne).
- Risque de fracture à cause d'une ostéolyse (rachis) : TDM/IRM/TEP.
- *NOTE :* la scintigraphie osseuse ne permet pas de diagnostiquer un myélome multiple/une ostéolyse. Éviter l'utilisation d'un produit de contraste iodé à cause du risque de néphrotoxicité.

Myélome multiple : critères de diagnostic

Critères majeurs :

1. Histologique positive sur biopsie tissulaire.
2. Moelle osseuse : > 30 % de plasmocytes.
3. Paraprotéine monoclonale sérique : IgG > 35 g/l, IgA > 20 g/l, urine : chaînes légères ϰ ou ϰ (protéine de Bence-Jones) > 1 g/24 h.

Critères mineurs :

A. Moelle osseuse : 10–30 % de plasmocytes.

B. Détection d'un pic monoclonal (taux sérique inférieur à celui requis dans les « principaux critères »).

C. Lésions osseuses ostéolytiques.

D. Restriction des Ig normales : IgM < 0,5 g/l, IgA < 1 g/l, IgG < 6 g/l.

Pour établir un diagnostic de « myélome multiple » il faut au moins :

- 1 critère majeur + 1 critère mineur : 1+B, 1+C, 1+D, 2+B, 2+C, 2+D, 3+A, 3+C, 3+D.
- 3 critères mineurs : A+B+C, A+B+D.

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) : Critères de diagnostic

- Moelle osseuse : < 10 % de plasmocytes.
- Paraprotéine monoclonale sérique < 30 g/l.
- Aucune atteinte organique par le myélome multiple, aucune ostéolyse.
- Aucune évidence de lymphoprolifération ou de maladie à chaînes légères.

« Smoldering » multiple myeloma (SMM) : Critères de diagnostic

- Moelle osseuse : > 10 % de plasmocytes.
- Paraprotéine monoclonale sérique > 30 g/l.
- Pathologie non évolutive sans symptômes.

Dd. :

- LLC, LNH-B (y compris la maladie de Waldenström).
- Pathologies inflammatoires chroniques.
- Autres étiologies d'ostéolyse, d'ostéoporose, d'infiltration de la moelle osseuse par d'autres tumeurs.

Co. :

- Fractures pathologiques.
- Déficit immunitaire → infections récidivantes.
- Syndrome d'hyperviscosité → mauvaise perfusion du poumon, du SNC et du rein.
- Hypercalcémie → asthénie, apathie, confusion, nausées, vomissements, polyurie, polydipsie, constipation, faiblesse musculaire, arythmie.
- Amylose secondaire (dépôt de protéines monoclonales, en particulier les chaînes légères) → insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, polyneuropathie.
- Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë provoquée par : dépôt de paraprotéines (en particulier de chaînes légères), amylose, hyperviscosité, infections, hypercalcémie, hyperuricémie, infiltration tumorale, glomérulonéphrite, syndrome néphrotique.
- Polyneuropathie : principalement les anticorps IgM anti-glycoprotéine associée à la myéline (MAG). Saignement provoqué auto-anticorps anti-facteurs de coagulation, agglutinine froide (IgM), hémolysines.

Amylose

Définition

Dépôt extracellulaire, localisé ou généralisé, de protéines fibrillaires anormales (substances amyloïdes). Perturbation des fonctions organiques provoquée par les dépôts de substances amyloïdes.

- Amylose généralisée : amylose (AL) immunoglobulinique des dyscrasies plasmocytaires ; amylose par substance amyloïde A (AA) [protéines de phase aiguë] des pathologies inflammatoires chroniques ; plusieurs types d'amylose héréditaire (AF).
- Amylose localisée : dans la maladie d'Alzheimer, le diabète sucré de type II ou l'épithélioma médullaire de la thyroïde.

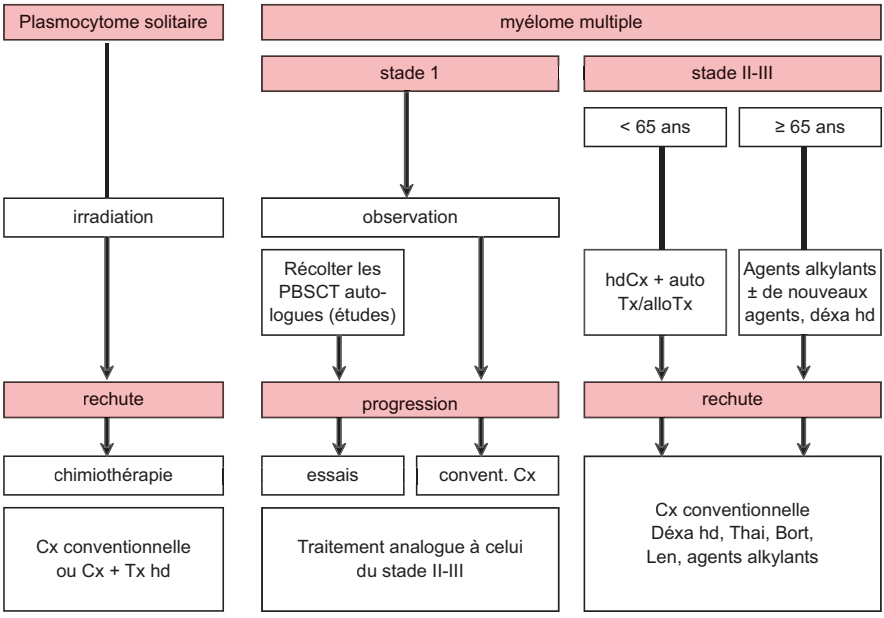
Symptômes cliniques

Dépôts de substances amyloïdes dans plusieurs organes avec dysfonctionnement secondaire de ces organes.

Options thérapeutiques

- Melphalan + prednisolone p.o.
- haute dose de déxaméthasone + interféron-α.
- melphalan à haute dose et autogreffe de cellules souches.

Traitement du myélome multiple



Cx chimiothérapie, *hd* haute-dose, Tx greffe, *Dexa* déxaméthasone, *Thal* thalidomide, *Bort* bortézomib, *PBSCT* cellules souches du sang périphérique, *Len* lenalidomide

Principe de traitement

1. Les traitements conventionnels ne constituent pas une option thérapeutique curative des myélomes multiples. Le traitement est adapté au stade de la maladie et à l'âge du patient. Chez les patients âgés de moins de 70–75 ans, envisager une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe.
2. Un traitement n'est pas indiqué aux premiers stades de la maladie, qui peuvent rester asymptomatiques pendant plusieurs années. Une indication pour une chimiothérapie comprend les critères de CRAB = C : hypercalcémie (hyperCalcemia), R : insuffisance rénale (Renal insufficiency), A : anémie (anemia), B : pathologie osseuse (Bone disease) ; en particulier :
   – Insuffisance rénale provoquée par un myélome (stades IB, IIB, IIIB, protéinurie de Bence-Jones).
   – Stade II avec progression rapide de la maladie.
   – Stade III.
   – Hémoglobine < 10 g/dl.
   – Ostéolyse, ostéonécrose avec fractures compressives.
   – Hyperviscosité symptomatique.
   – Amylose.
   – Infections bactériennes récidivantes (> 2 épisodes/mois).

Chimiothérapie conventionnelle

Stade I selon Durie et Salmon et GMSI

Aucun traitement (toute intervention précoce par agent alkylant augmente les risques de développer une SMD/LMA secondaire ; un début plus tardif du traitement n'affecte en rien l'issu ou le pronostic).

Stade II/III selon Durie et Salmon

- Associés à la prednisolone, les agents alkylants melphalan et cyclophosphamide sont des traitements actifs. Le melphalan est toxique pour les cellules souches et ne doit donc pas être administré avant toute mobilisation/collecte de cellules souches, quand une chimiothérapie à haute dose est envisagée.
- Chez les patients âgés, le traitement standard est composé de melphalan + prednisolone (MP, Alexanian), administrés toutes les 4–6 semaines, avec une évaluation de la réponse après 3 cycles. Taux de réponse : 40 %, durée moyenne de la rémission : 2 ans, survie moyenne globale de 3 ans. De nouveaux agents, tels que le thalidomide, le lénalidomide et le bortézomib sont actuellement à l'étude en association le melphalan et la prednisone pour les traitements de première ligne. Les traitements d'entretiens n'influencent en rien la survie globale. *ATTENTION :* ne pas administrer d'agent alkylant au cours d'une radiothérapie.
- Chez les jeunes patients, il est généralement recommandé d'administrer un traitement à haute dose avec autogreffe. Traitement par déxaméthasone à haute dose, VAD ou IEV pour obtenir une cytoréduction initiale.
- Un traitement par déxaméthasone à haute dose ± anthracyclines ou VAD doit préférablement être appliqué comme traitement d'induction avant toute mobilisation de cellules souches.
- De nouvelles approches thérapeutiques (bortézomib, thalidomide et lénalidomide) ont été mises sur le marché en monothérapie et sont évaluées en association dans le cadre d'essais cliniques.

Protocoles de chimiothérapie

« MP » (Alexanian) ▶ protocole 11.7.1			*Cycle suivant à J29 (-J 43)*
Melphalan	8 mg/m²/jour	p.o.	Jours 1–4,
	ou 15 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Prednisolone	60 mg/m²/jour	p.o.	Jours 1–4, postprandial
Augmenter la dose de melphalan de 20 % par cycle en fonction de la réponse/des effets secondaires			

« VAD » ▶ protocole 11.7.3			*Cycle suivant à J28*
Vincristine	0,4 mg en dose unique maximale	c.i.v.	Jours 1–4, perfusion continue pendant 24 h
Doxorubicine	9 mg/m²/jour	c.i.v.	Jours 1–4, perfusion continue pendant 24 h
Déxaméthasone	40 mg en dose unique maximale	p.o.	Premier cycle : jours 1–4, 9–12, 17–20
			Cycles suivants : jours 1–4, 17–20
Perfusion continue de vincristine et de doxorubicine uniquement par voie veineuse centrale			

« Déxa hd » ▶ protocole 11.7.2			*Cycle suivant à J36*
Déxaméthasone	40 mg en dose unique maximale	p.o.	Premier cycle : jours 1–4, 9–12, 17–20
			Cycles suivants : jours 1–4, 17–20
ATTENTION : Infections → traitement prophylactique par bactrim ; les stéroïdes provoquent des effets secondaires, en particulier chez les patients âgés → surveiller le taux de glycémie, la pression artérielle, les ulcères d'estomac, les signes de psychose			

« IEV » ▶ protocole 13.1.6 < 60			*Cycle suivant à J22*
Épirubicine	100 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Phosphate d'étoposide	150 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–3
Ifosfamide	2500 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–3

Nouvelles approches thérapeutiques

Bortézomib : inhibiteur de protéasome, taux de réponse à 35 % (RC + RP) quand utilisé en monothérapie chez les patients en rechute ou réfractaire ; le taux de réponse passe à 85–90 % si administré en traitement de première ligne avec la déxaméthasone. Effets secondaires notoires : thrombopénie, polyneuropathie (protocoles 11.7.7, 11.7.8)

Thalidomide 100–200 mg/j p.o. : inhibition d'IL-6 et effet antiprolifératif et anti-angiogénique. Taux de réponse : 30 % chez les patients en rechute/réfractaires et le taux passe à 60 % si administré avec la déxaméthasone. Les principaux effets secondaires sont la fatigue, la polyneuropathie, la constipation, les accidents thromboemboliques et les éruptions cutanées. Il est recommandé d'administrer un traitement prophylactique par héparine à faible dose afin de diminuer les risques d'accidents thromboemboliques. *ATTENTION :* ne pas utiliser en cas de grossesse (protocoles 11.7.6, 11.7.10)

Lénalidomide : substance analogue de la thalidomide avec une toxicité réduite. Autres possibilités : les inhibiteurs de VEGF, le trioxide d'arsenic, les inhibiteurs de TNFα

Chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches (PBSCT)

- Une autogreffe unique permet d'augmenter le taux de rémission et d'allonger le taux de survie global (survie à 5 ans : 30-50 %), sans pour autant avoir un effet curateur.
- L'utilité d'une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de PBSCT répétée est actuellement en cours d'essai.
- Chimiothérapie à haute dose : melphalan : Pour les patients ≤ 70 ans : 200 mg/m² i.v., pour les patients > 70 ans ou ceux présentant une perturbation des fonctions des organes : 140 mg/m² i.v.

Chimiothérapie à haute dose avec allogreffe de cellules souches (PBSCT)

- Pour certains patients (≤ 60–70 ans), l'allogreffe de PBSCT représente une option thérapeutique potentiellement curative (possiblement efficace dans 20–30 % des patients atteints de myélome multiple).
- Les avantages d'un effet greffon-versus-myélome ont été démontrés. L'allogreffe doit être effectuée à une phase précoce de l'évolution de la maladie. Si elle est effectuée trop tard, le risque de rechute est plus élevé en raison du caractère réfractaire de la maladie.
- Des études sont actuellement en cours pour évaluer l'utilité d'une allogreffe après une autogreffe chez les patients à haut risque (del 13q14) ainsi que le rôle de différentes approches d'entretien administrées après autogreffe de PBSCT.

Radiothérapie

Traitement du plasmocytome osseux

Radiothérapie ≥ 45 Gy. Radiothérapie supplémentaire uniquement en cas de présence persistante du pic monoclonal ou de rechute. Moyenne de survie à 10 ans. La disparition totale

de toute paraprotéine (ce qui peut prendre plusieurs mois) constitue un excellent pronostic : Moyenne de survie à 20 ans, 75 % sans rechute.

Plasmocytome extra-osseux primitif

- Localisations typiques : rhinopharynx, sinus, poumon, rate, reins, estomac.
- Radiothérapie de 35 Gy ; survie à 10 ans > 70 %.

Traitement symptomatique

Une administration précoce d'un traitement symptomatique peut contribuer à la réduction du taux de complication et considérablement améliorer la qualité de vie des patients atteints de myélome :

- Gestion de la douleur des patients atteints d'ostéolyse/d'ostéoporose diffuse : administration d'analgésiques (▶ Chap. 4.5), radiothérapie à visée palliative.
- Ostéolyse symptomatique/risque de fracture : Radiothérapie locale (15–20 Gy), traitement orthopédique ; après fracture pathologique : stabilisation chirurgicale + radiothérapie.
- Traitement d'hypercalcémie (▶ Chap. 9.5) : 2000–3000 ml de solution saline à 0,9 %, 4 mg de zolédronate ou 60–90 mg de pamidronate i.v., 100 mg de prednisolone i.v. ; selon les cas : calcitonine, dialyse, furosémide. *ATTENTION :* risque d'ostéonécrose due aux biphosphonates.
- Traitement des infections : administration précoce d'antibiotiques/antifongiques (▶ Chap. 4.2) ; en cas d'infection récidivante et du syndrome de déficit immunitaire : administration d'immunoglobulines (10 g).
- Syndrome d'hyperviscosité : plasmaphérèse.
- Bisphosphonates, par ex., zolédronate, ibandronate, pamidronate : inhibiteurs d'ostéoclaste qui réduisent grandement les risques de complication osseuse ; administration prophylactique dès le diagnostic établi : par ex., zolédronate 4 mg i.v., pamidronate 60–90 mg i.v., une fois par mois pendant 1 an, puis tous les 3 mois ; après stabilisation ou éradication de lésions osseuses, interrompre l'administration de bisphosphonates pour éviter tout risque d'ostéonécrose de la mâchoire.
- Hyperuricémie : alcalinisation des urines, allopurinol, possible recours à la rasburicase (▶ Chap. 9.6).

ATTENTION : les médicaments néphrotoxiques, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les aminoglycosides ou les produits de contraste, sont contre-indiqués.

Évaluation du traitement : classification des réponses (selon les critères EBMT)

Rémission complète (RC)

Analyse sérique ou urinaire : disparition du pic monoclonal (immunofixation et électrophorèse de routine) pendant une période minimale de 6 semaines. Moelle osseuse (MO) : < 5 % de plasmocytes, lésions ostéolytiques non évolutives. Régression complète des anomalies des tissus mous.

Rémission partielle (RP)

Analyse sérique : > 50 % de réduction du taux de paraprotéines sur une période minimale de 6 semaines. Analyse urinaire : > 90 % de réduction du taux de chaînes légères présentes dans les urines de 24 h ou < 200 mg/24 h pendant au moins 6 semaines. Lésions ostéolytiques stables. Myélome non sécrétant : > 50 % de réduction du nombre de plasmocytes dans la MO pendant au moins 6 semaines.

Réponse minimale (RM)

Analyse sérique : 25–49 % de réduction du taux de paraprotéines sur une période minimale de 6 semaines. Analyse urinaire : 50–89 % de réduction du taux de chaînes légères présentes dans les urines de 24 h pendant au moins 6 semaines. Myélome non sécrétant : 25–49 % de réduction du nombre de plasmocytes dans la MO sur une période minimale de 6 semaines.

Maladie stable (SD = stable disease)

Les critères s'appliquant aux RP et au RM n'ont pas été remplis : plateau stabilisé à ± 25 % sur une période minimale de 3 mois.

Maladie progressive (PD = progressive disease)

Augmentation du taux sérique et/ou urinaire de protéine monoclonale > 25 %. MO > 25 % d'augmentation du nombre de plasmocytes ou 10 % d'infiltration absolue de la MO. Apparition de nouvelles lésions ostéolytiques ou progression des lésions existantes. Apparition de nouvelles lésions des tissus mous ou progression des lésions existantes.

Prn. :

Facteurs pronostiques

Les facteurs associés à un mauvais pronostic sont :

- Stade avancé de la maladie (fort taux de plasmocytes atypiques, thrombopénie, anémie, insuffisance rénale).
- β2-microglobuline ↑, CRP ↑, albumine ↑.
- Anomalies cytogénétiques : del 13, t(4;14), t(14;16), délétion p53.
- > 70 ans.
- Leucémie à plasmocytes.

Taux de survie

- Moyenne de survie : 3–5 ans, survie à 5 ans : 25–30 %.
- La moyenne de survie dépend du stade de la maladie (voire ci-dessus) : Stade I : > 5 ans, stade II : 2,5–4 ans, stade III : 1–2 ans.

Su. :

- Patients atteints de GMSI et de myélome multiple : suivi tous les 3 mois, avec NFS et évaluation du taux de protides totaux et du pic monoclonal. Approximativement 25 % des patients atteints de GMSI développent un myélome multiple en moins de 15 ans. Toutefois, le risque/année reste faible à 1 %.
- Traitement palliatif : prise en charge selon les symptômes.

Réf. :

1. Bensinger W. Stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs. J Clin Oncol 2008;26:480–92
2. Bladé J. Monoclonal Gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2006;355:2765–70
3. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357:2123–32
4. ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 2):ii44–6
5. Gonzalez D, van der Burg M, García-Sanz M et al. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. Blood 2007;110:3112–21
6. Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future. CA Cancer J Clin 2007;57:301-18
7. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blod 2008;111:2962–72
8. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 2008;111:2516–20
9. Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. Br J Haematol 2008;140:365–77

Web. :

1.	http://www.myelom.net	Leukemia, University of Bonn
2.	http://www.multiplemyeloma.org/	Mult Myeloma Res Foundation
3.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/multiplemyeloma.html	Medline Plus
4.	http://www.myeloma.org/	Intl Myeloma Foundation
5.	http://www.emedicine.com/med/topic1521.htm	E-medicine

7.5.11 Immunocytome, maladie de Waldenström

C.I. Müller, R.Wäsch, J. Finke, M. Engelhardt

Déf. : Lymphome non hodgkinien de faible malignité avec expansion clonale de lymphocytes B matures (lympho-plasmocytes); synthèse d'immunoglobuline monoclonale (« paraprotéine IgM »).
Synonymes : immunocytome = maladie de Waldenström

Ep. : Incidence : 2–3 cas pour 1 000 000 d'habitants/an ; moyenne d'âge : 63 ans ; rapport homme/femme = 1/1.

Pg. :

Facteurs de risque

Les facteurs pathogéniques n'ont pas encore été définitivement identifiés. Les facteurs potentiels sont :

- Exposition aux solvants.
- Prédisposition génétique (cas familiaux, atteinte de jumeaux monozygotes).

AnaPath. :

Caractéristiques des cellules de l'immunocytome

- Sécrétion d'immunoglobulines monoclonales IgM (« paraprotéines IgM »), d'IgM monoclonale de surface et cytoplasmique.
- Expression simultanée d'IgD (rare).
- Ag de surface : CD19+, CD20+, CD21+, CD22+, CD24+, CD79a+ ; CD5–, CD10–, CD23–.
- Cytogénétique : t(9;14)(p13;q32) dans 50 % des cas.

Sang périphérique

- Une pancytopénie peut survenir aux stades avancés de la maladie.

Moelle osseuse

- Infiltration diffuse par des lymphocytes petits et partiellement plasmacytoïdes (cellules avec un cytoplasme basophile mais dont le noyau ressemble à celui d'un lymphocyte) et des plasmocytes.
- Présence occasionelle de mastocytes et de « corps de Dutcher » [inclusions d'IgM intracytoplasmiques et intranucléaires PAS (periodic acid-Schiff)-positif].

Class. : *Classification de l'OMS (2001) : LNH-B mature*

Sy. :

Infiltration tumorale

- Anémie, fatigue, performance réduite, symptômes B.
- Adénopathie, hépatomégalie, splénomégalie.
- Infiltration d'organe (tractus gastro-intestinal, poumon, reins, méninges).

Paraprotéine IgM circulante (macroglobuline)

- Syndrome d'hyperviscosité : fatigue, saignement des muqueuses, troubles de la vision, troubles neurologiques, complications cardiovasculaires.
- Cryoglobulinémie (chez 10–20 % des patients) : syndrome de Raynaud, purpura, glomérulonéphrite (dans < 5 % des cas).
- La maladie des agglutinines froides (dans approximativement 10 % des cas, l'IgM agit comme anticorps activé par le froid et réagit avec les antigènes érythrocytaires) : acrocyanose, syndrome de Raynaud, crise hémolytique récidivante ou chronique.
- Auto-anticorps anti-facteurs de coagulation : hémorragies.

Dépôt d'IgM dans les organes

- Polyneuropathie (démyélinisation, cryoglobulinémie, dépôts amyloïdes).
- Insuffisance rénale : hypercalcémie, protéinurie de Bence-Jones (rencontrée moins fréquemment que chez les patients atteints de myélome multiple), glomérulonéphrite d'origine immune.
- Amylose au niveau du cœur, des reins, du foie, du poumon, de la peau et des muqueuses.
  - Dépôts cutanés : papules de couleur chair, urticaire (syndrome de Schnitzler).
  - Dépôts digestifs : diarrhée, malabsorption.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents incluant syndrome du canal carpien ou amylose.
- Examen clinique comportant examen de la peau, statut ganglionnaire, examen splénique/hépatique, recherche de signes d'hémorragie et d'infection.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine.
- Examen de laboratoire de routine comportant électrolytes, Ca^{2+}, créatinine sérique, urée, acide urique, bilirubine, albumine, LDH, CRP, vitesse de sédimentation ↑, β2-microglobuline ↑.
- Protides totaux ↑, électrophorèse des protéines sériques, immunofixation, recherche de paraprotéine monoclonale (« pic monoclonal »).
- Protéine urinaire, électrophorèse de protéine urinaire, immunofixation , identification de chaînes légères urinaires (« protéinurie de Bence-Jones ») dans 60 % des cas.
- Recherche des chaînes légères sériques (une analyse sérique est plus précise qu'une analyse urinaire).
- taux quantitatif des immunoglobulines, immunoélectrophorèse, viscosité sérique.

Histologie

- Cytologie, histologie et cytogénétique de la moelle osseuse.
- En cas d'amylose suspectée : biopsie, échocardiographie.

Imagerie

- Radiographie pulmonaire.
- Échographie abdominale.

Dd. : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) de type IgM

Th. : **Principe de traitement**

1. Chez les patients asymptomatiques : surveillance simple jusqu'à progression de la maladie
2. Le traitement est indiqué en cas de : anémie, symptômes B, syndrome d'hyperviscosité, hépatosplénomégalie importante et/ou adénopathie, complications provoquées par une augmentation du taux d'IgM

Traitement initial

- Agents alkylants, par ex., chlorambucil ± corticoïdes (en particulier en cas d'anémie hémolytique, de maladie des agglutinines froides, de cryoglobulinémie ; ▶ Chap. 7.5.2, protocole 11.5.5)
  NOTE : augmentation des risques de SMD ou de leucémie secondaire en cas de traitement de longue durée.
- Analogues des bases puriques : traitement de première ligne à cytoréduction rapide en cas de complications graves, telles l'hyperviscosité, la pancytopénie, la neuropathie périphérique. 2-CDA/cladribine (75 % de RC et de RP) ou fludarabine (réponse dans 33 % des cas). Effets secondaires : myélosuppression, immunosuppression (en particulier les lymphocytes CD4+ et CD8+ ↓, monocytes ↓,).

Traitement de deuxième ligne

- Après un premier traitement par agents alkylants : fludarabine, fludarabine + cyclophosphamide (FC), rituximab (R), FC-R, 2-CDA, CHOP, déxaméthasone à haute dose, doxorubicine, IFN-α, splénectomie.

Autres approches thérapeutiques

- En cas de syndrome d'hyperviscosité : plasmaphérèse.
- Rituximab (anti-CD20) : 23 % de rémission partielle (RP) en traitement de première ligne.
- Chez les jeunes patients : chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches (PBSCT) ou, en cas d'échec, allogreffe de PBSCT dans le cadre d'essais cliniques.

Évaluation du traitement

- Rémission complète (RC) : immunofixation totalement négative pour la paraprotéine, disparition des adénopathies et de la splénomégalie ; < 20 % de lymphocytes dans la moelle osseuse.
- Rémission partielle (RP) : réduction de 50 % de l'IgM monoclonale sur une période minimale de 2 mois et une réduction de 50 % de l'infiltration tumorale de toute zone atteinte.

Prn. : Moyenne de survie : 5 ans, 20 % > 10 ans

Facteurs pronostiques

- Principaux facteurs de risque : > 70 ans, cryoglobulinémie, perte de poids, anémie (Hb < 9 g/dl).
- Les autres facteurs de risque comprennent : thrombopénie, neutropénie, hypoalbuminémie, sexe masculin.

Réf. :

1. Chen CI. Treatment for Waldenström's macroglobulinemia. Ann Oncol 2004;15:550–8
2. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A et al. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. J Clin Oncol 2005;23:1564–77
3. Fonseca R, Hayman S. Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol 2007;138:700–20
4. Johnson SA, Birchall J, Luckie C et al. Guidelines on the management of Waldenström macroglobulinemia. Br J Haematol 2006;132:683–97
5. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia. Semin Oncol 2003;30:116–20
6. Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. Blood 2006; 207:3442–6

Web. :

1.	http://www.iwmf.com	Intl Waldenström Foundation
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000588.htm	Medline Plus
3.	http://www.emedicine.com/med/topic2395.htm	E-medicine

7.6 Histiocytose à cellules de Langerhans (HCL)

M. Stockschläder

Déf. : Maladie à cellules dendritiques avec évolution biologique et clinique variable. Prolifération clonale des histiocytes CD 1 a+. À ce jour, il n'a pas encore été établi si l'histiocytose à cellules de Langerhans (HCL) est une pathologie néoplasique, un trouble de la régulation immunitaire ou un état réactionnel mixte.

Synonymes : histiocytose X, granulome éosinophilique, maladie de Hand-Schüller-Christian, maladie de Abt-Let-terer-Siwe

CIM-10. : D76.0

Ep. : Incidence : 1–2 cas pour 1 000 000 d'habitants/an, moyenne d'âge au moment du diagnostic 35 ± 15 ans

Pg. : Étiologie inconnue. Survenue sporadique dont la plupart des cas surviennent au cours de l'enfance. La sécrétion autocrine et paracrine de cytokines par les cellules HCL et les lymphocytes T constituent le processus clé de la pathogénie de l'histiocytose des cellules de Langerhans (fibrose, nécrose et ostéolyse). Les TNF-α, les IL-1β et la prostaglandine E2 déclenchent une activité ostéolytique et provoquent perte de poids et fièvre. L'expression (simultanée) anormale des récepteurs de chimiokine (par ex., CCR6, CCR7) provoque le tropisme des cellules HCL à la peau, aux os et aux tissus lymphoïdes.

Schéma d'expression des cytokines :
- Cellules HCL : IL-1α, IL-10, SCF-GM, INFγ.
- Lymphocytes T : IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, TNF-α ; SCF-GM, INFγ.
- Macrophages : IL-3, IL-7, IL-10, SCF-GM, INFγ.
- Polynucléaires éosinophiles : IL-3, IL-5, IL-7, IL-10, SCF-GM, INFγ.

Le phénotype et la fonction des cellules HCL contribuent au tableau clinique et au cours de la maladie.
- Cellules HCL immatures : expression de CD1a, CD14, CD40, CD68, CD107 (Langerin). CD83-, CD86- et DC-lamp négatif → lésions osseuses et pathologies chroniques.
- Cellules HCL matures : CD86 positif, DC-lamp positif, CD14 négatif → lésions cutanées isolées et pathologies autolimitées.

AnaPath. :

Histologie
- Lésions granulomateuses destructrices ; la morphologie et le phénotype histiocytaire (positif pour CD1a, Langerin, HLA de type II, S100, récepteur de Fc) sont semblables à ceux des cellules dendritiques de Langerhans présentant l'antigène, de l'épiderme et des autres organes.
- Par rapport aux cellules normales de Langerhans, les cellules HCL sont positives pour le PNA (« lectine d'arachide »), au PLAP (« phosphatase alcaline placentaire »), au récepteur interféron-gamma (IFNγ Rc) et au CD31.
- Identification par étude microscopique des granules de Birbeck, ceux-ci étant spécifiques des cellules de Langerhans.

Atteinte viscérale
- Squelette (crâne > os longs > os plats > vertèbres).
- SNC, hypophyse.
- Peau (inguinal, axillaire, cuir chevelu).
- Ganglions cervicaux, poumon.

Cours de la maladie

Une maladie aiguë, subaiguë, chronique/stable ainsi que progressive ou récidivante peut être observée. Une régression spontanée a déjà été décrite.

Class. : ***Stade selon l'Histiocyte Society***

« Maladie affectant un seul système »
- Atteinte d'une seule zone : atteinte osseuse isolée, lésion cutanée isolée, atteinte ganglionnaire unique.
- Pathologie multifocale ; atteinte osseuse multifocale, atteinte ganglionnaire multiple.

« Maladie affectant plusieurs systèmes »
- « Groupe à faible risque » : pathologie disséminée (atteinte de plusieurs organes) sans atteintes viscérales.
- « Groupe à haut risque » : pathologie disséminée avec atteintes des organes vitaux (système hématopoïétique, poumon, foie, rate).

Sy. : Les symptômes varient en fonction du stade et du cours de la maladie :
- Symptômes généraux : perte de poids (11 %), fièvre (10 %), douleur localisée (en particulier en cas d'atteinte osseuse, 34 %), douleur thoracique.
- Hypertrophie gingivale.
- Éruptions cutanées, ulcérations génitales.
- Polyurie, polydipsie.
- Troubles de l'équilibre et de la mémoire.

Dg. : ***Antécédents, examen clinique***
- Antécédents comportant tabagisme, polydipsie, polyurie.
- Examen clinique incluant poumon, ganglions, état neurologique, ORL, examen gynécologique.

Examens de laboratoire
- Examens de laboratoire de routine : Numération formule sanguine, LDH, phosphatase alcaline, protides totaux, électrolytes, examen des fonctions hépatique/rénale, CRP, osmolalité urinaire.
- Phénotype immunologique : CD1a, CD68, CD207, S100 (100 % positif), PLAP (80 % positif).
- Fonctions endocriniennes.

Histologie/cytologie
- Biopsie du tissu atteint.
- Prélèvement et biopsie de la moelle osseuse.

Imagerie
- Échographie abdominale.
- Radiographie pulmonaire et du squelette.
- Scintigraphie osseuse.

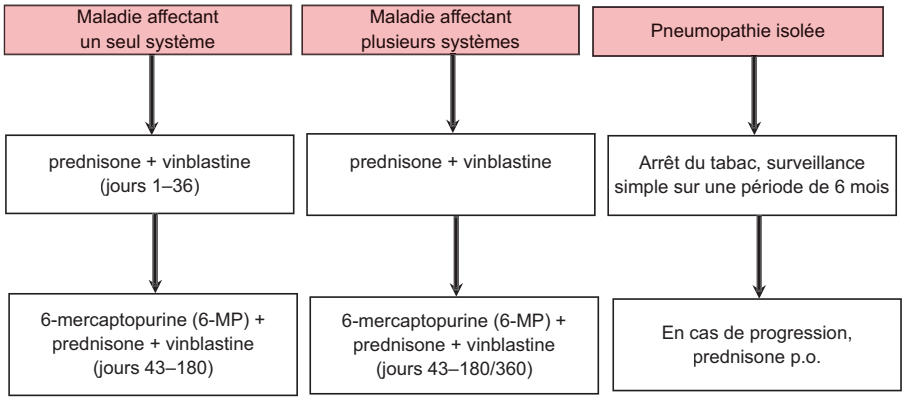
Autres procédures diagnostiques
- Examen des fonctions pulmonaires (incluant la capacité de diffusion et de transfert de CO), bronchoscopie, lavage broncho-alvéolaire.
- Fibroscopie œso-gastrique, biopsie hépatique.
- IRM crânienne, radiographie dentaire.
- Audiogramme.

Dd. : ***Pathologies histiocytaires***
- Histiocytose non langerhansienne (HNL).
  - Lymphohistiocytose hémophagocytaire primitive.
  - Réticulo-endothéliose avec éosinophilie (réticulose d'Omenn).
  - Histiocytose sinusienne et ganglionnaire (syndrome de Rosai-Dorfman).
  - Syndrome de Hashimoto-Pritzker (réticulohistiocytose cutanée localisée congénitale).
- Pathologies histiocytaires malignes.
  - Sarcome histiocytaire provenant de la lignée monocytes/macrophages.
  - Sarcome histiocytaire lié aux cellules dendritiques.

- Lymphomes (lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin).
- Pathologies cutanées.
  - Dermite séborrhéique.
  - Xanthogranulome juvénile.
  - Xanthome disséminé (facteur XIIIa positif, CD68 positif).
- Pneumopathies.
  - Sarcoïdose.
  - Fibrose pulmonaire idiopathique.
  - Pneumopathie chronique à éosinophiles.
  - Pneumopathie d'hypersensibilité.

Co. : Chez les patients atteints de pathologie progressive et récidivante :
- Complications orthopédiques, fractures.
- Troubles neurologique, auditif, hypophysaire.
- Altération chronique des fonctions pulmonaire et hépatique.
- Néoplasies secondaires.

Th. : **Principe de traitement**



Prednisone + vinblastine : prednisone 1 mg/kg/j p.o. (max 60 mg) jours 1–s28, diminuer progressivement sur une période de deux semaines + vinblastine 6 mg/m² (max 10 mg) i.v. j 1, 8, 15, 22, 29, 36 ; *6-MP + prednisone + vinblastine* commencer à j 43 après premier traitement par : 6-MP 30 mg/m2/j (50 mg max) p.o. + prednisone 1 mg/kg/j (60 mg max) p.o. j 1–5 toutes les 3 semaines + vinblastine 6 mg/m² (10 mg max) i.v. j 1 toutes les 3 semaines ; prednisone administré en cas de pneumopathie isolée : mg/kg/j (max 60 mg) pendant 1 mois, 0,5 mg/kg/j pndant 1 mois, 0,25 mg/kg/j pendant 2 mois, 0,125 mg/kg/j pendant plusieurs mois.

Maladie localisée (« Maladie affectant un seul système »)

- Lésions osseuses isolées : injection intralésionnelle de corticoïde ou curetage ; lésions dans localisation spécifique ou pathologie secondaire : radiothérapie (4–8 Gy).
- Atteinte ganglionnaire isolée : exérèse chirurgicale ± traitement systémique par stéroïdes (prednisolone 1 mg/kg/j, jours 1–7, p.o.).
- Nodules cutanés : exérèse chirurgicale.
- Lésions cutanées disséminées : application topique de stéroïdes ; dans les cas graves, solution à base de moutarde azotée ± stéroïdes systémiques (prednisolone 1-2 mg/kg/j, jours 1–7, p.o.). pathologie réfractaire : traitement par PUVA (méthoxypsoralène + photothérapie par UV-A).
- Chez les patients réfractaires : corticoïdes ± vinblastine.
- Atteinte hypophysaire : radiothérapie, DDAVP.

Traitement de sauvetage

- Rechute tardive : répéter le traitement initial.
- Cladribine (2-CDA, 2-chlorodéoxyadénosine) : taux de réponse à 75 %.
- Allogreffe de donneur apparenté compatible.
- Greffe de poumon/foie.
- Essais cliniques, par ex., le protocole HCL-S-2005.

Prn. :

Facteurs pronostiques

- Pathologie disséminée ou localisée.
- Atteinte des organes vitaux (moelle osseuse, foie, rate, poumon).
- Réponse au traitement.
- Taux sérique du récepteur IL-2.

Survie à 5 ans sans progression

- HCL localisée : 100 %.
- Atteinte pulmonaire isolée : 85 %.
- HCL disséminée : 90 %.

Su. : Suivi comportant NFS, examens de la fonction hépatique, protéine, paramètres de coagulation, radiographie abdominale et radiographie du squelette.

Réf. :

1. Aricò M. Langerhans cell histiocytosis in adults: more questions than answers? Eur J Cancer 2004;40:1467–73
2. Gadner H, Grois N, Pötschger U et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. Blood 2008;111:2556–62
3. Geissmann F, Lepelletier Y, Fraitag S et al. Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. Blood 2001;97:1241–8
4. Götz G, Fichter J. Langerhans cell histiocytosis in 58 adults. Eur J Med Res 2004;9:510–4
5. Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A et al. Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant 2005;36:215–25
6. Stockschlaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. Eur J Haematol 2006;76:363–8
7. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. N Engl J Med 2000;342:1969–78

Web. :

1.	http://www.histio.org	Histiocytosis Assoc America
2.	http://www.histio.org/society	Histiocyte Society
3.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000068.htm	Medline Plus
4.	http://www.emedicine.com/PED/topic1997.htm	E-medicine

7.7 Mastocytose

A. Spyridonidis, J. Finke

Déf. : Groupe hétérogène de maladies caractérisées par une accumulation pathologique de mastocytes dans la peau (mastocytose cutanée) et/ou dans plusieurs organes (mastocytose systémique).

Synonymes : Maladie de Nettleship, urticaire pigmentaire, mastocytose ganglionnaire avec éosinophilie

CIM-10. : Q82.2 (cutanée), C96.2 (systémique)

Ep. : Incidence : 2 cas pour 300 000 habitants/an, 75 % des cas surviennent chez l'enfant, 25 % chez l'adulte (30-50 ans).

Pg. :

Mastocytes

- Proviennent des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes de la moelle osseuse avec maturation dans les tissus périphériques. Le stem-cell factor (SCF) contrôle le développement, la différentiation et la maturation des mastocytes. À tout stade de leur développement, les mastocytes expriment le récepteur au SCF (c-kit, CD117).
- Ils sont limités aux tissus conjonctifs, en particulier dans les zones qui sont en contact direct avec l'environnement. Leurs caractéristiques comportent les granules métachromatiques qui contiennent des médiateurs et des cytokines (histamine, chymase, tryptase, héparine, leukotrienes, prostaglandine D2, PaF, TNFα, interleukines, GM-SCF, G-SCF) → sécrétion après stimulation.
- Le rôle physiologique des mastocytes n'a pas encore été définitivement établi ; la défense contre les infections, la régulation du système immunitaire et la réaction allergique de type I comptent parmi les fonctions mastocytaires probables.

Mastocytose de l'enfant

- Prolifération polyclonale et réactionnelle de mastocytes, 80 % des patients ont < 2 ans, 20 % sont âgés entre 2 et 15 ans, principalement ceux présentant une rémission spontanée.
- Chez l'enfant, la mastocytose est fréquemment cutanée ; la forme systémique est rarement observée.
- Aucune mutation activatrice de c-kit n'a été identifiée. Une sécrétion de SCF par les kératinocytes ou mastocytes a été décrite.

Mastocytose de l'adulte

- Pathologie clonale, survenant généralement sous forme systémique avec quelques rares cas de forme exclusivement cutanée. Evolution chronique et rémissions spontanées rares.
- *Mastocytose systémique (MS) :* dans > 80 % des cas manifestations initiales indolentes, sur plusieurs années évoluant vers une forme agressive chez 30 % des patients, en particulier chez ceux ne présentant aucune atteinte cutanée. 20–40 % des patients développent des hémopathies malignes associés. La leucémie à mastocytes peut apparaître secondairement, ou être très rarement de novo.
- *Mastocytose cutanée (MC) :* possible évolution vers une mastocytose systémique (5–10 %) et faible incidence d'hémopathies malignes associées.
- Mise en évidence de mutations c-kit identiques dans les mastocytes de la moelle osseuse et dans les organes atteints : par ex., les mutations ponctuelles du domaine kinase intracytoplasmique (A816V) ou de la région juxta-membranaire (V 560 G). L'activation des mutations ponctuelles des récepteurs de c-kit peut provoquer une stimulation continue de la prolifération et une inhibition d'apoptose des mastocytes.

AnaPath. : Différenciation cytologique des mastocytes :

- Mastocyte typique : forme circulaire, noyau central, forte concentration de granules cytoplasmiques.
- Mastocyte atypique de type I : forme longue, noyau excentré, granulation anormale.
- Mastocyte atypique de type II : noyau bi-/polylobé/blastique, granulation très anormale.

Cytométrie (FACS)

- Mastocytes normaux : positifs pour CD117 (c-kit), CD45, CD33, CD11c, négatifs pour CD2, CD25, CD34.
- Mastocytes néoplasiques : expression anormale de CD2 et/ou de CD25.

Sang périphérique

Les mastocytes normaux ne circulent pas dans le sang → l'identification de mastocytes CD117+/CD34- est toujours pathologique, un taux sanguin de mastocytes supérieur à 10 % permet de diagnostiquer une leucémie à mastocytes.

Moelle osseuse

- Chez l'adulte sain, les mastocytes de moelle osseuse représentent < 0,1 % des cellules nucléées.
- Une prolifération de mastocytes dans la moelle osseuse est identifiable dans > 90 % (MS non douloureuse) à 100 % (MS agressive) des cas de mastocytose systémique.
- Prélèvement : en cas de mastocytose systémique indolente, les mastocytes représentent moins de 1 % des cellules de la moelle osseuse. Le pourcentage passe à > 5 % en cas de MS agressive, et à > 20 % en cas de leucémie à mastocytes. L'accumulation de mastocytes est principalement focale, la détection d'un infiltrat dense mastocytaire, et/ou la détection de mastocytes atypiques est un élément diagnostique important.
- Biopsie : la mise en évidence d'infiltrats denses (> 10–15 mastocytes) est un argument diagnostique. En cas de mastocytose systémique, les mastocytes sont souvent dysplasiques/hypogranuleux→ coloration immunohistochimique de tryptase et/ou de CD117 spécifique des mastocytes.
- ATTENTION : Les prélèvements de la moelle osseuse se révèlent être souvent difficiles, voire impossibles, à cause d'une fibrose ; la biopsie peut avoir un intérêt diagnostique faible à cause du caractère focal de l'infiltration.

Atteinte viscérale

Atteinte de la peau (50–90 %), de la rate (50–70 %), des ganglions (20–70 %), du foie et d'autres organes (SNC, poumon, rein, muscles) au cours d'un mastocytose systémique.

Class. : Classification actualisée des mastocytoses (conférence mondiale de Vienne 2000)

Forme	Incidence
Mastocytose cutanée (MC)	
• Urticaire pigmentaire (UP)	Enfant, adulte
• Mastocytose cutanée diffuse (« érythrodermique »)	Enfant
• Mastocytome cutané	Enfant
• Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)	Adulte
Mastocytose systémique (MS)	
• MS non douloureuse (variante : mastocytose « indolente »)	Adulte
• MS avec hémopathies malignes associées	Adulte
• SM agressive	Rare
• leucémie à mastocytes (LM)	Rare
• sarcome à mastocytes	Rare
Forme spéciale	
• MS avec éosinophilie (FIP1L1-PDGFRα positif)	Rare

Sous-types de mastocytose systémique

Sous-type	Atteinte cutanée	Mastocytes de la MO	Mutation c-kit	Sang	Atteinte viscérale
MS non douloureuse	> 90 %	1–5 %	+	Normal	–
MS « indolente »	+/–	> 5 %	+/–	Normal	+
MS agressive	< 50 %	> 5 % cellulaire ↑	+/–	Normal/ pathologique	+/–
Leucémie à mastocytes	–	> 20 %	+/–	> 10 % mastocytes	+

MO moelle osseuse, *MS* mastocytose systémique, + présent, – absent

Sy. : Les signes cliniques sont : bouffées de chaleur, réactions anaphylactiques, prurit, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, dyspnée.

Les symptômes sont reliés à :
- Une prolifération anormale des mastocytes → infiltration d'organe → modification de la NFS, malabsorption, perte de poids, hémorragies, hypertrophie de la rate, hypersplénisme, hépatomégalie, ascite, ostéoporose, lésions ostéolytiques, dépression, troubles de la concentration, modifications du SNC.
- Une sécrétion de médiateurs mastocytaires → prurit, bouffées de chaleur, douleur abdominale, ulcères gastroduodénaux, syncopes récidivantes, choc, dyspnée, céphalées.
- Hémopathies malignes associées.

Dg. :

Antécédents, examen clinique
- Antécédents : en particulier les bouffées de chaleur, syncopes, symptômes GI, hémorragie, fièvre/sueurs nocturnes/perte de poids (symptômes B).
- Examen clinique : peau (taches/macules brun-rougeâtres, rencontrées le plus souvent sur le tronc, « maladie de Darier » : urticaire et érythème par irritation mécanique, par ex., après avoir frotté la peau avec une spatule), adénopathie, hépatomégalie, splénomégalie, signes d'hémorragie.

Examens de laboratoire
- Numération formule sanguine (éosinophilie fréquente), LDH, TCA, bilan hépatique/rénal, protides totaux.
- *Tryptase*$_{\text{sérique}}$ *:* taux normal 1–15 ng/ml, > 20 ng/ml indique une MS. En cas de mastocytose exclusivement cutanée, le taux sérique de tryptase n'est généralement pas élevé. *NOTE :* le taux est élevé après toute réaction anaphylactique (normalisation après 12–14 h) et lors d'hémopathies malignes (LAM, MDS, SMP).
- *Histamine dans les urines de 24 h :* évaluation du taux de méthyl-histamine, métabolite principal, dans les urines pendant 24 h. Le taux normal est de 5–35 µg/l, une augmentation du taux concorderait avec une accumulation de mastocytes. En cas de mastocytose exclusivement cutanée, le taux d'histamine$_{\text{urique}}$ n'augmente généralement pas. *NOTE :* le taux est élevé après une réaction anaphylactique ou en cas de bactériurie (décarboxylation d'histidine en histamine). Éviter tout apport à forte teneur histaminique (fromage, vin rouge) avant une analyse d'urine.
- Analyse de la mutation du gène c-kit : recherche de mutation ponctuelle c-kit du codon 816 (autres : V560G, Gly 839 Glut) dans la moelle osseuse, le sang ou tout autre organe. Recherche de fusion FIP1-PDGFRα par FISH ou PCR.

Cytologie, histologie
- Expression d'antigène de surface dans le sang (FACS) : CD117, CD34.
- Prélèvement et biopsie de moelle osseuse, en particulier en cas de suspicion de mastocytose systémique. Chez l'enfant, il n'est pas nécessaire d'effectuer une biopsie de moelle osseuse alors que c'est obligatoire chez l'adulte atteint d'urticaire pigmentaire.
- Histologie selon les tissus atteints.

Imagerie et procédures diagnostiques complémentaires

- Échographie abdominale.
- Radiographie pulmonaire/du squelette, scintigraphie osseuse.

Critères de diagnostic de la mastocytose systémique.

Principal critère :

- Identification d'infiltrats denses et multifocaux de mastocytes (> 10–15 mastocytes) dans la biopsie de moelle osseuse ou de l'organe atteint.

Critères secondaires :

- Atypies cytologiques dans > 25 % de la totalité des mastocytes.
- Identification de mutation c-kit A816V dans la moelle osseuse ou dans un organe.
- Expression anormale de CD2 ou CD25 dans les mastocytes CD 117+.
- Tryptase sérique > 20 ng/ml.

Diagnostic :

- Présence d'1 critère principal + 1 critère secondaire ou de 3 critères secondaires.

Dd. :

- Mastocytose réactionnelle : en cas d'infection parasitaire, néoplasie, aplasie médullaire, lymphome.
- Réaction allergique/anaphylactique.
- Phéochromocytome, carcinoïde, vipome, ostéoporose, malabsorption, syndrome de Zollinger-Ellison.
- Syndromes myéloprolifératifs, leucémie aiguë à basophiles, syndrome d'hyperéosinophilie, LNH, LAM tryptase-positif, LAM avec mutation de c-kit.

Th. :

Principe de traitement

- Il n'existe aucun traitement curatif disponible. Traitement symptomatique en cas de mastocytose cutanée ou de mastocytose systémique non douloureuse. Traitement antinéoplasique en cas de forme agressive de la maladie.
- En cas de leucémie à mastocytes, mettre immédiatement en place un traitement antinéoplasique selon un protocole de traitement de LAM. Possibilité de rémission complète mais, toutefois, de courte durée.

ATTENTION : risque de dégranulation des mastocytes lors d'un traitement efficace → libération de médiateurs mastocytaires → complications pouvant aller jusqu'au choc.

Traitement symptomatique

- Éviter la dégranulation mastocytaire non spécifique, trousse de secours (épinéphrine).
- Prurit, urticaire, bouffées de chaleur : bloqueurs des récepteurs H1, stabilisateur de mastocytes (kétotifène), application topique de stéroïdes si nécessaire ou traitement par psoralène-UV-A (PUVA). Acide acétylsalicylique (ASS) 1000–1500 mg/j (*ATTENTION :* l'ASS peut provoquer une dégranulation mastocytaire).
- Mastocytome : exérèse chirurgicale.
- Symptômes gastro-intestinaux, ulcère gastroduodénal, diarrhée, malabsorption : bloqueurs des récepteurs H2, acide cromoglycique, corticoïdes.
- Dans le cas d'une ostéoporose : bisphosphonates.

Traitement antinéoplasique

- IFNα 4 mUI/j, 3 × par semaine, jusqu'à 3 mUI/j s.c. ± stéroïdes. Mise en place du traitement en hospitalisation.
- La cladribine et l'hydroxyurée sont d'efficaces substances cytostatiques.
- En cas de leucémie à mastocytes : polychimiothérapie analogue aux protocoles de LAM. Au stade expérimental : allogreffe de moelle osseuse.

- L'imatinib semble être efficace chez les patients ne présentant pas la mutation A818V et en cas de mastocytose systémique avec éosinophilie et FIPIL1-PDGFRα.

Prn. :

- Mastocytose cutanée : Espérance de vie normale.
- Mastocytose systémique non douloureuse : moyenne de survie > 10 ans.
- Mastocytose systémique agressive : moyenne de survie de 1–2 ans.
- Leucémie à mastocytes : Moyenne de survie < 9 mois.

Facteurs pronostiques négatifs : âge, aucune atteinte cutanée, taux LDH et de phosphatases alcalines élevés, modification de la NFS.

Su. : Surveillance rapprochée pour identifier toute progression vers une forme plus agressive d'hémopathie maligne, avec examen clinique, Numération formule sanguine, LDH, tryptase$_{\text{sérique}}$, histamine$_{\text{urine de 24 h}}$

- Mastocytose cutanée, mastocytose systémique non douloureuse : suivi annuel.
- Forme indolente/aggressive : suivi tous les 6 mois au minimum.

Réf. :

1. Akin C, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. Annu Rev Med 2004;55:419–32
2. Kirshenbaum AS, Goff JP, Semere T et al. Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34+ ,c-kit+ , and expresses aminopeptidase N (CD13). Blood 1999;94:2333–42
3. Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD et al. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors. Blood 1002;99:1741 4
4. Metcalfe DD, Akin C. Mastocytosis: molecular mechanisms and clinical disease heterogeneity. Leuk Res 2001;25:577–82
5. Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFRA fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. Blood 2003;102:3093–6
6. Tefferi A, Li CY, Butterfield JH et al. Treatment of systemic mast cell disease with cladribine. N Engl J Med 2001;344:307–9
7. Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. Leuk Lymphoma 2005;46:35–48
8. Yavuz AS, Lipsky PE, Yavuz S et al. Evidence for the involvement of a hematopoietic progenitor cell in systemic mastocytosis from single-cell analysis of mutations in the c-kit gene. Blood 2002;100:661–5

Web. :

1.	http://www.tmsforacure.org/	Mastocytosis Society
2.	http://www.niaid.nih.gov/factsheets/masto.htm	Mastocytosis Fact Sheet
3.	http://www.emedicine.com/med/topic1401.htm	E-medicine
4.	http://www.mastokids.org/	Mastocytosis Kids

8.1 Tumeurs de la tête et du cou

M. Daskalakis, K. Henne, H. Henß

Déf. : Groupe hétérogène de tumeurs malignes de la bouche, du nez et de la partie supérieure du système respiratoire.

CIM-10. : C00–14, C30–32

Ép. : Incidence : 25–30 cas/100 000 personnes/an, approximativement 3–6 % de la totalité des pathologies malignes nouvellement diagnostiquées ; variation géographique dépendant des facteurs de risque régionaux tels que la consommation d'alcool et de nicotine, mastication de chique de bétel. Rapport hommes/femmes = 4/1 ; pic d'âge : 60 ans.

Pg. :

Facteurs de risque

- Abus d'alcool et de nicotine (en particulier associés, > 85 % des patients).
- Mastication de chique de tabac ou de noix de bétel, la consommation de viande et de poisson conservés par salage.
- Hygiène buccale insuffisante, inflammation chronique.
- Produits chimiques nocifs : propanol, poussière de bois (adénocarcinomes), maladie du travail dans l'industrie du textile.
- Radiation : radium (industrie de l'horlogerie), thorotrast, radiothérapie préopératoire (ex., dans la maladie de Hodgkin).
- Virus : le carcinome nasopharyngé est associé au EBV (survenant de façon endémique en Asie de l'Est) ; l'épithélioma spinocellulaire est associé au HPV (Human Papillomavirus), en particulier HPV-16.

Génétique moléculaire

- Changements fréquents sur le chromosome 11 (en particulier 11q13).
- Mutations des gènes suppresseurs de tumeurs : p16 (80 %), p53 (50 %) ; proto-oncogènes : cycline D1 (30 %), p63 (30 %).

Path. :

Histologie

Type	Fréquence
Épithélioma spinocellulaire	> 90 %
Adénocarcinome, en particulier les tumeurs des glandes salivaires/nasopharynx	5 %
Autres : sarcomes, lymphomes, myélome multiple, mélanome, neurinome de l'acoustique	Rare
Formes particulières : • Carcinome à cellules de transition (sinus paranasaux) • Carcinome indifférencié de type nasopharyngé • Tumeurs lympho-épithéliales du nasopharynx (Schmincke-Regaud) • Carcinome muco-épidermoïde	

Localisations

- Cavité buccale, langue.
- Oropharynx, nasopharynx (y compris les sinus paranasaux).
- Hypopharynx, larynx.

Schéma de propagation

- Initialement, envahissement direct des structures adjacentes.
- Propagation lymphatique primaire dans les ganglions lymphatiques régionaux.
- Métastases à distance dans les stades avancés de la maladie.

R. Mertelsmann et al., *Précis d'hématologie et d'oncologie*
© Springer-Verlag France, Paris 2011

Class. : **Stadification TNM des tumeurs de la tête et du cou**

TNM	Caractéristiques
T	***Tumeur primitive***
	Lèvre, cavité buccale, glandes salivaires, pharynx, sinus paranasaux
TX	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Aucune preuve de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Taille de la tumeur ≤ 2 cm
T2	Taille de la tumeur 2–4 cm
T3	Taille de la tumeur > 4 cm
T4	Infiltration des structures adjacentes (tissus mous du cou, de la peau, du squelette)
	Carcinome de l'hypopharynx
T1	Tumeur solitaire
T2	Qui s'étend dans la région adjacente sans fixation laryngée
T3	Qui s'étend dans la région adjacente avec fixation laryngée
T4	Infiltration des structures adjacentes (tissus mous du cou, de la peau, du squelette)
	Carcinome laryngé
T1	Tumeur limitée à une (T1a) ou aux deux (T1b) cordes vocales, mobilité normale de la corde vocale
T2	Qui s'étend dans les régions glottique, supraglottique, et/ou subglottique
T3	Qui s'étend à l'intérieur de la région laryngée avec fixation des cordes vocales
T4	Tumeur qui s'étend au-delà de la région laryngée, avec ou sans infiltration des structures adjacentes
N	***Atteintes des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques
N1	Atteinte d'un ganglion lymphatique ipsilatéral, < 3 cm de diamètre
N2	Atteinte étendue des ganglions lymphatiques A Atteinte d'un ganglion lymphatique ipsilatéral, 3 à 6 cm de diamètre B Atteinte de plusieurs ganglions lymphatiques ipsilatéraux, diamètre ≤ 6 cm C Atteinte des ganglions lymphatiques bilatéraux/controlatéraux, diamètre ≤ 6 cm
N3	Atteinte de ganglions lymphatiques, diamètre > 6 cm
M	***Métastase à distance***
MX	Métastase à distance non déterminée
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance

Stadification selon l'AJCC

Stade	TNM			Survie à cinq ans (%)
0	Tis	N0	M0	95–100
I	T1	N0	M0	75–90
II	T2	N0	M0	40–70
III	T3	N0	M0	20–50
	T1–3	N1	M0	
IV	T4	N0–1	M0	10–30
	Tout T	N2–3	M0	
	Tout T	Tout N	M1	

Sy. : Peu de patients manifestent des symptômes au début de la maladie. Certains patients issus d'un milieu social pauvre ne sont parfois vus qu'à un stade avancé de la maladie :

- Symptômes généraux : fatigue, lassitude, perte de poids.
- Enrouement, dysphagie, « sensation d'avoir une boule dans la gorge ».
- Tumeur et/ou ganglions lymphatiques hypertrophiés, hypertrophie tonsillaire unilatérale.
- Ulcération et nécrose des muqueuses.
- Douleur locale, céphalées, douleur dentaire.
- Leucoplasie (dans 5–10 % des cas avec carcinome *in situ*).

Dg. :

Antécédents médicaux, examen physique

- Antécédents médicaux comprenant les facteurs de risque (abus d'alcool/de nicotine, cadre de travail).
- Examen physique et examens complémentaires diagnostiques locaux (comprenant une endoscopie).

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine comprenant hémogramme et paramètres des fonctions hépatique/rénale.
- Marqueurs tumoraux : CSC (faible sensibilité, utile uniquement pour l'évaluation de la progression de la maladie).
- Stadification moléculaire : EBV-ADN, HPV-ADN, éventuellement p16, p53, cycline D1, p63.

Histologie

- Panendoscopie sous anesthésie générale, avec biopsies.
- Bronchoscopie/œsophagoscopie (éventuellement) pour exclure la présence de tumeurs primitives simultanées.

Imagerie

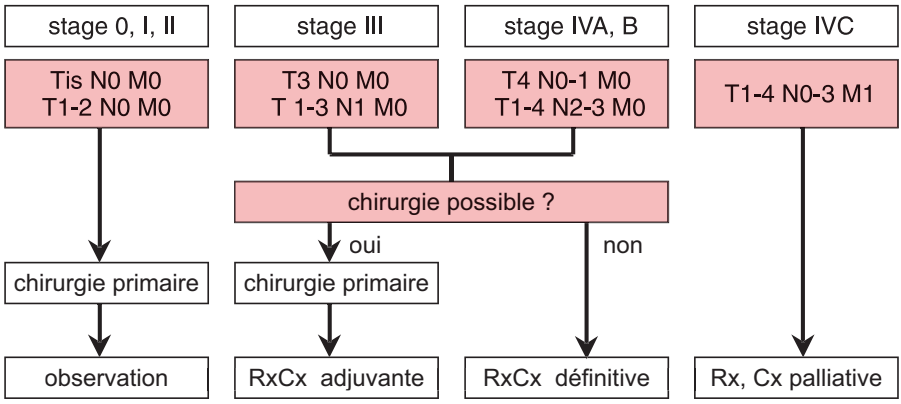
- Échographie du cou/de l'abdomen (comprenant les ganglions lymphatiques).
- Tomodensitométrie/IRM du cou et de la base du crâne.
- Radiographie thoracique (métastases pulmonaires, tumeurs secondaires).
- TEP, scintigraphie osseuse, lymphoscintigraphie (éventuellement).

10–15 % des patients atteints d'une tumeur de la tête et du cou présentent une seconde tumeur primitive simultanée (système respiratoire, tractus gastro-intestinal supérieur). La localisation la plus courante est l'œsophage.

Co. :

- Hémorragie, obstruction veineuse/lymphatique, congestion veineuse.
- Obstruction des voies respiratoires.
- Surdité (principalement unilatérale) due à une lésion nerveuse/otite séreuse.
- Vision défectueuse (lésion des nerfs crâniens).

Th. : **Concept de traitement**



RxCx radiochimiothérapie, *Rx* radiothérapie, *Cx* chimiothérapie

Traitement chirurgical

Indications

- La chirurgie constitue le traitement primaire.
- Aux stades I et II (T1–3) : traitement chirurgical à visée curative.
- Pour les tumeurs avancées (T4) : traitement chirurgical à visée palliative (douleurs, hémorragie, dysphagie, etc.).
- Rechute locale ou récidive au niveau des ganglions lymphatiques régionaux après une radiothérapie/chirurgie primaire.

Procédures

- La résection totale (R0, avec des marges de résection histologiquement saines) constitue la condition préalable la plus importante pour un traitement curatif. Les aspects esthétiques sont secondaires, mais la préservation de l'organe et le maintien du fonctionnement physiologique représentent des objectifs principaux du traitement.
- Éventuellement, préservation du fonctionnement/chirurgie réparatrice ; résection en bloc des ganglions lymphatiques suspects ou impliqués (dissection radicale ou partielle du cou).

Effets indésirables du traitement chirurgical

- Dommages esthétiques et/ou fonctionnels.
- Perte de la parole, dysphagie, pneumonie par aspiration.
- Lésions du plexus survenant pendant la dissection du cou.

Radiothérapie

Indications

- Tumeurs résécables : radiochimiothérapie adjuvante (postopératoire) à visée curative en cas de :
  - Preuve histologique de lymphangite carcinomateuse.
  - Tumeurs résécables aux stades III–IV.
- Tumeurs localement non résécables : radiochimiothérapie définitive à visée curative.
- Carcinomes laryngés T1–2 N0 M0 ou carcinomes de la langue T1–2 N0 M0 → meilleure préservation du fonctionnement physiologique des organes comparée à l'approche chirurgicale.
- Tumeur de Schmincke-Regaud et carcinome de la région nasopharyngée : radiochimiothérapie primaire car une résection radicale est impossible.

- Radiothérapie palliative avec indication symptomatique (complications liées à la tumeur), en particulier en cas de rechute postopératoire.

Procédures

- Traitement de la tumeur et des ganglions lymphatiques régionaux par radiothérapie d'au moins 60 Gy (exception : tumeurs N0 → 50 Gy) ; « boost » de 66–70 Gy (75 Gy maximum) dans la région de la tumeur primitive ; administration du « boost » : curiethérapie percutanée (petit champ) ou interstitielle (technique de l'« afterloading ») ; intensification du traitement via une radiothérapie hyperfractionnée accélérée (2–3 sessions par jour à des intervalles d'au moins 6 heures).
- La chimio-radiothérapie combinée améliore les résultats sur la tumeur en comparaison avec la radiothérapie seule ; la chimioradiothérapie combinée semble être associée à un traitement plus court, une diminution du risque de métastases à distance et une meilleure survie. La cisplatine, la carboplatine ou une combinaison (cisplatine 1 5-FU, dérivés de platine 1 taxane) sont utilisées.

Effets indésirables de la radiothérapie

- Atteintes dentaires (potentiellement irréversibles), xérostomie, mucite.
- Perte du goût.
- Hypoparathyroïdie.
- Atrophie cutanée, induration sous-cutanée, fibrose.

Chimiothérapie

Indications

- En association avec une radiothérapie (voir plus haut).
- Chimiothérapie palliative chez les patients en cas de rechute après chirurgie et radiothérapie.

Procédures

- En cas de rechute après chirurgie et radiothérapie : les indications pour une chimiothérapie palliative doivent être attentivement évaluées ; prendre en compte l'état général souvent gravement diminué et les maladies concomitantes (dysfonctionnement hépatique, etc.) ; après une radiothérapie préalable : risque accru de mucite → réduction de la dose dans le premier cycle ; taux de réponse : 40–50 %.
- Les thérapies combinées comprenant de la cisplatine et/ou du méthotrexate sont plus efficaces qu'une monothérapie ; composés les plus efficaces : cisplatine, carboplatine, méthotrexate, 5-fluoro-uracile, épirubicine, ifosfamide, bléomycine, paclitaxel et docétaxel.
- Pour les tumeurs non traitées préalablement, la chimiothérapie primaire est souvent très efficace (taux de réponse 80–90 %) ; cependant, les rechutes sont fréquentes même après une rémission complète.
- L'impact de la chimiothérapie adjuvante n'a pas encore été établi ; utilisation uniquement dans les essais cliniques.

Nouveaux composés/nouvelles thérapies

- Pémétrexed (analogue antifolate) : taux de réponse de la monothérapie : 20–30 % ; une utilisation en thérapie combinée est actuellement en cours d'investigation.
- Cétuximab : inhibiteur EGF-R1, anticorps monoclonal, efficace en association avec une radiothérapie et en monothérapie.

Protocoles de chimiothérapie pour les tumeurs de la tête et du cou

« 5-FU/Carboplatine » ▶ Protocole 12.1.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 22–29*
5-Fluoro-uracile	1000 mg/m^2/jour	i.v.	Jour 1–5
Carboplatine	AUC 6	i.v.	Jour 1

« EMB » ▶ Protocole 12.1.2			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Épirubicine[a]	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Méthotrexate	40 mg/m²/jour	i.v.	Jour 11, 18
Bléomycine	10 mg/m²/jour	i.v.	Jour 4, 11, 18
[a] Optionnellement : cisplatine 50 mg/m²/jour i.v., jour 4			

« Docétaxel/Cisplatine »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Docétaxel	175–280 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cisplatine	75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Méthotrexate en monothérapie »			*Toutes les semaines*
Méthotrexate	40–60 mg/m²/jour	p.o.	Jour 1, si difficulté à déglutir : i.v.

Prn. :

Facteurs pronostiques

- Stade de la tumeur (en particulier l'atteinte des ganglions lymphatiques) et histologie.
- Localisation : les carcinomes tonsillaires et laryngés possèdent un meilleur pronostic, les carcinomes hypopharyngés, un pronostic réservé.
- En cas de poursuite de la consommation d'alcool et de tabac (en particulier de tabac) pronostic réservé.

Survie à cinq ans dépendant du stade de la tumeur

Voir plus haut (p. 530 ?)

Su. :

Patients recevant un traitement à visée curative : suivi initial tous les 3 mois (antécédents médicaux, examen clinique, résultats d'examens locaux, endoscopie, échographie, radiographie thoracique). Le dépistage des tumeurs primitives secondes est particulièrement important (bronchoscopie, œsophagoscopie).

En cas de traitement palliatif, adopter une approche en fonction des symptômes.

Px. :

Prévention primaire

- Éviter l'abus d'alcool et de nicotine.
- Éliminer les produits chimiques nocifs (sécurité sur le lieu de travail).

Prévention secondaire

- Chez les patients présentant un alcoolisme et un tabagisme, un « effet de champ » se produit. Un total de 20 à 30 % des patients atteints de tumeurs de la tête et du cou développent une seconde tumeur primitive (région de la tête et du cou, carcinome bronchique, carcinome œsophagien) dans un délai de 2 à 3 ans. D'après des études récentes, une prise journalière d'isotrétinoïne (acide 13-cis rétinoïque) 1 mg/kg/jour p.o. réduit de manière considérable le risque de développer une seconde tumeur primitive. Cependant, le traitement prophylactique à base d'isotrétinoïne n'a pas eu d'influence sur la survie globale.
- D'autres agents sont actuellement testés pour une possible chimioprévention : la vitamine A, le β-carotène, l'étrétinate, le sélénium, l'interféron α.

Réf. :

1. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945–52
2. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006;354:567–78

3. Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2006;24:2644–52
4. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937–44
5. ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl 2):ii65–6
6. Le Tourneau C, Faivre A, Siu LL. Molecular targeted therapy of head and neck cancer: Review and clinical development challenges. Eur J Cancer 2007;43:2457–66
7. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007;357:1705–15
8. Salama JK, Seiwert TY, Vokes EE. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2007;25:4118–26
9. Seiwert TY, Cohen EEW. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. Br J Cancer 2005;92:1341–8

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/headandneckcancer.html	Medline Plus
2.	http://www.cochrane-ent.org	Cochrane HNO
3.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/head-and-neck	NCI, Cancertopics
4.	http://www.cancerbackup.org.uk/Cancertype/Headneck	Cancer BACKUP
5.	http://www.emedicine.com/plastic/topic376.htm	E-medicine

8.2 Tumeurs du système respiratoire

8.2.1 Cancer du poumon

U. Martens, W. Digel

Déf. : Tumeurs pulmonaires malignes originaires :
- de l'épithélium de surface des bronches ou bronchioles → cancer du poumon non à petites cellules, CBNPC ;
- des cellules neuroectodermiques/cellules du système APUD (« *amine precursor uptake and decarboxylation* ») → cancer du poumon à petites cellules, CBPC.

CIM-10. : C34.-

Ép. : Incidence : 25 % de la totalité des cancers dans le monde ; tumeur la plus courante chez les hommes, deuxième tumeur la plus courante chez les femmes. Plus de 25 % de la totalité des décès liés à une tumeur sont associés au cancer du poumon ; rapport hommes/femmes = 3/1 ; pic d'âge : 55–60 ans.

Pg. :

Le tabagisme

Le principal facteur de risque est le tabagisme (en particulier pour le cancer du poumon à petites cellules et l'épithélioma spinocellulaire). Les autres carcinogènes sont secondaires. Le risque relatif de développer un cancer du poumon est 30 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Seulement 5 à 10 % de la totalité des patients atteints de cancer du poumon sont non-fumeurs. Les facteurs pertinents comprennent :
- le nombre de cigarettes et la durée de la dépendance à la nicotine (paquet-année = nombre de paquets de cigarettes par jour × la totalité du nombre d'années) ;
- l'âge correspondant au début du tabagisme ;
- la manière de fumer (inhalation) ;
- le contact avec des cocarcinogènes (carcinogènes industriels, amiante, etc.).

Carcinogènes industriels

Les carcinogènes industriels sont responsables d'un maximum de 8 % des décès dus au cancer du poumon :
- les radionucléides tels que l'uranium, le radon chez les mineurs, les dérivés du radon (en particulier le cancer du poumon à petites cellules) ;
- l'amiante, en particulier associée à une forte consommation de tabac ; les fibres d'amiante comprennent de l'actinolite, de l'amosite, de l'anthophyllite, du chrysotile, de la crocidolite et de la trémolite ;
- les composés d'arsenic : trioxyde d'arsenic, anhydride arsénique, acide arsénique et ses dérivés ;
- le béryllium et les composés de béryllium ;
- les composés de chrome : en particulier les composés de chrome (VI), les chromates de calcium/zinc ;
- le nickel et les composés de nickel : sulfure/oxyde/carbonate de nickel ;
- les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) : benzopyrène, dibenzanthracène, benzofluoranthène, indénopyrène, chrysène, poussière de PVC ;
- les éthers halogénés : éther de dichlorométhyle, sulfure d'éthyle dichloré (gaz Lost, gaz moutarde), nitrite acrylique.

Fibroses/cicatrices

- Cicatrices (« dégénérescence maligne de cicatrice »), lésions cavitaires suite à une tuberculose (« carcinome cavitaire »).

Prédisposition génétique

- Le risque dans la famille du patient atteint de cancer du poumon est augmenté par un facteur 2–4.
- Des anomalies génétiques moléculaires : délétion 3p21 (chromosome 3), mutations des gènes suppresseurs de tumeurs p53 et Rb, modification de l'expression des oncogènes (myc dans le cancer du poumon à petites cellules ; K-ras, Her2/neu dans les adénocarcinomes).

- En Asie de l'Est, 40 % des cas de cancers du poumon surviennent chez des personnes n'ayant jamais fumé et sont associés à une incidence accrue des mutations du gène EGFR.

Séquence : métaplasie épithéliale → dysplasie → carcinome *in situ* → cancer invasif

Path. : **Classification histopathologique (OMS 2001)**

Type	Fréquence (%)
Cancer du poumon à petites cellules	***20–25***
• Carcinome à petites cellules	
• Carcinome à petites cellules combiné (avec des composants de non petites cellules)	
Cancer du poumon non à petites cellules	***75–80***
Épithélioma spinocellulaire (épidermoïde)	*35–40*
• Variante : épithélioma malpighien cutané	
Adénocarcinome	*25–30*
• Adénocarcinome à cellules acineuses	
• Adénocarcinome papillaire	
• Carcinome bronchiolo-alvéolaire	
Cancer du poumon non à petites cellules	*5–10*
• Carcinome à grandes cellules	
• Carcinome à cellules claires	
Autre	*5*
• Carcinome adénoïde kystique	
• Carcinome adénosquameux	
• Carcinome muco-épidermoïde	
• Tumeurs mixtes	

Formes macroscopiques

Type	Fréquence (%)
Cancer du poumon central	70
Proche du hile, pricipalement des carcinomes à petites cellules ou épithéliomas spinocellulaires	
Cancer du poumon périphérique	25
Loin du hile, structure nodulaire, fréquemment des cancers du poumon non à petites cellules ou adénocarcinomes	
Maladie pulmonaire diffuse Cancer alvéolaire	3
Tumeur de Pancoast	2

Propagation métastatique et type histologique

Localisation	Fréquence des métastases (%)			
	Épithélioma spinocellulaire	Cancer du poumon non à petites cellules	Adénocarcinome	Cancer du poumon à petites cellules
Ganglions médiastinaux	30	40	40	95
Foie	30	30	45	50
Cerveau	20	30	30	40
Os	25	40	40	35
Moelle osseuse	5	inconnu	5	30

Class. : **Stadification TNM du Cancer du Poumon**

T	***Tumeur primitive***
T0	Aucune preuve de tumeur primitive
TX	La tumeur primitive ne peut être évaluée ou a été détectée par une cytologie positive
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Tumeur $<$ 3 cm de diamètre, localisée hors de la bronche principale
T2	Tumeur $>$ 3 cm, atteinte de la bronche principale, à 2 cm ou plus de l'éperon trachéal, envahissement de la plèvre viscérale, atélectasie partielle ou pneumonie obstructive
T3	Envahissement direct de la paroi thoracique, du diaphragme, de la plèvre médiastinale ou du feuillet pariétal, ou atteinte de la bronche principale située à $<$ 2 cm de l'éperon trachéal ou atélectasie totale ou pneumonie obstructive
T4	Envahissement direct du médiastin, du cœur, des gros vaisseaux sanguins, de la trachée, de l'œsophage, des corps vertébraux ou de l'éperon trachéal, pleurésie hémorragique maligne ou épanchement péricardique
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
N0	Ganglions lymphatiques régionaux avec absence de métastase
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués
N1	Métastase des ganglions lymphatiques péribronchiques ipsilatéraux et/ou hilaires
N2	Métastase des ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires
N3	Métastase des ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux ou hilaires ou des ganglions lymphatiques supraclaviculaires
M	***Métastase à distance***
M0	Absence de métastase à distance
MX	Métastase à distance non évaluée
M1	Métastase à distance

Stadification selon l'AJCC (2006)

Stade	Système TNM		
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0

Stade	Système TNM		
	T3	N0	M0
IIIA	T1–3	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T1–3	N3	M0
	T4	N0–3	M0
IV	T1–4	N0–3	M1

Stadification du cancer du poumon à petites cellules

Stade	Caractéristiques
Maladie limitée	*La tumeur primitive est limitée à un hémithorax*
	± les ganglions lymphatiques hilaires ipsilatéraux
	± les ganglions lymphatiques supraclaviculaires ipsilatéraux
	± les ganglions lymphatiques ipsilatéraux et/ou médiastinaux controlatéraux
	± une atélectasie ipsilatérale
	± une légère pleurésie hémorragique ipsilatérale avec absence de cellules malignes
	± une paralysie nerveuse et/ou phrénique récurrente
Maladie étendue (disséminée)	*Toute propagation de tumeur dépassant la définition de la « maladie limitée »*
	• ED (extensive disease) I : propagation thoracique (comprenant la paroi thoracique, la région supraclaviculaire, un épanchement pleural, les vaisseaux médiastinaux).
	• ED II : métastases dans le poumon controlatéral et/ou autres métastases hématogènes.

Sy. : Les symptômes dépendent essentiellement de la localisation et de la taille de la tumeur, ainsi que de la présence de métastases. Les symptômes précoces sont non spécifiques.

Symptômes précoces
- Fatigue, baisse de l'état général, anorexie, perte de poids.
- Toux, hémoptysie, stridor, dyspnée.
- Pneumonie chronique.
- Syndromes paranéoplasiques.

Symptômes tardifs
- Paralysie nerveuse récurrente, paralysie phrénique.
- Pleurésie hémorragique.
- Douleur thoracique.

Dg. : ***Antécédents médicaux, examen physique***
- Antécédents médicaux y compris le tabagisme, les facteurs de risque.
- Examen physique (pulmonaire, signes de métastase, neurologique, etc.).

Examens de laboratoire
- Examens de laboratoire de routine : hémogramme comprenant hémogramme différentiel, LDH, phosphatase alcaline, protéine totale, Na^{1}, Ca^{11}, bilan des fonctions hépatique et rénale, acide urique, paramètres inflammatoires.
- Marqueurs tumoraux : cancer du poumon non à petites cellules : CYFRA 21-1, ACE ; cancer du poumon à petites cellules : NSE.

NOTE : uniquement pour la surveillance de la maladie ; ne convient pas pour le diagnostic initial.

Histologie/ cytologie

- Bronchoscopie avec cytologie, lavage, biopsie.
- Médiastinoscopie.
- Éventuellement, une thoracotomie pour l'obtention d'un prélèvement histologique.

Autres procédures diagnostiques, exclusion de métastases à distance

- Imagerie : radiographie thoracique (vues postéro-antérieure et latérale), tomodensitométrie thoracique.
- En période pré-opératoire : tests de fonction pulmonaire, scintigraphie de perfusion, ECG.
- IRM thoracique (pour les tumeurs de Pancoast ou en cas de suspicion d'infiltration rachidienne).
- Scintigraphie osseuse (exclusion de métastases).
- Échographie abdominale, tomodensitométrie abdominale (exclusion de métastases).
- Biopsie de la moelle osseuse, IRM crânienne.

Dd. : ***Diagnostic différentiel des masses intrapulmonaires***

Tumeurs malignes	
• Cancer du poumon	40–50 % des cas
• Métastases	10 % des cas ; lymphangite carcinomateuse ou métastase hématogène (▶ Chap. 8.12.3)
• Carcinoïde	Originaires du système APUD (▶ Chap. 8.7.2)
• Cylindrome	Carcinome adénoïde cystique, mauvais pronostic
Tumeurs bénignes	
• Adénome de Jackson	
• Chondrome	Hamartome bénin
• Autres tumeurs bénignes	Neurinome, lipome, fibrome, ostéome, etc.
Autres	
• Infections	Tuberculose, actinomycose, pneumonie
• Sarcoïdose	

La nature d'une toux et d'éternuements résistants au traitement ou celle des nodules pulmonaires doit être clarifiée. Chez les patients âgés de plus de 40 ans, ils sont suspects de carcinome. Les nodules pulmonaires isolés sont d'origine maligne dans 50 % des cas.

Co. : ***Syndrome de Pancoast***

Cancer du poumon du dôme pleural avec infiltration de la paroi thoracique :

- Destruction de la première côte et du corps vertébral thoracique.
- Atteinte des racines cervicales, de la chaîne ganglionnaire cervicale et du plexus brachial → névralgie du plexus/intercostale, syndrome de Horner (myosis, ptosis, énophtalmie).
- Œdème du membre supérieur (lymphœdème, congestion veineuse).

Syndromes paranéoplasiques (▶ chapitre 8.13)

Principalement dans le cancer du poumon à petites cellules, rarement dans le cancer du poumon non à petites cellules

Endocrinopathies paranéoplasiques

- Syndrome SIADH (sécrétion inappropriée d'ADH).
- Syndrome de Cushing (production ectopique d'ACTH).
- Hypercalcémie (due à la production de PTHrp (parathormone-related peptide) ou de cytokines telles que IL-1, IL-6, TNFα).
- Gynécomastie.

Hypercoagulabilité paranéoplasique
Augmentation de la susceptibilité thrombotique

Ostéopathies, myopathies et neuropathies paranéoplasiques
- Ostéoarthropathie hypertrophique.
- Maladie de Pierre-Marie-Bamberger (ostéoarthropathie hypertrophiante 1 hypertrophie des phalanges des doigts).
- Syndrome de Lambert-Eaton (syndrome à type de myasthénie avec faiblesse des muscles proximaux des extrémités).
- Polymyosite, dermatomyosite.

Syndrome de la veine cave supérieure
▶ Chap. 9.2

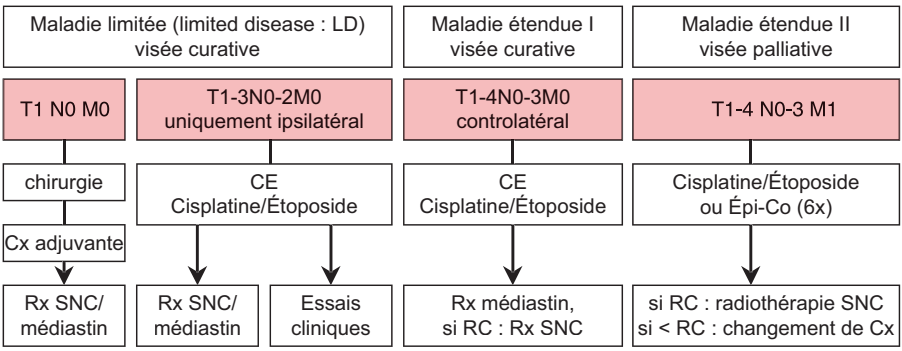
Th. : Le cancer du poumon est traité en prenant en compte l'histologie et la propagation de la tumeur ainsi que l'âge et l'état général du patient.

Cancer du poumon à petites cellules

Concept de traitement

1. Le cancer du poumon à petites cellules est caractérisé par des métastases précoces et doit être pris en charge comme une maladie systémique dès la pose du diagnostic. Traitement chirurgical avec chimiothérapie adjuvante uniquement dans les stades précoces de la maladie (T1 N0 M0).
2. Le cancer du poumon à petites cellules est sensible à la chimiothérapie. La chimiothérapie doit être à visée curative, en particulier en cas de maladie limitée. Cependant, les rechutes sont fréquentes et le taux de survie à long terme est approximativement de 10 %. En cas de maladie étendue, la chimiothérapie est à visée palliative.
3. La chimioradiothérapie est un standard en cas de maladie limitée. Des approches combinées, ex. chimioradiothérapie concurrente ou séquentielle, permettent des taux de survie plus élevés mais elles sont associées à une toxicité systémique accrue. La chimiothérapie à haute dose doit uniquement être considérée dans le cas d'études cliniques.
4. Le cancer du poumon à petites cellules est sensible à la radiothérapie. Chez les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules en rémission totale, une radiothérapie isolée de la tête améliore de manière significative la survie globale et la survie sans maladie (survie avec rémission).

Traitement du cancer du poumon à petites cellules



Cx chimiothérapie, *Rx* radiothérapie, *Épi-Co* épirubicine + cyclophosphamide + vincristine, *RC* rémission complète

Protocoles de chimiothérapie pour le cancer non à petites cellules

« Cisplatine/Étoposide » ▶ Protocole 12.2.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Cisplatine	75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Étoposide	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–3

« EpiCO » ▶ Protocole 12.2.2			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Épirubicine	70 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cyclophosphamide	1000 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Vincristine	2 mg	i.v.	Jour 1

« Carboplatine/Étoposide » ▶ Protocole 12.2.4			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Carboplatine	AUC 6	i.v.	Jour 1
Étoposide	120 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–3

« VIPE » ▶ Protocole 13.1.2			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Étoposide	500 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Ifosfamide	4000 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cisplatine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Épirubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Paclitaxel toutes les semaines » ▶ Protocole 12.2.3			*Toutes les semaines*
Paclitaxel	80 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Topotécane mono » ▶ Protocole 12.2.5			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Topotécane	1,5 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5

Thérapies de deuxième ligne

- Trofosfamide p.o., étoposide (VP16) en monothérapie p.o.
- Protocoles de chimiothérapie à base de cis-/carboplatine.
- Nouveaux médicaments : topotécane, irinotécane ; également utilisés dans les thérapies combinées, ex., essais thérapeutiques de topotécane/cisplatine.

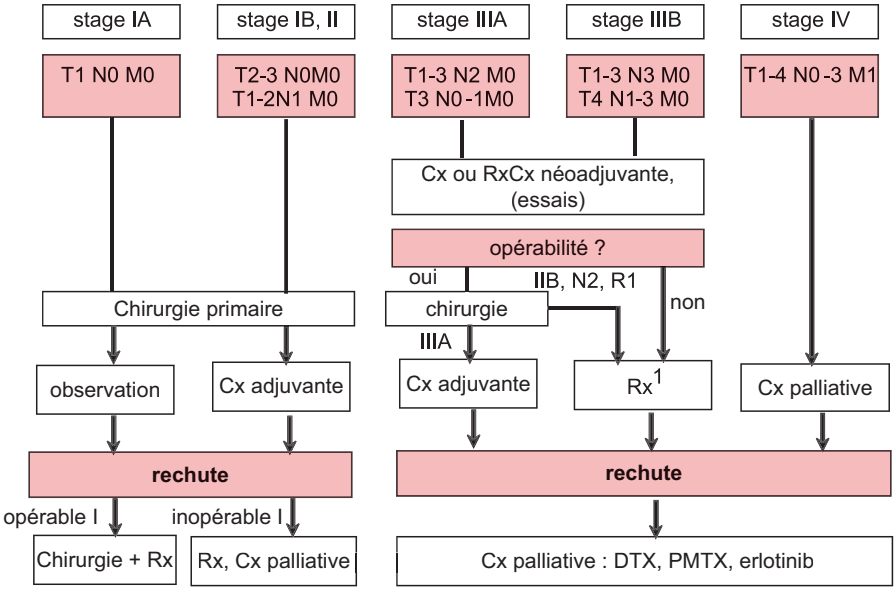
Cancer du poumon non à petites cellules

Concept de traitement

1. Le traitement de choix dans le cancer du poumon non à petites cellules est la chirurgie. Les procédures standard comprennent la lobectomie, la bilobectomie, la pneumonectomie et la résection cunéiforme périphérique, toujours accompagnées d'une dissection systématique des ganglions lymphatiques. Au moment du diagnostic, 25 à 30 % des patients (stades I et II) sont opérables avec une visée curative.
2. Dans le cas d'une maladie localement avancée (stades IIIA et B), le traitement de choix est la radiothérapie combinée, de préférence au cours d'essais cliniques, dans le but de parvenir à une résécabilité.

3. Les stades inopérables de la maladie (stade IV) sont traités de façon palliative. La polychimiothérapie constitue une option une fois le diagnostic établi. Les patients à un stade avancé de la maladie peuvent tirer bénéfice de mesures thérapeutiques de soutien et/ou palliatives (radiothérapie, chimiothérapie, traitement par laser, insertion de stent, gestion de la douleur, alimentation riche en calories).
4. La radiothérapie primaire est prescrite en particulier aux patients fonctionnellement inopérables en raison de leur âge ou de la présence de maladies concomitantes. Une radiothérapie préopératoire est recommandée dans les tumeurs de Pancoast. Les patients atteints de métastases médiastinales (pN2) peuvent recevoir une radiothérapie postopératoire. La radiothérapie est administrée sous forme de radiations à haute énergie avec une dose cible de 60 Gy. Les effets indésirables comprennent une œsophagite, une pneumonie, une fibrose pulmonaire (< 5 % des cas) et, plus rarement, une atteinte cardiaque.
5. Les « thérapies ciblées » : les inhibiteurs d'EGFR (erlotinib dans les traitements de 2e/3e lignes) et les inhibiteurs de l'angiogenèse (bévacizumab dans le traitement de 1re ligne) améliorent les taux de réponse au traitement et de survie.

Traitement du cancer du poumon non à petites cellules



RxCx radiochimiothérapie combinée, *Rx* radiothérapie, *Cx* chimiothérapie, *DTX* docétaxel, *PMTX* pémétrexed, *EGFR* récepteur du facteur de croissance épidermique

[1] Si absence de radiochimiothérapie combinée néoadjuvante préalable

Approche néoadjuvante dans les stades IIIA et IIIB de la maladie

Les patients atteints d'une maladie localement avancée reçoivent un traitement de radiochimiothérapie combinée dans le but de parvenir à une résécabilité. Ce traitement est indiqué chez les patients possédant les caractéristiques suivantes :

- Bon état général (échelle de Karnofsky > 70).
- Âge biologique < 65 ans.
- Perte de poids minimale (< 5 % du poids original).

Les stades localement avancés de la maladie pour lesquels le traitement chirurgical ne constitue pas une option sont traités par chimiothérapie et radiothérapie.

Protocoles de chimiothérapie pour le cancer du poumon non à petites cellules

Chimiothérapie adjuvante, stade IB

« Paclitaxel/Carboplatine » ▶ Protocole 12.2.8			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Paclitaxel	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15 sur 3 h
Carboplatine	AUC	i.v.	Jour 1
Pour le calcul du dosage d'après l'AUC ▶ Chap.3.2.1			

Chimiothérapie adjuvante, stade IIA–IIIA

« Cisplatine/Vinorelbine » ▶ Protocole 12.2.11			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Vinorelbine	30 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8
Cisplatine	80 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

Chimiothérapie palliative, stade IV

« Gemcitabine/Cisplatine » ▶ Protocole 12.2.9			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Gemcitabine	1000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8
Cisplatine	70 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Vinorelbine/Carboplatine » ▶ Protocole 12.2.7			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Vinorelbine	25 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15
Carboplatine	AUC 6	i.v.	Jour 1

« Docétaxel/Cisplatine »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Docétaxel	75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cisplatine	75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

Thérapies de deuxième ligne

« Docétaxel » ▶ Protocole 12.2.10			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Docetaxel	75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Pemetrexed » ▶ Protocole 12.2.12			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Pemetrexed	500 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

Nouveaux composés

« Thérapies ciblées » (▶ Chap. 3.6).

Lors d'essais cliniques récents, des inhibiteurs du EGFR (erlotinib) et de l'angiogenèse (bévacizumab) ont été évalués. Les thérapies ciblées parviennent à améliorer la réponse et la survie globale.

- Bévacizumab : anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire). Utilisé en association avec la carboplatine/le paclitaxel dans les cas avancés de CBNPC. *NOTE* : apparition de saignements sévères, hémoptysie.
- Inhibiteur du EGFR : erlotinib : efficace en particulier dans les tumeurs qui sont positives pour la mutation d'EGFR (10 % de la totalité des patients atteints de CBNPC).

Traitements palliatifs

Même dans les stades avancés du cancer du poumon, le traitement palliatif peut améliorer de manière considérable la qualité de vie du patient.
Procédures :

- Bronchoscopie avec une clairance des sécrétions.
- Drainage dans les cas de pneumonies postobstructives avec formation d'abcès.
- Coagulation au laser ou blocage endobronchique dans le cas d'une hémorragie.
- Traitement au laser, souvent sous la forme d'un traitement endoluminal bronchoscopique, éventuellement associé à des photosensibilisateurs (« thérapie photodynamique ») ; autre option : utilisation de cryosondes ou de diathermie à haute fréquence.
- Radiothérapie endoluminale à haute dose.
- Implantation d'endoprothèses ou de stents en cas d'obstruction respiratoire, de fistules aérodigestives ou de pneumonie postobstructive.
- Gestion de la douleur : analgésiques (▶ Chap. 4.5), bisphosphonates en cas de métastases osseuses (▶ Chap. 4.7).
- Chimiothérapie ou radiothérapie palliative.

Prn. : ***Facteurs pronostiques***

- Histologie, stade tumoral (résécabilité).
- Âge et état général du patient, perte de poids.
- Lacticodéshydrogénase (LDH).

Cancer du poumon à petites cellules

Pronostic global péjoratif ; survie sans traitement : 2–8 semaines ; durée de survie médiane après traitement : 8–12 mois ; survie à long terme : 5–10 % au total, $<$ 1 % chez les patients atteints de « maladie étendue ».

Cancer du poumon non à petites cellules

La survie à long terme est uniquement possible chez les patients atteints de tumeurs résécables ou d'une maladie limitée qui peuvent être traités par thérapie combinée. Quand les patients se présentent, 50 % d'entre eux sont à des stades inopérables de la maladie. Après chirurgie à visée curative, 25 % des patients sont en rémission à long terme.

Survie à cinq ans dans le cancer du poumon non à petites cellules :

- Stade I–IIA : 55–67 %.
- Stade IIB : 38–39 %.
- Stade IIIA : 23–25 %.
- Stade IIIB : 3–7 %.
- Stade IV : 1%.

Su. : Les patients recevant un traitement à visée curative doivent être suivis (antécédents médicaux, examen physique, tests de laboratoire, radiographie thoracique, échographie abdominale) initialement tous les 3 mois. Après 2 ans : tous les 6 mois, après 5 ans : tous les 12 mois.
Dans les situations palliatives : adopter une approche par rapport aux symptômes.

Px. : ***Mesures prophylactiques***

- Abstinence du tabac.
- Interdiction de l'amiante, mesures d'hygiène et de sécurité du travail.

Réf. :

1. Blackstock AW, Govindan R. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced NSCLC. J Clin Oncol 2007;25:4146–52
2. ESMO Guidelines Working Group. NSCLC: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii30–1
3. ESMO Guidelines Working Group. SCLC: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl.2):ii32–3
4. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. Lancet 2005;366:1385–96
5. Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW et al. SCLC: have we made any progress over the last 25 years? Oncologist 2007;12:1096–104
6. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. ASCO treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. J Clin Oncol 2004;22:330–53
7. Pfister KMW, Evans WK, Azzoli CG et al. Cancer Care Ontario and ASCO adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIA resectable NSCLC Guideline. J Clin Oncol 2007;25:5506–18
8. Ramalingam S, Belani C. Systemic chemotherapy for advanced NSCLC: recent advances and future directions. Oncologist 2008;13:5–13
9. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for NSCLC. N Engl J Med 2006;355:2542–50

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/lungcancer.html	MedlinePlus
2.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/lung	NCI, CancerNet
3.	http://www.emedicine.com/med/topic1333.htm	E-medicine
4.	http://www.lungcanceronline.org/	Lung Cancer Online
5.	http://www.lungcancer.org/	Lung Cancer Focus

8.2.2 Mésothéliomes

H. Henß, W. Digel

Déf. : Tumeurs d'origine mésenchymateuse dérivant essentiellement de la plèvre (mésothéliome pleural), du péritoine (mésothéliome péritonéal, rare) ou du péricarde (mésothéliome péricardique, rare).

CIM-10. : C45.0

Ép. : Incidence 1/100 000 personnes/an ; 0,2 % de la totalité des tumeurs malignes ; incidence accrue dans le monde industriel ; rapport hommes/femmes = 2/1 ; pic d'âge : 50–60 ans.

Pg. :

Étiologie

- *Facteur étiologique principal : amiante* → carcinogène environnemental, longue période de latence entre l'exposition et la manifestation (jusqu'à > 20 ans) ; forte prévalence dans certaines régions (Anatolie) due à une importante utilisation d'amiante ou exposition à des substances apparentées à l'amiante. *Parmi les sujets atteints, 70–80 % présentent des signes d'exposition à l'amiante. Le mésothéliome pleural est reconnu comme maladie professionnelle chez les personnes travaillant dans l'industrie de l'amiante.*
- Radiothérapie préalable (ex., maladie de Hodgkin, exposition au thorotrast).
- Facteurs génétiques probables (cas héréditaires observés).
- Tabagisme (non confirmé).

AnaPath. :

Types histologiques

- Épithélial (mésothéliome mésothélial).
- Sarcomateux.
- Mixte.

Envahissement/propagation

Atteinte des feuillets de la plèvre, avec de très nombreux nodules pleuraux ; atteinte des ganglions lymphatiques et envahissement du médiastin fréquents ; tumeur souvent invasive, ex., atteinte du diaphragme ou de la paroi thoracique ; métastases à distance chez approximativement 50 % des patients au stade avancé de la maladie.

Diagnostic moléculaire

Délétion du chromosome 22 (del 22) ou réarrangements structuraux sur le chromosome 1p, 3p, 6q ou 9p.

Class. : **Stadification TNM du mésothéliome pleural (UICC 2002)**

T	***Tumeur primitive***
TX	Tumeur primitive ne pouvant être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
T1	Tumeur limitée à la plèvre pariétale homolatérale et/ou viscérale
T2	Envahissement des poumons homolatéraux, fascia endothoracique, diaphragme ou péricarde
T3	Envahissement de la paroi thoracique homolatérale, des côtes, du médiastin
T4	Envahissement direct de la plèvre controlatérale, poumons, péritoine, organes abdominaux ou structures du cou
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne pas peuvent être évalués
N0	Absence de métastases des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques péribronchiques ipsilatéraux et/ou hilaires

Class. : **Stadification TNM du mésothéliome pleural (UICC 2002) *(suite)***

N2	Métastase des ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilateraux et/ou sous-carénaires
N3	Métastases des ganglions lymphatiques hilaires controlatéraux et/ou médiastinaux ou des ganglions lymphatiques supraclaviculaires
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastases à distance

Stadification AJCC du mésothéliome pleural

Stade	Système TNM		
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1–2	N1–2	M0
	T3	N0–2	M0
IV	T4	Tout N	M0
	Tout T	N3	M0
	Tout T	Tout N	M1

Sy. : Souvent non spécifiques et s'aggravant lentement. En ce qui concerne le mésothéliome pleural :
- dyspnée (épanchement pleural) ;
- douleur thoracique ;
- perte de poids, fatigue, diminution de la performance.

Dg. :

Antécédents, examen physique
- Antécédents, en particulier exposition à l'amiante.
- Examen physique comprenant une percussion et auscultation du thorax.

Examens de laboratoire
- Hémogramme, bilan hépatique/rénal.
- Marqueurs sériques SMRP (serum mesothelin-related protein), CA 125, CA 15-3 utiles pour le monitorage du cours de la maladie.

Cytologie/histologie du mésothéliome pleural
- Bronchoscopie/lavage bronchique (détection de particules d'amiante).
- Biopsie par thoracoscopie ou thoracotomie (analyse cytologique de l'épanchement pleural souvent difficile à interpréter → résultats faux négatifs fréquents).

Imagerie
- Radiographie pulmonaire, tomodensitométrie thoracique, IRM (si pertinent).
- Échographie : épanchement pleural.
- TEP possible (stadification, détection de maladie résiduelle de mésothéliome vital après thérapie).

Th. : **Options pour le traitement du mésothéliome pleural**

Traitement de soutien
Contrôle de la douleur (bloc/inactivation des nerfs intercostaux possibles)

Traitement chirurgical
La résection chirurgicale du mésothéliome constitue le traitement de choix, bien qu'il soit rarement curatif. Une pleuro-pneumonectomie ou une pleuro-pneumonectomie extrapleurale

radicale est réalisée si possible. La pleurectomie simple constitue une procédure palliative. Une réduction considérable de la charge tumorale (« debulking ») semble améliorer le pronostic.

Radiothérapie

La radiothérapie palliative est indiquée pour contrôler la douleur ; cependant la radiothérapie ne semble pas prolonger la survie.

Chimiothérapie

Les bénéfices de la chimiothérapie dans le traitement du mésothéliome pleural sont en cours de discussion :

- cytostatiques efficaces : pemetrexed, cisplatine, gemcitabine ;
- cytostatiques avec une efficacité limitée : doxorubicine, ifosfamide, cyclophosphamide, mitomycine C, méthotrexate, oxaliplatine, paclitaxel et vinorelbine ;
- dans les essais cliniques : utilisation d'imatinib.

Immunothérapie

Les essais cliniques ont révélé une efficacité limitée de l'interféron-α, interféron-γ ou IL-2 en administration intrapleurale ou systémique.

Thérapies multimodales

L'association d'une pleuro-pneumonectomie avec une radiothérapie et chimiothérapie post-opératoires est actuellement en cours d'investigation. Une survie médiane prolongée ainsi que des taux de survie supérieurs à 5 ans ont été rapportés.

Protocoles de chimiothérapie du mésothéliome pleural

« Vinorelbine »			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Vinorelbine	25mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15

« Pemetrexed/Cisplatine » ▶ Protocole 12.3.2			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Pemetrexed	500 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cisplatine	75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Paclitaxel/Carboplatine/RT » ▶ Protocole 12.3.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Paclitaxel	200 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 22
Paclitaxel	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 43
Carboplatine	AUC 6 mg/ml × min		Jours 1, 22
Radiothérapie	30–54 Gy		Commencer au jour 43

« Gemcitabine/Cisplatine » ▶ Protocole 12.2.9			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Gemcitabine	1000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8
Cisplatine	70 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

Prn. :

Facteurs pronostiques

- Taille/stade de la tumeur (atteinte des ganglions lymphatiques régionaux → faible pronostic).
- Histologie (histologie épithéliale favorable ; histologie sarcomateuse, moins favorable).
- Âge, état général (la vieillesse ou un état général diminué sont moins favorables).
- Genre (les hommes ont un pronostic moins favorable).
- Étendue de la résection tumorale (meilleur pronostic si maladie résiduelle minimale).
- Leucocytose : faible pronostic.

Survie médiane

Sans traitement : 4–18 mois

Px. : Interdit sur l'amiante et les substances apparentées, mesures d'hygiène et de sécurité du travail.

Réf. :

1. Bofetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. Ann Oncol 2007;18:985–90
2. Ceresoli GL, Betta GP, Castagneto B et al. Malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 2006;17(suppl 2):ii13–6
3. ESMO Guidelines Working Group. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 2):ii34–5
4. Hassan R, Alexander R, Antman K et al. Current treatment options and biology of peritoneal mesothelioma. Ann Oncol 2006;17:1615–9
5. Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med 2005;353:1591–603
6. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003;21:2636–44
7. Zucali PA, Giaccone G. Biology and management of malignant pleural mesothelioma. Eur J Cancer 2006;42:2706–14

Web. :

1.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/malignantmesothelioma	NCI, Sujets sur le cancer
2.	http://www.emedicine.com/MED/topic1457.htm	E-medecine
3.	http://www.mesolink.org	Informations sur le mésothéliome
4.	http://www.mesotheliomanews.com	Actualités sur le mésothéliome

8.2.3 Tumeurs médiastinales

R. Engelhardt, W. Digel

Déf. : Néoplasmes malins du médiastin.

CIM-10. : C38.

AnaPath. : Le médiastin est situé dans le thorax entre le péricarde, la colonne vertébrale et les cavités pleurales et il est composé de six compartiments. En raison de la multitude de structures anatomiques impliquées, des tumeurs ontogénétiquement différentes peuvent survenir. Les types de tumeurs médiastinales les plus communes sont : le thymome, le lymphome et les carcinoïdes ainsi que les tumeurs mésenchymateuses et neurogènes.

Localisation et histologie des tumeurs médiastinales les plus communes

Compartiment	Postérieur	Axial	Antérieur
Supérieur	Tumeurs thyroïdiennes	Tumeurs thyroïdiennes	Tumeurs thyroïdiennes
	Tumeurs neurogènes		Lymphome
			Tératome
			Thymome
Moyen	Tumeurs neurogènes	Kystes bronchogéniques	Tératome
			Thymome
Inférieur	Tumeurs neurogènes	Kystes bronchogéniques	Lipome
			Kystes pleuropéricardiques
			Thymome

Thymome

Déf. : Néoplasmes lympho-épithéliaux originaires des cellules épithéliales avec des composantes de cellules lymphoïdes malignes.

Ép. : Incidence 0,2–0,4 cas/100 000 personnes/an ; rapport hommes/femmes = 1/1 ; pic d'âge : 50 ans. Les thymomes sont les néoplasmes les plus communs du médiastin supérieur antérieur (20–30 % des cas) et sont responsables de 0,2–1,5 % de la totalité des tumeurs malignes. Parmi les thymomes, 5 % sont d'origine ectopique et dérivent des poumons, de la trachée ou du cou.

Pg. : Les mécanismes pathogéniques ne sont pas entièrement élucidés. Dans les thymomes lympho-épithéliaux, l'ADN du virus Epstein-Barr (EBV) a été détecté.

AnaPath. : Différenciation entre thymomes bénins (bien encapsulés), malins et carcinomes thymiques.

Classification pathologique selon Levine et Rosai

Thymome bénin	Pas d'envahissement capsulaire, cytologiquement bénin
Thymome malin	
• Catégorie 1	Envahissement ou métastases
• Catégorie 2	Pas d'envahissement capsulaire, pas de métastase, cytologiquement malin
Carcinome thymique	Localement agressif avec tendance à la rechute locale, à l'envahissement capsulaire et aux métastases

Class. : Une stadification TNM n'a pas été établie. Une classification pertinente sur le plan clinique a été décrite par Masaoka.

Stadification du thymome selon Masaoka

I	Macroscopiquement : tumeur bien encapsulée, microscopiquement : pas d'envahissement capsulaire
II	Envahissement macroscopique du tissu graisseux ou de la plèvre médiastinale voisine ou envahissement microscopique de la capsule
III	Envahissement macroscopique des organes voisins (poumon, péricarde, gros vaisseaux)
IV	A : dissémination tumorale pleurale et/ou péricardique
V	B : métastases lymphogènes et/ou hématogènes

Sy. : Les symptômes sont dus à une expansion locale ainsi qu'à une compression et infiltration des structures adjacentes. Les symptômes précoces sont non spécifiques :
- toux, enrouement, stridor ;
- difficulté de déglutition, dysphagie ;
- fatigue, état général réduit, anorexie ;
- symptômes paranéoplasiques (myasthénie), (▶ Chap. 8.13).

Dg. :

Antécédents, examen physique
- Antécédents médicaux, y compris les maladies systémiques.
- Examen physique : compression de la veine cave supérieure, stridor (compression trachéale).

Examens de laboratoire
- Examens de laboratoire de routine, comprenant un hémogramme et les paramètres de la fonction hépatique/rénale.
- 5-HIES urinaire, acide vanilmandélique urinaire, excrétion de catécholamines (exclusion des tumeurs neurogènes et du phéochromocytome).
- AFP, β-HCG (exclusion des tumeurs des cellules germinales).
- Immunoglobulines (exclusion de l'hypogammaglobulinémie).
- Test au Mestinon (exclusion de la myasthénie).

Imagerie
- Radiographie pulmonaire (vues postéro-antérieure et latérale), tomodensitométrie thoracique.
- Angiographie, bronchoscopie, œsophagoscopie.

DD. :
- Carcinomes originaires du thymus, sans différenciation thymique spécifique (épithélioma spinocellulaires, carcinomes à petites cellules, etc.).
- Métastases d'autres tumeurs primitives.
- Syndrome de Castleman : hypertrophie des ganglions lymphatiques médiastinaux bénigne et éventuellement étendue.
- Kystes péricardiques pleuropéricardiques et gastro-entériques.
- Hyperplasie thymique, ex., après une chimiothérapie chez l'enfant ou l'adolescent.

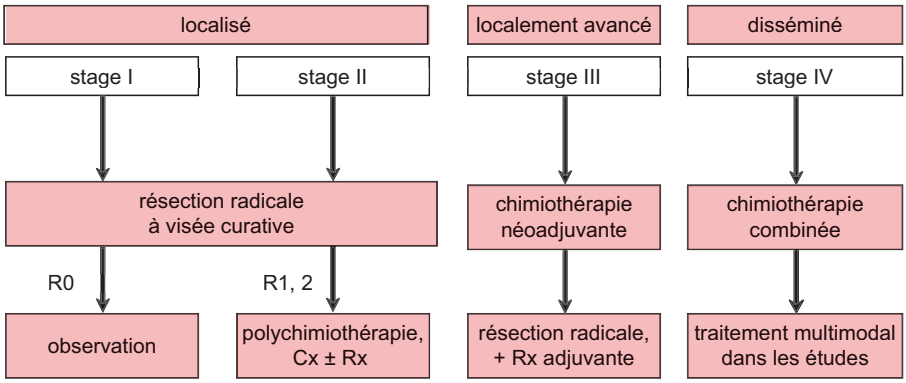
Co. : Plus de 70 % des thymomes sont associés à des maladies systémiques, en particulier des troubles immunologiques et des maladies endocriniennes :
- myasthénie : 30–50 % des cas ;
- hypogammaglobulinémie : 5–10 % des cas ;
- aplasie érythropoïétique : 5 % des cas ;
- maladies auto-immunes : lupus érythémateux disséminé (LED), polymyosite, thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde, colite ulcéreuse ;
- troubles endocriniens : hyperthyroïdie, maladie d'Addison, panhypopituitarism.

Th. :

Concept de traitement

1. Dans les stades localisés I et II, une résection radicale à visée curative est plus efficace en ce qui concerne la survie sans progression et la survie en général.
2. Dans un thymome localement avancé (stade III), l'indication de résection radicale dépend de la possibilité d'une résection R0 (résection avec marges saines). Le « debulking » est d'intérêt discutable. Si la résection R0 semble impossible, une chimiothérapie néoadjuvante doit être envisagée.
3. Dans les stades métastatiques avancés de la maladie, une chimiothérapie est indiquée. La radiothérapie est prescrite en cas de symptômes locaux dus à la tumeur.

Traitment du thymome



Cx chimiothérapie, *Rx* radiothérapie

Modalités du traitement

Chimiothérapie

- Tous les sous-types histologiques de thymome sont considérés comme étant sensibles à la chimiothérapie. Les meilleurs résultats sont obtenus avec un traitement à base de platine. Dans les cas inopérables ou les cas de résection incomplète aux stades II et III, une chimiothérapie combinée à visée curative est indiquée.
- Dans les stades avancés III et IVa, la chimiothérapie (ex., VIP-E ▶ Protocole 13.1.2) doit faire partie d'un traitement multimodal ayant pour objectif une rémission à long terme.

Radiothérapie

- Les thymomes sont considérés comme radiosensibles (en particulier les composants du tissu lymphatique).
- La radiothérapie primaire seule est uniquement indiquée lorsque la chirurgie ou la chimiothérapie sont impossibles.
- La radiothérapie adjuvante est indiquée dans les stades II et III.

Su. : Suivi attentif chez les patients traités en intention curative ; fréquence de suivi les 2 premières années : tous les 3 mois, puis tous les 6 mois (jusqu'à 5 ans).

Prn. : Les taux de survie dépendent du stade de la maladie et sa résécabilité. Survie médiane à 5 ans :

- Stade I : 89–95 %.
- Stade II : 71–85 %.
- Stade III : 70–80 %.
- Stade IV : 50–60 %.

Carcinome thymique

AnaPath. : Les carcinomes thymiques sont des tumeurs épithéliales du thymus agressives avec une tendance prononcée à l'envahissement local. Les carcinomes thymiques se métastasent essentiellement via les vaisseaux lymphatiques dans les ganglions lymphatiques médiastinaux, cervicaux et axillaires. En cas de maladie avancée, propagation hématogène dans les os, le poumon et le foie.

Th. : Une approche multimodale est cruciale pour parvenir à une rémission.
- La résection totale est souvent impossible due à un envahissement précoce des structures médiastinales.
- La chimiothérapie combinée à base de platine peut parfois amener une rémission complète. Dans les tumeurs résécables, une chimiothérapie néoadjuvante à base de platine doit être utilisée, ex., selon le protocole VIP, PAC ou ADOC.
- La radiothérapie adjuvante n'a pas démontré d'avantages cliniques selon les études récentes.

« PAC » ▶ Protocole 12.4.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cisplatine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cyclophosphamide	500 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

Prn. : Faible ; survie à 5 ans : 35 %

Lymphomes (▶ Chap. 7.5)

AnaPath. : Dans le médiastin, tous les types de lymphomes malins peuvent survenir. Les types les plus courants sont :
- la maladie de Hodgkin ;
- les lymphomes médiastinaux à cellules B (essentiellement les lymphomes sclérosants à grandes cellules) ;
- le lymphome lymphoblastique à cellules T ;
- la leucémie aiguë à cellules T.

Th. : Le traitement et le pronostic des lymphomes médiastinaux suivent les principes généraux de la thérapie du lymphome (▶ Chap. 7.5).

Tumeurs des cellules germinales (▶ Chap. 8.5.2)

Ép. : Les tumeurs des cellules germinales médiastinales ectopiques surviennent le plus souvent chez les patients âgés entre 20 et 40 ans.

Sy. : Les symptômes dépendent de l'histologie et du degré d'expansion et de prolifération de la tumeur :
- *tératome mûr :* souvent asymptomatique ;
- *tératome malin :* en raison de la compression et de l'envahissement des structures médiastinales, les symptômes surviennent généralement à un stade précoce (toux, enrouement, dyspnée, stridor, difficulté lors de la déglutition, etc.) ;
- *séminome :* symptomatique uniquement aux stades tardifs ;
- *tumeurs germinales non séminomateuses :* comportement invasif ; dans plus de 90 % des cas, les symptômes sont dus à un envahissement et une compression des structures médiastinales ; augmentation des marqueurs tumoraux AFP et β-HCG ; incidence accrue d'autres tumeurs malignes, ex., AML, MDS, thrombocytémie essentielle, carcinomes, sarcomes.

Th. : Les tumeurs germinales médiastinales sont traitées comme les tumeurs germinales dans d'autres localisations (▶ Chap. 8.5.2).

- *Tératome mûr :* résection chirurgicale.
- *Tératome malin :* résection chirurgicale, chimiothérapie combinée, ex., protocole PEB.
- *Séminome :* résection, radiothérapie, chimiothérapie combinée.
- *Tumeurs germinales non séminomateuses :* résection, radiothérapie, chimiothérapie combinée.

Carcinoïde thymique

AnaPath. : Tumeur rare appartenant au groupe des APUdomes (▶ Chap. 8.7.2) ; dans 25 % des cas, associée à une néoplasie endocrinienne multiple de type I (syndrome NEM 1, ▶ Chap. 8.7.3) ; symptômes dus à un envahissement et une compression localisés des structures médiastinales ; syndromes paranéoplasiques fréquents dus à une sécrétion d'ACTH ; métastases précoces dans les ganglions lymphatiques, le système squelettique, les poumons, le foie.

Th. : Résection. La radiothérapie et la chimiothérapie n'offrent pas d'avantages thérapeutiques.
Dans les tumeurs liant l'octréotide : traitement à base d'octréotide radioactif ou natif.

Tumeurs mésenchymateuses du médiastin

AnaPath. :

Lipome thymique

Histologiquement composé de cellules graisseuses et de tissu thymique matures. Tomodensitométrie : densité caractéristique du tissu graisseux. Le traitement standard est la résection chirurgicale.

Lipome médiastinal

Les lipomes peuvent survenir dans n'importe quelle partie du médiastin. Les liposarcomes sont rares et surviennent principalement dans le médiastin postérieur. Le traitement primaire est la résection. Les liposarcomes malins sont traités comme les sarcomes des tissus mous dans d'autres localisations (▶ Chap. 8.9.1)

Tumeurs vasculaires

Les tumeurs du système vasculaire comprennent l'hémangiome, l'hémangioendothéliome et l'hémangiopéricytome. Approximativement 30 % de la totalité des tumeurs vasculaires sont malignes. Le traitement comprend une résection ou une embolisation.

Tumeurs neurogènes

Les tumeurs neurogènes sont dérivées des structures du système nerveux autonome ou périphérique et sont généralement bénignes et asymptomatiques. Des neurofibromes peuvent survenir dans la maladie de von Recklinghausen. Traitement : résection ; en cas de tumeurs neurogènes malignes, envisager une chimiothérapie néoadjuvante.

Réf. :

1. De Jong WK, Blaauwgeers JLG, Schaapveld M et al. Thymic epithelial tumors: A population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. Eur J Cancer 2008;44:123–30
2. Giaccone G. Treatment of malignant thymoma. Curr Opin Oncol 2005;17:140–6
3. Riedel RF, Burfeind WR. Thymoma: benign appearance, malignant potential. Oncologist 2006;11:887–94

Web. :

1.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/thymoma/	NCI, dossiers sur le cancer
2.	http://www.emedicine.com/med/topic2752.htm	E-médecine
3.	http://www.acor.org/cnet/62708.html	ACOR

8.3 Tumeurs gastro-intestinales

8.3.1 Carcinome œsophagien

R. Engelhardt, F. Otto

Déf. : Tumeur maligne de l'œsophage.

CIM-10. : C15.-

Ép. : Incidence : 6 cas/100 000 personnes/an en Europe ; importantes différences géographiques (forte incidence en Chine, Iran, Afrique du Sud) ; rapport hommes/femmes = 6/1 ; pic d'âge : la soixantaine ; augmentation considérable du nombre d'adénocarcinomes œsophagiens depuis 1980.

Pg. :

Facteurs de risque

- Consommation excessive d'alcool (alcool fort) et de tabac.
- Nitrosamines.
- Achalasie.
- Carences en vitamines et fer (syndrome de Plummer-Vinson).
- Kératose palmo-plantaire.
- Brûlures caustiques → épithéliomas spinocellulaires.
- Syndrome de Barrett dans l'œsophagite par reflux chronique → adénocarcinomes.
- Obésité → adénocarcinomes du tiers inférieur de l'œsophage.

AnaPath. : Depuis 1997, augmentation constante (environ 10 % par an) des adénocarcinomes œsophagiens. Chez les hommes âgés de moins de 50 ans, les adénocarcinomes sont devenus le type de carcinome œsophagien le plus commun.

Histologie	Fréquence (%)
• Épithélioma spinocellulaire, situé principalement aux tiers moyen et supérieur de l'œsophage	70
• Adénocarcinome, situé principalement au tiers inférieur de l'œsophage	25–30
• Autre (carcinome anaplasique ou à petites cellules, cylindrome, carcinoïde, liomyosarcome)	< 5

Schémas de croissance

- Croissance polypoïde : 60 %.
- Croissance infiltrante diffuse : 15 %.
- Croissance ulcéreuse : 25 %.

Localisation

- Tiers supérieur de l'œsophage : 15 %.
- Tiers moyen de l'œsophage : 45–50 %.
- Tiers inférieur de l'œsophage : 35–40 %.

Class. : **Stadification TNM du cancer œsophagien (2002)**

T	*Tumeur primitive*
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Tumeur limitée à la lamina propria et à la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la muscularis mucosae

Class. : **Stadification TNM du cancer œsophagien (2002)** ***(suite)***

T3	Tumeur envahissant l'adventice
T4	Tumeur envahissant les structures extra-œsophagiennes adjacentes
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase des ganglions lymphatiques régionaux (œsophage cervical : ganglions lymphatiques cervicaux ; œsophage supraclaviculaire et thoracique : ganglions lymphatiques périgastriques, médiastinaux)
M	***Métastase à distance***
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase à distance (y compris les tumeurs de l'œsophage thoracique avec métastases ganglionnaires abdominales ou cervicales)
	A : métastases des ganglions lymphatiques cœliaques (tumeur de l'œsophage inférieur) ou cervicaux (tumeur de l'œsophage supérieur)
	B : métastases des ganglions lymphatiques non régionaux (tumeur du tiers moyen de l'œsophage) ou autres métastases à distance.

Stadification selon l'AJCC (2002)

Stade	Système TNM			Survie à cinq ans (%)
0	Tis	N0	M0	80
I	pT1	N0	M0	67
IIA	pT2–3	N0	M0	43
IIB	pT1–2	N1	M0	26
III	pT3	N1	M0	16
	pT4	Tout N	M0	
IVA	Tout pT	Tout N	M1A	3
IVB	Tout pT	Tout N	M1B	3

Sy. : En règle générale, les symptômes se manifestent uniquement aux stades avancés de la maladie :
- Dysphagie, régurgitation.
- Douleur rétrosternale.
- Perte de poids, fatigue.
- Infiltration médiastinale : enrouement.
- Fistules trachéo- ou broncho-œsophagiennes : toux, dyspnée.

Dg. :

Antécédents, examen physique
- Antédédents, en particulier dysphagie, facteurs de risque.
- Examen physique incluant la mesure du poids corporel.

Examens de laboratoire
- Examens de laboratoire de routine comprenant hémogramme, bilan des fonctions hépatique et rénale.
- Éventuellement marqueurs tumoraux : ACE, SCC ; à utiliser uniquement pour le monitorage (pas pour la confirmation du diagnostic).

Imagerie
- Radiographie pulmonaire.
- Radiographie avec produit de contraste (en cas de risque d'aspiration : produit de contraste hydrosoluble).

- Échographie abdominale, endosonographie.
- Tomodensitométrie thoracique et abdominale (pour permettre la stadification), TEP (si applicable).

Histologie

- Œsophago-/gastro-/duodénoscopie (avec biopsie).
- Laryngoscopie, bronchoscopie, coloscopie (pour explorer la faisabilité d'une éventuelle œsophagoplastie colique).

NOTE : fréquente occurrence de secondes tumeurs primitives dans l'arbre bronchiolaire ou la région ORL.

Tous les cas de dysphagie symptomatique nécessitent une attention immédiate (endoscopie, histologie).

DD. :

- Diverticule de l'œsophage, hernie hiatale.
- Motilité œsophagienne anormale (œsophage hypercontractile, etc.).

Co. :

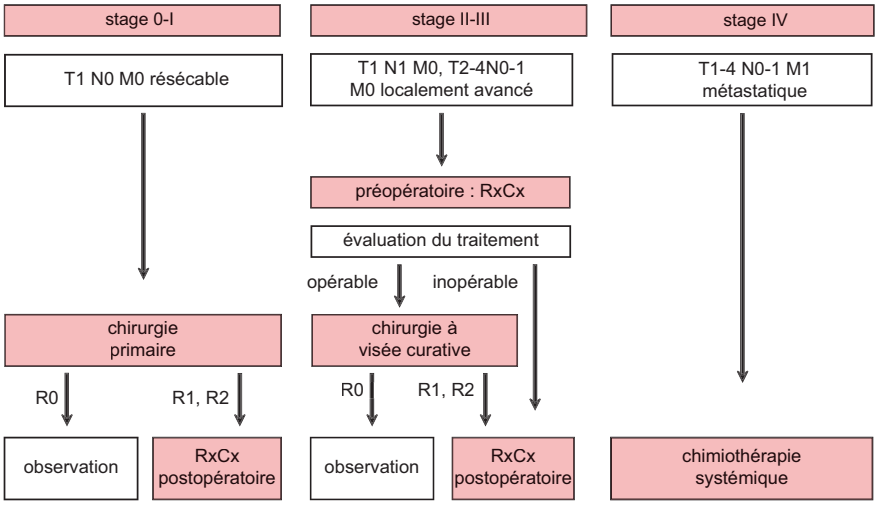
- Fistules œsophagotrachéales → risque d'aspiration.
- Fistules œsophagomédiastinales → risque de médiastinite.
- Hémorragie récurrente.

Th. :

Concept thérapeutique

1. Les concepts de thérapies multimodales associant chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie possèdent probablement une supériorité comparés aux approches unimodales. Le traitement doit être adapté en fonction du stade de la tumeur et de l'état général du patient.
2. *ATTENTION :* ne pas réaliser de gastrotomie endoscopique percutanée (sonde GEP) préalablement à la chirurgie (estomac nécessaire), ni implanter de stent avant la radiothérapie (risque de perforation).
3. Même dans les situations palliatives, les traitements de soutien (dilatation, implantation de sonde ou de stent, insertion d'une sonde GEP) peuvent considérablement améliorer la qualité de vie.

Traitement multimodal pour le carcinome œsophagien (épithélioma spinocellulaire/adénocarcinome)



RxCx radiochimiothérapie, *R0* sain après résection, R1, R2 tumeur résiduelle

Traitement chirurgical

- Aux stades I–II, la résection tumorale complète (R0) à visée curative représente la norme de conduite. Cependant, la résection seule à visée curative n'obtient qu'une moyenne de survie de 12–15 mois.
- La mortalité associée à la chirurgie a baissé. Dans les centres expérimentés, elle est bien inférieure à 5 %.
- Chez les patients atteints de la maladie de Barrett présentant une dysplasie de haut grade, une résection précoce doit être envisagée car, dans 50 % des cas, on observe une transformation en adénocarcinome œsophagien. La résection muqueuse endoscopique (RME) peut être une alternative à la résection chirurgicale pour les tumeurs T1 limitées à la muqueuse.

Radiothérapie

- La radiothérapie préopératoire ne confère pas une amélioration de survie statistiquement significative.
- La radiothérapie postopératoire peut réduire le taux de rechutes locales, mais n'améliore pas la survie médiane. Des études comparatives (radiothérapie contre radiochimiothérapie) ont démontré qu'un traitement combiné était significativement plus efficace.

Chimiothérapie et stratégies multimodales

- En monothérapie, en cas d'épithéliomas spinocellulaires, les substances les plus efficaces sont les suivantes : cisplatine, 5-FU, bléomycine, paclitaxel, mitomycine, vinorelbine et méthotrexate. En cas d'adénocarcinomes, ce sont : 5-FU, paclitaxel, mitomycine et cisplatine.
- Des études ont montré qu'une chimiothérapie combinée prolongée (5-FU/cisplatine) avec radiothérapie concomitante (50–60 Gy) résulte en une survie considérablement améliorée ; une rémission histologique complète peut être obtenue dans 20–30 % des cas. Cependant, en l'absence de traitement chirurgical ultérieur, on observe des taux de rechute locale élevés.
- La chimiothérapie néo-adjuvante avec cisplatine et 5-FU peut améliorer le taux de survie chez les patients atteints de carcinome œsophagien résécable.
- La radiochimiothérapie adjuvante postopératoire doit uniquement être réalisée au cours d'études cliniques.
- La radiochimiothérapie sans chirurgie doit être réservée aux patients atteints de tumeurs au stade T4 inopérables ou en cas de risque chirurgical élevé. En outre, des études comparatives ont montré qu'une radiochimiothérapie combinée s'avère supérieure comparée à une radiothérapie seule.
- Des taux de réponse de 30–50 % ont été rapportés avec l'utilisation d'une chimiothérapie combinée au stade IV de la maladie (cisplatine + 5-FU, + taxane ou + inhibiteur de topo-isomérase).

Protocoles de chimiothérapie

« RxCx I, » 5-FU/Cisplatine (Naunheim) ▶ *Protocole 12.5.1*			
5-Fluoro-uracile	500 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5, 8–12, 15–19, 22–26
Cisplatine	20 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5, 22–26
Radiothérapie	1,8 Gy/j		Jours 1–5, 8–12, 15–19, 22–26 (dose totale : 36 Gy)

« RxCx II, » Radiochimiothérapie II			
5-Fluoro-uracile	500 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5, 8–12, 15–19
Cisplatine	20 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5
Radiothérapie	1,8 Gy/j		Jours 1–5, 8–12, 15–19 (dose totale : 27 Gy)

« 5FU/Carboplatine » ▶ Protocole 12.1.1			*Démarrer le prochain cycle entre les jours 22–29*
5-Fluoro-uracile	1000 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5
Carboplatine	AUC 6	i.v.	Jour 1

« Paclitaxel /5FU/ Leucovorine »			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Paclitaxel	175 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
5-Fluoro-uracile	350 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–3
Leucovorine	300 mg	i.v.	Jours 1–3

Prn. : Le pronostic est généralement faible :

- Survie générale à 5 ans : 5–10 %.
- Résection à visée curative possible uniquement dans un tiers des cas, survie à 5 ans de ces patients : 10–25 %.
- Survie à cinq ans selon les stades de l'AJCC (voir plus haut).

Su. : Traitement à visée curative : monitorage attentif (initialement tous les 3 mois).
Traitement palliatif : approche en fonction des symptômes.

Réf. :

1. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36–46
2. ESMO Guidelines Working Group. Esophageal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 2):ii15–6
3. Heitmiller RF. Epidemiology, diagnosis, and staging of esophageal cancer. Cancer Treat Res 2001;105:375–86
4. Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. J Clin Oncol 2007;25:4110–7
5. KoshyM, Esiashvilli N, Landry JC et al. Multiple management modalities in esophageal cancer: epidemiology, presentation and progression, work-up, and surgical approaches. Oncologist 2004;9:137–46
6. MRC Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without chemotherapy in oesophageal cancer. Lancet 2002;359:1727–33
7. Souza RF, Spechler SJ. Concepts in the prevention of adenocarcinoma of the distal esophagus and proximal stomach. CA Cancer J Clin 2005;55:334–51
8. Tew WP, Kelsen DP, Ilson DH. Targeted therapies for esophageal cancer. Oncologist 2005;10:590–601
9. Van Meerten E, Van der Gaast A. Systemic treatment for oesophageal cancer. Eur J Cancer 2005;41:664–72

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/esophagealcancer.html	Medline Plus
2.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/esophageal/	NCI, Cancer Topics
3.	http://www.emedicine.com/MED/topic741.htm	E-medicine
4.	http://www.cancerbackup.org.uk/Cancertype/Gulletoesophagus	Cancer BACKUP
5.	http://www.cancerlinksusa.com/esophageal.htm	Cancerlinks

8.3.2 Cancer gastrique

R. Engelhardt, F. Otto

Déf. : Tumeurs malignes de l'estomac

CIM-10. : C16.-

Ép. : Incidence : 35–40 cas/100 000 personnes/an ; dans les pays occidentaux industrialisés, l'incidence a diminué avec régularité ces dernières années ; il existe des différences régionales considérables : forte incidence en Asie du Sud-Est, Finlande, Chili. Rapport hommes/femmes = 3/2 ; pic d'âge : 55–65 ans.

Pg. :

Facteurs de risque exogènes

- Haute teneur en nitrate dans les produits alimentaires fumés ou salés.
- Abus d'alcool, abus de nicotine.
- Infection due à *Helicobacter pylori.*

Facteurs de risque endogènes

- Gastrite atrophique chronique de type A, anémie pernicieuse, achlorhydrie.
- Ulcères récurrents de l'estomac.
- Groupe sanguin A.
- Polypes gastriques adénomateux (incidence de carcinome : jusqu'à 20 %).
- Syndrome de Ménétrier (incidence de carcinome : jusqu'à 10 %).
- Après une gastrectomie partielle (en particulier après une opération de Billroth II).
- Syndromes héréditaires : polypose adénomateuse familiale (PAF), cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC).

AnaPath. : **Histologie (OMS 1977)**

Type	Fréquence (%)
Adénocarcinome	95
• Papillaire • Tubulaire • Muqueux • Épithélioma à cellules en bague à chaton	
Carcinome adénosquameux	4
Autres	Rare
• Épithélioma spinocellulaire • Carcinome non différencié	

Classification histologique selon Lauren (1965)

- Type intestinal : croissance polypeuse, bien définie, bon pronostic.
- Type diffus : croissance infiltrante, pronostic faible.
- Type mixte : symptômes cliniques similaires aux carcinomes de type diffus.

Localisation

- Antre et pylore : 50–80 %.
- Fond et corps : 20–30 %.
- Cardia : 0–20 %.
- Carcinome solitaire : 80–90 %.
- Carcinome multicentrique : 10–20 %.

Schémas de croissance

- Type I : polypoïde.

- Type II : plane.
- Type III : excavée.

Métastases

- Ganglions lymphatiques régionaux (i.e., ganglions lymphatiques périgastriques, ganglions lymphatiques le long des artères gastrique gauche, hépatique commune, splénique et cœliaque).
- Infiltration directe des organes voisins (œsophage, duodénum, rate, pancréas, diaphragme), carcinose péritonéale, ascite.
- Métastases à distance : foie → poumon → squelette.
- Tumeurs de Krukenberg : métastases ovariennes.
- L'envahissement des ganglions lymphatiques à distance (ex., ganglions lymphatiques para-aortiques) est considéré comme une métastase à distance (classification TNM : M1).
- Ganglion lymphatique de Virchow : atteinte métastatique du ganglion lymphatique situé à la jonction du canal thoracique et de l'artère sous-clavière gauche (classification TNM : M1).

Cancer gastrique précoce

- Défini sous le nom « cancer gastrique limité à la muqueuse ou sous-muqueuse », i.e., stade tumoral Tis ou T1.
- Carcinome franchement invasif, avec métastases des ganglions lymphatiques possibles.
- Traitement chirurgical semblable à celui d'autres carcinomes gastriques.
- Par opposition au carcinome gastrique avancé : pronostic favorable après chirurgie à visée curative.

Class. : **Stadification TNM du cancer gastrique (AJCC 2002)**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*, pas d'envahissement de la muqueuse lamina propria
T1	Invasion de la muqueuse lamina propria et/ou sous-muqueuse
T2	Invasion de la muscularis propria ou sous-séreuse
T2a	Invasion de la muscularis propria
T2b	Invasion de la sous-séreuse
T3	Invasion de la séreuse, pas de métastase s'étendant aux organes voisins
T4	Métastases s'étendant aux organes voisins (côlon transverse, foie, pancréas, diaphragme, rate, paroi abdominale, rein, glande surrénale, intestin grêle, rétropéritoine)
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase des ganglions lymphatiques régionaux[a]
N1	Métastases s'étendant à 1–6 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Métastases s'étendant à 7–15 ganglions lymphatiques régionaux
N3	Métastases s'étendant à plus de 15 ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastase à distance***
MX	Métastase à distance ne pouvant être déterminée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase[b] à distance

[a] Les ganglions lymphatiques régionaux sont les ganglions périgastriques le long de la petite et de la grande courbure, les ganglions lymphatiques le long des artères gastrique gauche, hépatique commune, splénique et cœliaque et les ganglions lymphatiques hépato-duodénaux. La classification N0 doit être basée sur l'analyse histologique d'au moins 15 ganglions lymphatiques

[b] Métastases des ganglions lymphatiques para-aortiques, rétropancréatiques, hépatoduodénaux, mésentériques ou extra-abdominaux : M1

Stadification selon l'AJCC (2002)

Stade	Système TNM			Fréquence (%)	Survie à cinq ans (%)
0	Tis	N0	M0	5	90–100
IA	T1	N0	M0	5	60–70
IB	T1	N1	M0		
	T2	N0	M0		
II	T1	N2	M0	20	20–25
	T2	N1	M0		
	T3	N0	M0		
IIIA	T2	N2	M0	40	5–10
	T3	N1	M0		
	T4	N0	M0		
IIIB	T3	N2	M0		
IV	T1–3	N3	M0	30	< 1
	T4	N1–3	M0		
	Tout T	Tout N	M1		

Sy. : Les symptômes précoces sont rares. Aux stades avancés de la maladie :
- symptômes généraux : perte de poids, fatigue, anorexie, performance réduite ;
- dysphagie, plénitude abdominale, nausées ;
- halitose ;
- douleurs épigastriques ;
- hémorragie, hématémèse, méléna ;
- aversion pour certains aliments.

Dg. :

Antécédents, examen physique
- Antécédents, en particulier facteurs de risque.
- Examen physique : tumeur palpable dans l'abdomen supérieur, hypertrophie des ganglions lymphatiques (en particulier dans la région supraclaviculaire gauche : ganglion lymphatique de Virchow).

Examens de laboratoire
- Examens de laboratoire de routine, LDH, hémogramme, bilan des fonctions hépatique et rénale.
- Éventuellement, marqueurs tumoraux : ACE, CA 72-4, CA 19-9, CA 50 (pertinents pour le monitorage du cours de la maladie, et non la confirmation du diagnostic initial).

Imagerie
- Échographie abdominale, radiographie pulmonaire.
- Tomodensitométrie abdominale.
- En cas de suspicion de métastases osseuses : scintigraphie osseuse.

Histologie
- Endoscopie avec histologie → biopsies multiples (> 5).
- Endosonographie avec évaluation du degré d'envahissement et des ganglions lymphatiques régionaux.
- Laparoscopie pour éliminer une possible carcinose péritonéale.

Dd. :
- Maladie ulcéreuse gastroduodénale, maladie de reflux, syndrome de Ménétrier.
- Dyspepsie fonctionnelle (diagnostic d'exclusion).
- Maladies hépatiques, des canaux biliaires, du pancréas.

- Autres néoplasies de l'estomac : tumeur stromale gastro-intestinale, GIST, lymphome non Hodgkinien, sarcome, carcinoïdes, adénome, polypes, léiomyome, métastases d'autres tumeurs primitives.

Co. :

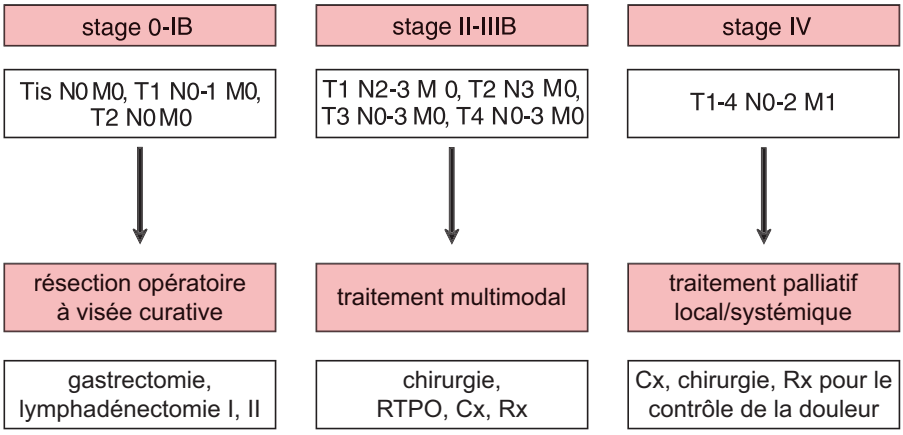
- Anémie provoquée par une hémorragie aiguë ou chronique.
- Sténose pylorique.
- Perforation bouchée (couverte) ou libre, avec péritonite.
- Ascite maligne en cas de carcinose péritonéale.
- Obstruction biliaire : ictère.
- Syndromes paranéoplasiques (acanthosis nigricans, thromboses, myosite).

Th. :

Concept thérapeutique

1. Traitement selon le stade de la tumeur et l'état général du patient.
2. Dans le stade IA, un traitement chirurgical (si nécessaire une gastrectomie subtotale avec lymphadénectomie) semble être suffisant. Chez les patients aux stades II–IV de la maladie sans métastase à distance, les approches multimodales se sont avérées supérieures à la chirurgie seule.
3. Dans les situations palliatives, un traitement de soutien (bougirage, implantation de tube ou stent, insertion d'un tube GEP, nutrition parentérale à long terme) peut considérablement améliorer la qualité de vie.

Traitement du cancer gastrique



Cx chimiothérapie, *Rx* radiothérapie, *RTPO* radiothérapie peropératoire

Traitement chirurgical

- Toute tumeur résécable doit être enlevée par chirurgie (en l'absence de métastase à distance).
- Le choix de la technique chirurgicale se fait en fonction de la localisation de la tumeur et de son stade, de la classification de Lauren et de l'analyse histologique peropératoire ; la décision pour ou contre une gastrectomie est fonction du risque individuel potentiel. Des marges de sécurité d'au moins 5 cm (type intestinal) ou 8 cm (type diffus) doivent être respectées.
- La procédure chirurgicale standard à visée curative est la gastrectomie avec omentectomie et lymphadénectomie (compartiments I et II). En cas de cancer du cardia, l'œsophage distal est également réséqué. La gastrectomie distale subtotale est réalisée uniquement chez les patients atteints de petites tumeurs de type intestinal situées dans le tiers distal de l'estomac.
- Les opinions diffèrent en ce qui concerne les avantages de la splénectomie concomitante. Si l'on prend en compte la survie générale, la gastrectomie totale ne s'avère pas toujours supérieure à la gastrectomie subtotale.

- Résection ou court-circuit palliatif en cas d'indication symptomatique (nécrose, hémorragie ou obstruction).

Radiothérapie

Les avantages de la radiothérapie chez les patients atteints de cancer gastrique sont limités suite à :
- la dose de rayonnement requise (minimum de 60–70 Gy) ;
- la haute radiosensibilité des tissus voisins (intestin, foie, poumon, reins) ;
- la mobilité de l'estomac → changements de position et de topographie.

La radiothérapie est donc principalement indiquée en :
- radiochimiothérapie adjuvante aux stades IB–IV N0 après résection chirurgicale à visée curative, en particulier si aucune lymphadectomie systématique n'a été réalisée ;
- radiothérapie peropératoire (RTPO, dose unique de 25 Gy) ; avantages : application directe, effets secondaires limités ; au cours d'essais cliniques.

La radiothérapie palliative est indiquée en cas de :
- douleur, obstruction ;
- métastase symptomatique.

Chimiothérapie

- Le cancer gastrique est chimiosensible. En monothérapie, les médicaments efficaces avec des taux de réponse allant jusqu'à 25 % sont : taxanes, 5-fluoro-uracile, doxorubicine, mitomycine C, méthotrexate, cisplatine, oxaliplatine et nitroso-urées.
- La chimiothérapie peropératoire avec 5-FU 1 cisplatine avec ou sans épirubicine entraîne une survie considérablement plus élevée aux stades II–IV (en l'absence de métastase à distance).
- La chimiothérapie adjuvante basée sur 5-FU ne confère pas un net avantage en survie.
- Aux stades localisés de la maladie (jusqu'à IIIB), les patients inopérables peuvent parvenir à un stade opérable suite à l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante (« downstaging »). Dans 20 % des cas, la chimiothérapie néoadjuvante permet la résection R0 avec une survie à long terme.
- Aux stades avancés de la maladie, des études randomisées ont démontré un avantage en survie chez les patients traités par chimiothérapie par rapport aux patients du groupe « meilleur traitement de soutien ».

Protocoles de chimiothérapie

« DCF » ▶ Protocole 12.6.3			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Docétaxel	75 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
Cisplatine	75 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
5-Fluoro-uracile	2400 mg/m²/j	i.v.	Jour 1

« ECF » ▶ Protocole 12.6.2			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Épirubicine	50 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
Cisplatine	60 mg/m²/j	i.v.	Jour 1
5-Fluoro-uracile	200 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–21

Nouvelles options thérapeutiques

Nouveaux médicaments potentiellement efficaces :
- cytostatiques : pemetrexed, raltitrexed, irinotécan, capécitabine ;
- inhibiteurs de l'angiogenèse (bévacizumab) et inhibiteurs d'EGFR (cétuximab).

Prn. :

Facteurs pronostiques
- Stade de la maladie (taille de la tumeur et atteinte des ganglions lymphatiques).
- Type selon la classification de Lauren (type diffus moins favorable que type intestinal).
- Type de traitement chirurgical initial.

Survie à cinq ans
- Selon les stades de l'AJCC (voir plus haut).
- Carcinome précoce (Tis/T1 N0 M0) : 95 %.
- Stades avancés (T2–4 N0–3 M0–1) : 25–40 %.

Su. :
- Traitement à visée curative : initialement, monitorage attentif (tous les 3 mois) avec histoire de la maladie, examen physique, examens de laboratoire (ex., VS, hémogramme, LDH, AST, ALT, phosphatase alcaline, γGT, protéine, fer), marqueurs tumoraux, radiographie pulmonaire et échographie abdominale.
- Après gastrectomie : suppléments en vitamine B_{12} et en fer.
- Après 2 ans : suivi tous les 6 mois, puis tous les 12 mois.
- Après thérapie locale en cas de cancer gastrique précoce : gastroscopie tous les mois pendant 3 ans.
- Traitement palliatif : approche en fonction des symptômes.

Px. : Un traitement efficace contre les infections chroniques à *Helicobacter pylori* et l'administration d'antioxydants (acide ascorbique, β-carotène) semblent réduire l'incidence de cancer gastrique chez les personnes à risque élevé.

Réf. :

1. Ajani JA. Evolving chemotherapy for gastric cancer. Oncologist 2005;10(Suppl. 3):49–58
2. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11–20
3. De Vita F, Giuliani F, Galzia G. et al. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy of gastric cancer. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 6):vi120–3
4. ESMO Guidelines Working Party. Gastric cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 2):ii17–8
5. Hejna M, Wöhrer S, Schmidinger M et al. Postoperative chemotherapy for gastric cancer. Oncologist 2006;11:136–45
6. Jansen EPM, Boot H, Verheij M et al. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. J Clin Oncol 2005;20:4509–17
7. Lim L, Michael M, Mann GB et al. Adjuvant therapy in gastric cancer. J Clin Oncol 2005;23:6220–32
8. Matysiak-Budnik T, Mégraud F. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Eur J Cancer 2006;42:708–16
9. Tabernero J, Macarulla T, Ramos FJ et al. Novel targeted therapies in the treatment of gastric and esophagus cancer. Ann Oncol 2005;16:1740–8

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/stomachcancer.html	Medline Plus
2.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/stomach/	NCI, Cancer Topics
3.	http://www.emedicine.com/MED/topic845.htm	E-medicine
4.	http://www.medicinenet.com/stomach_cancer/article.htm	Medicine Net

8.3.3 Cancer de l'intestin grêle

B. Deschler, R. Engelhardt, F. Otto

Déf. : Tumeur épithéliale maligne de l'intestin grêle.

CIM-10. : C17

Ép. : Incidence : 1 cas/100 000 personnes/an ; environ 1 % de la totalité des tumeurs du tractus gastro-intestinal ; pic d'âge : 60–70 ans ; environ 25 % des patients présentent des secondes tumeurs primitives du côlon, de l'endomètre, du sein ou de la prostate.

Pg. :

Facteurs de risque

- Viande crue, aliments conservés par salage.
- Déficit immunitaire congénital ou acquis.
- Maladies avec diminution du temps de passage intestinal.
- Maladie de Crohn (souvent carcinome de l'intestin grêle situé dans l'iléon).
- Syndrome de Peutz-Jeghers.
- Maladie cœliaque de l'adulte.

AnaPath. :

Histologie

- Adénocarcinome : 45 % des cas.
- Carcinoïde : 29 %.
- Lymphome : 15 %.
- Sarcome : 10 %.

Localisation

- Proximale : principalement adénocarcinomes (65 % péri-ampullaire).
- Distale : principalement carcinoïdes, sarcomes, lymphomes.

Class. : **Stadification TNM (2002)**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*, pas d'envahissement de la muqueuse lamina propria
T1	Invasion de la muqueuse lamina propria et/ou sous-muqueuse
T2	Invasion de la muscularis propria ou sous-séreuse
T2a	Invasion de la muscularis propria
T2b	Invasion de la sous-séreuse
T3	Invasion de la séreuse, pas de métastase s'étendant aux organes voisins
T4	Métastases s'étendant aux organes voisins (côlon transverse, foie, pancréas, diaphragme, rate, paroi abdominale, rein, glande surrénale, intestin grêle, rétropéritoine)
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase des ganglions lymphatiques régionaux[a]
N1	Métastases s'étendant à 1–6 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Métastases s'étendant à 7–15 ganglions lymphatiques régionaux
N3	Métastases s'étendant à plus de 15 ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastase à distance***

Class. : **Stadification TNM (2002) *(Suite)***

MX	Métastase à distance ne pouvant être déterminée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase[b] à distance

Stadification de l'AJCC (2002)

Stade selon l'AJCC	Système TNM		
0	Tis	N0	M0
I	T1–2	N0	M0
II	T3–4	N0	M0
III	Tout T	N1	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Sy. : Les symptômes précoces sont non spécifiques. Aux stades avancés de la maladie :
- douleurs abdominals ;
- obstruction de l'intestin grêle/iléus ;
- hémorragie ;
- perte de poids ;
- ictère (tumeurs péri-ampullaires).

Dg. : ***Antécédents, examen physique***
- Antécédents, en particulier troubles intestinaux (maladie de Crohn).
- Examen physique.

Examens de laboratoire
- Examens de laboratoire de routine, hémogramme, bilan des fonctions hépatique et rénale.

Imagerie
- Radiographie abdominale.
- Transit baryté (clichés en série du tractus gastro-intestinal supérieur avec examen du transit de l'intestin grêle et entéroclyse).
- Tomodensitométrie abdominale.
- Échographie abdominale (exclusion de métastases hépatiques).
- Radiographie pulmonaire (exclusion de métastases pulmonaires).
- Endoscopie capsulaire.

Dd. :
- Tumeurs malignes : tumeurs neuro-endocriniennes, lymphome, sarcome.
- Tumeurs bénignes : adénome, léiomyome, fibrome, lipome.
- Métastases : mélanome, cancer du sein, cancer du poumon, cancer rénal.

Co. :
- Perforation, péritonite.
- Sub-iléus, iléus.
- Hémorragie (aiguë/chronique).
- Ictère avec obstruction des canaux biliaires (tumeurs péri-ampullaires).

Th. : **Traitement chirurgical**

Le traitement standard du cancer de l'intestin grêle est la chirurgie. Techniques :
- résection partielle de l'intestin grêle ;
- carcinome duodénal : duodénopancréatectomie ou approche plus conservative avec analyse histologique peropératoire des marges du tissu réséqué ;
- traitement chirurgical palliatif en cas de tumeurs inopérables ou de complications.

Chimiothérapie

En raison de la rareté du cancer de l'intestin grêle, aucune norme de traitement n'a été établie.
- La radiochimiothérapie néoadjuvante peut être bénéfique dans le traitement de carcinomes duodénaux.
- La chimiothérapie adjuvante peut être bénéfique au stade III de la maladie.
- La chimiothérapie palliative est semblable à celle du cancer colorectal.

Protocoles de chimiothérapie pour le cancer de l'intestin grêle

5-FU/Leucovorine	*(Mayo) adjuvant ▶ Protocole 12.7.5*		*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
5-Fluoro-uracile	425 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5
Leucovorine	20 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5

5-FU + Irinotécan (FOLFIRI) palliatif ▶ Protocole 12.7.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Irinotécan	180 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, sur 2 h
Acide folinique	400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, sur 30 min
5-Fluoro-uracile	400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, injection en bolus
5-Fluoro-uracile	2400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15

5-FU + Oxaliplatine (FOLFOX6) palliatif ▶ Protocole 12.7.7			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Oxaliplatine	100 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, sur 2 h.
Acide folinique	400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, sur 30 min.
5-Fluoro-uracile	400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, injection en bolus
5-Fluoro-uracile	2400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15

Dans 75 % des cas, le cancer de l'intestin grêle est seulement diagnostiqué aux stades avancés de la maladie (III et IV) → pronostic généralement faible.

Survie à cinq ans en fonction du stade de la tumeur (carcinome duodénal)
- Stade I : 100 %.
- Stade II : 52 %.
- Stade III : 45 %.
- Stade IV : 0 %.

Su. : Traitement à visée curative : monitorage initial tous les 3 mois (histoire de la maladie, examen physique, endoscopie, échographie, radiographie pulmonaire).
Situations palliatives : approche en fonction des symptômes.

Réf. :

1. Barnes G, Romero L, Hess KR et al. Primary adenocarcinoma of the duodenum: management and survival in 67 patients. Ann Surg Oncol 1994;1:73–7
2. Delaunoit T, Neczyporenko F, Limburg PJ et al. Pathogenesis and risk factors of small bowel adenocarcinoma: a colorectal cancer sibling? Am J Gastroenterol 2005;100:703–10
3. North JH, Pack MS. Malignant tumors of the small intestine: a review of 144 cases. Am J Surg 2000;66:46–51
4. Stang A, Stegmaier C, Eisinger B et al. Descriptive epidemiology of small intestinal malignancies: the German Cancer Registry experience. Br J Cancer 1999;80:1440–4
5. Wheeler JMD, Warren BF, Mortensen NJ et al. An insight into the genetic pathway of the small intestine. Gut2002;50:218–23

Web. :

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/smallintestine/healthprofessional/ NCI Cancer Topics
2. http://www.emedicine.com/med/topic2652.htm E-medicine
3. http://www.csmc.edu/pf_5626.html Cedars Sinai
4. http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/small_bowel_adenocarcinoma.htm Doctor's Doctor
5. http://gastroresource.com/gitextbook/en/Chapter7/7-24.htm Gastroenterology Resource

8.3.4 Cancer colorectal

B. Deschler, F. Otto

Déf. : Tumeurs épithéliales malignes du côlon et du rectum.

CIM-10. : C18-C20

Ép. : Incidence : 30–40 cas/100 000 personnes/an en Europe, différences géographiques ; environ 15 % de la totalité des tumeurs solides ; deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes, troisième cancer le plus fréquent chez les femmes ; rapport hommes/femmes = 1/1 ; pic d'âge : 50–70 ans ; survient rarement avant l'âge de 40 ans.

Pg. :

Facteurs de risque

- Antécédents familiaux de cancer colorectal (en particulier chez un parent au premier degré).
- Adénomes colorectaux (en particulier, adénome villeux, adénomes > 20 mm).
- Troubles inflammatoires chroniques de l'intestin (colite ulcéreuse, en particulier si associée à une cholangite sclérosante primitive diffuse, colite de Crohn).
- Facteurs alimentaires : alimentation pauvre en fibres, consommation de graisses.
- Nitrosamines, amiante.
- Alcoolisme ou tabagisme de longue date.
- Obésité, manque d'activité physique.
- Tumeur maligne antérieure (cancer ovarien/de l'endomètre/du sein).

Syndromes héréditaires associés à un risque plus élevé de cancer colorectal :

- Cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) ; 5–10 % de la totalité des carcinomes colorectaux ; syndrome de Lynch I : carcinomes multiples du côlon proximal d'apparition essentiellement précoce ; syndrome de Lynch II (adénocarcinomatose héréditaire) : carcinomes multiples du côlon associés à des adénocarcinomes touchant d'autres organes (ovaires, pancréas, sein, canaux biliaires, estomac, etc.).
- Polypose adénomateuse familiale (PAF) : incidence 1/8000 personnes, mode de transmission autosomique dominant, gène situé sur le chromosome 5q ; polypose de la totalité du côlon, risque de carcinome > 95 % ; variantes rares : syndrome de Turcot, syndrome de Gardner.
- Polypose hamartomateuse (polypose juvénile familiale, syndrome de Peutz-Jeghers).

Génétique moléculaire

Carcinogenèse multi-étapes (Vogelstein 1988) : progression d'une muqueuse normale jusqu'au carcinome, avec plusieurs phases consécutives de dysplasie et de modifications génétiques moléculaires spécifiques (« séquence adénome-carcinome ») :

- activation d'oncogène (K-ras) ;
- inactivation/délétion des gènes suppresseurs de tumeur : gène APC (« adenomatous polyposis coli ») dans la polypose adénomateuse familiale, gène DCC (« deleted in colorectal carcinoma »), mutations génétiques p53, etc. ;
- chez les patients atteints de HNPCC, mutations germinales d'un des 6 gènes réparateurs des erreurs d'appariements de l'ADN (MMR) : hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6, hMLH3 ;
- détection d'une instabilité des microsatellites (MSI) : signe d'un défaut de réparation des misappariements.

AnaPath. :

Histologie

- Adénocarcinome : 90–95 % des cas, dans 2–5 % multiples tumeurs primitives synchrones.
- Carcinoïde : 2–7 %.
- Autre (sarcomes, néoplasie hématologique, etc.) : rare.

Localisation des carcinomes du côlon

- Cæcum/côlon ascendant : 25 %.

- Côlon transverse/descendant : 25 %.
- Côlon sigmoïde : 50 %.

Métastase du cancer du côlon : Séquence
Ganglions lymphatiques régionaux → foie → poumon → autres organes

Cancer rectal : trois voies de propagation métastatique en fonction de la localisation

Localisation	Distance de la marge anale (cm)	Voie de propagation métastatique
Inférieure	0–4	Ganglions lymphatiques para-aortiques et inguinaux, parois pelviennes
Moyenne	4–8	Ganglions lymphatiques para-aortiques et parois pelviennes
Supérieure	8–16	Ganglions lymphatiques para-aortiques

Class. : **Stadification TNM des tumeurs colorectales (2002)**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Invasion de la sous-muqueuse
T2	Invasion de la muscularis propria
T3	Invasion de la sous-séreuse ou des tissus non péritonisés péricoliques/périrectaux
T4	Perforation du péritoine viscéral ou envahissement des organes voisins et autres segments colorectaux
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases s'étendant à 1–3 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Métastases s'étendant à ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastase à distance***
MX	Métastase à distance ne pouvant être évaluée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase à distan

Stadification de l'AJCC (2002)

Stade	Système TNM		
0	Tis	N0	M0
I	T1–2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1–2	N1	M0
IIIB	T3–4	N1	M0
IIIC	Tout T	N2	M0

Stadification de l'AJCC (2002) *(suite)*

Stade	Système TNM		
IV	Tout T	Tout N	M1

Sy. :

Symptômes précoces rares ; aux stades avancés de la maladie :
- symptômes généraux : fatigue, lassitude, perte de poids ;
- selles irrégulières : constipation, diarrhée, « diarrhée paradoxale » (alternance de constipation et de diarrhée), selles en forme de crayon ;
- hémorragie, présence de sang dans les selles (visible ou occulte), douleur.

Dg. :

Antécédents, examen physique
- Antécédents, en particulier antécédents familiaux, facteurs de risque.
- Examen physique avec examen rectal.

Examens de laboratoire
- Examens de laboratoire de routine, dont hémogramme, paramètres des fonctions hépatique et rénale.
- Marqueurs tumoraux : ACE, CA 19-9.

Histologie
- Endoscopie avec histologie (coloscopie).

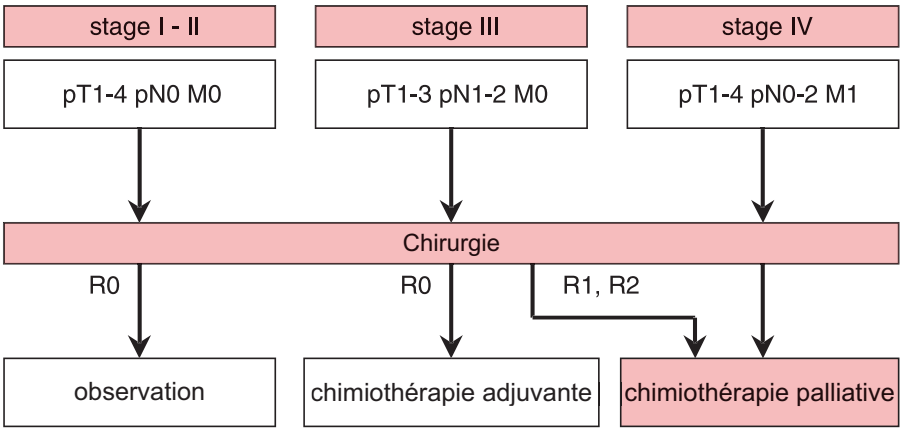
Imagerie
- Échographie abdominale (exclusion de métastases hépatiques).
- Radiographie pulmonaire (exclusion de métastases pulmonaires).
- Tomodensitométrie ou IRM abdominale.
- Lavement baryté avec un produit de contraste hydrosoluble (risque de fistule, de perforation ou d'iléus).

Des selles irrégulières nécessitent toujours une attention immédiate et des processus diagnostiques adaptés (endoscopie, histologie).

Co. :
- Hémorragie.
- Obstruction intestinale, sub-iléus, iléus.
- Perforation, fistules.

Th. :

Concept thérapeutique du cancer du côlon



Chirurgie : cancer du côlon

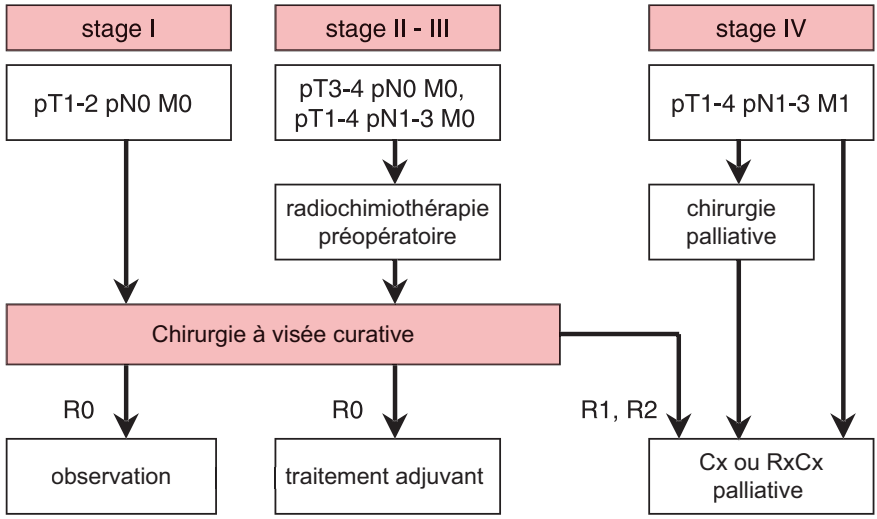
Le cancer du côlon est essentiellement traité par chirurgie (90 % des cas). Techniques :

- à visée curative : résection en bloc de la tumeur, du mésentère et des ganglions lymphatiques régionaux (traitement curatif pour environ 50 % des patients) ;
- résection de métastases hépatiques ou pulmonaires en intention curative (métastases limitées à un seul organe, un maximum de 5 métastases dans chaque lobe hépatique ou si > 5 métastases, réalisation d'une hémihépatectomie) : taux de survie à 5 ans de 20–40 % ;
- résection palliative de la tumeur primitive en cas de maladie métastatique avancée afin d'éviter des complications locales ;
- en cas de métastases hépatiques inopérables : envisager une intervention locale (ablation par cryochirurgie ou par radiofréquence).

Traitement postopératoire et chimiothérapie : cancer du côlon

- Stade I : traitement chirurgical à visée curative, monitorage attentif, traitement adjuvant non nécessaire.
- Stade II : les avantages de la chimiothérapie adjuvante n'ont pas été établis ; certaines études ont noté une réduction du risque de rechute ; cependant, une métaanalyse n'a montré qu'un bénéfice de survie minime ; traitement réservé aux essais cliniques.
- Stade III : chimiothérapie adjuvante postopératoire (5-FU 1 leucovorine ou capécitabine ou FOLFOX pendant 6 mois) afin de réduire les taux de rechute et d'améliorer les taux de survie.
- Stade IV : la chimiothérapie n'a qu'un effet palliatif mais apporte une amélioration de la survie générale et de la qualité de vie.
- Le bévacizumab peut prolonger la survie quand il est ajouté à une chimiothérapie de première intention.
- Si les tumeurs sont réfractaires à l'irinotécan, une association d'irinotécan et de cétuximab peut améliorer la réponse.
- Dans un traitement à visée palliative, la chimiothérapie combinée (5-FU/leucovorine et irinotécan ou oxaliplatine) est plus efficace que 5-FU/leucovorine utilisées seules.
- L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante après résection de métastases n'est pas établie.

Concept thérapeutique du cancer rectal



Cx chimiothérapie, *RxCx* radiochimiothérapie

Chirurgie : cancer rectal

Le cancer rectal est essentiellement traité par chirurgie. Techniques :
- la chirurgie a pour objectifs la résection complète de la tumeur et la préservation de la continence, surtout en cas de tumeurs des tiers supérieur et moyen du rectum (85 %) ;
- tumeur du tiers inférieur (uniquement) : excision abdomino-périnéale du rectum avec colostomie permanente (15 %) ;
- métastases hépatiques/pulmonaires solitaires : résection à visée curative ;
- stade T4 N1–2 M0 (résection R0 impossible) : radiochimiothérapie néoadjuvante pour parvenir à une résécabilité (« downstaging ») ; pour les tumeurs T3–4 situées au niveau du rectum inférieur : radiochimiothérapie néoadjuvante visant une chirurgie qui préserve la continence ; même pour les tumeurs résécables, la radiothérapie néoadjuvante résulte en une diminution des taux de rechute locale et peut apporter un avantage en survie ;
- résection palliative de la tumeur primitive en cas de maladie métastatique avancée, afin d'éviter des complications locales.

Traitement postopératoire et chimiothérapie : cancer rectal

- Stade I : traitement chirurgical à visée curative, monitorage attentif ; pas d'indication pour une thérapie adjuvante en dehors des essais cliniques.
- Stades II et III : la radiochimiothérapie adjuvante postopératoire peut contribuer à réduire les taux de rechute et améliorer la survie (traitement standard : radiothérapie 1 perfusion continue de 5-FU).
- Stade IV : en cas de métastases hépatiques limitées, l'approche chirurgicale → survie à cinq ans de 20–40 % ; l'avantage de la chimiothérapie adjuvante après résection des métastases a été établi.
- Métastases hépatiques non résécables : contrôle tumoral à long terme possible avec ablation par cryochirurgie ou par radiofréquence (ARF), en particulier chez les patients sans atteinte des ganglions lymphatiques et après résection R0 (marges négatives après ablation de la tumeur primitive).
- Situations palliatives : protocoles de chimiothérapie semblables à ceux du cancer avancé du côlon.

Protocoles de chimiothérapie pour le cancer colorectal

Cancer colorectal, traitement adjuvant

« FOLFOX4 » ▶ Protocole 12.7.6			*Démarrer le prochain cycle au jour 15*
Oxaliplatine	85 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, sur 2 h
Acide folinique	200 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 2, sur 2 h
5-Fluoro-uracile	400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 2, injection en bolus
5-Fluoro-uracile	600 mg/m²/j	c.i.v.	Jours 1–2, pendant 24 h

« 5-FU/Leucovorine (Mayo) » ▶ Protocole 12.7.5			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
5-Fluoro-uracile	425 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5
Leucovorine	20 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5

Cancer colorectal, traitement palliatif

« FOLFIRI » ▶ Protocole 12.7.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Irinotécan	180 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, sur 2 h
Acide folinique	400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, sur 30 min

« FOLFIRI » ▶ Protocole 12.7.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
5-Fluoro-uracile	400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, injection en bolus
5-Fluoro-uracile	2400 mg/m²/j	c.i.v.	Jours 1, 15

« FOLFIRI+Bévacizumab » ▶ Protocole 12.7.2			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Bévacizumab	5 mg/kg	i.v.	Jours 1, 15, sur 30 min.
Irinotécan	180 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, sur 2 h.
Acide folinique	400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, sur 30 min.
5-Fluoro-uracile	400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, injection en bolus
5-Fluoro-uracile	2400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15

« Irinotécan+Cétuximab » ▶ Protocole 12.7.3			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Cétuximab	250 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 8, sur 1 h.
	Dose de charge 40 mg/m²/j	i.v.	Uniquement pour la première application, sur 2h.
Irinotécan	180 mg/m²/j	i.v.	Jour 1, sur 1 h.

« FOLFOX6 » ▶ Protocole 12.7.7			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Oxaliplatine	100 mg/m²/j	i.v	Jours 1, 15, sur 2 h.
Acide folinique	400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, sur 30 min.
5-Fluoro-uracile	400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15, injection en bolus
5-Fluoro-uracile	2400 mg/m²/j	i.v.	Jours 1, 15

Capecitabine ▶ Protocole 12.7.9			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Capécitabine	2500 mg/m²	p.o.	Jours 1–14

Radiochimiothérapie néoadjuvante : cancer rectal

5-FU+Radiothérapie néoadjuvante			
5-Fluoro-uracile	1000 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–5, semaine 1 et 5
Radiothérapie	50 Gy		Semaines 1–6

Radiochimiothérapie adjuvante : cancer rectal

5-FU+Radiothérapie adjuvante			
5-Fluoro-uracile	500 mg/m²/j	i.v.	Jours 1–3 (semaines 1, 5, 9)
			Jours 1–5 (semaines 13, 17, 21)
Radiothérapie	45 Gy petit pelvis 5.4 Gy ganglions tumoraux/lymphatiques		Semaines 1–6

Nouvelles Thérapies

Les anticorps monoclonaux (▶ Chap. 3.5), « thérapie ciblée » (▶ Chap. 3.6) et inhibiteurs sont efficaces, en particulier :

- Bévacizumab → inhibiteur de l'angiogenèse.
- Cétuximab.
- b → inhibiteur du récepteur de l'EGF.

Prn. :

Facteurs pronostiques

- Âge (inférieur à 40 ans : pronostic faible).
- Sexe (les femmes ont un meilleur pronostic).
- Localisation de la tumeur (rectum ou sigmoïde : moins favorable).

Survie à cinq ans

- Stade I : 90–95 %.
- Stade II : 60–80 %.
- Stade III : 30–50 %.
- Stade IV : $<$ 10 %.

Su. : Les patients traités avec une visée curative : suivi initial tous les 3 mois : antécédents médicaux, examen physique, examens de laboratoire dont ACE, CA 19-9, endoscopie, échographie, radiographie pulmonaire, tomodensitométrie abdominale pour les cas à risque élevé.
Situations palliatives : approche en fonction des symptômes.

Px. : Dépistage à partir de l'âge de 50 ans (plus tôt dans les groupes à risque élevé) :

- Examen rectal.
- Analyses de sang fécal occulte.
- Coloscopie tous les 10 ans.
- Groupes à risque élevé : coloscopie régulière tous les 1–3 ans.
- Éviter les facteurs de risque (obésité, abus de nicotine, manque d'activité physique).

Réf. :

1. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR et al. ASCO recommendations on adjuvant chemotherapy or stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004;22:3408–19
2. Board RE, Valle J. Metastatic colorectal cancer. Drugs 2007;67:1851–67
3. Desch CE, Benson AB, Somerfield MR et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an ASCO Practice Guideline. J Clin Oncol 2005;23:8512–9
4. ESMO Guidelines Working Group. Colon cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii21–2
5. ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii23–4
6. ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii25–6
7. Jackson C, Cunningham D. Where to position monoclonal antibodies in first-line treatment of advanced colorectal cancer. Eur J Cancer 2008;44:652–62
8. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005;352:476–87
9. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ et al. Adjuvant treatment of colorectal cancer. CA Cancer J Clin 2007;57:168–85

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/colorectalcancer.html	MedlinePlus
2.	http://cancernet.nci.nih.gov/cancertopics/types/colon-and-rectal	NCI Cancernet
3.	http://www.emedicine.com/med/topic413.htm	E-medicine
4.	http://www.emedicine.com/med/topic1994.htm	E-medicine
5.	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf	NCCN Guideline
6.	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf	NCCN Guideline

8.3.5 Carcinome du canal anal

D.P. Berger, R. Engelhardt, F. Otto

Déf. : Tumeurs malignes du canal anal ou des marges anales.

CIM-10. : C21.-

Ép. : Maladie rare ; incidence 1/100 000 personnes/an ; < 2 % de la totalité des tumeurs colorectales ; ratio homme/femme = 1/3 ; pic d'âge : 50–60 ans

Pg. :

Facteurs de risque

- Forte incidence chez les homosexuels masculins et les individus séropositifs au VIH.
- Infections virales, condylomes acuminés (papillomavirus humain HPV-16, l'herpès virus).
- Radiothérapie préoperatoire (par ex., cancer du col de l'utérus), tabagisme.

AnaPath. :

Histologie

- Épithélioma spinocellulaire : 70–75 % des cas.
- Carcinome à cellules transitionnelles (carcinome cloacogénique de la marge anale) : 20–25 %.
- Adénocarcinome : 5–7 %.
- Épithélioma basocellulaire : 2–4 %.
- Autres (carcinome à petites cellules, mélanome, etc.) : 5 %.

Métastases

- Propagation directe : infiltration du sphincter anal ainsi que du vagin, de la vessie, de l'urètre et de la prostate.
- Propagation lymphatique des tumeurs situées au-dessus de la ligne dentée → ganglions lymphatiques pararectaux → ganglions mésentériques.
- Propagation lymphatique des tumeurs situées au-dessous de la ligne dentée → ganglions lymphatiques inguinaux → ganglions lymphatiques iliaques.
- Propagation hématogène : survient si la tumeur est située au-dessous de la ligne dentée (→ en particulier dans le foie, poumon, squelette) mais généralement rare : au moment du diagnostic : < 20 % des patients.

Class. : **Stadification TNM du carcinome du canal anal (2002)**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Tumeur mesurant < 2 cm
T2	Tumeur mesurant 2–5 cm
T3	Tumeur mesurant > 5 cm
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, envahissant les organes voisins (par ex., vagin, urètre, vessie)
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques périrectaux
N2	Métastases unilatérales des ganglions lymphatiques inguinaux et/ou iliaques
N3	Métastases des ganglions lymphatiques périrectaux et inguinaux et/ou métastases bilatérales des ganglions lymphatiques inguinaux/iliaques

Class. : **Stadification TNM du carcinome du canal anal (2002) *(suite)***

M	*Métastases à distance*
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

Les tumeurs qui sont distales à la ligne anocutanée (avec atteinte de la peau périanale) sont classées comme tumeurs cutanées

Stadification AJCC (2002)

Stade	Système TNM		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2-3	N0	M0
IIIA	T1-3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
	Tout T	N2-3	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Stadification selon Nigro (1987)

Stade	Critère
0	Pas de tumeur résiduelle après excision locale
IA	Tumeur < 2 cm, sans atteinte des ganglions lymphatiques
IB	Tumeur < 2 cm, avec atteinte des ganglions lymphatiques
IIA	Tumeur 2–5 cm, sans atteinte des ganglions lymphatiques
IIB	Tumeur 2–5 cm, avec atteinte des ganglions lymphatiques
IIIA	Tumeur > 5 cm, sans atteinte des ganglions lymphatiques
IIIB	Tumeur > 5 cm, avec atteinte des ganglions lymphatiques
IV	Métastases à distance

Sy. : En fonction de la localisation de la tumeur, le carcinome du canal anal peut être détecté à un stade précoce. Cependant, les symptômes surviennent en général seulement dans les stades plus avancés de la maladie :

- Démangeaisons, sensation de corps étranger, douleur.
- Symptômes généraux : fatigue, lassitude, perte de poids.
- Transit irrégulier, incontinence.
- Hémorragie périanale, selles sanguinolentes.

Dg. : ***Antécédents, examen physique***

- Antécédents médicaux incluant les facteurs de risque.
- Examen physique incluant un toucher anorectal, l'état des ganglions lymphatiques.

Examens de laboratoire

- Hémogramme, paramètres des fonctions hépatique et rénale.

Histologie
- Rectoscopie avec histologie.

Imagerie
- Échographie endorectale (taille de la tumeur).
- Lavement baryté avec un produit de contraste hydrosoluble (risque de fistules ou perforation).
- Tomodensitométrie/IRM abdominale et pelvienne.
- Échographie abdominale (métastases hépatiques ?).

Autres
- Examen gynécologique (infiltration ?).

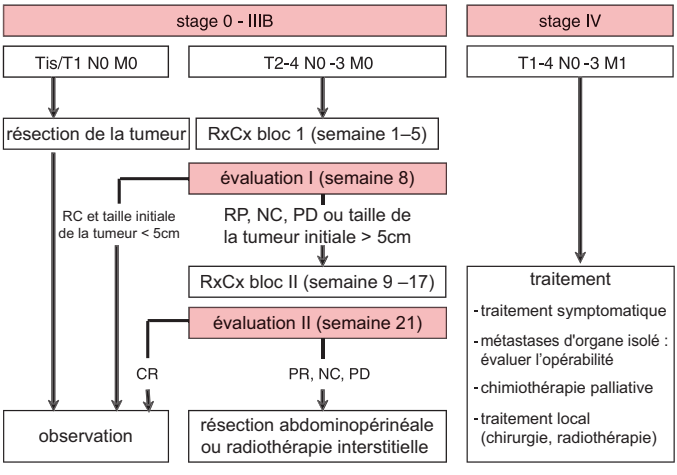
Dd. :
- Lésions anales bénignes (hémorroïdes, thrombose périanale, fistules/abcès, papilles anales hypertrophiques, maladie de Bowen).
- Autres pathologies malignes (adénocarcinome/carcinome à petites cellules/carcinome basocellulaire, mélanome).

Th. :

Concept de traitement

1. Approximativement 50 % des patients (en particulier dans les stades précoces de la maladie : Tis/T1 N0 M0) peuvent être guéris par résection chirurgicale avec préservation totale de la continence. Les éventuels effets indésirables postchirurgie sont un dysfonctionnement du sphincter anal et l'infection locale. La résection abdominopérinéale du rectum est réalisée uniquement si la prise en charge thérapeutique multimodale n'est pas concluante.
2. Les carcinomes du canal anal sont radiosensibles. Des doses > 60 Gy sont nécessaires. Les effets secondaires de la radiothérapie comprennent une anite, une cystite et une fibrose.
3. La prise en charge multimodale, associant la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, obtient des taux de survie à 5 ans > 70 %. Les doses de rayonnements nécessaires sont généralement inférieures, avec comme conséquence une diminution des taux des effets secondaires aigus et chroniques. L'efficacité de la radiothérapie associée au 5-FU a été prouvée (survie sans maladie et sans colostomie plus longue si addition de mitomycine C). L'efficacité de la radiothérapie associée à la perfusion continue de 5-FU plus cisplatine est actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques.

Traitement du carcinome du canal anal



RxCx radiochimiothérapie, *RC* rémission complète, *RP* rémission partielle, *NC* aucun changement, *PD* progression

Protocoles de traitement

« Radiochimiothérapie I » ▶ Protocole 12.7.10				
Mitomycine C	15 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1	Semaine 1
5-fluoro-uracile	1000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–4	Semaines 1 + 5
Radiothérapie	2 Gy/jour		Jours 1–5	Semaines 1–3

« Radiochimiothérapie II » ▶ Protocole 12.7.10				
5-fluoro-uracile	1000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–4	Semaines 10, 14, 18
Cisplatine	100 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1	Semaines 10, 14, 18
Radiothérapie	2 Gy/jour		Jours 1–5	Semaines 10 + 11

Prn. : Avec une thérapie multimodale appropriée, les carcinomes du canal anal peuvent être traités en intention curative.

Facteurs pronostiques

- Localisation (canal anal par opposition à la région périanale).
- Taille de la tumeur.
- Degré de différenciation (tumeurs hautement différenciées : pronostic moins favorable).

Survie à cinq ans

- Tumeurs sans atteinte des ganglions lymphatiques (N0) ni métastases à distance (M0) : 60–90 %.
- Tumeurs avec atteinte des ganglions lymphatiques : < 50 %.
- Carcinomes du canal anal avec traitement uniquement chirurgical : 50 %.
- Carcinomes du canal anal avec thérapie multimodale : > 70 %.

Su. : Pour les patients traités en intention curative, le suivi initial est effectué tous les 3 mois (avec rectoscopie, endoéchographie, imagerie). Après 2 ans : suivi tous les 6 mois ; après 5 ans : tous les 12 mois.
En situations palliatives : l'approche est en fonction des symptômes.

Px. : Détection précoce par dépistage tumoral. Au cours d'essais cliniques : vaccin anti-HPV.

Réf. :

1. Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. Lancet Oncol 2004;5:149–57
2. Einstein MH, Kadish AS. Anogenital neoplasia in AIDS. Curr Opin Oncol 2004;16:455–62
3. Rousseau DL, Thomas CR, Petrelli NJ et al. Squamous cell carcinoma of the anal canal. Surg Oncol 2005;14:121–32
4. Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. N Engl J Med 2006;354:1 109–12
5. Uronis HE, Bendell JC. Anal Cancer. Oncologist 2007;12:524–34

Web. :

1. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/analcancer.html MedlinePlus
2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anal.pdf NCCN Guideline

8.3.6 Carcinome pancréatique

R. Engelhardt, F. Otto

Déf. : Tumeurs malignes du pancréas ; principalement adénocarcinome de l'épithélium du canal pancréatique.

CIM-10. : C25.-

Ép. : Incidence : 10 cas/100,000 personnes/an ; 2–3 % de la totalité des tumeurs malignes ; ratio homme/femme = 4/3 ; pic d'âge : 60–80 ans.

Pg. :

Facteurs de risque

- Tabagisme.
- Pancréatite/cholécystite chronique.
- Produits chimiques toxiques : 2-naphthylamine, benzidine, DDT.
- Pancréatite récurrente héréditaire (rare).
- Prédispositions héréditaires (par ex., syndrome de Peutz-Jeghers).

Anomalies génétiques moléculaires

Mutations des oncogènes K-ras, p53, p16 et Smad 4.

AnaPath. :

Histologie

Type	Fréquence (%)
Tumeurs du pancréas exocrine	95
• Adénocarcinome dérivant de l'épithélium du canal pancréatique	80
→ carcinome canalaire	
• Adénocarcinome dérivant de l'épithélium acineux	10
→ carcinome acineux	
• Carcinome papillaire	< 5
• Carcinome adénosquameux	< 5
• Carcinome non différencié	< 5
• Autres	Rare
Tumeurs du pancréas endocrine	5
• Insulinome	
• Glucagonome	
• Gastrinome	
• Carcinoïdes	
• VIPome	
Autres	Rare
• Lymphomes, sarcome, etc.	

Localisation

- Tête du pancréas : 70 %.
- Corps du pancréas : 20 %.
- Queue du pancréas : 10 %.

Métastases

- Propagation lymphatique et hématogène précoce (ganglions lymphatiques régionaux, foie, péritoine, poumon, squelette, SNC).
- Invasion directe des structures adjacentes.

Class. : **Stadification TNM du cancer pancréatique (2002)**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Tumeur limitée au pancréas, ≤ 2 cm
T2	Tumeur limitée au pancréas, > 2 cm
T3	Tumeur s'étendant au-delà du pancréas
T4	Invasion du tronc cœliaque ou de l'artère mésentérique supérieure
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

Stadification AJCC (2002)

Stade	système TNM		
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1–3	N1	M0
III	T4	Tout N	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Sy. : Absence de symptômes spécifiques dans les stades précoces. Dans les stades tardifs de la maladie :

- Symptômes généraux : fatigue, anorexie.
- Perte de poids (80 % des patients).
- Douleur, généralement en ceinture, au niveau de l'abdomen supérieur et du dos.
- Ictère (50 % des patients ; l'ictère indolore est signe d'une obstruction maligne du canal biliaire).
- *« Signe de Courvoisier-Terrier » :* hypertrophie de la vésicule biliaire, résistante et non douloureuse à la palpation, retrouvée sous le rebord costal, causée par une obstruction maligne du cholédoque.
- Ascite.

Dg. : ***Antécédents, examen physique***

- Antécédents médicaux incluant douleur (douleur en ceinture de l'abdomen supérieur), tabagisme, abus d'alcool, antécédents familiaux.

- Examen physique : tumeur palpable dans l'abdomen supérieur, ictère, ascite, splénomégalie : signe de Courvoisier-Terrier.

Examens de laboratoire

- Amylase, lipase, glycémie, Ca^{21}, phosphatase alcaline, γGT, bilirubine, LDH.
- Marqueurs tumoraux : ACE, CA 19-9, CA 125 (surveillance de la maladie).

Histologie

- Ponction-biopsie (guidée par échographie ou tomodensitométrie) ou laparoscopie (biopsies des métastases hépatiques, métastases des ganglions lymphatiques, carcinose péritonéale) ; 80–90 % de sensibilité.
- Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec cytologie de la sécrétion pancréatique (possibilité de placer simultanément un stent).
- *NOTE : Si une laparotomie est planifiée en vue d'une résection de la tumeur ou d'un traitement chirurgical palliatif, une analyse histologique préopératoire n'est pas nécessaire et peut être réalisée plutôt en peropératoire.* Si aucune laparotomie n'est planifiée (situation palliative), le diagnostic doit être confirmé par histologie ou cytologie avant de commencer la chimio- ou radiothérapie.

Imagerie

- Échographie, éventuellement endoéchographie.
- Radiographie pulmonaire.
- Tomodensitométrie hélicoïdale ou IRM de l'abdomen.
- Procédures angiographiques : angiographie cœliaque, splénoportographie, angio-IRM.
- TEP pour exclure les métastases.
- En cas de suspicion d'invasion gastrique/duodénale : transit gastro-intestinal/gastro-duodénoscopie.
- Laparoscopie pour exclure une carcinose péritonéale.

Dd. : Pancréatite chronique

Co. :

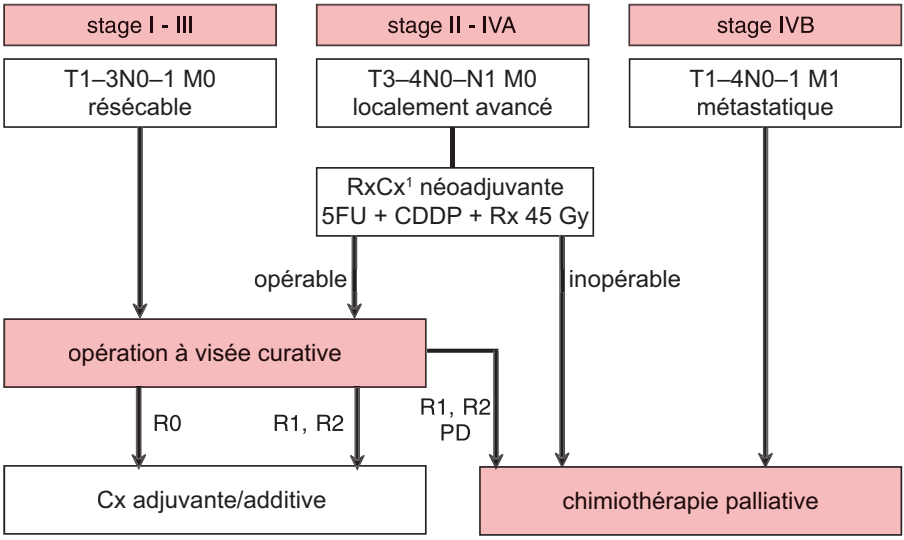
- Pancréatite concomitante.
- Hypercoagulabilité → thromboses, thrombophlébite, embolie.
- Splénomégalie avec obstruction de la veine splénique.
- Insuffisance pancréatique → stéatorrhée, tolérance au glucose anormale/diabète sucré.
- Sub-iléus/iléus.

Th. :

Concept de traitement

1. Les carcinomes pancréatiques sont généralement diagnostiqués dans les stades avancés de la maladie ; atteinte des ganglions lymphatiques (N+) dans 90 % des cas. Seules les tumeurs diagnostiquées au début de la maladie (T1–2 N0 M0) peuvent subir une résection chirurgicale en intention curative. Des thérapies multimodales (essais cliniques) doivent être envisagées.
2. La chimiothérapie adjuvante peut entraîner une diminution du taux de rechute locale avec un avantage en survie générale.
3. La radiochimiothérapie néoadjuvante semble être justifiée à la fois chez les patients atteints de tumeurs résécables (où elle peut éventuellement réduire le taux de résections R1) et chez les patients atteints de tumeurs opérables T1 et T2 qui ont souvent (50–90 %) des métastases des ganglions lymphatiques. En raison de complications postopératoires, la thérapie adjuvante n'est pas possible chez 30 % des patients.
4. Même dans les situations palliatives, le traitement symptômatique peut améliorer la qualité de vie de façon considérable.

Traitement du carcinome pancréatique



5-FU 5-fluoro-uracile, *CDDP* cisplatine, *Rx* radiothérapie, *Cx* chimiothérapie, *RxCx* radiochimiothérapie combinée
PD maladie progressive
[1] Au cours d'essais cliniques

Modalités de traitement

Chirurgie

- Le traitement chirurgical à visée curative est possible dans les stades T1–3 N0–1 M0. Le but est une résection complète de la tumeur avec des marges chirurgicales saines incluant le système de drainage lymphatique régional (résection R0).
- Les risques et le taux de succès du traitement chirurgical dépendent en grande partie de l'expérience du chirurgien et de l'établissement concerné. En conséquence, les patients devraient idéalement être traités dans des centres spécialisés.
- Seulement 10–20 % de la totalité des carcinomes pancréatiques sont opérables en intention curative. Le taux de mortalité lié à la chirurgie est approximativement de 5 %.

Contre-indications au traitement chirurgical

- Métastases à distance (y compris les métastases des ganglions lymphatiques non régionaux).
- Infiltration rétropéritonéale profonde et étendue.
- Infiltration étendue de la racine de mésentère de l'intestin grêle.
- *NOTE :* L'infiltration locale de la veine porte, de la veine mésentérique supérieure, de l'estomac, de la rate ou du côlon n'est pas une contre-indication au traitement chirurgical.

Techniques chirurgicales

- Carcinome papillaire/de la tête du pancréas : duodénopancréatectomie partielle avec marge de sécurité $\geq$ 2 cm $\rightarrow$ « opération de Whipple » ou intervention préservant la papille, avec un pronostic à long terme identique.
- Carcinome de la tête et du corps du pancréas : duodénopancréatectomie sub-totale ou totale.
- Carcinome de la queue du pancréas : hémipancréatectomie gauche.
- Carcinome de la queue et du corps du pancréas : pancréatectomie gauche sub-totale.
- Infiltration étendue : pancréatectomie totale.
- Traitement chirurgical palliatif dans les cas de tumeurs non résécables : anastomose bilio-digestive ; en cas de sténose duodénale, éventuellement gastro-entérostomie antécolique.

- *ATTENTION :* les patients pancréatectomisés nécessitent un traitement substitutif à long terme à base d'insuline, d'enzymes pancréatiques et de vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, K).

Radiothérapie
- Traitement palliatif pour les tumeurs inopérables.
- Indications palliatives de la radiothérapie : douleur, carcinomes symptomatiques.
- Radiochimiothérapie combinée ou radiothérapie peropératoire (IORT) au cours d'essais cliniques.

Chimiothérapie
- Les carcinomes pancréatiques sont résistants à la majorité des médicaments cytostatiques.
- La gemcitabine, un antimétabolite, donne des taux de rémission de 5–10 %. Le 5-fluoro-uracile est moins efficace avec des taux de réponse < 5 %. Autres composés éventuellement efficaces : anthracyclines (doxorubicine, épirubicine), docétaxel, irinotécan, oxaliplatine.
- La chimiothérapie combinée (par ex., gemcitabine 1 capécitabine) pourrait apporter un avantage en survie par rapport à la monothérapie.
- La chimiothérapie adjuvante par 5-FU ou gemcitabine semble avoir un effet positif sur la survie.

Traitement de support/palliatif
- Gestion de la douleur (▶ Chap. 4.5) :
  - Traitement systémique : échelle analgésique de l'OMS.
  - Inactivation du ganglion cœliaque par alcoolisation guidée par tomodensitométrie, splanchnicectomie.
- Nutrition entérale par sonde duodénale ou GEP ; alternative : nutrition parentérale.
- Ictère : drainage transhépatique percutanée (DTP), mise en place d'un stent endoscopique ou anastomose bilio-digestive.

Concepts de thérapie multimodale
Pour le traitement des carcinomes pancréatiques aux stades T1–3 N0–1 M0 ou T3–4 N1 M0, des concepts de thérapie multimodale sont actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques :
- Radiochimiothérapie néoadjuvante + chirurgie.
- Chirurgie + radiothérapie peropératoire (IORT), dose délivrée à la tumeur 20–30 Gy.
- Chirurgie + chimiothérapie adjuvante.
- Chirurgie + IORT + radiochimiothérapie postopératoire, avec le reste de la radiothérapie exécutée par voie transcutanée (jusqu'à un total de 60 Gy) et chimiothérapie simultanée (par ex., 5-fluoro-uracile + cisplatine).

Protocoles de chimiothérapie : carcinome pancréatique

« Gemcitabine » ▶ Protocole 12.8.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Gemcitabine	1000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15

Radiochimiothérapie combinée			
Cisplatine	15 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5, 22–26
5-fluoro-uracile	200 mg/m²/jour	c.i.v.	Jours 1–5, 8–11, 15–19, 22–26, 29–33
Radiothérapie	45 Gy		1,8 Gy/jour

Prn. :

Stade	Survie à cinq ans (%)	Survie médiane (mois)
T1 N0 M0, chirurgie à visée curative	20–30	12–18
T1–3 NX M0, après la chirurgie	5	4–6
TX NX M1	< 1	3

Su. : Principalement un suivi en fonction des symptômes ; chez les patients traités en intention curative : échographie abdominale tous les 3 mois ; mode de rechute : rechute essentiellement locale ou sous forme de métastases hépatiques.

Réf. :

1. Cardenes Hr, Chiorean EG, De Witt J et al. Locally advanced pancreatic cancer. Oncologist 2006;1 1:612–23
2. Chua YJ, Cunningham D. Adjuvant treatment for resectable pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005;23:4532–7
3. ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 2):ii19–20
4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200–10
5. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2007;25:2607–15
6. Verslype C, Van Cutsem E, Dicato M et al. The management of pancreatic cancer. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 7):vii1–vii10
7. Willett CG, Czito BG, Bendell JC et al. Locally advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005;23:4538–44
8. Yang GY, Wagner TD, Fuss M et al. Multimodality approaches for pancreatic cancer. CA Cancer J Clin 2005;55:352–67

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/pancreaticcancer.html	MedlinePlus
2.	http://www.emedicine.com/MED/topic1712.htm	E-medicine
3.	http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_3x.asp?dt=34	Am Cancer Soc
4.	http://www.path.jhu.edu/pancreas	Johns Hopkins Univ

8.3.7 Carcinome hépatocellulaire (CHC)

H.-P. Allgaier, R. Engelhardt, F. Otto

Déf. : Carcinome primitif des cellules hépatiques.

CIM-10. : C22.

Ép. : Incidence : 2–4 cas/100,000 personnes/an en Europe ; ratio homme/femme = 3/1 ; pic d'âge : entre 50 et 70 ans ; différences géographiques prononcées : pathologie maligne la plus commune en Asie du Sud-Est et dans certaines parties de l'Afrique (dû à l'incidence élevée des infections chroniques causées par le virus de l'hépatite B) ; des études récentes ont montré une augmentation de l'incidence du CHC dans les pays industriels (associé au VHC).

Pg. :

Facteurs de risque

- Hépatite B ou C chronique, risque de CHC augmenté par un facteur de 140 chez les porteurs de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs).
- Cirrhose hépatique (due à l'effet toxique de l'alcool ou à d'autres causes), 80 % des cas.
- Aliments contenant de l'aflatoxine (en particulier l'aflatoxine B1, *Aspergillus flavus)*.
- Troubles métaboliques : hémochromatose, tyrosinémie, maladie de Wilson, déficience en α1-antitrypsine.
- Tabagisme, alcool.
- Toxines : toluène, diméthylnitrosamine, anabolisants.

Anomalies génétiques moléculaires

- Mutation du gène suppresseur de tumeur p53.
- Infections VHB : modulation de l'expression et de la fonction de p53 par le gène X du virus.

Développement

Hyperplasie adénomateuse → hyperplasie atypique → carcinome hépatocellulaire

AnaPath. :

Histologie

Cellules tumorales dérivées d'hépatocytes. On distingue les CHC hautement différenciés, moyennement différenciés et non différenciés. Dans 5 % des cas, tumeurs mixtes, CHC et cholangiocarcinomes (CCC).
Type spécial : CHC fibrolamellaire, chez les patients plus jeunes sans maladie hépatique correspondante → pronostic favorable.

Manifestation/métastases

- Majorité des cas avec invasion hépatique multiloculaire/métastases intrahépatiques.
- Invasion de la veine porte (35 %), de la veine hépatique (15 %) ou des organes abdominaux (15 %).
- Les métastases extrahépatiques sont rarement présentes ; au cours de la progression de la maladie, métastases des ganglions lymphatiques régionaux, poumon et os.

Class. : Outre le système de stadification TNM/AJCC, d'autres classifications sont utilisées et comprennent des paramètres fonctionnels tels que la fonction hépatique, les taux d'albumine et de bilirubine, les marqueurs tumoraux.
Les scores du CLIP (*Cancer of the Liver Italian Program)* sont fiables pour prédire le pronostic de patients atteints de CHC. En plus des informations sur la fonction hépatique (stade Child-Pugh), ils prennent en compte des données concernant la morphologie de la tumeur (nombre de lésions, comportement de la tumeur) ainsi que les taux sériques de l'AFP et la présence d'infiltration maligne dans la veine porte. Toutes les données nécessaires sont obtenues par les examens diagnostiques de base.

Stadification TNM du CHC (2002)

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
T1	Tumeur solitaire < 2 cm sans invasion vasculaire
T2	Tumeur solitaire < 2 cm avec invasion vasculaire ou Tumeur solitaire > 2 cm sans invasion vasculaire ou Tumeurs multiples < 2 cm dans un lobe hépatique sans invasion vasculaire
T3	Tumeur solitaire > 2 cm avec invasion vasculaire ou Tumeurs multiples > 2 cm dans un lobe hépatique avec/sans invasion vasculaire ou invasion vasculaire ou Tumeurs multiples < 2 cm dans un lobe hépatique avec invasion vasculaire
T4	Tumeurs multiples dans plus d'un lobe hépatique Atteinte d'une branche majeure de la veine porte ou hépatique ou Invasion directe des organes voisins
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

Stadification AJCC (2002)

Stade	Système TNM		
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1–2	N1	M0
	T3	Tout N	M0
IVA	T4	Tout N	M0
IVB	Tout T	Tout N	M1

Stadification selon Okuda

Critère	Positif	Négatif
Taille de la tumeur	> 50 % du foie	< 50 % du foie
Ascite	Présent	Absent
Bilirubine	> 51 µmol/1	< 51 µmol/1
Albumine	< 30 g/l	> 30 g/l

Stade I	Négatif pour tous les critères
Stade II	1–2 critères positifs
Stade III	3–4 critères positifs

Stadification selon le CLIP

Paramètre	Points		
	0	**1**	**2**
Stade Child-Pugh	A	B	C
Morphologie du CHC	Uninodulaire et extension ≤ 50 %	Multinodulaire et extension ≤ 50 %	Diffuse ou extension > 50 %
AFP (ng/ml)	< 400	≥ 400	Non défini
Thrombose de la veine porte	Non	Oui	Non définie

Scores CLIP	Survie médiane (mois)	Survie à un an (%)	Survie à deux ans (%)
0	36	84	65
1	22	66	45
2	9	45	17
3	7	36	12
4–6	3	9	0

Sy. :

Principalement dans les stades avancés de la maladie :

- Malaise abdominal, douleur au niveau de l'abdomen supérieur.
- Douleur à l'épaule droite due à une irritation du diaphragme.
- Perte de poids, fatigue, baisse de performance.
- Ictère, hépatomégalie, dysfonctionnement hépatique.
- Ascite, hémorragies intra-abdominales (hémopéritoine comme manifestation primaire), hémorragie gastro-intestinale (thrombose de la veine porte).

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux incluant hépatite, cirrhose hépatique.
- Examen physique : hépatomégalie, ascite, tumeur palpable, signes de cirrhose hépatique (foie nodulaire dur).

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine : hémogramme, LDH, protides totaux, électrophorèse, coagulation, test des fonctions hépatique et rénale, paramètres de l'inflammation.
- Marqueurs tumoraux : α1-fétoprotéine (AFP, augmentée dans 50–80 % des cas), ACE, des-γ-carboxy prothrombine (sensibilité accrue si associée à l'AFP).

Histologie

- Analyse histologique de cytoponction (dirigée par échographie ou tomodensitométrie).
- En cas d'invasion hépatique diffuse : biopsie hépatique à l'aveugle.
- Dans de rares cas, biopsie hépatique avec laparoscopie.

Imagerie

- Mode B-flow et échographie-doppler couleur (infiltration de la veine porte et/ou thrombose ?).
- Tomodensitométrie hélicoïdale multidétecteur (sans contraste, phases artérielle précoce et veineuse portale) ou IRM abdominale.
- Radiographie pulmonaire ou tomodensitométrie thoracique (exclusion des métastases pulmonaires).
- Scintigraphie osseuse (exclusion de métastases).
- Optionnel : angiographie lipiodolée (avec tomodensitométrie ultérieure après 10–14 jours) ou angiographie par tomodensitométrie.

DD. : **Diagnostic différenciel des lésions intrahépatiques**

Tumeurs malignes	
• Métastases	Lésions hépatiques malignes communes (90 %)
• Carcinomes hépatocellulaires	« CHC »
• Cholangiocarcinomes	« CCC », rare
• Angiosarcomes	Agents nocifs : chlorure de vinyle, arsenic, rayonnement ionisant
• Hépatoblastomes	Tumeurs embryonnaires survenant chez les enfants
Tumeurs bénignes	
• Hémangiomes	Tumeurs hépatiques bénignes les plus communes
• Adénomes hépatocellulaires oraux	Femmes >> Hommes, facteur de risque : contraceptifs
• Adénomes du cholédoque	Rare
• Hyperplasie nodulaire focale	« HNF », principalement chez la femme
Troubles cystiques	
• Kystes hépatiques solitaires	Commun
• Kystes dysontogénétiques	Rare, héréditaire
• Échinococcose kystique	Provoquée par le tænia du chien (Echinococcus granulosus)
• Échinococcose alvéolaire	Provoquée par le tænia du renard (Echinococcus multilocularis)
• Abcès hépatique	Pyogène, amibe

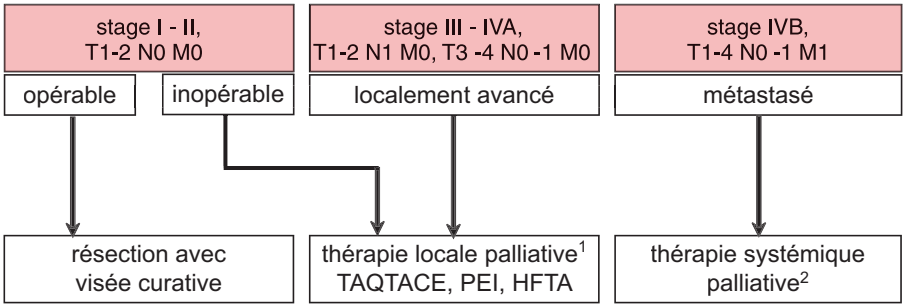
Co. : ***Syndromes paranéoplasiques***

- Hypoglycémie, hypercalcémie.
- Polycythémie.
- Syndrome carcinoïde.
- Polymyosite.

Th. : **Concept de traitement**

1. Le traitement de première ligne est la résection chirurgicale du tissu hépatique atteint. Cependant, la résection de la tumeur à visée curative n'est possible que dans moins de 20 % des cas, à cause d'une insuffisance hépatique (plus de 80 % des patients sont atteints d'une cirrhose hépatique), d'une localisation multinodulaire, de l'âge, ou de la présence de maladies concomitantes. Dans des cas particuliers, la transplantation hépatique orthotope peut s'avérer curative (OLTx).
2. Les patients atteints de maladie inopérable mais localisée sans métastase à distance sont traités par des mesures thérapeutiques palliatives localement efficaces :
   – chimio-perfusion transartérielle sans (TAC) ou avec (TACE) embolisation ultérieure des vaisseaux de la tumeur ;
   – Injection percutanée d'alcool absolu (PEI) ;
   – Coagulation thermo-ablative par micro-ondes de fréquence élevée ou par laser (HFTA).
3. Les patients atteints de CHC avancé et ayant des contre-indications à un traitement local (par ex., thrombose de la veine porte, ascite réfractaire au traitement) ou des métastases à distance peuvent bénéficier d'un traitement palliatif systémique. Le sorafénib améliore la survie des patients atteints de carcinome hépatocellulaire et de cirrhose hépatique Child-Pugh A.

Traitement du CHC



[1] *TAC* chimio-perfusion transartérielle, *TACE* chimio-perfusion transartérielle avec embolisation, *PEI* injection percutanée d'alcool absolu, *HFTA* thermo-ablation à haute fréquence

[2] Gestion de la douleur, drainage d'ascite abdominale, etc.

Modalités de traitement

Chirurgie

La résection est uniquement indiquée en cas de tumeurs localisées et en cas de réserve fonctionnelle hépatique satisfaisante. Techniques chirurgicales :

- résection d'un ou de plusieurs segments hépatiques ; en cas de réserve fonctionnelle suffisante, l'hémihépatectomie étendue peut être possible ;
- transplantation hépatique orthotope (OLTx) : CHC stade I– II (AJCC), carcinome fibrolamellaire, hépatoblastome. Les patients atteints de tumeurs avancées, en particulier avec des métastases à distance, ne remplissent pas les conditions requises pour l'OLTx.

Chimiothérapie régionale I : Chimio-perfusion transartérielle (TAC)

TAC par accès transfémoral : perfusion directe de médicaments cytostatiques (doxorubicine, cisplatine, mitomycine C) dans l'artère hépatique ; le vecteur lipiodol prolonge la rétention intratumorale en raison d'une affinité sélective au CHC.

→ Taux de réponse jusqu'à 50 %, cependant, un avantage en survie n'a pas été établi.

Chimiothérapie régionale II : TAC avec embolisation ultérieure (TACE)

Administration intra-artérielle directe de médicaments cytostatiques et embolisation vasculaire ultérieure avec microsphères, mousse de gélatine, lipiodol ou composés d'amidon ; effets secondaires potentiels : nausée, infection, ictère, douleur abdominale, encéphalopathie ; contre-indiquée chez les patients atteints de thrombose de la veine porte.

→ Des essais randomisés récents ont démontré un avantage en survie chez les patients traités au TACE.

Injection percutanée d'alcool absolu (PEI)

Utilisée dans les carcinomes hépatiques inopérables ; alternative à l'utilisation de l'alcool absolu : acide acétique ; limitée par le nombre de lésions (≤ 3) et la taille des lésions individuelles (≤ 5 cm). Effets secondaires : douleur abdominale, hémorragie, infection ; doit être répétée plusieurs fois.

→ Dans certains cas, bon contrôle de la tumeur locale ; pas d'étude randomisée.

Traitement thermo-ablatif

Insertion percutanée de sondes spéciales dans la tumeur, dirigée par une échographie minimalement invasive ou une IRM. Son avantage par opposition à d'autres procédures : un seul traitement est généralement suffisant.

→ Un essai randomisé contrôlé récent a permis de démontrer une amélioration significative du taux de survie sans rechute locale chez les patients traités par HFTA par rapport aux patients traités par PEI.

Chimiothérapie systémique

Approche palliative ; taux de réponse 15–20 %. Médicaments cytostatiques efficaces dans les cas de CHC : doxorubicine, épirubicine, mitoxantrone, mitomycine C. La chimiothérapie systémique n'a pas démontré un avantage en survie ; dans certains cas, toxicité considérable. Récemment, il a été démontré que le sorafénib prolonge la survie.
NOTE : l'utilisation de la chimiothérapie systémique est souvent limitée par une fonction hépatique détériorée (cirrhose).

Hormonothérapie

- Les essais contrôlés avec tamoxifène n'ont pas démontré d'amélioration de la survie.
- Une étude pilote avec octréotide (analogue de la somatostatine) a montré une survie prolongée chez les patients atteints de CHC à un stade avancé.

Concepts de thérapie multimodale

Des thérapies combinées sont actuellement testées au cours d'essais cliniques.

Prn. : Pronostic généralement faible ; la plupart des patients décèdent en raison d'une insuffisance hépatique progressive.

Survie médiane

- Sans traitement : 2–6 mois.
- CHC inopérable : 6–10 mois.
- Traitement chirurgical au stade I : 36 mois.
- Traitement chirurgical au stade II : 20 mois.

Facteurs pronostiques

- Stadification de la tumeur selon les scores de CLIP, de l'AJCC ou d'Okuda (tumeurs multiples, croissance diffuse, invasion vasculaire, métastases des ganglions lymphatiques : pronostic faible).
- Fonction hépatique (classification de Child-Pugh).

Su. : Suivi en fonction des symptômes.

Px. : Les mesures prophylactiques se concentrent sur les groupes à risque (patients atteints de cirrhose hépatique ou d'hépatite virale) ou les populations à risque élevé (pays avec une forte prévalence d'infections par le VHB) :

- Vaccination anti-VHB.
- Traitement de l'hépatite C chronique par interféron-α.
- Surveillance de AFP, échographie abdominale, si nécessaire : tomodensitométrie abdominale tous les 6 mois.

Réf. :

1. Blum HE. Hepatocellular carcinoma: therapy and prevention. World J Gastroenterol 2005;1 1:7391–400
2. Greten TF, Papendorf F, Bleck JS et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 2005;92:1862–8
3. Hertl M, Cosimi AB. Liver transplantation for malignancy. Oncologist 2004; 10:269–81
4. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003;362:1907–17
5. Mann CD, Neal CP, Garcea G et al. Prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer 2007;43:979–92
6. Nowak AK, Chow PKH, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer 2004;40:1474–84
7. Zhu AX. Systematic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? Oncologist 2006;11:790–800

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/livercancer.html	MedlinePlus
2.	http://www.emedicine.com/MED/topic2664.htm	E-medicine
3.	http://www.livercancer.com/	Liver Cancer Network
4.	http://www.livertumor.org/	Liver Tumor Portal
5.	http://www.cnn.com/HEALTH/library/DS/00399.html	CNN Health

8.3.8 Tumeurs de la vésicule biliaire et du cholédoque

J. Harder, H. Henß, F. Otto

Déf. : Néoplasie épithéliale maligne du système biliaire.

CIM-10. : C23, C24

Ép. : Incidence : 1–3 cas/100,000 personnes/an ; ratio homme/femme = 1/3 ; pic d'âge : 60–80 ans.

Pg. :

Facteurs de risque

- Cholangite sclérosante primitive (CSP) et colite ulcéreuse.
- Polypes de la vésicule biliaire > 1 cm, adénomes du cholédoque.
- « Vésicule porcelaine », calculs biliaires, hépaticolithiase.
- Kystes cholédociens, maladie de Caroli.
- Longue structure commune du cholédoque et du canal pancréatique.
- Porteurs chroniques de *Salmonella typhi.*
- Sangsues *(Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis).*
- Tabagisme.

AnaPath. :

Histologie

Adénocarcinome : > 90 %

- Adénocarcinome papillaire
- Adénocarcinome de type intestinal
- Adénocarcinome muqueux
- Adénocarcinome à cellules claires

Autres : < 10 %

- Épithélioma spinocellulaire
- Carcinome à petites cellules
- Sarcome
- Carcinome non différencié

Classification en fonction de la localisation

- Cholangiocarcinomes intrahépatiques (périphériques) (20–25 %).
- Tumeurs périhilaires de Klatskin (40–50 %).
- Carcinomes de la vésicule biliaire.
- Carcinomes du cholédoque extrahépatique distal.
- Carcinomes péri-ampullaires ou carcinomes de l'ampoule de Vater.

Class. : **Stadification TNM du carcinome de la vésicule biliaire (2002)**

T	*Tumeur primitive*
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Invasion de la muqueuse (T1a) ou de la musculeuse (T1b)
T2	Invasion du tissu périmusculaire mais pas au-delà de la séreuse ou du foie
T3	Invasion au-delà de la séreuse ou dans un organe voisin

Class. : **Stadification TNM du carcinome de la vésicule biliaire (2002) *(suite)***

T4	Invasion de la branche principale de la veine porte ou de l'artère hépatique et/ou deux ou plusieurs organes voisins
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases du canal cystique, ganglions lymphatiques péricholédociens et/ou hilaires (ligament hépatoduodénal)
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

Métastases
Ganglions lymphatiques péricholédociens → ganglions lymphatiques cholécystiques → ganglions lymphatiques rétroportaux/postéro-supérieurs/pan-créaticoduodénaux/interaortocaves

Stadification AJCC du carcinome de la vésicule biliaire (2002)

Stade	Système TNM		
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1–3	N1	M0
III	T4	N0–1	M0
IV	T1–4	N0–2	M1

Stadification des tumeurs périhilaires (de Klatskin) selon Bismuth

Stade	Caractérisation
I	Tumeur périhilaire n'atteignant pas la bifurcation du canal hépatique
II	Tumeur périhilaire atteignant la bifurcation du canal hépatique
IIIa	Tumeur périhilaire s'étendant dans le canal intrahépatique secondaire droit
IIIb	Tumeur périhilaire s'étendant dans le canal intrahépatique secondaire gauche
IV	Atteinte des canaux intrahépatiques secondaires des deux côtés

Pour la stadification des cholangiocarcinomes intrahépatiques, ▶ Chap. 8.3.7

Sy. : ***Symptôme principal***
- Ictère.

Symptômes tardifs
- Hépatomégalie : douleur abdominale.
- Nausée, vomissements, perte de poids.
- Obstruction distale du canal cystique : vésicule biliaire palpable (signe de Courvoisier-Terrier).

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux incluant les facteurs de risque.
- Examen physique comprenant la palpation de l'abdomen supérieur.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine comprenant hémogramme et paramètres des fonctions hépatique et rénale.
- Marqueurs tumoraux : CA 19-9, ACE, CA 125.

Imagerie

- Échographie, endoéchographie.
- En cas d'ictère : cholangiographie rétrograde endoscopique (CRE) avec insertion de stent.
- Cholangiographie percutanée transhépatique (CPT) avec drainage si la CRE est infructueuse ou en cas de localisation centrale des tumeurs.
- IRM ou MRCP (cholangio-pancréatographie par imagerie par résonance magnétique).
- Cholangite sclérosante primitive (CSP) : réalisation d'une TEP.
- Endoscopie de l'estomac, du duodénum ou du côlon en cas de suspicion d'invasion.
- Laparoscopie avant de procéder à une résection chirurgicale.

Histologie

- Biopsie en association avec CRE.
- Dans certains cas, découverte fortuite pendant la cholécystectomie → diagnostic basé sur spécimen prélevé chirurgicalement.

Dd. :

- Lésion intrahépatique d'origine différente.
- Cholécystite, cholangite, cholédocholithiase.

Co. :

- Obstruction du cholédoque.

Th. :

Concept de traitement

1. Les carcinomes de la vésicule biliaire/les cholangiocarcinomes sont essentiellement traités chirurgicalement (résection complète possible dans approximativement 30–40 % des cas).
2. Dans les cas inopérables, le traitement palliatif peut considérablement améliorer la qualité de vie.
3. Les avantages de la chimiothérapie ou de la radiochimiothérapie combinée sont incertains → utilisation au cours d'essais cliniques.
4. En cas de découverte fortuite (spécimen de cholécystectomie) : souvent stades précoces → diagnostic approfondi (exclusion des métastases), surveillance rapprochée.

Traitement chirurgical

Carcinome de la vésicule biliaire

- Carcinome *in situ*, carcinome muqueux, tumeur T1b : l'ablation de la vésicule biliaire est suffisante ; résection du lit de la vésicule biliaire avec marges de sécurité ≥ 3 cm ; si besoin, hépatectomie segmentaire.
- Tumeur T2 : hépatectomie partielle (segments IVb et V) avec lymphadénectomie le long du ligament hépato-duodénal.
- Tumeur T3 : résection additionelle du cholédoque ; hémihépatectomie parfois nécessaire.

Cholangiocarcinomes intrahépatiques/périhilaires

- Résection d'un ou de plusieurs segments hépatiques ou hémihépatectomie en fonction de la localisation.

Traitement endoscopique interventionnel

- Tumeurs non résécables avec obstruction du cholédoque : implantation de stent endoscopique → le drainage améliore la qualité de vie.
- Méthode expérimentale : thérapie photodynamique.

Chimiothérapie

Traitement palliatif chez les patients arrivés à un stade avancé de la maladie ; si possible, au cours d'essais cliniques. Thérapies :

- 5-FU/leucovorine (▶ Protocole 12.7.1).
- Chimiothérapie combinée avec cisplatine 1 5-FU 1 leucovorine.
- Autres substances efficaces : gemcitabine, oxaliplatine, irinotécan.

« Gemcitabine/Oxaliplatine » ▶ *Protocole 12.9.1*			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Gemcitabine	1000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15
Oxaliplatine	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 15

« Gemcitabine mono » ▶ *Protocole 12.8.1*			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Gemcitabine	1000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15

Prn. : ***Survie à cinq ans : tumeurs résécables***

- Carcinomes de la vésicule biliaire : 2–10 %.
- Tumeurs du cholédoque distal : 30 %.
- Tumeurs de la bifurcation hépatique : 10–20 %.

Su. : Suivi en fonction des symptômes.

Réf. :

1. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J et al. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. Oncologist 2004;9:43–57
2. Brugge WR. Endoscopic techniques to diagnose and manage biliary tumors. J Clin Oncol 2005;23:4561–5
3. De Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF et al. Biliary tract cancers. N Engl J Med 1999;341:1368–78
4. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR et al. Cholangiocarcinoma. Lancet 2005;366:1303–14
5. Patel T. Cholangiocarcinoma. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:33–42
6. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographic distribution and risk factors. Int J Cancer 2006;118:1591–602
7. Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumor. Nature Rev Cancer 2004;4:695–706

Web. :

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/gallbladder Cancer Topics
2. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000291.htm Medline Plus
3. http://www.emedicine.com/med/topic343.htm E-medicine
4. http://www.nccn.org/professionals/physian_gls/PDF/hepatobiliary.pdf NCCN Guideline

8.4 Tumeurs de l'appareil reproducteur féminin

8.4.1 Cancer du sein

D. Behringer, C.F. Waller, M.Trepel

Déf. : Tumeur maligne de la glande mammaire.

CIM-10. : C50.-

Ép. : Incidence annuelle dépendante de l'âge : 5/100 000 femmes à l'âge de 25 ans, 150/100 000 à l'âge de 50 ans et > 200/100 000 à l'âge de 75 ans. Taux de mortalité 30/100 000 femmes/an. Tumeur maligne la plus courante chez la femme (25 % de la totalité des cancers chez la femme). Le risque cumulatif d'une femme développant un cancer du sein est de 12 %, le risque de décéder à la suite d'un cancer du sein est de 4–6 % (États-Unis). Incidence annuelle chez les hommes ≤ 1/100 000.

Pg. :

Facteurs de risque

70–80 % des cas de cancer du sein surviennent chez les patientes ne présentant aucun facteur de risque. Chez les patientes remises d'un cancer du sein, le risque de développer un deuxième cancer du sein est de 1 %/an.

Facteurs de risque	Risque relatif (RR)
Maladie chez un parent de premier degré	2–3[a]
Ménarche précoce, ménopause tardive, femmes nullipares	Augmenté[a]
Première grossesse à > 24 ans	2[b]
Première grossesse à > 30 ans	4[b]
Femmes nullipares	2[a]
Âge > 50 ans	2[a]
Précédent cancer du sein	3[a]

[a] Comparé à la population totale
[b] Comparé aux femmes âgées de 18 ans à leur première grossesse

Hormones (œstrogénothérapie/contraceptifs oraux)

- Si les contraceptifs oraux sont utilisés pendant plus de 10 ans, le risque relatif est multiplié par quatre.
- Les femmes utilisant des contraceptifs oraux pendant plus de 4 ans avant leur première grossesse menée à terme ont un risque relatif de 1,7 de développer un cancer du sein.

Gènes suppresseurs de tumeurs

Les mutations germinales des oncogènes entraînent une augmentation du risque (< 10 % des patientes atteintes du cancer du sein) :

- BRCA1, BRCA2 ;
- p53 (syndrome de Li-Fraumeni).

Autres facteurs de risque

- Abus d'alcool.
- Exposition à des radiations.
- Hyperplasie canalaire lobulaire atypique.
- Pathologies bénignes du sein (augmentation minime du risque, sauf en cas de détection de comportement atypique à l'histologie).

AnaPath. : ***Classification histopathologique***

Type	Pourcentage des cas
Carcinome in situ[a]	15–20
• Type canalaire (CCIS)	14–19
• Type Lobulaire (CLIS)	1
Carcinome invasif	80–85
• Carcinome canalaire invasif	> 70
• Carcinome lobulaire invasif	10
• Carcinome médullaire (associé à un meilleur pronostic quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire)	5
Divers	< 5
• Carcinome mucoïde (associé à un meilleur pronostic quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire)	
• Carcinome squirrheux	
• Carcinome papillaire (associé à un meilleur pronostic quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire)	
• Carcinome inflammatoire (mauvais pronostic)	
• Maladie de Paget	
• Comédocarcinome	
• Carcinome non différencié	
• Carcinome métaplasique (épithélioma spinocellulaire)	

[a] Ne franchissant pas la membrane basale, pas d'infiltration stromale ; augmentation apparente de l'incidence des carcinomes *in situ* de 1 % (il y a 30 ans) à 15–20 % de la totalité des tumeurs en raison du dépistage par mammographie

Récepteurs/marqueurs histochimiques importants
- Récepteurs d'œstrogène et de progestérone.
- Récepteurs HER2/neu.

Localisation de la tumeur primitive
- Mamelon : 14 %.
- Quadrant supérieur externe : 50 %.
- Quadrant supérieur interne : 15 %.
- Quadrant inférieur externe : 12 %.
- Quadrant inférieur interne : 6 %.
- Multicentrique : 3 %.

Propagation métastatique
- Ganglions lymphatiques régionaux (stade N1–N3a).
- Ganglions lymphatiques supraclaviculaires (stade N3c).
- Os.
- Poumon.
- Plèvre.
- Foie.
- SNC.
- Ovaires.
- Peau.

Class. : **Stadification TNM du cancer du sein**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ* :
	Tis (CCIS) : carcinome canalaire *in situ*
	Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
	Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon avec absence de tumeur
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mic	Micro-invasion ≤ 0,1 cm
T1a	Tumeur > 0,1 ≤ 0,5 cm
T1b	Tumeur > 0,5–1 cm
T1c	Tumeur > 1–2 cm
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm
T3	Tumeur > 5 cm
T4	Extension directe à la paroi thoracique ou à la peau (côtes, muscles intercostaux, muscle dentelé antérieur)
T4a	Infiltration de la paroi thoracique
T4b	Œdème (y compris la peau d'orange), ulcération cutanées, nodules cutanés satellites
T4c	Infiltration de la paroi thoracique et de la peau
T4d	Carcinome inflammatoire (infiltration diffuse)
N	***Atteinte clinique des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Ganglion lymphatiques axillaires ipsilatéraux, mobiles
N2	Ganglion (un ou plusieurs) lymphatiques axillaires ipsilatéraux, fixés ou métastases des ganglions lymphatiques mammaires internes, cliniquement apparentes
N2a	Métastases des ganglions lymphatiques axillaires, fixés entre eux ou à d'autres structures
N2b	Métastases uniquement des ganglions[a] lymphatiques mammaires internes, cliniquement apparentes
N3	Métastases des :
N3a	Ganglion(s) lymphatique(s) infraclaviculaire(s)
N3b	Ganglions lymphatiques mammaires internes et axillaires
N3c	Ganglion(s) lymphatique(s) supraclaviculaire(s)
pN	***Anatomopathologie des ganglions lymphatiques (diagnostic histologique)***
pNX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
pN0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
pN1mic	Micro-métastases (> 0,2 mm et ≤ 2 mm)
pN1a	1–3 métastases des ganglions lymphatiques axillaires, y compris au moins un > 2 mm
pN1b	Ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques non cliniquement apparentes[b]

[a] Par examen clinique ou imagerie (sauf lymphoscintigraphie)
[b] Dépistage par biopsie des ganglions sentinelles
[c] Nomenclature optionnelle

Class. : **Stadification TNM du cancer du sein *(suite)***

pN1c	Métastases dans 1–3 ganglions lymphatiques axillaires et ganglions lymphatiques mammaires internes, non cliniquement apparentes[b]
pN2a	4–9 ganglions lymphatiques axillaires, y compris au moins un mesurant > 2 mm
pN2b	Ganglions lymphatiques ipsilatéraux à l'artère mammaire interne, décelables cliniquement en l'absence de métastases des ganglions lymphatiques axillaires
pN3a	Métastases dans ≥ 10 ganglions lymphatiques axillaires (au moins un > 2 mm) ou ganglions lymphatiques infraclaviculaires
pN3b	Métastases des ganglions lymphatiques mammaires internes cliniquement apparentes en présence d'une atteinte des ganglion(s) lymphatique(s) axillaire(s) ou métastases dans > 3 ganglions lymphatiques axillaires et ganglions lymphatiques mammaires internes non décelables cliniquement [b]
pN3c	Métastases des ganglion(s) lymphatique(s) supraclaviculaire(s)
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance
M1(i)[c]	Cellules tumorales épithéliales isolées dans la moelle osseuse

[a] Par examen clinique ou imagerie (sauf lymphoscintigraphie)
[b] Dépistage par biopsie des ganglions sentinelles
[c] Nomenclature optionnelle

Class. : **Stadification AJCC**

Stade	Système TNM		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0–1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0–2	N2	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N1–2	M0
	Tout T	N3	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Sy. :

Symptômes principaux

- Masse dure, non douloureuse dans le sein ou le creux axillaire (dans 70 % des cas).
- Écoulement séreux ou sanguin du mamelon.
- Eczéma du mamelon.

Tumeurs localement avancées

- Protrusion ou inversion du mamelon.
- Ulcération cutanée.

Dg. : Dans plus de 80 % des cas, le cancer du sein est diagnostiqué par la palpation d'une masse suspecte (importance de l'auto-examen). Le nombre de diagnostics du cancer du sein chez les patientes asymptomatiques grâce au dépistage par mammographie augmente (les études montrent que l'utilisation de la mammographie dans le dépistage du cancer engendre une diminution des taux de mortalité). L'écoulement du mamelon est souvent provoqué par des lésions bénignes. Cependant, tout écoulement doit être suivi. Un écoulement sanguin est symptomatologique d'une lésion maligne dans approximativement 10–20 % des cas.

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux y compris antécédents familiaux, facteurs de risque.
- Examen des deux seins (inspection, palpation).
- Examen des ganglions lymphatiques, en particulier les ganglions axillaires, parasternaux et supra-claviculaires.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine avec hémogramme, bilan des fonctions hépatique et rénale, phosphatases alcalines.
- Marqueurs tumoraux : ACE, CA 15-3, appropriés pour le suivi de la maladie (non fiable pour le dépistage).
  NOTE : CA 15-3 n'est pas spécifique du cancer du sein, 20–50 % des patientes atteintes de maladie du sein bénigne montrent une augmentation des taux CA 15-3.

Histologie

- Biopsie du sein minimalement invasive (biopsie à l'emporte-pièce à grande vitesse, biopsie stéréotaxique assistée par le vide) pour un diagnostic préopératoire.
- Plus fiable : excision (si applicable : marquage sous anesthésie locale) avec examen extemporané et recueil de matériel supplémentaire pour un diagnostic plus approfondi.

Imagerie

- Échographie du sein.
- Mammographie bilatérale (préopératoire) pour le dépistage de tumeurs synchrones.
- IRM (en particulier si le sein est mammographiquement dense, après une chirurgie conservatrice du sein et implants en silicone).
- Radiographie pulmonaire, scintigraphie osseuse.

Facteurs pronostiques

Le diagnostic est basé sur l'analyse de divers paramètres pronostiques qui sont d'une importance capitale pour la planification du traitement approprié :

- *Taille de la tumeur, histologie, degré de différenciation et stade de la tumeur.*
- *Ganglions lymphatiques :.*
  - Nombre de ganglions lymphatiques axillaires atteints (la classification anatomopathologique nécessite l'excision de $>$ 10 ganglions lymphatiques ; peut ne pas être indispensable s'il n'y a pas d'atteinte des ganglions sentinelles).
  - Localisation des ganglions lymphatiques atteints (niveau I, II, ou III).
  - Evaluation histologique de l'infiltration des vaisseaux lymphatiques ou sanguins, de la fixation aux structures voisines, de la pénétration de la capsule du ganglion lymphatique.
- *Récepteurs :* expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (les examens du statut immunohistochimique et biochimique des récepteurs sont également pertinents).
- Surexpression du taux de HER2/neu (score 0–3).

Autres indices pronostiques

La pertinence pronostique des paramètres suivants est discutable :

- Dépistage de cellules tumorales épithéliales dans la moelle osseuse [M1(i)].
- Marqueurs de prolifération : Ki-67, thymidine kinase (des taux d'expression élevés sont associés à un mauvais pronostic).
- Ploïdie (une euploïdie est associée à un meilleur pronostic).

- Taux d'expression de p53, cathepsine D.
- Facteurs protéolytiques associés à la tumeur : activateur de plasminogène de type urokinase (uPA), activateur de plasminogène de type 1 (PAI-1).
- Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (absence de réponse = mauvais pronostic).

Dd. : ***Diagnostic différentiel des lésions mammaires***

- Cancer du sein
- Lymphome
- Mastopathie
- Tumeurs bénignes (fibroadénome, fibrome, lipome, etc.)
- Abcès, mastite
- Kyste

Carcinome *in situ* (CIS)

Concept de traitement

1. Objectif du traitement : curatif.
2. Stratégie de traitement en fonction du type histologique du CIS.
3. L'examen extemporané seul n'est pas suffisant pour l'évaluation du carcinome non invasif.
4. La classification des carcinomes *in situ*, en fonction des critères histopathologiques actuels, ne décrit pas de manière détaillée le comportement biologique de la tumeur. En se basant sur des critères additionnels (par ex., classification nucléaire, nécrose, polarité cellulaire, l'histo-architecture) un indice pronostique (Van Nuys Prognostic Index, VNPI) a été défini pour la stratification du traitement au cours des essais cliniques.

Carcinome canalaire *in situ* (CCIS)

- Ablation macroscopique totale de la tumeur ± radiothérapie ou mastectomie ; la dissection axillaire n'est pas systématiquement recommandée vu le faible risque d'atteinte axillaire (0,5 %).
- En cas de CCIS étendu, la biopsie des ganglions sentinelles est recommandée.
- Le tamoxifène s'est avéré efficace dans le traitement adjuvant du CCIS à récepteurs positifs.

Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS)

- Diagnostic souvent fortuit, au moment de la préménopause, bilatéral.
- Excision locale.
- Risque accru (25 %) de tumeur invasive ipsilatérale ou controlatérale, principalement canalaire ; ne dépend pas de l'étendue initiale de la maladie.
- Surveillance rigoureuse semblable à celle réservée aux patients à risques élevés.
- Autre méthode : mastectomie subcutanée bilatérale (en raison d'une croissance multicentrique) ± dissection axillaire profonde. L'avantage de la radiothérapie n'a pas été établi.

Cancer invasif, situation adjuvante (Stades I–III)

Concept de traitement

1. Visée thérapeutique : curative, justifiant les stratégies de traitement intensif combinées.
2. Le choix du traitement est basé sur la classification du risque en fonction de la taille de la tumeur, de l'atteinte des ganglions lymphatiques axillaires, du degré de différenciation

de la tumeur, de l'expression des récepteurs d'hormones et de HER2/neu et de l'âge de la patiente.
3. Les essais cliniques représentent des opportunités idéales pour l'administration d'un traitement optimum.
4. Le traitement est toujours interdisciplinaire, comprenant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et l'hormonothérapie. Les instructions générales pour le traitement adjuvant sont redéfinies à intervalles réguliers, lors des conférences de consensus international (par ex., recommandations de St. Gallen, 2007).

Chirurgie

Le traitement local standard est soit l'ablation totale de la tumeur par chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie, soit une mastectomie.

Contre-indications de la chirurgie conservatrice

- Ablation incomplète de la tumeur (malgré une résection secondaire).
- Carcinome *in situ* intracanalaire et autour de la tumeur (composante intracanalaire étendue $>$ 25 % du tissu tumoral).
- Carcinome multifocal ou multicentrique, lymphangiose cutanée.

Dissection des ganglions lymphatiques axillaires

- Dissection obligatoire aux stades I et II (ablation de $>$ 10 ganglions lymphatiques) pour faciliter l'évaluation du pronostic, la planification du traitement et la diminution du taux de rechutes locales.
- L'ablation du premier ganglion lymphatique drainant la tumeur (« ganglion sentinelle ») est une procédure standard dans certaines situations (pas de ganglion décelable cliniquement et chirurgien expérimenté).

Groupes de risque pour les patientes atteintes de cancer du sein aux stades I–III (Recommandations de traitement, St. Gallen, 2007)

Groupe de risque	Hormono-sensibles	Hormono-résistants
Risque faible	RE et/ou RP positif et N0 et pT1 et G1 et âge $\geq$ 35 ans et L0, V0 et HER2/neu négatif	Non applicable
Risque intermédiaire	RE et/ou RP positif et N0 et L0, V0 et HER2/neu négatif et pT $>$ 1 ou G2–3 *ou* âge $<$ 35 ans *ou* N+(1–3GL)	RE et RP négatifs
Risque élevé	N+ ($>$ 3 GL) *ou* N+(1–3 GL) et L1 *ou* V1 *ou* HER2/neu positif	RE et RP négatifs

RE récepteur des œstrogènes, *RP* récepteur de la progestérone, *GL* ganglions lymphatiques, *N0/N+* ganglions lymphatiques sains/atteinte des ganglions lymphatiques, *L0/L1* pas d'/infiltration des vaisseaux lymphatiques, *V0/V1* pas d'/infiltration veineuse, *G1–3* degrés de différenciation 1–3

Thérapie systémique adjuvante pour les patientes atteintes de cancer du sein opérable (Recommandations de traitement, St Gallen, 2007)

Catégorie de risques	Hormonosensibilité	Hormonosensibilité incertaine	Pas d'hormonosensibilité
• Risque faible	HT	HT	n.a.[a]
• Risque intermédiaire	HT seule ou CT→HT (CT + HT)[b] *si Her2+* : Trastuzumab additionnel	CT→HT (CT + HT)[b] *si Her2+* : Trastuzumab additionnel	CT *si Her2+* : Trastuzumab additionnel
• Risque élevé	CT→HT (CT + HT)[b] *si Her2+* : Trastuzumab additionnel	CT→HT (CT + HT)[b] *si Her2+* : Trastuzumab additionnel	CT *si Her2+* : Trastuzumab additionnel

HT hormonothérapie, *CT* chimiothérapie

[a] Si RE/RP négatif, classer comme risque intermédiaire ou élevé

[b] En ce qui concerne le tamoxifène, l'hormonothérapie séquentielle est nettement préférable. En ce qui concerne les inhibiteurs de l'aromatase ou pour les analogues de la GnRH, il n'existe aucune donnée dans les études randomisées comparant l'administration séquentielle à l'administration simultanée

Chimiothérapie adjuvante

- La chimiothérapie adjuvante prolonge la survie sans rechute ainsi que la survie globale.
- Les protocoles de triple combinaison contenant une anthracycline (par ex., 6 cycles de FEC) constituent des chimiothérapies standard et confèrent une amélioration de la survie par opposition au schéma CMF classique, en particulier dans les cancers du sein HER2/neu positifs. Le CMF, qui a moins d'effets secondaires, doit uniquement être utilisé chez les patientes classées à faible risque ou présentant une contre-indication aux anthracyclines.
- L'utilisation additionnelle de taxanes dans la thérapie adjuvante améliore à la fois la survie sans maladie et la survie globale, en particulier pour les groupes présentant une atteinte de ganglions et/ou récepteurs hormonaux négatifs. L'administration additionnelle de trastuzumab chez les patientes ayant une surexpression de HER2/neu (score 3 ou FISH positif) prolonge la survie sans maladie et la survie globale. Le trastuzumab est administré de façon séquentielle avec un traitement à base d'anthracycline et/ou parallèle à un traitement par taxanes, suivi de trastuzumab en monothérapie pendant 1 an.

Radiothérapie postopératoire

- Systématiquement en supplément de la chirurgie conservatrice ; dose focale 45–50 Gy.
- Après mastectomie, la radiothérapie est recommandée dans les cas d'ablation subtotale de tumeur ou en cas d'atteinte de $\geq$ 3 ganglions lymphatiques.
- Également à prendre en compte en cas d'autres facteurs pronostiques non favorables (âge $<$ 35 ans, métastases au fascia pectoral, à 1–3 ganglions lymphatiques, degré de différenciation G3, absence de récepteurs hormonaux, multicentricité, infiltration vasculaire péritumorale).
- Il est recommandé que la radiothérapie débute une fois la chimiothérapie achevée.

Hormonothérapie (▶ Chap. 3.3)

- Le traitement adjuvant standard (constellation à faible risque) est le tamoxifène 20 mg/jour pendant 5 ans ou, chez les femmes postménopausées, le tamoxifène pendant 2 à 3 ans suivi par des inhibiteurs de l'aromatase ou la prescription d'emblée d'inhibiteurs de l'aromatase.
- Chez les patientes postménopausées, l'hormonothérapie adjuvante prolongée avec inhibiteurs de l'aromatase (tamoxifène pendant 5 ans + $\geq$ 2 ans de létrozole) ou le changement précoce

pour les inhibiteurs de l'aromatase (exémestane après 2 à 3 ans de tamoxifène) est supérieure à la thérapie par le tamoxifène seul.
- L'administration en première ligne d'inhibiteurs de l'aromatase est recommandée dans les situations à risque élevé, en particulier dans les cas de surexpression de HER2/neu, RP négatif ou de contre-indications au tamoxifène.
- L'hormonothérapie est initiée après la réalisation de la chimiothérapie.
- La suppression de la fonction ovarienne (analogues de la GnRH pendant 2 ans) est réalisée chez les patientes en période de pré-ménopause atteintes de tumeur hormonosensible.

Situations particulières

Cancer du sein inflammatoire

En général, mauvais pronostic → approche multimodale agressive :
- Chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline et de taxane.
- Mastectomie et dissection des ganglions axillaires.
- Radiothérapie de la paroi thoracique et du creux axillaire.
- Hormonothérapie adjuvante.

Thérapie néoadjuvante

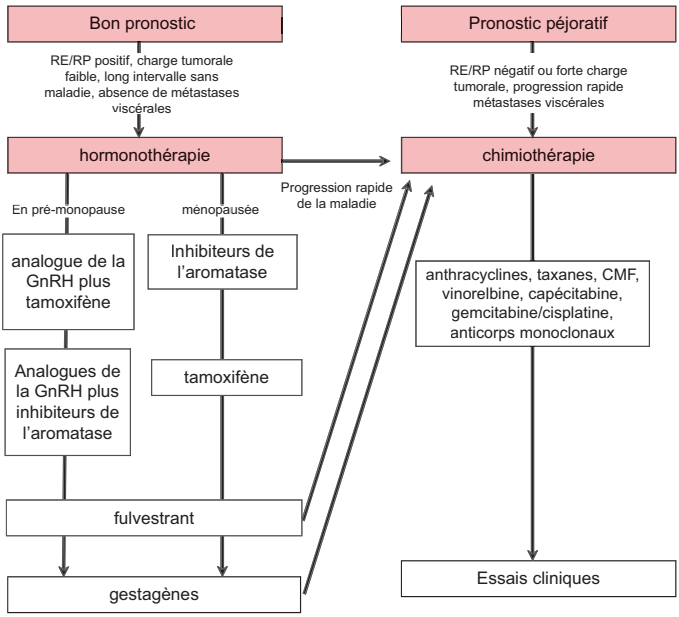
La chimiothérapie néoadjuvante doit être considérée en cas de pathologie localement avancée et inopérable ainsi que dans le cas du cancer du sein inflammatoire. De plus, la chimiothérapie systémique primaire représente une alternative pour les patientes devant subir une mastectomie et souhaitant une chirurgie conservatrice. De plus, la sensibilité à la chimiothérapie peut être évaluée par la réponse tumorale et sert d'indicateur pronostique.

Concept de traitement du cancer du sein avancé (stade IV)

Concept du traitement

1. Visée thérapeutique : palliative.
2. Le cancer du sein métastatique est une maladie systémique. Le traitement est donc essentiellement systémique dans la plupart des cas.
3. Le facteur individuel le plus important déterminant l'approche thérapeutique est la dynamique de la maladie. Les autres facteurs sont : l'état clinique du patient, les comorbidités, l'âge, la localisation des métastases et les options de traitement local.

Stratégie de traitement pour le cancer du sein avancé



RE récepteur des œstrogènes, *RP* récepteur de la progestérone, *CMF* cyclophosphamide + méthotrexate + 5-fluoro-uracile

Hormonothérapie

L'hormonothérapie est moins toxique que la chimiothérapie et elle est donc généralement utilisée comme traitement de première ligne chez les patientes avec des critères pronostiques favorables :

- Récepteurs des œstrogènes et/ou de la progestérone positifs (pas d'hormonothérapie chez les patientes à récepteurs négatifs).
- Long intervalle sans maladie (> 2 ans).
- Masse tumorale faible, métastases limitées aux tissus osseux et mous.
- Situation de pré-ménopause tardive ou de postménopause tardive (les femmes plus jeunes ou péri-ménopausées répondent mal à l'hormonothérapie).
- Précédente réponse à l'hormonothérapie.

Approximativement 30 à 60 % des patientes répondent positivement à l'hormonothérapie en 8 semaines. La première rémission dure généralement 9 à 18 mois ; les rémissions ultérieures ont tendance à être plus courtes. Dans environ 20 % des cas, le statut de récepteur hormonal change au cours de la maladie. Les femmes ayant préalablement bénéficié d'une hormonothérapie répondent souvent positivement à une deuxième hormonothérapie, après progression de la maladie (taux de réponses objectif à l'hormonothérapie de seconde ligne chez les femmes ayant un statut de récepteur positif : 10–30 %).

Patiente en période de pré-ménopause (au moment du traitement)

L'hormonothérapie ablative : le traitement à base d'analogues de la GnRH est préférable à la castration ovarienne chirurgicale. L'hormonothérapie ablative associée au tamoxifène ou aux inhibiteurs de l'aromatase semble comporter des avantages.

Patiente ménopausée (au moment du traitement)

Les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération sont plus efficaces que le tamoxifène et représentent donc le traitement de choix de première ligne chez les patientes atteintes de cancer du sein ayant un statut de récepteur positif.

Chez les patientes avec cancer du sein récidivant et ayant reçu des inhibiteurs de l'aromatase en traitement adjuvant, le tamoxifène représente un traitement alternatif avantageux.

Possible séquence d'hormonothérapie chez la femme en période de pré-ménopause : 1 → 1+2 → 1+3 → 1+4
Possible séquence d'hormonothérapie chez la femme ménopausée : 3 → *2a* → *2b* → *4*

Traitement	Composé	Dose
1. Analogues de la GnRH	Goséréline	3,6 mg s.c. une fois par mois
2. Anti-œstrogènes	Tamoxifène	20 mg p.o. quotidien
	Fulvestrant[b]	250 mg i.m. une fois par mois
3. Inhibiteurs de l'aromatase	Anastrozole[c]	1 mg p.o. quotidien
	Exémestane[d]	25 mg p.o. quotidien
	Létrozole[c]	2,5 mg p.o. quotidien
	Formestane[d]	250 mg i.m. toutes les 2 semaines
4. Gestagènes	Acétate de médroxyprogestérone	300–500 mg p.o. quotidien
	Acétate de mégestrol	160 mg p.o. quotidien

[a] En cas d'activité œstrogénique intrinsèque, les effets secondaires comprennent nausées, risque de thrombose ↑, risque de cancer de l'endomètre ↑ (doublé), bouffées de chaleur sévères (pouvant être traitées par clonidine)
[b] Si pas d'activité œstrogénique intrinsèque, convient aux femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs ; aussi efficace que l'anastrozole
[c] Inactivation réversible de l'aromatase (inhibiteur non stéroïdien), pas obligatoirement de résistance croisée au formestane
[d] Inactivation irréversible de l'aromatase (inhibiteur stéroïdien), pas obligatoirement de résistance croisée au létrozole

Chimiothérapie

Choix du protocole

- L'intensité de la chimiothérapie requise dépend de la dynamique de la maladie, caractérisée par des paramètres tels que la taille de la tumeur, le degré de détérioration de la fonction de l'organe, une perte de poids ou l'état général du patient (indice de Karnofsky de l'état général).
- On peut s'attendre à une réponse au traitement après 1 à 3 mois. Le taux de réponse (RC et RP) au traitement de première ligne est de 50–80 %. Si plus de 12 mois séparent la fin de la thérapie et la rechute ou la progression, le taux de réponse de la chimiothérapie pour les sujets prétraités est semblable à celui des patientes n'ayant pas bénéficié de la chimiothérapie. Avec des intervalles plus courts, des taux de réponses plus faibles sont attendus.
- Chez les patientes présentant une réponse adéquate, la chimiothérapie conventionnelle doit être maintenue sur une période de 6 à 12 mois. La durée maximale du traitement dépend de l'évolution clinique et est le plus souvent limitée par l'inefficacité du traitement. La chimiothérapie combinée est généralement associée à des taux de toxicité et de réponses plus élevés par opposition à la monothérapie séquentielle.
- Si deux chimiothérapies distinctes ne parviennent pas à obtenir une réponse satisfaisante, il est peu probable qu'une troisième chimiothérapie produira un résultat suffisamment positif qui justifierait les effets secondaires.
- Il n'existe aucun consensus officiel concernant l'ordre de l'administration des chimiothérapies dans le cancer du sein avancé. Nous préférons la séquence suivante (avec de fréquentes exceptions en fonction du traitement préalable et des limites mentionnées plus haut) : schéma thérapeutique à base d'anthracycline → schéma thérapeutique à base de taxane → CMF → gemcitabine et cis- ou carboplatine → capécitabine → vinorelbine.

Thérapies ciblées (▶ Chaps. 3.5, 3.6)

Diverses approches ciblées sont efficaces dans le cancer du sein avancé :

- Trastuzumab : anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la zone extracellulaire du récepteur EGF de type 2 (« récepteur du facteur de croissance épidermique de type 2 », HER2/neu) qui est surexprimé dans 20 à 30 % de la totalité des cancers du sein. Il est efficace en monothérapie dans les tumeurs avec une forte expression de HER2/neu (score 3 ou FISH positif) et il améliore l'efficacité de la chimiothérapie de manière considérable. En raison d'une cardiotoxicité potentielle, l'association avec des anthracyclines (régulières, non liposomiques) doit être évitée.
- Bévacizumab : anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de croissance endothéliale vasculaire. Inhibition de l'angiogenèse tumorale et normalisation de la vasculature tumorale. Le bévacizumab a peu d'effets en monothérapie dans le cancer du sein avancé mais double le taux de réponses de la chimiothérapie à base de capécitabine et de taxane.
- D'autres inhibiteurs de la croissance et d'autres inhibiteurs de l'angiogenèse sont actuellement à l'étude au cours d'essais cliniques.

Protocoles de chimiothérapie : cancer du sein

« CMF » ▶ Protocole 12.10.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Cyclophosphamide	100 mg/m²/jour	p.o.	Jours 1–14
Si intolérance par voie orale	600 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, 8
Méthotrexate	40 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, 8
5-Fluoro-uracile	600 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, 8

« FAC » (FEC[1]) ▶ Protocole 12.10.2			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
5-Fluoro-uracile	500 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Doxorubicine (épirubicin[1])	50 (50–100) mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cyclophosphamide	500 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

[1] Dans le dispositif adjuvant, une dose d'épirubicine de 100 mg/m² est plus efficace qu'une dose de 50 mg/m²

« AC » (« EC ») ▶ Protocole 12.10.3			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Doxorubicine (épirubicine)	60 (90) mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cyclophosphamide	600 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Epirubicine en mono » ▶ Protocole 12.10.5			*Répéter toutes les semaines*
Epirubicine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Paclitaxel/Trastuzumab » ▶ Protocole 12.10.9			*Répéter toutes les semaines*
Paclitaxel	100 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1 pendant 3 h
Trastuzumab	2–4 mg/kg/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15

« Vinorelbine » ▶ Protocole 12.10.7			*Répéter toutes les semaines*
Vinorelbine	30 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Docétaxel » ▶ Protocole 12.10.4			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Docétaxel	100 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1 pendant 90 min

*« **EP** » ▶ Protocole 12.10.6*			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Paclitaxel	175 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, pendant 3 h
Épirubicine	60 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Doxorubicine liposomique » ▶ Protocole 12.10.8			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Doxorubicine liposomique	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, perfusion pendant 1 h

« EC + Paclitaxel » ▶ Protocole 12.10.10			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Épirubicine	90 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, injection en bolus pendant 15 min
Cyclophosphamide	600 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, perfusion pendant 1 h
Paclitaxel	175 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, perfusion pendant 3 h

Situations particulières

Métastases dans le SNC

La radiothérapie constitue le traitement de première ligne avec des taux de réponses élevés et souvent un effet durable. Dans le cas de métastase unique, une intervention neurochirurgicale ou une radiothérapie stéréotaxique doit être envisagée.

Épanchements pleuraux (▶ Chap. 4.8.1)

Les épanchements pleuraux ne sont pas toujours la conséquence d'une progression de la maladie systémique. Traitement local ▶ Chaps. 4.8.1 et 10.1.

Métastases osseuses (▶ Chap. 8.12.5)

- Atteinte osseuse symptomatique localisée ou risque de fracture : radiothérapie.
- Métastases multiples, en particulier associées à des douleurs osseuses → chimiothérapie ; si le contrôle de la douleur est insuffisant, l'association avec une radiothérapie est possible.
- *Bisphosphonates :* diminution de la douleur (mode d'action obscur) et du risque de fracture ; effet antitumoral possible ; par ex., zolédronate 4 mg toutes les 4 semaines, pamidronate 60–90 mg i.v. pendant 2 à 3 h toutes les 3–4 semaines ou clodronate p.o. (▶ Chap. 4.7).

Cancer du sein masculin

Rare (< 1 % de la totalité des cas de cancers du sein). Les stratégies de traitement sont basées sur celles du cancer du sein féminin. Comme les tumeurs du sein chez l'homme expriment des récepteurs d'œstrogènes (dans > 80 %) et des récepteurs de la progestérone (dans > 70 %), le traitement hormonal est particulièrement important. Ceci implique généralement un traitement à base d'inhibiteurs de l'aromatase ou de tamoxifène. Les hommes semblent avoir une tolérance plus faible au tamoxifène par rapport aux femmes.

Prn. : ***Survie à cinq ans basée sur la stadification de l'AJCC***

- Stade I : 85 %.
- Stade II : 66 %.
- Stade III : 41 %.
- Stade IV : 10 %.

La stratégie du traitement des patients atteints de cancer du sein présentant des anomalies génétiques connues (mutations BRCA1 et BRCA2) est semblable à celle des cas sporadiques. Il est prouvé que le pronostic est le même pour les deux groupes.

Px. :

Dépistage

- Auto-examen mensuel (cependant, il n'a pas été prouvé que l'auto-examen réduise la mortalité liée au cancer du sein).
- Mammographie de base annuelle à partir de 40 ans (groupes à haut risque : à partir de 25 ans) jusqu'à 49 ans. Par la suite, une mammographie biannuelle.
- Patients à risques élevés (patients dont les parents de premier degré sont atteints de la maladie) : mammographie annuelle.

Prévention primaire

La mastectomie prophylactique bilatérale et/ou la castration ovarienne représente une option pour les patientes à risque élevé, pouvant réduire de manière efficace le risque de cancer du sein ; elle doit être discutée à l'occasion d'une consultation de conseil génétique. Des études prospectives actuelles examinent les effets protecteurs du tamoxifène et des rétinoïdes (par ex., fenrétinide).

Su. :

Un suivi fréquent axé sur la localisation primitive de la maladie et le sein controlatéral est obligatoire puisque la rechute locale et les tumeurs secondaires dans le sein controlatéral peuvent être traitées en intention curative si elles sont découvertes à temps.

- Mammographie bilatérale annuelle (la première année, un suivi tous les 3 à 6 mois est recommandé).
- Auto-examen régulier et suivi clinique par un médecin traitant.
- Les examens de laboratoire et toute autre procédure diagnostique ayant pour objectif de détecter ou d'exclure une propagation systémique de la tumeur sont indiqués uniquement chez les patientes présentant des symptômes cliniques.

En cas de visée palliative, le traitement et le suivi sont basés sur les symptômes cliniques.

Réf. :

1. Beslija S, Bonneterre J, Burstein H et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2007;18:215–25
2. Cinierie S, Orlando L, Fedele P et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new prospectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 6):vi63–5
3. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 2):ii5–8
4. ESMO Guidelines Working Group. Recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl. 2):ii9–11
5. GoldhirschA, Wood WC, GelberRD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the pimary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol 2007; 18:1133–44
6. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol 2007;18:1927–34
7. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ et al. ASCO 2006 update of the breast follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. J Clin Oncol 2007;24:5091–7
8. Perry N, Broeders M, De Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Ann Oncol 2008;19:614–22
9. Von Minckwitz G. Evidence-based treatment of metastatic breast cancer – 2006 recommendations by the AGO Breast Commission. Eur J Cancer 2006;42:2897–908

Web. :

1.	http://www.cancer.gov/cancerinfo/types/breast	NCI Cancer Topics
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/breastcancer.html	MedlinePlus
3.	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf	NCCN Guideline
4.	http://www.emedicine.com/med/topic2808.htm	E-medicine

8.4.2 Tumeurs ovariennes malignes

I.B. Runnebaum, R.Wäsch, C.F. Waller

Déf. : Néoplasie maligne des ovaires ; environ 65–70 % de la totalité des tumeurs ovariennes sont des carcinomes, c'est-à-dire, d'origine épithéliale ; les autres néoplasies ovariennes comprennent les tumeurs germinales malignes, les tumeurs stromales et les tumeurs à la limite de la malignité (▶ Chaps. 8.4.3–8.4.5).

CIM-10. : C56.-

Ép. : Incidence : 15/100 000/an ; différences régionales : plus forte incidence dans les pays industrialisés ; survenant à partir de 40 ans, pic d'incidence : 60 ans.

Pg. :

Facteurs de risque

- Les facteurs associés à une ovulation *prolongée et continue* provoquent une augmentation du risque : ménarche précoce, ménopause tardive, nulliparité.
- Les facteurs supprimant l'ovulation *réduisent* le risque : naissance, allaitement, contraception orale. L'œstrogénothérapie de remplacement chez les femmes postménopausées semble n'avoir aucune influence.
- *Antécédents familiaux :* antécédents de cancer ovarien chez les parents de premier degré (risque relatif : 2,0).
- *Facteurs génétiques :* syndrome de prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire (BRCA1, BRCA2), syndrome de Lynch II (cancer colorectal héréditaire sans polypose, syndrome HNPCC), syndrome de Li-Fraumeni (p53), chacun ayant un mode de transmission autosomique dominant.
- *Différences régionales :* augmentation du risque dans les pays industrialisés.
- *Rayonnement ionisant.*

Génétique moléculaire

- *Expression des oncogènes :* altérations des oncogènes HER2/neu, c-myc, ras chez un maximum de 25 % des patients.
- *Perte/altération des gènes suppresseurs de tumeurs :* p53, BRCA1, BRCA2, PTEN, BRCA2, mésappariement de l'ADN dans les gènes réparateurs MLH1 et MSH2.

AnaPath. :

Histologie (OMS 2002)

Type	Fréquence (%)
Tumeurs épithéliales malignes	60–65
• Séreuse	40
• Mucoïde	20
• Endométrioïde	4
• Épithélioma wolffien (cellules claires)	2
• Tumeur de Brenner	Rare
• Types mixtes	Rare
• Indifférenciée, inclassée	4
Tumeurs stromales	5–10
• Tumeur des cellules de la granulosa (▶ Chap. 8.4.4)	5
• Tumeur des cellules de Sertoli/Leydig (▶ Chap. 8.4.5)	2
• Thécome	Rare
• Androblastome	Rare
• Inclassée	Rare

Type	Fréquence (%)
Tumeurs germinales (▶ Chap. 8.4.3)	10–15
• Dysgerminome	1
• Tératome	3
• Tumeurs du sinus endodermique (« tumeurs de la vésicule ombilicale »)	1
• Carcinome embryonnaire, choriocarcinome, polyembryome	Rare
• Tumeurs germinales mixtes	Rare
Tumeurs à la limite de la malignité	5–7
• « Tumeurs de faible potentiel malin », non invasives	
Autres	8–12
• Tumeur à cellules lipidiques	
• Gonadoblastome	
• Tumeur mésenchymateuse (sarcome, fibrome, etc.)	
• Lymphome	
• Métastases	

« Tumeurs à la limite de la malignité »

- Tumeurs non invasives avec augmentation de la prolifération, de l'index mitotique et atypie cellulaire/nucléaire ; dans certains cas, caractère multifocal primitif.
- Facteur pronostique principal : dissémination tumorale intrapéritonéale.
- Traitement chirurgical avec pronostic positif : survie à 5 ans au stade I, 99 %, aux stades II–III, 77 %, taux de rechute : 7–10 %.

Schéma de propagation

- Propagation locale : intrapéritonéale.
- Carcinose péritonéale : propagation intrapéritonéale après rupture de la capsule ovarienne.
- Métastases lymphatiques : ganglions lymphatiques para-aortiques ; dans de rares cas, invasion rétrograde des ganglions lymphatiques inguinaux/fémoraux.
- Métastases hématogènes hépatiques, pulmonaires, au SNC. Dans certains cas, atteinte osseuse.

Class. : **Stadification TNM du cancer ovarien (2002)**

T	*Tumeur primitive*
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
T1	Tumeur limitée aux ovaires
	A : limitée à un ovaire, capsule intacte
	B : limitée aux deux ovaires, capsule intacte
	C : rupture d'une capsule, cellules tumorales sur la surface ovarienne
T2	Tumeur étendue au pelvis
	A : invasion de l'utérus et/ou des trompes de Fallope
	B : invasion d'autres organes pelviens
	C : cellules tumorales dans le liquide d'ascite/du lavage péritonéal
T3	Métastases au-delà du pelvis, atteinte péritonéale
	A : détection microscopique

Class. : **Stadification TNM du cancer ovarien (2002) *(suite)***

	B : taille de la tumeur ≤ 2 cm
	C : taille de la tumeur > 2 cm
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance (sauf métastases péritonéales)
G	***Différenciation***
GX	Le grade de différenciation ne peut pas être établi
GB	Tumeur à la limite de la malignité
G1	Bien différenciée
G2	Moyennement différenciée
G3	Peu différenciée
G4	Non différenciée

Stadification FIGO

Stade FIGO	Stade TNM			Fréquence (%)	Survie à cinq ans
	T	N	M		
I	T1	N0	M0	15	80
II	T2	N0	M0	15	60
III	T3	N0	M0	65	30
IV	Tout T	Tout N	M1	5	5

Sy. : Les cancers ovariens ont tendance à être asymptomatiques dans les stades précoces et sont souvent découverts à un stade tardif (à la présentation, 70 % des cas en stade FIGO III et IV). Symptômes caractéristiques de maladie localement et/ou systémiquement avancée :

- Douleur abdominale, sensation de pression.
- Perte de poids, perte d'appétit, performance réduite.
- Ascite, épanchement pleural, dyspnée.
- Saignements génitaux, chez les femmes en période de pré-ménopause : menstruation anormale.
- Subiléus, iléus, augmentation de la fréquence urinaire.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux y compris facteurs de risque (voir plus haut).
- Examen physique et gynécologique obligatoires : examen rectal et vaginal, examen du cul-de-sac de Douglas.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine avec hémogramme, LDH, fonctions hépatique/rénale.
- *Marqueurs tumoraux :* dans les tumeurs épithéliales : CA 125 (sensibilité 50–90 %), dans les tumeurs germinales : β-HCG, AFP ; appropriés pour le monitorage du cours de la maladie, et non pour le diagnostic ou le dépistage (▶ Chap. 2.4).

Histologie

- Examen de l'ascite ou de l'épanchement pleural (sensibilité 50 %). *ATTENTION :* en cas de métastases de la paroi abdominale, la cytoponction de la tumeur ovarienne est *contre-indiquée* due au risque potentiel de propagation de la tumeur et de saignement.
- Laparotomie, laparoscopie : uniquement en cas de suspicion de faible malignité.

Imagerie

- Échographie abdominale et transvaginale.
- Radiographie pulmonaire, pyélogramme intraveineux, TDM/IRM abdominale.
- En préopératoire : cystoscopie, rectoscopie.

Dd. : ***Diagnostic différentiel des lésions ovariennes***

Kystes bénins	Principalement ≤ 5 cm, dépendant du cycle, éventuellement biopsie, échographie
Endométriose	Saignements et douleur cycliques
Grossesse extra-utérine	5–8 semaines après la dernière menstruation, β-HCG ↑, échographie, éventuellement laparoscopie
Inflammation	Annexite, pyosalpinx, abcès tubo-ovarien, diverticulite (protéine CRP ↑, VS ↑, leucocytose, fièvre)
Tumeurs bénignes	Par ex., cystadénome
Tumeurs utérines	Par ex., léiomyome (imagerie)
Tumeurs ovariennes	Par ex., carcinome, tumeur stromale, tumeur germinale
Métastases	Par ex., cancer du sein, cancer gastrique, cancer de l'endomètre, cancer colorectal, cancer de la vessie
Artéfacts	Globe vésical, scybales

Co. :

- *Torsion :* douleur péritonéale grave et généralement unilatérale, péritonisme, choc.
- *Rupture des tumeurs kystiques :* péritonisme passager, température normale, examen pelvien généralement négatif (collapsus tumoral) ; propagation péritonéale résultante ; cas particulier : la rupture des cystomes mucineux bénins peut provoquer l'implantation de cellules productrices de mucus dans la totalité de l'abdomen → « maladie gélatineuse du péritoine », pseudomyxome péritonéal.
- *Hémorragie.*
- *Syndrome de Meigs :* ascite 1 épanchement pleural (unilatéral ou bilatéral).

Syndromes paranéoplasiques (▶ Chap. 8.13)

- Hirsutisme/virilisme dans les cas de tumeurs productrices d'androgènes (androblastomes).
- Saignements anormaux dans les cas de tumeurs productrices d'œstrogènes.
- Syndrome de Cushing.
- Hypercalcémie (« protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne », PTH-rP).
- Troubles neurologiques : polyneuropathie, démence, ataxie cérébelleuse.

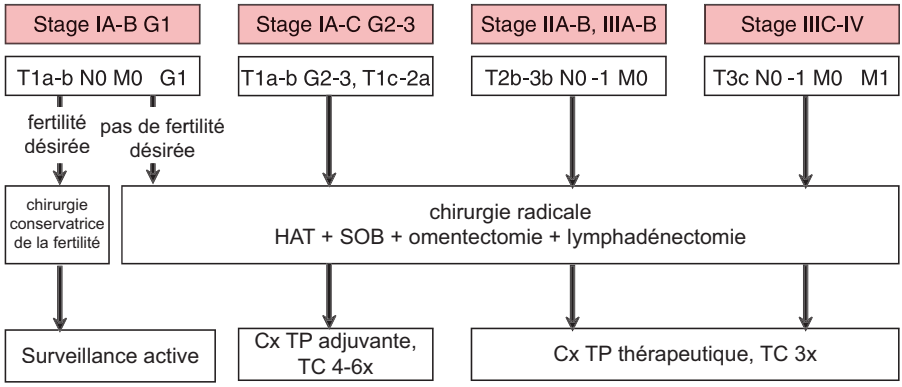
Th. :

Concept de traitement

1. La prise en charge thérapeutique du cancer ovarien est multimodale, avec chirurgie et chimiothérapie, et est réalisée de préférence dans des centres spécialisés.
2. La chirurgie primaire a généralement une visée thérapeutique (résection de la tumeur) et diagnostique (stadification chirurgicale) ; elle doit être effectuée selon des critères de qualité (standards FIGO). Dans les stades précoces de la maladie, la stadification chirurgicale complète confère un avantage de survie. La résection maximale – idéalement complète – de la tumeur est une condition préalable à la réussite du traitement systémique ultérieur.

3. Médicaments les plus efficaces : dérivés de platine (cisplatine, carboplatine) et taxanes (paclitaxel).
4. Traitement d'autres tumeurs ovariennes malignes : voir le chapitre sur les tumeurs germinales (▶ Chap. 8.4.3) et les chapitres sur les tumeurs stromales (▶ Chaps. 8.4.4, 8.4.5).

Traitement des tumeurs ovariennes épithéliales



OP chirurgie, *HAT* hystérectomie abdominale totale, *SOB* salpingo-ovariectomie bilatérale, *Cx* chimiothérapie, *TP* paclitaxel + cisplatine, *TC* paclitaxel + carboplatine

Traitement chirurgical

- *Chirurgie standard : chirurgie radicale/stadification en fonction des standards de FIGO (laparotomie centrofaciale verticale) :* hystérectomie abdominale totale (HAT), salpingo-ovariectomie bilatérale (SOB), appendicectomie, lymphadénectomie pelvienne et para-aortique, omentectomie, biopsies ou résection péritonéale, lavage péritonéal ou prélèvement d'ascite, frottis des dômes diaphragmatiques ; si nécessaire, lymphadénectomie rétropéritonéale, résection des parties atteintes de l'intestin.
- *Stade Ia :* conservation de l'ovaire chez les femmes en période de pré-ménopause désirant des enfants (« chirurgie conservatrice de la fertilité »).
- *Stades III et IV :* si la résection complète de la tumeur n'est pas possible, réduction chirurgicale de toutes les tumeurs afin que le diamètre maximal des implants restants soit < 1 cm ; chirurgie de « révision » : n'entraîne pas une amélioration du pronostic si la chirurgie préalable a été réalisée selon des techniques particulièrement sophistiquées (très minutieuses).
- *Rechute :* chirurgie des récidives uniquement dans les cas de rechutes tardives (intervalle sans rechute après la thérapie primaire > 12 mois) ; il est possible d'obtenir des résultats sans tumeurs résiduelles macroscopiques.

Chimiothérapie : tumeurs épithéliales

Traitement initial (« de première ligne »)

- Les protocoles de thérapies à base de platine et taxanes sont supérieurs à toutes les autres thérapies.
- *Chimiothérapie adjuvante :* maladie de stade précoce avec risque de rechute important : stade IA/B avec tumeur G2/3 ou tumeur à cellules claires, stades IC, IIA ; chimiothérapie avec paclitaxel/carboplatine, 4–6 cycles.
- C*himiothérapie « thérapeutique » :* après réduction chirurgicale de la masse tumorale et stades IIB–IV ; chimiothérapie avec paclitaxel/carboplatine (pour les patientes atteintes de symptômes neurologiques : docétaxel/carboplatine) > 6 cycles.

- *Thérapie intrapéritonéale de première ligne :* pour les stades avancés (III–IV) ; administration intrapéritonéale de cisplatine et paclitaxel (i.p.) associée à du paclitaxel intraveineux (i.v.). Les essais randomisés ont démontré une amélioration de la survie globale : 50 mois (chimiothérapie combinée i.v.) comparés à 66 mois (chimiothérapie combinée i.p. 1 i.v.). *ATTENTION :* taux élevé d'effets secondaires.
- *Essais :* l'efficacité des associations à base de platine ou des thérapies séquentielles avec d'autres composés tels que la gemcitabine, le topotécane et le docétaxel est en cours d'évaluation dans des essais cliniques.

Thérapie de sauvetage : rechute sensible au platine (« de deuxième ligne »)

Les patientes avec des intervalles sans rechute de > 12 mois doivent subir une chirurgie de plus afin d'obtenir une exérèse complète de la tumeur avant la chimiothérapie.

- Répétition du traitement adjuvant, avec la thérapie standard paclitaxel 1 dérivé de platine ou une thérapie combinée à base de platine ou taxane.
- Alternative : monothérapie avec doxorubicine liposomale pégylée.
- La réponse est définie par la rémission complète (RC), la rémission partielle (RP) ou la diminution du marqueur tumoral CA 125 de plus de 50 % de la valeur initiale après 2 cycles de thérapie standard.

Rechute réfractaire au platine (« troisième ligne »)

Rechute secondaire ou réfractaire à la thérapie de sauvetage à base de platine. Les options comprennent une chimiothérapie combinée (d'après les études réalisées) ou une monothérapie avec taxanes, topotécane, étoposide, gemcitabine, vinorelbine, ifosfamide, oxaliplatine. Par exemple :

- Topotécane 1,0–1,5 mg/m^2/jour, les jours 1–5.
- Ifosfamide 1,0–1,2 g/m^2/jour i.v., les jours 1–5, 1 uromitexane 1500 mg/m^2/jour i.v., les jours 1–5 tous les 21 jours.
- Paclitaxel 175 mg/m^2/jour i.v. le jour 1 (toutes les 3 semaines) ou 80–100 mg/m^2/jour i.v. le jour 1 (toutes les semaines).
- Étoposide 50 mg/m^2/jour p.o., les jours 1–21 tous les 29 jours, 3 cycles.
- Tamoxifène 20 mg deux fois par jour p.o., régulièrement.

Chimiothérapie intrapéritonéale

Instillation intrapéritonéale de cytostatiques dans les situations palliatives avec ascite maligne/carcinose péritonéale :

- avantages : forte dose localement avec peu d'effets secondaires systémiques ;
- composés utilisés : 5-FU, cisplatine, étoposide, etc. ;
- association de chimiothérapie intrapéritonéale et intraveineuse pour réduire la toxicité (voir plus haut).

Protocoles de chimiothérapie

« Paclitaxel/Carboplatine » ▶ Protocole 12.11.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Paclitaxel	175 mg/m^2/jour	i.v.	Jour 1, pendant 3 h
Carboplatine	AUC 6	i.v.	Jour 1

« Paclitaxel/Cisplatine »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Paclitaxel	185 mg/m^2/jour	i.v.	Jour 1, pendant 3 h
Cisplatine	75 mg/m^2/day	i.v.	Jour 1

« Paclitaxel hebdomadaire » ▶ Protocole 12.2.3			*Répéter une fois par semaine*
Paclitaxel	80 mg/m^2/jour	i.v.	Jour 1, pendant 3 h

« Cisplatine/Paclitaxel intrapéritonéale »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Paclitaxel	135 mg/m²/jour	c.i.v.	Jour 1, pendant 24 h
Cisplatine	100 mg/m²/jour	i.p.	Jour 2
Paclitaxel	60 mg/m²/jour	i.p.	Jour 8

Traitements expérimentaux

Les études actuelles comprennent de nouveaux médicaments utilisés en chimiothérapie, des traitements moléculaires, (« traitements ciblés ») ainsi que des approches immuno- et génothérapeutiques. Concepts :

- Transfection des cellules tumorales avec p53, BRCA1 (gènes suppresseurs de tumeurs) ou HSV-TK (« gène suicide cytotoxique », thymidine kinase du virus herpès simplex).
- Instillation intrapéritonéale de IL-2.
- Anticorps HER2/neu, anticorps monoclonaux bispécifiques ou anticorps conjugués à des toxines, cytostatiques ou radio-isotopes, anticorps anti-idiotype CA 125.
- Inhibiteurs de tyrosine kinase, inhibiteurs de farnésyl transférase, facteurs anti-angiogéniques.

Prn. :

Facteurs pronostiques

- Stadification de la tumeur, histologie, degré de différenciation.
- Taille de la tumeur résiduelle après chirurgie, profil des marqueurs tumoraux postopératoires.
- Ascite maligne ou présence de cellules tumorales malignes dans le lavage péritonéal.
- Âge, échelle de Karnofsky.
- Indice de prolifération (pourcentage de phases S), ploïdie.

Survie à cinq ans

En fonction des stades FIGO, voir plus haut. Tumeurs germinales (▶ Chap. 8.4.3), tumeurs stromales (▶ Chap. 8.4.4, 8.4.5).

Su. :

Les patientes ayant suivi un traitement à visée curative doivent être surveillées attentivement. Suivi : 3 premières années : tous les 3 mois, 4e année : tous les 6 mois, puis annuel

- *Objectifs :* prise en charge des effets secondaires liés au traitement, diagnostic de rechute, qualité de vie, soins psychosociaux.
- *Méthodes :* antécédents, examen physique et gynécologique, échographie transvaginale ; CA 125, procédures diagnostiques complexes (TDM, IRM) uniquement en cas de suspicion clinique de rechute.
- L'hormonothérapie substitutive (HTS) avec œstrogènes peut conférer une amélioration de la qualité de vie ; l'HTS n'augmente pas le risque de rechute.
- Après chirurgie conservatrice d'organes aux stades précoces de la maladie : examen gynécologique tous les 2 mois.

Px. :

Patientes avec facteurs de risque héréditaire ou génétique :

- Dépistage tous les 6 mois : examen rectal et gynécologique avec échographie transvaginale, CA 125.
- Laparoscopie diagnostique en cas de suspicion de lésions ovariennes.

Approches de prévention primaire : une contraception orale pendant 5 ans réduit le risque de cancer ovarien de 50 %, la ligature des trompes de 67 %, l'hystérectomie de 37 % ; l'annexectomie bilatérale prophylactique (salpingo-ovariectomie) chez les porteuses de mutations BRCA1/2 réduit le risque de cancer ovarien de 96 % et le risque de cancer du sein de 50 %.

Réf. :

1. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T et al. Management of borderline ovarian neoplasms. J Clin Oncol 2007;25:2928–37
2. Cannistra SA. Cancer of the ovary. N Engl J Med 2004;351:2519–29
3. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives. Lancet 2008;317:303–14

4. DuBois A, Quinn M, Thigpen T et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference. Ann Oncol 2005;16(suppl 8):viii7–12
5. ESMO Guideline Working Group. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii12–4
6. Rao G, Crispens M, Rothenberg ML. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: overview and perspective. J Clin Oncol 2007;25:2867–72
7. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med 2004;351:2489–97

Web. :

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/ovarian/ NCI Cancer Topics
2. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ovariancancer.html MedlinePlus
3. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf NCCN Guideline
4. http://www.emedicine.com/med/topic1698.htm E-medicine
5. http://www.cnn.com/HEALTH/library/DS/00293.html CNN Health

8.4.3 Tumeurs germinales malignes chez la femme

I.B. Runnebaum, C.F. Waller

Déf. : Néoplasmes malins des ovaires originaires des cellules primordiales (cellules souches pluripotentes primitives). Les tumeurs germinales sont regroupées sous les termes de dysgerminomes, choriocarcinomes (non liés à la grossesse) et tératomes.

CIM-10. : C56 : dysgerminome
C58 : choriocarcinome
C80 : tératome malin
C36.9 : tératome bénin

Ép. : Approximativement 20–25 % des néoplasmes ovariens sont des tumeurs germinales. Seules 3–5 % des tumeurs germinales chez la femme sont malignes ; moyenne d'âge au diagnostic 16–20 ans. Approximativement 70 % de la totalité des tumeurs ovariennes chez les femmes âgées entre 10 et 30 ans sont des tumeurs germinales.

Pg. : Augmentation du risque chez les femmes avec un chromosome Y positif :
- Syndrome de Klinefelter (caryotype 47XXY ou variantes).
- Les femmes atteintes de dysgénésie gonadique pure (46XY) ou mixte.
- Insensibilité androgénique complète (féminisation testiculaire, 46XY).

AnaPath. : ***Classification histologique des tumeurs germinales malignes chez la femme***

Type	Fréquence (%)
Tumeurs germinales primitives	50–70
• Dysgerminome	30–50
• Tumeur du sinus endodermique	10
• Carcinome embryonnaire	2
• Polyembryonie	Rare
• Choriocarcinome (non lié à la grossesse)	1
• Formes mixtes	6
Tératomes	30–40
• Tératome solide immature	Rare
• Tératome kystique immature	30–35
• Tératome mixte immature (éléments solides/kystiques)	Rare
• Tératome solide mature	Rare
• Tératome kystique mature (kyste dermoïde) avec/sans transformation	Rare
Tumeurs monodermiques	Rare
• Struma ovarii (bénins/malins)	
• Carcinoïde	
Tumeurs germinales – stromales des cordons sexuels	Rare
• Gonadoblastome	
• Tumeurs germinales mixtes – tumeurs stromales des cordons sexuels	

Types de tumeurs

- Le *dysgerminome* est morphologiquement semblable au séminome chez les hommes. Si présence de cellules géantes syncytio-trophoblastiques : β-HCG ↑, PLAP ↑ (phosphatases alcalines placentaires).

- Les *carcinomes embryonnaires* sont histologiquement semblables à ceux des testicules masculins.
- Les *choriocarcinomes* sont originaires des structures trophoblastiques extra-embryonnaires. Ils sont composés de cellules chorioniques et contiennent fréquemment d'autres éléments germinaux. Différence entre les deux groupes : choriocarcinomes liés à la grossesse (tumeurs trophoblastiques, ▶ Chap. 8.4.6) et choriocarcinomes non liés à la grossesse (classés comme tumeurs germinales). Le choriocarcinome est caractérisé par des métastases fréquentes et une propagation précoce.
- Les *tératomes* sont composés de tissus immatures à tissus hautement différenciés survenant dans des sites atypiques. Les tératomes immatures comprennent des éléments ectodermiques, mésodermiques et endodermiques. La classification et le grade de différenciation répertorient le pourcentage d'éléments neuraux, le degré de différenciation et la présence de tissu embryonnaire. Les tératomes matures sont kystiques dans approximativement 95 % des cas, avec tissu mature d'origine ecto-, méso- ou endodermique. Les tumeurs monodermiques sont rares.
- Les *tumeurs germinales mixtes* contiennent des composants d'au moins deux néoplasies germinales ovariennes malignes différentes. Les tumeurs mixtes composées de dysgerminomes et de tumeurs du sinus endodermique sont fréquemment observées. Les tératocarcinomes contiennent des tissus provenant des trois couches germinales ainsi que des éléments de carcinome embryonnaire.

Schéma de propagation

Comparé au cancer ovarien épithélial, plus forte incidence de métastases :

- *Dysgerminome :* dans 10–15 % des cas, atteinte de l'ovaire controlatéral au moment du diagnostic initial.
- *Localement :* infiltration (par ex., polyembryome), propagation dans la cavité péritonéale.
- *Voie lymphatique :* ganglions lymphatiques para-aortiques, ganglions lymphatiques rétropéritonéaux (dysgerminome).
- *Voie hématogène :* placenta, poumon, encéphale, foie, os.

Class. : Stadification en fonction de la classification des tumeurs épithéliales ovariennes malignes (▶ Chap. 8.4.2)

Sy. : À la présentation : souvent stade I, c'est-à-dire, tumeur restreinte à l'ovaire. Les symptômes sont fréquemment dus à une croissance rapide, en particulier lorsqu'il s'agit de carcinome embryonnaire, de dysgerminome et de tumeur du sinus endodermique. Approximativement 15–20 % des dysgerminomes sont diagnostiqués pendant la grossesse ou dans le *post-partum*.

- Abdomen distendu, ascite, douleur abdominale, sensation de plénitude.
- Sécrétion d'œstrogènes/androgènes → puberté précoce (par ex., carcinome embryonnaire), oligoménorrhée, aménorrhée.
- Symptômes semblables à ceux de la grossesse.
- Hémorragie utérine (par ex., choriocarcinome).

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux y compris antécédents familiaux.
- Examen physique ; examen gynécologique, souvent limité par le jeune âge des patientes ; examen rectal, pour l'examen du cul-de-sac de Douglas et des organes génitaux internes.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine avec hémogramme, LDH, examens des fonctions rénale et hépatique.
- Eventuellement analyse des chromosomes (en particulier dans la pré-ménarche).
- Marqueurs tumoraux (▶ Chap. 2.4), β-HCG, AFP, phosphatases alcalines placentaires (PAP).

Marqueurs tumoraux des tumeurs germinales chez la femme

Type de la tumeur	β-HCG	AFP	LDH
Dysgerminome	+	–	++
Tératome immature	–	+	+
Carcinome embryonnaire	++	++	+
Tumeur du sinus endodermique	+	++	+

AFP α*1* fœtoprotéine, β-*HCG* gonadotrophine chorionique β (éléments de chorion), *LDH* lactodéshydrogénase. – négatif, + augmentation, ++ élevé

Imagerie
- Échographie (transvaginale, abdominale), radiographie pulmonaire.
- IRM de l'abdomen/pelvis avec produit de contraste, éventuellement TDM de l'abdomen/pelvis dans les stades avancés de la maladie.

Histologie
- Analyse de l'ascite ou de l'épanchement pleural.
- Laparotomie, laparoscopie, uniquement si la malignité est peu probable.

Dd. :

Extraovarien
- Grossesse ectopique, hydrosalpinx.
- Abcès tubo-ovarien, diverticulite ou abcès lié à une appendicite.

Ovarien
- Kystes bénins (dépendant du cycle), kyste du corps jaune, endométriose.
- Tumeurs bénignes/malignes, métastases de tumeurs solides.

Co. : Torsion, rupture avec hémopéritoine, hémorragie.

Th. : Le traitement implique généralement l'association de la chirurgie (résection) et de la chimiothérapie, comme pour le cancer ovarien épithélial (▶ Chap. 8.4.2). La chimiothérapie postopératoire est indiquée, sauf pour les dysgerminomes au stade précoce (stade IA) et les tératomes malins au stade précoce (stade IA, hautement différencié). Traitement du choriocarcinome (▶ Chap. 8.4.6).

Traitement chirurgical
- Stadification par laparotomie avec incision longitudinale ; exploration complète de l'abdomen, castration ovarienne, éventuellement biopsie ovarienne controlatérale, biopsies péritonéales multiples, omentectomie infracolique, lymphadénectomie pelvienne/para-aortique.
- Basée sur une stadification chirurgicale attentive, l'annexectomie unilatérale est possible chez les patientes au stade I de la maladie (conservation des annexes controlatérales).
- En cas de maladie métastatique : ablation de la totalité du tissu tumoral visible et palpable.
- Conservation de la fertilité possible chez la plupart des patientes.

Radiothérapie
- Les dysgerminomes en stade IA : surveillance rapprochée (taux de rechutes 15–25 %). En raison d'un taux élevé de dysgerminomes controlatéraux et d'une perte fréquente de la fertilité, la radiothérapie adjuvante n'est plus utilisée. Les patientes aux stades plus avancés de la maladie sont traitées par chimiothérapie adjuvante à base de platine.
- En cas de dysgerminomes incomplètement réséqués, la radiothérapie locale (25–30 Gy) peut être bénéfique. Cependant, en raison d'un taux de rechutes locales élevé, 40 %, la chimiothérapie combinée est de plus en plus utilisée.
- Situations palliatives : éventuellement radiothérapie locale.

Chimiothérapie

- *Situation adjuvante :* toutes les patientes atteintes de dysgerminomes malins (à l'exception du stade IA) et de choriocarcinome doivent recevoir une chimiothérapie adjuvante à base de platine. Traitement standard : PEB (cisplatine, étoposide et bléomycine), 3 cycles ; sinon, PVB ou VAC. L'utilité de la chimiothérapie adjuvante dans les tératomes immatures n'est pas établie ; dans les stades II/III, la chimiothérapie adjuvante est néanmoins recommandée.
- *Stades avancés :* en cas de résection incomplète ou de rechute, au moins 3–4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine doivent être administrés (protocole PEB). Autrement, le cisplatine peut être remplacé par du carboplatine (par ex., en cas de détérioration de la fonction rénale). En cas de progression de la maladie ou de rechute précoce → administration de VAC (taux de réponses > 30 %). Chimiothérapie à dose élevée uniquement dans les essais cliniques.

« PEB » ▶ Protocole 12.11.3			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Etoposide	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Bléomycine	30 mg/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15

« PEI » ▶ Protocole 12.11.4			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Etoposide	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Ifosfamide	1200 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5

« VAC »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Vincristine	1,5 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Dactinomycine	350 µg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Cyclophosphamide	150 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5

Prn. : Comme pour les tumeurs germinales testiculaires, le pronostic global pour les patientes atteintes de tumeurs germinales ovariennes a été considérablement amélioré depuis la venue de la chimiothérapie combinée à base de cisplatine → en raison de la forte chimiosensibilité de ces tumeurs, la visée curative est maintenue même dans les stades avancés de la maladie.

- Survie à cinq ans : > 90 % (même après chirurgie conservatrice de la fertilité).
- Les facteurs pronostiques défavorables comprennent les tumeurs primitives étendues, les métastases à distance, le jeune âge à la présentation et l'index mitotique élevé (analyse histologique).

Réf. :

1. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 2007;25:2938–43
2. Lai CH, Chang TC, Hsueh S et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. Gynecol Oncol 2005;96:784–91
3. Lu KH, Gershenson DM. Update on the management of ovarian germ cell tumors. J Reprod Med 2005;50:417–25
4. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol 2004;15:1377–99
5. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. J Clin Oncol 2001;19:1015–20

Web. :

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarian-germ-cell/HealthProfessional — NCI Cancer Topics
2. http://www.emedicine.com/med/topic601.htm — E-medicine

8.4.4 Tumeurs de la granulosa de l'ovaire

I.B. Runnebaum, C.F. Waller

Déf. : Tumeurs stromales malignes de l'ovaire dérivant du stroma gonadique ou du tissu mésenchymateux non différencié :
- Différenciation « féminine » : tumeurs à cellules de la granulosa.
- Différenciation « masculine » : tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig.
- Différenciation mixte : gynandroblastomes.

CIM-10. : C56 (cancer ovarien)

Ép. : Incidence : 1 cas/100 000 personnes/an ; pic d'incidence : 50–54 ans ; tumeur stromale maligne la plus commune ; < 5 % de la totalité des tumeurs ovariennes malignes ; activité endocrine dans 80 % des cas, principalement sécrétion d'œstrogènes. Au diagnostic : 85 % des cas retrouvés chez l'adulte, 15 % chez l'enfant.

AnaPath. : Tumeurs de grande taille, dans 95 % des cas unilatérales, avec kystes et hémorragies ; généralement pas de métastases ; souvent diagnostiquées au stade I ; les métastases à distance sont rares (foie, poumon, squelette).

Histologie
- Petites cellules de la granulosa avec noyau rainuré en forme de grain de café ; corps de Call et Exner caractéristiques dans 30–60 % des cas (formations kystiques entourées de cellules de la granulosa).
- Marqueurs immunohistochimiques : inhibine α, CD99, cytokératines (CK), EMA.

Class. : **Classification des tumeurs stromales ovariennes selon l'OMS**

- *Tumeurs à cellules de la granulosa :* forme adulte, forme juvénile
- *Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig :* bien/moyennement/peu différenciée
- *Gynandroblastomes*
- *Fibrome/Thécome :* thécome, fibrome, fibrosarcome
- *Tumeurs stromales sclérosantes*
- *Tumeurs stromales des cordons sexuels* avec tubules annulaires
- *Tumeurs inclassées :* tumeurs à cellules lipidiques, tumeurs des cellules du hile

Pour la classification clinique, voir celle du cancer ovarien selon FIGO (▶ Chap. 8.4.2)

Sy. :
- Douleur abdominale.
- Hémorragie utérine, saignement de la postménopause, saignement vaginal chez la femme âgée.
- Stérilité, pseudo-puberté précoce (tumeur juvénile productrice d'œstrogènes) ; dans de rares cas, virilisation.
- Ascite dans les stades avancés.
- Dans approximativement 10 % des cas : rupture de la tumeur, hémopéritoine, possibilité d'abdomen aigu.

Dg. :

Antécédents, examen physique
- Antécédents médicaux : symptômes de tumeurs productrices d'œstrogènes.
- Examen physique : tumeurs pelviennes palpables ; surface lisse, ferme, élastique.

Examens de laboratoire
- Examens de laboratoire de routine, paramètres des fonctions hépatique et rénale, marqueur tumoral CA 125.

- Statut des hormones : estradiol ↑, éventuellement S-DHA, testostérone, gonadotrophines (FSH, LH), inhibine.

Imagerie

- Échographie (transvaginale et abdominale).
- Éventuellement IRM pelvienne et abdominale (glandes surrénales ?).

Co. :

- Rupture de la tumeur, saignement intra-abdominal, abdomen aigu.
- En raison de la production d'œstrogènes liée à la tumeur → pseudo-puberté précoce, hémorragie utérine anormale, stérilité, hyperplasie de l'endomètre (50 %), carcinome de l'endomètre (5–10 %).

Th. :

Excision chirurgicale primaire de la tumeur. La chimiothérapie est indiquée chez les patientes atteintes de maladies avancées (FIGO II–IV), en rechute ou comme chimiothérapie adjuvante après résection R1/R2. Chez la femme jeune : chirurgie conservatrice de la fertilité ; chez la femme âgée : hystérectomie en raison du risque de carcinomes concomitants de l'endomètre.

Traitement chirurgical

- *Résection complète de la tumeur avec stadification chirurgicale :* excision totale de la tumeur par oophorectomie *(ATTENTION :* les kystes peuvent se rompre), examen extemporané, exploration de l'abdomen, prélèvement cytologique intrapéritonéal. Si l'examen extemporané révèle une pathologie maligne → biopsies péritonéales multiples, omentectomie infracolique, hystérectomie, annexectomie controlatérale, lymphadénectomie pelvienne et para-aortique.
- *Patientes en stade IA de FIGO et désirant préserver leur fertilité :* la conservation de l'utérus et des annexes controlatérales est possible. En cas de tumeurs avec potentiel de malignité élevé, la chirurgie radicale est recommandée à un stade ultérieur ; si l'utérus est préservé : hystéroscopie (HSC) et abrasion pour exclure une hyperplasie de l'endomètre ou un carcinome de l'endomètre.
- Rechute après une période de > 12 mois → répéter la chirurgie (plusieurs fois, si besoin est).

Radiothérapie

Comme les tumeurs stromales sont radiosensibles, les patientes atteintes de tumeurs inopérables mais limitées peuvent être traitées par radiothérapie. Les bénéfices de la radiothérapie adjuvante après résection complète de la tumeur n'ont pas encore été établis.

Chimiothérapie

- En raison de la rareté de cette tumeur, aucun essai randomisé de chimiothérapie n'a été conduit. Dans l'ensemble, l'approche du traitement est semblable à celui des cancers ovariens. Les protocoles à base de cisplatine sont efficaces, généralement 6–8 cycles.
- *Stade I :* pas de bénéfice précis concernant la chimiothérapie adjuvante après chirurgie radicale ; chimiothérapie recommandable en cas de tumeurs de grande taille, d'index mitotique élevé ou de rupture.
- *Stade II–IV, rechute, résection R1/R2 :* la chimiothérapie est indiquée, généralement selon un protocole à base de cisplatine.
- Cas inopérables : la chimiothérapie systémique primaire est indiquée ; éventuellement, radiothérapie additionnelle.
- L'hormonothérapie avec analogues de la GnRH, l'acétate de médroxyprogestérone (AMPR) ou le tamoxifène ne présente pas d'effets assurés à long terme, même chez les patientes avec rechute.
- Médicament actuellement évalué dans les essais cliniques : paclitaxel.

Protocoles de chimiothérapie

« PEB » ▶ Protocole 12.11.3			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Étoposide	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Bléomycine	30 mg/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15

« PVB »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5 pendant 1 h
Vinblastine	0,2 mg/kg/jour	i.v.	Jours 1+2 en bolus
Bléomycine	30 mg	i.v.	Jours 1, 8, 15

« PAC »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cisplatine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cyclophosphamide	500 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

Prn. : En raison d'un diagnostic précoce (à la présentation, souvent stade I), l'approche du traitement est à visée curative ; cependant, des rechutes tardives peuvent survenir même après un intervalle sans rechute de longue durée. Eléments pertinents pour établir un pronostic :

- Stade de la maladie, taille de la tumeur > 15 cm, rupture de la tumeur, statut ganglionnaire.
- Degré de différenciation, fréquence mitotique.
- Mauvais pronostic : rupture de la tumeur.
- Mauvais pronostic : âge > 40 ans.

Réf. :

1. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V et al. Management of ovarian stromal tumors. J Clin Oncol 2007;25:2944–51
2. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol 2003;21:1 180–9
3. Uygun K, Aydiner A, Saip P et al. Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. Gynecol Oncol 2003;88:400–3

Web. :

1. http://www.emedicine.com/med/topic928.htm E-medicine

8.4.5 Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig

I.B. Runnebaum, C.F. Waller

Déf. : Tumeurs stromales malignes de l'ovaire dérivant du stroma gonadique et contenant des cellules de Sertoli et de Leydig. L'activité hormonale androgénique est caractéristique.

CIM-10. : C56 (cancer ovarien)

Ép. : Maladie rare, 0,2 % de la totalité des carcinomes ovariens, 97 % des tumeurs sont diagnostiquées au stade I, âge au diagnostic 20–30 ans.

AnaPath. : Tumeurs macroscopiques solides mesurant généralement 5–15 cm de diamètre ; les caractéristiques des tumeurs cliniquement malignes à cellules de Sertoli-Leydig (< 20 % des cas) sont les suivantes :
- Tumeurs de grande taille (> 15 cm), indice mitotique élevé, avec rupture capsulaire.
- Peu différenciées sur le plan histologique.
- Propagation extra-ovarienne (métastases intrapéritonéales, atteinte des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux).

Histologie
- Tumeurs bien différenciées, d'apparence principalement tubulaire.
- Tumeurs moyennement ou peu différenciées avec histologie fréquemment hétérogène (composantes rétiforme/kystique/glandulaire/mésenchymateuse).
- Immunohistochimie : positive pour la testostérone, l'AFP (principalement cellules de Leydig).

Class. : Stadification semblable à celle du cancer ovarien épithélial (▶ Chap. 8.4.2)

Sy. :
- Modifications de la menstruation.
- Virilisation, ensemble complexe de symptômes androgéniques : aménorrhée, voix grave, hirsutisme, atrophie des seins, hypertrophie du clitoris, disparition des contours féminins, alopécie temporaire.
- Signes non spécifiques d'une tumeur de l'abdomen inférieur : douleur, fatigue, distension abdominale, abdomen aigu.

Dg. : ***Antécédents, examen physique***
- Antécédents médicaux, jeune femme semblant en bonne santé.

Examens de laboratoire
- Testostérone sérique ↑, souvent AFP ↑, androstènedione/S-DHA normal ou légèrement augmenté ; dans certains cas, inhibine ↑.

Imagerie
- Échographie transvaginale et abdominale, TDM abdominale/pelvienne.
- Radiographie pulmonaire, éventuellement TDM du thorax.

Co. : Métastases des ganglions lymphatiques intrapéritonéaux et rétropéritonéaux, des poumons, du foie et du squelette

Th. : Thérapie de première ligne : résection chirurgicale de la tumeur ; préservation de la fertilité possible chez les patientes en stade I de la maladie ; stades plus avancés ou rechute : approche individualisée du traitement

Traitement chirurgical
- Oophorectomie « standard » : *(ATTENTION :* la tumeur peut se rompre), examen extemporané, exploration de l'abdomen, biopsie intrapéritonéale pour examen cytologique, si l'examen extemporané révèle une pathologie maligne → biopsies péritonéales multiples, omentectomie

infracolique, hystérectomie et annexectomie controlatérale, lymphadénectomie pelvienne et para-aortique.
- Les patientes en stade Ia de FIGO et désirant concevoir : conservation de l'utérus et des annexes controlatérales possibles ; tumeurs hautement malignes (G3, composants hétérogènes) : chirurgie radicale quand la planification familiale est terminée.
- Rechute après une période de > 12 mois : répéter la chirurgie.

Radiothérapie
Les bénéfices de la radiothérapie restent incertains.

Chimiothérapie
- Tumeurs indifférenciées (G3) ou résection R1/R2 aux stades avancés de la tumeur et cas inopérables (par ex., en raison d'un affaiblissement de l'état général) : la chimiothérapie est indiquée.
- Non nécessaire pour les tumeurs hautement/bien différenciées et avec résection complète de la tumeur (taux de rechutes sans chimiothérapie : 20 %).

Protocoles de chimiothérapie

« PEB » ▶ Protocole 12.11.3			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Étoposide	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Bléomycine	30 mg/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15

« PVB »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5 pendant 1 h
Vinblastine	0,2 mg/kg/jour	i.v.	Jours 1+2 en bolus
Bléomycine	30 mg	i.v.	Jours 1, 8, 15

« PAC » ▶ Protocole 12.4.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cisplatine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cyclophosphamide	500 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

Prn. : Après résection chirurgicale de la tumeur : régression des symptômes induits par les androgènes et liés à la tumeur, restauration de la menstruation dans un délai de 3 mois environ, pas de trouble de la fertilité ; les signes d'androgénisation disparaissent complètement dans seulement 50 % des cas.

Réf. :
1. Gheorghisan-Galateanu A, Fica S, Terzea DC et al. Sertoli-Leydig cell tumor: a rare androgen-secreting ovarian tumor in postmenopausal women. J Cell Mol Med 2003;7:461–71
2. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowksi R et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. J Clin Oncol 2003;12:2357–63
3. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. Am J SurgPathol 1985;8:543–69

Web. :
1. http://www.nccn.org/ Recommandations de NCCN

8.4.6 Tumeurs trophoblastiques malignes

C.F. Waller, I.B. Runnebaum

Déf. : Néoplasie maligne résultant d'une prolifération anormale du trophoblaste (couche nutritionnelle du jeune embryon) survenant pendant la grossesse.

Types de tumeurs trophoblastiques malignes

Type	Incidence
Môle hydatiforme	1 cas/1000 grossesses
Môle invasive	1 cas/15 000 grossesses
Choriocarcinome	1 cas/30 000 grossesses
Tumeurs trophoblastiques du placenta	Rares

CIM-10. : D39.2 : môle hydatiforme
C58 : choriocarcinome

Ép. : Maladie rare. Incidence des môles hydatiformes : environ 1/1000 grossesses en Allemagne et aux États-Unis, environ 1/500 grossesses en Asie et en Amérique du Sud ; environ 15 % se développent en môles invasives et environ 2–3 % en choriocarcinomes.

Pg. :

Facteurs de risque

- Nulliparité.
- Grossesse à un âge très jeune (< 15 ans) ou avancé (> 50 ans).
- Présence de kystes thécaux hypertrophiés.
- Concentration sérique de β-HCG anormalement élevée pendant la grossesse.
- Précédentes tumeurs trophoblastiques malignes.

AnaPath. : *Les môles hydatiformes complètes et partielles* sont différentes en termes de morphologie, d'histologie, de caryotype et de signes cliniques. Les môles hydatiformes partielles contiennent du tissu embryonnaire ; les môles complètes n'en contiennent pas.

Caractéristiques	Môles complètes	Môles partielles
Caryotype	Normal	Triploïdie
Tissu embryonnaire	–	+
Prolifération trophoblastique	Circonférentielle, marquée	Focale, minimale
Atypie trophoblastique	+	–
Immunocytochimie	HCG, rarement PAP	PAP, rarement HCG

HCG gonadotrophine chorionique humaine, *PAP* phosphatases alcalines placentaires

Les *choriocarcinomes* sont une variante maligne de l'hyperplasie trophoblastique, caractérisés par une absence de villosités choriales et une infiltration du myomètre.

Les tumeurs trophoblastiques du placenta sont essentiellement composées de cellules cytotrophoblastiques sans villosités choriales.

Métastases hématogène

- Môle invasive : poumon, vagin.
- Choriocarcinome : poumon, encéphale, foie, pelvis, vagin, rate, intestin, reins.

Class. : **Stadification TNM des tumeurs trophoblastiques**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
T1	Tumeur confinée à l'utérus
T2	Tumeur s'étendant à d'autres structures génitales : vagin, ovaire, trompe, ligament large, trompes de Fallope par métastase ou extension directe
N	***Ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastases***
MX	Métastases non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance
	A Métastases pulmonaires
	B Autres sites métastatiques à distance

Indice pronostique des tumeurs trophoblastiques malignes selon l'OMS

Facteurs pronostiques	Points			
	0	**1**	**2**	**4**
Âge (ans)	< 40	≥ 40	–	–
Grossesse précédente	Môle	Avortement	Terme	–
Délai de Cx[a] (mois)	< 4	4–6	7–12	> 12
β-HCG avant thérapie (IU/ml)	$< 10^3$	$\geq 10^3$	$\geq 10^4$	$\geq 10^5$
Tumeur la plus large	< 3 cm	3–5 cm	> 5 cm	–
Localisation des métastases	Poumon	Rate, rein	Tractus gastro-intestinal	SNC, foie
Nombre de métastases	–	1–4	5–8	> 8
Chimiothérapie inefficace	–	–	1 médicament	≥ 2 médicaments

[a] Intervalle entre la fin de la grossesse et le début de la chimiothérapie (Cx)

Le score pronostique est réalisé par l'addition des points pour les facteurs pronostiques individuels :

- Situation à risque faible : < 8 points.
- Situation à risque élevé : ≥ 8 points.

Stadification FIGO/AJCC des tumeurs trophoblastiques

Classification TNM		FIGO	Score pronostique			
T1	M0	I	IA	Risque faible	IB	Risque élevé
T2	M0	II	IIA	Risque faible	IIB	Risque élevé
Tout T	M1A	III	IIIA	Risque faible	IIIB	Risque élevé
Tout T	M1B	IV	IVA	Risque faible	IVB	Risque élevé

Sy. : En raison des examens échographiques et de la surveillance des taux de β-HCG sérique, réalisés de façon régulière, les tumeurs trophoblastiques sont généralement découvertes à un stade précoce. Les symptômes d'une grossesse molaire surviennent souvent tardivement :

- Saignement vaginal, dans certains cas avec vésicules hydropiques avant la 20e semaine de grossesse.
- Décalage entre la taille utérine et la période de gestation.
- Hyperemesis gravidarum, anémie, hyperthyroïdie.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux.
- Examen physique, examen gynécologique, examen rectal, examen du cul-de-sac de Douglas.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine, y compris LDH, hémogramme, fonctions hépatique et rénale, fonction thyroïdienne.
- Marqueurs tumoraux : β-HCG (gonadotrophine chorionique, taux élevés, persistance au-delà de la 14e semaine de grossesse), PAP sérique (phosphatases alcalines placentaires).

Imagerie

- Échographie (transvaginale et abdominale).
- Radiographie pulmonaire, TDM thoracique, TDM abdominale.
- IRM abdominale et pelvienne, IRM crânienne.

Histologie

- Analyse de l'ascite ou de l'épanchement pleural.
- Curetage par succion, hystérectomie (voir traitement chirurgical).

Th. : Visée curative du traitement → mise en place du traitement aussitôt le diagnostic posé. Approche multimodale du traitement :

Traitement chirurgical

La résection chirurgicale constitue le traitement de première ligne dans les stades de maladie localisée :

- *Môles hydatiformes :* évacuation de l'utérus via curetage par succion ; dans les cas exceptionnels, hystérectomie simple primaire (à condition que la patiente ne désire pas conserver sa fertilité).
- *Tumeurs trophoblastiques malignes ou hémorragie utérine persistante importante :* hystérectomie, éventuellement chimiothérapie adjuvante.
- *Métastases pulmonaires chimiorésistantes :* résection.

Radiothérapie

- Métastases cérébrales : la radiothérapie (30 Gy) est indiquée, éventuellement en association avec la chimiothérapie.

Chimiothérapie

Traitement primaire des môles hydatiformes persistantes, des môles invasives et des choriocarcinomes :

- *Situation adjuvante :* indications de la chimiothérapie postopératoire : persistance de β-HCG > 12 semaines après une môle hydatiforme ; môle invasive ; tumeur trophoblastique maligne non métastatique. Les médicaments les plus couramment utilisés sont le méthotrexate (MTX, avec leucovorine de sauvetage) et l'actinomycine D.
- *Stades avancés :* dans les situations à haut risque et dans les cas de rechutes : polychimiothérapie avec MAC ou EMA/CO à visée curative (voir ci-dessous).

Protocoles de chimiothérapie

Risque faible

« Monothérapie MTX »			*Démarrer le prochain cycle aux jours 12–14*
MTX	0,4–0,6 mg/kg	i.m.	Jours 1–5, en bolus

« MTX plus leucovorine »			
MTX	1 mg/kg	i.m./i.v.	Jours 1, 3, 5, 7, en bolus
Leucovorine	0,1 mg/kg		24 h après MTX

« Actinomycine D en monothérapie »			*Démarrer le prochain cycle au jour 15*
Actinomycine D	1,25 mg/m^2	i.v.	Jours 1–5, en bolus

Risque élevé ou maladie réfractaire : chimiothérapie combinée

« EMA/CO »			
Etoposide	100 mg/m^2	i.v.	Jours 1, 2, 1 h de perfusion
Méthotrexate	300 mg/m^2	i.v	Jour 1, 12 h de perfusion
Dactinomycine	0,5 mg	i.v.	Jours 1, 2, en bolus
Leucovorine	15 mg	p.o.	Jours 2, 3, deux fois par jour
Cyclophosphamide	600 mg/m^2	i.v.	Jour 8, perfusion
Vincristine	1 mg/m^2	i.v.	Jour 8, en bolus
Patientes à risque élevé : généralement 4 cycles			

« EMA »			
Etoposide	100 mg/m^2	i.v.	Jours 1, 2, 1 h – perfusion
Méthotrexate	300 mg/m^2	i.v	Jour 1, 12 h – perfusion
Dactinomycine	0,5 mg	i.v.	Jours 1, 2, en bolus

« MAC »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Méthotrexate	0,3 mg/kg	i.v.	Jours 1–5, en bolus
Dactinomycine	8–10 µg/kg	i.v	Jours 1–5, en bolus
Cyclophosphamide ou	3 mg/kg	i.v.	Jours 1–5, en bolus
Chlorambucile	0,2 mg/kg		

Prn. : Les patientes atteintes de tumeurs trophoblastiques malignes ont un bon pronostic global. La guérison peut être obtenue même à un stade avancé de la maladie dans 85–100 % des cas.
Les facteurs pronostiques des tumeurs trophoblastiques malignes (OMS ; voir plus haut) peuvent aider à prédire la probabilité de la réponse à la chimiothérapie et améliorer la planification du traitement.

Réf. :

1. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. Lancet Oncol 2003;4:670–8
2. Carney ME. Treatment of low risk gestational trophoblastic disease. Clin Obstet Gynecol 2003;46:579–92
3. Dainty LA, Winter WE, Maxwell GL. The clinical behavior of placental site trophoblastic tumor and contemporary methods of management. Clin Obstet Gynecol 2003;46:607–11
4. Ngan HY, Bender H, Benedet JL et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. Int J Gynaecol Obstet 2003;83(suppl 1):175–7
5. Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol Clin North Am 2005;32:661–84
6. Soper JT, Mutch DG, Schink JC et al. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. Gynecol Oncol 2004;93:575–85
7. Wright JD, Mutch DG. Treatment of high-risk gestational trophoblastic tumors. Clin Obstet Gynecol 2003;46:593–606

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001496.htm	MedlinePlus
2.	http://www.emedicine.com/MED/topic866.htm	E-medicine
3.	http://cancerweb.ncl.ac.uk/cancernet/201163.html	CancerWeb
4.	http://www.fpnotebook.com/OB65.htm	FP Notebook

8.4.7 Cancer du col de l'utérus

I.B. Runnebaum, C. Weissenberger, C.F. Waller

Déf. : Tumeurs malignes du col de l'utérus.

CIM-10. : C53

Ép. : Approximativement 15 cas/100 000 femmes/an ; deux groupes d'âges : 35–50 ans et 65–75 ans ; âge moyen : 50 ans ; avec carcinome *in situ* (CIS) : approximativement 35 ans ; 25 % des patientes sont âgées de moins de 43 ans. Deuxième cancer féminin le plus répandu, représentant 5 % de la totalité des carcinomes chez les femmes. Les facteurs socio-économiques et le milieu culturel jouent un rôle important (incidence mondiale comprise entre 2 et 90 nouveaux cas/100 000 femmes/an).

Depuis l'apparition du dépistage du cancer du col de l'utérus, l'incidence de ce cancer a peu à peu diminué. Les lésions cervicales préinvasives sont davantage découvertes grâce à des programmes de dépistage améliorés → en Allemagne, approximativement 300 000 cas de néoplasies intra-épithéliales cervicales (NIC) par an (incidence d'environ 1 %).

Pg. : Dans > 95 % des cancers du col de l'utérus, l'ADN du papillomavirus humain (en particulier PVH-16, -18, -31, -45, -51, -52, -56) peut être détecté.
→ Interaction des oncoprotéines virales E6 et E7 avec les protéines suppresseur de tumeurs p53 et pRb.
→ Perte de contrôle du cycle cellulaire, modulation des cytokines/cycline E/cycline A/c-fos/c-jun.
→ Anomalies de l'apoptose, immortalisation.

Facteurs de risque
- Infection à PVH (acte sexuel).
- Multipartenariat sexuel, premier contact sexuel à un âge précoce (concubinage à < 15 ans).
- Hygiène sexuelle médiocre (la circoncision chez l'hommes peut être protectrice).
- Déficit immunitaire, immunosuppression, VIH.
- Tabagisme, multipartenariat, contraception.

AnaPath. : ***Néoplasie intra-épithéliale cervicale (NIC)***
La dysplasie cervicale se développe le plus généralement à la limite entre l'épithélium squameux et l'épithélium prismatique (zone de transformation).

- NIC I : dysplasie bénigne.
- NIC II : dysplasie modérée.
- NIC III : dysplasie sévère, carcinome *in situ*.

Schéma de croissance
- NIC → carcinome superficiel du col de l'utérus → carcinome invasif.
- Croissance du carcinome invasif : ulcères de l'exocol, tumeurs exophytiques ou tumeurs endocervicales.
- Expansion locale tumorale dans la cavité vaginale ou le tissu paravaginal/paramètre.
- Possibilité d'infiltration de la vessie et/ou du rectum.

Schéma métastatique
- Lymphatique : ganglions lymphatiques pelviens → para-aortiques → supraclaviculaires.
- Hématogène : foie, poumon, os.

Carcinome invasif du col de l'utérus : histologie

Type	Fréquence (%)
Épithélioma spinocellulaire	60–80
• Kératinisant/non kératinisant	
• À cellules larges/petites cellules	
• Verruqueux/condylomateux/papillaire/lympho-épithéliomateux	
Adénocarcinome	10–15
• Muqueux, endocervical	
• Intestinal/à cellules en bague à châton	
• Endométrioïde ± métaplasie épithéliale (adénoacanthome)	
• À cellules claires/de type séreux	
• Épithélioma wolffien	
• Adénocarcinome villeux-glandulaire bien différencié	
Autres tumeurs épithéliales	Rares
• Carcinome adénosquameux/adenoïde-cystique/adenoïde-basal	
• Carcinome muco-épidermoïde	
• Carcinome « à cellules vitreuses »	
• Tumeur ressemblant à un carcinoïde	
• Carcinome neuro-endocrinien	
• Carcinome à petites cellules/indifférencié	

Class. : **Stadification TNM du cancer du col de l'utérus (2004)**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*, néoplasie intra-épithéliale cervicale (NIC)
T1	Tumeur limitée à l'utérus
	A1 : infiltration stromale ≤ 3 mm de profondeur et ≤ 7 mm de largeur
	A2 : infiltration stromale 3–5 mm de profondeur et ≤ 7 mm de largeur
	B1 : tumeur limitée au col, > T1A2 et ≤ 4 cm
	B2 : tumeur limitée au col et > 4 cm (« T1B volumineuse »)
T2	Cancer du col de l'utérus étendu au-delà de l'utérus
	A : sans infiltration des paramètres
	B : avec infiltration des paramètres
T3	Tumeur s'étendant dans la paroi pelvienne/le vagin inférieur/l'urètre
	A : tumeur s'étendant dans le tiers inférieur du vagin
	B : tumeur s'étendant dans la paroi pelvienne/hydronéphrose/dysfonctionnement rénal
T4	Tumeur infiltrant la muqueuse de la vessie/du rectum ou extension au-delà du petit bassin
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux

Class. : **Stadification TNM du cancer du col de l'utérus (2004) *(suite)***

M	*Métastases à distance*
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

Stadification FIGO (1998)

Stade	Classification TNM			Taux de survie (%)		
	T	N	M	1 an	2 ans	5 ans
0	Tis	N0	M0	100	99	98
IA1	T1A1	N0	M0	98	97	95
IA2	T1A2	N0	M0	98	95	93
IB1	T1B1	N0	M0	99	97	90
IB2	T1B2	N0	M0	96	91	80
IIA	T2A	N0	M0	96	89	76
IIB	T2B	N0	M0	95	86	74
IIIA	T3A	N0	M0	86	67	51
IIIB	T3B	N0	M0	80	64	46
IVA	T4	N0	M0	64	46	30
	Tout T	N1	M0			
IVB	Tout T	Tout N	M1	49	32	22

Selon les instructions générales de FIGO, la stadification du stade IA du cancer du col de l'utérus se fait en fonction de la biopsie, alors que la stadification des tumeurs ≥ stade IB se fait en fonction de l'évaluation clinique :

- Examen au spéculum, palpation recto-vaginale bi manuelle (possibilité de le faire sous anesthésie).
- Cystoscopie, rectoscopie.
- Pyélographie intraveineuse, radiographie pulmonaire, statut ganglionnaire lymphatique.

Sy. :

Symptômes précoces

- Écoulement vaginal avec traces de sang.
- Métrorragie, saignement au contact.

Symptômes tardifs

- Fatigue, performance réduite, perte de poids.
- Hydronéphrose, douleur du flanc.
- Œdème des membres inférieurs, thrombose veineuse pelvienne.
- Douleur (irradiant vers la partie interne de la cuisse).

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux y compris facteurs de risque.
- Examen physique avec examen au spéculum et palpation recto-vaginale bi manuelle.

Examens de laboratoire

- Hémogramme, électrolytes, tests de la coagulation (préopératoire), examens des fonctions hépatique et rénale.

- Marqueurs tumoraux : SCC (épithélioma spinocellulaire), ACE, CA 125 (adénocarcinome) → pour le suivi du cours de la maladie.

Imagerie

- Radiographie pulmonaire.
- Pyélographie intraveineuse, échographie.
- Cystoscopie/rectoscopie, lavement baryté du côlon dans les stades IIB–IVA.
- A partir du stade IB2 : IRM pelvienne/TDM abdominale.

Cytologie/histologie

- Cytologie cervicale de dépistage : frottis cervical au niveau de la zone de transformation ; classification cytologique en fonction du test de Papanicolaou (« PAP I-V ») ; la cytologie en monocouche a la même sensibilité.
- L'identification du PVH sur le frottis cervical associée à la cytologie, augmente le potentiel de sensibilité de l'analyse cytologique ; un test PVH négatif constitue un faible risque de cancer du col de l'utérus.
- Colposcopie : sans coloration ou avec badigeonnage à l'acide acétique (3 %), solution iodée de Lugol.
- Biopsie colposcopique (biopsie à l'emporte-pièce) ou conisation avec curetage endocervical.
- En cas de processus tumoral endocervical : curetage cervical, éventuellement hystéroscopie.

Dd. :

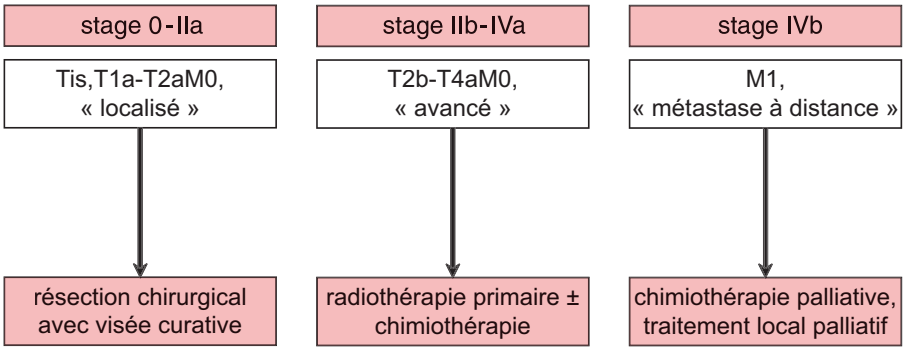
- Polypes cervicaux, érosion cervicale, hyperkératose.
- Métastases de tumeurs extragénitales.

Th. :

Concept de traitement

1. Stades localisés (CIN III, stade IA à IIA) : le traitement standard est la résection chirurgicale. La radiothérapie utilisée seule est aussi efficace que le traitement chirurgical seul. Une association des deux est généralement inutile et vaine (effets secondaires plus nombreux sans un meilleur bénéfice thérapeutique). Le bénéfice de l'hystérectomie simple adjuvante en stade IB2 n'a pas été établi. Les patientes présentant des contre-indications à la chirurgie reçoivent une radiothérapie primaire, généralement une radiothérapie intracavitaire (curiethérapie) + radiothérapie externe.
2. Stades régionalement avancés (IIB, III, IV) : radiothérapie, éventuellement avec chimiothérapie simultanée. Chez les patientes traitées avec visée curative, il convient d'associer la radiothérapie à un radiosensibilisateur tel que le cisplatine. Chez certaines patientes dans le stade IIIA de la maladie, un traitement chirurgical primaire peut être envisagé.
3. Métastases à distance (stade IVB) : chimiothérapie palliative possible ; les composés efficaces comprennent le cisplatine, le carboplatine, les agents alkylants (ifosfamide, cyclophosphamide), anthracyclines (doxorubicine, épirubicine), irinotécan et paclitaxel. En cas de saignement vaginal, de douleur du petit bassin ou d'obstruction urinaire causée par une masse tumorale : radiothérapie locale palliative.

Traitement du cancer du col de l'utérus



Lésions préinvasives du col et carcinome *in situ*

Traitement chirurgical local

- Conisation chirurgicale.
- LEEP (technique d'exérèse électrochirurgicale à l'anse).
- LLETZ (exérèse à l'anse large de la zone de remaniement).

Carcinome invasif

Stade IA1 (pas d'infiltration des ganglions lymphatiques)

- Pour préserver la fécondité : conisation avec curetage cervical complet (après explications détaillées aux patientes).
- Chez les patientes sans infiltration des vaisseaux lymphatiques et ne désirant pas avoir d'enfants : l'hystérectomie simple (Piver-Rutledge I) est recommandée.
- Les études prospectives ont démontré des résultats comparables pour le traitement chirurgical primaire et la radiothérapie primaire chez les patientes atteintes de tumeurs de stade I.

Stade IA 1 (avec infiltration des vaisseaux lymphatiques), IA2, IB1, IIA, IIB précoce

- Les études ont montré que les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus de stade IA2 (diagnostic fondé sur conisation, exérèse complète) ont un risque faible de métastase des ganglions lymphatiques et un taux de survie à 5 ans de $>$ 90 %. L'infiltration des vaisseaux lymphatiques est fortement corrélée à la présence de métastases des ganglions lymphatiques pelviens et para-aortiques.
- Première étape au cours de la chirurgie : lymphadénectomie laparoscopique pelvienne et para-aortique inférieure avec examen extemporané (lymphadénectomie préalable à l'hystérectomie). L'étape suivante dépend de l'examen extemporané.
- Absence de métastase des ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques : chirurgie radicale selon Wertheim (Piver-Rutledge II–III). En raison de l'augmentation de la morbidité et du manque de bénéfice sur le plan clinique, la radiothérapie préopératoire et postopératoire n'est pas recommandée.
- Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques : pas d'hystérectomie mais irradiation de la tumeur primitive. En fonction du résultat histologique des ganglions lymphatiques, extension para-aortique du champ d'irradiation ; même en cas d'hypertrophie des ganglions lymphatiques pelviens et/ou para-aortiques, l'exérèse de réduction est recommandée pour faciliter l'irradiation de la paroi pelvienne. Dose d'irradiation percutanée : 45–55 Gy ; éventuellement, chimiothérapie simultanée (cisplatine comme « radiosensibilisateur »). À la fin de la radiothérapie percutanée : curiethérapie (chargement différé) avec radium ou iridium ; totalité de la dose au centre de la tumeur : 85–100 Gy.

Stades IIB, III, IV

- Radiothérapie primaire.
- Éventuellement associée à une chimiothérapie simultanée (cisplatine comme « radiosensibilisateur »).

Stade IVB (métastases à distance)

- Chez les patientes atteintes de métastases à distance primaires (stade IVB) : la chimiothérapie avec visée palliative est indiquée ; taux de réponse d'environ 40 %, durée de réponse : 3–4 mois.
- La chimiothérapie combinée ne semble pas améliorer la survie globale par opposition à la thérapie à base de cisplatine seule ; les chimiothérapies combinées ne devraient être utilisées que dans les essais cliniques.

Traitement de rechute

La chirurgie est le traitement primaire d'une rechute locale ou régionale du carcinome du col, éventuellement en association avec une chimiothérapie. Les options de traitement dépendent de la localisation de la tumeur :

- Rechute locale après traitement chirurgical (seul) → radiochimiothérapie combinée (40 % de guérison).
- Rechute au niveau des structures plus profondes du vagin, après radiothérapie → colpectomie ou deuxième champ d'irradiation caudal (curiethérapie).
- Rechute centrale (limitée au petit bassin sans atteinte de la paroi pelvienne) → chirurgie radicale et complète, nécessitant en général une exentération (curative dans 30–60 % des cas).
- Rechute au niveau de la paroi pelvienne dans le champ d'irradiation précédent → chirurgie, éventuellement en association avec une radiothérapie interstitielle ; au cours d'essais cliniques, résection chirurgicale associée à une radiothérapie peropératoire (IORT) du lit tumoral.
- Métastases para-aortiques → résection chirurgicale sélective (3 ans de survie sans maladies dans 20–30 % des cas) ; la rechutes des ganglions lymphatiques para-aortiques hauts est plus facile à diagnostiquer par IRM et TEP ; possibilité également d'utiliser la TDM et l'échographie des voies urinaires.
- Si la rechute de la maladie ou les métastases des ganglions lymphatiques ne peuvent être traitées par chirurgie ou par radiothérapie (ou dans le cas de métastases à distance) : chimiothérapie palliative en fonction des symptômes.

Protocoles de chimiothérapie

Cisplatine « en mono » (radiochimiothérapie)			
Cisplatine	40 mg/m²/jour	i.v	Jours 1, 22, 43

Cisplatine « en mono »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	50–75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

BIP (Buxton)			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Bléomycine	30 mg/jour	i.v.	Jour 1
Ifosfamide	5 g/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cisplatine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

Carboplatine/Ifosfamide			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Carboplatine	300 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Ifosfamide	5 g/m²/jour	i.v.	Jour 1

Paclitaxel/Cisplatine			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Paclitaxel	135–170 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cisplatine	75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

Prn. : ***Facteurs pronostiques***

- Stade, histologie, infiltration vasculaire.
- Infiltration des vaisseaux lymphatiques régionaux, métastases des ganglions lymphatiques.
- Réaction stromale lymphocytique.
- Expression de CD44, VEGF, facteur VIII.
- Infections : VIH.

Px. :

Prévention

- Programmes d'éducation concernant le papillomavirus humain (PVH), le cancer du col de l'utérus et les facteurs de risque de contracter le PVH ; en particulier les jeunes femmes/fillettes.
- Prévention primaire : prévention de l'infection au PVH (utilisation de préservatifs, hygiène).
- Prévention secondaire : examens de laboratoire pour la détection d'infections au PVH, définition des groupes à risque, surveillance des lésions précancéreuses.
- Vaccin PVH : les essais cliniques randomisés et comparatifs avec placebo ont démontré, chez les sujets vaccinés, une diminution de l'incidence des infections au PVH-16 et du NIC lié au PVH par rapport aux groupes témoins. L'administration de vaccins efficaces concerne la prophylaxie primaire ainsi que la prévention secondaire.
- L'immunisation avec vaccin PVH est recommandée, comme suggéré par les instructions générales actuelles concernant les fillettes et les jeunes femmes âgées de 9 à 26 ans. Le vaccin quadrivalent PVH 0/11/16/18 L1 VL0 est administré en 3 doses à 0, 2 et 6 mois. La durée de l'immunité n'est pas encore connue.

Réf. :

1. Bosch FX, Castellsagué X, De Sanjosé. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? Br J Cancer 2008;98:15–21
2. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. Efficacy of a quadrivalent prohylactic human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet 2007;369:2161–70
3. Long HC. Management of metastatic cervical cancer. J Clin Oncol 2007;25:2966–74
4. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 2007;1579–88
5. Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma. J Clin Oncol 2007;25:2952–65
6. Saslow D, Castle PE, Cox JT et al. ASCO Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin 2007;57:7–28
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007;370:890–907
8. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-geTINal cancer. Br J Cancer 2007;96:1320–3
9. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer 2007;7:11–22

Web. :

1. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/cervicalcancer.html MedlinePlus
2. http://www.cancer.gov/cancerinfo/types/cervical NCI Cancer Topics
3. http://www.emedicine.com/med/topic324.htm E-medicine

8.4.8 Carcinome de l'endomètre

C.F. Waller, I.B. Runnebaum

Déf. : Tumeur épithéliale maligne, généralement avec différenciation glandulaire, survenant dans l'endomètre. Potentiel d'infiltration du myomètre et de propagation à distance.

CIM-10. : C54

Ép. : Incidence : 18/100 000 femmes/an, pic d'incidence 65–70 ans ; incidence à la hausse mais mortalité faible.

Pg. :

Facteurs à risque

- Obésité ; souvent associée au diabète sucré, à l'hypertension artérielle.
- Ménarche précoce, ménopause tardive, nulliparité.
- Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).
- Hyperplasie adénomateuse atypique de l'endomètre.
- Tumeurs sécrétrices d'œstrogènes.
- Thérapie par œstrogènes (« non opposés » i.e., sans progestérone).
- Thérapie à base de tamoxifène, radiothérapie pelvienne.

Facteurs génétiques

- Prédisposition familiale : HNPCC (cancer colorectal héréditaire sans polypose ; syndrome de Lynch II) : risque élevé de tumeurs extra-intestinales, ex., carcinomes de l'endomètre chez 43 % de femmes atteintes.
- Autres Anomalies : mutations de K-ras et PTEN, rarement de p53.

AnaPath. :

Classification histologique des carcinomes de l'endomètre

Type	Fréquence (%)
Adénocarcinome	
• Endométrioïde/villo-glandulaire/sécrétoire/à cellules ciliées	60–80
• À cellules claires	5–10
• Séreux/séreux-papillaire (pronostic péjoratif)	1–5
• Muqueux /squameux	< 2
Autres	20–40
• Épithélioma spinocellulaire	20
• Types mixtes (adénoacanthomes, carcinome adénosquameux)	< 10
• Carcinome indifférencié	< 10

Hyperplasie de l'endomètre

- Hyperplasie simple : glandulaire-kystique, pas d'atypie.
- Hyperplasie complexe : hyperplasie adénomateuse, degré de différenciation I et II, hyperplasie peu différenciée à moyennement différenciée, sans atypie.
- Hyperplasie *atypique* simple : lésion précancéreuse, risque de carcinome de 5 à 10 %.
- Hyperplasie *atypique* complexe : lésion précancéreuse, risque de carcinome de 30 %.

Propagation métastatique

- Locale : espace péritonéal.
- Lymphatique : ganglions lymphatiques pelviens et para-aortiques.
- Hématogène : poumon, foie, os.

Class. : **Stadification TNM du carcinome de l'endomètre**[a]

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Tumeur limitée au corps utérin
	A : tumeur limitée à l'endomètre
	B : tumeur infiltrant ≤ 50 % du myomètre
	C : tumeur infiltrant > 50 % du myomètre
T2	Tumeur infiltrant le col mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus
	A : atteinte glandulaire endocervicale
	B : infiltration stromale cervicale
T3	Infiltration tumorale au-delà de l'utérus
	A : tumeur avec atteinte de la séreuse et/ou des annexes
	B : atteinte vaginale
T4	Tumeur infiltrant la vessie et/ou l'intestin
N	***Ganglions lymphatiques régionaux***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux (pelviens, para-aortiques)
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance (excluant le vagin, la séreuse pelvienne, les annexes) incluant les ganglions lymphatiques intra-abdominaux à l'exception des ganglions lymphatiques para-aortiques et/ou inguinaux
G	***Grade de différenciation***
G1	≤ 5 % composantes tumorales solides
G2	6–50 % composantes tumorales solides
G3	> 50 % composantes tumorales solides

[a] Une classification exacte requiert une stadification chirurgicale avec hystérectomie et salpingo-ovariectomie

Stadification FIGO et pronostic du carcinome de l'endomètre (1998)

FIGO stage	Classification TNM			Survie globale (%)		
	T	N	M	1 an	2 ans	3 ans
0	Tis	N0	M0	> 98	> 95	> 90
IA	T1a	N0	M0	98	96	90
IB	T1b	N0	M0	98	96	90
IC	T1c	N0	M0	96	91	81
IIA	T2a	N0	M0	95	89	80
IIB	T2b	N0	M0	95	88	72

Stadification FIGO et pronostic du carcinome de l'endomètre (1998) *(suite)*

FIGO stage	Classification TNM			Survie globale (%)		
	T	N	M	1 an	2 ans	3 ans
IIIA	T3a	N0	M0	88	77	63
IIIB	T3b	N0	M0	77	62	39
IIIC	T1-3	N1	M0	87	70	51
IVA	T4	Tout N	M0	51	40	20
IVB	Tout T	Tout N	M1	48	32	17

Sy. : Les symptômes précoces sont des ménorragies, des métrorragies, des saignements en période de postménopause.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux y compris facteurs de risque.
- Examen physique avec examen gynécologique, statut ganglionnaire lymphatique.

Examens de laboratoire

- Hémogramme, VS, électrolytes, examens des fonctions hépatique et rénale, statut hémostatique, statut urinaire.
- Marqueurs tumoraux CA 125 et ACE (surveillance du cours de la maladie en cas d'adénocarcinomes).

Histologie

- Confirmation histologique du diagnostic par biopsie de l'endomètre, hystéroscopie ou curetage fractionné (abrasion).

Imagerie

- Échographie (transvaginale et abdominale), radiographie pulmonaire.
- IRM de l'abdomen, éventuellement TDM abdominale.
- Cystoscopie, rectoscopie (en cas de suspicion d'infiltration tumorale).
- Pyélographie intraveineuse (en cas de suspicion d'infiltration des paramètres).

Dd. :

- Hyperplasie glandulaire-kystique de l'endomètre, polypes de l'endomètre.
- Hémorragie utérine dysfonctionnelle provoquée par les hormones.
- Myome utérin, endométriose, adénomyose interne.

Th. :

Concept de traitement

1. La chirurgie constitue un traitement de première ligne de choix dans les stades I–III et elle est réalisée avec une visée curative.
2. Dans le stade IIIB avec atteinte vaginale et le stade IVA, la chirurgie seule n'est généralement pas curative → association avec la radiothérapie, éventuellement la chimiothérapie.
3. La chimiothérapie palliative est utilisée au stade IVB de la maladie et en cas de métastases.

Traitement chirurgical

Technique

Hystérectomie, annexectomie bilatérale, examen extemporané (histologie, degré de différenciation, profondeur de l'infiltration du myomètre, lymphangite carcinomatose, atteinte cervicale, infiltration annexielle).

Lymphadénectomie (ganglions lymphatiques pelviens et para-aortiques)

La décision de réaliser une lymphadénectomie (ganglions lymphatiques pelviens et para-aortiques) se fait en fonction des facteurs de risque suivants : stade IC–IVA, G2–3, taille de la tumeur > 2 cm, adénocarcinomes à cellules claires et séreuses, adénocarcinome à cellules squameuses, tumeur de Müller mixte maligne.

Traitement chirurgical selon le stade de la maladie

- *Stade I :* hystérectomie abdominale, annexectomie bilatérale, lymphadénectomie (pelvienne, para-aortique) en fonction des facteurs de risque.
- *Stade II :* hystérectomie radicale étendue (Wertheim), annexectomie bilatérale, lymphadénectomie (pelvienne et para-aortique).
- *Stade III :* hystérectomie, annexectomie bilatérale, lymphadénectomie (pelvienne, para-aortique), omentectomie, colpectomie (partielle ou complète).
- *Stade IVA :* exentération antérieure et/ou postérieure, autrement (en cas de contre-indications de la chirurgie) irradiation percutanée du petit bassin.
- *Stade IVB :* thérapie multimodale, association d'hystérectomie, réduction chirurgicale tumorale et radiothérapie ainsi que chimiothérapie.

Radiothérapie

Radiothérapie primaire

- Même dans les cas inopérables, radiothérapie à un stade précoce avec visée curative.
- *Stades* I–III : association de curiethérapie et radiothérapie percutanée.
- Stade IVA : radiographie percutanée primaire si traitement chirurgical non applicable.

Radiothérapie adjuvante

Le bénéfice de la radiothérapie adjuvante n'a pas été établi.

Curiethérapie intravaginale

La curiethérapie postopératoire prolonge l'intervalle sans rechutes (incidence de rechute locale réduite dans le stade I de 7 % à 2 %) mais pas de la survie globale.

Radiothérapie selon le stade de la maladie

- *Stades IA–IB* : seulement en cas de facteurs pronostiques non favorables (G2, G3, adénocarcinome à cellules claires et de type séreux, adénocarcinome avec différenciation des cellules squameuses, tumeur de Müller mixte maligne).
- *Stade IC* : curiethérapie ; en association avec radiothérapie percutanée à moins qu'une lymphadénectomie ne soit réalisée ; en cas d'atteinte des ganglions lymphatiques : radiothérapie postopératoire, les bénéfices de la radiothérapie percutanée n'ont pas été établis. ATTENTION : risque élevé de complications intestinales et de lymphœdème.
- *Stades IIA, IIB, III* : radiothérapie adjuvante dépendant de la radicalité chirurgicale et de l'étendue globale de la tumeur.
- *Stade IVa* : résection tumorale totale préalable à la curiethérapie, autrement association de curiethérapie et de radiothérapie percutanée.

Traitement systémique

Hormonothérapie

- L'hormonothérapie par acétate de médroxyprogestérone (AMP) constitue le traitement de première ligne des carcinomes de l'endomètre métastasés avec expression des récepteurs de la progestérone (après résection chirurgicale de la lésion primaire) ; taux de réponse 90 %, rémission possible à long terme ; taux de réponse des métastases à récepteurs négatifs : 5–10 % ; dose : acétate de médroxyprogestérone (AMP) 100–300 mg/jour p.o.

- L'hyperplasie de l'endomètre (sans atypie) ou l'hyperplasie atypique simple sont également traitées par gestagènes (AMP) ; après 3 mois, examen avec abrasion et hystéroscopie.

Chimiothérapie

- *Chimiothérapie adjuvante :* indiquée en cas de carcinomes de l'endomètre à cellules claires et les cancers séreux-papillaires (cisplatine, paclitaxel ou protocole PAC).
- *Chimiothérapie palliative :* en cas de carcinomes de l'endomètre métastasés sans expression des récepteurs de la progestérone ; la réponse initiale est suivie du développement rapide d'une résistance à la chimiothérapie.
- Dans les stades III ou IV de la maladie avec tumeurs résiduelles < 2 cm après résection, la chimiothérapie avec doxorubicine et cisplatine est supérieure à la radiothérapie externe.

Protocoles de chimiothérapie

Postopératoire

« PAC » ▶ Protocole 12.4.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cyclophosphamide	500 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

Palliative

« AC » ▶ Protocole 12.10.3			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Doxorubicine	60 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cyclophosphamide	600 mg/m²/jour	i.v.	Jour 6

« Doxorubicine en mono »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Doxorubicine + Cisplatine »			*Démarrer le prochain cycle au jour 21 ; 7 cycles*
Doxorubicine	60 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cisplatine	50 mg/m²	i.v.	Jour 1

Rechute

70–80 % des rechutes surviennent 2 à 3 ans après le traitement ; si elles sont détectées à un stade précoce et en particulier en cas de rechute vaginale → chirurgie répétée associée à la radiothérapie (sauf si radiothérapie préalable). Hormonothérapie en cas de traitement chirurgical impossible ; la réponse au traitement à base de gestagènes dépend du statut des récepteurs. Chimiothérapie, au cas ou un traitement chirurgical ou une radiothérapie n'est pas applicable.

Prn. :

Facteurs pronostiques

- Stade, histologie, degré de différenciation, profondeur de l'infiltration de l'endomètre.
- Carcinomatose lymphangite.
- Métastases des ganglions lymphatiques, manifestation tumorale extra-utérine.
- Statut des récepteurs hormonaux, expression de p53, expression de HER2/neu (c-erbB2).

Réf. :

1. Amant F, Moermann P, Timmermann D et al. Endometrial cancer. Lancet 2005;366:491–505
2. Carey MS, Gawlik C, Fung-Kee-Fung M et al. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 2006;101:158–67
3. Fleming GF. Systemic chimiothérapie for uterine carcinoma: metastatic and adjuvant. J Clin Oncol 2007;25:2983–90
4. Hecht JL, Mutter Gl. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. J Clin Oncol 2006;24:4783–91
5. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP et al. Chimiothérapie for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. Ann Oncol 2007;18:409–20
6. Markman M. Hormonal therapy of endometrial cancer. Eur J Cancer 2005;41:673–5
7. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005;365:1543–51
8. Polyzos NP, Pavlidis N, Paraskevaidis E et al. Randomized evidence on chimiothérapie and hormonal therapy regimens for advanced endometrial cancer. Eur J Cancer 2006;42:319–26

Web. :

1. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/uterinecancer.html MedlinePlus
2. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/endometrial NCI Cancer Topics
3. http://www.mayoclinic.com/health/endometrial-cancer/DS00306 Mayo Clinic
4. http://www.emedicine.com/MED/topic2832.htm E-medicine

8.4.9 Sarcome utérin

C.F. Waller, I.B. Runnebaum

Déf. : Tumeur mésenchymateuse maligne de l'utérus provenant de l'endomètre ou du myomètre.

CIM-10. : C55

Ép. : Rare, incidence 1–2 cas/100 000 femmes/an ; pic d'incidence de 55 à 60 ans ; taux élevé de mortalité dû à la croissance agressive et à la propagation métastatique rapide par voie hématogène et lymphatique.

Pg. : Pas encore résolue ; la radiothérapie pelvienne préalable constitue un facteur de risque ; dans des cas rares, transformation maligne de léiomyomes (0,7 %).

AnaPath. :

Classification histopathologique des tumeurs mésenchymateuses de l'utérus

- Sarcomes à cellules stromales épithéliales mixtes (adénosarcomes, carcinosarcomes, tumeurs de Müller mixtes malignes, TMM), 50 % des cas.
- Léiomyosarcome (LMS, originaire du myomètre), 35 % des cas.
- Sarcomes à cellules stromales endométriales (SSE), 10 % des cas.

Class. : La classification exacte nécessite une stadification chirurgicale ; stadification en fonction de la classification FIGO du cancer de l'endomètre (▶ Chap. 8.4.8).

Stadification FIGO du sarcome utérin (1988)

Stade	Caractérisation
I	Tumeur limitée au corps de l'utérus
II	Infiltration du col
III	Tumeur limitée au petit bassin
IV	Métastases à distance extra-pelviennes

Propagation métastatique

- Locale : métastase péritonéale.
- Lymphatique : ganglions lymphatiques pelviens → para-aortiques → médiastinaux.
- Hématogène : poumons, foie, os, SNC.

Sy. :

- Symptômes précoces : saignement vaginal anormal.
- Douleur, écoulement vaginal, sensation de pesanteur pelvienne.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Examen physique avec examen gynécologique, statut ganglionnaire lymphatique.

Examens de laboratoire

- Hémogramme, électrolytes, examens des fonctions hépatique et rénale, examens de la coagulation, analyse d'urine.
- Marqueurs tumoraux : élévation de CA 125 chez les patientes atteintes de tumeur de Müller mixte maligne.

Histologie

- Curetage fractionné pour la confirmation du diagnostic des carcinosarcomes. Les tumeurs purement mésenchymateuses (léiomyosarcomes) dans les stades précoces sont généralement diagnostiquées de manière fortuite après une hystérectomie.

Imagerie

- Échographie transvaginale et abdominale.
- Radiographie pulmonaire, TDM thoracique, IRM abdominale.
- Cystoscopie, rectosigmoïdoscopie (en cas de suspicion d'infiltration tumorale).
- Pyélographie intraveineuse (obstruction urinaire, anomalies anatomiques des reins et du tractus urinaire).

Th. : En raison de la faible incidence de la maladie, aucun concept de traitement systémique spécifique n'a été établi.

Traitement chirurgical

- *Objectifs :* résection complète tumorale, stadification chirurgicale.
- *Technique :* hystérectomie, exérèse bilatérale des annexes, lymphadénectomie pelvienne et para-aortique (en cas de manifestation extra-utérine tumorale : lymphadénectomie de tout ganglion lymphatique suspect).

Radiothérapie

Indication palliative uniquement ; radiothérapie pelvienne, 50–60 Gy ; l'efficacité de la radiothérapie adjuvante n'a pas été établie.

Chimiothérapie

Indication palliative uniquement ; l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante n'a pas été établie.

- *Carcinosarcomes :* chimiothérapie combinée avec ifosfamide, cisplatine et doxorubicine, hormonothérapie avec paclitaxel.
- *LMS :* thérapie palliative avec doxorubicine (taux de réponse 30–40 %) ou en association avec la gemcitabine 1 le docétaxel (taux de réponse d'environ 50 %).

Rechute

Principalement des rechutes locales suivies de métastases pulmonaires et de manifestations abdominales ; en cas de rechute locale : si applicable, répéter la chirurgie et/ou la radiothérapie ou la chimiothérapie palliative. MMT et ESS : monothérapie à base d'ifosfamide (ou association ifosfamide + carboplatine) ; cependant, la thérapie combinée n'a pas démontré de survie prolongée.

Protocoles de chimiothérapie

« Ifosfamide + Cisplatine »			*Démarrer le prochain cycle aux jours 22–29*
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Ifosfamide	1500 mg/m²	i.v.	Jours 1–5

« CAV »			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Cisplatine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Étoposide, VP-16	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 2

« Gemcitabine + Docétaxel »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Gemcitabine	900 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1+8
Docétaxel	100 mg/m²/jour	i.v.	Jour 8

« Doxorubicine mono »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Ifosfamide en mono »			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Ifosfamide	1500 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5

« Paclitaxel en mono »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Paclitaxel	175 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

Prn. :

Facteurs pronostiques

- Stade, histologie, degré de différenciation, index mitotique (léiomyosarcomes).

Survie à cinq ans

- Léiomyosarcome : 15–25 %.
- Sarcome des cellules stromales de l'endomètre (peu différencié) : 0–50 %.
- Sarcome des cellules stromales de l'endomètre (bien différencié, stade I) : 98 %.
- Adénosarcome : 25 %.
- Tumeur de Müller mixte maligne : 40–50 %.

Réf. :

1. Curtin JP, Blessing JA, Soper JT et al. Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2001;83:268–70
2. Kempson RL, Hendrickson MR. Smooth muscle, endometrial stromal, and mixed Mullerian tumors of the uterus. Mod Pathol 2000;13:328–42
3. Nordal RN, Kjorstad KE, Stenwig AE et al. Leiomyosarcoma (LMS) and endometrial stromal sarcoma (ESS) of the uterus. Int J Gynecol Cancer 1993;3:110–15
4. Sutton GP, Brunetto VL, Kilgore L et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus. Gynecol Oncol 2000;79:147–53
5. Toyoshima M, Akahira J, Matsunaga G et al. Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus. Gynecol Oncol 2004;94:774–8
6. Van Rijswijk REN, Vermorken JB, Reed N et al. Cisplatin, doxorubicin and ifosfamide in carcinosarcoma of the female geTINal tract. Eur J Cancer 2003;39:481–7
7. Yamada SD, Burger RA, Brewster WR et al. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. Cancer 2000;88:2782–6

Web. :

1. http://www.cancer.org/docroot/cri/cri_2_3x.asp?dt=63 Am Cancer Soc
2. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/uterinesarcoma NCI Cancer Topics

8.4.10 Cancer vaginal

C.F. Waller, K. Henne, I.B. Runnebaum

Déf. : Tumeur maligne du vagin, généralement épithélioma spinocellulaire.

CIM-10. : C52

Ép. : Incidence du cancer vaginal : 4 cas/100 000 femmes/an ; en baisse. Âge médian à la présentation : 60 à 65 ans ; incidence de la NIVA (néoplasie intra-épithéliale vaginale) 2/100 000 femmes/an.

Pg. :

Facteurs de risque

- Néoplasie intra-épithéliale vaginale (NIVA) : incidence en augmentation, âge médian en baisse ; potentiel malin faible ; se transforme rarement en cancer vaginal (< 5 %).
- Antécédents de néoplasie cervicale (environ 30 % des patients) : souvent après radiothérapie ; possibilité d'être associée à une infection au PVH.
- Niveau socio-économique bas.
- Irritation mécanique à long terme, ex., diaphragme.
- *Cas particulier :* adénocarcinome vaginal à cellules claires : jeunes femmes (15 à 25 ans) : environ 60 % des cas sont liés à une exposition au diéthylstilboestrol (DES) durant le premier trimestre de grossesse de la mère de la patiente.

AnaPath. :

Histologie

Type	Fréquence (%)
Épithélioma spinocellulaire	> 80
Adénocarcinome	5–10
Mélanome	3
Sarcome	3

Localisation

Épithélioma spinocellulaire : principalement situé dans le tiers proximal du vagin (52 %) et la paroi vaginale antérieure (58 %), tumeurs endo- ou exophytiques ulcérantes

Propagation métastatique

- Par définition, ne sont pas classés comme cancer vaginal : les métastases vaginales dues au cancer du col de l'utérus, le cancer vulvaire, le cancer de l'endomètre ou l'infiltration *per continuitatem* du rectum ou de la vessie.
- Épithéliomas spinocellulaires : généralement infiltration locale, métastases lymphatiques ou hématogènes.
- Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux : partie supérieure du vagin : ganglions lymphatiques iliaques obturateurs et internes (comme pour le cancer du col de l'utérus) ; partie inférieure du vagin : ganglions lymphatiques iliaques inguinaux et externes (comme pour le cancer vulvaire).
- Adénocarcinome : métastases des ganglions lymphatiques pelviens.
- Métastases hématogènes : poumon, foie, os.

Class. : **Stadification TNM du cancer vaginal (2002)**

T	*Tumeur primitive*
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*, néoplasie intra-épithéliale (NIVA)

Class. : **Stadification TNM du cancer vaginal (2002) *(suite)***

T1	Tumeur limitée à la paroi vaginale
T2	Infiltration de la sous-muqueuse et des paramètres
T3	Infiltration de la paroi pelvienne
T4	Tumeur infiltrant la muqueuse de la vessie/du rectum, infiltration de la tumeur au-delà du pelvis
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

Stadification FIGO et pronostic du carcinome vaginal (1998)

Stade	Classification TNM			Taux de survie (%)		
	T	N	M	1 an	2 ans	3 ans
0	Tis	N0	M0	100	100	63
I	T1	N0	M0	92	88	73
II	T2	N0	M0	78	64	51
III	T3	N0	M0	63	40	33
	T1–3	N1	M0			
IVA	T4	Tout N	M0	48	31	20
IVB	Tout T	Tout N	M1	33	0	0

Sy. : 80 à 90 % des patientes atteintes de carcinome invasif présentent des symptômes typiques :
- Saignement vaginal irrégulier (50 à 60 %), souvent postcoïtal.
- Douleur dans le périnée, la vessie ou le rectum.
- Écoulement vaginal, tumeur palpable.

Dg. :

Antécédents, examen physique
- Antécédents médicaux, y compris le milieu social.
- Examen physique : inspection locale (vulve, urètre, introïtus, vagin, exocol, périnée, anus) ; palpation du rectum, de la région inguinale, statut ganglionnaire lymphatique.

Examens de laboratoire
- Examens de laboratoire de routine avec LDH, statut urinaire.
- Marqueurs tumoraux : SCC (uniquement pour la surveillance du cours de la maladie).

Imagerie
- Échographie pelvienne/abdominale, radiographie pulmonaire, pyélographie intraveineuse.
- Optionnel : TDM ou IRM abdominale/pelvienne ; si applicable, échographie vaginale ou rectale.
- En cas de douleurs osseuses : scintigraphie osseuse, radiographie conventionnelle du squelette.

Histologie

- *Une biopsie doit toujours être réalisée* (la profondeur de l'infiltration est le critère pronostique le plus important) : de préférence biopsie profonde à l'emporte-pièce (en particulier en cas de maladie de Paget).

Th. : **Néoplasie intra-épithéliale vaginale (NIVA)**

Options de traitement

- *Traitement chirurgical :* exérèse locale, colpectomie partielle/totale, ablation par laser à CO_2.
- *Administration locale de 5-FU.*
- *Radiothérapie intracavitaire.*

Facteurs déterminant le choix du traitement : traitement préalable, propagation multifocale, état général de la patiente, risque anesthésique. Risque de rechute : environ 20 %, indépendant du traitement.

Carcinome vaginal invasif

Concept de traitement

Le traitement standard est la chirurgie ; en cas de maladie avancée : radiochimiothérapie. Des doses $>$ 60 Gy sont nécessaires malgré les complications locales probables (en particulier ulcères de la peau) ; concepts individualisés en fonction de la localisation, de la taille et du stade clinique de la tumeur. Facteurs importants :

- Infiltration de la vessie, de l'urètre et du rectum.
- Particularités anatomiques pouvant nécessiter une exentération pour permettre une résection importante.
- Facteurs psychosexuels.

Stade I

- Vagin proximal, $<$ 2 cm de diamètre : hystérectomie radicale avec résection partielle du vagin et lymphadénectomie pelvienne bilatérale ; aussi possible : radiothérapie intracavitaire.
- Vagin médian/distal : radiothérapie.

Stade I (> 2 cm de diamètre) et stades II–IV

- Radiothérapie externe avec/sans radiothérapie intravaginale ou interstitielle avec/sans chimiothérapie (5-FU 1 cisplatine) comme radiosensibilisateur.
- Aussi possible, chez les patientes en stade II : colpectomie radicale ou exentération pelvienne associée à la radiothérapie.

Prn. : Facteur le plus important : stade clinique de la tumeur (taille, profondeur de l'infiltration, atteinte des ganglions lymphatiques) à la présentation. Taux de survie selon les stades FIGO (voir ci-dessus).

Px. : ***Prévention précoce /dépistage***

- Prévention primaire : examen gynécologique à partir de l'âge de 30 ans.
- Autres méthodes de dépistage : uniquement indiquées en cas de facteurs de risque (voir ci-dessus) : inspection, vulvo-/vaginoscopie, cytologie, confirmation du diagnostic par biopsie à l'emporte-pièce ou prélèvement d'échantillons par exérèse (groupes à haut risque).

Réf. :

1. Creasman WT. Vaginal cancers. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005:17:71–6
2. Grigsby PW. Vaginal cancer. Curr Treat Options Oncol 2002;3:125–30

Web. :

1. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/vaginalcancer.html MedlinePlus
2. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/vaginal NCI Cancer Topics

8.4.11 Cancer vulvaire

I.B. Runnebaum, K. Henne, C.F. Waller

Déf. : Tumeurs malignes de la vulve, généralement épithéliomas spinocellulaires.

CIM-10. : C51.-

Ép. : Incidence du cancer vulvaire 1–2/100 000 femmes/an ; âge médian à la présentation : 60 à 80 ans. Incidence de la néoplasie épithéliale vulvaire (NIV) 7/100 000 femmes/an.

Pg. :

Facteurs de risque

- Infection au PVH (« papillomavirus humain »), généralement PVH-16, PVH-18.
- Infections chroniques, lichen scléreux pigmenté en placards.
- Déficit immunitaire, immunosuppression, infections au VIH.
- Anomalies génétiques, ex., mutations de p53.

Néoplasie intra-épithéliale vulvaire (NIV)

Lésion précancéreuse de la vulve avec néoplasie intra-épithéliale, affectant principalement les petites lèvres ; en particulier chez les patientes plus jeunes (40 à 60 ans), incidence en hausse ; papillomavirus humain (PVH) présent dans 80–90 % des cas ; stadification selon l'étendue de la dysplasie.

Degré de différenciation de NIV	Dysplasie
I	Dysplasie légère
II	Dysplasie moyenne
III	Dysplasie sévère, carcinome *in situ* (CIS), remplacement de l'épithélium squameux par des cellules atypiques, généralement multifocales

Carcinomes vulvaires et infection au PVH

- Tumeurs positives au PVH : femmes âgées entre 35 et 55 ans ; souvent, maladie multifocale ; généralement associées à la NIV. Facteurs de risque semblables à ceux du cancer du col de l'utérus : tabagisme, nombre de partenaires sexuels, premier acte sexuel à un âge précoce, niveau socio-économique bas ; souvent en association avec le cancer du col de l'utérus et le cancer anal.
- Tumeurs négatives au PVH : âge moyen de 65 à 85 ans ; généralement unifocales ; associées à des infections vulvaires, au lichen scléreux pigmenté en placards.

AnaPath. :

Histologie des carcinomes vulvaires invasifs

Type	Fréquence (%)
Épithélioma spinocellulaire kératinisé	> 90
• Bien différencié	70
• Moyennement différencié	20
• Anaplasie	10
Autres Tumeurs	
• Carcinome verruqueux	5
• Carcinome basocellulaire, carcinome des cellules transitionnelles	Rare
• Mélanome malin, sarcome	Rare

Propagation

- Tumeur souvent multicentrique, polypeuse ou ulcérante.
- Localisation la plus fréquente : grandes lèvres > petites lèvres.
- Propagation locale avec infiltration des organes adjacents.
- Principalement métastase par voie lymphatique des ganglions lymphatiques inguinaux et pelviens superficiels.
- Métastase hémato gène : poumon, foie, os.

Class. : **Stadification TNM du cancer vulvaire (2002)**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Tumeur limitée à la vulve/au périnée, ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
	A : Infiltration stromale ≤ 1 mm
	B : Infiltration stromale > 1 mm
T2	Tumeur limitée à la vulve/au périnée, taille > 2 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur infiltrant l'urètre inférieur, le vagin ou l'anus
T4	Tumeur infiltrant la muqueuse de la vessie, la muqueuse rectale, l'urètre supérieur ou qui est fixée sur le pubis
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases unilatérales des ganglions lymphatiques régionaux
N2	Métastases bilatérales des ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance (y compris les ganglions lymphatiques pelviens)

Stadification FIGO et pronostic du carcinome vulvaire (1998)

Stade	Classification TNM			Taux de survie (%)		
	T	N	M	1 an	2 ans	3 ans
0	Tis	N0	M0	> 98	> 95	> 92
IA	T1A	N0	M0	97	92	77
IB	T1B	N0	M0			
II	T2	N0	M0	88	77	55
III	T3	N0	M0	66	47	31
	T1–3	N1	M0			
IVA	T1–3	N2	M0	40	17	
	T4	Tout N	M0			
IVB	Tout T	Tout N	M1			

Sy. : Approximativement 50 % des patientes atteintes de carcinome invasif sont asymptomatiques. Symptômes typiques :
- Prurit vulvaire ou sensation de brûlure.
- Lésions visibles autour de la vulve.
- Dans les stades avancés : saignement, tumeur palpable, écoulement avec odeur nauséabonde.

Dg. : ***Antécédents, examen physique***
1. Antécédents médicaux, y compris le milieu social.
2. Examen physique : inspection locale (vulve, urètre, introïtus, vagin, exocol, périnée, anus) ; toucher rectal, région inguinale, statut ganglionnaire lymphatique.

Examens de laboratoire
- Examens de laboratoire de routine, y compris LDH, analyse d'urine.
- Marqueur tumoral : SCC (uniquement pour la surveillance du cours de la maladie).

Imagerie
- Échographie pelvienne/abdominale, radiographie pulmonaire, pyélographie intraveineuse.
- Optionnel : TDM ou IRM abdominale/pelvienne ; si applicable, échographie vaginale ou rectale.
- En cas de douleurs osseuses : scintigraphie osseuse, radiographie conventionnelle du squelette.

Endoscopie
- Cystoscopie/urétroscopie et rectoscopie.
- Colposcopie (avec acide acétique 3 % ou bleu de toluidine 1 %).
- Cytologie cervicale, curetage endocervical.

Histologie
- Une biopsie doit toujours être réalisée (la profondeur de l'infiltration est le critère pronostique le plus important) : biopsie profonde à l'emporte-pièce, en particulier en cas de maladie de Paget (car souvent adénocarcinomes occultes).

Th. : **Néoplasie intra-épithéliale vulvaire (NIV)**

Options thérapeutiques
- Exérèse locale.
- Vulvectomie superficielle en cas de lésions extensives multifocales ou confluentes.
- Ablation au laser, en particulier en cas de NIV I–II (faible morbidité, chirurgie sans hospitalisation, bons résultats esthétiques).
- Administration locale de 5-FU (inefficacité du traitement $>$ 50 % ; indiquée chez les patientes immunodéprimées) ou imiquimod (81 % de réponse).
- Maladie de Paget : exérèse large ou vulvectomie simple (exclusion d'adénocarcinome invasif par la chirurgie et évaluation histologique ultérieure).

Carcinomes vulvaires invasifs

Traitement standard : chirurgie ; dans les stades avancés, radiochimiothérapie. Des doses de radiothérapie $>$ 60 Gy sont nécessaires en dépit de la probabilité de complications locales (en particulier les ulcères cutanés).

Stade IA de FIGO (infiltration $<$ 1 mm)
- Traitement standard : exérèse locale radicale (exérèse large, 1–2 cm de marges de sécurité).
- Faible risque de métastases des ganglions lymphatiques inguinaux ($<$ 1 %) $\rightarrow$ pas de lymphadénectomie.

Stade IB de FIGO (infiltration > 1 mm)

- Traitement standard : exérèse locale radicale (exérèse large) ou vulvectomie radicale avec lymphadénectomie fémorale bilatérale et inguinale (risque de métastases des ganglions lymphatiques inguinaux ≥ 8 %) en cas de lésions centrales superficielles.
- Lymphadénectomie ipsilatérale en cas de lésions latérales (à plus de 2 cm du clitoris, de l'urètre ou de la commissure postérieure) ; en cas d'atteinte des ganglions lymphatiques → lymphadénectomie controlatérale, si plus de 2 ganglions lymphatiques atteints → lymphadénectomie pelvienne par lymphadénectomie extrapéritonéale.

Stade II de FIGO

- Vulvectomie radicale modifiée avec lymphadénectomie fémorale bilatérale et inguinale (« technique d'incision triple »).
- Radiothérapie adjuvante si atteinte des ganglions lymphatiques (à l'examen microscopique, plus de 2 ganglions lymphatiques atteints ou, à l'examen clinique, plus d'1 ganglion lymphatique atteint), si rupture de la capsule ou résection R1 ou R2.

Stade III/IV de FIGO

- Vulvectomie radicale avec lymphadénectomie fémorale bilatérale et inguinale, si nécessaire avec résection des organes voisins atteints ou exentération.
- En raison des taux élevés de morbidité, la réduction de la taille tumorale (« downstaging ») avec radiochimiothérapie combinée néoadjuvante (ex., avec 5-FU, cisplatine, MTX ou mitomycine C) préalablement à la chirurgie devient de plus en plus importante.

Rechute

- Rechute locale : répéter la chirurgie, éventuellement en association avec une radiothérapie.
- Rechute régionale ou systémique : radiothérapie, chimiothérapie.

Prn. : Facteur le plus important : stade clinique de la tumeur (taille, profondeur de l'infiltration, atteinte des ganglions lymphatiques) à la présentation ; également : ploïdie tumorale. Taux de survie des stades de FIGO : voir ci-dessus.

Px. :

Prévention précoce/dépistage

- Examen gynécologique : chez les femmes à partir de l'âge de 30 ans.
- Autres méthodes de dépistage : uniquement indiquées en cas de facteurs de risque (voir ci-dessus) : inspection, vulvo-/vaginoscopie, cytologie, confirmation du diagnostic par biopsie à l'emporte-pièce ou exérèse (groupes à haut risque).

Réf. :

1. Coleman RL, Santoso JT. Vulvar carcinoma. Curr Treat Options Oncol 2000;1:177–90
2. Fonseca-Moutinho JA. Recurrent vulvar cancer. Clin Obstet Gynecol 2005;48:879–83
3. Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chimiothérapie in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. Gynecol Oncol 2006;100:53–7
4. Hakim AA, Terada KY. Sentinel node dissection in vulvar cancer. Curr Treat Options Oncol 2006;7:85–91
5. Montana GS. Carcinoma of the vulva: combined modality treatment. Curr Treat Options Oncol 2004;5:85–95
6. Rouzier R, Haddad B, Atallah D et al. Surgery for vulvar cancer. Clin Obstet Gynecol 2005;48:869–78
7. Tyring SK. Vulvar squamous cell carcinoma: guidelines for early diagnosis and treatment. Am J Obstet Gynecol 2003;189(3 suppl):S17–23
8. Van Seters M, Van Beurden M, Ten Kate FBW et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. N Engl J Med 2008;358:1465–73

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/vulvarcancer.html	MedlinePlus
2.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/vulvar	NCI Cancer Topics
3.	http://www.cancer.org/docroot/cri/cri_2_3x.asp?dt=45	Am Cancer Soc
4.	http://www.emedicine.com/med/topic3296.htm	E-medicine

8.5 Tumeurs de l'appareil reproducteur masculin

8.5.1 Tumeurs du testicule

C.F. Waller

Déf. : Pathologies malignes des testicules

CIM-10. : C62.

Ép. : Incidence : 7 cas/100 000 hommes/an ; 1 % de la totalité des pathologies malignes chez l'homme ; tumeur maligne la plus courante chez l'homme âgé entre 20 et 40 ans ; pics d'incidence : 20 à 25 ans et 55 à 65 ans ; dans environ 2 % des cas, tumeurs du testicule primitives bilatérales

Pg. :

Facteurs de risque

- Cryptorchidie/anomalie de la migration testiculaire, souvent bilatérale (risque multiplié par 40). *ATTENTION :* en cas de testicule non descendu, le testicule controlatéral normalement descendu a également un risque plus élevé de transformation maligne.
- Cryptorchidie (risque augmenté de 10 à 40 % ; dans 60 % des cas, séminomes).
- Orchite, traumatisme, rayonnements ionisants.
- Antécédents familiaux (risque augmenté de 4 à 10 fois si le père ou un frère est atteint).
- Précédente tumeur du testicule controlatérale.

Anomalies génétiques

- *Anomalies structurelles :* inversions, duplications, délétions ; Inv(12p) dans > 80 % des tumeurs, dupl(12p) dans 20 % ; rarement : dél(12q12-24), dél(6q14-q25), dél(7q11-q36).
- *Anomalies numériques :* mono- et trisomie, en particulier des chromosomes 4, 5, 8, 9, 11, 13, 18, 21.

AnaPath. :

Histologie

- Les tumeurs du testicule sont principalement dérivées des cellules du testicule (séminomateuses et non séminomateuses) ; les tumeurs séminomateuses surviennent principalement chez les patients âgés de plus de 30 ans.
- Les autres types de tumeurs (lymphome, métastases, etc.) surviennent principalement chez les patients plus âgés (> 60 ans).

Classification histologique

Type	Fréquence (%)
Tumeurs germinales séminomateuses	40–50
• Séminome classique ou typique	35–40
• Séminome anaplasique	3–5
• Séminome spermatocytique	3–5
• Séminome à cellules géantes	< 1
Tumeurs germinales non séminomateuses	50–60
• Tératome malin intermédiaire	20–25
• Carcinome embryonnaire	15–20
• Autres tumeurs mixtes (certaines avec tissu séminomateux)	8
• Tératome différencié	3
• Choriocarcinome	3
• Tumeur de la vésicule vitelline (tumeur du sinus endodermique)	3
Autres tumeurs du testicule	Rares
• Tumeur à cellules de Sertoli, tumeur à cellules de Leydig	
• Mésothéliome malin de la vaginale	

Propagation métastatique

- Ganglions lymphatiques régionaux : abdominaux, para-aortiques, paracaves et parapelviens ; après chirurgie scrotale ou inguinale, également atteinte des ganglions lymphatiques inguinaux.
- Propagation par les ganglions lymphatiques rétropéritonéaux → vers ganglions lymphatiques hilaires.
- Dans 10 % des cas, dissémination hématogène : poumons, foie, squelette, SNC.

Class. : **Stadification TNM des tumeurs du testicule (2002)**

T	***Tumeur primitive***
pTX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée (ou en l'absence d'orchidectomie radicale)
pT0	Aucune indication de tumeur primitive (ex., cicatrices fibreuses du testicule à l'histologie)
pTis	Néoplasie germinale intratubulaire (carcinome *in situ*)
pT1	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans infiltration vasculaire/lymphatique ; la tumeur peut envahir l'albuginée, mais non la vaginale
pT2	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec infiltration tumorale vasculaire ou lymphatique ou tumeur avec dépassement de l'albuginée et atteinte de la vaginale
pT3	Tumeur infiltrant le cordon spermatique avec ou sans infiltration vasculaire/lymphatique
pT4	Tumeur infiltrant le scrotum avec ou sans infiltration vasculaire/lymphatique
N	***Atteinte clinique des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux $\leq$ 2 cm de diamètre et $\leq$ 5 ganglions atteints, aucun ganglion $>$ 2 cm
N2	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux $>$ 2 cm mais $\leq$ 5 cm de diamètre ou plusieurs ganglions lymphatiques $>$ 2 cm mais $\leq$ 5 cm
N3	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux $>$ 5 cm de diamètre
pN	***Atteinte anatomopathologique des ganglions lymphatiques***
pNX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
pN0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
pN1	Métastases des ganglions lymphatiques $\leq$ 2 cm de diamètre et $\leq$ 5 ganglions atteints, aucun $>$ 2 cm
pN2	Métastases des ganglions lymphatiques $>$ 2 cm mais $\leq$ 5 cm de diamètre ou $>$ 5 ganglions atteints, aucun $>$ 5 cm de diamètre
pN3	Métastases des ganglions lymphatiques $>$ 5 cm de diamètre
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance
	a : Métastases des ganglions lymphatiques non régionaux ou métastases pulmonaires
	b : Métastases à distance autre que des ganglions lymphatiques non régionaux et poumons
S	***Marqueurs tumoraux sériques***
SX	Études de marqueurs non réalisées
S0	Taux de marqueurs dans les limites de la normale
S1	LDH $<$ 1,5 $\times$ N et β-HCG $<$ 5000 mIU/ml et AFP $<$ 1000 ng/ml
S2	LDH 1,5–10 $\times$ N ou β-HCG 5000–50 000 mIU/ml ou AFP 1000–10 000 ng/ml
S3	LDH $>$ 10 $\times$ N ou β-HCG $>$ 50 000 mIU/ml ou AFP $>$ 10 000 ng/ml

Stadification AJCC (2002)

Stade	Système TNM			
0	pTis	N0	M0	S0, SX
I	pT1–4	N0	M0	SX
IA	T1	N0	M0	S0
IB	T2–4	N0	M0	S0
IS	Tout T	N0	M0	S1–3
II	Tout pT/T	N1–3	M0	SX
IIA	Tout pT/T	N1	M0	S0–1
IIB	Tout pT/T	N2	M0	S0–1
IIC	Tout pT/T	N3	M0	S0–1
III	Tout pT/T	Tout N	M1	SX
IIIA	Tout pT/T	Tout N	M1–1a	S0–1
IIIB	Tout pT/T	N1–3	M0–1a	S2
IIIC	Tout pT/T	N1–3	M0–1a	S3
			M1b	Tout S

Catégories de risque concernant les tumeurs germinales avancées (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG, 1997)

Groupe pronostique	Fréquence/caractérisation	Pronostic/marqueurs
TGNS « bon risque »		
	56 % des patients atteints de TGNS	*Survie sans récidive à cinq ans 98 %, SG 92 %*
	Tumeur primitive testiculaire/rétropéritonéale	AFP $<$ 1000 ng/ml
	Pas de métastases viscérales extrapulmonaires	HCG $<$ 5000 mIU/ml
		LDH $<$ 1,5 $\times$ N
Séminome	*90 % des patients atteints de séminome*	*Survie sans récidive à cinq ans 82 %, SG 86 %*
	Toute localisation primaire	AFP normal
	Pas de métastases viscérales extrapulmonaires	Tout HCG, tout LDH
TGNS « risque intermédiaire »		
	28 % des patients atteints de TGNS	*Survie sans récidive à cinq ans 75 %, SG 80 %*
	Tumeur primitive testiculaire/rétropéritonéale	AFP 1000–10 000 ng/ml
	Pas de métastases viscérales extrapulmonaires	HCG 5000–50 000 mIU/ml
		LDH 1,5–10 $\times$ N
Séminome	*10 % des patients atteints de séminome*	*Survie sans récidive à cinq ans 67 %, GS 72 %*
	Toute localisation primaire	AFP normal
	Métastases viscérales extrapulmonaires	Tout HCG, tout LDH

TGNS tumeurs germinales non séminomateuses, *SG* survie globale

Catégories de risque concernant les tumeurs germinales avancées (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG, 1997) *(suite)*

Groupe pronostique	Fréquence/caractérisation	Pronostic/marqueurs
TGNS « haut risque »		
	16 % des patients atteints de TGNS	*Survie sans récidive à cinq ans 41 %, SG 48 %*
	Tumeur primitive médiastinale	AFP > 10 000 ng/ml
	Métastases viscérales extrapulmonaires	HCG > 50 000 mIU/ml
		LDH > 10 × N

TGNS tumeurs germinales non séminomateuses, *SG* survie globale

Sy. : *Provoquée par une infiltration locale, une sécrétion hormonale et la présence de métastases :*
- Tuméfaction indolore du testicule.
- Douleur dans le scrotum, la région inguinale ou l'abdomen inférieur (30–50 %).
- Stérilité (3 %).
- Sensation de lourdeur dans le scrotum ou changement de la consistance du testicule.
- Gynécomastie (10 %).
- Douleur lombaire, troubles gastro-intestinaux (dus aux métastases).

Dg. :

Antécédents, examen physique
- Antécédents médicaux y compris antécédents familiaux, testicule non descendu.
- Examen physique : examen local des testicules, lymphadénopathie, gynécomastie.

Examens de laboratoire
- Examens de laboratoire de routine, LDH, HBDH, phosphatases alcalines, bilan rénal, statut urinaire.
- Testostérone totale, LH, FSH, éventuellement spermogramme/cryoconservation du sperme.

Imagerie
- Obligatoire : échographie abdominale y compris des deux testicules, radiographie pulmonaire, TDM de l'abdomen/du pelvis, TDM thoracique ; pour les patients allergiques au produit de contraste : IRM de l'abdomen/du pelvis.
- Optionnel : IRM crânienne (en cas de suspicion d'atteinte du SNC), scintigraphie osseuse (en cas de suspicion de métastases osseuses).
- Surveillance du cours de la maladie : TEP (en cas de séminomes : au plus tôt 3 à 6 semaines après la chimiothérapie).

Histologie
- Analyse histologique (prélèvement obtenu par biopsie ou chirurgie) du testicule atteint.
- Biopsie du testicule controlatéral → diagnostic/exclusion de néoplasie intra-épithéliale testiculaire controlatérale (TIN) ou de carcinome *in situ* (Cis).

Marqueurs tumoraux
AFP (α1-fétoprotéine), ß-HCG (gonadotrophine chorionique β), LDH ; en cas de séminomes : PAP (phosphatases alcalines placentaires) facultatives. Détermination :
- Avant la chirurgie : une fois.
- Après la chirurgie : jours 1, 5, 22.
- Pendant la chimiothérapie : avant chaque cycle de chimiothérapie.
- Après la chimiothérapie : 3–4 semaines après le dernier cycle.
- Au cours du suivi : à chaque bilan de santé.

Marqueurs tumoraux dans les différents types de tumeurs du testicule

Type de tumeur	AFP	ß-HCG	LDH
Séminome	–	±	+
Tératome	+	±	+
Carcinome embryonnaire	+	±	+
Choriocarcinome	–	++	+
Tumeur de la vésicule vitelline	++	–	+

AFP α1-fétoprotéine, secrétée par la vésicule vitelline, taux sérique normal < 15 ng/ml (1200 U = 1 ng) *ß-HCG* gonadotrophine chorionique β, produite par les cellules chorioniques, taux sérique normal chez l'homme < 5 U/l *LDH* lactodéshydrogénase, – négatif, ± pas toujours détectable, + augmentée, ++ très augmentée

Pendant les premiers 7 à 10 jours suivant la chimiothérapie, il peut y avoir une élévation du taux des marqueurs tumoraux, qui est généralement suivie d'une baisse exponentielle. Demi-vie sérique : β-HCG 18–24 h, AFP 3–6 jours.

Dd. :
- Hydrocèle, varicocèle, spermatocèle, épididymite, orchite.
- Hernie inguinale, hématome, torsion du testicule.

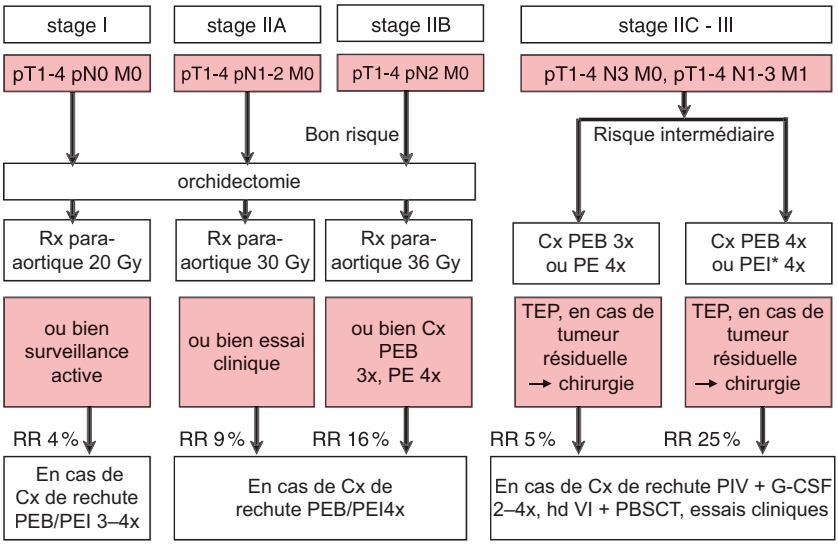
Co. :
- Hémorragie, infarctus, torsion.

Th. :

Concept de traitement

1. Le traitement du cancer du testicule dépend du type de tumeur (séminomateuse par opposition à non séminomateuse), du stade, du groupe de risque (classification IGCCCG) et de l'état général du patient.
2. Conservation de sperme : pour les patients désirant avoir des enfants, le sperme doit être conservé préalablement au traitement. Tous les patients doivent recevoir les informations nécessaires concernant les options et les risques de la conservation de sperme (ex., délais occasionnés par le traitement).
3. *Néoplasie intra-épithéliale testiculaire (TIN).*
   En cas de TIN : augmentation du risque de cancer du testicule (pour 70 % des cas, dans un délai de 7 ans). Instructions générales pour la TIN :
   - Les patients avec un seul testicule (ex., après orchidectomie du testicule controlatéral en cas de tumeur testiculaire) et désirant avoir des enfants, avec spermiogenèse résiduelle suffisante et bonne compliance au traitement : surveillance active.
   - Maladie métastasée et chimiothérapie planifiée : pas de radiothérapie primaire de la TIN (augmentation de la toxicité vis-à-vis des cellules de Leydig). Environ 6 mois après la réalisation de la chimiothérapie : nouvelle biopsie du testicule atteint → si la TIN persiste : radiothérapie (20 Gy).
   - Testicule controlatéral intact : orchidectomie unilatérale du testicule atteint.

Cancer testiculaire séminomateux

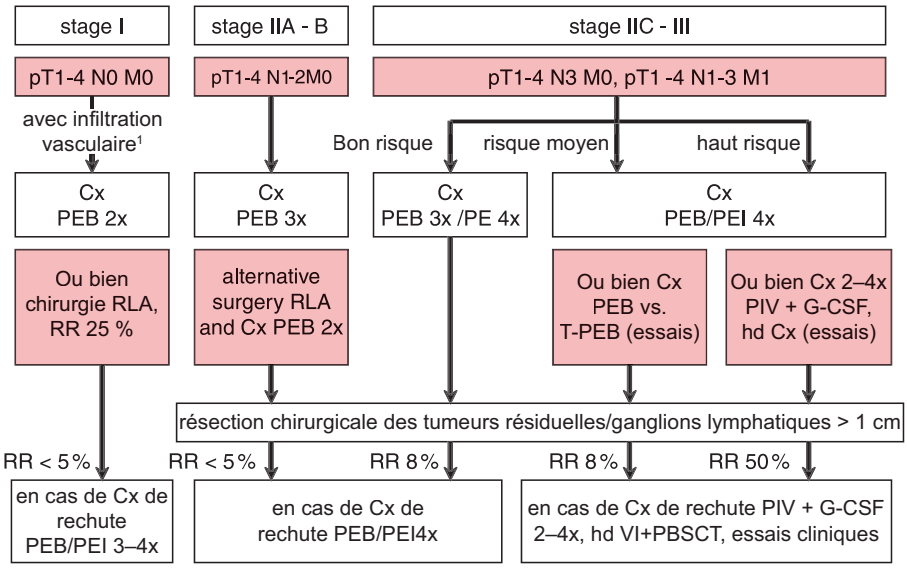


Cx chimiothérapie, *Rx* radiothérapie, *RR* risque de rechute, *PEB* cisplatine + étoposide + bléomycine, *PEI* cisplatine + étoposide + ifosfamide, *TEP* tomographie par émission de positons, *PBSCT* greffe de cellules souches de sang périphérique, *hd* haute dose, *PIV* cisplatine ifosfamide + étoposide

Traitement selon le stade de la maladie

- Stade I–IIB : taux de guérison élevé après traitement chirurgical et radiothérapie.
- Stade IIC–III : les patients présentant une atteinte des ganglions lymphatiques abdominaux (> 5 cm) étendue, une infiltration médiastinale ou des métastases viscérales à distance nécessitent une chimiothérapie primaire.
- Les patients avec élévation des taux de l'AFP sont traités comme les patients atteints de cancer du testicule non séminomateux. Les patients avec élévation des taux de HCG ou LDH sont traités selon les instructions générales mentionnées ci-dessous.
- En cas de tumeur résiduelle : TEP après 4 semaines ; si TEP négatif : répéter TEP après 6–8 semaines ; en cas de signes de propagation : biopsie, éventuellement chirurgie. Si détection de cellules tumorales viables : chimiothérapie de sauvetage.

Tumeurs germinales non séminomateuses



Cx chimiothérapie, *hd* Cx chimiothérapie à haute dose, *LAR* lymphadénectomie rétropéritonéale, *Rx* radiothérapie, *RR* risque de rechute, *hdPIV* carboplatine à haute dose + ifosfamide + étoposide, *PBSCT* greffe de cellules souches de sang périphérique, *PEB* cisplatine + étoposide + bléomycine, *PEI* cisplatine + étoposide + ifosfamide, *PIV* cisplatine + ifosfamide + étoposide

[1] Sans infiltration vasculaire : surveillance active, risque de rechute 15–20 % ; autrement : chirurgie : LAR, risque de rechute 7–10 %

Surveillance du cours de la maladie

- Vérification de la réponse au traitement par imagerie et analyse des marqueurs tumoraux ; dans de rares cas, on observe une diminution du taux des marqueurs tumoraux sans régression visible de la tumeur (« syndrome du tératome croissant ») → si possible, résection chirurgicale précoce.
- Si les taux de marqueurs tumoraux augmentent après deux cycles de chimiothérapie : thérapie de sauvetage ou chimiothérapie à haute dose (uniquement dans des centres spécialisés).

Indications de la chimiothérapie à haute dose

- Traitement primaire chez les patients atteints de cancer testiculaire non séminomateux et au pronostic péjoratif (dans les essais cliniques).
- Thérapie de sauvetage (dans les essais cliniques) chez les patients en rechute qui ont répondu positivement à un traitement initial à base de cisplatine ou bien traitement primaire en cas de réponse incomplète (taux de marqueurs tumoraux augmentant de nouveau).
- Traitement des tumeurs réfractaires à la cisplatine (essais cliniques).

Traitement chirurgical secondaire : résection des tumeurs germinales résiduelles non séminomateuses

- *Marqueurs négatifs après chimiothérapie :* tous les patients doivent subir une chirurgie secondaire pour extraire tout tissu tumoral résiduel (y compris tous les ganglions lymphatiques ≥ 1 cm de diamètre). Les patients atteints de tumeurs résiduelles actives (à l'exception des tératomes matures) doivent recevoir 2 cycles additionnels de chimiothérapie à base de cisplatine *(ATTENTION :* dose cumulative de bléomycine). Dans les cas de tumeurs à la limite de la malignité : réévaluation après 6 à 8 semaines avec TDM et TEP.

- *Marqueurs positifs après chimiothérapie :* certains patients présentant une persistance des marqueurs tumoraux après chimiothérapie à base de cisplatine semblent bénéficier de la résection chirurgicale. Cependant, la chirurgie doit uniquement être réalisée après l'utilisation d'au moins deux protocoles différents à base de cisplatine. Les patients avec β-HCG normal et un seul site tumoral ont le meilleur pronostic.

Résection des tumeurs récidivantes

- Les tumeurs récidivantes (confirmées par l'imagerie) dans la région des ganglions lymphatiques initialement atteints, chez les patients avec marqueurs tumoraux normaux ou légèrement augmentés, sont fréquemment des tératomes matures et doivent être chirurgicalement réséquées.
- En cas de tumeurs indifférenciées viables : 2 cycles additionnels de chimiothérapie à base de cisplatine (protocole standard).

Traitement des patients atteints de métastases du SNC

- Métastases du SNC dans environ 10 % des patients atteints de maladie avancée.
- Survie à long terme dans environ 35 % des cas (en cas de métastases cérébrales primaires : 30–40 % ; métastases survenant pendant le traitement ou chez les patients en rechute : 2–5 %).
- Causes fréquentes de décès : récidive systémique tumorale (20–25 % des cas) ou métastase intracérébrale (40–45 %).
- Bon pronostic si métastase unique identifiée à la présentation.
- Traitement avec visée curative : association de chimiothérapie (4 cycles de chimiothérapie à base de platine) et radiothérapie cérébrale (36 Gy, « boost » au niveau de la région métastasée jusqu'à 45 Gy) ; en cas de métastase unique : résection chirurgicale en fonction de l'étendue de la maladie systémique.

Traitement des tumeurs germinales non séminomateuses médiastinales primitives

▶ Chap. 8.5.2

Protocoles de chimiothérapie : cancer testiculaire

« PEB, thérapie par induction » ▶ Protocole 12.11.3			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Etoposide	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Bléomycine	30 mg/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15

« PE »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Etoposide	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5

« PEI » ▶ Protocole 12.11.4			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Etoposide	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Ifosfamide	1200 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5

« PIV » + Pegfilgrastim » ▶ Protocole 12.11.5			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Cisplatine	25 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Ifosfamide	1200 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Etoposide	150 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Pegfilgrastim	6 mg	s.c.	Jour 6

« *VIC à haute dose* » ▶ *Protocole 14.6*			
Etoposide	500 mg/m²/jour	i.v.	Jour -4 à jour -2
Ifosfamide	4000 mg/m²/jour	i.v.	Jour -4 à jour -2/-3
Carboplatine	AUC 6	i.v.	Jour -4 à jour -2/-3
G-CSF	300–480 µg	s.c.	Jour 9 jusqu'au retour à la normale des neutrophiles

Su. :

Traitement à visée curative

- Surveillance attentive selon les directives ; après la fin du traitement : suivi tous les 3 mois ; à partir de la 4e année : tous les 6 mois ; à partir de la 5e année : annuellement. Pour les situations à haut risque : intervalles plus courts.
- Les visites de suivi comprennent un examen physique, la mesure des marqueurs tumoraux, l'imagerie ; optionnels : testostérone sérique et taux de FSH, échographie du testicule controlatéral.

Traitement palliatif

- Approche en fonction des symptômes.

Px. :

L'auto-examen des testicules est primordial. Toute tuméfaction est suspecte et doit faire l'objet d'un suivi.

Réf. :

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. Guidelines on testicular cancer. Eur Urol 2005;48:885–94
2. Dearnaley D, Huddart R, Horwich A. Managing testicular cancer. BMJ 2001;322:1583–8
3. De Wit R, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stages I testis cancer. J Clin Oncol 2006;24:5482–92
4. ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii40–1
5. ESMO Guidelines Working Group. Mixed or non-seminomatous germ-cell tumors: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii42–3
6. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. Lancet 2006;367:754–65
7. MacVicar GR, Pienta KJ. Testicular cancer. Curr Opin Oncol 2004;16:253–6
8. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol 2004;15:1377–99
9. Van DijkMR, Steyerberg EW, Habbema JDF. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. Eur J Cancer 2006;42:820–6

Web. :

1.	http://tcrc.acor.org/	Testicular Cancer Resource Center
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/testicularcancer.html	MedlinePlus
3.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/testicular/	NCI Cancer Topics
4.	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/testicular.pdf	NCCN Guideline
5.	http://www.emedicine.com/med/topic3232.htm	E-medicine

8.5.2 Tumeurs germinales extragonadiques

A. Spyridonidis, C.F. Waller

Déf. : Tumeurs germinales situées dans le médiastin, le rétropéritoine, la région de la glande pinéale, la région coccygienne, moins fréquemment dans la prostate, le foie, l'œsophage, l'estomac.

CIM-10. : Selon la localisation.

Ép. : Les tumeurs germinales présentent une localisation extragonadique primaire dans 5 à 10 % des cas chez l'adulte et dans 82 % des cas pédiatriques. Pic d'incidence : 20 à 40 ans ; rapport hommes/femmes = 12/1 (sauf tératome bénin : hommes/femmes =1/1)

Pg. :

Pathogenèse

Facteurs pathogéniques possibles :

- Migration prénatale des cellules germinales primordiales de la vésicule vitelline aux structures centrofaciales (région coccygienne, rétropéritoine, médiastin, tête).
- Dislocation des cellules totipotentes résiduelles au stade de la blastula ou morula.
- Tumeurs germinales rétropéritonéales : métastases d'une tumeur testiculaire ayant régressé (tumeur primitive non détectable).

Prédispositions génétiques

- Détection fréquente de l'isochromosome 12p.
- Tumeurs germinales médiastinales non séminomateuses : augmentation de l'incidence chez les patients atteints du syndrome de Klinefelter (47, XXY) (20 % des cas).
- Prédisposition (dans environ 20 % des cas) chez les sujets présentant une néoplasie hématologique, ex., leucémie aiguë (LAM, FAB M7), syndrome myélodysplasique, histiocytose maligne ; l'isochromosome 12p est présent dans les blastes leucémiques.
- Tumeurs germinales rétropéritonéales : augmentation du risque de carcinomes du testicule *in situ* (CIS) : 40 %.

AnaPath. :

Histologie

Les tumeurs germinales extragonadiques sont histologiquement semblables aux tumeurs germinales gonadiques. La différenciation entre les séminomes purs et les tumeurs non séminomateuses a une importance pour le choix du traitement et pour le pronostic. Environ 20 % de la totalité des tumeurs germinales sont des tumeurs mixtes.

Types histologiques de tumeurs germinales extragonadiques

Tumeurs germinales bénignes

- Tératomes matures (potentiellement malins s'ils contiennent > 50 % tissu immature).

Tumeurs germinales malignes

- Séminomes (séminomes intracrâniens = « germinomes »), 20–24 %.
- Tumeurs germinales non séminomateuses (tératome immature, carcinome embryonnaire, tératocarcinome, choriocarcinome, tumeur de la vésicule vitelline).
- Tumeurs mixtes (y compris les tumeurs contenant des séminomes).

Localisation chez les enfants (âgés de ≤ 15 ans)

- Région coccygienne : 27 % des cas.
- Intracrânienne : 15 %.
- Rétropéritoine : 4 %.
- Médiastin : 3 %.

Les tératomes sont souvent déjà présents à la naissance ; pic d'incidence pour les tumeurs non séminomateuses hautement malignes : 1–5 ans ; les séminomes sont principalement rencontrés chez l'enfant > 7 ans.

Localisation chez l'adulte (> 15 ans)

- Médiastin : 50–70 % des cas.
- Rétropéritoine : 20–30 %.
- Intracrânienne : 2–10 %.
- Région coccygienne : rare.

L'origine des tumeurs germinales médiastinales et rétropéritonéales malignes est souvent non séminomateuse (76 %). Les séminomes ont fréquemment une localisation intracrânienne (65 %, « germinomes ») ; pic d'incidence : 20–30 ans.

Sy. :

Les symptômes sont fonction de la localisation de la tumeur :

- *Tumeurs germinales médiastinales :* symptômes survenant souvent uniquement dans les stades tardifs : toux, douleur thoracique, dyspnée, syndrome de la veine cave supérieure ; 50 % des tumeurs médiastinales sont diagnostiquées de manière fortuite.
- *Tumeurs germinales rétropéritonéales :* symptômes survenant souvent uniquement dans les stades tardifs : sensation de pesanteur abdominale, douleur du flanc/douleur du dos, symptômes de déplacement d'organes (constipation, troubles du transit, distension abdominale) ; souvent diagnostic accidentel.
- *Tumeurs pinéales :* signes d'hyperpression intracrânienne, céphalées, diminution du champ visuel, ataxie, léthargie, nausée, syndrome de Parinaud (paralysie de la verticalité du regard, nystagmus), diploïdie ; signes d'insuffisance pituitaire (ex., diabète insipide) en cas de tumeurs invasives ou de localisation suprasellaire.
- *Région coccygienne :* douleur, sciatique, compression rectale, compression de la vessie, troubles du transit et de la défécation.
- Symptômes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, anorexie, performance réduite) en cas de tumeurs malignes et rapidement progressives ; gynécomastie si élévation de β-HCG.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux, avec évolution et dynamique de la maladie.
- Examen physique, y compris signes neurologiques, palpation des testicules.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine avec hémogramme et examen différentiel, examens des fonctions hépatique et rénale, LDH.
- Marqueurs tumoraux sériques : α1-fétoprotéine (AFP), gonadotrophine chorionique β (β-HCG) ; en cas de séminome : éventuellement, phosphatases alcalines placentaires (PAP) *(NOTE :* taux de faux-positifs en cas de tabagisme associé) et NSE. Les séminomes purs ne sécrètent jamais l'AFP → des taux de AFP ↑ sont toujours symptomatiques d'une tumeur non séminomateuse ou mixte ; les tumeurs mixtes sont traitées comme les tumeurs non séminomateuses.
- Hormones pituitaires en cas de suspicion de tumeurs germinales intracrâniennes.

Imagerie

- Échographies abdominales et testiculaires (obligatoire, en particulier en cas de tumeurs germinales rétropéritonéales).
- Radiographie pulmonaire, TDM thoracique/abdominale.
- IRM crânienne et de la moelle épinière (obligatoire en cas de tumeurs intracrâniennes).
- TEP (dans les essais cliniques).

Histologie

Histologie obligatoire ; la technique de prélèvement dépend de la localisation ; il est possible d'effectuer une cytoponction, mais certains centres préfèrent une biopsie ouverte afin d'éviter les erreurs d'étiquetage en cas de tumeurs hétérologues

- Tumeurs médiastinales : médiastinoscopie.
- Tumeurs intracrâniennes : la stéréotaxie moderne a diminué la mortalité de la procédure ainsi que l'incidence de l'ensemencement métastatique. L'analyse du LCR (cytologie, AFP, β-HCG) est obligatoire.
- Carcinome testiculaire *in situ* uni- ou bilatéral (CIS, synonyme : TIN, néoplasie intra-épithéliale testiculaire) dans 30 % de la totalité des tumeurs germinales extragonadiques. Comme les patients atteints de tumeurs extragonadiques sont traités par thérapie à base de platine (curative en cas de TIN), la biopsie testiculaire n'est pas nécessaire en cas de résultats normaux à l'échographie.

Dd. :

- *Médiastin antérieur :* thymome, lymphomes, tumeurs mésenchymateuses, tumeurs endocriniennes, kystes.
- *Tumeurs rétropéritonéales :* tumeurs des surrénales, tumeurs mésenchymateuses, lymphomes, métastases des ganglions lymphatiques ; la plupart des tumeurs germinales rétropéritonéales primitives se trouvent le long de la ligne médiane ; par opposition, les métastases des ganglions lymphatiques, situées à gauche et à droite, sont symptomatiques d'une tumeur ipsilatérale primitive occulte.
- *Région pinéale :* gliome, pinéoblastome, pinéocytome, kystes.

Th. : Approche interdisciplinaire du traitement.

Tumeurs germinales médiastinales/rétropéritonéales

Tumeurs germinales séminomateuses extragonadiques

Les tumeurs rétropéritonéales $<$ 5 cm sont essentiellement traitées par radiothérapie ; dans tous les autres cas : chimiothérapie à base de cisplatine (ex., 3–4 cycles de PEB ou PEI) suivie par la résection chirurgicale du tissu tumoral résiduel (▶ Chap. 8.5.1)

Tumeurs germinales non séminomateuses extragonadiques

- Traitement semblable à celui des tumeurs du testicule à haut risque (▶ Chap. 8.5.1) : intensification précoce avec chimiothérapie à haute dose et résection de la tumeur résiduelle (en particulier en cas de tumeurs médiastinales) → survie à 5 ans : 75 %.
- Pronostic défavorable : rechutes de tumeurs ; survie à 3 ans après chimiothérapie de sauvetage à haute dose des tumeurs rétropéritonéales : 48 % ; pour les tumeurs médiastinales : 14 %.

Tératomes

- Chirurgie primaire.
- En cas de tumeur étendue : chimiothérapie néoadjuvante pour réduire la taille de la tumeur suivie d'une résection à visée curative.
- Tératomes bénins : résection de la tumeur ; la chimiothérapie et la radiothérapie ne sont pas indiquées.

Tumeurs germinales intracrâniennes

- Traitement en fonction des protocoles pédiatriques existants (ex. SIOP CNS GCT 96).
- *Germinomes* (séminomes intracrâniens) : radiothérapie, soit irradiation craniospinale de 24 Gy 1 lit tumoral de 16 Gy, soit 2 cycles de PEI 1 40 Gy de radiothérapie focale.
- *Non germinomes* (tumeurs de la vésicule vitelline, choriocarcinomes, carcinomes embryonnaires) : 4 cycles de PEI, éventuellement résection tumorale résiduelle suivie de radiothérapie.
- *Tératomes :* chirurgie primaire ; en cas de tumeurs étendues, chimiothérapie néoadjuvante suivi de chirurgie.

Protocoles de chimiothérapie

« PEB » ▶ Protocole 12.11.3			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Etoposide	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Bléomycine	30 mg/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15

« PEI » ▶ Protocole 12.11.4			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Etoposide	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5
Ifosfamide	1200 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5

Prn. : La classification pronostique des tumeurs germinales du testicule ne s'applique pas aux tumeurs extragonadiques. Pronostic des tumeurs germinales extragonadiques :

- les tumeurs séminomateuses extragonadiques ont un pronostic favorable semblable aux séminomes du testicule ;
- les tumeurs germinales non séminomateuses extragonadiques ont un pronostic défavorable comparées aux tumeurs du testicule. Le score pronostique de Hartmann est utilisé.

Scores pronostiques des tumeurs non séminomateuses extragonadiques (Hartmann 2002)

Facteurs pronostiques	Score
Tumeur médiastinale	2
β-HCG ↑	1
Métastases pulmonaires	1
Métastases hépatiques	1
Métastases au SNC	2

Pronostic (somme)	Survie à 5 ans (%)
Intermédiaire faible (0–1)	52
Intermédiaire élevé (2–3)	47
Défavorable (> 3)	11

Su. : Les patients traités avec visée curative doivent bénéficier d'une surveillance rapprochée, avec examen physique, marqueurs tumoraux et imagerie. Dans les situations palliatives : approche en fonction des symptômes.

Réf. :

1. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. J Clin Oncol 2002;20:1864–73
2. De Giorgi U, Demirer T, Wandt H et al. Second-line high-dose chimiothérapie in patients with mediastinal and retroperitoneal primary non-seminomatous germ cell tumors. Ann Oncol 2005; 16:146–51
3. Göbel U, Schneider DT, Calaminus G et al. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. Ann Oncol 2000;11:263–71
4. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP et al. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ-cell tumors. Ann Oncol 2002;13:1017–28
5. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on the diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol 2004;15:1377–99

Web. :

1. http://tcrc.acor.org/egc.html Testicular Cancer Resource Center
2. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/extragonadal-germ-cell/ NCI Cancer Topics
3. http://www.emedicine.com/MED/topic759.htm E-medicine

8.5.3 Cancer de la prostate

W. Schultze-Seemann, C.F. Waller

Déf. : Néoplasie maligne de la prostate, généralement hormonodépendante.

CIM-10. : C61

Ép. : Incidence : 60 cas/100 000/an en Europe ; 30 % de la totalité des carcinomes chez l'homme, malignité la plus fréquente chez l'homme ; âge médian : 69 ans ; l'incidence augmente avec l'âge, de 0,02 % (à 50 ans) jusqu'à 1,5 % (à 80 ans) ; carcinome latent de la prostate découvert à l'autopsie : 10 % à l'âge de 50 ans, 70 % à l'âge de 80 ans.

Pg. :

Facteurs de risque

- Âge, alimentation riche en matières grasses, obésité.
- Différences géographiques : risque le plus élevé aux États-Unis, au Canada et en Suède ; risque le plus faible en Asie.
- Risque accru en cas de maladie chez un parent au premier degré.
- Risques professionnels : industrie chimique (cadmium).

Mécanismes de génétique moléculaire

Il n'existe aucune anomalie chromosomique caractéristique connue. Dans certains cas de mutation du gène L codant l'ARNse (locus HPC1, chromosome 1), des mutations des gènes suppresseurs de tumeurs PTEN et p53, ainsi que les loci de susceptibilité pour le cancer de la prostate sur les chromosomes 1, 8, 20, 17 et X ont été rapportées. Le rôle possible des infections rétrovirales et des récepteurs de l'androgène pléomorphe ainsi que de la vitamine D dans la carcinogenèse du cancer de la prostate est en cours de discussion.

AnaPath. :

Histologie

Type	Fréquence (%)
Adénocarcinome	> 95
Autres	< 5
• Sarcome, carcinome à petites cellules, épithélioma spinocellulaire	
• Métastases (carcinomes de la vessie, mélanomes, etc.)	

Localisation

- Principalement originaire de la zone périphérique de la prostate ; tumeur multifocale dans 35 % des cas.

Manifestation/propagation

- Cancer de la prostate *bien différencié* : croissance localisée lente ; dans certains cas, pas de métastase pendant plusieurs années.
- Propagation *directe* par les vaisseaux et les nerfs.
- Infiltration *directe* des structures adjacentes : rectum, vessie, etc.
- Propagation par voie *lymphatique* au niveau des ganglions lymphatiques régionaux (groupe obturateur).
- Propagation par voie *hématogène :* la plus fréquente : métastases osseuses, principalement métastases ostéoplastiques, rarement lésions ostéolytiques ; propagation au rachis lombaire et au pelvis par les veines périprostatiques → la douleur lombaire est souvent le premier symptôme du cancer de la prostate ; rarement : métastases hépatiques, du SNC et des tissus mous.

Types

- *Carcinome latent :* diagnostic accidentel à l'autopsie.

- *Carcinome fortuit :* diagnostic accidentel basé sur l'analyse histologique de tissu provenant de la résection transurétrale ou de la résection d'un l'adénome suite à des troubles bénins de la prostate.
- *Carcinome occulte :* cancer métastasé de la prostate sans symptômes cliniques.
- *Carcinome clinique :* tous les autres cas.

Class. : Stadification TNM du cancer de la prostate

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
T1	Tumeur non palpable invisible à l'imagerie
	a : résultat histologique accidentel révélant la présence de cellules tumorales dans ≤ 5 % du tissu réséqué
	b : résultat histologique accidentel révélant la présence de cellules tumorales > 5 % du tissu réséqué
	c : Tumeur identifiée par biopsie par aspiration (ex., avec APS ↑)
T2	Tumeur palpable limitée à la prostate (incluant apex et capsule)
	a : Tumeur atteignant ≤ 50 % d'un lobe
	b : Tumeur atteignant > 50 % d'un lobe
	c : Tumeur atteignant les deux lobes
T3	Tumeur s'étendant au-delà de la capsule prostatique
	a : franchissement de la capsule unilatéral ou bilatéral
	b : tumeur infiltrant la(es) vésicule(s) séminale(s)
T4	Tumeur fixée ou infiltrant les structures adjacentes (autres que les vésicules séminales) : vessie, col vésical, sphincter externe, muscles élévateurs du rectum, paroi pelvienne
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance
	A : ganglions lymphatiques non régionaux
	B : os
	C : autres sites

Degré de différenciation et score de Gleason (2002)

Grade	Score de Gleason[a]	Différenciation
GX		Degré de différenciation ne pouvant être évalué
G1	2–4	Bien différenciée, anaplasie légère
G2	5–6	Moyennement différenciée, anaplasie modérée
G3–4	7–10	Peu différenciée/indifférenciée, anaplasie marquée

[a] Score de Gleason : examen histologique de la tumeur : addition du degré des deux types prédominants sur le prélèvement, évalués indépendamment l'un de l'autre. Grade 1 : hautement différencié, grade 5 : indifférencié

Stadification AJCC du cancer de la prostate

Stade	Système TNM			Différenciation
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G2–4
	T1b–c	N0	M0	Tout G
	T2	N0	M0	Tout G
III	T3	N0	M0	Tout G
IV	T4	N0	M0	Tout G
	Tout T	N1	M0	Tout G
	Tout T	Tout N	M1	Tout G

Sy. : Symptômes identiques à ceux de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) ; stades précoces généralement asymptomatiques. Stades avancés :

- *Pollakiurie,* besoin d'uriner très pressant, nycturie, incontinence, dysurie, hématurie ; un début soudain et une détérioration rapide des symptômes chez les hommes de 50 ans ou plus sont des signes devant faire suspecter un cancer de la prostate.
- Douleurs osseuses provoquées par une métastase à distance (le syndrome du rachis lombaire est souvent le premier symptôme).
- Stades avancés de la tumeur : lymphœdème des membres inférieurs, congestion veineuse due à des lymphomes pelviens ; paraplégie, incontinence en cas de métastases du rachis thoracique/lombaire.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux avec antécédents familiaux et de dysurie.
- Examen physique : le toucher rectal est une procédure diagnostique très importante et efficace → des masses solides, dures, à bords irréguliers sont caractéristiques du carcinome de la prostate, avec une sensibilité de 50 % ; sensibilité plus faible en cas de tumeurs ≤ 1,5 cm ; statut ganglionnaire lymphatique (ganglions lymphatiques inguinaux).

Examens de laboratoire

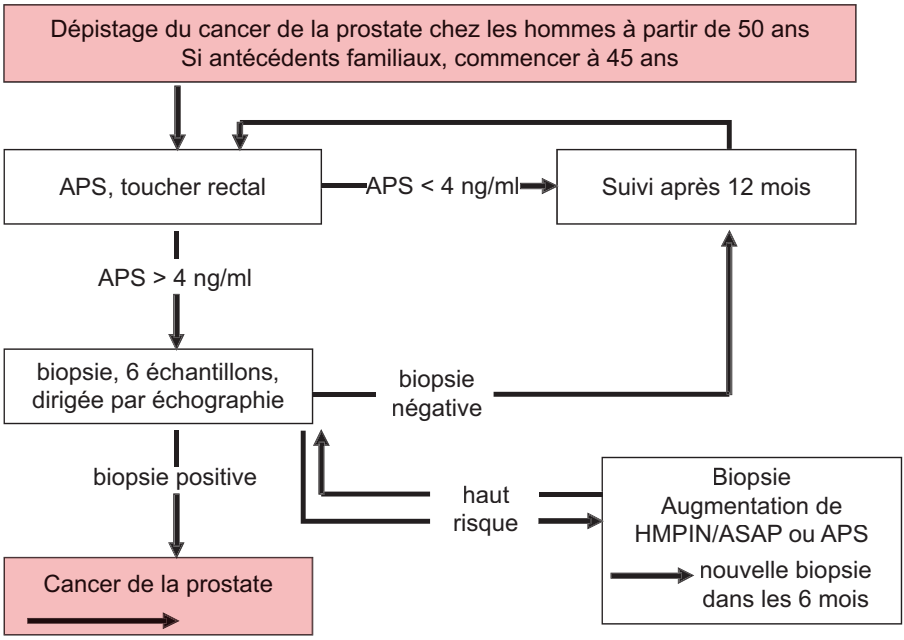
- Hémogramme, bilan de la fonction hépatique et rénale, phosphatases alcalines, $Ca^{2}+$, phosphate, statut urinaire.

Marqueur tumoral : antigène prostatique spécifique (APS)

- Marqueur spécifique des changements tissulaires de la prostate ; toute élévation de l'APS doit être examinée ; sensibilité : 75 % ; en association avec le toucher rectal et l'échographie rectale : meilleure méthode de dépistage du cancer de la prostate.
- Le taux normal de l'APS augmente avec l'âge (en raison de l'augmentation de volume prostatique, processus inflammatoire et ischémique). Valeurs limites maximales normales chez l'homme : jusqu'à 49 ans : 2,5 ng/ml ; 50–59 ans : 3,5 ng/ml ; 60–69 ans : 4,5 ng/ml ; 70–79 : 6,5 ng/ml.
- Pour une meilleure différenciation entre l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) et le carcinome : densité de l'APS, vélocité de l'APS et valeurs de références en fonction de l'âge ; densité de l'APS : quantité de l'APS par unité de volume du tissu prostatique déterminé par échographie transrectale.
- Les systèmes d'analyses séquentielles de l'APS augmentent la spécificité par 90 % et la sensibilité par 70 % ; une élévation de > 0,7 ng/ml par an mesurée avec le même système d'analyse est un indicateur positif de cancer, à condition que la valeur initiale soit < 4 ng/ml ; avec des valeurs initiales plus élevées (APS > 4 ng/ml) : des augmentations de 0,4 ng/ml par an sont un indicateur positif ; la vélocité de l'APS (ou temps de doublement de l'APS) est une méthode prometteuse pour la détection précoce des tumeurs locorégionales.

- En cas de cancer de la prostate connue : la mesure de l'APS est appropriée pour la surveillance de l'évolution de la maladie ; l'augmentation est souvent notée plusieurs années avant l'apparition des signes cliniques de rechute.

Dépistage du cancer de la prostate



APS antigène du cancer de la prostate, *HMPIN* néoplasie intra-épithéliale prostatique hautement maligne, *ASAP* petite prolifération acinaire atypique

Analyse histologique

- Aspiration à l'aiguille fine ou cytoponction (TRU-Cut 18G) : 95 % transrectale, 5 % transpérinéale ; indiquée si élévation de l'APS, métastases osseuses ou en cas d'anomalies du transit inexpliquées ; procédure diagnostique standard pour le cancer de la prostate ; haute sensibilité mais dépendant de l'expérience du médecin effectuant l'examen.
- Résection transurétrale (TURP) : traitement standard de l'hyperplasie bénigne de la prostate ; parfois, permet le diagnostic accidentel du cancer précoce de la prostate.

Imagerie

- Echographie transrectale (TRUS) : sensibilité 80–85 %, spécificité 85 % ; biopsie dirigée par échographie/cytoponction (obligatoire) ; non appropriée pour le dépistage en raison de sa faible spécificité.
- Echographie abdominale, IRM abdominale et pelvienne, radiographie pulmonaire.
- Scintigraphie osseuse et surveillance des lésions suspectes par radiographie conventionnelle.
- Technique expérimentale : TEP-TDM avec incorporation de ^{11}choline, en particulier en cas d'élévation de l'APS après exérèse de la prostate.

Dd. :

- Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) : de loin le diagnostic différentiel le plus fréquent à partir de l'âge de 30 ans et au-delà prévalence chez les patients âgés de 80 ans : 80 % ; les masses palpables sont souvent impossibles à distinguer du cancer de la prostate.
- Prostatite chronique et granulomateuse due à des bactéries (tuberculose), des champignons ou protozoaires.
- Rare : calculs prostatiques, amylose, adénomes bénins.

Co. :

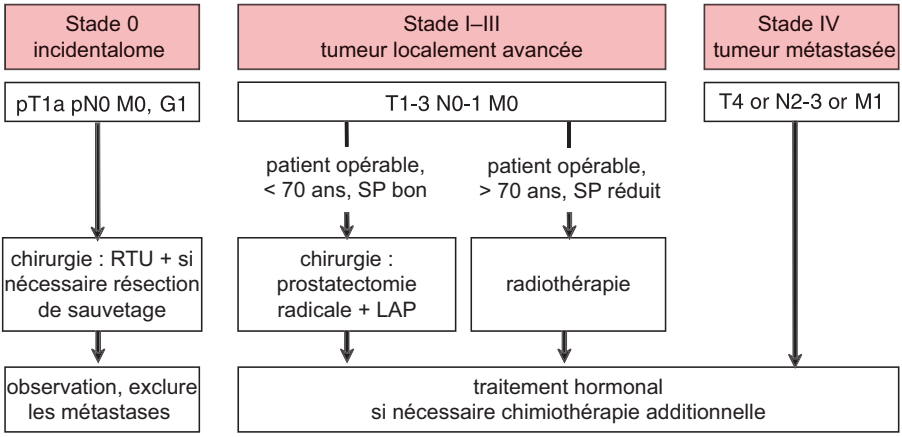
- Macrohématurie.
- Anurie, hydronéphrose, insuffisance rénale.
- Troubles de la coagulation (coagulation intravasculaire disséminée CIVD, hyperfibrinolyse).
- Troubles neuromusculaires paranéoplasiques.
- Infiltration de la moelle osseuse avec anémie, thrombopénie, leucopénie.

Th. :

Concept de traitement

1. Le cancer de la prostate est essentiellement traité par chirurgie.
2. Pour les patients inopérables (performance réduite, âge) : bons résultats avec la radiothérapie ou la thérapie radio-isotopique.
3. L'hormonothérapie est utilisée chez la plupart des patients, comme traitement adjuvant ou palliatif.
4. La survie à plus de 15 ans est généralement atteinte, même en cas de cancer de la prostate non traité. Les essais cliniques et le traitement standard montrent des variations considérables en ce qui concerne l'agressivité. Pour chaque patient, un rapport bénéfice/risque individuel doit être évalué, en prenant en considération l'âge et l'état général du patient ainsi que l'agressivité de la procédure.

Traitement du cancer de la prostate



RTU résection transurétrale, *LAP* lymphadénectomie pelvienne, *SP* score de performance

Traitement chirurgical

Indications

- Âge ≤ 75 ans, bon état général.
- Tumeur primitive et résection radicale des ganglions lymphatiques possible, i.e., stade I–III.
- Stade IV, T4 N0 M0, atteinte des ganglions lymphatiques intrapelviens mais toujours opérables.

Contre-indications

- Âge > 75 ans, espérance de vie < 10 ans.

Prostatovésiculectomie radicale

Pour chaque stadification anatomopathologique exacte : lymphadénectomie pelvienne préalable à la prostatectomie (sauf si APS < 10 ng/ml ou score de Gleason < 7).

Complications

- Prostatovésiculectomie radicale : degré d'incontinence III $<$ 1 %, incontinence à l'effort 3–10 % ; troubles de l'érection ou dysfonction érectile postopératoire dans $\geq$ 40 % des patients (tumeur T2, 50 % ; tumeur T3, 80–100 %) dépendant de l'expérience du chirurgien.
- Lymphadénectomie : lymphocèle, lymphœdème.
- Embolie pulmonaire, infection des plaies.

Radiothérapie

Indications

- Stade I–III : en cas de tumeur localisée, la radiothérapie doit être utilisée si le traitement chirurgical est contre-indiqué.
- Stade IV, T4 N0 M0 ou atteinte des ganglions lymphatiques intrapelviens et traitement chirurgical contre-indiqué.
- Radiothérapie palliative : douleur, métastases osseuses, obstruction, etc.

Techniques

- Radiothérapie percutanée comprenant les ganglions lymphatiques drainant (50 Gy), boost focal jusqu'à la dose totale de $>$ 70 Gy (pendant environ 7 semaines).
- La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle à haute dose et la radiothérapie de conformation avec modulation d'intensité de dose (IMRT) sont les techniques de radiothérapie standard épargnant les tissus normaux.
- Radiothérapie interstitielle combinée/externe.
- Dans les stades I–III, traitement local comme alternative à la radiothérapie externe : thérapie interstitielle avec grains de I^{128} ou Pd^{103} (permanente/périodique) avec/sans radiothérapie externe ; afterloading avec Ir^{192} en association avec la radiothérapie externe.

Complications

- Dysfonction érectile dans 30–70 % des cas ; autres complications associées à la radiothérapie : cystite, proctite, dysurie, développement de fistules.
- Dans 10–30 %, persistance de la vitesse de croissance de la tumeur (amélioration symptomatique) hypertrophie prostatique persistante (fibrose) dans 80 % des patients.

Thérapie par radio-isotopes

Indications

- Douleurs osseuses dues à des métastases avancées.

Techniques

- Douleurs osseuses sévères : administration intraveineuse de ^{89}Sr, ^{153}Sm ou ^{186}Re (palliatif) ; ajustement individuel de la dose en fonction des changements de l'hémogramme, en cas de métastases diffuses ou avec l'utilisation d'autres thérapies myélosuppressives (chimiothérapie).
- Le traitement à base de ^{89}Sr peut être répété après 12 semaines, le traitement à base de ^{153}Sm ou ^{186}Re est répété après 4 à 6 semaines.

Complications

- Traitement local : dysfonction érectile, cystite, proctite, dysurie, fistules.
- Administration systémique de radio-isotopes : changements de l'hémogramme (cytopénie).

Hormonothérapie (▶ Chap. 3.3)

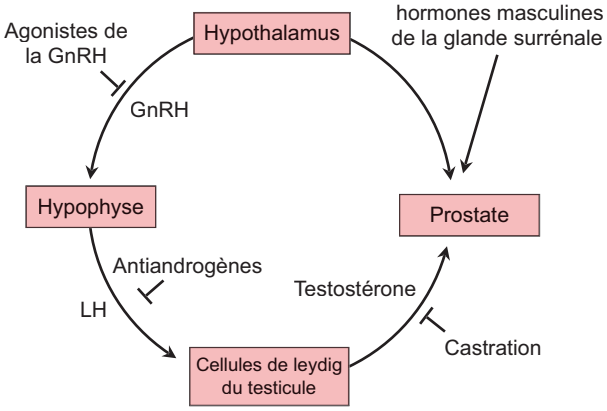
Indications

- Stade IV avec tumeur primitive avancée, atteinte des ganglions lymphatiques ou métastases à distance, patient inopérable.

- L'hormonothérapie adjuvante constitue le traitement palliatif ; l'effet à long terme n'a pas été établi.
- Le traitement doit être initié en cas de métastases, d'élévation de l'APS ou si de nouvelles manifestations tumorales sont décelées (N1, M1) chez les patients en rémission complète après chirurgie ou radiothérapie.

Approche

Principes de l'hormonothérapie



Traitement standard : traitement combiné avec antiandrogènes et agonistes de la Gn-RH → la déprivation androgénique complète (castration hormonale) chez les patients atteints de maladie minimale confère un avantage de survie ; les données actuelles ne montrent pas d'inconvénient au blocage hormonal intermittent ; il a été démontré que le traitement combiné prolonge légèrement bien que sensiblement la survie globale, par opposition aux agonistes de la Gn-RH seuls ; le traitement doit débuter par une monothérapie à base d'antiandrogènes pendant 7 à 10 jours afin supprimer le phénomène de « flambée ».

- *Agents :* implants de goséréline ou de leuproréline pendant 1 à 3 mois de traitement ; antiandrogènes : flutamide 3 × 250 mg/jour ; bicalutamide 50–150 mg/jour.
- Autrement : orchidectomie (castration chirurgicale ; plus rentable).
- Dans environ 80 % des cas, une réponse avec amélioration symptomatique est obtenue pour toutes les thérapies.
- Efficacité pendant 15 à 18 mois, suivie généralement d'une résistance tumorale.

Traitement de la forme progressive de la maladie au cours de l'hormonothérapie

- Après orchidectomie ou monothérapie à base d'agonistes de la Gn-RH : addition d'antiandrogènes (en particulier si un taux de testostérone est retrouvé).
- Après blocage combiné des androgènes : interrompre l'antiandrogène (possible réaction de sevrage à l'antiandrogène dans 25 % des cas) ; puis éventuellement passer à un antiandrogène alternatif (ex., passer du flutamide au bicalutamide).
- Si applicable : tentative de traitement par kétoconazole 3 × 200 mg (blocage de la synthèse d'androgènes par les testicules et les surrénales) 1 hydrocortisone (5–10 % des androgènes circulants sont produits par les surrénales).

Autres agents avec activité endocrinienne

Diéthylstilbestrol (DES), stilbestrol, chlorotrianisène (TACE) et acétate de mégestrol sont hormonalement actifs et peuvent être utilisés comme traitement alternatif en cas d'échec de l'hormonothérapie initiale. Il n'est pas certain que l'un de ces composés confère un prolongement de la survie.

Chimiothérapie

Indication

- En cas d'échec de l'hormonothérapie.

Approche

- Composés efficaces (réponse jusqu'à 20 %) : docétaxel, paclitaxel, phosphate d'estramustine, mitoxantrone, cyclophosphamide, 5-fluoro-uracile, anthracyclines, dacarbazine, cisplatine, hydroxyurée et melphalane.
- La chimiothérapie combinée est supérieure à la monothérapie ; une étude multicentrique combinée a démontré un avantage de survie de l'association docétaxel et prednisolone sur l'association mitoxantrone et prednisolone.
- L'utilisation de la chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante est actuellement en cours d'étude dans les essais cliniques.
- Dans 70 % des cas, amélioration symptomatique après échec de l'hormonothérapie ; chez 20–30 % des patients, rémissions objectives.
- Phosphate d'estramustine : molécule combinée composée de 17β-estradiol et d'un agent alcoylant → effet antigonadotrope et cytotoxique ; dosage : initialement 280 mg 3 fois par jour p.o., dose d'entretien 280 mg deux fois par jour p.o.

Protocoles de chimiothérapie

« Docétaxel/ Prednisolone » ▶ *Protocole 12.12.2*			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Docétaxel	75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Prednisolone	10 mg/jour	p.o.	Jours 1–21

« Docétaxel + Estramustine »			*Démarrer le prochain cycle au jour 21*
Docétaxel	70 mg/m²	i.v.	Jour 2
Estramustine	280 mg/m²	i.v.	Jours 1–5 et 7–11

« Mitoxantrone/Prednisolone »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Mitoxantrone	12 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Prednisolone	10 mg/jour	i.v.	Jours 1–21

« Monothérapie à base de doxorubicine » ▶ *Protocole 12.12.1*			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Doxorubicine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15, 22

Traitements expérimentaux

- Hyperthermie/thermothérapie.
- « Thérapies moléculaires » : thérapies ciblées.

Traitement symptomatique

- Métastases osseuses → utilisation de bisphosphonates (zolédronate, pamidronate, étidronate, bondronate, etc.).
- Gestion appropriée de la douleur par un traitement analgésique (si applicable, radio-isotopes : ^{153}Sm, ^{89}Sr, ^{186}Re).

Prn. :

Facteurs pronostiques

- Stade tumoral.
- Degré de différenciation : survie à 5 ans : G1 60 %, G2 35 %, G3 15 %, G4 5 %.

Survie à dix ans selon les stades de l'AJCC

- Stade I : 85 %.
- Stade II : 72 %.
- Stade III : 55 %.
- Stade IV : 30 %.

Su. : Les patients traités avec visée curative doivent bénéficier d'un suivi attentif avec dépistage de l'APS ; suivi : initialement : tous les 3 mois ; après 2 ans : tous les 6 mois ; après 5 ans : annuellement. Situation palliative : approche selon les symptômes.

Px. : Dépistage : APS, toucher rectal à partir de 45 ans ; plus de dépistage lorsque l'âge atteint est égal à l'espérance de vie moins 10 ans.

Réf. :

1. Antonarakis ES, Blackford AL, Garrett-MayerE et al. Survival in men with nonmetastatic prostate cancer treated with hormone therapy. J Clin Oncol 2007;25:4998–5008
2. Basch EM, Somerfield MR, Beer TM et al. ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refactory (castration-resistant) prostate cancer. J Clin Oncol 2007;25:5313–8
3. ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii36–7
4. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and moTINoring. Nat Rev Cancer 2008;8:268–78
5. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R et al. ITINial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent or progressive prostate cancer: 2006 Update of an ASCO Practice Guideline. J Clin Oncol 2007;25:1596–605
6. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. N Engl J Med 2003;349:366–81
7. Speight JL, Roach M. Radiothérapie in the management of clinically localized prostate cancer: evolving standards, consensus, controversies and new directions. J Clin Oncol 2005;23:8176–85
8. Taichman RS, Loberg RD, Mehra R et al. The evolving biology and treatment of prostate cancer. J Clin Invest 2007;117:2351–61
9. Walsh PC, DeWeese Tl, Eisenberger MA. Localized Prostate Cancer. N Engl J Med 2007;357:2696–705

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/prostatecancer.html	MedlinePlus
2.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/prostate	NCI Cancer Topics
3.	http://www.cdc.gov/CANCER/prostate/prostate.htm	Ctr Disease Control
4.	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf	NCCN Guideline
5.	http://www.emedicine.com/med/UROLOGY.htm	E-medicine

8.5.4 Cancer de la verge

C.F. Waller, K. Henne, W. Schultze-Seemann

Déf. : Néoplasie maligne de la verge.

CIM-10. : C60.9 : tumeur maligne de la verge

Ép. : Incidence : 1–2 cas/100 000 hommes/an ; après 50 ans : 9 cas/100 000 hommes/an ; âge médian : 50–70 ans ; < 1 % de la totalité des cancers chez l'homme en Europe et aux États-Unis, incidence plus élevée dans quelques régions de l'Afrique et de l'Amérique du Sud (jusqu'à 10 % de la totalité des cancers chez l'homme).

Pg. :

Facteurs de risque

- Âge, tabagisme.
- Irritation chronique (par ex., phimosis), manque d'hygiène, rétention de smegma.
- Promiscuité sexuelle, balanoposthite récurrente.
- Infection au PVH : en particulier par les génotypes 16 et 18 (rarement 31, 35 et 39) ; le PVH est décelé dans 27–71 % des patients atteints de cancer de la verge (▶ Chaps. 8.4.7, 8.4.11).
- Puvathérapie.
- Risque professionnel (ramoneur).

Lésions précancéreuses de la verge

Un certain nombre de lésions péniennes ont un potentiel de transformation maligne. Le rôle exact joué par ces lésions dans le développement du cancer de la verge n'a pas été vérifié.

- Balanite xérotique oblitérante, balanite de Zoon.
- Érythroplasie de Queyrat, leucoplasie.
- Maladie de Bowen.
- Condylome géant de Buschke-Löwenstein (carcinome verruqueux).

AnaPath. :

Histologie

Type	Fréquence (%)
Épithélioma spinocellulaire	> 93
Carcinome basocellulaire	4
Carcinome *in situ*	1
Mélanome	1
Sarcome	1
Hemangioendothéliome malin	rare
Sarcome de Kaposi (en particulier chez les patients porteurs du VIH)	rare
Métastases	rares

Propagation/métastase

- La tumeur primitive est située en général au niveau du gland ; le diagnostic n'est établi qu'après un délai souvent long (aspect clinique variable, en partie en cas de phimosis concomitant, de l'hésitation de la plupart des patients à consulter.).
- Métastases lymphatiques : essentiellement par les ganglions lymphatiques superficiels et inguinaux profonds → ganglions lymphatiques iliaques → ganglions lymphatiques pelviens.
- Métastases hématogènes : rares ; les organes atteints sont les poumons, le foie, les os et le cerveau.

Class. : **Stadification TNM du cancer de la verge**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
Ta	Carcinome verruqueux non invasif
T1	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial
T2	Tumeur envahissant le corps spongieux
T3	Tumeur envahissant l'urètre ou la prostate
T4	Tumeur envahissant les structures adjacentes
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase d'un seul ganglion lymphatique inguinal superficiel
N2	Métastases des ganglions lymphatiques inguinaux superficiels multiples ou bilatéraux
N3	Métastases des ganglions lymphatiques iliaques profonds ou pelviens
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

Stadification AJCC (2002)

Stade	**Classification TNM**		
0	Tis-a	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0–1	M0
III	T1–2	N2	M0
	T3	N0–2	M0
IV	T4	Tout N	M0
	Tout T	N3	M0
	Tout T	Tout N	M1

Stadification selon Jackson

Stade 0 (A)	Tumeur limitée au gland/prépuce
Stade I (B)	Tumeur envahissant la gaine de la verge
Stade III (C)	Tumeur avec ganglions lymphatiques inguinaux opérables
Stade IV (D)	Tumeur envahissant les structures adjacentes, ganglions lymphatiques inguinaux inopérables ou métastases à distance

Sy. :

- Masses exophytiques de la verge (47 %).
- Douleur, ulcérations (35 %).
- Changements inflammatoires de la verge (17 %).
- Sensation de brûlure ou douleur lancinante sous le prépuce.
- Hypertrophie des ganglions lymphatiques inguinaux (20–60 % des hommes ont des ganglions lymphatiques palpables → métastases des ganglions lymphatiques chez 50 % et infection chez 50 %).
- Dans certains cas : perte de poids, fatigue.
- Symptômes tardifs : saignement, fistule ou obstruction urétrale, perte de poids, fatigue.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux, y compris milieu social.
- Examen physique : organes génitaux, statut ganglionnaire lymphatique.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine (avec LDH), statut urinaire.

Imagerie

- Échographie pelvienne comprenant la région inguinale/l'abdomen, radiographie pulmonaire.
- IRM du pelvis, TDM de l'abdomen/du pelvis.
- Douleurs osseuses : scintigraphie osseuse, radiographie conventionnelle du squelette.

Endoscopie

- Éventuellement cystoscopie/urétroscopie.

Histologie

- Obligatoire : biopsie pour l'analyse histologique.

Th. :

Carcinome *in situ*

Le traitement comprend l'exérèse chirurgicale locale, le traitement par laser, application locale de 5-FU, la cryothérapie et la radiothérapie.

Carcinome pénien invasif

Traitement chirurgical

- *Approche standard :* résection chirurgicale radicale de la tumeur. Le stade de la tumeur locale et l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux déterminent l'étendue de la résection.
- *Stade T1 (localisée) :* exérèse large avec une marge proximale libre de 2 cm (des marges plus petites entrainent des taux de rechute locale jusqu'à 32 %).
- *Stade T2–3 :* pénectomie totale.
- *Stade T4 :* large résection en bloc de la lésion primaire et de toute partie de la paroi abdominale accompagnée de lymphadénectomie inguinale bilatérale.

Ganglions lymphatiques inguinaux

- *La lymphadénectomie inguinale bilatérale :* doit être réalisée chez les patients présentant une hypertrophie persistante des ganglions lymphatiques après 4 à 6 semaines de traitement antibiotique approprié. Stades précoces de la tumeur (T1, 2) sans ganglions lymphatiques palpables : surveillance active. Dans les stades localement avancés (T3, 4), la dissection bilatérale « prophylactique » des ganglions lymphatiques semble améliorer la survie globale.
- Seuls 20 % des hommes présentant des métastases occultes des ganglions lymphatiques peuvent être traités avec visée curative (taux de guérison d'environ 88 %), alors que 80 % des hommes ne bénéficient probablement pas de lymphadénectomie prophylactique (pas de métastases des ganglions lymphatiques). La procédure est associée à un taux de mortalité inférieur à 1 % et à des complications telles que lymphœdème, embolie pulmonaire, infection, etc.

- La lymphadénectomie inguinale modifiée et la lymphadénectomie sélective peuvent être réalisées chez certains patients. La pertinence de la biopsie du ganglion sentinelle n'a pas été confirmée.

Radiothérapie

Peut être utilisée dans les stades précoces de la maladie en tant que traitement conservateur d'organes. Le taux de rechute locale est d'environ 10–20 %. En cas de tumeurs localement non résécables ou de rechutes et dans les cas où la lymphadénectomie est impossible, la radiothérapie percutanée palliative doit être envisagée.

Traitement adjuvant

La pertinence de la radiothérapie ou de la chimiothérapie adjuvante après la résection chirurgicale n'a pas été confirmée.

Traitement en cas de rechute ou de maladie avancée

- La rechute locale est fréquente après le traitement conservateur de la verge ; thérapie de sauvetage : pénectomie complète et, si nécessaire, exentération antérieure totale. La lymphadénectomie bilatérale inguinale prophylactique ou thérapeutique doit être envisagée.
- Approche conservatrice (non chirurgicale) : chimiothérapie néoadjuvante, radiochimiothérapie ou chimiothérapie intra-artérielle.
- Le traitement du cancer de la verge métastasé nécessite l'association d'un traitement local et d'une chimiothérapie systémique. Les médicaments actifs comprennent la bléomycine, le MTX, le 5-FU, le cisplatine et le cyclophosphamide seul ou en association. Les autres composés tels que l'ifosfamide, le docétaxel, le paclitaxel, la gemcitabine ou la vinorelbine, qui ont été utilisés avec succès dans les épithéliomas spinocellulaires du col de l'utérus et ceux de la tête et du cou, n'ont pas encore été testés dans les études randomisées du cancer de la verge.

Px. : ***Prévention primaire***

La circoncision chez les nouveau-nés diminue le risque de l'infection de la verge par le PVH, contribuant ainsi à la prévention du cancer de la verge et celui du cancer cervical (chez la partenaire).

Prn. : Le facteur pronostique le plus important est le stade clinique de la tumeur (taille, profondeur de l'infiltration, atteinte des ganglions lymphatiques régionaux) à la présentation. Les patients avec atteinte des ganglions lymphatiques ont une survie à 5 ans considérablement réduite (27 % contre 66 % en cas de non atteinte des ganglions lymphatiques).

Réf. :

1. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med 2002;346:1105–12
2. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. J Urol 2003;170(2 Pt 1):359–65
3. McDougal WS. Advances in the treatment of carcinoma of the penis. Urology 2005;66(suppl 5):114–17
4. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. Lancet Oncol 2004;5:240–7
5. Mosconi AM, Roila F, Gatta G et al. Cancer of the penis. Crit Rev Oncol Hematol 2005;53:165–77
6. Rippentrop JM, Joslyn SA, Konety BR. Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer 2004;101:1357–63
7. Sanchez-Ortiz RF, Pettaway CA. The role of lymphadenectomy in penile cancer. Urol Oncol 2004;22:236–44
8. Solsona E, Algaba F, Horenblas S et al. European Association of Urology Guidelines on Penile Cancer. Eur Urol 2004;46:1–8

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001276.htm	MedlinePlus
2.	http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/penile/HealthProfessional	NCI Cancer Topics
3.	http://www.emedicine.com/MED/topic3046.htm	E-medicine

8.6 Tumeurs du tractus urinaire

8.6.1 Cancer du rein

K.G. Schrenk, C.F. Waller

Déf. : Néoplasie maligne du rein dérivant de l'épithélium des tubules rénaux. Synonyme : hypernéphrome.

CIM-10. : C64.

Ép. : Incidence : 15–22 cas/100 000/an, 2 % de la totalité des tumeurs malignes ; rapport hommes/femmes = 2/1 ; pic d'incidence : 50–70 ans.

Pg. :

Facteurs de risque

- Abus de nicotine, obésité, hypertension.
- Hémodialyse chronique.
- Rayonnements ionisants, exposition au cadmium, au trichloréthylène.
- Néphropathie par abus d'analgésiques.

Formes héréditaires

- Syndrome de von Hippel-Lindau : 35 % de la totalité des cancers du rein, multifocal, bilatéral.
- Cancer du rein à cellules claires héréditaire/papillaire/chromophile.
- Sclérose tubéreuse.
- Cancer du rein associé à la maladie rénale cystique héréditaire.

Anomalies génétiques moléculaires

- Aberrations chromosomiques : délétion 3p– (gène VHL) ; translocations t(3;8) (gène FHIT) et t(3;11) ; trisomie 7, t(X;1)(p11;q21) (gènes TFE3 et PRCC) ; plusieurs monosomies et trisomies.
- Dans 80 % des cancers du rein sporadiques : aberrations du gène VHL (sur le chromosome 3p25). Les mutations sur le gène VHL provoquent une dérégulation des FIH (facteurs induits par l'hypoxie) avec surexpression simultanée du VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire). Surexpression du VEGF dans > 70 % des cas → angiogenèse, vascularisation de la tumeur ↑, métastases ↑.
- Aberrations des oncogènes : c-myc, c-fms, c-erbB, c-met.

AnaPath. :

Histologie

- Adénocarcinomes (> 95 %) dérivant des cellules tubulaires.
- Les autres types histologiques surviennent rarement chez l'adulte.

Types de tumeur rénale chez l'adulte

Histologie	Fréquence (%)	Aberrations génétiques
Adénocarcinomes	*95*	
Carcinomes à cellules claires	70–75	3p–, +7, +5, +10
Carcinomes chromophiles (papillaires)	12	+7, +17, –4, t(X;1), –Y
Carcinomes chromophobes	5	–1, –2, –6, –10, –13, –17, –21
Carcinomes du tube de Bellini	1	–
Épithéliomas malpighiens cutanés	1	
Carcinomes inclassés	3–5	
Autres		
Néphroblastomes, sarcomes, lymphomes	*Rares*	
Hémangiopéricytomes, angiomyolipomes		

Propagation métastatique

- Dans 30 % des cas, des métastases à distance sont présentes au diagnostic.
- Les tumeurs < 3 cm de diamètre ne présentent généralement pas de métastases.
- Métastases hématogènes (poumons/foie/os/SNC) > lymphatiques (pelvien/para-aortique) > locales.
- Ganglions lymphatiques régionaux : para-aortiques, paracaves, hile du rein.

Schéma métastatique

- Poumons et médiastin : 55 %.
- Ganglions lymphatiques régionaux : 34 %.
- Foie : 33 %.
- Os : 32 %.
- Surrénales : 19 %.
- Rein (controlatéral) : 11 %.
- SNC : 6 %.

Class. : **Stadification TNM du cancer du rein (2002)**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
T1	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein
	a : Tumeur ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension ; limitée au rein
	b : Tumeur > 4 cm mais < 7 cm dans sa plus grande dimension ; limitée au rein
T2	Tumeur > 7 cm, limitée au rein
T3	Tumeur s'étendant dans les veines principales ou envahissant la surrénale ou le tissu périrénal
	a : Tumeur envahissant la surrénale ou le tissu périrénal
	b : Infiltration de la veine(s) rénale(s) ou de la veine cave en-dessous du diaphragme
	c : Infiltration de la veine cave au-dessus du diaphragme ou de la paroi de la veine cave
T4	Tumeur franchissant le fascia de Gérota, infiltration des organes voisins
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases d'un seul ganglion lymphatique régional
N2	Métastases de plus d'un ganglion lymphatique régional
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

Stadification AJCC du cancer du rein (2002)

Stade	Système TNM			Fréquence (%)
I	T1	N0	M0	40–45
II	T2	N0	M0	10–20
III	T1–2	N1	M0	20
	T3	N0–1	M0	
IV	T4	Tout N	M0	20–30
	Tout T	Tout N	M1	

Sy. : Pas de symptômes précoces. Dans les stades avancés :

- Hématurie : 60 %.
- Douleur du flanc : 40 %.
- Masse abdominale palpable : 45 %.
- Triade classique (hématurie 1 douleur du flanc 1 masse abdominale palpable) : 10 %.
- Perte de poids : 35 %.
- Anémie : 20 %.

***ATTENTION :** 60 % des cancers du rein sont diagnostiqués de manière fortuite à l'échographie.*

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux y compris antécédents familiaux, exposition aux facteurs de risque.
- Examen physique : tumeur abdominale, souffle abdominal.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine avec hémogramme, examens des fonctions hépatique et rénale, LDH, phosphatases alcalines, VS, examens urinaires (hématurie ; dans certains cas, protéinurie).
- Pour le monitorage du cours de la maladie dans les stades avancés : éventuellement, taux sériques de l'isoenzyme de pyruvate kinase TUM2.

Imagerie

- Échographie abdominale, TDM abdominale, IRM.
- Pyélographie intraveineuse, éventuellement néphrographie isotopique si diminution de la fonction rénale du rein atteint ou controlatéral.
- Radiographie pulmonaire, éventuellement TDM thoracique.
- IRM crânienne (si suspicion d'atteinte du SNC).
- Scintigraphie osseuse (en cas de métastases cliniquement suspectes).
- Échographie doppler/échocardiographie pour la détection de thrombus intravasculaire ou de thrombus tumoral.
- Avant la chirurgie : éventuellement, angiographie.

Histologie

Le diagnostic basé sur l'imagerie a une bonne fiabilité. L'analyse histologique est généralement réalisée pendant la chirurgie à visée curative. En raison du risque de propagation des cellules tumorales, la cytoponction (dirigée par échographie ou tomodensitométrie) est réalisée uniquement dans des cas exceptionnels :

- les patients chez qui la chirurgie primaire n'est pas une option de traitement ;
- les patients atteints de tumeurs métastasées où le diagnostic histologique est primordial pour établir un traitement (envisager la biopsie des métastases).

Dd. :

Diagnostic différentiel des lésions de la région rénale

- Kyste rénal, échinococcose rénale, infarctus rénal.
- Adénome cortical rénal bénin, angiomyolipome (bénin).
- Néphroblastome (tumeur de Wilms), sarcome rénal.

Co. :

Conséquences de l'infiltration vasculaire

Varicocèle, œdème de la jambe (dû à l'infiltration de la veine rénale ou de la veine cave inférieure)

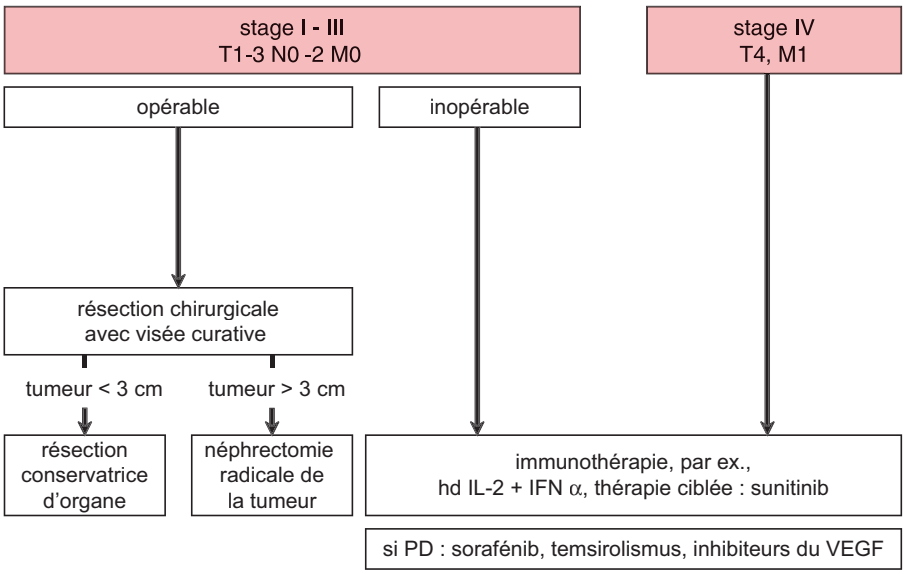
Syndromes paranéoplasiques dus à la cytokine associée à la tumeur ou à la sécrétion d'hormones

- Fièvre, thrombocytose, VS ↑ (interleukines, en particulier IL-6).
- Hypertension (rénine), érythrocytose (érythropoïétine).
- Hypercalcémie (protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne, PTHrP).
- Amyloïdose.
- Syndrome de Stauffer (nécrose hépatique focale, élévation enzymatique, fièvre, perte de poids).
- Élévation non métastatique des phosphatases alcalines.

Th. : **Concept de traitement**

1. Les cancers du rein sont essentiellement traités par chirurgie :
   - *Traitement standard :* néphrectomie radicale de la tumeur (résection en bloc de la tumeur, du rein, du tissu adipeux et du fascia de Gérota, exérèse de tout thrombus de la veine rénale et de la veine cave ; éventuellement, adrénalectomie ipsilatérale).
   - Les avis sont partagés sur l'importance de la lymphadénectomie.
   - Techniques chirurgicales conservatrices chez les patients avec un seul rein, une dysfonction du rein controlatéral, une atteinte tumorale bilatérale, de petites tumeurs (T1a, < 4 cm) diagnostiquées de manière fortuite à l'échographie.
   - Exérèse chirurgical des métastases uniques des tissus mous, avec visée curative. L'approche est palliative en cas de métastases multiples ou de tumeurs inopérables.
   - Nouvelles approches thérapeutiques (cryothérapie laparoscopique, ablation par radiofréquence).
2. La radiothérapie préopératoire ou postopératoire du lit rénal n'est pas indiquée. Dans certains cas, la radiothérapie peut être utilisée comme traitement palliatif (douleur, métastases osseuses).
3. Le traitement cytostatique donne des taux de réponses médiocres (<10–15 %) et il est uniquement recommandé dans les essais cliniques.
4. Globalement, 20 % des cancers du rein métastasés répondent à l'immunothérapie à base de cytokines (interféron-α, interleukine-2, etc.). L'effet est probablement dû à une réponse immune médiée par les lymphocytes T (lymphocytes T cytotoxiques, Tc) contre les antigènes tumoraux (RAGE et molécules HLA-A2 mutées). Chez les patients atteints de cancer du rein métastasé à un stade avancé, l'immunothérapie avec interféron après néphrectomie a entraîné une amélioration de la survie.
5. Thérapies ciblées (▶ Chaps. 3.5, 3.6) :
   - Inhibition de l'angiogenèse : par ex., anticorps anti-VEGF (bévacizumab) ou inhibiteurs de la multikinase (sorafénib, sunitinib).
   - Inhibiteurs d'EGFR (géfitinib, erlotinib).
   - Inhibiteurs de mTOR (temsirolismus) ; autres anticorps (par ex., G250).

Thérapie du cancer du rein



hd IL-2 interleukine-2 à forte dose, *IFN* interféron-α, *PD* maladie progressive

Cancer du rein métastasé inopérable

Thérapie de première ligne

- Interleukine-2 à forte dose 1 interféron-α pour les patients sélectionnés : bon indice de performance, volume tumoral faible ou métastases principalement pulmonaires. *ATTENTION* : effets secondaires, en particulier le syndrome de fuite capillaire.
- Monothérapie à base d'interféron-α : interféron-α 10 MIU s.c. 3 fois par semaine.

Thérapies de deuxième ligne

- Thérapies ciblées : sunitinib, sorafénib, inhibiteurs de VEGF, temsirolismus.
- Vaccination avec cellules tumorales autologues/allogéniques : génétiquement modifiées ou en association avec des cellules dendritiques (plusieurs études).
- Essais cliniques (vaccination, autres).

Protocoles de thérapie du cancer du rein

« hd IL-2/IFNα/5-FU »			*Démarrer le prochain cycle après 8 semaines*
Interféron α	5 MIU	s.c.	Jour 1, semaines 1 + 4
	5 MIU	s.c.	Jours 1, 3, 5, semaines 2 + 3
	10 MIU	s.c.	Jours 1, 3, 5, semaines 5−8
Interleukine-2	10 MIU/m^2	s.c. 2 ×/jour	Jours 3–5, semaines 1 + 4
	5 MIU/m^2	s.c. 2 ×/jour	Jours 1, 3, 5, semaines 2 + 3
5-Fluoro-uracile	1000 mg/m^2	i.v.	Jour 1, semaines 5−8

Prn. :

Évolution du cancer du rein métastasée sans traitement

- Rémission spontanée : 0,3 %.
- Survie à un an : 25 %.
- Survie à trois ans : 4 %.
- Survie à cinq ans : 2 %.

Évolution du cancer du rein avec traitement standard

Stade	Survie à cinq ans (%)	Survie à dix ans (%)
T1, T2	80	45
T3a	60	25
T3b–c	50	15
T4	10	3

Facteurs associés à un pronostic péjoratif en cas de maladie avancée

- Echelle de Karnofsky < 80 %.
- Ca^{2+} sérique > 10 mg/dl (2,5 mmol/l), LDH ↑.
- Hb inférieure à la normale.

Su. : Les patients traités avec visée curative doivent être suivis de près, par échographie abdominale, radiographies pulmonaires et, si nécessaire, TDM/IRM. Suivi initial tous les 3 mois ; après 2 ans : tous les 6 mois ; après 5 ans : une fois par an.
Situations palliatives : approche selon les symptômes.

Réf. :

1. Costa LJ, Drabkin HA, Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. Oncologist 2007;12:1404–15
2. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005;353:2477–90
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125–34
4. Garcia JA, Rini Bl. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. CA Cancer J Clin 2007;57:112–25
5. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolismus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271–81
6. Lam JS, Breda A, Belldegrun AS et al. Evolving principles of surgical management and prognostic factors for outcome in renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:5565–75
7. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115–24
8. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal cell carcinoma. Nat Rev Cancer 2004;4:381–93
9. Yang JC, Childs R. Immunotherapy for renal cell cancer. J Clin Oncol 2006;24:5576–83

Web. :

1.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/kidney	NCI Cancer Topics
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/kidneycancer.html	Medline Plus
3.	http://www.emedicine.com/MED/topic2002.htm	E-medicine
4.	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf	NCCN Guideline

8.6.2 Tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures, de l'uretère et de la vessie

W. Schultze-Seemann, C.F. Waller

Déf. : Néoplasmes malins du tractus urinaire, généralement cancers à cellules transitionnelles (carcinome urothélial).

CIM-10. : C67.

Ép. :
- *Cancer de la vessie :* incidence 25 cas/100 000/an en Europe, rapport hommes/femmes = 3/1 ; 3 % de la totalité des tumeurs solides malignes ; pic d'incidence 60–70 ans.
- *Tumeur des voies excrétrices urinaires supérieures/de l'uretère :* incidence 0,7 cas/100 000/an ; rapport hommes/femmes = 5/2 ; rapport tumeur des voies excrétrices urinaires supérieures/tumeurs de l'uretère = 3/1 ; pic d'incidence 50–70 ans.

Pg. :

Facteurs de risque
- Tabagisme (risque relatif 2,0–10,0).
- Amines aromatiques : 2-naphthylamine, benzidine, 4-amino-biphényle, orthotolidine.
- Médicaments : agents alkylants (cyclophosphamide), analgésiques (phénacétine).
- Infections urinaires chroniques, schistosomiase (40 % épithéliomas spinocellulaires).
- Rayonnements ionisants, radiothérapie.
- Antécédents familiaux de cancer de la vessie (risque relatif 1,45).

Facteurs de risques professionnels
- Industrie des colorants (aniline), industrie du caoutchouc, industrie du charbon, industrie de l'aluminium.
- Industrie du textile/de la coloration, imprimerie.

Anomalies génétiques moléculaires
Aucune aberration caractéristique n'a été identifiée. Des délétions des chromosomes 3p/8p/9-p21/11p/17p/, des mutations des gènes suppresseurs de tumeurs Rb et p53, ainsi que des aberrations des oncogènes H-ras, c-myc et HER2/neu sont fréquemment observées.

AnaPath. :

Histologie

Type	Fréquence (%)
Carcinome à cellules transitionnelles	90
Epithélioma spinocellulaire	6–8
Adénocarcinome	2–3
Sarcome, carcinoïde, lymphome, cancer à petites cellules	< 1

« Cancérisation par champs »
Le cancer de la vessie, des voies excrétrices urinaires supérieures et de l'uretère est souvent une maladie panurothéliale. Les mécanismes carcinogéniques (polychronotropisme) provoquent de multiples changements prénéoplasiques. Le carcinome primitif se développe de façon multiloculaire dans 30–50 % des cas. En plus du carcinome invasif, il y a généralement des zones importantes de lésions intra-urothéliales (carcinome *in situ*, CIS). Plus de 50 % des patients atteints de CIS non traité développent un carcinome invasif avant 5 ans.

Manifestation/propagation
- À la présentation : 80 % de carcinomes superficiels, 20 % de tumeurs invasives.
- Métastases lymphatiques régionales (ganglions lymphatiques du petit bassin) ou atteinte des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux (tumeurs de l'uretère ou des voies excrétrices).

- Métastases par voie hématogène : poumons, foie, squelette, SNC.
- Infiltration directe des structures adjacentes : rectum, prostate, etc.

Class. : **Stadification TNM du cancer de la vessie (2002)**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Ta	Carcinome papillaire non invasif
Tis	Carcinome *in situ* : tumeur « plate »
T1	Infiltration du tissu conjonctif sous-épithélial (lamina propria)
T2	Tumeur envahissant le muscle
	a : muscle superficiel (moitié interne)
	b : muscle profond (moitié externe)
T3	Tumeur envahissant le tissu périvésical
	a : microscopiquement
	b : macroscopiquement (masse extravésicale)
T4	Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : prostate, utérus, vagin, paroi pelvienne, paroi abdominale
	a : tumeur envahissant la prostate, l'utérus ou le vagin
	b : tumeur envahissant la paroi pelvienne ou la paroi abdominale
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases d'un seul ganglion lymphatique régional, $\leq$ 2 cm
N2	Métastases des ganglions lymphatiques $>$ 2 cm et $\leq$ 5 cm
N3	Métastases des ganglions lymphatiques $>$ 5 cm
M	***Métastase à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance

Degré de différenciation (OMS) et corrélation avec l'infiltration/les métastases

Degré	Différenciation	Fréquence (%)	Infiltration (%)	Métastases (%)
G1	Bien différencié	25	19	$<$ 10
G2	Moyennement différencié	50	40–60	30
G3–G4	Peu différencié	25	80–90	80

Stadification du carcinome de la vessie selon l'AJCC et Jewett-Marshall

AJCC	Jewett-Marshall	Système TNM		
0is	Cis	Tis	N0	M0
0a	0	Ta	N0	M0
I	A	T1	N0	M0
II	B1	T2a	N0	M0
	B2	T2b	N0	M0
III	C	T3	N0	M0
	D1	T4a	N0	M0
IV		T4b	N0	M0
		Tout T	N1–3	M0
	D2–3	Tout T	Tout N	M1

Sy. :

- Hématurie indolore, micro- ou macroscopique, pouvant survenir précocement, 75–90 % des patients.
- Dysurie, miction fréquente, 25 % des cas.
- Tumeurs de la vessie : douleur pelvienne/région rénale.
- Tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures ou de l'uretère : douleur du flanc.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux y compris antécédents familiaux, profession, facteurs de risque.
- Examen physique.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine, avec examens des fonctions hépatique et rénale, LDH, phosphatases alcalines.
- Protéine 22 de la matrice nucléaire (NMP22), mesurée dans l'urine.

Histologie

- Cytologie de l'urine, cytologie du lavage de vessie.
- Cystoscopie avec recueil de biopsies multiples, éventuellement examen photodynamique.
- Résection transurétrale de la tumeur (RTU).

Imagerie

- Échographie abdominale, radiographie pulmonaire.
- Urétérorénoscopie, éventuellement pyélographie intraveineuse.
- TDM/IRM de l'abdomen et du pelvis, TDM thoracique.
- Scintigraphie osseuse en cas de carcinome invasif ou de douleur osseuse.

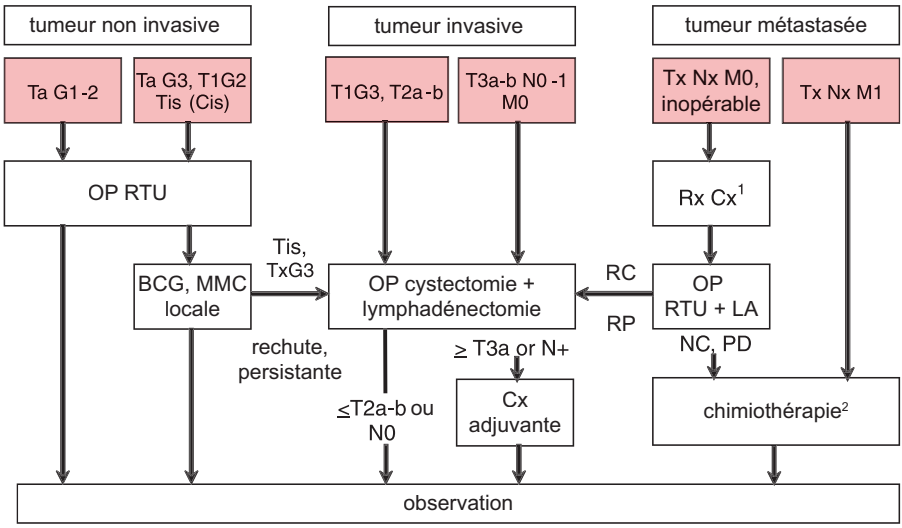
DD. :

- Cystite interstitielle (cystoscopie et histologie, suivi).
- Lésion bénigne de la vessie ou des voies excrétrices urinaires supérieures.
- Endométriose, cystolithes (histologie, cystoscopie).
- Cancer du rein, métastases d'une tumeur solide.

Co. :

- Hématurie macroscopique, hydronéphrose, insuffisance rénale, fistule.
- Coagulopathies (coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), hyperfibrinolyse).
- Syndromes neuromusculaires paranéoplasiques.

Th. : **Concept de traitement du carcinome de la vessie**



RTU résection transurétrale, *OP* chirurgie, *LA* lymphadénectomie, *Cx* chimiothérapie, *RxCx* radiochimiothérapie combinée, *BCG* bacille de Calmette et Guérin, *MMC* mitomycine C, *RC* rémission complète, *RP* rémission partielle, *NC* aucun changement, *PD* maladie progressive

[1] Cisplatine 1 5-FU 1 Radiothérapie

[2] Chimiothérapie systémique (par ex., gemcitabine 1 cisplatine, MVAC)

Tumeurs non invasives (Ta/T1 N0 M0, Tis)

- Résection transurétrale (RTU) avec visée curative, toujours suivie d'une résection ultérieure ; autrement : thérapie au laser.
- Thérapie intravésicale adjuvante : en cas de présence de facteurs de risque (tumeurs multiples, tumeur peu différenciée, tumeur récurrente).
- Pas de thérapie adjuvante en cas de tumeurs Ta G1 ou de petites tumeurs Ta isolées.
- Traitement expérimental : thérapie photodynamique.
- En cas de tumeur récurrente/persistante après une thérapie intravésicale/situation à haut risque : envisager la cystectomie radicale + lymphadénectomie ; en cas de tumeurs multiples, pratiquer également une urétérectomie/urétrectomie.

Cas particulier : tumeur T1 G3

Traitement alternatif en cas de situation à haut risque :

- Généralement, cystectomie + lymphadénectomie radicale.
- Autrement : RTU + résection secondaire + thérapie intravésicale adjuvante ; après 6 semaines : examen de suivi et analyse histologique (avec une seule tumeur focale, sans carcinome *in situ*).

Tumeurs invasives/métastase

Tumeurs invasives opérables (cT2–3b N0 M0)

- Cystectomie + lymphadénectomie radicales.
- Si applicable, radiothérapie peropératoire (IORT ; traitement expérimental).
- Situation à haut risque (T3b, atteinte des ganglions lymphatiques, tumeur peu différenciée) : chimiothérapie adjuvante (protocole GC ou MVAC).

Tumeurs invasives inopérables ou métastases lymphatiques (cT4 Nx M0, cTx N1–3 M0)
En cas d'atteinte des ganglions lymphatiques ou de tumeur T4 sans métastases à distance : radiochimiothérapie néoadjuvante afin de permettre une résection chirurgicale ultérieure.

Métastases à distance (cT1–4 N1–3 M1) : traitement palliatif
Protocoles de chimiothérapie, GC ou MVAC (6 cycles)

Modalités de traitement

Résection transurétrale (RTU)
- RTU diagnostique obligatoire à la présentation et pour les besoins de stadification.
- RTU thérapeutique : traitement de la maladie locale (Ta N0 M0, T1 N0 M0) avec visée curative, et résection supplémentaire après 10 jours.

Thérapie intravésicale
- Instillation intravésicale thérapeutique avec administration de modificateurs de la réponse biologique : BCG (bacille de Calmette et Guérin, souche atténuée de *Mycobacterium bovis*) ou chimiothérapie intravésicale (monothérapie à base d'épirubicine, doxorubicine, mitomycine C).
- Administration pendant 6 à 8 semaines de traitement ; puis biopsie, suivi cytologique attentif.

Cystectomie et lymphadénectomie radicales
- Hommes : résection de la vessie, de la prostate et des vésicules séminales.
- Femmes : résection de la vessie, de l'utérus (pas obligatoire en cas de tumeurs T2a/b).
- Conduit urinaire.
  - *Incontinent :* fistule uretère/peau, conduit (conduit iléal ou colique).
  - *Continent :* néovessie iléale, poches cathétérisables, urétérosigmoïdostomie (qualité de vie semblable à celle des individus sains).
- Complications : environ 1 % de mortalité, dysfonctionnement érectile (hommes), infection, fistules, incontinence (femmes), hypercontinence (auto-cathétérisation, en particulier chez la femme).

Radiothérapie
- Radiothérapie locale y compris des ganglions lymphatiques régionaux dans les cas inopérables ou chez les patients plus âgés (stades T2–T4) ; dose totale de 50–60 Gy ; taux de survie à 5 ans moindres (20–40 %) comparés à la cystectomie radicale ; conséquences à long terme : vessie contractée, dysfonctionnelle, cystite hémorragique, proctite.
- Radiothérapie palliative : symptômes locaux (métastases osseuses, obstruction urétrale).
- Radiochimiothérapie combinée (par ex., 5-FU/cisplatine) : cas inopérables ou patients plus âgés (stades T2–T4) ; taux de survie à 5 ans améliorés (45–55 %) en comparaison avec la radiothérapie seule.

Chimiothérapie
- Chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante dans les essais cliniques.
- Chimiothérapie palliative en cas de maladie métastasée (patients symptomatiques).

Protocoles de chimiothérapie

« GC » ▶ Protocole 12.2.9			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Cisplatine[1]	70 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Gemcitabine	1000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1 + 8 + 15

[1] Chez les patients plus âgés ou avec limitation de la fonction rénale : cisplatine 35 mg/m²/jour i.v. jours 1+2

« MVAC » ▶Protocole 12.13.2			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Méthotrexate	30 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 15, 22
Vinblastine	3 mg/m²/jour	i.v.	Jours 2, 15, 22
Doxorubicine	30 mg/m²/jour	i.v.	Jour 2
Cisplatine	70 mg/m²/jour	i.v.	Jour 2

« DC de sauvetage »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Docétaxel	75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cisplatine	75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« MPC de sauvetage »			*Démarrer le prochain cycle au 22*
Méthotrexate	30 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Paclitaxel	200 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, pendant 3 h
Cisplatine	70 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« PC de sauvetage »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Paclitaxel	175 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, pendant 3 h
Carboplatine	AUC : 6	i.v.	Jour 1

« Radiochimiothérapie combinée »[1]			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	15 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5, semaines 1 et 4
5-Fluoro-uracile	350 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5, semaines 1–5
Radiothérapie[2]	1,8 Gy/jour		Jours 1–5, semaines 1–6

[1] Protocole complet : 2 cycles de chimiothérapie avec le protocole GC, puis radiochimiothérapie combinée

[2] Dose totale : 54 Gy

Traitement du cancer des voies excrétrices urinaires supérieures et de l'uretère

Maladie localisée

Standard : Traitement chirurgical

La résection chirurgicale complète constitue le seul traitement curatif du cancer urothélial des voies excrétrices urinaires supérieures et de l'uretère. Méthodes :

- chirurgie radicale (néphro-urétérectomie) comprenant l'exérèse de certaines parties de la vessie avec muqueuse plus une lymphadénectomie régionale ; l'urétérectomie complète est recommandée en raison de l'incidence élevée de lésions ipsilatérales multiples de l'uretère et des rechutes au niveau de l'uretère résiduel (20 %) ;
- autrement : traitement conservateur d'organe (par ex., les patients avec un seul rein, une fonction rénale réduite, une néphropathie de Balkan, des tumeurs bilatérales) ; soit exérèse locale des lésions des voies excrétrices supérieures avec ou sans néphrectomie ou urétérectomie partielle, soit urétérectomie avec remplacement de l'iléon ;
- approche endoscopique : chez les patients atteints de tumeurs bien différenciées au stade précoce ; l'impact à long terme n'a pas été établi.

Thérapie adjuvante

- Aucun bénéfice thérapeutique n'a été établi dans les essais cliniques.
- *Radiothérapie* : peut être considérée en cas de tumeurs peu différenciées pour éviter les rechutes locales (tumeurs peu différenciées, stades III–IV, atteinte des ganglions lymphatiques).
- *Chimiothérapie adjuvante :* bénéfice incertain chez les patients atteints de tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures et de l'uretère.

Stades avancés

Chimiothérapie palliative, par ex., à base de gemcitabine/cisplatine ou MVAC ou taxane (semblable au traitement du cancer de la vessie).

Prn. :

Facteurs pronostiques

- Stade, degré de différenciation (risque élevé de rechute dans les tumeurs peu différenciées).
- Tumeur multicentrique.
- Infiltration vasculaire.
- Aberrations du gène p53.

Taux de survie à 5 ans

Stade	Tumeur de la vessie (%)	Tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures/de l'uretère (%)
0	50–90	> 95
I	50–90	> 95
II	40–80	90–95
III	2–40	40–70
IV	< 10	0–40

Su. : Les patients traités avec une visée curative doivent être suivis de manière attentive avec (urétéro-) cystoscopie + analyse histologique (sinon, cytologie urinaire), échographie abdominale, radiographie pulmonaire ; suivi initial tous les 3 mois ; après 2 ans : tous les 6 mois ; après 5 ans : une fois par an. IRM/TDM de l'abdomen/du pelvis initialement tous les 6 mois ; à partir de la 3e année : tous les 12 mois.
Situations palliatives : approche selon les symptômes.

Px. : Hygiène et sécurité au travail : pas d'exposition aux amines aromatiques. Éviter le tabac.

Réf. :

1. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chimiothérapie for invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD006018
2. Amiel GE, Lerner SP. Combining surgery and chimiothérapie for invasive bladder cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:281–91
3. Bamias A, Tiliakos I, Karali MD et al. Systemic chimiothérapie in inoperable or metastatic bladder cancer. Ann Oncol 2006;17:553–61
4. Borden LS Jr, Clark PE, Hall MC. Bladder cancer. Curr Opin Oncol 2005;17:275–80
5. ESMO Guidelines Working Group. Invasive bladder cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii38–9
6. Garcia JA, Dreicer R. Systemic chimiothérapie for advanced bladder cancer: update and controversies. J Clin Oncol 2006;24:5545–51
7. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology 2005;66(6 suppl 1):64–74
8. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. J Clin Oncol 2006;24:5536–44

9. Wolff EM, Liang G, Jones PA. Mechanisms of disease: genetic and epigenetic alterations that drive bladder cancer. Nat Clin Pract Urol 2005;2:502–10

Web. :

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/bladder NCI Cancer Topics
2. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/bladdercancer.html MedlinePlus
3. http://www.emedicine.com/MED/topic2344.htm E-medicine
4. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf NCCN Guideline

8.7 Tumeurs du système endocrinien

8.7.1 Cancer thyroïdien

R. Engelhardt, H. Henß

Déf. : Tumeurs malignes de la glande thyroïde dérivées des thyrocytes ou des cellules C de la thyroïde.

CIM-10. : C73

Ép. : Incidence 2–3 cas/100 000 personnes/an, rapport hommes/femmes = 1/2 ; pic d'incidence : 25–65 ans.

Pg. :

Facteurs de risque

- Rayonnements ionisants, par ex., la radiothérapie chez l'enfant et l'adolescent, la radioactivité.
- Carence en iode.

Syndromes néoplasiques héréditaires

Les syndromes néoplasiques familiaux sont fréquemment associés au cancer thyroïdien :

- Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2) : mutation du proto-oncogène RET → cancer thyroïdien médullaire, néoplasie endocrinienne (▶ Chap. 8.7.3).
- Polypose adénomateuse familiale (PAF) : mutation du gène APC → carcinome thyroïdien différencié, adénomes intestinaux.
- Syndrome de Peutz-Jeghers → carcinome thyroïdien différencié.
- Syndrome de Cowden : mutation du gène suppresseur de tumeurs PTEN → cancer thyroïdien, cancer du sein, cancer cutané.

AnaPath. :

Types histologiques

Type de la tumeur	Fréquence (%)
Carcinomes différenciés	80–90
• Carcinome papillaire	60–70
• Carcinome folliculaire	10–20
Carcinomes indifférenciés (anaplasiques)	5–10
Carcinomes médullaires (carcinomes des cellules C de la thyroïde)	5–10
Autres	5
• Sarcomes, lymphomes, tératomes, etc.	Rares
• Métastases des tumeurs extrathyroïdiennes	

Carcinome papillaire

- Propagation principalement locale et lymphatique ; métastases à distance chez les jeunes patients (< 40 ans) rares ; pronostic favorable (en particulier pour les patients < 40 ans).
- Tumeur primitive souvent petite, tumeurs multiples dans 50 % des cas → tomodensitométrie négative.
- Métabolise l'iode, synthétise la thyroglobuline (marqueur tumoral).

Carcinome folliculaire

- Métastases principalement hématogènes (poumons, os).
- Métabolise l'iode, synthétise la thyroglobuline (marqueur tumoral).
- Forme particulière : tumeur des cellules de Hürthle : cellules tumorales exprimant la galectine 3 plus agressives et oxyphiles.

Carcinome anaplasique indifférencié

- Principalement chez le patient plus âgé, pic d'incidence 60–70 ans.

- Métastases hématogènes et lymphatiques précoces, généralement traitement palliatif.
- Absence de métabolisme d'iode, absence de synthèse de thyroglobuline.

Carcinome médullaire

- Carcinome dérivant des cellules C de la thyroïde, sporadique ou héréditaire (20–25 %, en particulier associé aux syndromes NEM 2).
- Au début, métastases locorégionales (à la présentation : 50 % des cas), ensuite, métastases hématogènes ; > 90 % des patients atteints de tumeurs bilatérales multiples (NEM 2).
- Absence de métabolisme d'iode.
- Marqueurs tumoraux : calcitonine, ACE.
- Dans 35 % des cas, diarrhée induite par la calcitonine.

Syndromes NEM 2

- Syndrome de « NEM » (néoplasie endocrinienne multiple) : syndrome néoplasique héréditaire avec transformation néoplasique de divers tissus endocriniens.
- Syndrome NEM 2 : mutations de la lignée germinale du proto-oncogène RET sur le chromosome 10q11.2, hérédité autosomique dominante ; syndrome NEM 2A (néoplasie endocrinienne multiple de type 2A) : mutations sur les exons 10–14, NEM 2B : mutations sur l'exon 16.
- NEM 2A : carcinome thyroïdien médullaire + phéochromocytome + hyperparathyroïdie primaire.
- NEM 2B : carcinome thyroïdien médullaire + phéochromocytome + habitus marfanoïde + ganglioneuromatose des muqueuses.
- Aberrations du proto-oncogène RET dans 20–25 % de la totalité des carcinomes thyroïdiens médullaires.

Class. : **Stadification TNM du cancer thyroïdien (2002)**

T	*Tumeur primitive*
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
T1	Tumeur ≤ 2 cm, limitée à la thyroïde
T2	Tumeur > 2 à 4 cm, limitée à la thyroïde
T3	Tumeur > 4 cm, limitée à la thyroïde
T4	Tumeur de toute taille franchissant la capsule thyroïdienne
	a : Infiltration des tissus mous sous-cutanés, du larynx, de la trachée, de l'œsophage et du nerf laryngé récurrent
	b : Infiltration du fascia prévertébral, ou encapsulant l'artère carotide ou les vaisseaux médiastinaux
N	*Atteinte des ganglions lymphatiques*[a]
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux
	a : métastases au niveau VI (ganglions lymphatiques prétrachéaux, paratrachéaux et prélaryngés/delphiens)
	b : métastases des ganglions lymphatiques cervicaux unilatéraux ou bilatéraux ou médiastinaux supérieurs
M	*Métastase à distance*
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastase à distance

[a] Ganglions lymphatiques régionaux : compartiment central, latéral et médiastinal

Class. : **Stadification TNM du cancer thyroïdien (2002) *(suite)***

M1	Métastases à distance
R	***Tumeur résiduelle***
RX	La présence d'une tumeur résiduelle ne peut pas être évaluée
R0	Pas de tumeur résiduelle
R1	Tumeur résiduelle microscopique
R2	Tumeur résiduelle macroscopique

Sy. :

- Nodules thyroïdiens palpables → solides, durs, éventuellement fixés.
- Goitre nodulaire dur avec ou sans tumeur palpable.
- Douleur au niveau du cou/des oreilles/de l'occiput, dysphagie.
- Enrouement (paralysie du nerf laryngé récurrent).
- Myosis, ptosis, énophtalmie (syndrome de Horner).
- Dans de rares cas : aspect clinique de thyroïdite (inflammation, sensibilité, chaleur).
- Maladie avancée : dysphagie, stridor, syndrome de la veine cave supérieure.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux y compris facteurs de risque et antécédents familiaux.
- Examen physique, examen ORL avec mobilité des cordes vocales.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine comprenant le taux de calcium sérique.
- Marqueurs tumoraux : thyroglobuline (carcinomes différenciés), calcitonine/ACE (carcinome médullaire) → *utilisés en particulier pour le suivi postchirurgical.*
- Fonction thyroïdienne : TSH, T3/FT3, T4/FT4.
- Test à la pentagastrine en cas de carcinome médullaire de la thyroïde : mesurant la calcitonine sérique après stimulation par pentagastrine.
- Carcinome médullaire de la thyroïde : dépistage des mutations du proto-oncogène RET (en incluant éventuellement les membres de la famille).

Histologie

- Cytoponction : *examen préopératoire,* indiqué en raison de l'incidence élevée de goitre dans les régions endémiques (régions avec des carences en iode).
- *NOTE :* un résultat négatif n'exclut pas un carcinome (en particulier des tumeurs folliculaires).
- Situations floues ou contradictoires avec une cytologie négative associée à des symptômes suspects : toujours pratiquer une analyse histologique (biopsie ou exérèse diagnostique des ganglions lymphatiques cervicaux).

Imagerie

- Examen échographique de la thyroïde, de la région du cou et de l'abdomen.
- Radiographie pulmonaire, éventuellement TDM thoracique.
- Scintigraphie thyroïdienne (évaluation de l'activité endocrinienne, exclusion de métastases).
- TDM/IRM cervicale, examen baryté de l'œsophage, imagerie trachéale (si suspicion d'infiltration d'organes).
- ATTENTION : éviter des produits de contraste à base d'iode (diminution de l'efficacité de la thérapie à l'iode radioactif en postopératoire).
- Carcinomes thyroïdiens médullaires et indifférenciés : diagnostic supplémentaire pour exclure la présence de métastases à distance.

Dd. :

- Goitre nodulaire
- Adénome thyroïdien.

Th. : **Concept de traitement**

1. Le traitement du carcinome thyroïdien différencié est toujours multimodal (chirurgie, thérapie par iode radioactif, radiothérapie externe, hormonothérapie suppressive).
2. Les carcinomes médullaires et anaplasiques, incluant les rechutes locales, sont essentiellement traités par la chirurgie. Les autres traitement ont uniquement une valeur palliative. La qualité de la chirurgie est d'une importance majeure (centres spécialisés renommés).
3. La thérapie par iode radioactif est utilisée en cas de tumeurs qui métabolisent l'iode (carcinomes folliculaires et papillaires), avec un potentiel curatif même dans les cas de métastases à distance. La thérapie par iode radioactif n'est pas indiquée en cas de tumeurs indifférenciées et de carcinome médullaire (dans ce cas, éventuellement une radiothérapie externe palliative). *NOTE :* pas d'hormonothérapie thyroïdienne (L-thyroxine) 4 semaines avant un traitement par iode radioactif.
4. La chimiothérapie est utilisée avec une visée palliative chez les patients atteints de maladie avancée i.e., avec métastases.

Traitement chirurgical

Techniques

La procédure standard est la thyroïdectomie totale avec dissection des ganglions lymphatiques (i.e., exérèse des ganglions lymphatiques périthyroïdiens, prélaryngés et prétrachéaux).

Indications

- Carcinome papillaire $>$ 1 cm de diamètre maximal (à partir de T2) ou multiples carcinomes papillaires de toutes tailles.
- Carcinome folliculaire.
- Carcinome médullaire (carcinome des cellules C de la thyroïde).
- Carcinome indifférencié limité à la thyroïde.

Techniques chirurgicales sans dissection des ganglions lymphatiques (seulement dans les cas exceptionnels) :

- Lobectomie/hémithyroïdectomie : un seul carcinome papillaire $<$ 1 cm (pT1a).
- Diagnostic accidentel de carcinome papillaire isolé de la thyroïde $<$ 1 cm (pT1a) lors de la résection subtotale bilatérale de la thyroïde : pas de chirurgie supplémentaire requise si résection R0 sans atteinte des ganglions lymphatiques.

Certaines situations nécessitent une chirurgie avancée :

- Atteinte des ganglions lymphatiques cervicaux latéraux → dissection de la chaîne latérale du cou.
- Carcinome médullaire sporadique → dissection des ganglions lymphatiques unilatéraux.
- Carcinome médullaire familial → dissection des ganglions lymphatiques bilatéraux.
- Atteinte des ganglions lymphatiques médiastinaux → dissection des ganglions lymphatiques médiastinaux.
- Infiltration des structures adjacentes → chirurgie multiviscérale.

Risques associés à la chirurgie

- Hypoparathyroïdisme (10–15 % des patients).
- Paralysie du nerf laryngé récurrent.

Thérapie par iode radioactif

Technique

Administration de 1–3 GBq ^{131}I (rayonnement bêta, dose focale : $>$ 300 Gy). Objectifs :

- destruction de tout tissu thyroïdien résiduel ;
- exclusion ou détection et traitement des métastases « chaudes ».

Indications

- Tous les cas de carcinomes thyroïdiens papillaires et folliculaires après thyroïdectomie avec ou sans dissection des ganglions lymphatiques latéraux.
- *Non indiquée* en cas de carcinome thyroïdien papillaire (stade pT1a) après chirurgie radicale limitée, de carcinome médullaire et de carcinome indifférencié.

Radiothérapie externe

Technique

Dose de référence : 50–60 Gy dans la région des chaînes lymphatiques régionales, 60–70 Gy autour de la tumeur primitive (« lit thyroïdien »).

Indications

- Après thyroïdectomie de carcinome indifférencié limité à la thyroïde (traitement d'appoint, bénéfice de survie non prouvé).
- Carcinome thyroïdien différencié de stade pT4 pN0–1, R0–2 GI–III.
- Après résection R1 ou R2 d'un carcinome thyroïdien différencié avec contre-indication de chirurgie secondaire et/ou de traitement par iode radioactif.
- La radiothérapie externe adjuvante, après résection R0 et traitement approprié par iode radioactif des carcinomes différenciés, n'est généralement pas indiquée.

Chimiothérapie

Indications

Situations palliatives, en particulier en cas de maladie métastasée diffuse et rapidement évolutive, après épuisement de toutes les options de traitement chirurgical et radio-oncologique.

Études

Actuellement, au cours d'études interdisciplinaires, des concepts de traitement utilisant la chimiothérapie sont utilisés, en particulier en cas de carcinomes indifférenciés s'étendant au-delà de la thyroïde ou métastasés. Ces concepts de traitement associent la chirurgie à une radiochimiothérapie préopératoire et/ou postopératoire.

Protocoles de chimiothérapie

« Doxorubicine en monochimiothérapie »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Doxorubicine	60–75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Cisplatine en monochimiothérapie »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Cisplatine	75 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« AC »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Doxorubicine	60 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Cisplatine	40 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

Prn. :

Tumeur	Survie à cinq ans (%)	Survie à dix ans (%)
Carcinome papillaire	85	80
Carcinome folliculaire	70	60
Carcinome médullaire	70	55
Carcinome indifférencié	< 10	< 1

Su. :

- Surveillance de la maladie avec antécédents médicaux, examen physique, échographie (cou/abdomen), thyroglobuline/calcitonine/ACE, TDM totale du corps à l'iode-131, radiographie pulmonaire ; suivi initialement tous les 3 à 6 mois ; à partir de la 5e année, tous les 12 mois.
- Hormonothérapie de remplacement à vie, à base de l-thyroxine (150–250 µg/jour) ou de triiodothyronine (80–120 µg/jour) ; posologie en fonction des taux de TSH basal et de T3/FT3 (ou T4/FT4) ; objectif : en cas de carcinomes différenciés : suppression du taux de TSH ; en cas de tumeurs indifférenciées ou médullaires : taux de TSH légèrement en dessous de la normale.
- Surveillance du métabolisme du calcium (patients avec hypoparathyroïdie induite par le traitement).
- En cas de *carcinomes médullaires :* exclusion de syndrome héréditaire (NEM 2) → dépistage familial pour le carcinome médullaire (test à la pentagastrine), phéochromocytome (échographie abdominale, augmentation des taux urinaires des catécholamines/acide vanilmandélique, TDM à la métaiodobenzylguanidine, IRM abdominale), hyperparathyroïdie primitive (Ca^{2+} ↑, phosphate ↓, parathormone ↑), éventuellement analyse du proto-oncogène RET.

Px. :

- *Carcinome médullaire :* éventuelle thyroïdectomie prophylactique chez les patients atteints de syndrome NEM 2.

Réf. :

1. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. Lancet Oncol 2007;8:148–56
2. Fernandes JK, Jour TA, Richardson MS et al. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. Curr Treat Options Oncol 2005;6:47–57
3. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Cancer 2005;103:1330–5
4. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev Cancer 2006;6:292–306
5. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. Cancer Control. 2006; 13:119–28
6. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet 2003;361:501–11
7. Traugott A, Moley JF. Medullary thyroid cancer: medical management and follow-up. Curr Treat Options Oncol 2005;6:339–46

Web. :

1.	http://www.endocrineweb.com/thyroidca.html	Endocrine Web
2.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/thyroid	NCI Cancer Topics
3.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/thyroidcancer.html	MedlinePlus
4.	http://www.emedicine.com/med/ONCOLOGY.htm	E-medicine
5.	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf	NCCN Guideline

8.7.2 Tumeurs neuro-endocriniennes (TNE)

F. Otto, R. Engelhardt, C.F. Waller

Déf. : Tumeurs malignes d'origine neuro-endocrinienne ; sécrétion caractéristique de sérotonine et d'autres hormones. Synonyme : carcinoïde

CIM-10. : C17, C34

Ép. : Maladie rare ; 0,5–2 % de la totalité des tumeurs gastro-intestinales ; 0,4–1 % de la totalité des néoplasies, incidence 1–2 cas/100 000 personnes ; rapport hommes/femmes = 2/3 ; pas de pic d'incidence selon l'âge.

Pg. : La pathogenèse des carcinoïdes de survenue sporadique n'est pas connue. Augmentation du risque chez les familles atteintes de syndromes génétiques (▶ Chap. 8.7.3) :
- néoplasie endocrinienne multiple de type I (NEM 1).
- maladie de von Recklinghausen (neurofibromatose) de type 1 (NF I).

AnaPath. :

Histologie

Les tumeurs sont originaires des cellules entérochromaffines, neuro-endocriniennes épithéliales ou sous-épithéliales. Il existe cinq sous-types histologiques : formes mixtes, insulaires, trabéculaires, glandulaires et indifférenciées.

Localisation

Les carcinoïdes sont généralement situés dans les organes suivants :
- Appendice : 40 % de la totalité des carcinoïdes.
- Intestin grêle : 27 %.
- Rectum : 15 %.
- Bronches : 12 %.
- Localisations multiples : 30 %.

Métastases

En fonction de la taille de la tumeur, de l'infiltration de la couche musculaire de l'intestin, de l'atteinte des ganglions lymphatiques et de la localisation de la tumeur (les carcinoïdes appendiculaires < 1 cm ne métastasent jamais, les carcinoïdes du côlon métastasent fréquemment).

Class. : La classification de Williams et Sandler (1969) différencie les TNE (carcinoïdes) en fonction de la localisation et des aspects embryogéniques :
- origine dans l'intestin céphalique : thymus, poumon, estomac, duodénum ;
- origine dans l'intestin moyen : iléon, appendice, côlon proximal ;
- origine dans l'intestin postérieur : côlon distal, rectum.

La classification des TNE selon l'OMS (2000) définit des types élémentaires de TNE en fonction de leur localisation :
1. Tumeur neuro-endocrinienne hautement différenciée (carcinoïde) : de type bénin ou faiblement malin, généralement limitée à la muqueuse/sous-muqueuse.
2. Carcinome neuro-endocrinien hautement différencié (carcinoïde malin) : cours de la maladie peu agressif, caractère invasif.
3. Carcinome neuro-endocrinien peu différencié : cours de la maladie toujours agressif, croissance invasive et propagation métastatique.

Classification des tumeurs neuro-endocriniennes gastro-intestinales (TNE) selon l'OMS (2000)

Estomac

Tumeurs neuro-endocriniennes hautement différenciées (carcinoïde)

- Tumeur des cellules enterochromaffin-like (corps/fundus) : indolore ; souvent sites multiples ou tumeur carcinoïde associée à une gastrite atrophique chronique (GAC) ou à NEM 1.
- Tumeur positive pour la sérotonine ou la gastrine (rare).

Carcinome neuro-endocrinien hautement différencié (carcinoïde malin)

- Fonctionnellement inactif : carcinome sporadique à cellules enterochromaffin-like, dans des cas rares avec gastrite atrophique chronique (GAC) ou néoplasie endocrinienne multiple de type I (NEM 1).
- Fonctionnellement actif : carcinome positif pour la sérotonine (syndrome carcinoïde atypique) ou positif pour la gastrine (gastrinome).

Carcinome neuro-endocrinien peu différencié

Duodénum/jéjunum proximal

Tumeurs neuro-endocriniennes hautement différenciées (carcinoïde)

- Tumeur positive pour la gastrine (duodénum proximal).
- Tumeur fonctionnellement active et positive pour la gastrine (gastrinome), sporadique ou NEM 1.
- Tumeur fonctionnellement active ou inactive et positive pour la sérotonine.
- Paragangliome gangliocytique (périampullaire).
- Tumeur fonctionnellement inactive et positive pour la somatostatine (ampoule de Vater) avec ou sans NF 1.

Carcinome neuro-endocrinien hautement différencié (carcinoïde malin)

- Carcinome fonctionnellement actif et positif à la gastrine (gastrinome), sporadique ou NEM 1.
- Tumeur fonctionnellement active et positive à la somatostatine (ampoule de Vater) avec ou sans NF 1.
- Carcinome fonctionnellement inactif ou actif (avec syndrome carcinoïde).
- Paragangliome gangliocytique malin.

Carcinome neuro-endocrinien peu différencié

Iléon, cæcum, côlon et rectum

Tumeurs neuro-endocriniennes hautement différenciées (carcinoïde)

- Tumeur positive à la sérotonine.
- Tumeur positive à l'entéroglucagon.

Carcinome neuro-endocrinien hautement différencié (carcinoïde malin)

- Carcinome fonctionnellement actif ou inactif et positif à la sérotonine.
- Tumeur fonctionnellement inactive et positive à l'entéroglucagon.

Carcinome neuro-endocrinien peu différencié

Appendice

Tumeurs neuro-endocriniennes hautement différenciées (carcinoïde)

- Tumeur positive à la sérotonine.
- Tumeur positive à l'entéroglucagon.

Carcinome neuro-endocrinien hautement différencié (carcinoïde malin)

- Carcinome fonctionnellement actif ou inactif et positif à la sérotonine.

Carcinome neuro-endocrinien peu différencié

- Carcinoïde des cellules caliciformes.

Pp. : **Physiopathologie des syndromes carcinoïdes**

Polypeptide sécrété	Symptômes
Kallicréine (bradykinine)	Vasodilatation (bouffées congestives), diarrhée, bronchospasme
Sérotonine	Bouffées congestives, diarrhée, fibrose endocardique, intolérance au glucose, arthropathie, hypotension, œdème, bronchoconstriction
Prostaglandine	Bouffée congestives, diarrhée, bronchospasme
Tachykinine (neurokinine A, neuropeptide K, substance P)	Vasodilatation (bouffées congestives)
Polypeptide intestinal vasoactif (PIV)	Diarrhée, télangiectasie
Hydroxytryptophane	Bouffées congestives

Sy. :

Symptômes non spécifiques

- Symptômes abdominaux, iléus de l'intestin grêle ou du gros intestin, anémie.

Symptômes spécifiques dus à l'activité hormonale/métastases hépatiques

- Symptômes divers en fonction de la sécrétion hormonale → acromégalie, syndrome de Cushing, ulcères récurrents de l'estomac ou du duodénum (syndrome de Zollinger-Ellison).

Syndrome carcinoïde

- Indépendamment de la sécrétion d'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA), les carcinoïdes peuvent être accompagnés d'un syndrome carcinoïde. Symptômes : attaques de bouffées congestives, hypermobilité intestinale et hypersécrétion avec diarrhée, bronchospasme, fibrose endocardiale, hypotension, arthropathie, intolérance au glucose.
- Souvent, les symptômes cliniques du syndrome carcinoïde surviennent uniquement après l'infiltration métastatique du foie (diminution de la métabolisation hépatique des polypeptides).

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents médicaux y compris symptômes de sécrétion des polypeptides.
- Examen physique avec examen abdominal.

Examens de laboratoire

- Hémogramme, examens des fonctions hépatique et rénale.
- Marqueurs tumoraux : chromogranine A, 5-HIES, taux d'hormones sériques (en cas de tumeurs fonctionnellement actives).

Histologie

- Histologie avec histochimie, le marquage à l'immunopéroxydase (hormones polypeptides, ACTH, hormone parathyroïdienne, gastrine, PIV, etc.), indice Ki-67.
- Si applicable, analyse microscopique pour détecter d'éventuels granules neurosécrétoires entourés d'une membrane.

Imagerie

- Échographie abdominale, radiographie pulmonaire, TDM thoracique, TDM abdominale.
- Scintigraphie osseuse, scintigraphie à l'octréotide ; TEP ^{187}I-DOPA.
- Endoscopie (gastroscopie, rectosigmoïdoscopie, coloscopie, endoéchographie).
- En préopératoire : angiographie, IRM, TEP.

Co. : Les complications surviennent en fonction de la localisation : iléus de l'intestin grêle ou du gros intestin, hémorragie, insuffisance cardiaque droite en cas de syndrome carcinoïde.

Localisation et sous-type	Cellule d'origine et histologie	Âge (ans)	Survie à cinq ans	Caractéristiques cliniques
Poumons et bronches				
Tumeur neuro-endocrinienne bien différenciée (carcinoïde typique, principalement de la région hilaire)	Cellule endocrinienne épithéliale, atypie et mitoses peu nombreuses	40–50	> 90 %	Normalement indolore ; dans certains cas, sécrétion de l'hormone corticotrope ou de sérotonine
Carcinome neuro-endocrinien bien différencié (carcinoïde atypique, périphérique)	Cellule endocrinienne épithéliale, atypie cellulaire, mitoses plus nombreuses, zone nécrotique	50–60	40–60 %	Habituellement agressive, incidence élevée de métastases (30–50 %)
Estomac				
Tumeur carcinoïde associée à une gastrite atrophique chronique	Cellules enterochromaffin-like Bien différenciée Non invasive	60–70		Indolore ; souvent sites multiples ; pas d'association avec le syndrome carcinoïde ; environ 75 % des carcinoïdes gastriques, homme > femme, souvent < 1 cm
Tumeur carcinoïde et syndrome de Zollinger-Ellison ou NEM 1	Cellules enterochromaffin-like Bien différenciée Non invasive			Indolore ; peut survenir dans des sites multiples, pas de syndrome carcinoïde, 5–10 % des carcinoïdes gastriques, dans presque tous les cas, des patients atteints de NEM 1
Carcinoïde sporadique	Cellules enterochromaffin-like Bien différenciée Souvent invasive			Croissance agressive avec incidence élevée de métastases, associée au syndrome carcinoïde atypique (bouffées congestives) ; 15–25 % des carcinoïdes gastriques, femme > homme
Intestin grêle				
Iléon distal, souvent sites multiples	Cellule endocrinienne épithéliale, bien différenciée Présence de la sérotonine et de la substance P	60–70	36 % (métastasée) 65 % (localisée)	Souvent sites multiples, survenant souvent dans l'iléon, 5–7 % associée au syndrome carcinoïde
Appendice				
75 % tiers distal, 20 % tiers moyen, < 10 % proche de la base	Cellule endocrinienne sous-épithéliale, bien différenciée Présence de la sérotonine et de la substance P	40–50	34 % (métastasée) 94 % (localisée)	Normalement indolore, homme > femme, > 95 % inférieure à 2 cm

Tumeurs neuro-endocriniennes (TNE) *(suite)*

Localisation et sous-type	Cellule d'origine et histologie	Âge (ans)	Survie à cinq ans	Caractéristiques cliniques
Côlon				
Environ 65 % dans le côlon droit, en particulier le cæcum	Cellule endocrinienne épithéliale, bien différenciée Présence de la sérotonine et de la substance P	60–70	20 % (métastasée) 70 % (localisée)	Souvent sur le côté droit, stade avancé à la présentation, < 5 % avec syndrome carcinoïde
Rectum				
	Cellule endocrinienne épithéliale, bien différenciée	50–60	18 % (métastasée) 81 % (localisée)	Rarement associé au syndrome carcinoïde, > 60 % moins de 1 cm, le risque de métastase est proportionnel à la taille de la tumeur

Th. :

Concept de traitement

La majorité des carcinoïdes sont malins à la présentation et ne peuvent être traités par la chirurgie seule, nécessitant donc une approche thérapeutique multimodale.

Types de traitement

Chirurgie

- En raison de la croissance lente des carcinoïdes, la résection chirurgicale constitue une option fondamentale de traitement.
- Le traitement à visée curative doit comprendre la résection chirurgicale de la tumeur primitive (même en cas de sites multiples) incluant la totalité des ganglions lymphatiques accessibles dans la zone de drainage lymphatique de la tumeur.
- Dans les situations palliatives, i.e., en cas de maladie localement incurable, la cible principale est le « debulking » de la tumeur (en particulier en cas de métastases hépatiques, de syndrome carcinoïde manifeste et d'obstruction locale).

Radiothérapie/médecine nucléaire

- Radiothérapie conventionnelle uniquement chez les patients atteints de métastases cérébrales ou pour le contrôle de la douleur.
- Le traitement à base d'agents radioactifs (^{90}Y-DOTA-lanréotide, ^{177}Lu-DOTA-octréotide) a démontré un bénéfice clinique.

Analogues de la somatostatine

Traitement symptomatique ; récepteurs bloquant la somatostatine.

- *Octréotide :* 50–200 µg 3 fois par jour en injection s.c., pendant 6 semaines (minimum) → en cas de réponse positive : régulièrement ; en cas d'absence de réponse ou de tachyphylaxie : augmentation de la dose à 1000 µg deux fois par jour ; en cas d'administration régulière, surveillance attentive de la glycémie et du côlon (coloscopie → risque de colite).
- *Lanréotide :* 750 µg 3 fois par jour en injection s.c., jours 1, 2, 3, 4 (répéter la thérapie après 2 semaines) ou 30 mg en injection i.m. toutes les 2 semaines ; pendant 6 semaines (minimum).

Interféron-α (IFNα)

- Effet anti-proliférant dû à l'induction d'enzymes nucléaires ; Une régression de la tumeur (15 %), une stabilisation (40 %) et une réponse biochimique (50 %) ont été observées ; durée de réponse médiane : 32 mois ; dosage : 3–9 millions d'unités en injection s.c., 3–7 fois par semaine.

Chimiothérapie

Les carcinoïdes sont modérément chimiosensibles → la chimiothérapie est uniquement indiquée après l'échec du traitement par interférons/analogues de la somatostatine : les taux de réponses dans les TNE du pancréas avec 5-FU 1 streptozocine ou doxorubicine 1 streptozocine sont de 45 % et 65 %, respectivement. La chimiothérapie combinée à base d'étoposide et de cisplatine (pour le protocole ▶ Chap. 8.2.1). La monothérapie à base de doxorubicine, melphalane ou 5-FU obtient une réponse chez environ 25 % des patients.

Prn. :

Critères pronostiques pour les TNE gastro-intestinales

Comportement biologique	Bénigne	Faible malignité	Forte malignité
Métastases	–	+	+
Infiltration de la musculeuse propre	–	+[b]	+
Degré de différenciation	Haut	Haut	Faible
Taille de la tumeur	≤ 1 cm[a]	> 2 cm	Variable
Angio-infiltration	–	+	+
Indice Ki-67	< 2 %	> 2 %	> 30 %

Prn. : **Critères pronostiques pour les TNE gastro-intestinales *(suite)***

Comportement biologique	Bénigne	Faible malignité	Forte malignité
Syndrome hormonal	–	+	–

[a] Exception : les gastrinomes duodénaux malins sont généralement inférieurs à 1 cm et limités à la sous-muqueuse
[b] Exception : les TNE bénignes de l'appendice qui infiltrent généralement la lamina muscularis propria

Su. : Les symptômes cliniques constituent les paramètres de suivi les plus importants. Au plus tôt 6 semaines après le début du traitement, suivi réalisé par imagerie et techniques médicales nucléaires ou biochimiques.

Réf. :

1. Durá I, Salazar R, Casanovas O et al. New drug development in digestive neuroendocrine tumors. Ann Oncol 2007;18:1307–13
2. Kulke M. Advances in the treatment of neuroendocrine tumors. Curr Treat Options Oncol 2005;6:397–409
3. Lal A, Chen H. Treatment of advanced carcinoid tumors. Curr Opin Oncol 2006;18:9–15
4. Oberg K, Kvols L, Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004;15:966–73
5. Ramage JK, Davies AH, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut 2005;54(suppl 4):iv1–16
6. Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract. Cancer 2005;103:1587–95
7. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors. Oncologist 2005;10:123–31

Web. :

1.	http://www.carcinoid.org/	Carcinoid Foundation
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/carcinoidtumors.html	Medline Plus
3.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/NCI gastrointestinalcarcinoid/	Cancer Topics
4.	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf	NCCN Guideline
5.	http://www.emedicine.com/med/topic271.htm	E-medicine

8.7.3 Phéochromocytome malin et NEM

I. Brink, M. Engelhardt, H.P.H. Neumann

Déf. : Phéochromocytome : tumeur maligne de la médullosurrénale ou des paraganglions qui sécrètent des catécholamines.

CIM-10. : C 74.1 (phéochromocytome), C 85.8 (néoplasie endocrinienne multiple, NEM)

Ép. : Maladie rare ; pas de pic d'incidence selon l'âge ; atteinte égale des deux sexes. Cause sous-jacente d'hypertension dans 0,1 % des cas

Pg. : Il n'existe aucun cas de cause exogène connue de phéochromocytome. En association avec les syndromes de néoplasies endocriniennes héréditaires dans 35 % des cas :

- syndrome de von Hippel-Lindau (VHL) ;
- Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2) ;
- Neurofibromatose de type 1 (NF 1) ;
- Syndrome de phéochromocytome-paragangliome (PGL 1, PGL 3, PGL 4).

Les néoplasies endocriniennes multiples sont des maladies héréditaires (autosomiques dominantes) avec des changements néoplasiques affectant un ou plusieurs organes : glande pituitaire, thyroïde, glandes parathyroïdes, pancréas exocrine, surrénales. Elles sont associées à des mutations pathogéniques touchant les gènes suppresseurs de tumeurs, les proto-oncogènes ou les gènes de la transduction du signal intracellulaire (voir tableau).

AnaPath. : La majorité des phéochromocytomes sont bénins, environ 5 % sont malins. Dans la plupart des syndromes néoplasiques associés aux phéochromocytomes (syndrome VHL, NEM 2, NF 1) les phéochromocytomes malins sont rares (1 %). Cependant, dans les syndromes associés aux paragangliomes (associés à des mutations SDHB), l'incidence est très élevée.

Critères de malignité

- Présence de métastases à distance (foie, poumon, os).
- Un indice mitotique élevé, un envahissement vasculaire important, une infiltration locale de la graisse rétropéritonéale ou l'atteinte tumorale des ganglions lymphatiques locorégionaux sont des signes suspects mais non définitifs de malignité.

Sy. : Les symptômes précoces sont causés par l'activité endocrinienne (sécrétion d'adrénaline/noradrénaline).

- Palpitations : > 80 % des cas.
- Céphalées : > 80 %.
- Transpiration excessive : > 80 %.
- Autres symptômes provoqués par des changements survenant dans le système nerveux autonome (paraganglions).

Dans les stades avancés, les symptômes sont dus à l'envahissement tumoral et aux métastases à distance.

Dg. : ***Antécédents, examen physique***

- Interrogatoire clinique avec antécédents familiaux (syndromes néoplasiques héréditaires ?).
- Examen physique : hypertension (souvent intermittente), mesure de la tension artérielle sur 24 heures.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine comprenant les examens des fonctions hépatique et rénale.
- Pathognomonique : présence de catécholamines dans l'urine → il est classique de mesurer les taux de noradrénaline (NA), d'adrénaline (A), de l'acide vanilmandélique (VMA) ; la mesure de

l'acide vanilmandélique est moins sensible que celle de la noradrénaline. Le meilleur marqueur actuel est la métanéphrine plasmatique.
- Examen génétique moléculaire pour exclure les syndromes de tumeurs héréditaires (voir tableau).

Imagerie
- TDM/IRM abdominale.
- Scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine (MIBG) ou TEP-DOPA (avec ^{18}F-DOPA) : la résolution obtenue par la TEP-DOPA est meilleure.
- L'IRM, la scintigraphie à la MIBG et la TEP-DOPA possèdent une sensibilité plus élevée (95 %) comparées à la TDM ; la MIBG et la TEP-DOPA ont l'avantage d'explorer la totalité corps → exclusion de phéochromocytome multiloculaire. L'IRM est utilisée en particulier pour l'imagerie du rétropéritoine.

Approche diagnostique recommandée en cas de phéochromocytome malin : dosages des catécholamines urinaires sur 24 heures et IRM abdominale.

Th. : Concept de traitement

1. Les phéochromocytomes localisés sont essentiellement traités par chirurgie. Si possible, envisager la chirurgie laparoscopique conservatrice.
2. Traitement systémique si la résection est impossible : administration thérapeutique de MIBG, blocage symptomatique des effets des catécholamines ; en cas de phéochromocytome malin : chimiothérapie.
3. Les symptômes, le diagnostic et le traitement des phéochromocytomes malins et bénins sont identiques (à l'exception des options postopératoires).

Modalités de traitement

Blocage des récepteurs
Blocage des récepteurs alpha et bêta. Indications :
- En préopératoire (afin d'éviter les complications peropératoires de la sécrétion de catécholamines).
- Visée palliative dans les cas inopérables.

Chirurgie
La résection des phéochromocytomes localisés malins est effectuée autant que possible par chirurgie laparoscopique conservatrice.

Thérapie à la MIBG
Administration thérapeutique de métaiodobenzylguanidine marquée à l'iode-131 (^{131}I-MIBG) en cas de tumeurs captant la MIBG (vérifié par la scintigraphie diagnostique à la MIBG). Les doses individuelles varient généralement entre 3,7 à 7,4 GBq et sont administrées à intervalles répétés de plusieurs mois.
La MIGB thérapeutique à « forte dose » (270–700 MBq/kg de masse corporelle, maximum 37 GBq) a été introduite par une équipe de San Francisco avec des résultats de RC de 13 % et de RP de 50 % chez 30 patients. Les effets secondaires sont à type de thrombopénie et neutropénie sévères, d'hypothyroïdie, d'hypertension, d'insuffisance ovarienne, de nausées et vomissements et d'infections secondaires.

Chimiothérapie
- La chimiothérapie conventionnelle avec réalisée avec cyclophosphamide, vincristine et dacarbazine (« CVD », protocole d'Averbuch), 3–6 cycles en fonction de la réponse.
- Les analogues de la somatostatine ne sont pas efficaces.
- Thérapies expérimentales : sorafénib, sunitinib et les antagonistes du VEGF sont actuellement en cours d'examen dans les essais cliniques.

Protocoles de chimiothérapie : phéochromocytome malin

Protocole « CVD » 12.14.1			*Démarrer le prochain cycle aux jours 22–29*
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/jour	i.v.	Jour 1
Vincristine	1.4 mg/m^2/jour	i.v.	Jour 1, 2 mg absolu au maximum
Dacarbazine	600 mg/m^2/jour	i.v.	Jours 1–2

Prn. :

Phéochromocytome bénin

Survie globale à cinq ans : 95 %

Phéochromocytome malin

Les données disponibles sont limitées en raison de la faible incidence des phéochromocytomes malins ; l'évolution de la maladie est très variable ; une croissance lente de la tumeur ou même une phase de stagnation sont fréquemment rencontrées ; le traitement suivant le protocole d'Averbuch réalise une normalisation des taux de catécholamines dans 79 % des cas, une rémission partielle (RP) dans 29 % et une rémission complète (RC) dans 14 % des cas.

Réf. :

1. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL mutation in human cancer. J Clin Oncol 2004;24:4991–5004
2. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M et al. Phaeochromocytoma. Lancet 2005;366:665–75
3. Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al. Von Hippel-Lindau disease. Lancet 2003;361:2059–67
4. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Nat Rev Cancer 2005;5:367–75
5. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR et al. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 2002;346:1459–66
6. Schiavi F, Boedecker cc, Bausch B et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. JAMA 5005;294:2057–63
7. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K et al. Current treatment of malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:121–25

Web. :

1.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/pheochromocytoma/	NCI Cancer Topics
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/pheochromocytoma.html	MedlinePlus
3.	http://www.emedicine.com/med/topic1816.htm	E-medicine

Néoplasie endocrinienne multiple (NEM)

Syndrome héréditaire	Gène	Manifestation	Tests diagnostiques de base	Concept de traitement
Néoplasie endocrinienne multiple 1 (MEN 1)	NEM 1 (11q13)	Hyperparathyroïdie primaire (90 %) Tumeurs pancréatiques endocriniennes (insulinome) (60 %) Tumeurs pituitaires (5 %)	Hormone parathyroïdienne, gastrine, prolactine, génétique moléculaire	Parathyroïdectomie subtotale en cas d'HPT
Néoplasie endocrinienne multiple 2 (NEM 2)	c-RET (10q11,2)	Cancer thyroïdien médullaire (95 %) Phéochromocytome (50 %) Hyperparathyroïdie primaire (10 %)	Calcitonine, test à la pentagastrine, génétique moléculaire	Thyroïdectomie (même prophylactique), parathyroïdectomie subtotale en cas d'HPT
Syndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)	VHL (3p25-26)	Angiomatose rétinienne (50 %), Hémangioblastome du SNC (55 %) Phéochromocytome (30 %), kystes rénaux (25 %), cancer du rein (25 %), kystes pancréatiques (15 %), tumeurs des îlots de Langerhans (3 %)	Fundoscopie, IRM du SNC, de l'abdomen, catécholamines urinaires, échographie de l'épididyme, génétique moléculaire	Laser rétinien/cryothérapie, surrénalectomie, résection des tumeurs du SNC/phéochromocytome/cancer du rein
Neurofibromatose de type 1 (NF 1)	NF 1 (17q11,2)	Taches cutanées café au lait (70–100 %), neurofibromes tachetés axillaires ou inguinaux (≥ 2 ou 1 plexiforme) (30 %) Nodules de Lisch (≥ 2) (33–95 %), gliome optique (15 %), anomalies du squelette Phéochromocytome, anomalies vasculaires	Peau, yeux, IRM du crâne, de l'abdomen, catécholamines urinaires	Chirurgie au laser des taches café au lait, résection des neurofibromes/gliome optique
Phéochromocytome-para-gangliome de type 1 (PGL 1)	SDHD (11q23)	Phéochromocytome Paragangliome	IRM du cou/du thorax/de l'abdomen, catécholamines urinaires, génétique moléculaire	Résection de la tumeur
Phéochromocytome-para-gangliome de type 2 (PGL 2)	11q13	Phéochromocytome Paragangliome	IRM du cou/du thorax/de l'abdomen, catécholamines urinaires, génétique moléculaire	Résection de la tumeur
Phéochromocytome-para-gangliome de type 3 (PGL 3)	SDHC (1q21)	Phéochromocytome Paragangliome	IRM du cou/du thorax/de l'abdomen, catécholamines urinaires, génétique moléculaire	Résection de la tumeur
Phéochromocytome-para-gangliome de type 4 (PGL 4)	SDHB (1p36)	Phéochromocytome Paragangliome	IRM du cou/du thorax/de l'abdomen, catécholamines urinaires, génétique moléculaire	Résection de la tumeur

SDH succinate déshydrogénase, *HPT* hyperparathyroïdie, *IRM* imagerie par résonance magnétique

8.7.4 Tumeurs de la corticosurrénale

M. Reincke, F. Flohr, J. Seufert

Déf. : Tumeurs de la corticosurrénale principalement bénignes (adénomes). Les carcinomes corticosurrénaliens sont rares.

CIM-10. : D44.- (tumeur surrénalienne)
C74.- (carcinome corticosurrénalien)

Ép. : Prévalence 1 %, > 50 ans : 3–7 %. Incidence du cancer surrénalien 2/100 000/an ; rapport homme/femme = 1/5. Deux pics d'incidence : avant l'âge de 5 ans et entre 40 et 70 ans. Fréquence croissante de « l'incidentalome » (tumeur surrénalienne asymptomatique) observée au cours des 20 dernières années en raison de l'amélioration de l'imagerie (TDM/IRM/échographie).

Pg. :

Adénome corticosurrénalien

- Expansion clonale ; mutations sous-jacentes inconnues.

Carcinome corticosurrénalien

- Expansion clonale après mutation oncogène somatique (IGF II, p53), une forte instabilité génétique, une perte de l'hétérozygotisme (par ex., récepteur ACTH).
- Syndromes de tumeurs héréditaires : carcinogenèse multiphasique (syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Beckwith-Wiedemann, etc.).
- Facteurs de risque : tabagisme, contraceptifs oraux.

AnaPath. :

Histopathologie (Carcinomes corticosurrénaliens)

Cellules corticosurrénaliennes avec noyaux hypertrophiés, nucléoles multiples et index mitotique élevé. La détermination histologique du potentiel malin est difficile dans les petites tumeurs ; recherche de preuves macroscopiques additionnelles : poids de la tumeur > 500 g, surface lobulée typique, nécroses, calcifications, hémorragie, indice Ki67 > 5 %. La probabilité d'une pathologie maligne est dépendante de la taille de la tumeur : < 4 cm : 3 % ; 4–6 cm : 6 % ; > 6 cm : 25 %.

Localisation

Aucune prédominance pour la surrénale droite ou gauche, bilatérale dans 2–10 % des cas.

Stadification du carcinome surrénalien

Stade	TNM
I	T1 N0 M0 : tumeur < 5 cm, limitée à la surrénale
II	T2 N0 M0 : tumeur > 5 cm, limitée à la surrénale
III	T1–2 N1 M0 : tumeur limitée à la surrénale et aux ganglions lymphatiques locaux, ou tumeur T3 N0 M0 en dehors de la surrénale, pas d'invasion des organes
IV	Tumeur T3–T4 N1 M0 en dehors de la surrénale, envahissant les organes adjacents et métastases des ganglions lymphatiques locaux, ou T1–4 N0–1 M1 : tumeur de toute taille avec métastases à distance

Les carcinomes sont caractérisés par leur dissémination : intracrânienne, cervicale, pulmonaire, osseuse, hépatique.

Sy. :

Adénome (bénin)

- 80 % de la totalité des cas sont asymptomatiques (incidentalome).
- 20 % hormono-actifs : maladie de Cushing subclinique (11 %), maladie de Conn (2 %) ; la tumeur est rarement productrice d'androgènes.

Carcinome surrénalien

- Symptômes B : perte de poids, anorexie, fatigue.
- Symptômes provoqués par la taille : douleur abdominale, syndrome de la veine cave inférieure.
- Symptômes provoqués par les métastases (foie, poumon, os).
- Activité hormonale dans 45-62 % des cas (déclenchement rapide) :
  - Maladie de Cushing (hypercortisolisme, 30–40 %) : stries, obésité, atrophie musculaire, hypokaliémie, hypertension, diabète sucré, dépression.
  - Virilisation : (hyperandrogénie, 20–30 %) : acné, distribution masculine de la pilosité.
  - Hyperaldostéronisme (rare) : hypertension, hypokaliémie.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents incluant les antécédents familiaux.
- Examen physique y compris de la peau, de l'abdomen et des ganglions lymphatiques.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine avec hémogramme, examens des fonctions hépatique et rénale ; l'anémie et l'hypokaliémie sont caractéristiques.
- En cas de suspicion de syndrome de Cushing : cortisol urinaire sur 24 h ↑.
- Pas de suppression du cortisol sérique par la dexaméthasone (1 mg).
- En cas de suspicion de syndrome de Conn : élévation du rapport aldostérone/rénine, métabolites de l'aldostérone dans l'urine (18-glucuronide-aldostérone, tétrahydro-aldostérone, THA).
- Forte sécrétion d'androgènes et/ou d'estradiol, de testostérones, de S-DHA ou d'estradiol, de prégnénolone.

Imagerie (Stadification)

- Échographie de l'abdomen, TDM (native et avec produit de contraste).
- Si nécessaire, IRM, PET-FDG.
- En cours de développement : scintigraphie surrénalienne au ^{123}I-métomidate.

Histologie

- Résection chirurgicale, analyse histologique. *NOTE :* pas de biopsie en cas de suspicion de carcinome surrénalien (risque de dissémination).

Dd. :

- Métastases de tumeurs primitives extra-surrénaliennes : 25–75 %.
- Infections : granulome (tuberculeux, fongique), échinococcose.
- Tumeur des organes adjacents : cancer du rein, lipome, etc.

Co. :

- Adénome et carcinome : conséquences de l'hypersécrétion hormonale.
- Carcinome : invasion locale (rein, veine cave), dissémination tumorale (lymphatique aux ganglions lymphatiques rétropéritonéaux, hématogène au poumon, foie et os).

Th. :

Tumeurs hormono-actives de pathologie maligne inconnue

- Résection chirurgicale.
- Consultation précoce d'un endocrinologue. *NOTE :* surveiller l'insuffisance surrénalienne postopératoire même chez les patients asymptomatiques (par ex., syndrome de Cushing subclinique).

Tumeurs hormono-inactives de pathologie maligne inconnue

- Tumeur $<$ 4 cm : surveillance active, imagerie tous les 6–12 mois.
- Tumeur 4–6 cm : TDM à haute résolution, en cas de suspicion de tumeur maligne → résection chirurgicale.
- Tumeur $>$ 6 cm : résection par chirurgie à ciel ouvert.
- Résection chirurgicale laparascopique dans un centre spécialisé, si la taille de la tumeur est $<$ 4 cm.

Carcinome corticosurrénalien (CCS)

- Stade I–II : résection chirurgicale, « résection en bloc » à visée curative. Même en cas de résection R0, on observe souvent une rechute ou une propagation locale → envisager la chimiothérapie adjuvante par mitotane. *NOTE :* risque d'insuffisance surrénalienne. Envisager la radiothérapie adjuvante dans des études randomisées prospectives.
- Stade III–IV : le traitement standard est la résection chirurgicale. Dans le stade IV, le mitotane, composé adrénolytique, fait partie du traitement de première ligne, mais nécessite souvent une association avec la chimiothérapie cytotoxique. Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante sur la survie globale n'a pas été établi. En cas de propagation de la tumeur : résection de la tumeur primitive. Polychimiothérapie avec étoposide, doxorubicine et cisplatine ou streptozotocine (taux de réponse de 30–54 %).

Prn. :

Adénome surrénalien

100 % de guérison par résection chirurgicale.

Carcinome corticosurrénalien : mauvais pronostic

- Stade I–II : survie globale médiane de 14 mois à 3 ans.
- Stade III–IV : survie globale médiane avec chimiothérapie de 6–10 mois.

Su. :

- Hypersécrétion hormonale : la fonction endocrine peut être utilisée comme « marqueur tumoral » (contrôle de la progression de la tumeur).
- Insuffisance surrénalienne postopératoire (syndrome de Cushing) : traitement substitutif par cortisone (diarrhée, chirurgie, etc.).
- Carcinome : TDM, initialement tous les 3 mois.

Réf. :

1. Cobb WS, Kercher KW, Sing RF et al. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. Am J Surg 2005;189:405–11
2. Kirschner LS. Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:14–21
3. Libe R, Bertherat J. Molecular genetics of adrenocortical tumours, from familial to sporadic diseases. Eur J Endocrinol 2005;153:477–87
4. Shen WT, Sturgeon C, Duh OY. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. J Surg Oncol 2005;89:186–92
5. Sidhu S, Sywak M, Robinson B et al. Adrenocortical cancer. Curr Opin Oncol 2004;16:13–18
6. Young WE. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med 2007;356:601–10

Web. :

1.	http://www.endotext.org/adrenal	Endotext
2.	http://www.ensat.org/	EU Network Adrenal Tumors
3.	http://www.ganimed-net.de	GANIMED
4.	http://www.firm-act.org	ACC Study
5.	www.conn-register.de	Conn Register
6.	http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adrenocortical	Nci Cancer Topics

8.7.5 Tumeurs de l'hypophyse

F. Flohr, M. Reincke, J. Seufert

Déf. : Principalement adénome hypophysaire bénin, rarement carcinome hypophysaire (< 0,5 %)

CIM-10. : D44.3 (tumeur hypophysaire) ; D35.2 (tumeur hypophysaire bénigne)
C75.1 (carcinome hypophysaire)

Ép. : Incidence des tumeurs hypophysaires symptomatiques : 0,4–7,4/100 000. Pas de prédominance par rapport au genre. Micro-adénomes asymptomatiques (≤ 10 mm) dans 12–25 % de la totalité des autopsies. Augmentation avec l'âge. Un « incidentalome » est plus fréquemment diagnostiqué en raison de l'utilisation croissante des techniques de l'imagerie (TDM, IRM). Représente 10–25 % de la totalité des tumeurs intracrâniennes.

Pg. : ***Adénome/carcinome hypophysaire***

- Expansion clonale ; rôle présumé de l'oncogène PTTG (gène de transformation de tumeur hypophysaire) dans les tumeurs hypophysaires bénignes et malignes.
- Familiale : dans la néoplasie endocrinienne multiple (NEM), mutation du gène suppresseur de tumeurs « Menin » ; cependant ceci n'explique qu'une petite fraction (< 1 %) des tumeurs hypophysaires.

AnaPath. : ***Classification histopathologique fonctionnelle***

Adénome hypophysaire	99 %.
• Adénome lactotrope (prolactinome) :	35 %.
• Adénome somatotrope (acromégalie) :	15–20 %.
• Adénome corticotrope (maladie de Cushing) :	5–10 %.
• Adénome thyréotrope (hyperthyroïdie) :	< 1 %.
• Adénome gonadotrope (aménorrhée) :	rare.
• Tumeurs sans activité endocrinienne (adénome à cellules nulles) :	30 %.
Carcinomes hypophysaires	
• Pas de sous-types, les métastases sont symptomatiques :	0,1–0,2 %.

Les carcinomes sont définis par les métastases : intracrâniennes, cervicales, pulmonaires, osseuses, hépatiques (une croissance invasive *per se* ne constitue pas un critère de pathologie maligne).

Class. : ***Classification des tumeurs hypophysaires (Wilson)***

I : selle normale/localement agrandie : tumeur < 10 mm : micro-adénome.
II : selle hypertrophiée, tumeur ≥ 10 mm : macro-adénome.
III : effraction limitée du plancher de la selle.
IV : destruction diffuse du plancher de la selle.
V : expansion dans l'espace sellaire ou dissémination systémique.

Expansion au-delà de la selle

0 : aucune.
A : infiltration de la citerne basale.
B : occlusion du récessus du 3e ventricule.
C : déplacement du 3e ventricule.
D : expansion parasellaire.
E : expansion parasellaire extradurale dans ou proche du sinus caverneux.

Sy. : ***En fonction de la masse sellaire***

- Céphalée de déclenchement aigu : apoplexie hypophysaire.
- Acuité visuelle réduite (symptôme principal dans 40 % des adénomes hypophysaires), hémianopsie (bitemporale), paralysie oculomotrice (muscle oculomoteur et muscle abducteur).

- Douleur péri-orbitaire avec infiltration du sinus caverneux.
- Hydrocéphalie.
- « Nez bouché », rhinoliquorrhée (tumeurs invasives larges).

Insuffisance de l'hypophyse antérieure et postérieure

- Petite tumeur asymptomatique.
- Hypogonadisme secondaire : aménorrhée, perte de libido, perte de la pilosité sexuelle secondaire.
- Hypothyroïdie secondaire : intolérance au froid, visage bouffi, troubles de l'attention, pouls lent.
- Insuffisance surrénalienne secondaire : teint cireux, baisse de l'état général, fatigue, hypotension, hypoglycémie, nausée, adynamie, coma.
- Déficit en hormone somatotrope : asthénie, augmentation des réserves lipidiques de l'organisme, retard de croissance chez l'enfant.
- Déficit en ADH : diabète insipide incomplet ; polydipsie (nycturie).

Hypersécrétion endocrinienne

- Acromégalie : croissance des extrémités, traits de la face devenant progressivement grossiers, syndrome du canal carpien, diabète sucré, douleurs articulaires, mégalosplanchnie avec insuffisance cardiaque.
- Prolactinome : galactorrhée, troubles de la menstruation, perte de libido, aménorrhée, stérilité, hypogonadisme.
- Syndrome de Cushing : symptômes cutanés : acné, hirsutisme, stries, ecchymoses ; obésité, atrophie musculaire, diabète sucré, hypertension, ostéoporose.
- Les tumeurs sécrétrices de l'hormone thyréotrope ou de la gonadotrophine sont rares : hyperthyroïdie, aménorrhée.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Anamnèse, antécédents médicamenteux.
- Examen physique, recherche de signes neurologiques.

Examens de laboratoire

- Tests de laboratoire de routine.
- Prolactine, hormone thyréotrope, fT3, fT4, FSH, LH.
- Insuffisance du lobe antérieur : hyponatrémie, anémie ; avec hypersécrétion : hypokaliémie.
- En cas de suspicion de syndrome de Cushing : urine des 24 heures : augmentation de l'excrétion du cortisol. Pas de suppression du cortisol sérique après dexaméthasone (1 mg). Absence de rythme circadien.
- Excès de l'hormone somatotrope : IGF-I ↑, pas de suppression de la sécrétion de l'hormone somatotrope par le glucose.
- Suspicion de diabète insipide : test de restriction hydrique avec osmolalité sérique/urinaire.

Imagerie (Stadification)

- IRM crânienne (premier choix) : avec séquences dynamiques suite à l'injection de DTPA-gadolinium ; TDM uniquement en préopératoire pour évaluer la destruction osseuse.

Autres examens

- Ophtalmologie : périmétrie, fundoscopie, nerfs crâniens : III, IV, V1, VI.
- Biopsie stéréotaxique : en cas de suspicion de pathologie maligne ou de craniopharyngiome.
- Échantillonnage veineux sélectif (cathétérisme des sinus pétreux) en cas de suspicion de syndrome de Cushing central.

Dd. :

- Inflammation : tuberculose, sarcoïdose, hypophysite lymphocytique.
- Méningiome (15 % de la totalité des tumeurs intracrâniennes, 10 % dans la région sellaire).
- Craniopharyngiome, astrocytome (tumeur hypothalamique).
- Métastases : rarement symptomatiques sur le plan clinique ; retrouvées à l'autopsie, dans une série de patients atteints de pathologies malignes (27 %).
- Tumeurs kystiques (poche de Rathke).

Co. :

- Trouble visuel continu (normalisation fréquente après chirurgie).
- Insuffisance hypophysaire : plus couramment du lobe antérieur, rarement du lobe postérieur (transitoire après la chirurgie).
- Atteinte de l'hypothalamus en cas de tumeurs larges (régulation de l'appétit perturbée, hypotonie).

Th. :

Chirurgie

- Indication : macro-adénome avec croissance étendue, insuffisance de l'axe endocrinien ou hypersécrétion endocrinienne (exception : en cas de prolactinome, traitement uniquement médicamenteux).
- Technique : la chirurgie transsphénoïdale est pratiquée dans 90 % des cas (complications : fistules du LCR, méningite < 1 %) ; chirurgie transcrânienne : nécessaire dans les cas rares de tumeurs larges (complications : 3–5 %).

Radiothérapie ($<$ 45 Gy)

- Indication : adénome invasif/tumeurs récurrentes après traitement chirurgical et médical. Carcinome hypophysaire, hypersécrétion endocrinienne incurable.
- Complications : hypopituitarisme, atrophie du nerf optique.

Traitement médical

- Les agonistes de la dopamine constituent le traitement de première ligne en cas de prolactinome.
- Analogues de la somatostatine (octréotide, lanréotide) et antagonistes des récepteurs de l'hormone somatotrope (pegvisomant) en cas de tumeurs sécrétrices de l'hormone somatotrope (si non complètement résécables).
- Hypopituitarisme : traitement de substitution du cortisol, de la thyroxine, de l'hormone somatotrope, des œstrogènes/gestagènes, de la testostérone et de la desmopressine.

Carcinome hypophysaire

- Uniquement observations cliniques, chirurgie avec radiothérapie.
- Le traitement médical (octréotide, agonistes de la dopamine et tamoxifène) peut réduire l'hypersécrétion endocrinienne.
- Dans les situations palliatives : chimiothérapie avec lomustine + 5-fluoro-uracile ou chimiothérapie à base de platine.

Prn. :

- Fréquence de la maladie récurrente : 15 % au cours des 10 premières années après la chirurgie.
- Carcinome : latence de plusieurs années (7,7 années) entre le premier diagnostic de la tumeur primitive et l'apparition des métastases.
- Dans la maladie métastatique : survie médiane de 12 mois.

Su. :

- En cas d'hypersécrétion endocrinienne : utiliser la normalisation de la fonction endocrinienne comme marqueur.
- Suivi endocrinologique à 0,03 et 12 mois après la chirurgie ; à partir de la deuxième année : au moins une fois par an (valable pour la totalité des tumeurs hypophysaires).

Réf. :

1. Bradshaw C, Kakar SS: Pituitary tumor transforming gene: an important gene in normal cellular functions and tumorigenesis. Histol Histopathol. 2007; 22:219–226.
2. Melmed S, Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355:2558–73.
3. Minematsu T, Miyai S, Kajiya H, et al. Recent progress in studies of pituitary tumor pathogenesis. Endocrine 2005;28:37–41.
4. Kaltsas GA, Grossmann AB: Malignant pituitary tumors. Pituitary 1998(1): 69–81.
5. Simard MF: Pituitary tumor endocrinopathies and their endocrine evaluation. Neurosurg Clin N Am. 2003; 14:41–54.

Web. :

1. http://www.endotext.com/neuroendo
2. http://www.ninds.nih.gov/disorders/pituitary_tumors/pituitary_tumors.htm
3. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pituitary/healthprofessional

8.8 Tumeurs malignes de la peau

8.8.1 Mélanome

M. Schwabe, H. Veelken

Déf. : Tumeurs malignes du système mélanocytique.

CIM-10. : C43

Ép. : Incidence 6–14 cas/100 000/an en Europe, 30–50/100 000/an en Australie ; 1,5–2 % de la totalité des tumeurs malignes en Europe, 6–10 % en Australie ; l'incidence dépend du type de peau, de la couleur de la peau et des facteurs géographiques ; augmentation de l'incidence actuelle : 3–7 % par an ; rapport homme/femme = 2/3 ; pic d'incidence : 40–60 ans.

Pg. :

Facteurs de risque endogènes

- Peau claire photosensible et cheveux roux ou blonds, yeux bleus, gris ou verts, sujets aux coups de soleil (type de peau I–III).
- Nævus congénital : > 5 cm ou quantités importantes (> 50).
- Nævus dysplasique ou syndrome du nævus familial (nævus atypique multiple familial et mélanome – syndrome FAMMM).
- Lentigo malin.
- Xeroderma pigmentosum.
- Anomalies génétiques : mutations sur les chromosomes 9 (locus du mélanome, 9p21 avec les gènes suppresseurs de tumeurs *INK4a* et *INK4b* → les protéines normales $p16^{INK4a}$ et $p15^{INK4b}$ montrent une activité de suppression de tumeur par Rb et p53) ; 1p ; 6q22-27 ; 10q24-26 et 7.

Facteurs de risque exogènes

- Forte exposition aux UV (UV-A > UV-B).
- Répétitions de graves coups de soleil, en particulier durant l'enfance.

AnaPath. :

Histologie

Tumeurs originaires des mélanocytes (crête neurale).

Manifestation	Abréviation	Fréquence (%)
• Mélanome superficiel extensif	MSE	50–70
• Mélanome nodulaire	MN	10–30
• Mélanome acrolentigineux	MAL	5
• Mélanome lentigo malin	LMM	< 5
• Cas non classifiables, types particuliers		< 5

Localisation

- Peau (> 90 %), œil (5 %, tumeur intraoculaire la plus courante).
- Muqueuses (tractus gastro-intestinal, système bronchique), méninge.

Métastase

- Au diagnostic, 80 % des tumeurs primitives sont sans métastases.
- « Métastases satellites » : métastases cutanées ≤ 2 cm de la tumeur primitive.
- « Métastases en transit » : métastases cutanées > 2 cm de la tumeur primitive mais pas au-delà des ganglions lymphatiques régionaux (les métastases cutanées au-delà des ganglions lymphatiques régionaux sont considérées comme des métastases à distance).
- Métastases des ganglions lymphatiques régionaux.
- Métastases à distance, en particulier de la peau, du tissu sous-cutané, des ganglions lymphatiques, du SNC, des organes viscéraux, de l'os et de la moelle osseuse.

Class. : Principes de la classification révisée de l'AJCC (2001) :

- La profondeur de l'invasion selon Clark est uniquement utilisée en cas de carcinome *in situ* (Tis, égal au niveau I selon Clark) et les tumeurs T1.
- Les principaux critères pronostiques de la tumeur primitive sont l'épaisseur verticale (selon Breslow) et le statut de l'ulcération.
- Les métastases des ganglions lymphatiques sont sous-classées en fonction de leurs tailles.
- Les métastases à distance sont classées en fonction de leurs localisations.

Profondeur de l'invasion (niveaux selon Clark ; 1969)

Niveau	Profondeur de l'invasion
I	Intra-épidermique
II	S'étendant au-delà de la membrane basale dans le derme papillaire
III	Tumeur remplissant le derme papillaire entier
IV	Invasion du derme réticulaire
V	Invasion de la graisse dermique

Stadification TNM du mélanome (2002)

T	***Tumeur primitive : épaisseur (Breslow)***
Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Mélanome *in situ*, niveau I selon Clark
T1	Épaisseur de la tumeur (TT) $<$ 1,0 mm
	A : non ulcérée et niveau **II–III** selon Clark
	B : ulcérée ou niveau IV–V selon Clark
T2	TT 1,01 -2,0 mm (A non ulcérée, B ulcérée)
T3	TT 2,01 -4,0 mm (A non ulcérée, B ulcérée)
T4	TT $>$ 4,0 mm (A non ulcérée, B ulcérée)
N	***Ganglions lymphatiques (GL)***
Nx	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	1 GL (A micrométastases[a], B macrométastases[b])
N2	2-3 GL (A micrométastases, B macrométastases, C métastases en transit ou satellite(s) sans métastase des ganglions lymphatiques)
N3	$\geq$ 4 GL ou GL fixés ou métastases en transit ou tumeurs satellites avec métastase des ganglions lymphatiques
M	***Métastase à distance***
Mx	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance
	A : GL non régional cutané, sous-cutané, LDH normale
	B : poumon, LDH normale

TT épaisseur de la tumeur (Breslow 1970), *GL* ganglion(s) lymphatique(s)

[a] Diagnostic des micrométastases par la biopsie du ganglion sentinelle (SLNB) ou lymphadénectomie élective

[b] Macrométastases : ganglions lymphatiques palpables avec invasion de la tumeur histologiquement confirmée ou ganglions lymphatiques avec invasion capsulaire histologique étendue

Stadification TNM du mélanome (2002) *(suite)*

C : toutes les autres métastases viscérales avec LDH normale ou toute métastase à distance avec augmentation de la LDH

TT épaisseur de la tumeur (Breslow 1970), *GL* ganglion(s) lymphatique(s)
[a] Diagnostic des micrométastases par la biopsie du ganglion sentinelle (SLNB) ou lymphadénectomie élective
[b] Macrométastases : ganglions lymphatiques palpables avec invasion de la tumeur histologiquement confirmée ou ganglions lymphatiques avec invasion capsulaire histologique étendue

Stadification de l'AJCC (2002) et pronostic

Stade	Classification TNM			Taux de survie (%)		
	T	N	M	1 an	5 ans	10 ans
0	Tis	N0	M0	99	97	95
IA	T1a	N0	M0	99	95	88
IB	T1b, T2a	N0	M0	99	90	81
IIA	T2b, T3a	N0	M0	98	93	64
IIB	T3b, T4a	N0	M0	95	65	53
IIC	T4b	N0	M0	90	45	32
IIIA	Tout T	N1	M0	94	67	60
IIIB	Tout T	N2	M0	85	52	42
IIIC	Tout T	N3	M0	75	27	19
IVA	Tout T	Tout N	M1A	60	19	16
IVB	Tout T	Tout N	M1B	57	7	3
IVC	Tout T	Tout N	M1C	40	9	6

Sy. :

- Lésion asymétrique avec bords irréguliers, de couleur marron clair à noire.
- Parfois ulcéreuse, saignante ou qui gratte.
- Survenant également dans des zones telles que l'œil, la plante du pied, la muqueuse buccale, en-dessous de l'ongle, le rectum, la vulve, le vagin ou le pénis.
- En cas de maladie métastasée, les symptômes dépendent de la région atteinte.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Anamnèse avec antécédents familiaux, exposition aux UV, modifications cutanées.
- Examen physique avec symptômes locaux, statut ganglionnaire.

La règle ABCD : mélanome suspect

A	Asymétrie	Asymétrique
B	Bord	Irrégulier
C	Couleur	Inhomogène, marron clair à noire, parfois tachetée
D	Diamètre	> 5 mm de diamètre

Examens de laboratoire

- Hémogramme, fonction hépatique et rénale, LDH.
- Phosphatases alcalines (preuve de métastases osseuses ?).

Imagerie (Stadification)

- Échographie (abdomen, ganglions lymphatiques), radiographie pulmonaire.
- TDM thoracique/abdominale, IRM crânienne.
- Éventuelle TEP (importance non établie).
- Éventuelle scintigraphie osseuse, scintigraphie pour la détection de mélanomes.

Histologie

- *ATTENTION : les lésions suspectes doivent toujours être excisées de manière totale avec une marge de sécurité et analysées histologiquement ; pas de cytoponction afin d'éviter le risque de propagation des cellules tumorales.*
- Immunohistochimie (en particulier en cas de résultats histologiques non précis) : détection des antigènes spécifiques du mélanome (par ex., HMB-45, MITF) et des antigènes non spécifiques (S-100).

Biopsie du ganglion sentinelle

Identification peropératoire du premier ganglion lymphatique dans lequel se draine la tumeur (« ganglion sentinelle ») par radiolymphoscintigraphie (soufre colloïdal marqué) et/ou injection péritumorale de colorant vital. Examen extemporané → si le ganglion sentinelle comporte des cellules tumorales : lymphadénectomie régionale

Dd. :

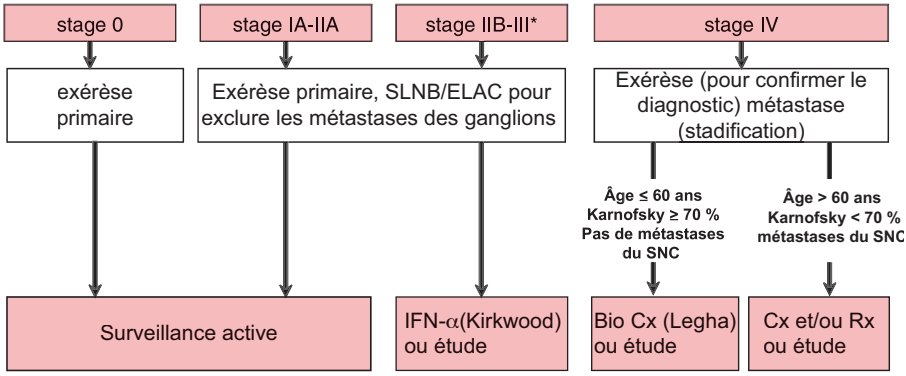
- Nævus mélanocytiques.
- Tumeurs épithéliales (par ex., basaliome pigmenté).
- Tumeurs vasculaires (par ex., granulome pyogénique).
- Hématome.

Th. :

Concept de traitement

1. *Le traitement initial du mélanome est généralement à visée curative.* Les patients dans les stades précoces de la maladie ont un taux de guérison à long terme de $>$ 50 %. Seuls les patients atteints de métastases cérébrales multiples ou avec un mauvais état général (Karnofsky $<$ 70 %) suivent un traitement palliatif. Une stadification exacte avant le traitement est essentielle.
2. *La chirurgie* constitue le traitement de première ligne de la tumeur primitive, des ganglions lymphatiques et des métastases uniques.
3. *Chimiothérapie :* la chimiothérapie seule est uniquement indiquée dans des cas précis ; taux de réponse (monochimiothérapie ou chimiothérapie combinée) : 10–40 %. Médicaments efficaces : dacarbazine (DTIC), témozolomide, fotémustine, analogues de la platine, alcaloïdes de la Vinca, taxanes, agents alkylants (ifosfamide, cyclo-phosphamide).
4. *Les cytokines et la biochimiothérapie :* sont des traitements standard dans les stades avancés. La monothérapie avec interféron alpha (IFNα) ou interleukine-2 (IL-2) entraîne des taux de réponse de 15–20 % dans les cas de stade IV de la maladie. Des cytokines à haute dose en association avec des cytostatiques (« biochimiothérapie ») conduisent à une amélioration du taux de réponse.
5. *Radiothérapie :* pour les patients atteints de métastases cérébrales, de métastases osseuses localisées et ceux qui doivent suivre un traitement adjuvant après exérèse conservatrice du sphincter dans les cas de mélanomes périanaux, rectaux ou vaginaux. La valeur de la radiothérapie adjuvante des ganglions lymphatiques régionaux n'a pas encore été établie dans les études randomisées prospective de phase III.

Traitement du mélanome



SLNB biopsie du ganglion sentinelle, *ELAC* lymphadénectomie élective, Cx chimiothérapie, *Rx* radiothérapie, *BioCx* biochimiothérapie

Recommandations thérapeutiques : maladie locale (Stades 0–III)

Traitement en fonction du potentiel métastatique

- En cas de faible risque de métastase (par ex., carcinome *in situ*, SLNB sans métastase des ganglions lymphatiques) → surveillance active.
- Fort potentiel métastatique (par ex., micrométastases des ganglions sentinelles, tumeurs larges) → la chimiothérapie adjuvante est indiquée.

Stades localisés avec faible risque de métastases à distance (Stades IA–IIA)

- Large exérèse chirurgicale de la tumeur primitive, marge de sécurité > 1 cm.
- Biopsie du ganglion sentinelle (SLNB) ou lymphadénectomie élective (ELAC).
- Le traitement adjuvant n'est pas indiqué.

Stades localisés avec risque de métastase à distance élevé (Stades IIB–III)

- Large exérèse chirurgicale de la tumeur primitive, marge de sécurité ≥ 2 cm.
- Biopsie du ganglion sentinelle ou lymphadénectomie élective.
- Le traitement adjuvant est indiqué.
- Le traitement néoadjuvant est actuellement en cours d'examen dans les études cliniques (chimiothérapie/biochimiothérapie).
- Dans le stade III de la maladie et en cas de métastases N3 (ganglions lymphatiques volumineux ; souvent invasion des gaines du nerf et des vaisseaux) : la résection R0 peut ne pas être réalisable → traiter comme le stade IV de la maladie.

Options de traitement adjuvant

- *IFN-α_{2b} à haute dose :* des études randomisées ont démontré un avantage considérable en ce qui concerne la survie sans rechute et la survie globale ; actuellement en cours d'examen dans les essais cliniques : l'interféron α pégylé.
- *Chimiothérapie ou radiothérapie adjuvante :* pas d'amélioration en ce qui concerne le taux de survie sans rechute ou le taux de survie globale.
- *Traitements expérimentaux :* actuellement, essais avec cellules dendritiques autologues ainsi que concepts de vaccination (par ex., vaccin par les gangliosides, étude EORTC 18961).

Recommandations thérapeutiques : maladie métastatique (Stade IV)

Mélanome métastatique sans métastases cérébrales (M1a et M1b)

- La biochimiothérapie combinée est efficace (cytokines + chimiothérapie combinée). Le traitement selon le protocole de Legha (cisplatine + vinblastine + dacarbazine + IFNα_{2b} + IL-2) produit un taux de réponse de > 50 % et des taux de RC de 10–20 % ; l'amélioration de la survie sans rechute ou de la survie globale n'a pas encore été établie. Le remplacement de la dacarbazine par le témozolomide conduit à une diminution du taux de récidive au niveau du SNC.
- Les patients avec un mauvais état général (Karnofsky ≤ 70 %) ou âgés de > 60 ans ne sont pas éligibles pour le traitement selon le protocole de Legha ; alternative : chimiothérapie palliative (dacarbazine ou témozolomide).
- La chimiothérapie combinée (en particulier le régime de Dartmouth : dacarbazine, cisplatine, CCNU, tamoxifène) n'est pas supérieure à la monothérapie à base de dacarbazine.
- Les métastases isolées des organes doivent subir une exérèse chirurgicale.

Mélanome métastatique avec métastases cérébrales (M1c)

- *Métastases cérébrales isolées :* résection chirurgicale, éventuelle approche stéréotaxique.
- *Métastases cérébrales multiples :* radiothérapie de tout l'encéphale, éventuelle chimiothérapie concomitante avec témozolomide.
- *ATTENTION :* les patients atteints de métastases cérébrales symptomatiques ne doivent pas être traités selon le protocole de biochimiothérapie de Legha (possible effet indésirable létal dû à l'augmentation du risque d'œdème cérébral périfocal par IFNα et IL-2).
- Autres chimiothérapies pour les patients atteints de métastases cérébrales symptomatiques ou avec un mauvais état général (Karnofsky ≤ 70 %) : témozolomide et fotémustine.

Traitement en cas de rechute

- La chimiothérapie de deuxième ligne (par ex., fotémustine) ou la biochimiothérapie donnent souvent une réponse positive.
- Inclusion dans les essais cliniques (approches expérimentales du traitement).

Traitements expérimentaux

- *Immunothérapie active :* vaccination avec antigènes tumoraux associés au mélanome (MAGE-1, MAGE-3, Melan-A, gp100, tyrosinase, etc.), par ex., vaccins peptidiques ou cellules dendritiques autologues chargées de peptides, cellules tumorales génétiquement modifiées.
- *Immunothérapie adoptive :* transfert adoptif des lymphocytes T spécifiques à la tumeur ; si applicable, avec un traitement de conditionnement non myéloablatif.
- *Chimiothérapie à haute dose :* transplantation allogène de cellules souches sanguines, si un donneur identique pour le système HLA est disponible et si l'état général selon l'échelle ECOG est de 0–1, afin de pouvoir provoquer l'effet greffon contre tumeur.
- *Thérapies régionales :* perfusion hyperthermique des membres avec le melphalane et le facteur de nécrose tumorale (réalisée dans les centres expérimentés au cours d'études cliniques). Métastases hépatiques dans les essais concernant le mélanome choroïdien : fotémustine 100 mg/m^2, perfusion par cathéter artériel hépatique.

Protocoles de traitement du mélanome

« hd IFN-α_{2b} (Kirkwood) »			
IFNα_{2b}	20 MIU/m^2	i.v.	5 fois par semaine pendant 4 semaines (induction)
	10 MIU/m^2	s.c.	3 fois par semaine pendant 18 mois (maintenance)

« Biochimiothérapie (Legha) » ▶ Protocole 12.15.1			*Démarrer le prochain cycle au jour 43*
Dacarbazine	800 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 22
Vinblastine	1.5 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–4, 22–25
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1-4, 22–25
IL-2	9 MIE/m²/jour	i.v.	Jours 5–8, 17–20,26–29
$IFN\alpha_{2b}$	5 MIE/m²/jour	s.c.	Jours 5–9, 17–21,26–30

« CVD » ▶ Protocole 12.15.3			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Dacarbazine	800 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 22
Vinblastine	2 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–4, 22–26
Cisplatine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–4, 22–26

« DTIC en mono » ▶ Protocole 12.5.4			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Dacarbazine	1000 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Témozolomide en mono » ▶ Protocole 12.17.2			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Témozolomide	150 mg/m²/jour	p.o.	Jours 1–5

« Fotémustine en mono »			*Démarrer le prochain cycle au jour 43*
Fotémustine	100 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15, pendant1 h, protéger de la lumière

« Témozolomide with Whole-brain Irradiation »			
Témozolomide	75 mg/m²/jour	p.o.	En parallèle avec la radiothérapie, puis
	200 mg/m²/jour	p.o.	Jours 1–5 (maintenance)

Prn. : Facteurs pronostiques :

- Épaisseur et ulcération de la tumeur primitive.
- Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (nombre de ganglions lymphatiques atteints, micro- contre macro-métastases).
- Nombre et localisation de métastases à distance : mauvais pronostic en cas de métastases viscérales (poumon, tractus gastro-intestinal, SNC).
- LDH, phosphatases alcalines, plaquettes : mauvais pronostic en cas d'augmentation des taux de LDH/ALP ou troubles de la numération de plaquettes.
- État général : ECOG ≥ 1 et Karnofsky < 70 % : mauvais pronostic.
- Genre : les femmes bénéficient d'un meilleur pronostic.

Px. :

- Éducation sur les facteurs de risque pour le mélanome.
- Inspection régulière de la peau (règles ABCD).
- Protection solaire ; les coups de soleil doivent être évités (en particulier chez l'enfant).

Su. : Les patients ayant été traité en visée curative doivent être soigneusement suivis :

- La première et deuxième année : examen physique tous les 3 mois, radiographie pulmonaire et échographie abdominale tous les 6 mois.
- À partir de la troisième année : examen physique tous les 6 mois, radiographie pulmonaire et échographie abdominale tous les 12 mois ou à chaque fois que la clinique l'impose.

En cas de métastases ou de situations palliatives : approche en fonction des symptômes.

Réf. :

1. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 2005;353:2135–47
2. ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(suppl 2):ii71–3
3. Fears TR, Guerry DP, Pfeiffer RM et al. Identifying individuals at high risk of melanoma: a practical predictor of absolute risk. J Clin Oncol 2006;24:3590-6
4. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P et al. Chimiothérapie compared with biochimiothérapie for treatment of meta-static melanoma. J Clin Oncol 2007;25:5426–34
5. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. N Engl J Med 2006;355:51–65
6. Morton DL, Thompson JF, Chochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Englj Med 2006;355:1307–17
7. Scoggins CR, Chagpar AB, Martin RC et al. Should sentinel lymph-node biopsy be used routinely for staging melanoma and breast cancers? Nat Clin Pract Oncol 2005;2:448–55
8. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. Lancet 2005;365:687–701
9. Verma S, Quirt I, McCready D et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. Cancer 2006; 106:1431–42

Web. :

1.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/melanoma	NCI Cancer Topics
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/melanoma.html	MedlinePlus
3.	http://www.emedicine.com/DERM/topic257.html	E-medicine
4.	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf	NCCN Guideline
5.	http://www.sign.ac.uk/pdf/sign72.pdf	SIGN Guideline

8.8.2 Épithélioma basocellulaire

H. Veelken

Déf. : Néoplasie épithéliale maligne originaire des cellules basales épidermiques et/ou de la gaine de la racine externe du follicule pileux. Synonyme : basaliome

CIM-10. : C44.-

Ép. : Tumeur cutanée maligne la plus courante. Incidence : 60–100 cas/100 000/an ; rapport homme/femme = 1/1 ; moyenne d'âge : 60 ans.

Pg. :

Facteurs de risque

- Exposition chronique aux UV, rayonnements ionisants.
- Produits chimiques carcinogènes (par ex., arsenic).
- Immunosuppression.
- Facteurs génétiques, par ex., peau hypopigmentée.

AnaPath. : Les épithéliomas basocellulaires (EBC) sont caractérisés par une croissance lente pendant des mois ou des années. Ils sont considérés comme semi-malins en raison de leur croissance localement infiltrante et destructrice (possible invasion des os et du cartilage) mais généralement de nature non métastatique.

Histologie (souvent mixte)

Type	Caractéristiques
EBC nodulaire	Bordure nodulaire perlée (sous-types : solide, adénoïde, kystique)
EBC superficiel	Type superficiel, croissance plane, bordure perlée, retrouvé principalement dans la région du dos
EBC sclérosant	Type sclérodermiforme (semblable à la sclérodermie en plaques), lésion cutanée incrustée superficielle (semblable à une abrasion cutanée incurable, lésion rouge), bordure perlée ; croissance agressive, risque de rechute élevé, plus malin que les autres types

Localisation

Quatre-vingts pourcent sur la tête/le cou, principalement le visage → essentiellement la région des paupières

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Observation clinique avec évaluation des facteurs de risque.
- Inspection cutanée : initialement, tache cutanée endurcie de couleur chair ; puis, nodules rouges jaunâtres hyalins avec bordure perlée (télangiectasie) ; dans certains cas, ulcération centrale ou apparence de plaque ; les épithéliomas basocellulaires sont généralement situés au-dessus de la ligne allant de la commissure des lèvres à l'oreille, souvent les paupières.

Histologie

- Exérèse avec marge de sécurité, histologie.

Imagerie

Seulement en cas d'épithéliomas basocellulaires destructifs, tumeurs $>$ 2 cm et/ou suspicion clinique d'invasion des structures plus profondes :

- radiographie pulmonaire, échographie abdominale, échographie des ganglions lymphatiques ;
- si applicable, IRM de la région atteinte (tête).

Th. : **Concept de traitement**

Le type de traitement dépend de la localisation et de la taille de la tumeur ainsi que de l'état général du patient. La chimiothérapie systémique est inutile dans le traitement de l'épithélioma basocellulaire.

Traitement chirurgical

- Traitement de première ligne : exérèse.
- Épithéliomas basocellulaires invasifs de la tête ou des extrémités ; si localisés autour du nez, de l'orbite ou de l'oreille : $>$ 5 mm, sinon $>$ 2 cm ; rechute de la tumeur : chirurgie micrographique de Mohs (examen histologique complet des marges de l'exérèse ; risque de rechute le plus bas).
- Résection R1 et R2 d'une tumeur faciale et/ou tumeur invasive : toujours pratiquer une chirurgie secondaire visant une résection R0.
- Si applicable, chirurgie plastique pour compenser les pertes de substance cutanées.

Radiothérapie

- Dans les situations essentiellement inopérables ainsi qu'en cas de résection R1 et R2 → dose totale de 50–74 Gy.
- Taux de guérison similaire à celui de la chirurgie.
- Meilleurs résultats esthétiques et fonctionnels.

Traitements alternatifs

- Cryothérapie avec azote liquide ou laser thérapeutique au CO_2 : en cas de petites tumeurs superficielles chez les patients plus âgés (désavantages : cicatrisation, photosensibilité).
- Thérapie photodynamique (TPD) : uniquement les tumeurs superficielles → application d'une crème photosensibilisatrice (MAOP) suivie d'une exposition à la lumière infrarouge, très bon résultat esthétique, pas de cicatrice.
- Traitement local : épithélioma basocellulaire superficiel et épithéliomas basocellulaires multiples du tronc : traitement local à base de crème imiquimod 5 % deux fois par jour pendant 4–6 semaines ; chimiothérapie locale (et intralésionnelle expérimentale) à base de 5-fluoro-uracile.

Prn. : Taux de guérison de 90–99 % ; l'atteinte de la paupière peut conduire à l'extraction de l'œil.

Px. : ***Protection***

- Éviter toute exposition intensive au soleil.
- Utilisation de crème solaire avec un fort indice de protection.
- *Dépistage :* examen cutané annuel pour les lésions potentiellement cancéreuses : à partir de 20 ans pour la femme et de 45 ans pour l'homme.

Su. : Les 3 premières années : suivi annuel ; plus fréquemment en cas de rechute locale ou après résection R1/R2.

Réf. :

1. Bath FJ, Bong J, Perkins W et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. Cochrane Database Syst Rev2003;2:CD003412
2. Brooke RC. Basal cell carcinoma. Clin Med 2005;5:551–4
3. Rubin AI. Basal cell carcinoma. N Engl J Med 2005;353:2262–9

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000824.htm	MedlinePlus
2.	http://www.emedicine.com/med/topic214.htm	E-medicine
3.	http://www.skincancer.org/basal/index.php	Skin Cancer Foundation

8.8.3 Épithélioma spinocellulaire

H. Veelken

Déf. : Tumeur cutanée maligne originaire des cellules du stratum spinosum de l'épiderme.

CIM-10. : C44.-

Ép. : Incidence d'approximativement 9 cas/100 000/an ; plus courant chez les personnes à peau claire ; l'homme > la femme ; moyenne d'âge : 70 ans.

Pg. :

Facteurs de risque

- Facteurs génétiques.
- Peau stressée de manière chronique : exposition chronique aux UV, inflammation chronique, radiodermite, cicatrices de brûlures, lupus tuberculeux, infections virales (par ex., condylome acuminé dû au PVH oncogène), phimosis.
- Lésions précancéreuses : kératose solaire/actinique, leucoplasie.
- Immunosuppression.
- Rayonnements ionisants.
- Carcinogènes chimiques (par ex., arsenic, asphalte, goudron, paraffine).

AnaPath. :

Histologie

Type	Caractéristiques
Cutané	Agressif
Desmoplastique	–
Acantholytique/adénoïde	–
Kératinisant	–
Semblable à un lymphoepithelioma	Bénin, pas de métastases à distance
Verruqueux	–

Localisation

Quatre-vingt-dix pourcent se situent sur le visage (principalement le bas de la lèvre mais également la muqueuse buccale et la langue) ; 10 % : autres localisations (par ex., les mains, le pénis, la vulve). Les épithéliomas spinocellulaires cutanés sont caractérisés par une croissance localement destructive. Taux de métastases : approximativement 5 % (ganglions lymphatiques régionaux).

Stadification TNM de l'épithélioma spinocellulaire cutané

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ* (pas de métastases)
T1	Tumeur ≤ 2 cm
T2	Tumeur > 2 cm, ≤ 5 cm
T3	Tumeur > 5 cm
T4	La tumeur envahit les structures extradermiques profondes (par ex., le cartilage, le muscle squelettique ou l'os)
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués

Stadification TNM de l'épithélioma spinocellulaire cutané *(suite)*

N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastase à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance

Stadification selon l'AJCC (2002)

Stade	Classification TNM		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
III	T4	N0	M0
	Tout T	N1	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Classification histopathologique en fonction de l'épaisseur de la tumeur

Catégorie pT	Définition des groupes pronostiques	Taux de métastases
pT1–3a	Limité au derme, épaisseur de la tumeur ≤ 2 mm	0 %
pT1–3b	Limité au derme, épaisseur de la tumeur > 2 mm, < 6 mm	6 %
pT1–3c	Invasion de l'hypoderme et/ou épaisseur de la tumeur ≤ 6 mm	20 %
pT4a	Invasion des structures extradermiques profondes (T4) : épaisseur de la tumeur ≤ 6 mm	25 %
pT4b	Invasion des structures extradermiques profondes (T4) : épaisseur de la tumeur > 6 mm	Jusqu'à 40 %

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents avec facteurs de risque.
- Inspection cutanée : nodule de croissance endophytique avec un cratère central et une bordure élevée, principalement situé en dessous de la lèvre mais également sur le front ou la joue, généralement sur une peau abîmée par les UV, parfois avec saignement. Statut ganglionnaire lymphatique.

Histologie

- Exérèse (biopsie). Élément caractéristique : kératinisation et formation de perles de kératine.

Imagerie

- Tumeur > 2 mm : échographie des ganglions lymphatiques.
- Radiographie pulmonaire, échographie abdominale.
- Si applicable, TDM du thorax et de l'abdomen, IRM.

Dd. :

- Autres tumeurs cutanées : basaliome, carcinome à cellules de Merkel, mélanome.
- Tumeurs avec atteinte cutanée : maladie de Paget ; lymphome, métastase, etc.

Th. : **Concept de traitement**

Le traitement doit être initié immédiatement après le diagnostic.

Chirurgie

Le traitement standard est l'exérèse immédiate de la tumeur ; taux de guérison locale de 88–96 %.

- En cas de tumeurs faciales ou desmoplastiques invasives : chirurgie micrographique (3–5 mm de marge de sécurité, marquage topographique, analyse histologique complète) ; si nécessaire, exérèse secondaire (toujours en cas de tumeurs desmoplastiques) visant la résection R0.
- Si nécessaire, chirurgie conventionnelle avec ≥ 1 cm de marge de sécurité. Cependant, il existe une augmentation du risque de rechute.
- Si applicable, biopsie du ganglion sentinelle.
- Epithélioma spinocellulaire de l'oreille/extrémité du nez : exérèse primaire associée à une chirurgie plastique.
- Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux : lymphadénectomie radicale.
- En cas d'atteinte étendue des lèvres et d'une propagation simultanée aux ganglions lymphatiques : traitement analogue à celui de l'épithélioma buccal du plancher de la bouche (▶ Chap. 8.1).

Cryothérapie

- Indication : petites tumeurs superficielles chez les patients âgés, lésions précancéreuses, carcinome *in situ.*

Radiothérapie

- Indication : essentiellement tumeurs inopérables, carcinome des phanères, après R1 et R2, avec métastases des ganglions lymphatiques régionaux ; dose totale : 50–74 Gy.
- Taux de guérison semblable au traitement chirurgical.
- Meilleurs résultats esthétiques et fonctionnels.

Chimiothérapie palliative

- Indication : stades III et IV, échelle de Karnofsky > 70 %.
- Traitement standard : méthotrexate en monothérapie (taux de réponse de 20–40 %).
- Douleur et autres symptômes : chimiothérapie combinée, par ex., cisplatine/doxorubicine, cisplatine/5-fluoro-uracile, cisplatine/5-fluoro-uracile/bléomycine (taux de réponse de 50–90 %).
- Comparée à la monothérapie, la chimiothérapie combinée ne semble pas offrir un avantage de survie.

Thérapies multimodales

- Les patients atteints de tumeurs primitives inopérables peuvent être traités par radiochimiothérapie combinée comme pour le traitement des tumeurs de la tête et du cou (cisplatine/5-fluoro-uracile/radiothérapie).

Prn. : Tumeurs cutanées < 2 cm : taux de guérison d'approximativement 97 % ; mauvais pronostic : cancer de la langue, de la vulve et du pénis.

Su. : Suivi adapté aux risques :

- Tumeur ≤ 2 mm d'épaisseur : suivi annuel sur une période pouvant aller jusqu'à 5 ans.
- Tumeur 2,1–5 mm d'épaisseur : 6 suivis mensuels sur une période pouvant aller jusqu'à 5 ans.
- Tumeur > 5 m d'épaisseur et/ou immunosuppression : 1re année : 3 suivis mensuels avec examen clinique et échographie ; la 2e et 3e année : tous les 6 mois à partir de la 4e année : examen clinique tous les 12 mois.

Réf. :

1. Albert MR, Weinstock MA. Keratinocyte carcinoma. CA Cancer J Clin 2003;53:292–302
2. Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? Carcinogenesis 2005;26:1657–67
3. Lane JE, Kent DE. Surgical margins in the treatment of nonmelanoma skin cancer and Mohs micrographic surgery. Curr Surg 2005;62:518–26
4. Rinker MH, Fenske NA, Scalf LA et al. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. Cancer Control 2001;8:354–63

Web. :

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/skin NCI Cancer Topics
2. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000829.htm MedlinePlus
3. http://www.emedicine.com/DERM/topic401.htm E-medicine
4. http://www.skincancer.org/squamous/index.php Skin Cancer Foundation

8.8.4 Carcinome à cellules de Merkel

H. Veelken

Déf. : Néoplasie maligne des cellules de Merkel (couche basale de l'épiderme). Synonyme : carcinome trabéculaire, carcinome neuro-endocrinien cutané

CIM-10. : C44.-

Ép. : Incidence : 0,23 cas/100 000 personnes/an (caucasiens), 0,01 cas/100 000 personnes/an (non caucasiens) ; rapport homme/femme = 2,3/1 ; pic d'incidence approximativement 70 ans.

Pg. :

Facteurs de risque

- Immunosuppression (par ex., VIH, néoplasie secondaire).
- Forte exposition aux UV (UV-A, UV-B), coups de soleil répétés.
- Médicaments cytostatiques avec arsenic.
- Anomalies génétiques : par ex., aberrations des chromosomes 1, 3, 13, dél(1p36), mutations p53, surexpression bcl-2.

AnaPath. : Les cellules de Merkel font partie du système neuro-endocrinien (cellules du système APUD) ; impliquées dans la mécanoréception. Caractéristiques du carcinome à cellules de Merkel :

- *macroscopiques :* la tumeur sous-épidermique s'étendant fréquemment au tissu graisseux dermique, rarement à l'épiderme.
- *histologiques :* petites cellules basophiles avec noyaux hyperchromatiques et cytoplasme minime arrangées dans en travées de taille différente/complexes cellulaires solides (modèle trabéculaire).
- *immunohistochimiques :* immunophénotype des cellules malignes : positif pour la cytokératine 20, cytokératine 8, cytokératine 18, les protéines des neurofilaments, NF ; négatif pour la cytokératine 7, S100.

Classification histopathologique des carcinomes à cellules de Merkel

Sous-type	Fréquence (%)	Pronostic
Trabéculaire	8	Bon
Solide intermédiaire	56	Moyen
À petites cellules diffuses	32	Mauvais

Localisation

- Tête/cou : 50 % des cas.
- Extrémités : 40 %.
- Tronc et organes génitaux : 10 %.

Class. : **Stadification des carcinomes à cellules de Merkel (selon Yiengpruksawan et al.)**

Stade I	Tumeur cutanée primitive sans métastases
Stade Ia	Tumeur primitive $\leq$ 2 cm
Stade Ib	Tumeur primitive $>$ 2 cm
Stade II	Tumeur cutanée primitive avec métastases des ganglions lymphatiques régionaux
Stade III	Métastases à distance (peau, foie, poumons, os, encéphale)

Les carcinomes à cellules de Merkel sont caractérisés par une croissance agressive, des taux de rechute élevés et une forte tendance à métastaser. Au moment de la présentation, approximativement 20 % des patients ont atteint le stade II de la maladie et 8 % le stade III.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents avec facteurs de risque.
- Examen physique avec inspection cutanée locale : nodule solide rouge violet ou de couleur chair et indolore, parfois sous forme de plaque ou ulcéré, diamètre moyen < 2 cm, localisation typique : régions avec une forte exposition aux UV (visage, extrémités). Statut ganglionnaire lymphatique.

Histologie

- Biopsie exérèse avec marge de sécurité, histologie, immunohistochimie.

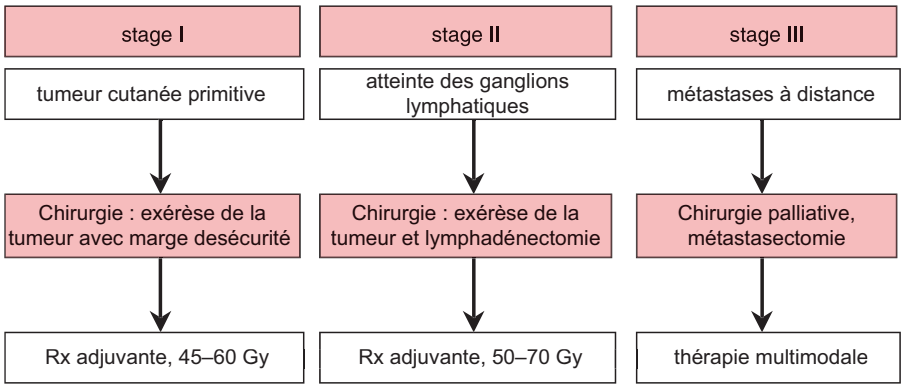
Imagerie

- Échographie des ganglions lymphatiques, éventuelle lymphoscintigraphie.
- Radiographie pulmonaire, échographie abdominale.
- TDM du thorax/de l'abdomen, IRM crânienne (si applicable).
- Scintigraphie à l'octréotide, scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine marquée à l'iode-131 (MIBG) (si applicable).

Concept de traitement

1. Le traitement primaire des carcinomes à cellules de Merkel est l'exérèse chirurgicale avec radiothérapie adjuvante.
2. Les carcinomes à cellules de Merkel sont chimio- et radiosensibles. Cependant, la durée de la rémission est généralement de < 6 mois. Dans les situations adjuvantes, la chimiothérapie n'est d'aucune pertinence. La chimiothérapie est cependant recommandée dans le traitement de la maladie métastatique avancée (chimiothérapie combinée semblable au cancer du poumon à petites cellules) (▶ Chap. 8.2.1).
3. Dans les situations inopérables, le traitement palliatif peut améliorer considérablement la qualité de vie.

Traitement du carcinome à cellules de Merkel



Rx radiothérapie

Stade I :

- Exérèse complète de la tumeur avec marge de sécurité de 2–3 cm ou chirurgie micrographique de Mohs (en particulier la région faciale).
- Radiothérapie adjuvante de la tumeur primitive et des ganglions lymphatiques régionaux, dose totale (DT) 45–60 Gy (lymphadénectomie élective si la radiothérapie est impossible).
- Tumeurs non résécables : radiothérapie locale comprenant les ganglions lymphatiques régionaux, DT de 50 Gy avec « boost » additionnel de 20 Gy au niveau de la région atteinte (jusqu'à DT de 70 Gy).

Stade II :

- Exérèse de la tumeur, lymphadénectomie radicale, si nécessaire comprenant les ganglions lymphatiques controlatéraux.
- Radiothérapie adjuvante comprenant les ganglions lymphatiques régionaux ; résection R0 : TD de 50–55 Gy ; résection R1 : 60–66 Gy, résection R2 : 70 Gy.
- Métastases cutanées limitées à une extrémité ou tumeur localement avancée qui ne peut être réséquée qu'en sacrifiant l'extrémité concernée : perfusion (hyperthermique) isolée des membres avec melphalane (± TNFα/IFN γ).
- Immunothérapie avec interféron-α (expérimentale).

Stade III :

- Si applicable, chirurgie palliative (exérèse, métastasectomie).
- Traitement combiné : chimiothérapie systémique ± radiothérapie DT 40–50 Gy ± exérèse ou résection de métastases.

Protocoles chimiothérapeutiques

« CMF »			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Cyclophosphamide	600 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1 + 8
Méthotrexate	40 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1 + 8
5-Fluoro-uracile	600 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1 + 8

« ECAB »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Étoposide	150 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1 + 2
Cisplatine	80 mg/m²	i.v.	Jour 1
Doxorubicine	50 mg/m²	i.v.	Jour 1
Bléomycine	30 mg	i.v.	Jour 1

Prn. : ***Facteurs pronostiques négatifs :***
Maladie avancée, hommes, âge < 60 ans, tumeur primitive située dans la région de la tête/du cou ou des extrémités, sous-type à petites cellules.

Stade	Survie à deux ans (%)	Médiane de survie (mois)
Stade I	63	42
Stade II	58	32
Stade III	14	10

Su. : Les patients traités avec visée curative doivent initialement être suivis toutes les 6 semaines (antécédents, examen physique). Après 1 an : tous les 3 mois ; après 2 ans : tous les 6 mois (antécédents, examen physique avec palpation des ganglions lymphatiques et échographie ; une fois par an : examen échographique de l'abdomen supérieur, radiographie pulmonaire). La période de suivi doit durer au moins 5 ans. Dans les situations palliatives : approche établie en fonction des symptômes.

Réf. :

1. Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:588–598
2. McAfee WJ, Morris GG, Mendenhall CM et al. Merkel cell carcinoma: treatment and outcomes. Cancer 2005;104:1761–4
3. Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Merkel cell cancer of the skin. Ann Oncol 2006;17:1489–95
4. Poulsen M. Merkel-cell carcinoma of the skin. Lancet Oncol 2004;5:593–9

Web. :

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/NCImerkelcell/HealthProfessional Cancer Topics
2. http://www.emedicine.com/DERM/topic262.htm E-medicine

8.9 Sarcomes

8.9.1 Sarcome des tissus mous

R. Marks, J. Finke, J. Heinz

Déf. : Groupe hétérogène de tumeurs mésenchymateuses situées et originaires des tissus mous des extrémités, du tronc, du rétropéritoine et de la région de la tête et du cou.

CIM-10. : C48, C49

Ép. : Incidence 2–3 cas/100 000 personnes/an ; type de sarcome le plus courant ; 10–15 % de la totalité des pathologies malignes chez l'enfant (principalement les rhabdomyosarcomes et sarcomes non différenciés) ; 0,7 % de la totalité des pathologies malignes chez les adultes ; pic d'incidence : l'adolescence et entre 45 et 55 ans.

Pg. :

Étiologie

- Influence possible des rayonnements ionisants (Thorotrast, radiothérapie) et des produits chimiques (chlorure de vinyle, dioxine, arsenic, conservateurs pour le bois, herbicides).
- Prédisposition génétique : neurofibromatose, syndrome de Li-Fraumeni, rétinoblastome, syndrome de Gardner.
- L'infection à l'herpès virus (HHV-8) peut être étiologiquement pertinente dans le cas de sarcome de Kaposi.

Anomalies moléculaires

Des changements chromosomiques/génétiques et moléculaires peuvent être retrouvés dans > 50 % des cas (par ex., mutations du gène p53 chez les patients atteints de rhabdomyosarcome, mutations du gène NF 1 dans les tumeurs des cellules de Schwann).

AnaPath. :

Pathomorphologie et histogenèse des sarcomes des tissus mous

Tissu normal	Type de sarcome	Fréquence (%)
Tissu conjonctif	Histiocytome fibreux malin	11
	Fibrosarcome	18
Tissu adipeux	Liposarcome	19
Muscle lisse	Léiomyosarcome	7
Muscle du squelette	Rhabdomyosarcome	
Système vasculaire	Angiosarcome, hémangiopéricytome	
Tissu synovial	Sarcome synovial, synovialome malin	
Tissu du nerf périphérique	Tumeur maligne des cellules de Schwann, sarcome neurogène	
Ganglions sympathiques	Neuroblastome	
Structures paraganglionnaires	Chémodectome malin	
Tissu mixte	Mésenchymome malin	

NOTE : Le traitement et le pronostic des sarcomes des tissus mous dépendent du type de la tumeur, de son degré de différenciation (pourcentage de tissu nécrotique, hémorragie, indice mitotique), de son stade et de la taille de la tumeur primitive (préparation non fixée, < ou > 5 cm). L'évaluation histopathologique doit être menée par un anatomopathologiste expérimenté et doit déterminer le degré de malignité :

- tumeurs hautement malignes : métastases précoces et progression rapide ;
- pratiquement tous les rhabdomyosarcomes et les sarcomes synoviaux sont hautement malins.

Localisation des sarcomes des tissus mous chez les adultes

Extrémités (46 %), tronc (11 %), viscères (16 %), rétropéritoine (central abdominal) (15 %), autres (12 %).

Propagation

Métastases précoces, en particulier au poumon (85 %), aux ganglions lymphatiques (25 %), en particulier le rhabdomyosarcome et le sarcome synovial), au foie (25 %) et aux os (15 %).

Stadification TNM du sarcome des tissus mous

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
T1	Tumeur primitive < 5 cm
	A : tumeur superficielle (au-dessus du fascia superficiel sans invasion)
	B : tumeur profonde[a] (au-dessous du fascia superficiel, ou au-dessus du fascia avec invasion)
T2	Tumeur primitive > 5 cm
	A : tumeur superficielle (au-dessus du fascia superficiel sans invasion)
	B : tumeur profonde[a] (au-dessous du fascia superficiel, ou au-dessus du fascia avec invasion)
N	***Atteinte des ganglions lymphatiquesb***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastase à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance (y compris les ganglions lymphatiques controlatéraux ou à distance)

[a] Sarcomes rétropéritonéaux, médiastinaux et des tissus mous pelviens
[b] Les ganglions lymphatiques régionaux sont ceux qui sont les plus proches de la tumeur

Tumeur résiduelle après résection chirurgicale

RX	La tumeur résiduelle ne peut pas être évaluée
R0	Pas de tumeur résiduelle
R1	Tumeur résiduelle microscopique
R2	Tumeur résiduelle macroscopique

Degré de différenciation histopathologique (classification)

GX	Grade de différenciation ne pouvant être établi
G1	Bien différencié → « faible degré de malignité »
G2	Moyennement différencié → « faible degré de malignité »
G3	Peu différencié → « haut degré de malignité »
G4	Non différencié → « haut degré de malignité »

Stadification selon l'AJCC (1997)

Stade	Différenciation	Stade TNM		
IA	G1, 2	T1 A–B	N0	M0
IB	G1, 2	T2 A	N0	M0
IIA	G1, 2	T2 B	N0	M0
IIB	G3, 4	T1 A–B	N0	M0
IIC	G3, 4	T2 A	N0	M0
III	G3, 4	T2 B	N0	M0
IV	Tout G	Tout T	N1	M0
	Tout G	Tout T	Tout N	M1

Sy. :

- Masse locale (la croissance dépend du degré de différenciation), indurée, généralement indolore.
- Les symptômes sont causés par l'expansion de la tumeur, la perte de fonction et la perte de poids.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents incluant les facteurs de risque.
- Examen physique comprenant le système squelettique.

Examens de laboratoire

- Hémogramme avec examens des fonctions hépatique et rénale, phosphatases alcalines.

Histologie

- La biopsie chirurgicale (biopsie par incision) est recommandée, la cytoponction n'étant généralement pas appropriée.
- Échantillons pour analyse morphologique, immunohistochimique (vimentine, cytokératine, EMA, desmine, actine, antigène de prolifération Ki-67), microscopique et éventuellement génétique moléculaire.

Imagerie

- IRM de la tumeur (propagation locale).
- Radiographie pulmonaire, éventuelle TDM.
- Échographie abdominale, éventuelle TDM de l'abdomen et du bassin.
- Artériographie sélective ; éventuellement phlébographie, scintigraphie osseuse.
- Éventuelle TDM/IRM crânienne, éventuelle TEP.

Th. :

Concept de traitement

1. Les sarcomes des tissus mous sont traités en fonction du stade, de la localisation et du degré de différenciation.
2. Il n'existe aucun traitement standard pour les sarcomes des tissus mous. Dans certaines situations, le traitement multimodal interdisciplinaire comprenant la chirurgie, la radiothérapie et/ou la chimiothérapie (néoadjuvante, adjuvante, intra-artérielle) est supérieur au traitement chirurgical seul. La chimiothérapie adjuvante postopératoire peut être avantageuse.
3. Les patients doivent être traités dans des études cliniques (par ex., les « *Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Studies* » de l'EORTC).
4. Dès que le diagnostic est confirmé, les patients doivent être immédiatement référés aux centres spécialisés dans le traitement de sarcomes des tissus mous.

Options de traitement

Tumeur localisée < 5 cm, pas de métastases

- Exérèse chirurgicale (visant la résection R0), soit par technique conservatrice de membres (résection compartimentale, large exérèse) soit par amputation (dernier recours).
- Si applicable, radiothérapie postopératoire, en particulier en cas de tumeurs G2–3.
- Après la résection R1 ou R2 : envisager une chirurgie supplémentaire et une radiothérapie adjuvante.
- Dans certains cas sélectionnés : uniquement traitement par radiothérapie à visée curative si le patient s'oppose à la chirurgie ou si la chirurgie lui est médicalement contre-indiquée.

Tumeur localisée > 5 cm, pas de métastases

- Options du traitement néoadjuvant : chimiothérapie (avec/sans hyperthermie ou radiothérapie), perfusion des membres avec TNFα et melphalane (résultats positifs dans les centres expérimentés).
- Traitement chirurgical visant la résection R0.
- En fonction de l'issue chirurgicale, éventuelle chimiothérapie adjuvante avec/sans radiothérapie.

Tumeur localisée, pas de métastases, inopérable

- Traitement néoadjuvant visant à réduire la tumeur à une taille résécable ; options : chimiothérapie (avec/sans hyperthermie), perfusion des membres avec TNFα et melphalane (résultats positifs dans les centres expérimentés) ; autrement : chimiothérapie systémique avec/sans radiothérapie.
- Traitement chirurgical visant la résection R0 ; sarcomes rétropéritonéaux : envisager la radiothérapie peropératoire (IORT).
- En fonction de l'issue chirurgicale : chimiothérapie adjuvante ± radiothérapie.

Tumeur métastatique

- Néochimiothérapie adjuvante dans certains cas sélectionnés → si la réponse est positive (rémission partielle ou complète) : résection de la tumeur et des métastases, suivie par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie systémique (en particulier en cas de tumeurs G3).
- Les patients atteints de métastases diffuses (80–90 % des cas) : chimiothérapie palliative et/ou traitement local, en particulier chez les patients symptomatiques (chirurgie, radiothérapie, perfusion des membres, interféron-β intralésionnel) ; la chimiothérapie doit être adaptée à l'âge du patient et à son état général. Chez les patients plus jeunes : chimiothérapie plus agressive, chez les patients plus âgés : monothérapie ; en cas de tumeurs à croissance très lente (G1) et dans les situations palliatives : surveillance active, traitement dès la survenue de symptômes.
- Médicaments cytostatiques les plus efficaces dans le traitement du sarcome des tissus mous : doxorubicine et ifosfamide, taux de réponse (RC + RP) 20–30 % ; autres composés efficaces (taux de réponse de 10–20 %) : épirubicine, dactinomycine, dacarbazine, méthotrexate (haute dose), cisplatine, gemcitabine, paclitaxel.
- Autres traitements possibles : monothérapie au doxorubicine, monothérapie à l'ifosfamide, doxorubicine + ifosfamide, doxorubicine + dacarbazine, trofosfamide.

Traitement des rechutes

- Si possible, chirurgie supplémentaire (résection ou amputation) ; éventuellement, traitement néoadjuvant.
- Les patients qui n'ont pas encore reçu de radiothérapie : radiothérapie préopératoire ou postopératoire, éventuellement chimiothérapie adjuvante.
- Métastases pulmonaires : métastasectomie pulmonaire (en particulier si < 4–6 métastases) ; en particulier en cas de tumeurs avec degré de différenciation égal à 3 : chimiothérapie néoadjuvante/adjuvante ; l'approche curative est possible chez 20 % des patients.

Protocoles chimiothérapeutiques

« *Adria/Ifo* » ▶ *Protocole 12.16.1*			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Doxorubicine	50 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1
Ifosfamide	1,500 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–5

« *Doxorubicine en monothérapie* »			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Doxorubicine	75 mg/m²	i.v.	Jour 1

« *Gemcitabine en monothérapie* » ▶ *Protocole 12.8.1*			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Gemcitabine	1000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8, 15

« *Gemcitabine/Paclitaxel* »			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Gemcitabine	675 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1, 8
Paclitaxel	100 mg/m²/jour	i.v.	Jour 8

« *Monothérapie DTIC* » ▶ *Protocole 12.15.4*			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Dacarbacine (DTIC)	1000 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« *Paclitaxel en monothérapie* » (*Angiosarcoma*)			*Démarrer le prochain cycle au jour 22*
Paclitaxel	175 mg/m²	i.v.	Jour 1

Traitements expérimentaux

- Radiothérapie avec radiosensibilisateurs ou interféron β intralésionnel.
- Hyperthermie régionale et perfusion isolée de membre.
- Administration d'ecteinascidine (ET 743) ou de témozolomide.
- Inhibiteur de kinase tyrosine (imatinib) en cas de dermatofibrosarcome protubérant.

Prn. : Les facteurs indiquant un bon pronostic :

- Âge < 60 ans.
- Taille de la tumeur < 5 cm, peu différenciée.
- Stade local, tumeur située sur une extrémité.

Survie à cinq ans en fonction du :

- degré de différenciation : G1 : 76 %, G2 : 56 %, G3 : 26 %.
- stade de la tumeur : stade I : > 90 %, II : 70 % : III : 20–50 %, IV : < 20 %.

Su. : Les patients traités en visée curative doivent être rigoureusement suivis (tous les 3 mois) y compris avec imagerie (en fonction de la localisation de la tumeur : échographie/radiographie/TDM/IRM). Si le patient a reçu un diagnostic précoce et un traitement adéquat, une rechute locale n'aggrave pas ses chances de survie. En cas de situations palliatives : approche déterminée selon les symptômes.

Réf. :

1. Clark MA, Fisher C, Judson I et al. Soft-tissue sarcomas in adults. N Engl J Med 2005;353:701–11
2. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. CA Cancer J Clin 2004;54:94–109
3. ESMO Guidelines Working Group. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl.2):ii74–6

4. Kotilingam D, Lev DC, Lazar AJF et al. Staging soft tissue sarcoma: evolution and change. CA Cancer J Clin2006;56:282–91
5. Mocellin S, Rossi CR, Brandes A et al. Adult soft tissue sarcomas: conventional therapies and molecularly targeted approaches. Cancer Treat Rev 2006;32:9–27

Web. :

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/soft-tissue-sarcoma/ NCI Cancer Topics
2. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/softtissuesarcoma.html MedlinePlus
3. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf NCCN Guideline

8.9.2 Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)

J. Heinz

Déf. : Tumeur mésenchymateuse du tractus gastro-intestinal. Expression de c-kit caractéristique.

CIM-10. : C26.9

Ép. : Incidence : 10–20 cas/1000 000 personnes/an, rapport homme/femme = 1/1 ; moyenne d'âge : 55–65 ans

Pg. : Les tumeurs sont originaires des cellules interstitielles de Cajal (cellules du plexus myentérique agissant comme « pacemaker » gastro-intestinal) ; Les cellules GIST expriment les CD117 (c-kit, récepteurs du facteur des cellules souches [SCF]). Le récepteur c-kit est impliqué dans la régulation de la croissance cellulaire, la différenciation cellulaire et l'apoptose ; dans 80 % des cas, mutations gain de fonction dans le gène c-kit (67 % dans l'exon 11, 17 % dans l'exon 9) détectables → l'activation du gène conduit à l'activation indépendante du ligand de la protéine kinase du c-kit → stimulation de la prolifération, inhibition de l'apoptose.

AnaPath. :
- *Histologie :* spinocellulaire (70 %), épithéloïde (20 %), mixte (10 %).
- *Immunohistochimie :* expression de CD117 (régulièrement), CD34 (60-80 %), SMA (30–40 %), desmine (< 2 %), S100 (0–15 %).
- *Localisation :* estomac (50–60 %), intestin grêle (20-30 %), côlon/rectum (10 %), omentum/mésentère (5 %), œsophage (5 %).

Critères diagnostiques pour l'évaluation de l'agressivité des GIST (OMS 2002)

Groupe exposé	Taille de la tumeur (cm)	Nombre de mitoses par CFG
Risque très faible	< 2	< 0,1
Risque faible	2–5	< 0,1
Risque intermédiaire	< 5	0,1–0,2
	5–10	< 0,1
Risque élevé	> 5	> 0,1
	> 10	Tout nombre
	Toute taille	> 0,2

CFG champ à fort grossissement (microscopie)

Sy. :
- Masse indolore, dans certains cas, diagnostic fortuit lors de la laparoscopie/laparotomie.
- Tumeur abdominale palpable ; dans les stades avancés, douleur abdominale.
- Hémorragie gastro-intestinale (dans 10–25 % des cas), ulcération, anémie.

Dg. :

Antécédents, examen physique
- Antécédents, examen comprenant l'examen rectal/des selles, test de dépistage de sang occulte.

Examens de laboratoire
- Hémogramme, biochimie.

Imagerie/histologie
- Endoscopie (gastro-/recto-/coloscopie) avec biopsie (expression CD 117).
- Échographie, TDM/IRM abdominale (exclusion des métastases hépatiques et intra-abdominales), FDGPET (meilleur paramètre pour le suivi du cours de la maladie).

Dd. : Autres tumeurs solides (carcinomes/sarcomes/tumeurs bénignes) du tractus gastro-intestinal.

Co. : Hémorragie, rupture de la tumeur, déplacement d'organes.

Th. : **Concept de traitement**

1. *Chirurgie :* seule la résection complète de la tumeur est curative ; la lymphadénectomie n'est pas nécessaire. Au diagnostic, seules 50 % des GIST sont localisées ; la résection R0 est possible chez 60–70 % des patients. Dans les 24 premiers mois de la résection R0, 50–80 % des patients rechutent.
2. *Traitement systémique :* indiqué en cas de GIST avancé inopérable (au diagnostic 15–50 %). Le traitement de première ligne actuel est l'imatinib (inhibiteur de tyrosine kinase) :
   – L'imatinib (400–800 mg/jour) inhibe de manière sélective la protéine kinase du c-kit → inhibition de la prolifération cellulaire et induction de l'apoptose.
   – Temps moyen de réponse : 3–4 mois ; rémission complète (RC) < 5 %, rémission partielle (RP) 60–80 %, survie sans progression (PFS) après 18 mois : 66 %. Au cours du traitement, 20 % des patients développent une résistance.
   – Actuellement, les traitements adjuvants et néoadjuvants avec imatinib sont en cours d'évaluation. Des inhibiteurs améliorés de la protéine kinase (par ex., dasatinib, sunitinib) sont en cours d'étude dans les essais cliniques et sont efficaces dans les GIST résistants à l'imatinib.
   – La chimiothérapie donne des taux de réponse de moins de 5–10 %.
3. La radiothérapie : n'est d'aucune pertinence (faible radiosensibilité).

Prn. : ***Facteurs pronostiques***

- Le facteur pronostique le plus important est la résection R0 (survie à 5 ans après la résection R0 : 50 %). Les résections R1 et R2 constituent un mauvais pronostic.
- Taille de la tumeur > 5 cm et index mitotique élevé : mauvais pronostic.
- Localisation de la tumeur : mauvais pronostic : intestin grêle.
- Rupture de la tumeur et métastase des cellules tumorales abdominales pendant la chirurgie : mauvais pronostic.
- Type de mutation du c-kit : mutation de l'exon 11 : bon pronostic (réponse à l'imatinib : 78 %), mutation de l'exon 9 : mauvais pronostic (réponse à l'imatinib : 9 %).

Su. : Les patients traités en visée curative doivent être rigoureusement suivis, initialement tous les 3 mois (comprenant l'imagerie : TDM/IRM/échographie abdominale, radiographie pulmonaire et TEP-FDG). Dans les situations palliatives: approche déterminée en fonction des symptômes.

Réf. :

1. Blay JY, Bonvalot S, Casali P et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Ann Oncol 2005;16:566–78
2. Chen LL, Sabripour M, Andtbacka RH et al. Imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. Curr Oncol Rep 2005;7:293–9
3. Demetri G, Von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002;347:472–80
4. ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl.2):ii27–9
5. Kosmadakis N, Visvardis EE, Kartsaklis P et al. The role of surgery in the management of GISTs in the era of imatinib mesylate effectiveness. Surg Oncol 2005;14:75–84
6. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor. Lancet 2007;369:1731–41
7. Van der Zwan SM, De Matteo RP. Gastrointestinal stromal tumor. Cancer 2005;104:1781–8

Web. :

1. http://www.emedicine.com/radio/topic388.htm E-medicine
2. http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_3x.asp?dt=81 Am Cancer Soc
3. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf NCCN Guideline

8.9.3 Tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET) et sarcome d'Ewing

R. Marks, M. Kleber, J. Finke, J. Heinz

Déf. : Tumeurs osseuses primitives caractérisées par un manque de prolifération fibroblastique ainsi que par de petites cellules anaplasiques rondes avec accumulation intracytoplasmique de glycogène (PAS positive). PNET : *primitive neuroectodermal tumors*

CIM-10. : C40, C41

Ép. : Incidence de 1–3 cas/1000 000 personnes/an ; rapport homme/femme = 1/2 ; pic d'incidence : 10–20 ans.

Pg. :

Pathogenèse

Le sarcome d'Ewing et les tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET) sont étroitement liés et traités de manière similaire. La pathogenèse du sarcome d'Ewing est caractérisée par des translocations impliquant le gène EWS sur le chromosome 22 :

- t(11 ; 22)(q24 ; q12) → gène de fusion EWS/FLI1 dans 90–95 % des cas ;
- t(21 ; 22)(q22 ; q12) → gène de fusion EWS/ERG dans 5–10 % des cas.

Différenciation

Le sarcome d'Ewing et les PNET expriment la protéine de surface p30/32 mic2 mais présentent des différences dans l'expression des marqueurs neuronaux (par ex., NSE, Leu7, PGP9.5, S100) :

- sarcome d'Ewing : expression d'un marqueur neuronal au maximum ;
- PNET : expression de > 2 marqueurs neuronaux ;
- différenciation des leucémies et lymphomes : absence de CD53.

AnaPath. :

Histologie

- Tissu hypercellulaire avec nécroses, tissu tumoral souvent situé autour des petits vaisseaux sanguins (« pseudorosettes ») ; petites cellules tumorales semblables à des lymphocytes (diagnostic différentiel : ostéomyélite) avec noyau rond, chromatine granulaire et glycogène intracytoplasmique (coloration par le PAS).
- Immunohistochimie : positive pour les marqueurs mésenchymateux (vimentine) et, occasionnellement, les marqueurs neuronaux (par ex., NSE, Leu7, PGP9.5, S100).
- Détection de la protéine de surface p30/32 mic2.

Localisation et propagation

- Localisation primaire : toutes les parties du squelette, plus généralement le pelvis, le fémur, les côtes, le tibia et l'humérus.
- Métastases hématogènes précoces au poumon, à l'os et à la moelle osseuse ; l'atteinte des ganglions lymphatiques est rare.

Class. : À la présentation :

- Sarcome d'Ewing localisé : 70–80 % des cas.
- Sarcome d'Ewing métastasé : 20–30 % des cas.

Sy. :

- Tuméfaction locale, induration, hyperthermie, douleur.
- Symptômes dus à la croissance de la tumeur, troubles fonctionnels.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Examen physique comprenant l'examen du système squelettique.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine avec hémogramme, LDH ↑, NSE (énolase neurone spécifique, marqueur neuronal), VS.

- Avant la chimiothérapie : examens des fonctions hépatique et rénale, virologie (CMV, EBV, VZV, HSV, VHA, VHB, VHC, VIH).

Histologie

- Biopsie chirurgicale.
- Cytologie et biopsie de la moelle osseuse bilatérale (pour exclure une infiltration) avec diagnostic moléculaire (CRP pour détecter les réarrangements sur le chromosome 22).

Imagerie

- Radiographie de la région atteinte (ostéolyse « vermoulue »), TDM/IRM (évaluation de la masse tumorale).
- Radiographie pulmonaire, TDM thoracique, échographie abdominale.
- Scintigraphie osseuse, IRM des régions suspectes, angiographie.

Autres examens

- Avant la chimiothérapie : fonction cardiaque (ECG, échocardiogramme), examens de la fonction pulmonaire.

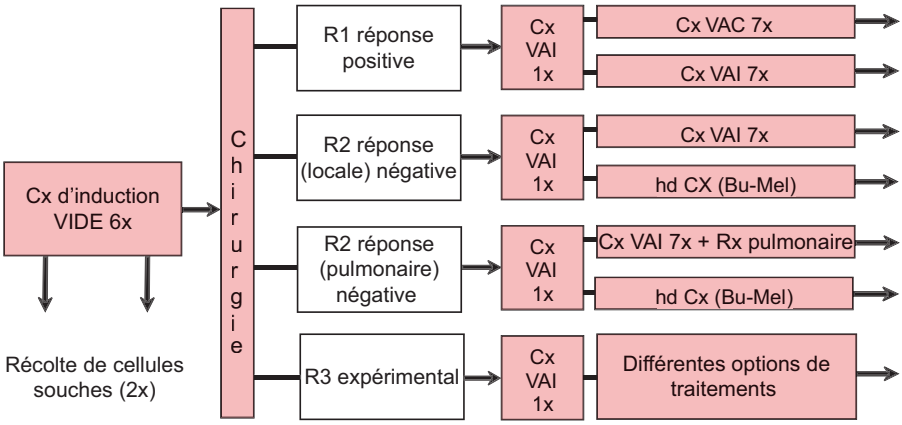
Dd. :

- Ostéomyélite (difficile à différencier cliniquement et histologiquement).
- Autres tumeurs osseuses, métastases du squelette.

Th. : **Concept de traitement**

1. Le sarcome d'Ewing doit être considéré comme une maladie systémique dès le diagnostic. Plus de 90 % des patients atteints de maladie cliniquement localisée ont des micrométastases occultes.
2. Le traitement est toujours interdisciplinaire, comprenant l'association d'une chimiothérapie systémique et d'une chirurgie localisée et/ou d'une radiothérapie. L'approche du traitement est déterminée selon l'âge du patient, la localisation de la tumeur, la réponse à la chimiothérapie et l'étendue de la tumeur à la présentation.
3. Médicaments chimiothérapeutiques les plus efficaces : doxorubicine, cyclophosphamide, ifosfamide, vincristine, actinomycine D ; toujours administrés en chimiothérapie combinée. La chimiothérapie à haute dose avec transplantation des cellules souches autologues doit uniquement être réalisée dans le cas d'essais chez les patients atteints de métastases primitives ou secondaires.
4. Traitement chirurgical : techniques conservatrices des extrémités associées à la radiothérapie/chimiothérapie. L'amputation doit être évitée.
5. Radiothérapie : préopératoire, postopératoire ou comme traitement local associé à la chimiothérapie. Dose de rayonnement : > 55–60 Gy, en association avec la chimiothérapie : 45 Gy.
6. Les patients doivent être traités dans le cadre d'essais. Euro-E.W.I.N.G. 99 est l'essai actuel du « *European Ewing tumor Working Initiative of National Groups* » et représente le traitement européen standard.

Étude Euro-E.W.I.N.G 99



Cx chimiothérapie, *hd Cx* chimiothérapie à haute dose, *Rx* radiothérapie, *VIDE* vincristine 1 ifosfamide 1 doxorubicine 1 étoposide, *VAI* vincristine 1 actinomycine D 1 ifosfamide, *VAC* vincristine 1 actinomycine D 1 cyclophosphamide, *Bu-Mel* busulfane 1 melphalane
Réponse positive : < 10 % cellules viables dans la biopsie
Réponse négative : > 10 % cellules viables dans la biopsie

Euro-E.W.I.N.G. 99

- *Concept de base :* séquence comprenant : chimiothérapie néoadjuvante → chirurgie → chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie adjuvante est fonction des facteurs de risque et de la présence de cellules tumorales viables dans la biopsie.
- *Objectif :* comparaison de différents protocoles de chimiothérapie de consolidation en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction : VAI versus VAC chez les patients avec une réponse histologique positive ; rôle de la chimiothérapie à haute dose chez les patients avec une réponse négative ; pertinence de la radiothérapie chez les patients atteints de métastases pulmonaires.
- *Sélection des patients (critères d'inclusion) :* tous les patients atteints de sarcome d'Ewing histologiquement établi comme primitif ou métastatique, de sarcome d'Ewing atypique ou de tumeur neuro-ectodermique périphérique (PNET).
- *Plan du traitement :* chimiothérapie d'induction avec VIDE (6 cycles), récolte des cellules souches entre le 2e et 4e cycle, suivie par la chirurgie (si la tumeur est résécable) et un cycle du protocole de chimiothérapie VAI. Thérapie de consolidation : randomisation en plusieurs groupes en fonction de la réponse tumorale et de la masse tumorale.

Rechute

Toute rechute doit être suivie d'un traitement à visée curative. La rechute tardive constitue le meilleur pronostic. La chimiothérapie myéloablative à haute dose avec transplantation autologue/allogénique doit être considérée comme traitement de sauvetage.

Protocoles de chimiothérapie

« VIDE » 7 Protocole 12.16.2.			*Démarrer le prochain cycle en fonction du protocole d'étude*
Vincristine	1,5 mg/m/jour	i.v.	Jour 1, dose unique maximale : 2 mg
Ifosfamide	3000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–3, pendant 1 h
Doxorubicine	20 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–3, pendant 4 h
Étoposide	150 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–3, pendant 1 h

« *VAI* » ▶ *Protocole 12.1 6.3*			*Démarrer le prochain cycle en fonction du protocole d'étude*
Vincristine	1,5 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, dose unique maximale : 2 mg
Dactinomycine	0,75 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–2, dose unique maximale : 1,5 mg
Ifosfamide	3000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–2

« *VAC* » ▶ *Protocole 12.16.4*			*Démarrer le prochain cycle en fonction du protocole d'étude*
Vincristine	1,5 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1, dose unique maximale : 2 mg
Dactinomycine	0,75 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1–2, dose unique maximale : 1,5 mg
Cyclophosphamide	1500 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« *Busulfane-Melphalane* » ▶ *Protocole 14.7*			
Busulfane	4 mg/kg/jour	p.o.	Jours –6 à –3, 1 mg/kg toutes les 6 h
Melphalane	140 mg/m²/jour	i.v.	Jour –2
Re-perfusion des cellules souches au jour 0, au moins 3×10^6 cellules CD34-positives par kg de poids corporel			

Prn. :

Facteurs pronostiques

Le pronostic dépend du stade de la tumeur à la présentation (volume, dissémination), de la réponse à la chimiothérapie et de la présence de translocation de EWS/FLI1.

Survie à cinq ans

- Sarcome d'Ewing localisé, radiothérapie/chirurgie seule : < 10 %.
- Sarcome d'Ewing localisé, thérapie multimodale : 50–75 %.
- Sarcome d'Ewing métastasé au poumon, thérapie multimodale : 30–40 %.
- Sarcome d'Ewing métastasé à l'os, thérapie multimodale : < 20 %.

Su. :

Les patients traités en visée curative doivent être rigoureusement suivis, incluant un suivi par imagerie.
Situations palliatives : approche déterminée en fonction des symptômes.

Réf. :

1. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. Oncologist 2006;11:503–19
2. Ek ET, Choong PF. The role of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for pediatric bone and soft tissue sarcomas. Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:225–37
3. ESMO Guidelines Working Group. Ewing's sarcoma of bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl.2):ii79–80
4. Janknecht R. EWS-ETS oncoproteins: the linchpins of Ewing tumors. Gene 2005;363:1–14
5. Kennedy JG, Frelinghuysen P, Hoang BH. Ewing sarcoma: current concepts in diagnosis and treatment. Curr Opin Pediatr 2003;15:53–7
6. Thacker MM, Temple HT, Scully SP. Current treatment for Ewing's sarcoma. Expert Rev Anticancer Ther 2005;5:319–31

Web. :

1.	http://euro-ewing.uni-muenster.de/	EURO-E.W.I.N.G. 99
2.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/ewings	NCI Cancer Topics
3.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001302.htm	MedlinePlus
4.	http://www.emedicine.com/RADIO/topic275.htm	E-medicine

8.9.4 Ostéosarcome

R. Marks, M. Kleber,J. Heinz

Déf. : Tumeurs osseuses malignes originaires des ostéoblastes malins qui peuvent produire de l'ostéoïde, de l'os ou du cartilage.

CIM-10. : C40, C41

Ép. : Fréquence : 0,1 % de la totalité des néoplasies ; incidence 2 cas/1000 000 personnes/an ; rapport homme/femme = 3/2 ; pic d'incidence : 10–20 ans (90 % des cas) et 50–70 ans (10 % des cas).

Pg. :

Facteurs de risque

- Prédisposition génétique chez les patients atteints de rétinoblastome héréditaire, de syndrome de Li-Fraumeni.
- Ostéosarcomes secondaires après radiothérapie, thérapie à base d'agents alkylants, dysplasie fibreuse, kystes osseux ou ostéite déformante (maladie de Paget).

Anomalies moléculaires

- Inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs tels que pRB1 10 (Rb) et p53.
- Expression du proto-oncogène c-sis et en conséquence, sécrétion du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF, stimule la prolifération des cellules mésenchymateuses).
- Expression de l'oncogène (ras, raf, mos, myc, fos) ou oncornavirus.

AnaPath. :

Classification

- *Histologie :* ostéosarcomes ostéoblastiques/chondroblastiques/fibroblastiques/télangiectasiques/à petites cellules ; les formes bien différenciées sont rares.
- *Schéma de croissance :* ostéosarcome central (croissance intraosseuse classique), périostéal, paraostéal (juxtacortical), craniofacial et extrasquelettique.

Localisation et propagation

- Dans 80 % des cas, localisation dans la métaphyse des os longs, en particulier autour de l'articulation du genou (50 %) et autour de l'humérus (15 %) ; moins courant : crâne et maxillaires.
- À la présentation, 10–20 % des patients sont atteints de métastases cliniquement détectables, 80–90 % ont des métastases occultes, en particulier des métastases du poumon et du squelette.

Class. : **TNM**

T	***Tumeur primitive***
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucune indication de tumeur primitive
T1	Tumeur primitive ≤ 8 cm
T2	Tumeur primitive > 8 cm
T3	Tumeurs discontinues dans le site osseux primitif
N	***Atteinte des ganglions lymphatiques***
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux
M	***Métastases à distance***
MX	Métastases à distance non déterminées
M0	Pas de métastase à distance

Class. : **TNM *(suite)***

M1	Métastases à distance (y compris des ganglions lymphatiques non régionaux) A : poumons B : autres

Stadification de l'ostéosarcome selon l'AJCC

Stade	Grade de différenciation	Stade TNM		
Ia	G1–2	T1	N0	M0
Ib	G1–2	T2	N0	M0
IIa	G3–4	T1	N0	M0
IIb	G3–4	T2	N0	M0
III	Tout G	T3	N0	M0
IVA	Tout G	Tout T	N1	M0
IVB	Tout G	Tout T	Tout N	M1

Sy. :
- Masse locale, induration, douleur.
- Symptômes provoqués par la croissance de la tumeur, troubles fonctionnels.

Dg. :

Antécédents, examen physique
- Antécédents avec facteurs de risque (précédente radiothérapie).
- Examen physique y compris du squelette, statut ganglionnaire.

Examens de laboratoire
- Examens de laboratoire de routine avec hémogramme, examens des fonctions hépatique et rénale, statut de la coagulation, phosphatases alcalines (↑ dans 60–80 %).

Imagerie
- Radiographie conventionnelle et IRM de la région atteinte, éventuellement TDM.
- Radiographie pulmonaire, TDM thoracique, échographie abdominale.
- Scintigraphie osseuse avec technique numérique triphasique ; dans certains cas : angiographie.
- Éventuelle TEP pour évaluer la vitalité de la tumeur résiduelle après traitement.

Histologie
- Biopsie chirurgicale.

Autres examens
- Avant la chimiothérapie : fonction cardiaque (ECG, échocardiographie), audiométrie.

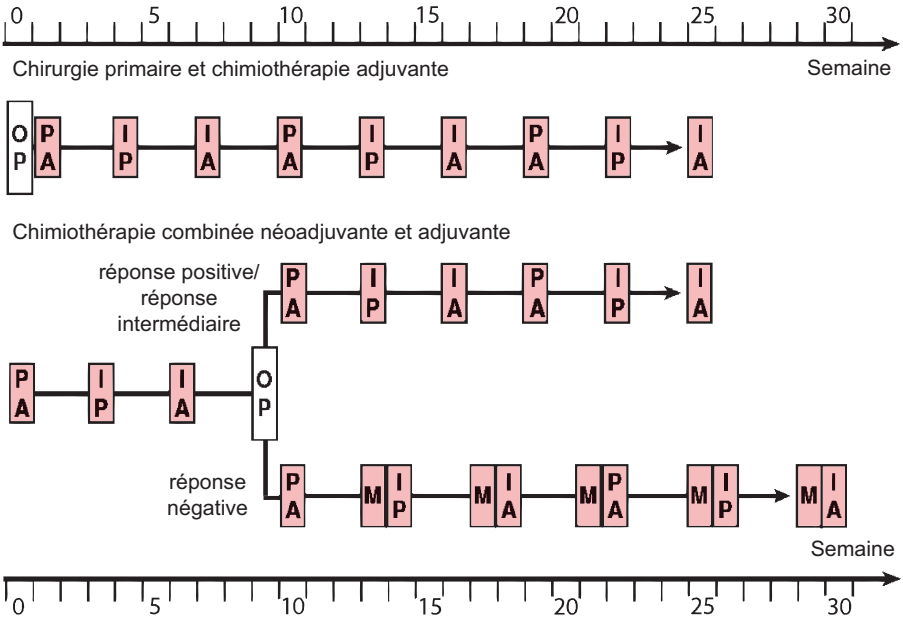
Th. :

Concept de traitement

1. L'ostéosarcome doit être considéré comme une maladie systémique dès le diagnostic (micrométastases diffuses dans 80–90 % des patients).
2. Traitement interdisciplinaire à visée curative. Concept de base : *biopsie* → *chimiothérapie préopératoire* → *chirurgie* → *chimiothérapie postopératoire.*
   Exception : ostéosarcomes bien différenciés : généralement traités uniquement par chirurgie.
3. Médicaments chimiothérapeutiques les plus efficaces : doxorubicine, cisplatine, ifosfamide, méthotrexate (taux de réponse avec la monothérapie : 20–40 %) ; la chimiothérapie combinée est supérieure à la monothérapie.

4. Techniques chirurgicales : amputation, chirurgie conservatrice de membres ; le choix du traitement dépend de l'âge du patient, de la localisation de la tumeur et de la réponse à la chimiothérapie préopératoire ; résection des métastases pulmonaires.
5. En raison de la résistance marquée des ostéosarcomes à la radiothérapie, ce traitement est uniquement utilisé dans certaines situations palliatives ou comme faisant partie des thérapies multimodales au cours d'essais.
6. Tous les patients doivent être traités au cours d'essais. Essais actuels : EURO-B.O.S.S. (EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study) pour les patients > 40 ans, EURAMOS pour les patients < 40 ans.

Étude EURO-B.O.S.S. (« EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study »)



OP chirurgie, *A* doxorubicine, I ifosfamide, *M* méthotrexate, *P* cisplatine

Protocoles de traitement

Essai EURO-B.O.S.S.

- *Concept de base :* chimiothérapie néoadjuvante → chirurgie → chimiothérapie adjuvante.
- *Objectif :* évaluation de la réponse et mise en place de chimiothérapie intensifiée chez les patients âgés entre 41 ans et 65 ans atteints d'ostéosarcome.
- *Sélection des patients (critères d'inclusion) :* âge 41–65 ans, patients avec un diagnostic de sarcome osseux (ostéosarcome, histiocytome fibreux malin, léiomyosarcome, chondrosarcome dédifférencié, angiosarcome).
- *Critères d'exclusion :* atteinte de la moelle osseuse, troubles fonctionnels des organes (hépatiques/cardiaques/rénaux), contre-indications à la chimiothérapie.
- *Déroulement du traitement :* premier bras : traitement adjuvant des patients avec chirurgie primaire ; deuxième bras : thérapie combinée comprenant chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante des patients sans chirurgie primaire. La fraction de cellules tumorales viables dans la biopsie détermine la classification des groupes de risques et l'intensité de la chimiothérapie adjuvante.
- Tous les patients doivent être présentés dans l'essai ; les cas avec contre-indications pour la chimiothérapie ou avec des critères d'exclusion, peuvent être placés en observation hors du cadre de l'étude (« patients en observation »).

Essai EURAMOS

- *Concept de base :* chimiothérapie néoadjuvante → chirurgie → chimiothérapie adjuvante.
- *Objectif :* après la chimiothérapie néoadjuvante : l'impact d'une chimiothérapie de maintien postopératoire (traitement avec interféron-α pour les patients avec une réponse positive) ou d'une chimiothérapie intensifiée (les patients avec une réponse négative).
- Voir les détails de l'étude sur : http://www.euramos.org.

Traitement des rechutes

- Le traitement des rechutes dépend de l'approche thérapeutique primaire, de la localisation et du nombre de métastases.
- Si possible, la résection R0 doit être essayée.
- Si le traitement chirurgical n'est pas possible : envisager une radiothérapie et/ou une chimiothérapie secondaire, une chimiothérapie à haute dose ou un traitement pas isotopes (samarium-153) avec traitement de soutien par cellules souches autologues.
- Eventuellement, inclusion dans les essais actuels.

Protocoles de chimiothérapie

« EURO-B.O.S.S : PA » ▶ Protocole 12.16.5			*Démarrer le prochain cycle en fonction du protocole d'étude*
Cisplatine	33,3 mg/m²/jour	c.i.v.	Jours 1–3, perfusion continue
Doxorubicine	60 mg/m²/jour	c.i.v.	Jour 4, pendant 24 h

« EURO-B.O.S.S : IP » ▶Protocole 12.16.6			*Démarrer le prochain cycle en fonction du protocole d'étude*
Ifosfamide	3000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1+2, pendant 1 h
Cisplatine	33,3 mg/m²/jour	c.i.v.	Jours 3–5, pendant 24 h

« EURO-B.O.S.S : IPA » ▶ Protocole 12.16.7			*Démarrer le prochain cycle en fonction du protocole d'étude*
Ifosfamide	3000 mg/m²/jour	i.v.	Jours 1+2, pendant1 h
Doxorubicine	60 mg/m²/jour	c.i.v.	Jour 3, pendant 24 h

« EURO-B.O.S.S : MTX » ▶ Protocole12.16.8			*Démarrer le prochain cycle en fonction du protocole d'étude*
Méthotrexate (MTX)	8 g/m²/jour	i.v.	Jour 1, pendant 4 h
Folinate de calcium	En fonction du taux de MTX	p.o.	Jours 2–4, débutant 24 h après MTX

ATTENTION : l'administration d'acide folinique en fonction du taux de MTX a une importance vitale. Le non-respect peut entraîner une toxicité potentiellement fatale.

- En général : 4 × 5 mg/m²/jour p.o. (si vomissements/émèse : i.v.) débutant 24 heures après le traitement MTX, toutes les 6 heures pendant 3 jours.
- Taux sérique de MTX : mesuré 4 heures avant la perfusion MTX et 0, 4, 12, 24, 48 et 72 heures après la perfusion. Si nécessaire, mesurer les taux sériques tous les jours jusqu'à ce qu'à l'obtention d'un taux de MTX < 0,4 µmol/1.
- Si le taux de MTX est trop élevé ou en cas de signes de toxicité : traitement de sauvetage intensifié avec leucovorine, voir le protocole original.

Prn. :

Facteurs pronostiques

- Stade de la tumeur (taille, invasion) et localisation.
- Histologie (mauvais pronostic : tumeurs peu différenciées, tumeurs chondroblastiques, développement paraostéal ou télangiectasique).
- Réponse à la chimiothérapie, masse tumorale initiale.

Survie à cinq ans

- Avec traitement par chirurgie uniquement : 15 %.
- Avec traitement combiné (chirurgie 1 chimiothérapie) : > 50–70 %.

Su. : Les patients traités en visée curative doivent être suivis rigoureusement, y compris par imagerie. Suivi : 3 premières années : tous les 3 mois, puis tous les 6 mois pendant 5 ans. Situations palliatives : approche en fonction des symptômes.

Réf. :

1. ESMO Guidelines Working Group. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl.2):ii77–8
2. Ferguson WS, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma. Cancer Invest 2001;19:292–315
3. Grimer RJ. Surgical options for children with osteosarcoma. Lancet Oncol 2005;6:85–92
4. Heck RK, Peabody TD, Simon MA. Staging of primary malignancies of bone. CA Cancer J Clin 2006;56:366–75
5. Marina N, Gebhardt M, Teot L et al. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. Oncologist 2004;9:422–41
6. Miller SL, Hoffer FA. Malignant and benign bone tumors. Radiol Clin North Am 2001;39:673–99
7. Ngarajan R, Clohisy D, Weigel B. New paradigms for therapy of osteosarcoma. Curr Oncol Rep 2005;7:410–4
8. Wang LL. Biology of osteogenic sarcoma. Cancer J 2005;1 1:294–305
9. Wittig JC, Bickels J, Priebat D et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2002;65:1 123–32

Web. :

1.	http://www.euramos.org/	Eur Am Osteosarc Grp
2.	http://www.emedicine.com/orthoped/topic531.htm	E-medicine
3.	http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/osteosarcoma/HealthProfessional	NCI Cancer Topics
4.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001650.htm	MedlinePlus

8.10 Tumeurs du SNC

H. Henβ

Déf. : Tumeurs primitives malignes de l'encéphale, de la moelle épinière, du tronc cérébral ou des nerfs crâniens.

CIM-10. : C70–C72

Ép. : Incidence d'environ 6 cas/100 000 personnes/an ; pics d'incidence : 5–10 ans (tumeurs de l'enfance) et 50–55 ans.

Pg. :

Étiologie

- Facteurs génétiques : rares (syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Turcot, NF 1, NF 2, sclérose tubéreuse).
- Produits chimiques toxiques : exposition au chlorure de vinyle ; association possible avec pesticides, herbicides ou produits pétrochimiques.
- Rayonnements ionisants.

Aspects génétiques moléculaires

- Fréquemment : amplification des gènes codant les facteurs ou les récepteurs de croissance (TGFα, EGFR, PDGF, βFGF), délétions des éléments de régulation négative (p53, CDKN2, MTS2) en particulier sur le chromosome 9p21, délétion 1p ou 19q dans les oligodendrogliomes.

Pathomorphologie et histogenèse des tumeurs du SNC

Tissu normal	Tumeur (sélection)
Astrocyte	Astrocytome, astrocytome anaplasique, glioblastome multiforme
Épendymocyte	Épendymome, épendymome anaplasique
Oligodendrocyte	Oligodendrogliome, oligodendrogliome anaplasique ; gliomes mixtes (oligoastrocytome)
Fibroblaste arachnoïde	Méningiome
Neurone, neuroblaste	Ganglioneurome, neuroblastome, rétinoblastome
Neuroectoderme, neuroblaste	Médulloblastome
Cellule de Schwann	Schwannome (neurinome)
Mélanocyte	Mélanome malin
Cellule épithéliale choroïde	Papillomes/carcinomes des plexus choroïdes
Pituitaire	Adénome (carcinome)
Cellule endothéliale	Hémangioblastome
Cellule germinale primitive	Germinome, pinéalome, tératome, cholestéatome
Parenchyme pinéal	Pinéocytome
Vestiges de la notochorde	Chordome

Tumeurs intracrâniennes primitives chez l'adulte

Type	Fréquence (%)
Glioblastome multiforme	30
Astrocytomes (grade I–II)	20
Autres gliomes	7
Méningiomes	18
Neurinomes, schwannomes	9
Tumeurs pituitaires	5
Épendymomes	5
Papillomes des plexus	2
Autres (médulloblastomes[a], etc.)	4
Autres (lymphomes malins, tumeurs des cellules germinales)	Rares

[a] Chez l'enfant, 25 % des tumeurs intracrâniennes

Gliomes malins : classification

Tumeurs astrocytaires (40–50 % de la totalité des tumeurs de l'encéphale)
- Non invasives : astrocytome pilocytique juvénile, astrocytome sous-épendymaire
- Grade I–II : astrocytome bien différencié/modérément différencié
- Grade III : astrocytome anaplasique (semi-malin)
- Grade IV : glioblastome multiforme (malin, 50 % d'astrocytome)

Tumeurs épendymaires
- Épendymome myxopapillaire et hautement différencié
- Épendymome anaplasique
- Épendymoblastome

Tumeurs oligodendrogliales
- Oligodendrogliome bien différencié/anaplasique

Gliomes mixtes
- Oligoastrocytome bien différencié/anaplasique

Médulloblastome

Localisation des gliomes malins
- Hémisphères cérébraux : 90 %.
- Tronc cérébral et nerf optique : 10 %.
- Atteinte multiloculaire : < 5 %.
- Manifestations/métastases extracrâniennes : < 1 %.

Sy. : Principalement des symptômes non caractéristiques comprenant des céphalées, des troubles de la vision, des signes d'hyperpression intracrânienne, des symptômes focaux, des troubles psychologiques et des changements progressifs de la personnalité. L'aspect clinique dépend également de la localisation de la tumeur.

Tumeurs infratentorielles
Plus courantes chez l'enfant ; diagnostic différentiel : médulloblastome, astrocytome de grade I, épendymome ; triade classique : troubles visuels 1 céphalées 1 vomissements

Tumeurs supratentorielles
Plus courantes chez l'adulte ; diagnostic différentiel : glioblastome, astrocytome, oligodendrogliome
- Symptômes focaux (hémiparésie, aphasie, atteinte unilatérale de l'ouïe, hémianopsie homonyme).
- Ictus cérébraux (épilepsie généralisée ou jacksonienne), premiers symptômes dans 25 % des cas.
- Signes d'hyperpression intracrânienne (œdème papillaire, céphalées, vomissements, somnolence).

Tumeurs de la partie postérieure de la base crânienne
- Ataxie (cervelet).

Tumeurs de la glande pituitaire
- Troubles hormonaux, hémianopsie bitemporale.

Dg. : ***Antécédents, examen physique***
- Antécédents avec facteurs de risque.
- Examen physique, en particulier du statut neurologique (y compris EEG).

Histologie/cytologie
- Diagnostic histologique et degré de différenciation par biopsie (stéréotaxique).
- Analyse du LCR (ATTENTION : en cas de lésions infratentorielles, la ponction lombaire peut être contre-indiquée).

Imagerie
- TDM, IRM.
- Si applicable : techniques angiographiques.

Dd. :
- Hémorragie intracrânienne, en particulier hématome sous-dural.
- Inflammation (abcès cérébral).
- Atteinte du drainage du LCR (sténose de l'aqueduc, arachnopathie).

Th. : **Traitement des gliomes malins**

Le traitement est déterminé par le type histologique et le degré de différenciation de la tumeur.

Traitement symptomatique
- Traitement de l'œdème cérébral : dexaméthasone 40 mg en bolus, puis 4 mg 3 fois par jour (jusqu'à 8 mg 6 fois par jour).
- Traitement anticonvulsivant en cas d'ictus généralisé.

Traitement chirurgical
Quand cela est possible, la chirurgie constitue le traitement de premier choix : technique chirurgicale stéréotaxique ou conventionnelle. La résection même partielle de la tumeur peut prolonger la vie du patient. L'objectif est d'extraire le maximum de tumeur possible. La chirurgie secondaire doit être envisagée chez les patients présentant des rechutes. La prévention des déficits neurologiques prime cependant sur la radicalité du traitement chirurgical.

Radiothérapie
- Toujours réalisée ; additionnelle à la chirurgie (situation adjuvante).
- En cas d indications palliatives : possible radiothérapie seule ou associée à une chimiothérapie.
- Champ de rayonnement : radiothérapie focale (60 Gy) ; de préférence, utilisation des techniques les plus récentes (par ex., hyperfractionnement, radiothérapie de conformation avec modulation d'intensité, IMRT).
- Si applicable, radiothérapie stéréotaxique (tumeur $\leq$ 3 cm).

Chimiothérapie
- Dans les situations adjuvantes, l'association de la radiothérapie et la chimiothérapie (témozolomide 1 radiothérapie) est supérieure à la radiothérapie seule.
- Dans les cas de glioblastomes inopérables, les métaanalyses ont montré que la radiochimiothérapie combinée offre un meilleur pronostic (comparée à la radiothérapie seule).
- La pertinence de la chimiothérapie seule, en particulier en cas de gliomes malins en rechute, reste incertaine. Des rémissions de tumeur ont été obtenues ; toutefois, l'amélioration considérable de la survie n'a jusqu'à présent été démontrée que dans des métaanalyses de grande envergure.

Médicaments cytostatiques
- Nitroso-urées (BCNU, ACNU) : par ex., ACNU 100 mg/m²/jour i.v., toutes les 4–6 semaines.
- Procarbazine : 150 mg/m²/jour, jours 1–28, oralement.
- Cytosine arabinoside (passe dans le LCR uniquement en cas de perfusion continue > 2 h).
- Épipodophyllotoxines (étoposide) : efficace uniquement si administré à haute dose.
- Témozolomide : dérivé oral de la dacarbazine.

Protocoles de chimiothérapie

« Nimustine en monothérapie » ▶ Protocole 12.17.1			*Démarrer le prochain cycle après 4–6 semaines*
Nimustine	100 mg/m²/jour	i.v.	Jour 1

« Témolozomide en monothérapie » ▶ Protocole 12.17.2			*Démarrer le prochain cycle au jour 29*
Témozolomide	150 mg/m²/jour	p.o.	Jours 1–5

« PCV »			*Démarrer le prochain cycle après 6–8 semaines*
Procarbazine	60 mg/m²/jour	p.o.	Jours 8–21
CCNU	110 mg/m²/jour	p.o.	Jour 1
Vincristine	1,4 mg/m²/jour	i.v.	Jours 8, 29, dose unique maximale : 2 mg

Nouveaux médicaments/traitements expérimentaux
- Tamoxifène à haute dose (100 mg par jour).
- Approches par thérapie génique.
- Radiothérapie interstitielle/focale (« bistouri gamma »).
- « Traitements ciblés » : inhibiteurs de l'angiogenèse, inhibiteurs d'EGFR.

Traitement des autres tumeurs du SNC

Épendymomes malins, papillomes des plexus, gangliogliomes
Traitement similaire au traitement du gliome malin

Méningiomes
Petites tumeurs : stratégie d'observation active ou, si nécessaire, traitement chirurgical

Lymphomes cérébraux primitifs
Voir lymphome malin (▶ Chap. 7.5.8)

Médulloblastomes, tumeurs neuro-ectodermiques primitives (PNET)
Tumeurs de l'enfance, survenant rarement chez l'adulte ; souvent chimiosensibles ; traitement recommandé : selon des protocoles pédiatriques, traitement combiné en général associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie.

Prn. : ***Pronostic des gliomes malins en fonction des critères pronostiques***
- Type histologique : oligodendrogliomes associés à un bon pronostic.
- Degré de différenciation : grade III, sensiblement meilleur pronostic que grade IV.
- Âge : patients < 40–50 ans ont un meilleur pronostic.
- État général.
- Résécabilité.

Pronostic des autres tumeurs du SNC

- Épendymomes malins, papillomes des plexus, gangliogliomes : voir gliomes malins.
- Lymphomes cérébraux primitifs (▶ Chap. 7.5.8).

Su. : Les patients traités en visée curative doivent être rigoureusement suivis y compris par des examens physiques et des TDM/IRM crâniennes.
Situations palliatives : approche déterminée en fonction des symptômes.

Réf. :

1. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF et al. Primary brain tumors in adults. Lancet 2003;361:323–31
2. ESMO Guidelines Working Group. Malignant glioma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl.2):ii69–70
3. Grier JT, Batchelor T. Low-grade gliomas in adults. Oncologist 2006;11:681–93
4. Jaeckle KA, Ballmann KV, Rao RD et al. Current strategies in treatment of oligodendroglioma: evolution of molecular signatures of response. J Clin Oncol 2006;24:1246–52
5. Lang FF, Gilbert MR. Diffusely infiltrative low-grade gliomas in adults. J Clin Oncol 2006;24:1236–45
6. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R et al. Neuroblastoma. Lancet 2007;369:2106–20
7. Reardon DA, Rich JN, Friedman HS et al. Recent advances in the treatment of malignant astrocytoma. J Clin Oncol 2006;24:1253–65
8. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR et al. Chemoradiothérapie in malignant glioma: standard of care and future directions. J Clin Oncol 2007;25:4127–36
9. Van den Bent MJ, Hegi ME, Stupp R. Recent developments in the use of chimiothérapie in brain tumors. Eur J Cancer 2006;42:582–8

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/braincancer.html	MedlinePlus
2.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/brain/	NCI Cancer Topics
3.	http://brain.mgh.harvard.edu	Harvard Univ
4.	http://cbtrus.org	Brain Tumor Registry
5.	http://www.tbts.org/	Brain Tumor Society
6.	http://www.abta.org/	Brain Tumor Assoc

8.11 Cancer d'origine indéterminée (COI)

H. Henß

Déf. : Pathologie maligne histologiquement confirmée qui n'est pas une tumeur primitive du site de manifestation et dont l'origine ne peut être déterminée. Synonyme : métastase de tumeur à point de départ indéterminé (MUP)

CIM-10. : C76, C80

Ép. : Incidence de 7–9 cas/100 000 personnes/an, 3 % de la totalité des tumeurs solides ; rapport homme/femme = 2/1 ; pic d'incidence : 50–70 ans.

Pg. :

Concepts pathogéniques possibles

- Petite tumeur primitive métastatique (< 1 cm), qui n'est pas détectable malgré un examen approfondi (TDM, IRM, procédures diagnostiques invasives).
- Résection d'une tumeur maligne non identifiée avant que les métastases ne deviennent visibles (par ex., tumeurs cutanées malignes).
- Infarcissement hémorragique, nécrose, cicatrice ou involution de la tumeur primitive (par ex., cancer testiculaire, choriocarcinome, mélanome malin).
- Tumeur primitive non identifiable en raison de métastases étendues ou d'une progression tumorale rapide (dans 15–33 % des cas, l'autopsie ne parvient pas à identifier la tumeur primitive).

Classification histologique du COI

Type de la tumeur	Fréquence (%)
Adénocarcinome	40–70
Carcinome non différencié	30–40
Épithélioma spinocellulaire	10–15
Mélanome malin	2–5
Neuroblastome	1
Autres	< 1

L'analyse histopathologique joue un rôle clé dans le diagnostic et le traitement des métastases de tumeurs à point de départ indéterminé. Seul un diagnostic histologique établi permet le traitement spécifique en fonction du type de la tumeur. Ceci nécessite l'utilisation de tout l'éventail du diagnostic pathomorphologique (y compris l'immunohistologie et la biologie moléculaire) ainsi que les renseignements cliniques détaillés.

- *Types de tumeurs les plus courants dans les COI :* carcinome pancréatique (jusqu'à 25 % des cas), cancer du poumon (15–20 %), cancer gastrique (10 %), les tumeurs colorectales (10 %) et le cancer hépatobiliaire (10 %).
- *Épithéliomas spinocellulaires :* localisation primitive la plus courante : tête/cou, poumon ou col de l'utérus ; autres localisations moins courantes : œsophage, rectum, anus, pénis, ou peau.
- *Adénocarcinomes :* localisation primitive la plus courante : sein, ovaires, poumon, tractus gastro-intestinal, thyroïde ou prostate ; 75 % des adénocarcinomes sont originaires des zones en-dessous du diaphragme.
- *Tumeurs non différenciées les plus courantes :* mélanome, rhabdomyoblastome, myélome, cancer pulmonaire à petites cellules, lymphomes, cancer testiculaire, sarcome d'Ewing ou neuroblastome.
- Parmi toutes les tumeurs d'origine indéterminée, 3 % sont des *carcinomes de la prostate* pouvant être identifiés par le dosage sérique de l'APS ou par immunohistochimie.

Schéma métastatique et localisations primaires possibles

Localisation	Fréquence (%)	Type	Localisation primaire possible
Abdomen	30	Hépatique	Pancréas, estomac, côlon, poumon, sein
		Ascite	Ovaires, pancréas, estomac, côlon, lymphome
Thorax	22	Pulmonaire	Poumon, sein, TGI, RCC, ovaires, testicule, sarcome
		Pleural	Poumon, sein, ovaires, lymphome, TGI
		Péricardique	Poumon, sein, lymphome, mélanome
Ganglions lymphatiques	20	Cervicaux	ORL, poumon, sein, TGI, prostate, testicule, thyroïde
		Axillaires	Sein, mélanome, poumon, extrémités supérieures, estomac
		Inguinaux	Prostate, rectum, vulve, mélanome, vessie, testicule,
Squelette	16	Ostéolytique	CPNPC, RCC, sein, thyroïde, plasmacytome
		Ostéoblastique	Prostate, sein, thyroïde, TGI, carcinoïde,
			Maladie de Hodgkin, sarcome, CPNPC, vessie urinaire
		Type mixte	Sein, CPPC, prostate, thyroïde
SNC	6	Cérébral	Poumon, sein, mélanome, RCC, ORL, thyroïde
		Spinal	Poumon, sein, lymphome, prostate
Peau	2	Cutané	Poumon, sein, rein, ovaires, mélanome

ORL otorhinolaryngologie, *TGI* tractus gastro-intestinal, *CPNPC* cancer pulmonaire non à petites cellules, *RCC* cancer du rein, *CPPC* cancer pulmonaire à petites cellules

Sy. : Dans la plupart des cas, les symptômes sont dus à une tumeur maligne avancée

- Douleur au niveau de la région atteinte : 75 % des cas.
- Fatigue, baisse de l'état général : 60 %.
- Hépatomégalie, symptômes abdominaux : 40 %.
- Lymphadénopathie : 20 %.
- Insuffisance respiratoire : 15 %.
- Anorexie, perte de poids : 15 %.
- Symptômes neurologiques (métastases du SNC) : 5 %.

Dg. :

Recommandations diagnostiques

La plupart des patients présentent une maladie métastatique avancée et diffuse et nécessitent une approche diagnostique individuelle. L'identification de la tumeur primitive est uniquement pertinente si elle permet un meilleur traitement. Cibles diagnostiques :

- identification des patients qui sont capables de suivre un traitement à visée curative (10–15 % des cas de COI) ;
- identification des patients nécessitant un traitement palliatif ;
- les procédures diagnostiques doivent être limitées afin de déranger le moins possible le patient. Les examens non invasifs doivent être effectués avant toute procédure invasive.

Procédures diagnostiques

Antécédents, examen physique

- Antécédents, y compris les facteurs de risque associés aux types de tumeurs courants, à la dynamique de la maladie, et antécédents familiaux.
- Examen physique, en particulier ganglions lymphatiques, peau, thyroïde, seins, prostate, rectum et testicules.
- Quand nécessaire, consultation de spécialistes (ORL, gynécologie, urologie).

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine y compris hémogramme, électrolytes, examens des fonctions hépatique et rénale, LDH.
- Recherche de sang occulte dans les selles, statut urinaire.
- Marqueurs tumoraux : APS, β-HCG, AFP, ACE, CA19-9, CA15-3, CK-7, CA125, calcitonine, SCC, thyroglobuline. Seule l'APS (antigène prostatique spécifique) est appropriée pour le dépistage, les autres marqueurs tumoraux n'aident pas au diagnostic mais peuvent aider à suivre le cours de la maladie (▶ Chap. 2.4).

Histologie

- Biopsie : résection d'une quantité suffisante de tissu, éventuelle association avec une chirurgie de cytoréduction.
- Microscopie optique et coloration standard.
- Examens additionnels : coloration spéciale, immunohistochimie (APS, récepteurs de l'œstrogène, cytokératine, vimentine, antigènes des leucocytes, protéine S100, etc.), biologie moléculaire, cytogénétique, microscope électronique.
- Si applicable : analyse des chromosomes (isochromosome 12 en cas de tumeurs germinales ; translocation t(11;22) en cas de sarcome d'Ewing).

Imagerie

- Radiographie pulmonaire, échographie abdominale, TDM/IRM.
- TDM/IRM du pelvis et de l'abdomen conduisant à l'identification de la tumeur primitive dans 35 % des cas.
- Endoscopie : œsophago-gastro-duodénoscopie, rectoscopie, coloscopie.
- Autres : mammographie, radiographie baryté.
- PET, en particulier en cas d'absence d'autres manifestations tumorales détectables.

NOTE : un traitement anticancéreux sans diagnostic établi doit être évité. Exception : patient présentant des signes cliniques manifestes de pathologie maligne et nécessitant un traitement immédiat (par ex., radiothérapie de tumeurs localisées douloureuses).

Probabilité que soit établi un diagnostic dans le COI

- Enquête approfondie répétée : 15 %.
- Autopsie : 70–85 %.

NOTE : jusqu'à 25 % des diagnostics sont révisés à l'autopsie

Th. : Concept de traitement

Le traitement du cancer d'origine indéterminée dépend de l'histologie de la tumeur, de la tumeur primitive suspectée et de l'étendue des métastases.

Traitement curatif

10 à 15 % des patients peuvent être traités en visée curative, en particulier en cas de :

- Tumeur à un stade localisé → traitement chirurgical, radiothérapie, concepts de la thérapie multimodale.

- Types de tumeur qui peuvent être traitées efficacement même dans les stades avancés (cancer testiculaire/tumeurs germinales, lymphomes, leucémies, cancer pulmonaire à petites cellules) → chimiothérapie, concepts de thérapie multimodale.

Indications pour le traitement à visée palliative

- Amélioration de la qualité de vie du patient.
- Douleur (▶ Chap. 4.5).
- Complications locales, par ex., épanchements malins (▶ Chap. 4.8), syndrome de la veine cave supérieure (▶ Chap. 9.2), compression de la moelle épinière (▶ Chap. 9.3), symptômes dus à l'expansion de la tumeur.
- Complications métaboliques, par ex., hypercalcémie (▶ Chap. 9.5), hyperuricémie (▶ Chap. 9.6).

Si le diagnostic différentiel d'une tumeur d'origine indéterminée comprend des maladies potentiellement curables, toutes les options de traitement curatif doivent être utilisées, par ex. :

- Protocole de traitement à base de cisplatine et éventuelle chimiothérapie à haute dose en cas de suspicion de cancer testiculaire ou de tumeurs germinales (▶ Chap. 8.5.1, 8.5.2).
- Régime intensifié en cas de cancer pulmonaire à petites cellules (« maladie localisée ») (▶ Chap. 8.2.1).
- Traitement à base de taxane/anthracycline en cas de suspicion de cancer du sein (▶ Chap. 8.4.1).
- Concepts de thérapie multimodale en cas de tumeurs localisées de la tête et du cou (▶ Chap. 8.1).

Protocole de chimiothérapie

« PCE » ▶ Protocole 12.18.1		*Démarrer le prochain cycle au jour 22*	
Paclitaxel	200 mg/m2/jour	i.v.	Jour 1
Carboplatine	AUC 6	i.v.	Jour 1
Étoposide	50 mg dose absolue	p.o.	Jours 1, 3, 5, 7, 9
	100 mg dose absolue	p.o.	Jours 2, 4, 6, 8, 10

Prn. : En général, mauvais pronostic :

- Survie à un an : 25 %.
- Survie à cinq ans : < 5 %.

Réf. :

1. Chorost MI, Lee MC, Yeoh CB et al. Unknown primary. J Surg Oncol 2004;87:191–203
2. ESMO Guidelines Working Group. Cancer of unknown primary site: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl.2):ii81–2
3. Hillen HF. Unknown primary tumours. Postgrad Med J 2000;76:690–3
4. Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary (CUP). Crit Rev Oncol Hematol 2005;54:243–50
5. Van de Wouw AJ, Jansen RLH, Speel EJM et al. The unknown biology of the unknown primary tumour. Ann Oncol 2003;14:191–6
6. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. Cancer 2004;100:1776–85

Web. :

1.	http://www.cancer.gov/cancertopics/types/unknownprimary	NCI Cancer Topics
2.	http://www.emedicine.com/MED/topic1463.htm	E-medicine
3.	http://www.unknownprimarycancer.com/	Sarah Cannon Ctr

8.12 Métastases

R. Engelhardt, F. Otto

Déf. : Migration des cellules d'une tumeur primitive maligne vers différents sites dans le même organe ou vers d'autres organes.

Termes

- *Micrométastases :* détection uniquement histologique.
- *Macrométastases :* détectable par imagerie.
- *Métastase solitaire :* une seule métastase dans tout l'organe.
- *Métastase singulière :* une seule métastase dans un organe spécifique.
- *Métastase anachrone :* détection avant le diagnostic de la tumeur primitive.
- *Métastase synchrone :* détection simultanée de la tumeur primitive.
- *Métastase métachrone :* détection après le diagnostic de la tumeur primitive.

Ép. : Invasion métastatique d'organes et localisation de la tumeur primitive :

- *Métastases cérébrales :* cancer du poumon (48 %), cancer du sein (15 %), mélanome malin (9 %), cancer du côlon (5 %), cancer d'origine indéterminée (11 %).
- *Métastases pulmonaires :* cancer du poumon (28 %), cancer du sein (14 %), cancer colorectal (10 %), cancer du rein (10 %), cancer gastrique (8 %), carcinome des canaux biliaires (7 %) et autres.
- *Métastases hépatiques :* principalement les tumeurs drainées par le système porte (48 %). Les tumeurs extraportales les plus courantes métastasant au foie sont le cancer du poumon et le cancer du sein.
- *Métastases osseuses :* principalement cancer de la prostate, du sein, de la thyroïde et du rein.

Pp. : L'invasion métastatique d'organes est due à la migration hématogène ou lymphatique des cellules tumorales ainsi qu'à une invasion directe.

Propagation hématogène

La propagation initiale se fait généralement en suivant la circulation sanguine jusqu'au premier lit capillaire :

- Cancer colorectal : métastases hépatiques (circulation porte).
- Cancer du poumon : cerveau (circulation systémique).
- Cancer du rein, tumeurs germinales : poumons (circulation systémique).

Class. : Dans la *classification TNM*, les métastases des organes sont classées comme stade tumoral M1 (▶ Chap. 1.6). Classification additionnelle par indices en fonction de la localisation :

- ADR : surrénale.
- BRA : cerveau.
- HEP : foie.
- LYM : ganglion lymphatique.
- MAR : moelle osseuse.
- OSS : os.
- PER : péritoine.
- PUL : poumon.
- SKI : peau.
- OTH : autres.

Dg. : ***Procédure diagnostique en cas de métastases de tumeurs à point de départ indéterminé***

- Biopsie pour l'analyse histologique.
- Recherche de la tumeur primitive (procédures diagnostiques en fonction de l'histologie).
- Stadification.
- Établissement de concepts de traitement en fonction du type de tumeur, du stade et de l'aspect clinique.

Examens de laboratoire

Après extraction de la tumeur primitive, les indicateurs de la présence de métastases des organes sont :

- Marqueurs de l'inflammation : VS, fibrinogène, α2 globuline, ferritine.
- Destruction cellulaire : LDH.
- Métastases hépatiques et osseuses : phosphatases alcalines.
- Marqueurs tumoraux (en fonction du type de la tumeur, ▶ Chap. 2.4).

NOTE **:** les antécédents, l'aspect clinique ou l'imagerie « typique » ne sont pas suffisants pour établir un diagnostic de métastases. En général, l'analyse cytologique ou histologique d'au moins un site est nécessaire.

Dd. :

- Tumeur primitive.
- Tumeur bénigne (par ex., gliome).
- Déformations (par ex., hémangiome, kyste).
- Processus inflammatoires (par ex., abcès).
- Suite d'un traumatisme (par ex., hématome, fracture).

Th. : Le traitement des métastases fait partie du traitement global de la maladie sous-jacente. Le traitement à visée curative est généralement plus agressif → par ex., en cas de :

- Tumeur primitive en rémission.
- Long intervalle sans maladie (ISM).
- Métastase solitaire.
- Forte chimio- et/ou radiosensibilité (par ex., cancer testiculaire).

Situations palliatives : approche en fonction des symptômes.

Prn. : Les métastases des organes constituent généralement un pronostic défavorable pour le patient atteint de cancer. Un intervalle sans maladie (ISM, temps entre la survenue/la résection de la tumeur primitive et la survenue de métastases) de > 12 mois est considéré comme un facteur pronostique favorable.

Réf. :

1. Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil. Molecular mechanisms of cancer metastasis. Oncogene 2003;22:6524–36
2. Cao Y. Emerging mechanisms of tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. Nat Rev Cancer 2005;5:735–42
3. Eccles SA, Welch DR. Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies. Lancet 2007;369:1742–57
4. Entschladen F, Drell TL, Lang K et al. Tumor-cell migration, invasion and metastasis: navigation by neurotransmitters. Lancet Oncol 2004;5:254–8
5. Hunter K. Host genetics influence tumour metastasis. Nat Rev Cancer 2006;6:141–6
6. Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. Nature 2001;411:375–9
7. Pantel K, Brakenhoff RH. Dissecting the metastatic cascade. Nat Rev Cancer 2004;4:448–56
8. Steeg PS. Tumor metastasis: mechanistics insights and clinical challanges. Nature Med 2006;12:895–904
9. Weigelt B, Peterse JL, Van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. Nat Rev Cancer 2005;5:591–602

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002260.htm	Metastasis, Medline Plus
2.	http://www.path.sunysb.edu/courses/im/	Metastasis, New York University
3.	http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/angiogenesis	NCI Cancer Topics

8.12.1 Métastases cérébrales

R. Engelhardt, F. Otto

Déf. : Métastase du système nerveux central.

Ép. : 20–40 % des patients atteints de cancer développent des métastases cérébrales. Dans la plupart des cas, ce sont des métastases métachrones (> 80 %) et 25 % sont des métastases singulières. 60 % des patients avec des métastases cérébrales ont également des lésions pulmonaires (tumeur primitive ou métastases pulmonaires).

Pg. :

Tumeurs primitives

- Cancer du poumon 48 %.
- Cancer du sein 15 %.
- Mélanome malin 9 %.
- Cancer du côlon 5 %.
- Cancer d'origine indéterminée 11 %.

Localisation des métastases de l'encéphale

- Hémisphères cérébraux 80 %.
- Cervelet 15 %.
- Tronc cérébral 5 %.

Sy. :

- Céphalées 42 %
- Atteinte neurologique focale 31 %.
- Atteinte cognitive 27 %.
- Ictus épileptiques 20 %.
- Ataxie 17 %.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Examen physique avec examen neurologique complet.

Imagerie

- IRM.
- Recherche de la tumeur primitive : radiographie pulmonaire, TDM du thorax/de l'abdomen, échographie abdominale.

Histologie

- En particulier en cas de processus solitaires : biopsie stéréotaxique pour confirmer le diagnostic.

Dd. :

- Tumeur primitive de l'encéphale.
- Foyers infectieux, abcès cérébraux.
- Ischémie cérébrale.
- Hémorragie cérébrale.
- Maladie démyélinisante.

Th. : Le traitement des métastases cérébrales est principalement axé sur la palliation des troubles neurologiques. Cependant, dans certains cas de métastase isolée, la chirurgie à visée curative est indiquée (par ex., cancer du rein).

Traitement de l'œdème cérébral

- Dexaméthasone p.o. ou i.v. initialement jusqu'à 6 × 8 mg/jour.
- Famotidine 1 × 40 mg/jour (protection de la muqueuse gastrique le soir).
- Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMZ) p.o., le matin (prévention de la pneumonie par *Pneumocystis carinii*, en particulier chez les patients > 50 ans et administration de stéroïdes > 2 semaines).

ATTENTION : effets secondaires potentiels : diabète stéroïde (mesurer les taux de glycémie régulièrement), psychose stéroïde.
Autrement : mannitol jusqu'à 3 fois par jour, en intraveineux par cathéter veineux central.

Prophylaxie des ictus

Utilisation de médicaments anticonvulsivant (par ex., phénytoïne) en particulier afin d'éviter toute rechute après un ictus primaire (« prophylaxie secondaire ») ; le traitement prophylactique primaire (avant le premier ictus) est indiquée en cas de :

- Métastases corticales.
- EEG indiquant un risque d'ictus.
- Patients présentant un risque accru de fracture en cas de chute (ostéoporose, métastases osseuses).

ATTENTION : le traitement à base de stéroïdes peut masquer les réactions allergiques à la phénytoïne.

Traitement chirurgical

Le traitement des métastases cérébrales se concentre généralement sur la palliation des symptômes neurologiques ; l'indication de chirurgie à visée curative est posée uniquement dans certains cas :

- Métastase unique/isolée.
- Long intervalle sans maladie (ISM > 1 an).
- Pas de croissance tumorale extracrânienne.
- Bon état général (échelle de Karnofsky > 70 %).

Radiothérapie

Radiothérapie conventionnelle (radiothérapie de tout l'encéphale) ou radiothérapie locale à haute dose des métastases ou des sites individuels de l'encéphale (« radiochirurgie », « bistouri gamma »). Indication :

- Métastases multiples, ISM court (< 1 an) ou lésions inopérables.
- En postopératoire.

Chimiothérapie

La chimiosensibilité de la tumeur primitive ainsi que la perméabilité de la barrière hématoencéphalique aux médicaments cytostatiques déterminent l'efficacité de la chimiothérapie. Indication :

- Cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) avec métastases cérébrales synchrones.
- Tumeurs à petites cellules avec métastases cérébrales synchrones.
- Cancer du sein avec métastases cérébrales inopérables, non traité par thérapie cytostatique intensive ou par traitement de consolidation après chirurgie.

Prn. :

Stade	Survie médiane (mois)
Métastase solitaire	10–18
Métastases multiples, avec traitement	6–9
Métastases multiples, sans traitement	1–2

Réf. :

1. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. Oncologist 2007;12:884–98
2. Kaap EC, Niel CG, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis. Lancet Neurol 2005;4:289–98
3. Khuntia D, Brown P, Li J et al. Whole-brain radiothérapie in the management of brain mestastasis. J Clin Oncol 2006;24:1295–304
4. Klimo P, Schmidt MH. Surgical management of spinal metastases. Oncologist 2004;9:188–96
5. Langer CL, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. J Clin Oncol 2005;23:6207–19
6. Van den Bent MJ. The role of chimiothérapie in brain metastases. Eur J Cancer 2003;39:2114–20
7. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. J Clin Oncol 2006;24:1289–94

Web. :

1. http://neuroscript.com/neuroscript.com/index.htm Neuroscript
2. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000769.htm Metastatic Brain Tumor, Medline Plus
3. http://www.emedicine.com/Radio/topic101.htm E-medicine

8.12.2 Méningite carcinomateuse (métastases leptoméningées)

M. Trepel

Déf. : Propagation de la tumeur aux leptoméninges (les membranes molles recouvrant l'encéphale et la moelle épinière)

CIM-10. : C79.3

Ép. : Jusqu'à 5 % des patients atteints de cancer métastatique souffrent de métastases leptoméningées (ML) symptomatiques, jusqu'à 20 % ont des ML asymptomatiques au stade terminal de la maladie. Les tumeurs les plus fréquentes : cancer du sein (12–34 %), cancer du poumon (10–26 %), mélanome (17–25 %), cancer gastro-intestinal (4–14 %) et cancers d'origine indéterminée (COI) (1–7 %).

PhysP. : Propagation des cellules malignes dans l'espace sous-arachnoïdien. Les cellules tumorales pénètrent le LCR de plusieurs manières :

- Propagation hématogène par les vaisseaux arachnoïdiens.
- Expansion des métastases cérébrales.
- Métastases des plexus choroïdes produisant le LCR.
- Expansion des métastases osseuses vertébrales ou crâniennes.
- Tumeur méningée primitive (lymphome, mélanome, sarcome, par ex., à partir des gaines nerveuses).

Les cellules tumorales sont disséminées dans le LCR, envahissant les leptoméninges à plusieurs endroits et obstruant parfois la circulation du LCR. Presque tous les patients atteints de tumeurs solides et de ML ont également d'autres métastases systémiques, alors que les patients atteints de ML avec pathologies malignes hématologiques (leucémie, lymphome) n'ont souvent aucune indication d'atteinte systémique.

Sy. : L'atteinte multifocale est typique d'une ML diffuse, provoquant :

- Céphalées et signes méningés (50 % des patients) tels que rigidité de la nuque, nausée, vomissements et étourdissements.
- Hydrocéphalie et augmentation de la pression intracrânienne (PIC).
- Atteinte des nerfs crâniens (la plus courante : diplopie) et des racines des nerfs rachidiens (la plus courante : douleur radiculaire).
- Signes neurologiques focaux et ictus épileptiques.

Les symptômes et signes cliniques varient en fonction de la localisation de l'invasion leptoméningée, de la racine nerveuse et du parenchyme cérébral.

Dg. :

- Antécédents et examen neurologique
- IRM crânienne potentialisée par gadolinium et/ou rachidienne (toujours pratiquée avant la ponction lombaire) montrant une amélioration méningée (plus sensible mais moins spécifique que l'examen du LCR).
- Ponction lombaire ou ponction ventriculaire. Au moins 15 ml de LCR nécessaires pour les examens de laboratoire. Dans $>$ 80 % des cas, augmentation de la numération cellulaire, des protéines et des lactates et diminution de glucose. Les tests cytologiques et immunocytochimiques des cellules tumorales sont positives dans 80–90 % des cas. La pléocytose lymphocytaire d'accompagnement est courante.
- Marqueurs tumoraux dans le LCR, si la cytologie est négative (concentrations des marqueurs tumoraux de LCR $>$ 3 % des valeurs sériques sont suggestives de ML, des concentrations de marqueurs tumoraux du LCR $>$ 80 % des valeurs sériques sont pratiquement probatoires).
- Dans les cas exceptionnels avec cytologie négative et sans indication de cancer disséminé, la biopsie leptoméningée à ciel ouvert doit être envisagée.

Dd. :

- Métastases parenchymateuses de l'encéphale provoquant des signes neurologiques focaux, une augmentation de la PIC ou des ictus.

- Méningite bactérienne ou virale.
- Métastases de la colonne vertébrale ou du crâne provoquant une compression d'une racine nerveuse.

Th. :

- Le traitement de l'atteinte méningée en cas de lymphome ou de leucémie peut être curatif.
- Le traitement des ML des tumeurs solides est palliatif ; il vise à soulager la douleur, à améliorer les fonctions neurologiques et à prolonger la survie.
- Toute décision concernant le traitement doit tenir compte de l'étendue de l'atteinte méningée ainsi que la propagation systémique de la tumeur à d'autres zones.

Stratégie de traitement pour les patients de groupe de risque faible

Un état général faible selon l'échelle de Karnofsky, de multiples déficits neurologiques et une propagation systémique et extensive du cancer prédisent un mauvais pronostic même avec un traitement agressif. Pour ces patients, le traitement des ML doit se concentrer sur le soulagement des symptômes plutôt que le contrôle de la tumeur, et comprend :

- La radiothérapie de certains segments de l'axe cérébrospinal en cas de symptômes provoqués par les LM localisées.
- Une médication analgésique.
- Des corticoïdes pour contrôler la douleur et (en particulier dans les cas de ML du cancer du sein, de leucémie, de lymphome) pour améliorer les symptômes neurologiques focaux.
- Des anticonvulsivants, uniquement pour les patients avec ictus.

Stratégie de traitement pour les patients de groupe de risque élevé

Un état général $>$ 60 selon l'échelle de Karnofsky, peu ou pas de déficits neurologiques, une charge tumorale systémique faible ou une tumeur répondant au traitement systémique prédisent un meilleur pronostic. Le traitement est orienté vers le contrôle de la croissance de la tumeur, comprend radiothérapie et chimiothérapie à haute dose intrathécale ou systémique, toutes deux dirigées contre le cancer méningé et extraméningé. Les options thérapeutiques, qui doivent toujours impliquer tout l'axe cérébrospinal, comprennent :

- L'administration systémique de dexaméthasone 8 mg deux fois par jour si des signes d'hyperpression intracrânienne (PIC) sont présents.
- Une dérivation ventriculopéritonéale pour certains patients présentant une PIC élevée résistant à la dexaméthasone (complications potentielles : infection, obstruction du shunt par les cellules tumorales, propagation tumorale à la cavité abdominale).
- Avant la radiothérapie (RT) ou la chimiothérapie intrathécale (CIT), la cisternographie radioisotopique est utile pour l'étude de la circulation du LCR et pour détecter les zones d'obstruction qui empêchent une répartition homogène de la CIT (jusqu'à 60 % des patients). La RT à ces zones précises peut normaliser la circulation du LCR, améliorant ainsi l'efficacité de la CIT.

Radiothérapie (RT)

- Plus efficace pour le contrôle des symptômes (en particulier la gestion de la douleur) que la chimiothérapie intrathécale.
- Doit toujours être envisagée en cas de ML volumineuses.
- Dose totale de 30–36 Gy en fractions de 3Gy par jour dans les zones de la maladie symptomatique et/ou dans les zones où la circulation du LCR est obstruée avant la chimiothérapie intrathécale.
- La radiothérapie de tout l'axe cérébrospinal peut être réalisée mais provoque souvent une myélosuppression considérable, en particulier si administration de chimiothérapie systémique ou intrathécale concomitante.

Chimiothérapie intrathécale (CIT) : remarques générales

- La CIT constitue le traitement standard pour les ML.
- Administration soit directement dans le ventricule latéral par un cathéter ventriculaire via un réservoir sous-cutané (par ex., réservoir d'Ommaya) ou dans l'espace sous-arachnoïdien spinal par ponction lombaire (aucune donnée disponibles concernant les essais randomisés comparant les deux procédures).
- Quatre médicaments sont couramment utilisés : le méthotrexate (liposomique), la cytarabine, la thiotépa et (dans le cas du lymphome et de la leucémie lymphoblastique) la dexaméthasone.

- La supériorité de la CIT sur la chimiothérapie systémique n'a pas été prouvée dans les essais randomisés.
- La chimiothérapie intrathécale est rarement efficace dans le cas d'une masse méningée volumineuse > 1 mm ou dans le cas de ML le long des gaines radiculaires ou des ML dans les espaces de Virchow-Robin en raison d'une diffusion limitée de médicaments.
- La supériorité de la CIT avec association d'agents versus la CIT avec un seul agent n'a pas été établie, dans les cas de LM de tumeurs solides.
- Complications dues à l'administration de médicaments dans le LCR : céphalées, nausée, vomissements, hernie, en particulier s'il y a augmentation du volume total de LCR en raison d'une atteinte de la circulation et de la résorption du LCR. Par conséquent, des volumes équivalents de LCR doivent être enlevés avant toute injection de CIT.

Méthotrexate intrathécal (MTX)

- Médicament le plus couramment utilisé pour la CIT dans les cas de ML. Actif contre le cancer du sein et les pathologies malignes hématologiques, moins actif contre les autres tumeurs solides.
- Administré en doses de 10 à 15 mg deux fois par semaine.
- Taux de réponses approximativement de 20–60 %.
- La durée optimale du traitement chez les patients répondant positivement n'a pas été établie avec certitude (4–6 mois).
- La prise simultanée de leucovorine par voie orale peut être envisagée afin de minimiser le risque de toxicité du MTX systémique.
- Complications neurologiques : méningite chimique (aseptique), leucoencéphalite tardive, encéphalopathie aiguë, myélopathie transversale.

Cytarabine intrathécale (Ara-C)

- Disponible pour la CIT sous forme conventionnelle ou liposomique.
- La cytarabine liposomique est préférable dans les cas de ML dérivées de tumeurs solides pour lesquelles la cytarabine conventionnelle est relativement inefficace. L'ara-C conventionnelle est principalement utilisée en cas de méningite leucémique ou lymphomateuse.
- L'ara-C est administrée par doses de 40 mg deux fois par semaine ; l'ara-C liposomique est administrée par doses de 50 mg toutes les 2–4 semaines (réservoir intraventriculaire non nécessaire).
- Taux de réponses de l'ara-C liposomique d'environ 30–70 %.
- L'ara-C liposomique confère une meilleure survie globale et sans progression comparée au MTX.

Thiotépa intrathécal

- Demi-vie dans le LCR très courte (< 1 h).
- Le protocole habituel de CIT est de 10 mg deux fois par semaine.
- Efficacité limitée, convient en particulier aux patients ne répondant pas au traitement par MTX et ara-C ou recevant une RT en parallèle.

Chimiothérapie systémique

- Particulièrement appropriée en cas de pathologies malignes hématologiques pour le traitement simultané de la maladie systémique et leptoméningée.
- Le MTX systémique à haute dose (8000 mg/m^2) avec leucovorine de sauvetage constitue la thérapie systémique la plus courante dans les cas de ML de tumeurs solides et de lymphomes.
- Une forte dose d'ara-C (3000 mg/m^2 deux fois par jour) n'a pas été prouvée utile dans le traitement des ML de tumeurs solides mais peut être efficace dans les cas de pathologies malignes hématologiques.
- La capécitabine par voie orale peut être bénéfique chez certains patients atteints de ML dérivées de tumeurs solides telles que le cancer du sein.

Traitement intrathécal en cours de recherche

- Cytostatiques : mafosfamide, étoposide, dacarbazine, busulfane, topotécan.
- Anticorps monoclonaux tels que le trastuzumab ou le rituximab.

Évaluation de la réponse

- Numération cellulaire du LCR, cytologie et cytométrie de flux/immunocytochimie, lactates du LCR (la réponse est attendue entre 4–8 semaines après le début du traitement).
- L'IRM crânienne/spinale est appropriée uniquement pour le suivi des masses tumorales volumineuses mais reste inappropriée dans les cas de ML diffuses car l'amélioration méningée peut durer longtemps après la clairance cytologique du LCR et peut être maintenue par ponctions lombaires et/ou CIT répétées.

Protocoles de chimiothérapie intrathécale (IT)

« MTX en mono » ▶ Protocole 12.19.3			*Répéter deux fois par semaine*
Méthotrexate	15 mg	i.t.	

« Thérapie triple » ▶ Protocole 12.19.2			*Répéter deux fois par semaine*
Cytarabine	40 mg	i.t.	
Dexaméthasone	4 mg	i.t.	
Méthotrexate	15 mg	i.t.	

« Cytarabine liposomique » ▶ Protocole 12.19.4			*Répéter au jour 15*
Cytarabine liposomique	50 mg	i.t.	

Prn. :

- Les métastases leptoméningées de pathologies malignes hématologiques sont potentiellement curables
- Les métastases leptoméningées dérivées de tumeurs solides ont un mauvais pronostic. La survie médiane pour les patients non traités est de 6–8 semaines. Si une amélioration clinique est obtenue par la CIT, la survie sans progression est généralement courte et limitée à 2–3 mois. La survie médiane chez les patients recevant un traitement agressif est de 3–4 mois dans la plupart des tumeurs (6–7 mois en cas de cancer du sein, 2–3 mois pour un gliome peu différencié).

Réf. :

1. Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis: presenting features and Facteurs pronostiques. Arch Neurol 1996;53:626–32
2. Chamberlain MC. Combined-modality treatment of leptomeningeal gliomatosis. Neurosurgery 2003;52:324
3. Kesari S, Batchelor TT. Leptomeningeal metastases. Neurol Clin 2003;21:25–66
4. Omuro AM, Lallana EC, Bilsky MH, DeAngelis LM. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. Neurology 2005;64:1625–7

Web. :

1. http://www.emedicine.com/neuro/topic188.htm
2. http://cancerweb.ncl.ac.uk/cancernet/103859.html

8.12.3 Métastases pulmonaires

R. Engelhardt, F. Otto

Déf. : Métastases situées dans les poumons.

Ép. : Incidence de 6 cas/100 000 personnes/an ; 20–40 % de la totalité des patients atteints de tumeur développent des métastases pulmonaires.

Pg. :

Tumeurs primitives

- Cancer du poumon 28 %.
- Cancer du sein 14 %.
- Cancer colorectal 10 %.
- Cancer rénal 10 %.
- Cancer gastrique 8 %.
- Carcinome des voies biliaires 7 %.

Distinction anatomo-pathologique entre les métastases hématogènes et lymphatiques (lymphangiose carcinomateuse).

Sy. :

- Toux, hémoptysie, dyspnée.
- Douleur pulmonaire (symptomatique de l'invasion pleurale).
- Asthénie, perte de poids.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents y compris tabagisme, facteurs de risque.
- Examen physique (poumons, signes de métastases, signes neurologiques, etc.).

Imagerie

- Radiographie pulmonaire, TDM thoracique.

Histologie

- Cytoponction *(NOTE :* le drainage thoracique est nécessaire chez 4 % des patients).
- Thoracoscopie vidéo-assistée.
- Thoracotomie ouverte.

Dd. :

Diagnostic différentiel : lésions intrapulmonaires

Tumeurs malignes	
• Cancer pulmonaire	40–50 % des cas (▶ Chap. 8.2.1)
• Métastases	10 % des cas
• Carcinoïde	Provenant du système APUD (▶ Chap. 8.7.2)
• Cylindrome	Carcinome adénoïde-kystique, pronostic péjoratif
Tumeurs bénignes	
• Adénome bronchique	Transformation maligne possible
• Chondrome	Hamartome bénin
• Autres	Neurinome, lipome, fibrome, ostéome, etc.
Autres	
• Infections	Tuberculose, actinomycose, pneumonie
• Sarcoïdose	Stade II ou III

Th. :

Traitement chirurgical

La chirurgie est indiquée dans certains types de tumeurs :

- Ostéosarcome, sarcomes des tissus mous.
- Carcinome colorectal, cancer rénal, cancer du sein.
- Tumeurs germinales : après chimiothérapie pour une cytoréduction additionnelle et évaluation histologique (détection de cellules tumorales viables) → planification d'un traitement systémique additionnel.
- Mélanome : patients atteints de métastases solitaires et avec un long intervalle sans maladie après le traitement primaire.

La métastasectomie de métastases multiples est possible dans les cas suivants :

- Maîtrise locale de la tumeur primitive.
- Pas de métastases extrathoraciques.
- Zone accessible par chirurgie/résécabilité.

Traitement par cytokines

Plus efficace dans les cas de métastases pulmonaires que dans les autres types de métastases ; par ex., dans les cas de mélanome malin (interféron-α), cancer rénal (interleukine-2).

Prn. :

Le pronostic est influencé par l'histologie de la tumeur.
Facteurs pronostiques favorables : long intervalle sans maladie (ISM), peu de métastases.

Réf. :

1. Briccoli A, Rocca M, Salone M et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. Cancer 2005;104:1721–5
2. Kondo H, Okumura T, Ohde Y et al. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcome. Int J Clin Oncol 2005;10:81–5
3. Schreiber G, Pitterle D, Kim YC et al. Molecular genetic analysis of primary lung cancer and cancer metastatic to the lung. Anticancer Res 1999;19:1109–15
4. Thao B, Schwartz LH, Moskowitz CS et al. Pulmonary metastases: effect of CT section thickness on measurement: initial experience. Radiology 2005;234:934–9
5. Van Putte BP, Hendriks JM, Romijn S et al. Isolated lung perfusion for the treatment of pulmonary metastases. Surg Oncol 2003;12:187–93
6. Yoneda KY, Louie S, Shelton DK. Approach to pulmonary metastases. Curr Opin Pulm Med 2000;6:356–63

Web. :

1.	http://www.nml.nih.gov/medlineplus/ency/article/000097.htm	Pulmonary Metastases, Medline Plus
2.	http://www.emedicine.com/med/topic2987.htm	E-medicine
3.	http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/medicine/pulmonar/cxr/met.htm	Loyola University
4.	http://www.ctsnet.org/	Cardiothoracic Surgery Network
5.	http://cancernet.nci.nih.gov	CancerNet, National Cancer Institute

8.12.4 Métastases hépatiques

R. Engelhardt, F. Otto

Déf. : Métastases situées dans le foie.

Ép. : Parmi les patients subissant une chirurgie pour un cancer colorectal, 10–25 % sont atteints de métastases hépatiques résécables synchrones.

Pg. :
- Principalement les tumeurs drainées par le système porte (48 %).
- Tumeurs primitives extraportes les plus courantes : cancer du poumon et cancer du sein.
- Métastases hépatiques isolées (pas de lésions extrahépatiques) : principalement avec le cancer colorectal → traitement local des métastases hépatiques pertinent uniquement dans ce cas.

Sy. : Fièvre, perte de l'appétit, perte de poids, sensation de plénitude abdominale

Dg. :

Antécédents, examen physique
- Antécédents y compris signes de cancer colorectal (transit intestinal irrégulier, constipation, diarrhée, hémorragie périanale, etc.).
- Examen physique, comprenant palpation du foie et toucher rectal.

Examens de laboratoire
- Paramètres de la fonction hépatique, paramètres de l'hémostase, marqueurs tumoraux (en fonction de la tumeur primitive).

Imagerie
- Echographie abdominale, échographie peropératoire.
- TDM abdominale/TDM spiralée/IRM.

Histologie
- Biopsie par aspiration (Menghini) ou cytoponction.
- Laparoscopie (si incertitude concernant l'indication de chirurgie).

Dd. : ***Diagnostic différentiel : lésions intrahépatiques***

Tumeurs malignes	
Métastases	Processus malin le plus courant au niveau du foie (90 %)
Carcinome hépatocellulaire	CHC
Cholangiocarcinome	CCC, rare
Angiosarcome	Chlorure de vinyle, arsenic, rayonnements ionisants
Hépatoblastome	Tumeur embryonnaire (chez l'enfant)
Tumeurs bénignes	
Hémangiome	Tumeur hépatique bénigne la plus courante
Adénome hépatique	Homme > femme, facteur de risque : contraceptifs
Adénome du cholédoque	Rare
Hyperplasie nodulaire focale	HNF, principalement la femme
Processus kystiques	
Kystes hépatiques solitaires	Courants
Kystes dysontogéniques	Rares, héréditaires
Echinococcose kystique	Provoquée par le ténia du chien *(Echinococcus granulosus)*

Dd. : ***Diagnostic différentiel : lésions intrahépatiques (suite)***

Echinococcose alvéolaire	Provoquée par le ténia du renard *(Echinococcus multilocularis)*
Abcès hépatique	Pyogène, amibien

Th. : ***Traitement chirurgical***

La métastasectomie est le seul traitement potentiellement curatif du cancer colorectal avec métastases hépatiques. Le traitement chirurgical est approprié en particulier chez les patients atteints de métastases solitaires ou unilobulaires. Le taux de mortalité chirurgicale est < 5 %.

Chimiothérapie systémique

En fonction de la tumeur primitive, par ex., cancer colorectal (▶ Chap. 8.3.4)

Chimiothérapie locale

La logique derrière la chimiothérapie locale réside dans une plus forte concentration intratumorale du médicament chimiothérapeutique et une toxicité systémique plus faible (en particulier concernant les médicaments avec un effet de premier passage plus fort). Le médicament chimiothérapeutique est administré par le cathéter porte et transporté au foie par l'artère hépatique. Toutes les études publiées démontrent une amélioration considérable des taux de réponse tumorale en comparaison avec la chimiothérapie systémique, c'est-à-dire, un meilleur contrôle local de la tumeur, mais sans offrir un avantage considérable de survie.
Autrement : chimioembolisation ou destruction percutanée de la tumeur (laser, injection d'alcool, cryothérapie, etc.).

Prn. : Survie à cinq ans des patients atteints de métastases hépatiques du carcinome colorectal :

- Après la chirurgie : 30 %.
- Sans traitement chirurgical : < 2 %.

Réf. :

1. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? J Clin Oncol 2005;23:8490–9
2. Malafosse R, Penna C, Sa Cunha A et al. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. Ann Oncol 2001;12:887–94
3. Mocellin S, Pilati P, Lise M et al. Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? J Clin Oncol 2007;25:5649–54
4. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. Oncologist 2008;13:51–64
5. Venook AP, Warren RS. Therapeutic approaches to metastasis confined to the liver. Curr Oncol Rep 2001;3:109–15

Web. :

1.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000277.htm	Liver Metastases, Medline Plus
2.	http://www.emedicine.com/RADIO/topic 394.htm	E-medicine
3.	http://www.aasld.org/	Maladies hépatiques
4.	http://www.liverfoundation.org/	American Liver Foundation
5.	http://www.livercancer.com/	Liver Cancer Network
6.	http://www3.mdanderson.org/departments/liver/metastasis.htm	Liver Metastases, MD Anderson

8.12.5 Métastases osseuses

R. Engelhardt, F. Otto

Déf. : Métastases du squelette.

Ép. : Métastases osseuses (généralement métastases multiples) du cancer de la prostate, du sein, des poumons, de la thyroïde ou du rein. Les métastases osseuses solitaires sont rares (principalement en cas de cancer thyroïdien, rénal et de myélome).

Pp. :

Types de métastase (diagnostic radiologique)

- *Métastases ostéolytiques :* activation des ostéoclastes par les cellules tumorales → invasion secondaire des cellules tumorales.
- *Métastases ostéoblastiques :* activation des ostéoblastes, lésions ostéosclérotiques.
- *Métastases mixtes :* activation des ostéoblastes et ostéoclastes → métastases ostéolytiques-ostéoblastiques.

Tumeur primitives

- Métastases ostéolytiques : cancer pulmonaire, cancer du rein, carcinome hépatocellulaire, cancer ovarien, cancer pancréatique, cancer gastrique, cancer du sein.
- Métastases ostéoblastiques : cancer de la prostate, carcinoïde, cancer pancréatique, cancer gastrique, cancer du sein.
- Métastases mixtes : cancer du côlon, cancer du sein.

Sy. :

- Douleur, atteinte de la mobilité
- Fatigue, baisse de l'état général, perte de poids.

Dg. :

Antécédents, examen physique

- Antécédents incluant douleur, mobilité.
- Examen physique.

Examens de laboratoire

- Phosphatases alcalines sériques (PAL), hydroxyproline urinaire → marqueurs de l'activité des métastases osseuses.

Imagerie

- Radiographie du squelette.
- TDM → en particulier pour évaluer le pelvis, l'épaule et la colonne vertébrale.
- IRM → en particulier pour évaluer la colonne vertébrale.
- Scintigraphie avec diphosphonate marqué au ^{99}Tc.

ATTENTION : possibilité de faux-négatifs dans les cas de métastases purement ostéolytiques à croissance rapide (cancer pulmonaire, mélanome, plasmacytome) ; disponibilité limitée pour le suivi du cours de la maladie (« effet flare-up » avec réponse au traitement).

Histologie

- Cytoponction dirigée par TDM, en particulier dans les cas de lésions ostéolytiques.
- Biopsie à ciel ouvert, en particulier dans les cas de métastases ostéosclérotiques.

Dd. :

- Fracture traumatique/ostéoporotique, ostéomyélite, kystes.
- Tumeurs osseuses bénignes ou malignes primitives.

Co. :

- Instabilité osseuse → fracture.
- Hypercalcémie.

Signes d'une augmentation du risque de fracture

- Douleur lors des mouvements.
- Lésions corticales douloureuses > 2,5 cm de diamètre.
- Lésions ostéolytiques corticales douloureuses de tailles supérieures au diamètre de l'os.
- Lésions médullaires douloureuses mesurant > 50 % du diamètre de l'os.

Th. :

Traitement symptomatique

Gestion de la douleur

- Particulièrement efficace : médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, par ex., métamizole.
- Bisphosphonates, par ex. zolédronate, 4 mg pendant 15 min i.v. toutes les 3–4 semaines ; également efficace pour la prévention des fractures (cancer du sein, myélome multiple).

Traitement de l'hypercalcémie

▶ Chap. 9.5

Traitement antinéoplasique

Métastasectomie chirurgicale : indications

- Métastases solitaires et long intervalle sans maladie (ISM) depuis le traitement de la tumeur primitive.
- Compression de la moelle épinière → laminectomie.
- Fracture ou risque imminent de fracture → fixateur interne, ciment osseux.

Radiothérapie percutanée : indications

- Radiothérapie postopératoire (radiothérapie adjuvante).
- Prévention des fractures.
- Contrôle de la douleur (presque toujours efficace, indépendant du type histologique).

ATTENTION : à l'exception des tumeurs chimiosensibles (lymphomes, tumeurs germinales) ou des tumeurs entièrement résécables, la radiothérapie percutanée doit initialement être envisagée comme une option thérapeutique. Les effets secondaires de la radiothérapie peuvent comprendre une myélosuppression et limiter toute chimiothérapie ultérieure.

Radionucléides systémiques

- ^{131}I (radio-iode) : cancer thyroïdien bien différencié.
- ^{89}Sr (strontium) : s'accumule comme le calcium dans les zones avec une augmentation du renouvellement osseux.

Réf. :

1. Coleman RE. Management of bone metastases. Oncologist 2000;5:463–70
2. Mercadante S, Fulfaro R Management of painful bone metastases. Curr Opin Oncol 2007;19:308–14
3. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med 2004;350:1655–64
4. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. J Nucl Med 2001;42:895–906
5. Van Poznack C, Nadal C. Bone integrity and bone metastases in breast cancer. Curr Oncol Rep 2006;8:22–8

Web. :

1. http://www.cancer.med.umich.edu/learn/bonemetsfacts.htm Bone Metastases, Michigan University
2. http://www.emedicine.com/radio/topic88.htm E-medicine
3. http://www.stat.washington.edu/TALARIA/LS2.3.1.html Bone Metastases, Washington University
4. http://www.bonetumor.com/page67.html Bone Metastases, Bonetumor.Org

8.13 Syndromes paranéoplasiques

H. Henβ

Déf. : Troubles non malins provoqués par ou associés à des pathologies malignes. Les symptômes apparaissent généralement au moment du diagnostic de la pathologie maligne, mais ils peuvent survenir avant la maladie ou persister après la rémission.

Ép. : Jusqu'à 20 % de la totalité des patients atteints de maladies malignes développent une paranéoplasie.

Pg. : Étiologie souvent obscure. Les facteurs possibles sont les suivants :
- Production hormonale ectopique ou substances hormonalement actives.
- Synthèse de facteurs de croissance hématopoïétique, de cytokines, ou d'inhibiteurs.
- Synthèse d'anticorps auto-immunes ou d'inhibiteurs de l'hémostase.

Class. : ***Syndromes paranéoplasiques***

- *Syndromes paranéoplasiques endocriniens :* production ectopique d'hormones ou d'analogues d'hormones avec symptômes cliniques correspondants.
- *Syndromes paranéoplasiques hématologiques :* troubles hématologiques survenant avec de nombreuses pathologies malignes. La différenciation entre les tumeurs affectant directement l'hématopoïèse et les syndromes paranéoplasiques véritables est souvent difficile.
- *Syndromes paranéoplasiques neurologiques :* atteintes neurologiques survenant au cours de processus malins ; souvent un mécanisme immunologique.
- *Syndromes paranéoplasiques cutanés :* changements cutanés survenant au cours de pathologies malignes.

Sy. : Variable ; dépendant du syndrome respectif.

Syndromes paranéoplasiques endocriniens

Hypercalcémie paranéoplasique (▶ aussi à Chap. 9.5)

Déf. : Augmentation du calcium sérique en raison de l'activation des ostéoclastes paranéoplasiques. Dans 10–20 % de la totalité des patients cancéreux ; l'hypercalcémie grave nécessitant un traitement survient dans 1–3 % des cas

Pg. : Cellules malignes sécrétant des facteurs activateurs des ostéoclastes

Sy. : Souvent asymptomatique ; dans les cas d'hypercalcémies graves :
- *Rein :* polyurie, polydipsie.
- *Gastro-intestinal :* nausées, vomissements ; ulcères ou pancréatite (rare).
- *Muscle :* myasthénie, constipation (iléus).
- *Cardiaque :* bradycardie, fibrillation atriale et ventriculaire.
- *SNC :* fatigue, léthargie, coma, trouble visuel, psychose.

Dg. :
- *Laboratoire :* Examens de laboratoire de routine incluant le Ca^{21} et les électrolytes ; si applicable : PTH ou PTH-rP (protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne)
- *ECG :* intervalle QT ↓, intervalle PQ ↓, onde T élargie, bradycardie, arythmie.

Th. : ▶ Chap. 9.5

Ostéoarthropathie hypertrophique (Pierre-Marie-Bamberger)

Déf. : Hippocratisme digital, prolifération périostéale des os tubulaire.

Pg. : La pathogenèse n'est pas très claire. Possibilité de production ectopique de substances vasoactives, GHRH (hormone de libération de l'hormone de croissance) et d'autres facteurs de croissance ainsi que des cytokines inflammatoires (PGDF, TNFα et TGFβ). Ne serait pas uniquement due à l'hypoxie

Sy. : Douleur osseuse, douleur articulaire, hippocratisme digitale

Dg. : Scintigraphie osseuse, radiographie

Dd. : Ostéoarthropathie en présence de maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques

Th. : Traitement de la tumeur maligne sous-jacente, traitement symptomatique avec analgésiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens), éventuelle vagotomie

Syndrome de Cushing paranéoplasique

Pg. : Production ectopique d'ACTH ou de la prohormone fonctionnelle de l'ACTH ou de corticolibérine (CRF)

Sy. :
- Signes cliniques typiques : obésité centrale, visage rond.
- Œdème, hypertension.
- Hyperglycémie, alcalose hypokaliémique.
- Hyperpigmentation de la peau.

Dg. : Examen physique, cortisolémie, éventuelle épreuve de freinage à la dexaméthasone

Dd. : Hypercortisolisme d'origine différente (médication stéroïdienne, tumeur pituitaire, etc.)

Th. : Traitement de la tumeur maligne sous-jacente, éventuel traitement symptomatique à base d'aminoglutéthimide ou de kétoconazole. En cas d'alcalose hypokaliémique : antagonistes du potassium et de l'aldostérone

Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH, syndrome de Schwarz-Bartter)

Pg. : Production ectopique d'ADH (hormone antidiurétique) ou de substances biologiquement similaires par des cellules tumorales malignes. Rare. Principalement dans les cas de cancer pulmonaire à petites cellules, de cancer pancréatique et de mélanome malin

Sy. : Signes cliniques de l'intoxication hydrique : toux, dyspnée, « poumons liquides », œdème pulmonaire, prise de poids rapide, troubles neurologiques (céphalées, agitation, arriération profonde, crampes, apathie, stupeur, coma)

Dg. : Laboratoire : taux d'ADH pas suffisamment élevés, sodium sérique ↓, chlorure sérique ↓, hypoosmolalité sérique, hyperosmolarité urinaire

Th. : Traitement de la tumeur maligne sous-jacente, restriction de la consommation de liquides (autant que possible)

Hypoglycémie paranéoplasique

Déf. : Hypoglycémie due à la sécrétion paranéoplasique des analogues d'hormones. Courant en cas d'insulinome, autrement rare

Pg. : Sécrétion paranéoplasique de l'insuline ou des analogues de l'insuline (par ex., facteur de croissance insulinomimétique, IGF), dans certains cas précédant le diagnostic clinique de la tumeur. Survenant en cas d'insulinome, de tumeurs mésenchymateuses, de carcinomes gastro-intestinaux et de tumeurs de la corticosurrénale

Sy. : Symptômes de l'hypoglycémie en trois phases :
- *Symptômes parasympathiques :* augmentation de l'appétit, nausée/vomissements, baisse de l'état général.
- *Symptômes sympathiques :* agitation, sudation, tremblements, tachycardie, mydriase, hypertension.
- *Nerveux central :* céphalées, manque de concentration, confusion, crampes, symptômes focaux, somnolence et coma.

Dg. : Glucose sérique $<$ 40 mg/dl

Dd. :
- Phase initiale de diabète sucré.
- Surdose d'insuline ou de sulfonylurée (iatrogène ou auto-infligée comme « hypoglycémie factice »).
- Médicaments : sulfamides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, bêta-bloquants, inhibiteurs de l'ECA.
- Maladie hépatique grave (gluconéogenèse ↓), glycogénose.
- Dysfonctionnement rénal/urémie.
- Syndrome carentiel des gastrectomisés en postopératoire après une résection gastrique.
- Rare : anorexie (par ex., en cas de syndrome végétatif, consommation excessive d'alcool).

Th. : *Hypoglycémie légère :* patient conscient : glucose 5–20 g par voie orale (dextrose ou saccharose soluble), autrement : jus de fruit
Hypoglycémie grave : patient inconscient : 25–100 ml i.v. de solution glucosée à 40 %

Mesures additionnelles
- Si applicable, 1 mg de glucagon i.m. (patients confus/agressifs).
- Recherche de la tumeur et analyse histologique en cas de suspicion de tumeur maligne.
- Traitement de la maladie sous-jacente.

Gynécomastie paranéoplasique, galactorrhée, puberté précoce

Déf. : Gynécomastie, galactorrhée, ou puberté précoce survenant en présence d'un processus malin. Rare, survenant principalement en cas de tumeurs germinales malignes, de cancer pulmonaire à petites cellules (0,5–0,9 %) et de tumeurs hépatiques malignes

Pg. : Sécrétion ectopique de la gonadotrophine ou de la prolactine

Sy. : Modifications mammaires, début de la puberté

Syndromes paranéoplasiques hématologiques

Érythroblastopénie paranéoplasique (Aplasie érythrocytaire pure)

Déf. : Anomalies érythropoïétiques isolées chez les patients atteints de tumeurs malignes. Rare, principalement en cas de thymome malin (50 %), occasionnellement en cas d'adénocarcinomes (cancer gastrique, cancer du sein, adénocarcinomes d'origine indéterminée)

Pg. : Les mécanismes pathogéniques ne sont pas établis définitivement ; possibilité d'inhibition de l'érythropoïèse médiée par les lymphocytes T (au cours des pathologies lymphoprolifératives)

Dg. : Hémogramme avec biopsie différentielle et biopsie de la moelle osseuse (frottis, histologie) ; exclusion des autres causes de l'anémie (▶ Chap. 6.4)

Th. : Traitement de la maladie sous-jacente, thérapie à base de cyclophosphamides ou de médicaments immunosuppresseurs

Anémie hémolytique microangiopathique (AHMA)

Déf. : Anémie associée à la tumeur avec présence de schizocytes. Rare, principalement en cas d'adénocarcinomes producteurs de mucine

Pg. : Inconnue, possibilité d'atteinte mécanique des hématies provoquée par une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD, ▶ Chap. 6.5.5), prolifération de l'intima, emboles tumorales endoluminales pulmonaires

Dg. : Anémie hémolytique avec schizocytes, test de Coomb négatif

Th. : Traitement de la maladie sous-jacente, l'héparine est généralement inefficace

Polyglobulie paranéoplasique

Déf. : Augmentation de la numération des hématies associée aux tumeurs malignes, par ex. cancer rénal (35 % des cas), cancer hépatique, tumeurs cérébelleuses

Pg. : Sécrétion anormale de l'érythropoïétine ou des facteurs érythropoïétiques. Dans certains cas, augmentation de la différenciation érythrocytaire due à la sécrétion de prostaglandine associée à la tumeur

Dd. : Polycythémie vraie (▶ Chap. 7.3.2), autres causes de la polycythémie

Dg. : Hémogramme avec formule leucocytaire, taux d'érythropoïétine

Th. : Traitement de la maladie sous-jacente ; si nécessaire : phlébotomie

Granulocytopénie paranéoplasique

Déf. : Faible numération des granulocytes, non provoquée par le traitement. Très rare. Survenant en cas de thymomes

Pg. : Inconnue, possible effet des lymphocytes T sur la granulopoïèse

Dg. : Hémogramme avec formule leucocytaire, biopsie de la moelle osseuse. Exclusion des autres causes potentielles (▶ Chap. 6.2)

Th. : Traitement de la maladie sous-jacente

Granulocytose paranéoplasique, éosinophilie

Déf. : Granulocytose ou éosinophilie associée à des pathologies malignes, principalement les tumeurs gastro-intestinales (cancer gastrique/pancréatique), le cancer pulmonaire, le mélanome, la maladie de Hodgkin

Pg. : Production anormale de facteurs ou de leurs analogues hématopoïétiques par le tissu tumoral

Dg. : Hémogramme avec formule leucocytaire, exclusion des autres causes potentielles

Th. : Traitement de la maladie sous-jacente

Thrombopénie paranéoplasique

Déf. : Thrombopénie chez les patients atteints de tumeurs malignes. Très rare. Survenant en cas de lymphomes malins (maladie de Hodgkin, LMNH), de cancer pulmonaire, de cancer du sein

Pg. : « Syndrome semblable au PTI », médié par les anticorps anti-plaquettes ou les facteurs thrombopoïétiques

Sy. : Pétéchie, hématomes, hémorragie

Dg. : Hémogramme avec formule leucocytaire, exclusion des autres causes potentielles (thrombopénie induite par la chimiothérapie, infiltration de la moelle osseuse, ▶ Chap. 6.3)

Th. : Stéroïdes (▶ Chap. 6.3.1), souvent inefficaces. Dans les cas graves : éventuelle splénectomie. Traitement de la maladie sous-jacente

Thrombocytose paranéoplasique

Déf. : Thrombocytose associée aux tumeurs malignes, principalement le cancer pulmonaire et les tumeurs gastro-intestinales.

Pg. : Production anormale de cytokines (thrombopoïétine, IL-6)

Dg. : Hémogramme avec frottis ; exclusion des autres causes potentielles (thrombocytose essentielle, etc. ▶ Chap. 7.3.3)

Th. : Dans les cas graves : acide acétylsalicylique à faible dose (50–100 mg/jour p.o.) ; traitement de la maladie sous-jacente

Syndromes paranéoplasiques neurologiques

Polyneuropathie paranéoplasique

Déf. : Troubles sensorimoteurs survenant au cours de la maladie maligne, principalement dans le cancer pulmonaire, mais survenant également dans d'autres types de cancers

Pg. : Mécanisme auto-immun suspecté (auto-anticorps détectés dans certains cas)

Sy. : Douleur, hypoesthésie, troubles moteurs allant jusqu'à la parésie

Th. : Traitement de la maladie sous-jacente ; dans certains cas : stéroïdes (dexaméthasone) ; vitamines neurotrophiques généralement inefficaces

Syndrome paranéoplasique de Lambert-Eaton

Déf. : Trouble présynaptique de la transmission neuromusculaire associée aux tumeurs malignes. Principalement le cancer pulmonaire (3 % des patients atteints de cancer pulmonaire)

Pg. : Anticorps à réaction croisée provocant une atteinte des canaux calciques voltage-dépendants spécifiques → sécrétion d'acétylcholine ↓

Sy. :
- Faiblesses des muscles du pelvis et de l'épaule, souvent accompagnées de difficultés à marcher.
- Sècheresse de la bouche, occasionnellement : paresthésie.
- Dysfonction érectile, dans certains cas : atteinte sphinctérienne → troubles de la miction.

Dg. :
- Examens électrophysiologiques (différenciation de la myasthénie gravis : potentiels d'action musculaires composés pathologiquement bas).
- Test au Tensilon.

Th. : Traitement de la maladie sous-jacente ; si applicable, agents bloquants les canaux calciques (chlorhydrate de guanidine ou 3-4-diaminopyridine ou 4-aminopyridine, 4 × 40 jusqu'à 4 × 80 mg par jour) ; également : pyridostigmin

Myasthénie gravis paranéoplasique

Déf. : Atteinte de la transmission neuromusculaire associée aux pathologies malignes. 4–10 cas/100 000 personnes/an. Approximativement 30 % des patients atteints de thymome malin (▶ Chap. 8.2.3)

Pg. : Blocage des récepteurs de l'acétylcholine par les anticorps polyclonaux

Sy. :
- Faiblesse des muscles du squelette, épuisement rapide (dans certains cas, récupération après repos).
- Sensibilité normale.

Dg. :
- Examen électrophysiologique.
- Test au Tensilon.
- Détection des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.

Th. :
- Traitement de la maladie sous-jacente (thymectomie, ▶ Chap. 8.2.3).
- Inhibiteurs de la cholinestérase.
- Corticoïdes (augmentation graduelle de la dose).
- Dans les cas graves : échange plasmatique pour l'élimination des anticorps.

Syndromes paranéoplasiques cutanés

Dermatomyosite paranéoplasique

Déf. : Inflammation du tissu musculaire et érythème associés aux maladies malignes. Pathologie maligne sous-jacente dans 20–25 % des cas de dermatomyosites nouvellement diagnostiqués (principalement le cancer pulmonaire, le cancer du sein)

Pg. : Pas claire, possibilité de mécanisme auto-immun.

Sy. :
- Faiblesse musculaire, atrophie musculaire, en particulier de la partie proximale des membres.
- Dysphagie (en cas d'atteinte du muscle pharyngé).

- Erythème héliotrope autour des paupières, des joues et de la face antérieure du cou (« maladie lilas »).

Dg. : Biopsie musculaire : établissement du diagnostic (immunohistologie)

Th. : Traitement de la maladie sous-jacente ; corticoïdes ; dans les cas graves : immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate) ; si applicable, thérapie par immunoglobulines à haute dose

Acanthosis nigricans

Déf. : Hyperpigmentation et hyperkératose associées à des pathologies malignes. Tumeur maligne sous-jacente dans 90 % des cas ; principalement adénocarcinomes abdominaux

Pg. : Pas claire, possible effet médié par les cytokines (facteur de croissance insulinomimétique [IGF], facteur α de croissance transformant [TGFα] ou facteurs homologues)

Sy. :
- Erythème de la peau des hanches, des fesses, du périnée, des aisselles et de la partie postérieure du cou.
- Hyperkératose dans les zones atteintes, durcissement de la peau (écailles semblables à l'écorce d'un arbre, lichénification) avec décoloration allant de jaune-marron à gris-noir.

Dg. : Biopsie cutanée : établissement du diagnostic

Th. : Traitement de la maladie sous-jacente ; traitement local généralement inefficace

Acrokératose paranéoplasique (« Syndrome de Bazex »)

Déf. : Lésions psoriasiformes des doigts et des orteils associées à des maladies malignes. Rare. Pratiquement uniquement chez l'homme atteint d'épithéliomas spinocellulaires de la tête et du cou

Sy. : Erythème et hyperkératose des mains, ongles, genoux, coudes ; autres anomalies des ongles

Dg. : Morphologie, biopsie : hyperkératose, acanthose, infiltrats lymphocytaires périvasculaires

Th. : Traitement de la maladie sous-jacente ; dérivés de rétinol (rétinoïdes, par ex., acitrétine) ; le cours de la maladie peut varier → la régression complète n'est pas garantie même si la maladie sous-jacente a été traitée avec succès

Erythema gyratum repens

Déf. : Erythème migratoire avec atteinte du tronc et des extrémités, ressemblant à des « nervures de bois » avec cercles concentriques. Tumeur maligne sous-jacente dans presque tous les cas, principalement le cancer pulmonaire mais également le cancer du sein et le cancer œsophagien.

Pg. : Probable mécanismes immuns (des facteurs du complément ont été détectés dans la membrane basale de la peau)

Sy. : Symptômes cutanés, prurit grave

Th. : Traitement de la maladie sous-jacente ; traitement local généralement inefficace

Hypertrichose fœtale et Terminalis acquisita

Déf. : Croissance pileuse semblable à celle d'un lanugo chez les patients atteints de maladies malignes. Rare, homme/femme = 1/3 ; survenant principalement en association avec des carcinomes métastasés avancés (cancer pulmonaire)

Pg. : Pas clair ; jusqu'à présent, pas de détection de facteurs hormonalement actifs

Sy. : Lanugo et dans certains cas, poils terminaux apparaissant autour du visage, du dos, des oreilles et des jambes

Th. : Traitement symptomatique (épilation), traitement de la maladie sous-jacente

Réf. :

1. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M et al. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. Ann Rheum Dis 2001;60:433–41
2. Bollanti L, Riondino G, Strollo E Endocrine paraneoplastic syndromes with special reference to the elderly. Endocrine 2001;14:151–7
3. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N Engl J Med 2003;349:1543–54
4. De Beukelaar JW, Smitt PAS. Managing paraneoplastic neurological disorders. Oncologist 2006;11:292–305
5. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic neurological disorders. Oncologist 2006;23:301–6

Web. :

1. http://www.emedicine.com/MED/topic1747 E-medicine
2. http://www.emedicine.com/derm/topic552 E-medicine
3. http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/nother/paraneo.htm Washington University
4. www.cancernetwork.com/handbook/emergencies.htm Cancer Network
5. http://www.lungcanceronline.org/syndromes.htm Lung Cancer Online
6. http://www.merck.com/pubs/mmanual/section14/chapter177/177e.htm Merck Manual

9.1 Neutropénie fébrile

H. Bertz

Déf. : Développement d'une infection (processus septique) chez un patient neutropénique (dans le contexte d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie)

- *Sepsis :* température > 38,0 °C ou < 36 °C, fréquence cardiaque > 90/min, fréquence respiratoire > 20/min ou $PaCO_2$ < 32 mmHg.
- *Choc septique :* hypotension avec tension artérielle (TA) < 90 mmHg (systolique) ou réduction de TA de 40 mmHg et signes de défaillance d'organe : acidose lactique, oligurie, défaillance multiviscérale (DMV).

CIM-10. : A41

Ép. : La neutropénie fébrile (NF ; ▶ Chap. 4.2) est un effet secondaire courant après une chimiothérapie ou une radiothérapie myélosuppressive ; l'incidence est directement corrélée à la durée et à la profondeur de la neutropénie. Près de 15 % des patients avec une neutropénie fébrile présentent des critères de gravité pouvant aller jusqu'au choc septique.

AnaPath. : *Facteurs de risque → neutropénie → neutropénie fébrile → choc septique*

Risque de sepsis grave en cas de neutropénie

- *Risque faible :* granulocytes 0,5–1,5 × 10^9/l pendant 2–7 jours → en cas de sepsis grave, taux de mortalité 14 %.
- *Risque élevé :* granulocytes < 0,2 × 10^9/l pendant > 7–10 jours → en cas de sepsis grave, taux de mortalité 47 %.

Les cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IL-6, IL-8) et anti-inflammatoires (IL-1 RA, IL-10) jouent un rôle important dans ce processus.

Sy. :

- Fièvre, symptômes généraux, asthénie, diminution de la performance.
- Signes localisés d'inflammation : infection sur cathéter, infections cutanées, infection des muqueuses (angine et mucite), gingivite, infections locales des extrémités.
- Sinusite, signes d'infection pulmonaire.
- Symptômes gastro-intestinaux, douleur abdominale, diarrhée.
- Méningite, céphalée, confusion.
- Sepsis grave : signe de collapsus : baisse de tension artérielle, tachycardie et hypothermie.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents (fièvre, diarrhée, dysurie, etc.).
- Examen clinique : sites d'accès intraveineux, Port-a-Cath, peau, muqueuses buccales, région périanale, auscultation et percussion pulmonaire, douleur à la palpation abdominale appuyée, douleur à la palpation/pression des sinus paranasaux, lymphadénophatie, surveillance de la tension artérielle et du pouls, signes méningés.

Examens de laboratoire

- Examens de laboratoire de routine, paramètres de l'inflammation, coagulation plasmatique, antithrombine III (ATIII), inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), bilan des fonctions hépatique et rénale.

Microbiologie

- Hémocultures périphériques et prélèvements des matériels d'accès intraveineux et des cathéters (▶ Chap. 10.8).
  Hémocultures aérobie et anaérobie, tube isolateur. Le cas échéant, enlever le cathéter, analyse microbiologique de l'embout du cathéter.
- Culture des urines (ECBU), culture des crachats (ECBC), prélèvements sur écouvillon des lésions suspectes, ponctions et cultures lombaire/pleurale/ascite sur point d'appel seulement.

R. Mertelsmann et al., *Précis d'hématologie et d'oncologie*
© Springer-Verlag France, Paris 2011

- *En cas d'infiltrats pulmonaires :* lavage broncho-alvéolaire (LBA).
- *En cas de diarrhée :* culture des selles (coproculture), détection des entérotoxines du *Clostridium difficile,* réaction de Gruber-Widal.

Imagerie

- Radiographie thoracique, avec éventuellement radiographie des sinus paranasaux.
- Échographie abdominale si indiquée.
- Scanner d'une région suspecte, si indiquée.

Th. :

Traitement d'urgence

En cas de neutropénie fébrile, l'initiation rapide du traitement est essentielle :

1. Analyse microbiologique.
2. Initiation immédiate (sans attendre les resultats des analyses microbiologiques) d'une antibiothérapie empirique : antibiotique à large spectre actif contre *Pseudomas spp.*, en combinaison, si applicable, avec un aminoside et un glycopeptide (particulièrement en cas de sepsis sur cathéter). L'escalade thérapeutique rapide avec des antifongiques s'est avérée bénéfique (amphotéricine B, formulation lipidique d'amphotéricine B, azoles, échinocandines) (▶ Chap. 4.2).
3. Optimisation de l'oxygénation tissulaire. Administration d'oxygène par lunettes ou masque nasal, 2 l/min pouvant atteindre 12 l/min. Si applicable, aide respiratoire (non invasive : CPAP ; invasive : intubation).
4. Substitution volémique ; si nécessaire, administration de catécholamines.
5. Commencer les soins intensifs rapidement.

Mesures additionnelles

- Examens diagnostiques plus poussés (imagerie, échographie, lavage broncho-alvéolaire (LBA), etc.).
- En cas d'atteinte de la fonction rénale, pratiquer une dialyse.
- Si la neutropénie se prolonge, administrer du G-CSF pour aider à la reconstitution médullaire. (▶ Chap. 4.3). L'effet positif de la protéine C activée sur la survie globale des patients atteints de sepsis a été démontré, mais avec des effets secondaires prononcés. Envisager une perfusion de granulocytes (▶ Chap. 5.4).

Px. :

- Hygiène hospitalière de base ; effectuer les procédures invasives dans des conditions aseptiques.
- Hygiène du patient, en particulier l'hygiène cutanée et dentaire, prophylaxie de la mucite ; éviter les aliments pouvant aggraver le risque de surinfection bactérienne.
- Au cas où la neutropénie persisterait pendant plus de 7 jours : surveillance régulière, même en cas d'apyrexie → hémocultures, cultures des selles, frottis de la gorge, examen des crachats. Traitement de la neutropénie fébrile (▶ Chap. 4.2).
- Administration de facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF) selon les recommandations actuelles (directives ASCO/ESMO ; (▶ Chap. 4.3).

Réf. :

1. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006;42:2433–53
2. Bertz H, Auner HW, Weissinger F et al. Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: guidelines of the AGIHO/DGHO. Ann Hematol 2003;82(suppl 2):S167–74
3. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences and new directions for its management. Cancer 2004;100:228–37
4. ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Recommendations for the application. Ann Oncol 2007;18(Suppl.2):ii89–91
5. Penack O, Beinert T, Buchheidt D et al. Management of sepsis in neutropenia: guidelines of the AGIHO/DGHO. Ann Hematol 2006;85:424–33
6. Sipsas NV, Bodey GP, Kostoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients. Cancer 2005;103:1103–13
7. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GJ et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006;24:3187–205

Web. :

1 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fever.pdf NCCN

9.2 Syndrome de la veine cave supérieure (SVCS)

H. Henß

Déf. : Obstruction de la veine cave supérieure due à une compression tumorale ou une thrombose, provoquée par une tumeur ou d'autres causes. Tableau clinique caractéristique d'une congestion de la veine cave supérieure. Maladie sous-jacente dans 75–80 % des cas.

Ép. : Chez environ 5 % des patients atteints de cancer du poumon (en particulier le cancer du poumon à petites cellules, CPPC, (▶ Chap. 8.2.1) et chez environ 2 % des patients atteints de lymphome non hodgkinien (LNH, ▶ Chap. 7.5) agressif. Les patients atteints de lymphome hodgkinien indolent ou de maladie de Hodgkin développent rarement un SVSC.

Pg. : Obstruction de la veine cave supérieure par compression :
→ Thrombose secondaire due à la stase veineuse.
→ Distension veineuse distale.
→ Formation de collatérales si la maladie se développe lentement.

Sy. : Généralement, début rapide (en moins de 6 semaines) :
- Congestion veineuse avec œdème de la face, œdème du membre supérieur, veines visibles sur la paroi thoracique : 80 % des cas.
- Céphalée, symptômes neurologiques centraux : 60 %.
- Dyspnée, tachypnée, cyanose, toux (parfois) : 60 %.
- Dysphagie : 5 %.
- Syndrome de Horner (myosis, ptosis, énophtalmie) : 3 %.

Dg. : **Antécédents, examen clinique**
- Antécédents (tumeurs, autres facteurs de risque).
- Examen clinique comprenant congestion veineuse, signes neurologiques, recherche d'un syndrome tumoral (adénopathie et splénomégalie).

Histologie
- Cytologie d'épanchement (épanchement pleural), immunophénotype (▶ Chap. 2.5).
- Analyse de la moelle osseuse (élimination d'une invasion tumorale, d'un lymphome).
- Bronchoscopie avec biopsie ou cytologie avec brosse.
- Biopsie de ganglion lymphatique (dans les cas de lymphadénophatie périphérique).
- Biopsie à aiguille fine sous guidage tomodensitométrique.
- Mini-thoracotomie (faible taux de complications).
- Médiastinoscopie. *ATTENTION : taux de complications élevé : hémorragie, œdème, cicatrisation de plaie retardée, infection ; uniquement si les autres procédures ne donnent pas de diagnostic définitif.*

Imagerie
- Radiographie thoracique (lésions envahissantes médiastinales ou hilaires dans 80 % des cas, épanchement pleural, infiltrats pulmonaires).
- TDM/IRM thoracique (si applicable).

Dd. : **Diagnostic différentiel du SVCS**

Diagnostic	Fréquence (%)
Tumeurs malignes	85
Cancer du poumon (en particulier, cancer du poumon à petites cellules)	65
Lymphomes (en particulier, LNH de grade élevé, surtout LNH du médiastin)	10
Métastases (en particulier, du cancer du sein, des séminomes, des sarcomes)	10

Dd. : **Diagnostic différentiel du SVCS *(suite)***

Diagnostic	Fréquence (%)
Lésions bénignes	12
Tératomes, thymomes, goitre, sarcoïdoses	
Fibrose médiastinale	1
Maladie inflammatoire (histoplasmose, actinomycose, tuberculose)	
Après radiothérapie médiastinale, thyroïdite, fibrose rétropéritonéale	
Thrombose de la veine cave supérieure	2
Maladie de Behçet, syndromes myéloprolifératifs (maladie de Vaquez)	
Causée par un corps étranger (pacemaker, cathéter veineux central)	

Th. : Indications de traitement immédiat (situations d'urgence) : symptômes neurologiques centraux, signes de dysfonction cardiaque (troubles du remplissage diastolique, FEVG ↓), obstruction respiratoire.

Traitement d'urgence

1. Alitement, la partie supérieure du corps en position surélevée, aspiration bronchique prophylactique si encombrement.
2. Oxygène (lunette ou masque nasal), 2–12 l/min.
3. Stéroïdes (efficacité incertaine), par ex., prednisolone 100 mg i.v.
4. Anticoagulation, héparine 10 000–15 000 UI/jour.

Mesures additionnelles

- Histologie (voir ci-dessus). ATTENTION : l'analyse histologique est essentielle pour un traitement antinéoplasique efficace.
- Traitement de la maladie sous-jacente :
  - Radiothérapie : indiquée uniquement dans les cas exceptionnels en tant que radiothérapie d'urgence ; dose totale 30–50 Gy ; réponse dans les 3–7 jours au plus tôt ; taux de réponse : 75 % (lymphomes) à 25 % (cancer du poumon).
  - Chimiothérapie : indiquée chez les patients atteints de cancer du poumon ou de lymphomes.
  - La chirurgie n'est pas indiquée (sauf pour l'histologie).
- Dans des cas sélectionnés : l'insertion d'une endoprothèse dans la veine cave supérieure (décompression) est possible.

Prg. : En fonction du pronostic de la maladie sous-jacente ; le SVCS à lui seul n'est pas un facteur pronostique indépendant.

Réf. :

1. Aurora R, Milite F, Vander Els NJ. Respiratory emergencies. Semin Oncol 2000;27:256–69
2. Kanani RS, Drachmann DE. Malignant obstruction of the superior vena cava. N Engl J Med 2006;354:e7
3. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. Cochrane Database Syst Rev 2001;CD001316
4. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med 2007;356:1862–9

Web. :

1	http://www.emedicine.com/emerg/topic561.htm	E-medicine
2.	http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/cardiopulmonary/patient	NCI Cancer Topics
3.	http://www.fpnotebook.com/CV303.htm	Family Practice

9.3 Compression de la moelle épinière/syndrome de la queue de cheval

H. Henß

Déf. : Compression de la moelle épinière causée par une pathologie maligne, entraînant des déficits neurologiques.

Ép. : Des métastases cérébrales sont retrouvées dans 15 % de toutes les tumeurs solides, des signes de compression de la moelle épinière peuvent éventuellement survenir chez 5 % de tous les patients cancéreux.

Pg. :

Étiologie

Survenue au cours de différentes tumeurs solides et de néoplasies hématologiques → les plus fréquentes : cancer du poumon, cancer du sein, cancer de la prostate, mélanome, lymphome, myélome multiple.

Mécanismes des lésions de la moelle épinière provoquées par une tumeur

En général, compression externe de la moelle épinière ou de la queue de cheval :

- Invasion tumorale dans l'espace épidural à partir du corps vertébral → compression de la moelle épinière (fréquente dans le cancer du poumon et le cancer du sein).
- Invasion tumorale à travers le foramen intervertébral.
- Métastase directe dans le canal rachidien (rare).
- Lésion vasculaire causée par une tumeur → défaut de perfusion, lésion de la moelle osseuse par infarcissement.
- Syndromes paranéoplasiques (▶ Chap. 8.13).

AnaPath. : Localisation de la compression médullaire :

- Cervicale : 10 %.
- Thoracique : 70 %.
- Lombosacrée : 20 %.
- Multifocale : 25 %.

Sy. : Processus souvent étalé dans le temps, cependant, des déficits neurologiques peuvent se développer en moins de quelques heures (en particulier avec les néoplasies de prolifération rapide comme le cancer du poumon, cancer du rein, mélanome ou lymphome).

- *Symptômes les plus fréquents :* douleurs (> 90 % des patients) telles que « dorsalgie », « syndrome lombaire », etc.
- *Déficits radiculaires :* déficits sensoriels et moteurs relatifs à un dermatome ; douleur en barre ; dans certains cas, déficit unilatéral.
- *Myélopathie segmentaire :* déficits moteurs/parésie, déficits sensoriels segmentaires.
- *Myélopathie généralisée :* troubles moteurs bilatéraux/parésies, déficits sensoriels ; compression autour de la queue de cheval : « anesthésie en selle », paralysie de la vessie/du côlon, tonicité du sphincter anal ↓, réflexes tendineux ↑, signe de Babinski positif.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents (tumeurs, facteurs de risque).
- Examen clinique comprenant le statut neurologique.

Imagerie

- Radiographie sans préparation, IRM du rachis.
- TDM ou scintigraphie osseuse si diagnostic incertain.

Histologie

- Ponction lombaire (rachicenthèse) si une atteinte méningée est suspectée.
- Ponction-biopsie (si la chirurgie est contre-indiquée).

Dd. :

- Tumeurs bénignes : méningiome.
- Lésions épidurales envahissantes : hématome, abcès.
- Spondylolysthésis, fracture ostéoporotique du corps vertébral.
- Syndrome de Guillain-Barré, atteintes des plexus (congénitale/acquise).
- Infection (par ex., tuberculose).

Th. : ***Traitement d'urgence***

1. Stéroïdes, par ex., dexaméthasone, d'abord 10 mg i.v., ensuite 4–8 mg toutes les 6 h.
2. Les options neurochirurgicales doivent être envisagées à un stade précoce. Chirurgie dans les 6 h, 24 h maximum. Si les symptômes persistent plus de 24 h, risque de dommages irréversibles.

Mesures additionnelles

- Histologie.
- Traitement de la maladie sous-jacente, en considérant la dynamique de la progression et la sévérité des déficits neurologiques :
  - Neurochirurgie : laminectomie ou résection des corps vertébraux.
  - Radiothérapie : irradiation primaire ou radiothérapie adjuvante après décompression chirurgicale, en particulier en cas de tumeurs radiosensibles (cancer du sein, lymphomes, plasmocytome) ; dose cible : 30–40 Gy pendant 2–4 semaines.
  - Radiochimiothérapie combinée.
  - Chimiothérapie seule uniquement avec déficits mineurs, progression lente ou tumeur chimiosensible.

Objectifs du traitement

- Amélioration ou normalisation des déficits neurologiques.
- Préservation de la mobilité et de la stabilité de la colonne vertébrale.
- Analgésie.

Prg. : ***Facteurs pronostiques***

- Temps écoulé entre le diagnostic et le début du traitement.
- L'étendue du déficit neurologique avant le début du traitement.
- La nature de la tumeur primaire.

Réf. :

1. Bagley CA, Gokaslan ZL. Cauda equina syndrome caused by primary and metastatic neoplasms. Neurosurg Focus 2004;16:e3
2. Byrne T. Spinal cord compression from epidural metastases. N Engl J Med 1992;327:614–7
3. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence based guideline. J Clin Oncol 1998;16:1613–24
4. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. J Clin Oncol 2005;23:3358–65
4. Quinn JA, DeAngelis LM. Neurologic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol 2000;27:311–21

Web. :

1.	http://www.caudaequina.org/	Cauda Equina Portal
2.	http://www.emedicine.com/EMERG/topic85.htm	E-medicine
3.	http://www.merck.com/mmhe/sec06/ch093/ch093c.htm	Merck Manual

9.4 Tamponnade cardiaque maligne

H. Henß

Déf. : Épanchement péricardique sévère, avec retentissement hémodynamique causé par invasion tumorale du péricarde ou du myocarde. Urgence médicale.

Ép. : Invasion du péricarde ou du myocarde, retrouvée dans près de 15 % des patients atteints de tumeurs solides.

Pg. : Invasion directe ou métastase lymphatique/hématogène du péricarde ou du myocarde chez les patients atteints de tumeurs solides et de néoplasies hématologiques

Pp. : ***Tamponnade cardiaque***
Métastase du péricarde/myocarde.
→ Épanchement péricardique, arythmie.
→ Tamponnade cardiaque (volume critique de l'épanchement en cas de début rapide : 300–400 ml).
→ Dysfonctionnement diastolique (charge ventriculaire).
→ Insuffisance cardiaque, choc cardiogénique.

Sy. : Plus de 65 % des métastases péricardiques et myocardiques sont cliniquement asymptomatiques. Les symptômes se développent avec une sévérité croissante et sont dus aux conséquences hémodynamiques de l'épanchement péricardique malin :
- Dyspnée, toux, asthénie, diminution de la performance.
- Douleur rétrosternale.
- Arythmie, tachycardie.
- Signes d'insuffisance cardiaques (distension de la veine jugulaire, hépato-splénomégalie, cyanose).
- Syncope.

Dg. : ***Antécédents, examen clinique***
Examen clinique : augmentation de la pression de la veine jugulaire (augmente à l'inspiration = signe de Kussmaul) du pouls paradoxal (diminution de la tension artérielle en fin d'inspiration par > 10 mmHg), bruits du cœur sont étouffés, râles pulmonaires, hépatosplénomégalie, ascites, œdème.

Imagerie
- Radiographie thoracique : élargissement de la silhouette cardiaque.
- les modifications de l'ECG sont généralement non spécifiques, parfois par alternance électrique et/ou un bas voltage précordial ; en présence d'une péricardite associée : tachycardie sinusale, surélévation de ST, modifications de l'onde T.
- Échocardiographie (l'outil diagnostique le plus important).
- Dans des cas sélectionnés : cathétérisme du cœur droit, angiocardiographie.

Cytologie
Péricardiocentèse diagnostique avec analyse de l'épanchement :
- Protides totaux, LDH, glucose, triglycérides, cholestérol.
- Numération cellulaire, cytologie, immunophénotype.
- Diagnostic microbiologique : cultures (incluant la tuberculose), coloration de Gram, coloration de Ziehl-Neelsen.

Dd. : *En cas de pathologie maligne sous-jacente :*
- Syndrome de la veine cave supérieure (SVCS, ▶ Chap. 9.2).
- Péricardite radique (à la suite d'une radiothérapie).

Th. : Le traitement de la tamponnade cardiaque/l'épanchement péricardique malin dépend des symptômes, l'état général du patient et du pronostic :

- Épanchement asymptomatique sans retentissement hémodynamique : traitement non indiqué.
- Maladie en phase terminale : évaluation individuelle dans chaque cas.

Une péricardiocentèse d'urgence peut être indiquée en cas de :

- Dyspnée, cyanose, choc, troubles de la conscience.
- Baisse de la tension artérielle par > 20 mmHg.
- Augmentation de la pression veineuse périphérique à > 13mmHg.

Traitement d'urgence

1. Alitement avec la partie supérieure du corps en position surélevée.
2. Si nécessaire, analgésie (paracétamol, diclofénac), sédation légère.
3. Oxygène (lunettes ou masque nasal), 2–12 l/min.
4. Anticoagulation, héparine 10 000–15 000 UI/jour.
   ATTENTION : arrêter avant une péricardiocentèse ou toute autre mesure invasive.
5. Péricardiocentèse en urgence.
   ATTENTION : la péricardiocentèse doit uniquement être pratiquée par un cardiologue expérimenté et/ou dans une unité de soins intensifs, guidée par ultrason ou échocardiographie. L'aiguille est enfoncée (tout en aspirant) au-dessous de l'appendice xiphoïde vers l'épanchement péricardique.

Mesures additionnelles

- *Aspiration* des épanchements avec retentissement hémodynamique : péricardiocentèse et drainage péricardique ; si nécessaire, péricardiocentèse sous-xiphoïdienne en urgence ou péricardiotomie en urgence.
- Traitement local d'un épanchement péricardique malin confirmé : instillation de cytostatiques (par ex., méthotrexate 25 mg, cisplatine 20–200 mg ou bléomycine 30–60 mg). Fenestration péricardique, par ex., par péricardiotomie inférieure. Radiothérapie : dose totale de 25–35 Gy pendant 3–4 semaines, taux de réponses jusqu'à 60 %.
- *Traitement systémique* de la maladie sous-jacente : chimiothérapie, en particulier, chez les patients non traités avec pathologies malignes chimiosensibles (cancer du poumon à petites cellules, lymphome, leucémie).
- *Chirurgie :* Fenestration pleuropéricardique ; péricardectomie uniquement dans des cas sélectionnés (par ex., péricardite chronique radique).

Prg. : Le pronostic est déterminé par la maladie sous-jacente. Médiane de survie : 6–24 mois.

Réf. :

1. Keefe DL. Cardiovascular emergencies in the cancer patient. Semin Oncol 2000;27:244–55
2. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. Circulation 2006;113:1622–32
3. Martinoni A, Cipolla CM, Civelli M et al. Intrapericardial treatment of neoplastic pericardial effusions. Herz 2000;25:787–93
4. Retter AS. Pericardial disease in the oncology patient. Heart Dis 2002;4:387-91
5. Soler-Soler J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Management of pericardial effusion. Heart 2001;86:235–40
6. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. N Engl J Med 2003;349:684–90

Web. :

1.	http://www.emedicine.com/med/topic1786.htm	E-medicine
2.	http://www.emedicine.com/emerg/topic412.htm	E-medicine
3.	http://www.nkm.nih.gov/medlineplus/ency/articl/000194.htm	MedlinePlus

9.5 Hypercalcémie maligne

H. Henß

Déf. : Augmentation de la calcémie provoquée par une tumeur, généralement d'origine paranéoplasique, par mécanisme d'activation des ostéoclastes.
Types :
- Hypercalcémie humorale maligne (HHM) : hypercalcémie sans ostéolyse décelable, par ex. myélome multiple, cancer du pancréas, cancer du poumon.
- Hypercalcémie en cas de métastases ostéolytiques avancées (ostéolyse induite par tumeur, TIO) : ostéolyse décelable, par ex., cancer du sein.

Ép. : Incidence : 10–20 % de tous les patients atteints de cancer ; hypercalcémie sévère nécessitant un traitement dans 1–3 % des cas.

Pg. : *Pathologies tumorales généralement associées à une hypercalcémie :* cancer du sein, cancer du poumon, cancer du rein, myélome multiple, cancer de la thyroïde et cancer de la prostate.

Pp. : Sécrétion de facteurs activant les ostéoclastes par les cellules cancéreuses.
- Protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne (PTH-RP) : décelable chez 75–90 % des patients atteints d'hypercalcémie maligne (hypercalcémie humorale ainsi que métastase osseuse).
- Interleukine-1.
- Interleukine-6 (myélome multiple en particulier).
- Transforming growth factor alpha (TGF-α).

Conséquences
- Activation et prolifération des ostéoclastes → augmentation de la destruction osseuse, libération de calcium.
- Inhibition de l'activité des ostéoblastes → régénération osseuse limitée.
- Taux de filtration glomérulaire ↓, réabsorption tubulaire de calcium ↑.

Sy. : La majorité des patients ayant une hypercalcémie modérée sont asymptomatiques.
Symptômes d'hypercalcémie avancée (> 2,7 mmol/l) ou de crise hypercalcémique (> 3,5 mmol/l) :
- *Rein :* polyurie, polydipsie, déshydratation → anurie ultérieure, atteinte rénale aiguë, néphrocalcinose, néphrolithiase.
- *Tractus gastro-intestinal :* nausée, vomissements, perte de poids, anorexie, ulcères gastroduodénaux /pancréatite (rares).
- *Muscle :* faiblesse musculaire, constipation, iléus.
- *Cœur :* bradycardie, arythmies atriale et ventriculaire.
- *SNC :* fatigue, léthargie, troubles de la vision, psychose, somnolence, coma.

Dg. :
- Examens de laboratoire de routine y compris taux de Ca^{2+} (mesure de la calcémie corrigée), phosphate, K^+, Na^+, Cl^-, électrolytes, urée et créatinine sérique, bilirubine totale et directe, phosphatase alcaline, albuminémie.
- Dosage de la PTH sérique et, si applicable, de la PTH-RP.
- ECG : intervalle QT ↓, intervalle PQ ↓, onde T (élargie), bradycardie, arythmie.
- Imagerie : recherche d'une ostéolyse sur le squelette osseux axial (crâne, colonne vertébrale, pelvis, humérus, fémur, grills costaux) ; en cas de plasmocytome : radiographie sans préparation. L'examen peut être complété par un scanner en coupe osseuse ou une IRM.

Co. : Néphrolithiase, ulcères gastriques/duodénaux, pancréatite (rare).

Dd. : **Diagnostic différentiel de l'hypercalcémie**

Diagnostic	Fréquence (%)
• Hypercalcémie maligne	60
• Hyperparathyroïdisme primaire	20
• Hyperthyroïdisme	Rare
• Insuffisance surrénalienne	Rare
• D'origine médicamenteuse : vitamine D, vitamine A, tamoxifène, diurétiques thiazidiques, lithium, théophyllines.	10
• Sarcoïdose, tuberculose	< 5
• Immobilisation	< 5

Th. : ***Traitement d'urgence***

1. Hydratation : NaCl 0,9 %, minimum 2000–3000 ml/jour ; surveiller l'urée, les électrolytes, la créatinine sérique et la bilirubine ; si nécessaire : substitution en K^+/Mg^{2+} → amélioration de la fonction rénale/élimination de calcium ↑.
2. Furosémide (si la diurèse est insuffisante) → amélioration de la fonction rénale/élimination de calcium ↑.
3. Bisphosphonates, par ex., acide zolédronique (zoledronate®) ou Aredia i.v. (perfusion, 1 mg/min) → inhibition de l'activité des ostéoclastes (attention à adapter à la fonction rénale).
   ES : fièvre et/ou symptômes, hypocalcémie.
4. Corticoïdes, par ex., prednisolone 1 mg/kg i.v., en général, 40–100 mg, surtout en cas d'hémopathies, mais en cas de myélome multiple, privilégier la dexaméthasone (soludécadron) → libération de cytokines (IL-1, IL-6) ↓, absorption intestinale de calcium ↓.
5. En cas de diminution insuffisante du taux de calcium : calcitonine 4–6 x 100 UI/jour s.c. → inhibition des ostéoclastes, effet calciurique.
6. Dialyse en cas d'insuffisance rénale chronique : élimination du calcium par dialysat sans calcium.

Mesures additionnelles

- Histologie (si pathologie maligne incertaine).
- Traitement de la maladie sous-jacente.

Prg. : Survie sans traitement : < 4 semaines. Après correction du déséquilibre électrolytique et traitement antinéoplasique réussi, l'hypercalcémie *per se* ne constitue pas un facteur pronostique indépendant.

Réf. :

1. Bajorunas DR. Clinical manifestations of cancer-related hypercalcemia. Semin Oncol 1990;17:16–20
2. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol 2000;27:322–34
3. Perry CM, Figgitt DP. Zoledronic acid. Drugs 2004;64:1197–211
4. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352:373–9

Web. :

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/hypercalcemia/patient — NCI Cancer Topics
2. http://www.emedicine.com/emerg/topic 260.htm — E-medicine

9.6 Syndrome de lyse tumorale

H. Henß

Déf. : Syndrome survenant suite à la destruction/décomposition rapide de grandes quantités de tissu tumoral avec libération des composants intracellulaires, incluant K^+, phosphate et acide urique.

Ép. : Incidence de 10 % après traitement efficace des leucémies aiguës, des lymphomes non hodgkiniens de haut grade (en particulier le lymphome de Burkitt) et des syndromes myéloprolifératifs. Une prophylaxie efficace (voir ci-dessous) peut réduire le risque du syndrome de lyse tumorale à < 1 %.

Pg. : Traitement antinéoplasique efficace chez les patients avec une charge tumorale élevée et/ou atteints de tumeurs à développement rapide :
- leucémies, en particulier la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).
- lymphomes non hodgkiniens de haut grade (en particulier le lymphome de Burkitt).
- syndromes myéloprolifératifs (en particulier, leucémie myéloïde chronique).
- tumeurs solides (quelques rares cas, par ex., tumeurs des cellules germinales, cancer du poumon à petites cellules).

Facteurs de risque
- Insuffisance rénale, atteinte rénale, déshydratation.
- Volumineuses tumeurs rétropéritonéales ou médiastinales, LDH ↑.

PhysP. :
- Hyperuricémie → néphropathie urique aiguë.
- Hyperkaliémie → troubles cardiaques.
- Hyperphosphatémie → hyperphosphaturie.
- Formation/précipitation de phosphate de calcium dans les glomérules et les tubules → atteinte rénale additionnelle, hypocalcémie.

Sy. : Maladie aiguë survenant généralement 12–24 h après le début de la chimiothérapie.
- Symptômes généraux : nausée, vomissements, malaise.
- Hyperkaliémie : arythmie, arrêt cardiaque, paresthésie, parésies.
- Hyperphosphatémie : atteinte rénale due à la précipitation de phosphate de calcium.
- Hyperuricémie : néphropathie urique, insuffisance rénale, léthargie, nausée/vomissements.
- Hypocalcémie : crampes musculaires, tétanie, paresthésie, arythmie cardiaque, diarrhée.

Dg. : ***Antécédents, examen clinique***
- Antécédents, y compris chimiothérapie, pathologies malignes.
- Examen clinique comprenant fonction cardiovasculaire, fonction rénale, statut neurologique.

Examens de laboratoire
- Numération formule sanguine, paramètres des fonctions hépatique et rénale y compris K^+, Ca^{2+}, phosphatémie, urée et créatinine sérique, bilirubine totale et directe, uricémie, LDH.

ECG :
- Signes d'hyperkaliémie (allongement de l'intervalle PQ, amplitude P ↓, complexe QRS élargi, QT raccourci, onde T symétrique ample et pointue, éventuellement « onde sinusale ») et signes d'hypocalcémie (arythmie, troubles de la conduction, intervalle QT ↑).

Dd. :
- *Destruction tissulaire aiguë :* rhabdomyolyse, brûlures, traumatisme, crise hémolytique.
- *Hyperuricémie :* syndrome métabolique.
- *Déséquilibre électrolytique :* insuffisance rénale, hypoparathyroïdisme, pancréatite, sepsis, acidose métabolique, syndromes paranéoplasiques, diurétiques d'épargne potassique.

Th. : ***Traitement d'urgence***

1. Surveillance régulière de l'ECG ; monitorage de la fonction cardiaque si nécessaire.
2. Hydratation : NaCl 0,9 %, minimum 2000–3000 ml/jour.
3. Hyperkaliémie (> 5 mg/dl) :
   - Résine échangeuse de cations p.o. ou lavement toutes les 6 h.
   - Glucose plus insuline (1 U pour 2 g de glucose). *ATTENTION :* effet rebond à l'arrêt du traitement, K^+ n'est pas complètement éliminé mais reste à l'intérieur des cellules.
   - Si nécessaire, dialyse pour éliminer le potassium.
4. Hypocalcémie (< 2 mmol/l ou < 8 mg/dl) :
   - Gluconate de calcium 10 % i.v. 10–40 mg, répéter toutes les 12 h si nécessaire.
   - Dans les cas modérés : calcium 500–1000 mg p.o.
5. Hyperuricémie :
   - Rasburicase (urate-oxidase recombinante) 0,2 mg/kg/jour, pendant 5–7 jours. *ATTENTION : le dosage de l'acide urique pendant le traitement avec rasburicase doit être effectué sur du sérum refroidi ; au cas contraire, valeurs inexactes (basses).*
6. Dysfonctionnement rénal/oligurie aiguë :
   - Dopamine 100–200 mg/24 h (pompe à perfusion) ; son avantage n'est pas entièrement établi.
   - Dialyse (après élimination d'une obstruction des voies urinaire).

Mesures additionnelles

Surveillance rapprochée : ECG, pression veineuse centrale (PVC, objectif : > 5), examens de laboratoire de routine (urée + électrolytes, créatinine sérique, bilirubine totale et directe, acide urique).

Px. : *De la plus grande importance : détection des facteurs de risque et prophylaxie adaptée avant l'initiation du traitement chez les patients à haut risque :*

- Identification des patients à haut risque (leucémies aiguës, lymphome de Burkitt, lymphome non hodgkinien de haut grade, charge tumorale élevée).
- Réhydratation suffisante (objectif : 2,5 l d'urine par jour) tout en surveillant la PVC.
- Alcalinisation des urines (objectif : pH urinaire > 7) avec $NaHCO_3$ p.o. ou citrate p.o., bicarbonate par voie intraveineuse (si nécessaire).
- Inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol 300 mg/jour) → si non tolérés : benzbromarone (agent uricosurique).

ATTENTION : l'allopurinol empêche le métabolisme de la 6-mercaptopurine, de l'azathioprine, de la théophylline et du phenprocoumon → si administrée en même temps que l'allopurinol, la dose de 6-mercaptopurine doit être diminuée à 25 %.

Réf. :

1. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Hematol 2004;127:3–11
2. Del Toro G, Morris E, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: pathophysiology, definition and alternative treatment approaches. Clin Adv Hematol Oncol 2005;3:54–61
3. Nicolin G. Emergencies and their management. Eur J Cancer 2002;38:1365–77

Web. :

1.	http://www.emedicine.com/MED/topic2327.htm	E-medicine
2.	http:www.answers.com/topic/tumor-lysis-syndrome	Infoportal

9.7 Complications hémorragiques/érosion vasculaire maligne

H. Henß

Déf. : Complications hémorragiques associées aux tumeurs malignes.

Ép. : 10 % des patients atteints de tumeurs solides meurent de complications hémorragiques causées par invasion/érosion vasculaire ou lyse tumorale due à l'ischémie.

Pg. : Souvent combinaison de plusieurs facteurs pathogéniques :
- Thrombopénie, thrombopathie.
- Coagulopathie intravasculaire disséminée, hyperfibrinolyse, inhibiteurs de la coagulation.
- Diminution des facteurs de coagulation plasmatiques/dysfonctionnement hépatique.
- Hémorragie induite par un traitement (cystite hémorragique, mucite, traitement par L-asparaginase).
- Hémorragie induite par une chirurgie (biopsie, ponction, etc.).
- Hémorragie induite par une tumeur : saignement tumoral (tumeurs gastro-intestinales, cancer du poumon) ou érosion vasculaire maligne (tumeurs de la tête et du cou).

Sy. :
- Hémorragie (saignement aigu), par ex., hématémèse, hémoptysie, mélæna.
- Anémie (saignement chronique).
- Signes de choc (tachycardie, hypotension).

Th. : Le traitement est déterminé par la sévérité de l'hémorragie.

Traitement d'urgence

1. Alitement.
2. Réhydratation.
3. Oxygène (lunettes ou masque nasal), 3–12 l/min.
4. Détermination du groupe sanguin, commande de produits sanguins.

Mesures additionnelles
- Si applicable, transfusion de concentrés érythrocytaires ; patients atteints de thrombopénie : transfusion de plaquettes (▶ Chap. 6.3).
- Caractéristiques de l'hémorragie : locale/ponctuée/diffuse/généralisée.
- Mesures hémostatiques spécifiques : oblitération endoscopique ; si applicable : intervention chirurgicale (ligature vasculaire, ablation de la tumeur), embolisation transartérielle (angiographie et embolisation postérieure).

Types spécifiques d'hémorragie

Cystite hémorragique

Déf. : Inflammation hémorragique aiguë ou subaiguë de la muqueuse de la vessie, faisant suite en général à un traitement (cyclophosphamide, ifosfamide, radiothérapie)

Sy. : Hématurie, pollakiurie, douleur

Th. : ***Hémorragie légère***
Irrigation de la vessie ; l'arrêt est souvent spontané.

Hémorragie sévère
- Irrigation avec une sonde urinaire de gros calibre.
- Enlever les caillots de sang (si nécessaire, par cystoscopie).
- Traitement intravésiculaire, par ex. 1 % d'alun ou prostaglandine E2 et F2.

- Voire rarement cystectomie d'hémostase.
- En cas d'hémorragie circonscrite : possible oblitération cystoscopique de la source de saignement.

Px. : *Traitement prophylactique avec mesna (uromitexan) après un traitement par cyclophophasmide/ifosfamide. Une hémorragie sévère peut nécessiter un geste chirurgical (cystectomie d'hémostase).*

Hémoptysie sévère

Déf. : Expectoration d'une grande quantité de sang (rouge clair et spumeux = artériel, noirâtre = veineux), due en général à une érosion vasculaire par une tumeur maligne.

Th. : Bronchoscopie en urgence ; si possible : coagulation locale, blocage/tamponnement par un cathéter à ballonnet

Hématémèse sévère

Déf. : Vomissement d'une grande quantité de sang dû au saignement d'une tumeur maligne, une gastrite/mucite hémorragique, une érosion vasculaire.

Th. : Endoscopie, coagulation locale ; si nécessaire : chirurgie d'urgence

Mélæna (selles goudronneuses)/hématochézie (hémorragie périanale)

Déf. : Hémorragie survenant dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal (mélæna) ou la partie inférieure du tractus gastro-intestinal (sang rouge vif dans les selles)

Pg. :
- *Mélæna :* survient dans les cas d'hémorragie > 100–200 ml du tractus GI supérieur avec passage lent (> 8 h) dans l'intestin. Fermentation bactérienne du sang dans l'intestin.
- *Hématochézie :* généralement, hémorragie colorectale ; dans de rares cas : saignement massif dans la partie supérieure du tractus GI et passage rapide dans l'intestin.

Sy. :
- Mélæna : selles goudronneuses noires.
- Hématochézie : les symptômes dépendent de la sévérité et de la localisation du saignement → hémorragie rectale : selles recouvertes de sang ; saignement du côlon : diarrhée sanglante ou traces visibles de sang dans les selles.

Dg. :
- Si nécessaire, test de recherche de sang occulte dans les selles pour confirmer la présence de sang dans les selles.
- Recherche de la cause de l'hémorragie : œso-gastro-duodénoscopie, rectoscopie, coloscopie, possible scintigraphie aux radionucléides (hématies marquées au ^{99}Tc) ou artériographie sélective.
- Surveillance de la quantité de sang et des paramètres cardiovasculaires, de la fonction rénale, de l'hémostase.

Th. : Mesures hémostatiques spécifiques (endoscopiques ou chirurgicales).

Réf. :

1. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. Br J Haematol 2006;135:634–41
2. Imbesi JJ, Kurtz RC. A multidisciplinary approach to gastrointestinal bleeding in cancer patients. J Support Oncol 2005;3:102–10
3. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. N Engl J Med 2007;356:2301–11
4. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. Oncologist 2004;9:561–70
5. Reimann T, Butts CA. Upper gastrointestinal bleeding as a metastatic manifestation of breast cancer: a case report and review of the literature. Can J Gastroenterol 2001;15:67–71

Web. :

1. http://www.cancernetwork.com/textbook/morev42.htm#Cardiovascular%20Emergencies
2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=cmed6.section.43920

9.8 Réactions transfusionnelles

H. Bertz

Déf. : Complications survenant après la transfusion de produits sanguins cellulaires (concentrés de globules rouges et de plaquettes), de plasma frais congelé (PFC), de facteurs de coagulation, d'immunoglobulines polyvalentes ou d'albumine humaine. Les réactions transfusionnelles sont classées selon la pathogenèse, le type de produit sanguin, le moment de survenue et le tableau clinique.

Réactions transfusionnelles graves

Ép. : Incidence : environ 1–10 % de toutes les transfusions.

Pg. :

Réaction transfusionnelle hémolytique aiguë (RTHA)

- La forme la plus dangereuse des réactions transfusionnelles aiguës, incidence de 1/6000 à 1/25 000 transfusions, 0,75 mort pour 100 000 transfusions.
- Incompatibilité ABO majeure → hémolyse intravasculaire aiguë sévère avec activation du complément et libération de cytokines.
- Dans de rares cas, allo- ou auto-anticorps anti-érythrocytaires irréguliers préexistant chez le receveur (système Kell, système Kidd, système Duffy, etc.).

Réaction transfusionnelle fébrile non hémolytique (RTFNH)

- La plus fréquente des réactions transfusionnelles, 5 % de toutes les transfusions.
- La température post-transfusionnelle augmente de ≥ 1 °C sans signes d'hémolyse ou autres réactions transfusionnelles.
- *Pathogenèse :* anticorps anti-plaquettes ou anti-leucocytes, libération de médiateurs actifs par des leucocytes viables contenus dans le produit sanguin (par ex., cytokines), contamination bactérienne (très rare).

Réaction urticarienne

- Réaction allergique, locale ou généralisée, aux protéines plasmatiques.
- En cas de *réaction urticarienne locale* : la transfusion peut être poursuivie après un traitement antihistaminique (pour tous les autres cas de réactions transfusionnelles : arrêter la transfusion, retourner le produit sanguin à la banque de sang, voir ci-dessous).

Réaction anaphylactique aux produits contenant du plasma (concentrés de plaquette, PFC)

- Patients avec déficit congénital en IgA (incidence de 1/700) et présence d'anticorps anti-IgA. Dans la majorité des cas, la pathogenèse n'est pas claire.

Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle (TRALI)

- Les anticorps anti-granulocytes ou anti-monocytes (HLA de classe I ou II) dans le plasma du donneur réagissent avec les antigènes leucocytaires chez le receveur (dans de rares cas, configuration immunologique inversée) → agglutination et activation de granulocytes et de monocytes, en particulier dans les poumons.
- Réaction semblable au SDRA, rare et potentiellement fulminante, survenant 1–6 h après transfusion ; mortelle dans environ 15 % des cas.

Effets secondaires non immunologiques (en particulier avec les transfusions massives)

- Intoxication au citrate (concentrés de plaquettes, PFC) et alcalose.
- Hypothermie, hypovolémie.
- Hyperkaliémie (nouveau-nés, patients anuriques), hypocalcémie.
- Embolie (rare), contamination bactérienne (rare).

Sy. : *Déclenchement rapide après début de la transfusion :*

- Frissons, fièvre, transpiration, nausée, vomissements.
- Réactions cutanées, urticaire, bouffées de chaleur, prurit (en particulier en cas de réactions transfusionnelles allergiques).
- Agitation, chute de la tension artérielle, tachycardie, dyspnée, tachypnée.
- Céphalée, dorsalgie.
- Réactions transfusionnelles hémolytiques : urine rouge-brun (hémoglobinurie), plus tard : jaunisse.
- ATTENTION : chez les patients sous anesthésie, les symptômes peuvent être masqués.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents comprenant les détails de la transfusion, les facteurs de risque.
- Examen clinique comprenant tension artérielle, pouls, fréquence respiratoire, auscultation cardiopulmonaire ; surveillance étroite.

Examens de laboratoire

- Numération formule sanguine, paramètres de l'hémolyse (haptoglobine, bilirubine, LDH, hémoglobine libre plasmatique) → de préférence comparés à un échantillon prétransfusionnel.
- Échantillon d'urine (hémoglobinurie).
- Hémoculture (élimination d'une contamination bactérienne).

Déclaration à la banque du sang (effets indésirables des médicaments)

- Conserver une poche de sang (pour des raisons médico-légales).
- Retour de la poche de sang et d'un échantillon sanguin récent du patient à la banque de sang.
- → Réexaminer la compatibilité sérologique (avant/après réaction), compatibilité ABO entre le produit sanguin et le sang du patient, test direct à l'antiglobuline, dépistage d'anticorps irréguliers, examen bactériologique du produit sanguin.

Co. :

- RHTA : choc, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), insuffisance rénale aiguë.
- RTFNH, urticaire : généralement autolimitée, sans complications sévères.
- TRALI : insuffisance respiratoire aiguë, insuffisance cardiopulmonaire. Indication urgente de soins médicaux intensifs.
- *Anaphylaxie* : choc.

Th. :

Traitement d'urgence

1. **Arrêter la transfusion immédiatement** (mesure la plus importante).
2. Conserver la voie veineuse ou insérer un nouvel accès.
3. Mesures diagnostiques (voir ci-dessus), surveillance étroite (tension artérielle, pouls, fréquence respiratoire, débit urinaire, examen clinique).
4. Traitement de soutien (dépendant de la sévérité/cause de la réaction) : oxygène, tension artérielle, stabilisation, maintien de la diurèse par des liquides et/ou des diurétiques osmotiques ; TRALI : un soutien ventilatoire précoce peut être nécessaire.
5. Prednisolone 100 mg i.v., autrement : dexaméthasone 8 mg i.v.
6. Réactions allergiques : antihistaminiques.

Mesures additionnelles

- Substitution volumique, alcalinisation, surveillance du débit urinaire afin de prévenir une défaillance rénale aiguë ; en cas de défaillance rénale aiguë imminente : hémodialyse ; ATTENTION : hyperkaliémie due à la libération de potassium par les hématies.
- Traitement anti-allergique continu : stéroïdes, antihistaminiques.
- Surveillance étroite des paramètres de coagulation, exclusion de la CIVD (▶ Chap. 6.5.5).

ATTENTION : ne pas sous-estimer les réactions transfusionnelles aiguës. Les patients peuvent nécessiter des soins intensifs à un stade précoce

Réactions transfusionnelles subaiguës

Pg. :

Purpura post-transfusionnel (concentrés de globules rouges et de plaquettes)

- Développement d'allo-anticorps anti-plaquettes → thrombopénie sévère environ 5–9 jours après une transfusion impliquant les propres plaquettes du patient (« spectateur innocent »), survenant généralement chez les femmes entre 50 et 70 ans.
- *Traitement* : IgG intraveineuses (éviter la transfusion de plaquette).

Réaction transfusionnelle hémolytique aiguë (RTHA)

- Immunisation primaire ou renforcement des allo-anticorps → hémolyse retardée, généralement peu de symptômes cliniques.
- *Diagnostic* : réexamen immuno-hématologique, paramètres hémolytiques.

Réaction du greffon contre hôte associée à une transfusion (GvHt)

Prolifération des lymphocytes T du donneur survenant chez le receveur ; survient chez les patients immunodéprimés et au cours de transfusion du sang de donneur apparenté (« compatibilité HLA unilatérale »).

- Prise de greffe des cellules transfusées.
- Par la suite : réaction de greffon contre hôte associée à une transfusion (GvHt).
- Après une période de latence de 20–60 jours, manifestations cutanées (dermatite), symptômes intestinaux (gastro-entérite), hépatite ; souvent l'association avec la transfusion n'est pas faite à cause de la période de latence ; taux de mortalité allant jusqu'à 90 %.
- *Diagnostic* : détection des lymphocytes du donneur, identification génétique, biopsies de la peau.
- *Prophylaxie* : irradiation des produits sanguins (indications : ▶ Chap. 4.9.1).

Hémosidérose

Pg. :

Dépôt de fer dans l'organisme dû à une surcharge en fer multipliée par un facteur > 5 (taux de fer normal : homme : 3,5 g, femme : 2,2 g).
En règle générale : chez les patients transfusés chroniques, risque d'hémosidérose après ≥ 100 transfusions de concentrés de globules rouges.

Sy. :

Symptômes dépendant des organes atteints :

- Dysfonctionnement hépatique, diabète sucré, perturbations endocriniennes.
- Pigmentation de la peau virant au noir (« diabète bronzé »).
- Cardiomyopathie, arythmie.

Dg. :

Antécédents, examen clinique

- Antécédents.
- Examen clinique incluant pigmentation cutanée, statut cardio-pulmonaire.

Examens de laboratoire

- Sidérémie ↑, ferritine ↑, saturation de la transferrine ↑.

Histologie

- Détection de fer dans la moelle osseuse (biopsie /frottis de moelle osseuse) ou dans le foie (biopsie du foie guidée par ultrason).

Dd. :

Surcharge en fer primaire : hémochromatose

Th. :

- Chélateurs, par ex., déféroxamine : 2000 U/jour s.c. ; traitement à long terme par pompe à perfusion ou bolus hebdomadaire s.c.
- Traitement oral par déférasirox : 20–30 mg/kg poids corporel par jour ou défériprone, 25mg/kg poids corporel, 3×/jour.

Complications infectieuses

Pg. :

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Risque avec les produits cellulaires : < 1/1 000 000 → davantage minimisé grâce à l'introduction du dépistage génomique du VIH chez le donneur par amplification de l'acide nucléique ; risque significativement plus faible avec les produits acellulaires (PFC, immunoglobulines et produits à facteur de coagulation) sécurisés par quarantaine ou viro-inactivation

Virus de l'hépatite B (VHB)

Risque avec les produits cellulaires : 1/50 000 à 1/200 000 ; risque significativement plus faible avec les produits acellulaires (sécurisés par quarantaine ou viro-inactivation)

Virus de l'hépatite C (VHC)

Risque avec les produits cellulaires : < 1/500 000 ; minimisation de risque grâce au test obligatoire d'amplification de l'acide nucléique (VHC-TAN) des produits sanguins cellulaires ; risque significativement plus faible avec les produits acellulaires (sécurisés par quarantaine ou viro-inactivation)

Cytomégalovirus (CMV)

- Les produits sanguins cellulaires déleucocytés sont à faible risque tout comme les produits sanguins anti-CMV-négatifs (selon les recommandations). Cependant, les patients à haut risque (par ex. receveur CMV négatif de greffe de cellules souches allogéniques, transfusion intra-utérine) doivent absolument recevoir des produits sanguins CMV négatifs.
- La réactivation CMV/co-infection CMV chez les receveurs immunodéprimés CMV positifs par administration de produits sanguins est peu probable (déplétion leucocytaire générale).

Autres virus concernés par une transfusion

- Parvovirus B19 (PV-B19) : les transfusions de donneurs PV-B19-IgG-positifs sont recommandées chez les patients nécessitant des transfusions régulières.
- HTLV I/II : l'identification des risques et la réalisation de tests séquentiels pour HTLV I/II chez les donneurs sont recommandées.
- EBV (virus d'Epstein-Barr), HHV-6, VHA (virus de l'hépatite A).
- VHG (virus de l'hépatite G) : son rôle dans la transfusion sanguine est encore incertain.
- TTV (virus transmissible par transfusion) : isolé en 1998, importance encore incertaine.

Autres agents infectieux concernés par une transfusion

- *Bactéries* : la contamination bactérienne est rare compte tenu de la préparation stérile et l'utilisation de matériel à usage unique.
- *Maladies parasitaires* : paludisme, babésiose, maladie de Chagas, etc. ; peuvent être évitées par abstention temporaire de don de sang après un voyage vers les régions touchées.
- *Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)/nouvelle variante de la MCJ (vMCJ)* : jusqu'à présent, aucune donnée scientifique sur la transmission par les produits sanguins, cependant, cette possibilité ne peut être définitivement éliminée. Les personnes présentant des facteurs de risque de développement de MCJ du fait de leurs antécédents (par ex., traitement par hormones hypophysaires extractives d'origine humaine, un séjour > 6 mois entre 1980 et 1996 en Grande-Bretagne) sont exclues des dons.

Réf. :

1. Davenport DD. Pathophysiology of hemolytic transfusion reactions. Semin Hematol 2005;42:165–9
2. Dzik WH. New technology for transfusion safety. Br J Haematol 2006;136:181–90
3. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections 2003. Curr Opin Hematol 2003;10:412–8
4. Popovsky MA (ed). Transfusion Reactions, 2nd edn. AABB Press, Bethesda, USA, 2001
5. Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. Br J Haematol 2002;1 17:257–87
6. Sillmann CC, Ambrusi DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. Blood 2005;105:2266–73

Web. :

1.	http://www.emedicine.com/emerg/topic063.htm	E-medicine
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001303.htm	Medline Plus
3.	http://www.psbc.org/medical/transfusion/bcrm/section_c/default.ht	Puget Sound Blood Ctr
4.	http://www3.mdanderson.org/~citm/	MD Anderson, Transfusion Reactions

9.9 Extravasation de médicaments cytostatiques

B. Lubrich, H. Henß

Déf. : Extravasation/administration paravasculaire de médicaments cytostatiques.

Ép. : Extravasation retrouvée dans 0,1–0,5 % de tous les cas d'administration intraveineuse de médicaments cytostatiques.

Pp. : **Classification des médicaments cytostatiques selon leur toxicité locale**

Composés fortement vésicants	
Amsacrine	Mitomycine
Cisplatine (> 0,4 mg/ml)	Mitoxantrone
Dactinomycine	Paclitaxel
Daunorubicine	Vinblastine
Docétaxel	Vincristine
Doxorubicine	Vindésine
Épirubicine	Vinorelbine
Idarubicine	
Composés de toxicité modérée	
Bendamustine	Estramustine
Carmustine	Étoposide
Cisplatine	Fotémustine
Dacarbazine	Melphalan
Daunorubicine liposomale	Oxaliplatine
Épirubicine liposomale	Tréosulfan
Composés de toxicité locale faible	
Alemtuzumab	Irinotécan
Asparaginase	Méthotrexate
Carboplatine	Nimustine
Cladribine	Pégaspargase
Cyclophosphamide	Pentostatine
Cytarabine	Raltitrexed
Phosphate d'étoposide	Rituximab
Fludarabine	Thiotépa
Fluoro-uracile	Topotécan
Gemcitabine	Trastuzumab
Ifosfamide	

Sy. :

Réaction aiguë

- Œdème, érythème, douleur, hyperthermie.
- Possibles réactions systémiques : réaction vasovagale, nausée, vomissements.

Symptômes retardés

- Composés à toxicité locale sévère : nécrose/ulcération tissulaire à partir de j7.
- Surinfection des lésions cutanées.

Dd. : Réactions allergiques locales (→ un traitement par corticoïdes topiques est recommandé)

Th. : ***Traitement d'urgence***

Vérifier le pouls, les symptômes locaux et les signes vitaux toutes les 30 min
Traitement immédiat — même si asymptomatique

1. *Mesures de base :*
   - Arrêter la perfusion immédiatement, conserver la voie veineuse, remplacer le set de perfusion.
   - Placer une seringue de 5 ml sur l'accès i.v. et aspirer le liquide extravasé si possible, ensuite retirer l'aiguille.
   - En cas de phlyctène ou d'extravasation étendue : aspiration transcutanée.
2. *Mesures propres à la substance :*
   - Anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine), anthracènediones (mitoxantrone), composés de platine (cisplatine, carboplatine) et mitomycine C : DMS0 99 % toutes les 3–4 heures pendant au moins 3 jours (jusqu'à 14 jours) → appliquer avec un tampon sur toute la zone d'extravasation et laisser sécher.
   - Anthracyclines : hydrochlorure de dexrazoxane 1000 mg/m^2/j i.v., 24 h et 48 h après extravasation, 500 mg/m^2 à 72 h.
3. *Autres mesures :*
   - Dans les premières 24–48 h : jambes surélevées.
   - *Refroidir* par application locale de pansements froids en cas de nécessité (pour soulager la douleur).
   - *Exception :* étoposide, téniposide, vinblastine, vincristine et vindésine : chaleur sèche modérée (utiliser une couverture pour garder le site d'extravasation chaud).
   - Éviter exposition à la lumière (dacarbazine).
4. *Mesures chirurgicales :*
   - Nécrose/ulcération progressive : débridement chirurgical/élimination des tissus nécrosés/chirurgie plastique (lambeau).
5. *Documentation :*
   - Tous les cas d'extravasation de même que leur gestion et leur traitement doivent être consignés avec précision.
6. *Observation du patient pendant au moins 6 semaines :*
   - Une nécrose peut survenir des semaines ou des mois après l'incident.

Mesures additionnelles (optionnelles)

Un certain nombre de traitements ont été rapportés comme étant efficaces dans le traitement de l'extravasation de divers médicaments cytostatiques. Ces rapports sont généralement basés sur des études de cas individuels ou des études avec de petits groupes de patients rendant impossible une évaluation globale. Les traitements énumérés ci-dessous manquent de preuve de leur efficacité et peuvent même causer une toxicité supplémentaire :

- Application locale de corticoïdes, topique ou sous-cutanée (très controversée, possible augmentation de la toxicité cutanée).
- Infiltration locale de hyaluronidase.
- Infiltration locale de $NaHCO_3$ 8,4 %, de thiosulphate de sodium ou d'héparine (en particulier avec les vinca-alcaloïdes.
- Dilution locale par une infiltration sous-cutanée de NaCl 0,9 % ou de glucosé 5 %.

Su. : Surveillance étroite pendant 6 mois

Px. : *Prévention de l'extravasation de médicaments cytostatiques par une bonne technique d'administration :*

- Pour la voie périphérique : utiliser uniquement les veines sur le dos de l'avant-bras, s'assurer d'un bon écoulement.
- Utiliser uniquement des cathéters intraveineux.
- Chez les patients avec antécédents de mastectomie, utiliser le bras controlatéral pour la perfusion (à cause d'un mauvais drainage lymphatique et de la congestion veineuse après dissection axillaire).

- S'assurer du bon positionnement de la voie intraveineuse (érythème, œdème, induration, douleur locale) ; en cas de doute, repositionner la voie i.v.
- Bonne immobilisation du membre, préserver la vision du site d'injection.
- Si la mise en place de la voie veineuse a été infructueuse à la première tentative, éviter de ponctionner la même veine en plus distal par rapport au site d'accès d'origine.
- Les médicaments cytostatiques doivent uniquement être ajoutés à une perfusion en écoulement libre (NaCl 0,9 % ou glucosé 5 %) ; penser à d'éventuelles incompatibilités (▶ Chap. 3.2.6).
- Toujours administrer/privilégier les médicaments cytostatiques ayant une toxicité locale sévère par perfusion via cathéter veineux central.
- En cas d'administration de médicaments cytostatiques ayant une toxicité locale sévère par voie périphérique, celle-ci doit être effectuée uniquement en bolus par un médecin/infirmier expérimenté.

Réf. :

1. Davies AG, Russell WC, Thompson JP. Extravasation and tissue necrosis due to central line infusions. Anaesthesia 2003;58:820–1
2. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. Ann Oncol 2004;15:858–62
3. Goolsby TV, Lombardo FA. Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and treatment. Semin Oncol 2006;33:139–42
4. Kurul SP, Saip P, Aydin T. Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury. Lancet Oncol 2002;3:684–92
5. Napoli P, Corradino B, Badalamenti G et al. Surgical treatment of extravasation injuries. J Surg Oncol 2005;91:264–8
6. Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. Ann Oncol 2003;14(suppl 3): iii26–30
7. Schulmeister L. Managing vesicant extravasations. Oncologist 2008;13:284–8

Web. :

1. http://www.extravasation.org.uk/home.htm Natl Extravasation Info

10.1 Thoracentèse

R. Engelhardt

Déf. : Insertion d'une aiguille dans la cavité pleurale afin d'évacuer le liquide pleural.

Ind. :
- *Thoracentèse diagnostique :* épanchement pleural d'origine inconnue.
- *Thoracentèse thérapeutique :* épanchement pleural symptomatique (dyspnée, douleur, toux irritante), afin de soulager le patient avant d'initier le traitement d'une maladie sous-jacente.

Ci. : *Contre-indications relatives :* diathèse hémorragique, anticoagulation.

Méth. : **Trousse de thoracentèse**

Item	Type	Quantité
Désinfectant cutané		1
Tampons	Stérile	Lots de 3
Compresses	Stérile, 7,5 × 7,5 cm	Lots de 3
Champs (champs troués)	Stérile	1
Gants	Stérile, taille selon le besoin	2 paires
Alaises		1
Anesthésique local	Fioles de 1 %	2
Canules	22G, 0,7 mm	2
	20G, 0,9 mm × 40 mm	2
	20G, 0,9 mm × 70 mm	2
Cathéter intraveineux	18G, 1,3 mm	2
	16G, 1,7 mm	2
Seringues à usage unique	2 ml, 5 ml, 50 ml	2 de chaque
Crans d'arrêts à trois voies	Stérile	2
Tuyau de raccordement	Stérile, système Luer-Lok	2
Récipient de collecte	1000 ml	1
Tubes à échantillon	Stérile	5
Matériel de pansement		2

Technique

Préparation
- *Position du patient :* patient confortablement assis, par ex. sur le bord du lit
- *Ponction dans des conditions stériles :* désinfection de la peau, champs stérile

Site de ponction
- Postérieur (par ex., voie axillaire postérieure), bord supérieur d'une côte. ***ATTENTION :*** *faisceau neurovasculaire sous-costal au bord inférieur de chaque côte.* Localisation de l'épanchement par échographie, autrement : espace intercostal en dessous du niveau supérieur du liquide.
- ***ATTENTION :*** *le site de ponction ne doit pas être en dessous des 6e ou 7e espaces intercostaux (danger de perforation du foie ou de la rate).*

Anesthésie locale de la peau et de la plèvre pariétale
- Aiguille 22G ou 20G. L'aiguille à thoracentèse est introduite perpendiculairement par rapport à la paroi du thorax sur le bord supérieur de la côte, si l'aiguille heurte l'os, déplacer la peau et l'aiguille légèrement vers le haut.

R. Mertelsmann et al., *Précis d'hématologie et d'oncologie*
© Springer-Verlag France, Paris 2011

- Infiltration d'anesthésique local du tissu sous-cutané et du bord supérieur de la côte.
- Aspirer continuellement. Infiltrer les tissus plus profonds jusqu'à la plèvre pariétale.
- Si le liquide pariétal est aspiré, retirer l'aiguille (*ATTENTION :* danger de pneumothorax).

Ponction de la cavité pleurale

- Même technique que pour l'anesthésie locale, mais en utilisant une aiguille à thoracentèse particulière ou une grande canule intraveineuse (canule 16G à 18G en plastique avec un trocart métallique)
- Si aspiration du liquide pleural : retirer le trocart, avancer la canule quelques millimètres de plus

Aspiration du liquide pleural

- Thoracentèse diagnostique : 50–100 ml.
- Thoracentèse thérapeutique : près de 1000 ml ; surveiller la fonction cardiovasculaire.
- La survenue d'une toux/douleur est due au contact de la plèvre viscérale et pariétale → le drainage est terminé, retirer l'aiguille pendant que le patient exécute une manœuvre de Valsalva (augmentation de la pression intrathoracique).
- *ATTENTION :* l'aspiration de grandes quantités de liquide pleural peut provoquer un œdème pulmonaire par décompression.

Après la thoracentèse

- Radiographie de contrôle après 30–60 minutes.

Traitement des échantillons

Chimie clinique

- 5 ml, en tube pour analyse du sérum (protides totaux, LDH, glucose, amylase, cholestérol, triglycérides, marqueurs de tumeurs).
- 5 ml, en tube pour analyse des gaz du sang (pH).
- 5 ml, en tube EDTA (numération formule leucocytaire, hématocrite).

Pathologie

- 25–50 ml, héparinisé (cytologie de l'épanchement).
- Immunophénotypage des cellules (si applicable).

Microbiologie

- 10 ml, tube stérile ou tube d'hémoculture (cultures aérobies et anaérobies).
- 5 ml, stérile (tuberculose et champignons).

Co. :

- Pneumothorax (5–10 % → radiographie thoracique obligatoire après la thoracentèse).
- Œdème pulmonaire causé par une décompression (après aspiration > 1000–1500 ml).
- Hémothorax, atteinte du tissu mou, infection.
- Réaction vasovagale.
- Formation de compartiments d'épanchement après des thoracentèses répétées.

Réf. :

1. Antunes G, Neville E. Management of malignant pleural effusions. Thorax 2000;55:981–3
2. Bass J, White DA. Thoracocentesis in patients with hematologic malignancy: yield and safely. Chest 2005;127:2101–5
3. Erasmus JJ, Goodman PC, Patz EF. Management of malignant pleural effusions and pneumothorax. Radiol Clin North Am 2000;38:375–83
4. Ferrer J, Roldan J. Clinical management of the patient with pleural effusion. Eur J Radiol 2000;34:76–86
5. Tassi GF, Cardillo G, Marchetti GP et al. Diagnostic and therapeutic management of malignant pleural effusion. Ann Oncol 2006;17(suppl 2):ii 11–12

Web. :

1.	http://www.merck.com/pubs/mmanual/section6/chapter65/65c.htm	Thoracentesis, Merck Manual
2.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003420.htm	MedlinePlus
3.	http://www.webmd.com/hw/lab_tests/hw233202.asp	WebMD
4.	http://note3.blogspot.com/2004/02/thoracentesis-procedure-guide.html	Clinical Notes
5.	http://www.emedicine.com/med/topic1843.htm	E-medicine

10.2 Pleurodèse

R. Engelhardt

Déf. : Oblitération palliative de l'espace pleural par accolement des couches pleurales.

Ind. : Traitement de première intention pour l'épanchement pleural malin récidivant symptomatique dans des situations palliatives.
Administration intrapleurale de substances ayant des effets chimiques, physiques ou biologiques → provoquant une inflammation locale (pleurésie) qui cause l'accolement des couches pleurales.

Les conditions préalables

1. Les symptômes (dyspnée) sont soulagés avec succès par aspiration du liquide pleural.
2. Les poumons doivent être complètement dilatés après la thoracentèse (radiographie).

Ci. : *Contre-indications relatives :* diathèse hémorragique, anticoagulation thérapeutique.

Méth. : **Technique**

Préparation

- Imagerie (radiographie thoracique, échographie) afin d'identifier/éliminer les compartiments d'épanchements.
- *Position du patient :* patient confortablement assis, par ex. sur le bord du lit.
- *Conditions stériles :* Désinfection de la peau, champs stérile.

Site de ponction

- Postérieure (par ex., voie axillaire postérieure), bord supérieure d'une côte. ***ATTENTION :*** *faisceau neurovasculaire sous-costal au bord inférieur de chaque côte.* Localisation de l'épanchement par échographie, autrement : espace intercostal en dessous du niveau du liquide.
- Anesthésie locale de la peau, du périoste et de la plèvre pariétale.
- Technique de la ponction, voir le chapitre thoracentèse (▶ Chap. 10.1).

Drainage de l'épanchement

- Par la pause d'un tube de drainage thoracique dans le récessus costophrénique dorsal.
- Fixation d'une pompe aspiratrice (15–20 cm H_2O de pression négative).
- Drainage du liquide pleural jusqu'à ce que les poumons soient complètement dilatés (radiographie), drainage par pompe aspiratrice de préférence à < 200 ml/24 h.
- Dans le cas des compartiments d'épanchements : instillations intrapleurales répétées de fibrinolytiques (par ex., 100 000 UI d'urokinase dans 50 ml de NaCl à 0,9 % tous les jours).

Sclérothérapie

- Avant la sclérothérapie : analgésie systémique, injection intrapleurale d'anesthésique local (par ex., 10 ml de xylocaïne à 2 %).
- Injection de l'agent sclérosant, par flush avec 20–50 ml de NaCl.
- Retourner le patient fréquemment chaque 15 minutes pendant 2 heures (drainage obstrué).
- Reprendre le drainage du liquide pleural par une pompe (pendant 1–3 jours) jusqu'à ce que le volume de drainage soit < 150 ml en 24 h ; une augmentation graduelle de la pression d'aspiration appliquée réduit le risque d'un œdème pulmonaire causé par décompression (par ex., aspiration par pression négative pendant 3 h, suivi de pression négative de 2–5 cm H_2O pendant 3 h, suivi par une pression négative double chaque 3 h pour arriver à une pression de 20 cm H_2O).

Agents sclérosants

- *Talque :* généralement administrés par insufflation (2,5–6 g, nécessitant une thoracoscopie, autrement : une suspension (par ex., 2 g dans 50 ml de NaCl à 0,9 % par tube de drainage thoracique). Agent le plus efficace (efficacité : 90–95 %). *Avantages :* peu couteux, très efficace, méthode établie.

Effets indésirables : douleur grave → administration nécessitant une anesthésie (par ex. pendant la thoracoscopie). *ATTENTION :* SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë), complication rare.
- *Tétracyclines :* supramycine 1 g absolue (ou 20 mg/kg) dans 30–50 ml de NaCl à 0,9 %, efficacité : 70–75 %. Autrement : doxycycline 1 g absolue (ou 10 mg/kg), souvent nécessitant une seconde dose. *Effets indésirables :* fièvre, douleur (10 % des cas). *Avantages :* peu couteux et efficace, utilisation simple.
- *Bléomycine :* 60 mg absolue, efficacité : 70 %. *Désavantages :* onéreux, comparée aux tétracyclines.
- *Colle de fibrine :* efficacité d'environ 80 %. *Désavantages :* onéreux.

Surveillance
- Après enlèvement du tube de drainage thoracique : radiographie.
- Pendant les semaines suivantes : échographies/radiographies thoraciques régulières.

Autres possibilités (en cas d'échec de la pleurodèse)
- *Shunt pleuropéritonéal :* pompe sous-cutanée manuelle drainant le liquide pleural dans la cavité péritonéale par deux canules. *Indications :* pas de dilatation des poumons après le drainage, échec de la pleurodèse. *Désavantages :* nécessite une anesthésie générale ; occasionnelle obstruction du shunt.
- *Pleurectomie :* manière efficace de contrôler un épanchement pleural malin en enlevant la plèvre pleurale ; indiquée uniquement dans des cas sélectionnés.
- *Drainage à long terme :* par canule pleurale tunnellisée (par ex., le kit de Denver Pleurex).

Co. :
- Pneumothorax (5–10 % → radiographie thoracique après la thoracentèse).
- Œdème pulmonaire causé par une décompression (aspiration > 1000–1500 ml).
- SDRA : après une pleurodèse par talque (rare).
- Hémothorax, atteinte du tissu mou, infection.
- Réaction vasovagale (traitement : par ex., 1 mg d'atropine par voie s.c.).

Réf. :

1. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al. Management of malignant pleural effusions. Eur Respir J 2001;18:402–19
2. Antunes G, Neville E. Management of malignant pleural effusions. Thorax 2000;55:981–3
3. Dikensoy O, Light RW. Alternative widely available, inexpensive agents for pleurodesis. Curr Opin Pulm Med 2005;1 1:340–4
4. Janssen JP, Collier G, Astoul P et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. Lancet 2007;369:1535–9
5. Pollak JS. Malignant pleural effusions: treatment with tunneled long-term drainage catheters. Curr Opin Pulm Med 2002;8:302–7
6. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD002916
7. West SD, Davies RJ, Lee YC. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Curr Opin Pulm Med 2004;10:305–10

Web. :

1.	http://oncolink.upenn.edu/pdq_html/cites/09/09988.html	Pleurodesis, Oncolink
2.	http://www.cochrane.org/reviews/en/ab002916	Cochrane Library
3.	http://www.vh.org/Providers/TeachingFiles/PulmonaryCoreCurric/PleuralEffusion/PleuralEffusion.html	Pleural Effusion and Pleurodesis, Virtual Hospital

10.3 Paracentèse abdominale

R. Engelhardt

Déf. : Ponction de la cavité péritonéale pour évacuer le liquide intrapéritonéal (ascite) pathologique.

Ind. :
- *Paracentèse diagnostique :* il est obligatoire de confirmer le diagnostic et d'éliminer une infection primaire ou secondaire.
- *Paracentèse thérapeutique :* traitement de première intention de l'ascite maligne symptomatique qui ne peut être traitée de manière conventionnelle.

Ci. : *Contre-indications relatives :* diathèse hémorragique, anticoagulation thérapeutique.

Méth. : **Trousse de paracentèse**

Item	Type	Quantité
Désinfectant cutané		1
Tampons	Stérile	Lots de 3
Compresses	Stérile, 7,5 × 7,5 cm	Lots de 3
Champs (champs troués)	Stérile	1
Gants	Stérile, taille selon le besoin	1 paire de chaque
Alaises		1
Anesthésique local	Fioles de 1 %	2
Canules	22G, 0,7 mm	2
	20G, 0,9 mm × 40 mm	2
	20G, 0,9 mm × 70 mm	2
Canules intraveineuses	18G, 1,3 mm	2
	16G, 1,7 mm	2
Seringues à usage unique	2 ml, 5 ml, 50 ml	2 de chaque
Crans d'arrêts à trois voies	Stérile	2
Tuyau de raccordement	Stérile, système Luer-Lok	2
Récipient de collecte	1000 ml	3
Tubes à échantillon	Stérile	5
Matériel de pansement		2

Technique

Préparation
- Les conditions préalables : une voie intraveineuse, une vessie vide.
- Position du patient : allongé sur le dos ou sur le côté.

Site de ponction
- Entre la partie extérieure et le tiers central de la ligne reliant l'épine iliaque antéro-supérieure et l'ombilic à gauche.
- Autrement : ponction guidée par échographie.

Ponction dans des conditions stériles en utilisant une aiguille fine

- Désinfection de la peau, champs stériles.
- Si nécessaire, *anesthésie locale* de la peau (généralement pas nécessaire) → aiguille 22G ou 20G, injecter un dépôt sous-cutané, puis insérer l'aiguille avec précaution tout en aspirant continuellement ; infiltrer le tissu plus profond jusqu'au péritoine ; si l'ascite est aspirée, retirer l'aiguille (*ATTENTION :* danger de perforation intestinale).
- Insertion de l'aiguille à paracentèse dans la cavité péritonéale : même technique que pour l'anesthésie locale, mais en utilisant une aiguille à paracentèse particulière ou une grande canule intraveineuse (canules 16G à 18G en matière plastique avec un trocart métallique) ; dès que l'ascite est aspirée : retirer le trocart et avancer la canule quelques millimètres de plus.

Aspiration de l'ascite

- Paracentèse diagnostique : 50–100 ml.
- Paracentèse thérapeutique : afin de soulager le patient.
- *ATTENTION :* aspiration de > 1000 ml d'ascite ou paracentèses répétées : remplacement liquidien par NaCl à 0,9 %, remplacement protéinique par albumine humaine à 25 %, 50 ml pour 1000 ml d'ascite.

Traitement des échantillons

Chimie clinique

- 5 ml, tube pour analyse du sérum (protides totaux, albumine, amylase, cholestérol, fibronectine, marqueurs de tumeurs).
- 5 ml, en tube EDTA (numération formule sanguine leucocytaire, hématocrite).

Pathologie

- 25–50 ml, héparinisé (cytologie de l'épanchement).
- Immunophénotypage (si applicable).

Microbiologie

- 10 ml, en tubes stériles ou en tubes d'hémocultures (cultures aérobies et anaérobies).
- 5 ml, stérile (faire une culture en cas de suspicion de tuberculose).

Co. : Les complications sont généralement rares :

- Hématomes de la paroi abdominale, hémorragie intra-abdominale.
- Perforation intestinale (particulièrement en paracentèse thérapeutique).
- Insuffisance rénale aiguë.

Réf. :

1. Adam RA, Adam YG. Malignant ascites. J Am Coll Surg 2004;198:999–1011
2. Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment. Eur J Cancer 2006;42:589–97
3. Covey AM. Management of malignant pleural effusions and ascites. J Support Oncol 2005;3:169-73
4. Parsons SL, Watson SA, Steele RJ. Malignant ascites. Br J Surg 1996;83:6–14
5. Runyon BA. Care of patients with ascites. N Engl J Med 1994;330:337–42

Web. :

1.	http://www.emedicine.com/med/topic173.htm	E-medicine
2.	http://www.fpnotebook.com/GI33.htm	Family Practice Notebook
3.	http://www.medstudents.com.br/medint/medint3.htm	Paracentesis, MedStudents
4.	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/0003896.htm	MedlinePlus

10.4 Prélèvement et biopsie de la moelle osseuse

A. Engelhardt, R. Engelhardt

Déf. : Prélèvement de la moelle osseuse à des fins d'analyses cytologiques, histologiques et d'autres diagnostics. Différentiation entre le prélèvement de la moelle osseuse et la biopsie à l'emporte-pièce, avec des impacts diagnostiques différents :

- *Aspiration simple (myélogramme) :* à des fins d'analyses cytologiques, immunophénotypage, cytogénétiques conventionnelle ou moléculaire (FISH), analyse moléculaire, virologiques, bactériologiques.
- *Biopsie à l'emporte-pièce :* à des fins d'analyses histologiques.

Ind. :

- Diagnostic, surveillance des maladies hématologiques et pour confirmer des réponses.
- Diagnostic de l' envahissement de la moelle osseuse par des tumeurs solides, des infections, (par ex., TB miliaire, CMV), thésaurismose (par ex., maladie de Gaucher).
- En cas de signes de troubles du stroma de la moelle osseuse.

Ci. : *Contre-indications relatives :*

- Diathèse hémorragique, anticoagulation thérapeutique (coumarines, héparine, acide acétylsalicilique/AAS). Une attention particulière est à porter aux pathologies associées à un mécanisme de thrombopathie.
- Infection locale autour du site de ponction.

Méth. : **Trousse pour biopsie de la moelle osseuse**

Item	Type	Quantité
Standard		
Désinfectant cutané		1
Tampons ou compresses 7,5 × 7,5 cm	En lots	3–6
Champs (champs troués)	Stérile	1
Gants	Stérile, taille selon le besoin	1–2
Alaises		1
Scalpel (ou lancette)	N° 11	1
Aiguille à biopsie de la MO (ou aiguille à biopsie sternale)	Jamshidi, G11×4	2
Anesthésique local	Tubes à 1 %/ 2 %	4 de chaque
Canules (N° 1)		6 de chaque
Seringues à usage unique	2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml	4 de chaque
Solution d'EDTA sodique	0,25 %	2
NaCl hépariné	25 000 UI, ampoules de 5 ml	2
Récipient de fixation	Contenant un détartreur, par ex., formaline 1 % + calcium acétate 0,16 % + glutaraldéhyde 0,5 % mélangé à l'eau pour injection	1
Matériel de pansement		2
Boîtes de Petri		1
Lames pour microscope		8–12
Midazolam	Ampoules de 5 mg	2
Flumazénile	Ampoules de 0,5 mg, 1,0 mg	1

Méth. : **Trousse pour biopsie de la moelle osseuse *(suite)***

Item	Type	Quantité
Suppléments si nécessaire :		
Canule d'introduction sternale	Dans des cas isolés	2
Canule intraveineuse		2
Tampons		2
Sodium à 0,9 %	250 ml	1
Midazolam	Fioles de 5 mg	2
Flumazénile	Fioles de 0,5 mg, 1,0 mg	1

Technique

Liste de vérification avant une biopsie

- Informer et recueillir le consentement du patient.
- Antécédents, y compris saignements/médication.
- *Examens de laboratoire :* numération formule sanguine (plaquettes) ; INR, TC ; perfusion de plaquettes en cas de thrombopénie susceptible d'induire un allongement du temps de saignement, souvent quand le taux des plaquettes est inférieur à 50 G/L (▶ Chaps. 4.9.1, 6.3).

Prémédication

- Analgésie : analgésie périphérique de préférence, par ex., paracétamol p.o. ou i.v., métamizole p.o.
- En cas de douleur aiguë/reponction : le cas échéant, analgésique tel que la morphine hémisulfate, 5–10 mg p.o. 15–30 min avant la biopsie de la moelle osseuse. *ATTENTION :* patients âgés, patients avec des maladies pulmonaires ou cardiaques.
- Le cas échéant, midazolam pour la sédation, lentement par voie i.v., *ATTENTION* : *uniquement si* matériel de réanimation de secours *et des facilités de surveillance sont disponibles.* Prendre les précautions nécessaires avec les patients > 60 ans, avec un état de santé général limité, avec myasthénie et avec insuffisances rénale, hépatique ou cardiaque chroniques. *Contre indications :* hypersensibilité, glaucome par fermeture de l'angle, intoxication liée à l'alcool ou aux médicaments. *Antidote :* flumazénile.
- Dans des cas sélectionnés : anesthésie générale de courte durée (en collaboration avec l'anesthésiste).

Préparation

- *Position du patient :* position latérale confortable, partie inférieure de la jambe en position droite, partie supérieure repliée (ou : les deux jambes repliées). Autrement : à plat ventre.
- *Préparation des seringues :* seringues de 20 ml avec 2 ml d'EDTA, pour examens cytologiques (frottis), diagnostic immunophénotypage (marqueur de cellule) et moléculaire, virologiques. Le cas échéant, seringue de 20 ml avec Na-hépariné (10 000 UI) pour les examens cytogénétiques.

Site de ponction

- Épine iliaque postéro-supérieure. Il est recommandé de pratiquer une ponction des deux côtés en cas de LNH de haute malignité et dans des cas de tumeurs solides sélectionnées.
- Autrement, épine iliaque antéro-supérieure, uniquement par une équipe expérimentée (risque élevé de ponction d'autres structures). Ponction sternale (aspiration pour myélogramme ou immunophénotypage) uniquement dans des cas sélectionnés (par ex., après une radiothérapie pelvienne) à cause du risque de ponction du médiastin (complication potentiellement mortelle).

Anesthésie cutanée et biopsie

- Palpation de l'épine iliaque postéro-supérieure, marquage du site de ponction si nécessaire.
- Désinfection de la peau, champs stériles, désinfecter la peau de nouveau, toutes les autres étapes avec des gants stériles.
- Anesthésie par infiltration : peau, tissu sous-cutané, site de ponction, périoste. Une anesthésie locale suffisante améliore le succès d'une biopsie.

- Incision de la peau. Insérer l'aiguille (par mouvements rotatifs) à travers le périoste dans l'os spongieux (moins de résistance).

Prélèvement de moelle osseuse

- Retirer le trocart de l'aiguille à biopsie, fixer la seringue contenant l'EDTA à l'aiguille, aspirer la moelle osseuse rapidement et avec fermeté (4–6 ml).
- Au cas où une analyse cytogénétique est prévue : répéter avec une seringue remplie d'héparine.
- *ATTENTION : l'aspiration est douloureuse, prévenir le patient et l'ordonner de prendre des respirations profondes.*
- Bien agiter le prélèvement, vérifier le succès de la biopsie en appliquant un échantillon du prélèvement dans la boîte de Petri, si la moelle osseuse produit une tache : préparer les frottis.
- Aspiration infructueuse (ponction blanche) : « rouler » la carotte de la moelle osseuse sur la lame (technique des empreintes).

Prélèvement de moelle osseuse (biopsie à l'emporte-pièce)

- Après avoir retiré le stylet, insérer l'aiguille Jamshidi (mouvements rotatifs) par au moins 20 mm vers l'épine iliaque antéro-supérieure.
- S'assurer que l'emporte-pièce est suffisamment long (en perforant prudemment avec le stylet) faire pivoter l'aiguille plusieurs fois (mouvements de tonte) par 360° jusqu'à ce que le bout du cylindre de l'emporte-pièce se relâche dans l'os pelvien (autrement utiliser un auxiliaire de récupération).
- Retirer l'aiguille avec précaution (mouvements rotatifs).
- Exercer une pression sur le site de ponction, effectuer un pansement par bande adhésive élastique, 30 min d'alitement, le patient doit s'allonger sur le dos, sur un sac à sable ; en cas d'hémorragie : 1–2 h d'alitement.

Traitement de l'échantillon de la biopsie

Aspiration :

- Laboratoire d'hématologie (environ 5 ml de moelle osseuse dans 2 ml d'EDTA) : frottis, les résultats sont obtenus le même jour après coloration et lecture des frottis : myélogramme.
- Immunophénotypage : marqueurs cellulaires (5 ml de moelle osseuse dans l'EDTA) : par ex., en cas de LAM, LAL, LNH ; les résultats sont obtenus après environ 2–3 jours (▶ Chap. 2.5).
- Analyse cytogénétique (5 ml de moelle osseuse dans l'EDTA ; à expédier dans l'héparine) : par ex., en cas de LMC, LAL, LAM, SMD ; les résultats sont obtenus après plusieurs jours pour la cytogénétique conventionnelle comme moléculaire (▶ Chap. 2.1).
- Analyse génétique moléculaire (5 ml de moelle osseuse dans l'héparine) ; ex. : détection de la translocation du gène bcr/abl en cas de LMC ou de LAL, du gène t(14;18) en cas de LNH, translocation du gène t(15;17) PML/RAR en cas de LAM de type M3, du gène t(8,21) en cas de LAM de type M2, du gène Inv(16) en cas de LAM de type M4 Eo (▶ Chap. 2.2).
- Autres : analyse microbiologique (moelle osseuse stérile ou en tube isolateur), coloration Gram, cultures anaérobies et aérobies, colorant Ziehl-Neelsen (tuberculose), analyse virologique (moelle osseuse dans l'EDTA ; par ex., PCR-CMV après une greffe de moelle osseuse).

Biopsie à l'emporte-pièce

- Pathologie : les résultats sont obtenus après environ 7 jours.

Co. :

- Hémorragie (en particulier troubles de la fonction des plaquettes, SMP, thrombopénie).
- Lésions nerveuses, infections.
- Perforation de l'os iliaque, saignement du psoas (perforation d'autres structures, en particulier en cas d'ostéolyse, altération pelviennes, ostéoporose, obésité).

Réf. :

1. Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. Br J Haematol 2003;121:949–51
2. Eikelboom JW. Bone marrow biopsy in cytopenic or anticoagulated patients. Br J Haematol 2005; 129:562–3
3. Hodges A, Koury MJ. Needle aspiration and biopsy in the diagnosis and monitoring of bone marrow diseases. Clin Lab Sci 1996;9:349–53

4. Hyun BH, Stevenson AJ, Hanau CA. Fundamentals of bone marrow examination. Hematol Oncol Clin North Am 1994;8:651–63
5. Parapia LA. Trepanning or threphines: a history of bone marrow biopsy. Br J Haematol 2007;139:14–9
6. Wang J, Weiss LM, Chang KL et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination. Cancer 2002;94:1522

Web. :

1. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003934.htm MedlinePlus
2. http://www.emedicine.com/med/topic2971.htm E-medicine
3. http://www.webmd.com/hw/lab_tests/hw200221.asp WebMD
4. http://www.pathology.vcu.edu/education/lymph/How%20to%20marrow.pdf Univ Virginia

10.5 Diagnostic hématologique de base

F. Gärtner, R. Engelhardt

Déf. : Caractérisation quantitative, qualitative et morphologique des trois composants de l'hématopoïèse myéloïde (érythrocytopoïèse, leucocytopoïèse, thrombocytopoïèse) du sang périphérique (SP) et de la moelle osseuse (MO).

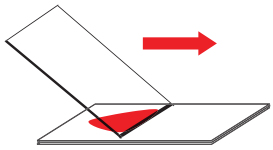
Méth. :

Échantillonnage

- Sang veineux ou capillaire anticoagulé à l'EDTA (éthylènediaminetétraacétate) convient à la majorité des examens hématologiques
- Pour l'analyse morphologique (par ex., numération leucocytaire), le sang doit être traité dans les 3 heures

Frottis du sang périphérique : technique

- Placer une goutte de sang près de l'extrémité d'une lame propre.
- Tenir le bout d'une seconde lame contre la surface de la première lame à un angle de 30–45°, de sorte que le sang puisse pénétrer l'angle aigu entre les deux lames.
- La lame supérieure repartit le sang rapidement et de façon homogène sur le fond de la lame du bas → répartition homogène, en couche fine sur la lame du bas.
- Étiqueter et sécher le frottis à l'air sec.



Numération leucocytaire : technique de coloration

Coloration de Panoptic Pappenheim :

- May-Grünwald (méthanol à l'éosine et au bleu de méthylène) : 3–5 min, rincer à l'eau distillée.
- Solution de Giemsa (solution d'azur-éosine-bleu de méthylène en eau distillée) : 15 min, rincer à l'eau distillée.
- Sécher à l'air, après fixation par méthanol.
  → L'éosine est un colorant acide et colore les composants cellulaires alcalins (= éosinophile).
  → Le bleu de méthylène est alcalin et colore les composants cellulaires acide (= basophile).

Analyseur d'hématologie automatique (AHA)

Analyse automatique des paramètres hématologiques. Les principes des mesures :

- *Méthode de mesure d'impédance :* les cellules passant à travers une ouverture provoquent une altération caractéristique de la résistance d'un circuit électrique.
- *Système optique de diffusion lumineuse :* les cellules passant dans un rayon laser provoquent une diffusion caractéristique de la lumière.
- *Technique de la coloration cytochimique automatique :* détection optique.
  → Avantages : haute précision, reproductibilité et capacité d'analyse.
  → Exécution rapide d'analyses parallèles.

Hématies

Numération des globules rouges (GR)

Déf. : Concentration des hématies dans le sang complet (10^6/µl ou 10^{12}/l). Valeurs normales : chez l'homme 4,3–5,7 × 10^6/µl, chez la femme 3,9–5,3 × 10^6/µl.

Méth. :
- *Chambre de comptage :* le sang est mélangé dans une solution de Hayem dans une pipette à dilution pour globules rouges (1/100 à 1/200). Le nombre de globules rouges contenus dans un volume défini (0,02 µl) est compté au microscope dans une chambre de comptage.
- *AHA :* comptage des particules par la méthode d'impédance ou de diffusion lumineuse (voir ci-dessus).

AnaPath. :
- ↓ Par ex., anémie (▶ Chap. 6.4), hémodilution.
- ↑ Par ex., polyglobulie (▶ Chap. 7.3.2), exsiccose (déshydratation/hémoconcentration).

Hématocrite (Ht, PCV = volume cellulaire compacté)

Déf. : Pourcentage de globules rouges dans le sang. Valeurs normales : chez l'homme 40–52 %, chez la femme 37–48 %.

Méth. :
- *La méthode microhématocrite :* le sang est centrifugé dans un tube capillaire, le quotient du culot de centrifugation et de la hauteur de la colonne de sang dans le tube capillaire est calculé (hématies, plasma avec plaquettes, leucocytes).
- *AHA :* GR et VGM sont directement mesurés par l'AHA. L'hématocrite est calculé par la formule PCV (%) = GR (10^6/µl) × VGM (fl.)/10.

AnaPath. :
- ↓ par ex., anémie (▶ Chap. 6.4), hémodilution.
- ↑ par ex., polyglobulie (▶ Chap. 7.3.2), exsiccose.

Hémoglobine (Hb, HGB)

Déf. : Concentration de l'hémoglobine sanguine (g/dl). Valeurs normales : chez l'homme 14–18 g/dl, chez la femme 12–16 g/dl.

Méth. :
- *La méthode au cyanure d'hémoglobine :* les dérivés de l'hémoglobine sanguine (par ex., oxyhémoglobine, désoxyhémoglobine, carboxyhémoglobine, méthémoglobine, hémiglobine) sont stabilisés par le réactif de Drabkin (oxydation de Fe^{2+} à Fe^{3+} par ferricyanure de potassium, complexation de l'hémiglobine résultante par des ions de cyanure) et la concentration de cyanure d'hémoglobine est mesurée par photométrie à 540 nm en utilisant un standard.
- *AHA :* analyse automatisée en utilisant la méthode au cyanure d'hémoglobine.

AnaPath. :
- ↓ Par ex., anémie (▶ Chap. 6.4), hémodilution.
- ↑ Par ex., polyglobulie (▶ Chap. 7.3.2), exsiccose.

Indices des globules rouges (VGM, TCMH, CCMH, IDGR)

Déf. :
- *VGM/VCM :* volume globulaire/corpusculaire moyen, valeur normale : 82–100 fl.
- *CCMH :* hémoglobine corpusculaire moyenne, hémoglobine moyenne dans une hématie, valeur normale : 27–34 pg.
- *TCMH :* teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, valeur normale : 31,5–36 g/dl.
- *IDGR :* indice de distribution des globules rouges, coefficient de variation de la distribution des globules rouges, valeur normale : 11,5–14,5 %.

ATTENTION : les indices des globules rouges sont des valeurs moyennes. L'existence de différentes populations de cellules rouges peut donner des indices normaux en dépit de l'existence de troubles érythrocytaires. Dans ce cas, envisager l'utilisation de l'IDGR.

Méth. : ***Méthodes de calcul***
- VCM (fl.) = PCV (%)× 10/GR (10^6/µl)
- CCMH (pg) = Hb (g/dl)× 10/GR (10^6/µl)
- TCMH (g/dl) = Hb (g/dl) × 100/PCV (%)
- IDGR (%) = indice de déviation du volume érythrocytaire/VCM × 100, analyse AHA.

AnaPath. :
- VCM : normal → normocytaire, ↑ → macrocytaire, ↓ → microcytaire
- CCMH : normale → normochrome, ↑ → hyperchrome, (n'existe pas en pratique) ↓ → hypochrome.
- IDGR : normal → isocytaire, ↑ → anisocytaire.

Morphologie des globules rouges

Déf. : Analyse de la taille, de la forme, des réactions des colorants et des inclusions cellulaires des globules rouges.

Méth. : Analyse microscopique des globules rouges dans un frottis de sang périphérique.

AnaPath. : *Taille (diamètre normal : environ 6–8,5 µm).*

- *Macrocytose :* diamètre > 8,5 µm, par ex., anémie pernicieuse.
- *Microcytose :* diamètre > 6 µm, par ex., anémie ferriprive.
- *Anisocytose :* diamètre variable, par ex., anémie des maladies chroniques.

Forme

- *Poïkilocytose :* formes des hématies variables, par ex., en cas d'anémie ferriprive.
- *Elliptocytes :* hématies de forme ovale, par ex., en cas d'ovalocytose.
- *Sphérocytes :* cellules sphériques, par ex., en cas de maladie de Minkowski-Chauffard.
- *Cellules cibles :* hématies en forme de cible de tir avec une forte coloration des régions centrales et périphériques, par ex., en cas de thalassémie, après une splénectomie.
- *Acanthocytes :* en forme d'oursin, hématies ayant des projections en forme d'épines, par ex., en cas d'urémie.
- *Schistocytes :* schizocytes, fragments d'hématies, par ex., en cas de maladie microangiopathique (SHU, PTT), remplacement valvulaire, brûlures.
- *Dacryocytes :* cellules en forme de larmes, hématies en forme de goutte, par ex., en cas de myélofibrose.
- *Drépanocytes :* cellules en forme de faucilles, hématies en forme de faucille, par ex., en cas de drépanocytose.

Coloration

- *Hypochromie :* faible coloration des hématies, ↓ par ex., en cas d'anémie ferriprive.
- *Hyperchromie :* surcoloration des hématies, ↑ par ex., en cas d'anémie pernicieuse.
- *Polychromatophilie :* coloration gris-bleu rougeâtre des hématies, par ex., en cas de réticulocytes.

Inclusions cellulaires

- *Corps de Howell-Jolly :* inclusions basophiles (débris de noyau), par ex., après une splénectomie.
- *Pointillements basophiles :* inclusions basophiles (ribosomes), par ex., en cas de saturnisme.
- *Corps de Heinz :* coloration spéciale nécessaire (Hb dénaturée), par ex., en cas d'hémoglobinopathies.
- *Anneaux de Cabot :* anneaux basophiles (vraisemblablement des débris de noyau), par ex., après une splénectomie.
- *Normoblastes :* précurseurs d'hématies nucléés, par ex., en cas de production de sang extramédullaire.
- *Plasmodes :* en cas de paludisme.

Réticulocytes

Déf. :

- Jeunes hématies du sang périphérique qui produisent toujours de l'hémoglobine dans les polyribosomes.
  Valeur normale : 0,8–2,2 % de la population des globules rouges.
- Chez les patients anémiques, l'indice de production réticulocytaire (IPR) est plus pertinent que la numération réticulocytaire pour l'évaluation d'une régénération de l'érythropoïèse.

Méth. :

- Coloration du sang complet par colorant supravital (par ex., bleu de Crésyl brillant) → précipitation intraréticulocytaire d'ARN sous forme de substantia reticulofilamentosa.
- IPR = Réti (%) × (PCV (%)/45)/C, où C est le facteur de correction du temps de maturation réticulocytaire (PCV 45 % → C = 1, PCV 35 % → C = 1,5, PCV 25 % → C = 2, PCV 15 % → C = 3).

AnaPath. :

- Réticulocytes (%, attention il faut analyser la valeur absolue) : normaux → normorégénératifs, ↑ → hyperrégénératifs, ↓ → hyporégénératifs.
- IPR en cas d'anémie : > 2 → régénération suffisante, < 2 → régénération insuffisante.

Leucocytes

Numération leucocytaire

Déf. : (Particule) concentration des leucocytes dans le sang (10^3/µl ou 10^9/l), valeur normale de 4–10 × 10^3/µl ou 10^9/l.

Méth. :
- C*hambre de comptage :* dilution du sang et lyse des globules rouges et des leucocytes par une solution de Tuerk dans une pipette à dilution pour leucocytes (1/10 à 1/20) et comptage au microscope, dans une chambre de comptage, des noyaux de leucocytes contenus dans un volume défini (0,4 µl).
- *AHA :* comptage des particules par la méthode d'impédance ou de diffusion lumineuse (voir ci-dessus) après lyse des hématies.

AnaPath. :
- ↓ Une leucopénie (▶ Chap. 6.2).
- ↑ Leucocytose, par ex., infections bactériennes, leucémie (▶ Chaps. 7.1, 7.3, 7.5).

Numération leucocytaire

Déf. : Analyse quantitative des types de leucocytes. Valeurs normales :

Type de cellule		Survenue
• En forme de bande (granulocytes neutrophiles)	BAND	3–5 %
• Segmenté (granulocytes neutrophiles)	SEGM	40–75 %
• Éosinophiles (granulocytes)	EOS	2–4 %
• Basophiles (granulocytes)	BASO	0–1 %
• Lymphocytes	LYMP	25–40 %
• Monocytes	MONO	2–8 %

Méth. :
- *Manuelle :* le comptage et l'identification de 100 cellules nucléées consécutives dans des frottis de sang périphérique colorés au Pappenheim (voir ci-dessus).
- *AHA :* comptage et identification des leucocytes en utilisant les méthodes de diffusion lumineuse et la cytochimie après une lyse des hématies.

Colorations particulières/cytochimie
- *Myélopéroxidase (MPO) :* coloration des cellules de la granulocytopoïèse, différentiation de LAM versus LAL.
- *Phosphatase alcaline leucocytaire (score de PAL) :* différentiation entre LMC (PAL ↓) versus les autres syndromes myéloprolifératifs (LAP ↑).
- *Coloration de Perls :* identification des sidéroblastes en cas de syndromes myélodysplasiques (▶ Chap. 7.2).

AnaPath. :
- Résultats caractéristiques, par ex., en cas d'infections (leucocytose en cas de déviation réactive vers la gauche), en cas de maladies hémato-oncologiques (par ex., blastes en cas de leucémie aiguë, leucocytose avec déviation pathologique vers la gauche en cas de LMC ou en cas de maladies allergiques/parasitiques (éosinophilie).

Plaquettes

Numération plaquettaire (PLT = plaquettes)

Déf. : (Particule) concentration plaquettaire dans le sang complet par 103/µl or 109/l. Valeur normale : 140–400 × 10^3/µl ou 10^9/l.

Méth. :
- *Chambre de comptage :* dilution du sang et lyse des hématies dans une pipette à dilution pour hématies avec réactif pour comptage des plaquettes (1/1000) et comptage des plaquettes par microscope dans un volume défini (0,02 µl) dans une chambre de comptage.

- *AHA :* comptage des particules par la méthode d'impédance ou de diffusion lumineuse (voir ci-dessus).

Déf. :
- ↓ thrombopénie (▶ Chap. 6.3).
- ↑ thrombocytose, par ex., en cas d'infections, de carence en fer, de SMP (▶ Chap. 7.3).

Examen de la moelle osseuse

Déf. : Évaluation quantitative, qualitative et morphologique des préparations de moelle osseuse des :
- Cellules hématopoïétiques (érythrocytopoïèse, leucocytopoïèse, thrombocytopoïèse).
- Stroma de la moelle osseuse.
- Des cellules non médullaires.

Méth. : Prélèvement de moelle osseuse (prélèvement et biopsie) (▶ Chap. 10.4).

Frottis de moelle osseuse
- Répartition de particules de moelle osseuse sur une lame de verre et sécher à l'air.
- Coloration de Panoptic Pappenheim.
- Si nécessaire, coloration particulière/cytochimie (voir ci-dessus).

Biopsie de la moelle osseuse
- Fixation, décalcification et inclusion à la paraffine, autrement inclusion au méthacrylate de méthyle.
- Différentes méthodes de coloration, analysée par un pathologiste.

Valeurs normales de la cytologie/myélographie de la moelle osseuse

Type de cellule	Valeur moyenne (%)	Intervalle de confiance de 95 % (%)
Lignée neutrophile	53,6	33,6–73,6
• Myéloblastes	0,9	0,1–1,7
• Promyélocytes	3,3	1,9–4,7
• Myélocytes	12,7	8,5–16,9
• Métamyélocytes	15,9	7,4–24,7
• Formes en bandes	12,4	9,4–15,4
• Segmentée	7,4	3,8–11,0
Lignée éosinophile	3,1	1,1–5,2
Basophiles et cellules mastocytaires	0,1	
Lignée des globules rouges	25,6	15,0–36,2
• Pronormoblastes	0,6	0,1–1,1
• Normoblastes basophiles	1,4	0,4–2,4
• Normoblastes polychromes	21,6	13,1–30,1
• Normoblastes orthochromes	2,0	0,3–3,7
Lymphocytes	16,2	8,6–23,8
Plasmocytes	1,3	0,0–3,5
Monocytes	0,3	0,0–0,6
Mégacaryocytes	0,1	
Réticulocytes	0,3	0,0–0,8
Rapport érythrocytopoïèse/granulopoïèse	2,3/1	1,1–3,5

AnaPath. : Évaluation des altérations qualitatives et quantitatives des cellules érythropoïétiques (par ex., SMD, aplasie médullaire, maladie de Vaquez), de la leucocytopoïèse (par ex., agranulocytose, LAM) ou de la thrombocytopoïèse (par ex. thrombocytose essentielle). Diagnostic des modifications pathologiques du stroma de la moelle osseuse (par ex., ostéomyélofibrose), détection de cellules non médullaires (par ex., infiltration de la moelle osseuse par un carcinome).

Réf. :

1. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. N Engl J Med 2005;353:498–507
2. Gulati GL, Hyun BH. Blood smear examination. Hematol Oncol Clin North Am 1994;8:631–50
3. Riley RS, Hogan TF, Pavot DR et al. Performing a bone marrow examination. J Clin Lab Anal 2004;18:70–90

Web. :

1.	http://www.hematologyatlas.com	Hematology Atlas
2.	http://image.bloodline.net	Bloodline

10.6 Ponction lombaire (rachicentèse) et instillation intrathécale de médicaments cytostatiques

R. Engelhardt

Déf. : Ponction de l'espace occupé par le liquide céphalo-rachidien (LCR) à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Instillation de médicaments antinéoplasiques dans l'espace occupé par le LCR.

Ind. : Diagnostic ou élimination des :
- Atteinte cérébrale/méningée/rachidienne en cas de maladies hématologiques ;
- Méningite carcinomateuse ou sarcomateuse ;
- Maladies du SNC inflammatoires ou démyélinantes, méningite ;
- Hémorragie sous-arachnoïdienne.

Ci. :
- Risque élevé d'hémorragie : thrombopénie < 30 000/µl, anticoagulation (temps de Quick < 60 %), thrombopathie, inhibiteurs d'agrégation thrombocytaire (par ex., AAS) ;
- Pression intracrânienne augmentée.

Toujours s'assurer que la pression intracrânienne est normale avant une ponction lombaire → examen du fond d'œil (œdème papillaire ?), tomodensitométrie/IRM du SNC.

Méth. : Généralement par ponction lombaire (espace intervertébral L3/L4 ou L4/L5). Ponction sous-occipitale : uniquement dans des cas sélectionnés, doit être réalisée par un médecin expérimenté (risque élevé).

Matériel
- Canule à ponction lombaire standard 22G × 3½ avec stylet.
- NaCl à 0,9 %, anesthésie locale.
- Gants stériles, champs troués, tampons stériles.
- Tube à échantillon.
- Matériel de pansement.

Technique

Position du patient
- En décubitus latéral (le dos et les genoux fléchis, la tête en position de repos).
- La tête doit être au même niveau que le site de ponction.
- Les épaules sont perpendiculaires à la colonne vertébrale, éviter toute torsion du rachis.
- Autre : en position assise avec le dos fléchi et les jambes repliées (assis sur le bord d'un lit, les pieds sur une chaise).

Ponction
- *Site de ponction :* espace intervertébral L3/L4 ou en dessous à L4/L5. *Orientation :* la ligne reliant les deux crêtes iliaques marque généralement le processus dorsal de L4.
- Désinfection de la peau et champs stériles (*ATTENTION :* technique strictement aseptique).
- Anesthésie cutanée locale uniquement (pas du tissu sous-cutané ni rainure d'aiguille).
- Ponction lombaire en utilisant une aiguille pour ponction lombaire avec trocart (si applicable : avec stylet), strictement médial et à un angle crânien d'environ 30°.
- Résistance ferme : ligament interépineux.
- Au cas où l'aiguille touche l'os, retirer l'aiguille et changer de direction.
- Résistance molle : ligament jaune → avancer l'aiguille légèrement en avant.
- Retirer le stylet → le LCR dégoulinera.

Prélèvement diagnostique du LCR

- Prélèvement en fonction des besoins (voir ci-dessous).
- En cas de non-instillation des médicaments cytostatiques : substituer le LCR prélevé par un volume égal de solution stérile de NaCl à 0,9 % (instiller lentement).

Instillation intrathécale de composés cytostatiques

- À injecter lentement en suivant la séquence suivante : (1) cytosine arabinoside, (2) dexaméthasone, (3) méthotrexate.
- Retirer l'aiguille tout en injectant la solution de NaCl à 0,9 %.
- Le patient doit immédiatement s'allonger à plat pendant 1 h, idéalement sur le ventre ; ensuite, encore 8 h de repos au lit (si possible).

Traitement du LCR prélevé

Tests de laboratoire de routine

- Couleur, turbidité/sang.
- Numération cellulaire (normale : < 4/µl).
- Différentiation cellulaire (normale : 60–70 % de lymphocytes, 30 % de monocytes).
- Protides totaux (normale : 200–500 mg/l), quotient albumine (normale : $< 7{,}5 \times 10^{-3}$).
- Détection intrathécale d'IgG, d'IgM, d'IgA (normal : négative) ; bandes oligoclonales d'IgG.
- Quotient glucose (glucose du LCR/glucose sérique, normale : > 0,5).

Dépistage des maladies hématologiques

- Marqueurs de surface (TCF).

Pathologie

- Cytologie du LCR.

Microbiologie

- Coloration Gram, cultures anaérobies et aérobies, colorant Ziehl-Neelsen, analyse mycobactériennes, virologiques.

Déf. :

- Céphalée après ponction lombaire (provoquée par une perte de LCR, « syndrome d'hypotension spontanée du LCR » ou « syndrome post-PL »).
- Nausées, vomissements, vision double, tinnitus et perte auditive.
- Hernie transtentoriale ou transforaminale en cas d'élévation de la pression intracrânienne.
- Détérioration clinique du syndrome paraplégique.
- Hématome sous-dural et hygrome.
- Collection sanguine dans l'espace épidural ou sous-arachnoïdien (< 0,1 % des cas).
- Infection (méningite, empyème).
- *ATTENTION :* la concentration de méthotrexate intrathécal doit être < 5 mg/ml.

Réf. :

1. Blaney SM, Poplack DG. New cytotoxic drugs for intrathecal administration. J Neurooncol 1998;38:219–23
2. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. J Clin Oncol 2005;23:3605–13
3. Mercadante S. Controversies over spinal treatment in advanced cancer patients. Support Care Cancer 1998;6:495–502
4. Roos KL. Lumbar puncture. Semin Neurol 2003;23:105–14

Web. :

1. http://www.medstudents.com.br/proced/lumbpunc.htm Lumbar Puncture, MedStudents
2. http://www.emedicine.com/neuro/topic557.htm E-medicine

10.7 Accès veineux central (AVC), cathéter veineux central (CVC)

S. Mielke, R. Engelhardt

Déf. : Pose d'un cathéter à demeure dans une veine centrale, par ex., la veine jugulaire interne, la veine sous-claviculaire ou la veine fémorale.

Ind. :
- Administration intraveineuse de nutrition parentérale hyperosmolaire, de médicaments et de perfusions.
- Évaluation de la pression veineuse centrale.
- Mauvais accès aux veines périphériques.

Ci. :

Contre-indications relatives
- Thrombopénie < 20 000/µl, anticoagulation, graves troubles de la coagulation.
- Sténose de la carotide.
- Pneumothorax controlatéral.
- Goitre hypertrophié, lésions occupant l'espace cervical, suspicion de fracture de la colonne cervicale.
- Inflammation du site de ponction.

Méth. : Dans le cas d'accès veineux central, plusieurs sites sont disponibles pour un cathétérisme veineux profond. La veine jugulaire interne offre un meilleur accès avec moins de complications (échographie facile des vaisseaux du cou, incidence nettement réduite de pneumothorax en comparaison avec les cathéters sous-claviculaires. Autrement : si le cathétérisme de la veine jugulaire interne n'est pas possible, utiliser la veine sous-claviculaire ou la veine fémorale.

Matériel

Item	Type	Quantité
Désinfectant cutané		1
Tampons de coton ronds	Stérile	2 paquets
Alaises		1
Champs (champs troués)	Stérile	1–2
Revêtement	Stérile	1
Gants	Stérile, taille en fonction des besoins	1
Jeu de cathéters	Cathéter de la veine jugulaire interne, double ou triple lumière.	1
Cathéters		1
Seringues à usage unique	5 ml	1
	10 ml	3
Anesthésique local	Tubes de 0,5–2,0 %	1
NaCl à 0,9 %	Tubes de 10 ml	3
Matériel de pansement.		1
Matériel de suture	Stérile, non résorbable	1
Porte aiguille	Stérile	1
Scalpel, si nécessaire	Stérile, N° 11	1

Technique de pose du CVC dans la veine jugulaire interne

Préparations

- Respecter les paramètres de coagulation (plaquettes > 20 000/µl, temps de Quick > 70 %, TC normal, arrêter l'administration de l'héparine au moins 1 h avant).
- Chez les patients hypovolémiques, administrer 1–3 L de liquide parentéral afin de redonner du volume aux veines → facilite la ponction veineuse. *ATTENTION : sujets âgés, troubles cardiaques, charge volumétrique.*
- Informer et obtenir le consentement du patient.
- Demander au patient de tourner sa tête du côté controlatéral, si possible, positionner la tête vers le bas afin de dilater les veines cervicales et d'empêcher une embolie gazeuse. *ATTENTION : ne pas pratiquer en cas d'augmentation de la pression intracrânienne, d'insuffisance respiratoire, de thrombopénie ou d'insuffisance du ventricule droit.*
- Echographie de la veine jugulaire interne. *ATTENTION : au cas où la veine cervicale ne serait pas compressible ou qu'il y aurait des structures hyperdenses dans la lumière du vaisseau, suspecter une thrombose de la veine cervicale et éviter de ponctionner de ce côté.*
- Blouse stérile, gants stériles, désinfection de la peau, champs stériles du côté choisi partant de la mastoïde à la fosse suprasternale. Manipuler tout matériel dans des conditions stériles. Remplir deux seringues de 10 ml avec une solution saline à 0,9 % et une seringue avec un anesthésique local à 0,5–2 %. Effectuer un rinçage endoluminal du cathéter avec une solution saline stérile. Ce faisant, vérifier l'écoulement et l'imperméabilité des cathéters. *ATTENTION : un cathéter endommagé peut provoquer une extravasation au niveau du cou.*

Ponction de la veine jugulaire interne par la technique de Seldinger

- Palpation de l'artère carotide médiale à la veine, anesthésie locale.
- Ponction exploratoire de la veine sous aspiration continue. Direction de la ponction : ligne mamelonnaire ipsilatérale à 30 degrés par rapport à la peau, insérer l'aiguille lentement dans le cou tout en aspirant continuellement. Généralement la veine est superficielle, ainsi, une direction de ponction latérale et horizontale doit être préférée à une direction dorsale et médiale. Dès que le sang veineux apparaît, la seringue est retirée.
- Répéter la ponction avec l'aiguille pour ponction et fixer une seringue de 10 ml de NaCl à 0,9 %, sous aspiration constante. Dès que le sang veineux apparaît, la seringue est retirée, tout en gardant l'aiguille dans la veine. (*ATTENTION : aspiration d'air en cas de pression veineuse centrale basse)*. Diriger le fil guide rapidement jusqu'à la deuxième ou troisième marque (20–30 cm) et retirer la canule guide.
- Fixer le cathéter nettoyé au fil guide. Règle générale pour la distance d'insertion : sur le côté *droit* : taille corporelle (cm)/10 – 1 cm et sur le côté *gauche* : taille corporelle (cm)/10 + 1 cm.
- Retirer le fil guide. Aspirer toutes les branches du CVC, bloquer avec une solution de NaCl à 0,9 % et fixer le cathéter à la peau.

Confirmation de la position correcte

- Radiographie thoracique : pour la confirmation d'une position correcte et élimination de possibilité de pneumothorax. En cas de position optimale, le bout du cathéter se trouve presque distal à l'oreillette droite au niveau de l'éperon trachéal.
- Si nécessaire, corriger la position, *dans laquelle le cathéter ne peut qu'être retiré et pas avancé.*

Mesures générales pour la manipulation d'un CVC

- Aspiration avant chaque administration par voie i.v., curage subséquent par NaCl à 0,9 % afin de vérifier l'écoulement et éviter le reflux sanguin dans le système.
- *Soin méticuleux du CVC :* pansement journalier et contrôle du site de la pose du CVC.
- À l'interception/la déconnexion : rincer avec du NaCl à 0,9 % et blocage par 100 UI d'héparine dans 2,5 ml de NaCl à 0,9 % dans chaque branche, aspirer le sang avant une reconnexion. *ATTENTION : possible embolie gazeuse en cas de basse pression veineuse centrale).*
- Chez les patients immunocompromis : remplacer le système de perfusion toutes les 48 h.
- Nouveau jeu de perfusion après les transfusions, l'utilisation des solutions contenant des lipides, des médicaments cytostatiques.

Co. :

Complications graves pendant la pose d'une cathéter

- Mauvaise ponction de l'artère carotide (1–2 %) : appliquer une pression ferme pendant 5 minutes, si nécessaire, pratiquer une transfusion plaquettaire ; si la position intraveineuse n'est pas fiable, faire une analyse des gaz sanguins.
- Pneumothorax : après un premier essai infructueux : reponction controlatérale uniquement après élimination d'un pneumothorax.
- Saignement et hématome.
- Aspiration d'air : toujours ponctionner avec la tête dirigée vers le bas.
- Traumatisme du plexus brachial, du nerf sympathique du cou en cas de syndrome de Horner, de la trachée ou de l'A. vertebralis (rare).
- Arythmie : perturbation de la conduction provoquée par le bout du cathéter.

Complications quand le cathéter est en place

- Thrombose, thrombophlébite.
- Infection du CVC, sepsis.

Réf. :

1. Boersma RS, Jie KSG Verbon A et al. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. Ann Oncol 2008;19:433–42
2. Freytes CO. Indications and complications of intravenous devices for chemotherapy. Curr Opin Oncol 2000;12:303–7
3. Higgs ZJC, Macafee DAL, Braithwaite BD et al. The Seldinger technique: 50 years on. Lancet 2005;366:1407–9
4. Kuter DJ. Thrombolic complications of central venous catheters in patients. Oncologist 2004;9:207–16
5. Lee AY, Levine MN, Butler G et al. Incidence, risk factors and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. J Clin Oncol 2006;24:1404–8
6. Lubelcheck RJ, Weinstein RA. Strategies for preventing catheter-related bloodstream infections: the role of new technologies. Crit Care Med 2006;34:905–7
7. Vescia S, Baumgärtner AK, Jacobs VR et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. Ann Oncol 2008;19:9–15
8. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. J Clin Oncol 2003;21:3665–75

Web. :

1. http://www.cdc.gov/ncidod/hip/iv/iv.htm CDC Guidline Catheter Infections
2. http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/u12/u1213_01.html Practical Procedures

10.8 Hémocultures

U. Frank, H. Bertz

Déf. : En cas de suspicion de bactériémie, d'infection ou de septicémie, effectuer une culture microbiologique des échantillons sanguins.

Ind. : Diagnostic ou élimination de bactériémie, d'infection ou de septicémie, c'est-à-dire, en cas de :
- signes cliniques d'infection ;
- fièvre > 38 °C (température rectale (sauf si patient neutropénique) ou buccale) ;
- augmentation des paramètres inflammatoires (VS, CRP, réactions de la phase aiguë) ;
- Suspicion de septicémie (fièvre ou hypothermie, basse pression artérielle, tachycardie, après : symptômes du choc).

Indication urgente pour une hémoculture, un diagnostic microbiologique et un traitement immédiat : fièvre chez les patients neutropéniques (▶ Chap. 4.2).

Méth. :

Technique d'échantillonnage du sang

Il existe différentes techniques pour des analyses qualitatives (tubes d'hémoculture BacT/Alert-FAN) et quantitatives (tubes isolateurs). En général :
- Bien désinfecter les mains, utiliser des gants.
- Pratiquer une ponction veineuse uniquement après une désinfection méthodique de la peau ; respecter les instructions d'utilisation de différents désinfectants (généralement la peau est désinfectée pendant au moins 1 minute avant la ponction veineuse).
- Prélever au moins 35–42 ml de sang (8–12 ml par tube d'hémoculture, 3–6 tubes dépendant de la maladie, voir ci-dessous).
- Introduire les échantillons dans les tubes d'hémoculture (dans des conditions stériles).
- Etiqueter les tubes avec précaution (vaisseau central ou périphérique, date, salle ; avec les tubes isolateurs : heure).
- Mentionner le site de ponction (par ex., veine cubitale droite ou gauche, voie veineuse centrale, LVC).

Tubes d'hemocultures BacT/Alert-FAN
- Prélever le sang tel que décrit ci-dessus.
- Désinfecter les bouchons de caoutchoucs des tubes (essuyer avec un tampon imbibé d'alcool), introduire le sang (par la même seringue) ; pas de ventilation, placer dans l'incubateur immédiatement.
- Température du tube d'hémoculture : au moins à la température ambiante, idéalement à la température du corps.

Tube isolateurs (suspicion d'une voie septique, d'une infection du port, etc.)
- Bien désinfecter l'ouverture de la canule, la voie centrale : manipuler avec les mains désinfectées et avec des gants uniquement.
- Désinfecter les bouchons de caoutchoucs des tubes (essuyer avec un tampon contenant de l'alcool).
- Prélever au moins 8–10 ml de sang de chaque bras de la canule plus le tube isolateur avec du sang de la veine périphérique.
- Ne pas ventiler ou incuber le tube isolateur, entreposer à température ambiante.
- Expédier les échantillons immédiatement au laboratoire microbiologique ; les échantillons doivent être traités dans un intervalle de 8 h pour qu'ils conviennent à une analyse quantitative.

Nombre d'échantillons selon la maladie

Stratégie d'échantillonnage unique

Le prélèvement d'une quantité suffisante de sang d'une seule ponction veineuse pour tous les tests prévus.

Infection systémique et/ou locale (sepsis, méningite, ostéomyélite, arthrite, pneumonie, pyélonéphrite) ou fièvre d'origines inconnues suspectées

Avant une antibiothérapie, prélever le sang de deux veines périphériques différentes :

- Première veine : 2 échantillons d'hémocultures aérobies et 1 échantillon d'hémoculture anaérobie ;
- Seconde veine : 2 échantillons d'hémocultures aérobies.

Infection anaérobie suspectée

Avant une antibiothérapie, prélever le sang de deux veines périphériques différentes :

- Première veine : 2 échantillons d'hémocultures aérobies et 2 échantillons d'hémocultures anaérobies ;
- Seconde veine : 1 échantillon d'hémoculture aérobie.

Voie intraveineuse septique suspectée

Avant une antibiothérapie, prélever deux échantillons séparés, de la voie intraveineuse et d'une veine périphérique :

- 1 tube isolateur de la voie intraveineuse ;
- 1 tube isolateur et 2 hémocultures aérobies de la veine périphérique.

Endocardite infectieuse suspectée

Avant une antibiothérapie, prélever 6 échantillons de 3 veines périphériques différentes :

- Première veine : 2 hémocultures aérobies ;
- Deuxième veine : 1 hémoculture aérobie et 1 hémoculture anaérobie ;
- Troisième veine : 1 hémoculture aérobie et 1 hémoculture anaérobie.

Infection suspectée en dépit d'une antibiothérapie

Prélever 6 échantillons de 3 veines périphériques différentes immédiatement avant l'administration des antibiotiques :

- Première veine : 2 hémocultures aérobies ;
- Deuxième veine : 1 hémoculture aérobie et 1 hémoculture anaérobie ;
- Troisième veine : 1 hémoculture aérobie et 1 hémoculture anaérobie.

Réf. :

1. Chien JW. Making the most of blood cultures. Tips for optimal use of this time-honored test. Postgrad Med 1998;104:119–24,127
2. De Marie S. New developments in the diagnosis and management of invasive fungal infections. Haematologica 2000;85:88–93
3. Lamy B, Roy P, Carret G et al. What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? A comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia. Clin Infect Dis 2002;35:842–50
4. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:157–63
5. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. Clin Infect Dis 1996;23:40–6

Web. :

1. http://www.webmd.com/hw/lab_tests/hw3603.asp WebMD

11 Protocoles de traitement standardisés

D. Behringer, D.P. Berger, H. Bertz, W.D. Digel, M. Engelhardt, J. Finke, H. Henß, M. Lübbert, R. Mertelsmann, C. Waller

Sélection des protocoles de traitement

Les Tableaux suivants résument les protocoles de traitement (chimiothérapie, traitement par cytokines) utilisés en routine à Fribourg pour le traitement des patients présentant des maladies malignes. Nous avons essayé de rendre compte des pratiques cliniques les plus avancées et d'établir des procédures standard pour l'administration de la chimiothérapie.

Cette sélection ne prétend pas présenter tous les protocoles disponibles, mais plutôt décrire une sélection des protocoles qui ont fait leur preuve dans notre département.

Utilisation des protocoles de traitement

L'objectif de cette sélection de protocoles est de soutenir une mise en application et une documentation standard des procédures de traitement chimiothérapeutiques sélectionnées. Toutefois, l'indication, la posologie, la sélection et l'administration du traitement doivent être adaptées à chaque cas individuel, et doivent être surveillées par un oncologue expérimenté. Les alternatives aux traitements doivent être envisagées selon les besoins.

Les informations concernant l'épidémiologie, la pathogenèse, le diagnostic, le traitement et le pronostic des des maladies sont décrites dans les chapitres précédents de ce manuel. Chacun des tableaux suivants et des protocoles de traitement décrits font mention du chapitre y correspondant.

Cette sélection est ouverte aux discussions. Nous accueillons les commentaires et les suggestions.

Les auteurs et les éditeurs ont vérifié les informations concernant les agents cytostatiques, les traitements concomitants, les autres procédures de traitement ainsi que les posologies et leurs applications qui sont détaillées dans ce résumé. Toutefois, les auteurs et les éditeurs ne garantissent pas l'exactitude de ces informations. Le diagnostic, l'indication du traitement d'une tumeur et la sélection d'un traitement sont la responsabilité du médecin référant. Avant d'initier des mesures diagnostiques ou thérapeutiques, le médecin référant doit, dans chaque cas, considérer l'indication, les contre-indications, la posologie et son application en tenant compte des informations scientifiques disponibles, de l'état actuel des connaissances médicales ainsi que des données fournies par le fabriquant. Ceci est d'autant plus vrai pour les composés rarement utilisés ou pour les médicaments qui ont été introduits récemment. La chimiothérapie à haute dose doit être administrée uniquement dans des centres de référence.

R. Mertelsmann et al., *Précis d'hématologie et d'oncologie*
© Springer-Verlag France, Paris 2011

Protocoles de traitement standardisés : Résumé (1)

N° du protocole	Dénomination, composés	Indication
11.1.1	Préphase LAL	LAL
11.1.2	Induction I	LAL
11.1.3	Induction II	LAL
11.1.4	Consolidation I	LAL
11.1.5	Consolidation II, III, VI	LAL
11.1.6	Consolidation II RÉ/LAL-T	LAL (risque élevé, LAL-T)
11.1.7	Consolidation II RÉ/RTE	LAL-B, lymphome de Burkitt
11.1.8	Consolidation IV	LAL
11.1.9	Consolidation V	LAL
11.1.10	Réinduction I	LAL
11.1.11	Réinduction II	LAL
11.1.12	Traitement d'entretien	LAL
11.1.13	LAL-B, préphase	LAL-B, lymphome de Burkitt
11.1.14	LAL-B, bloc A	LAL-B, lymphome de Burkitt
11.1.15	LAL-B, bloc B	LAL-B, lymphome de Burkitt
11.1.16	LAL-B, bloc C	LAL-B, lymphome de Burkitt
11.1.17	Consolidation I, LAL-B	LAL-B, lymphome de Burkitt
11.2.1	Préphase (AML-SG 7-04)	LAM
11.2.2	Induction (AML-SG 7-04)	LAM
11.2.3	Consolidation (AML-SG 7-04)	LAM
11.2.4	DNR/AraC (intergroupe)	LAM
11.2.5	D-AraC HD (intergroupe)	LAM
11.2.6	S-HAM	LAM
11.2.7	MICE	LAM
11.2.8	Mini ICE	LAM
11.2.9	IDA 3 + 7	LAM
11.3.1	HD-13	Maladie de Hodgkin
11.3.2	BEACOPP-II dose standard	Maladie de Hodgkin
11.3.3	BEACOPP-II escalade de dose	Maladie de Hodgkin
11.3.4	Vinblastine	Maladie de Hodgkin
11.3.5	Stanford V	Maladie de Hodgkin
11.4.1	VACOP-B	LNH agressif
11.4.2	CHOP	LNH agressif
11.4.3	R-CHOP	LNH agressif
11.4.4	R-CHOP 14	LNH agressif
11.4.5	COP	LNH agressif
11.4.6	DHAP	LNH agressif
11.5.1	Bendamustine	LNH de faible malignité
11.5.2	Fludarabine	LNH de faible malignité
11.5.3	Fludarabine/Cyclophosphamide	LNH de faible malignité
11.5.4	FCR	LNH de faible malignité
11.5.5	Chlorambucil/Prednisone	LNH de faible malignité

Protocoles de traitement standardisés : Résumé (1) (*suite*)

N° du protocole	Dénomination, composés	Indication
11.5.6	Alemtuzumab	LNH de faible malignité
11.5.7	Cladribine	LNH de faible malignité
11.5.8	Pentostatine	LNH de faible malignité
11.5.9	Rituximab	LNH de faible malignité
11.5.10	90Y-Ibritumomab Tiuxetan + Rituximab	LNH de faible malignité
11.6.1	R-MCP	Lymphome du SNC
11.6.2	« Protocole de Freiburg »	Lymphome du SNC
11.7.1	Melphalan/Prednisone	Myélome multiple
11.7.2	Dexaméthazone HD	Myélome multiple
11.7.3	VAD	Myélome multiple
11.7.4	Ind 1 Cyclo	Myélome multiple
11.7.5	CTD	Myélome multiple
11.7.6	Thalidomide+Dexaméthasone DF	Myélome multiple
11.7.7	Bortézomib	Myélome multiple
11.7.8	DeCyBo	Myélome multiple
11.7.9	Déxa/IFN-alpha-HD	Myélome multiple
11.7.10	Thalidomide + Prednisone DF	Myélome multiple

Protocoles de traitement standardisés : Résumé (2)

N° du protocole	Dénomination, composés	Indication
12.1.1	5-FU/Carboplatine	Tumeurs de la tête et du cou
12.1.2	EMB	Tumeurs de la tête et du cou
12.2.1.	Cisplatine/Phosphate d'étoposide	Cancer du poumon à petites cellules
12.2.2	EPI-CO	Cancer du poumon à petites cellules
12.2.3	Paclitaxel toutes les semaines	Cancer du poumon à petites cellules
12.2.4	CE	Cancer du poumon à petites cellules
12.2.5	Topotécan	Cancer du poumon à petites cellules
12.2.6	TEC	Cancer du poumon à petites cellules
12.2.7	Vinorelbine/Carboplatine	Cancer du poumon à petites cellules
12.2.8	Paclitaxel/Carboplatine	Cancer du poumon non à petites cellules
12.2.9	Gemcitabine/Cisplatine	Cancer du poumon non à petites cellules
12.2.10	Docétaxel	Cancer du poumon non à petites cellules
12.2.11	Cisplatine/Vinorelbine	Cancer du poumon non à petites cellules
12.2.12	Pemetrexed 2. ligne	Cancer du poumon non à petites cellules

Protocoles de traitement standardisés : Résumé (2) (*suite*)

N° du protocole	Dénomination, composés	Indication
12.3.1	Paclitaxel/Carboplatine RT	Mésothéliome pleurale
12.3.2	Pemetrexed/Cisplatine	Mésothéliome pleurale
12.4.1	PAC	Carcinome thymique
12.5.1	Rx/5-FU/Cisplatine (Naunheim)	Cancer de l'œsophage
12.6.1	PELF	Cancer gastrique
12.6.2	ECF	Cancer gastrique
12.6.3	DCF (Docétaxel/Cisplatine/5FU)	Cancer gastrique
12.7.1	FOLFIRI	Cancer colorectal
12.7.2	FOLFIRI + Bévacizumab	Cancer colorectal
12.7.3	Irinotécan + Cétuximab	Cancer colorectal
12.7.4	5-FU/Leucovorine (Ardalan)	Cancer colorectal
12.7.5	5-FU/Leucovorine (Poon)	Cancer colorectal
12.7.6	FOLFOX 4	Cancer colorectal
12.7.7	FOLFOX 6	Cancer colorectal
12.7.8	Oxaliplatine mono	Cancer colorectal
12.7.9	Capécitabine mono	Cancer colorectal
12.7.10	Rx/5-FU/Mitomycine/Cisplatine	Cancer anal
12.8.1	Gemcitabine	Cancer du pancréas
12.9.1	Gem Ox 3	Cholangiocarcinome
12.10.1	CMF (Bonadonna)	Cancer du sein
12.10.2	FAC (FEC)	Cancer du sein
12.10.3	AC (EC)	Cancer du sein
12.10.4	Docétaxel	Cancer du sein
12.10.5	Épirubicine	Cancer du sein
12.10.6	EP	Cancer du sein
12.10.7	Vinorelbine	Cancer du sein
12.10.8	Doxorubicine liposomale	Cancer du sein
12.10.9	Trastuzumab/Paclitaxel	Cancer du sein
12.10.10	EC + Paclitaxel	Cancer du sein
12.10.11	EC + Paclitaxel (dose-densifié)	Cancer du sein

Protocoles de traitement standardisés : Résumé (3)

N° du protocole	Dénomination, composés	Indication
12.11.1	Taxol/Carboplatine	Cancer de l'ovaire
12.11.2	Tréosulfan	Cancer de l'ovaire
12.11.3	PEB	Tumeurs des cellules germinales
12.11.4	PEI	Tumeurs des cellules germinales
12.11.5	PIV	Tumeurs des cellules germinales
12.12.1	Doxorubicine	Cancer de la prostate
12.12.2	Docetaxel/Prednisolone	Cancer de la prostate
12.13.1	HD-IL-2/IFNα	Cancer du rein
12.13.2	M-VAC	Cancer urothélial
12.14.1	CycloVD	Phéochromocytome
12.15.1	CVD/IL-2/IFNα	Mélanome
12.15.2	Consolidation	Mélanome
12.15.3	CVD	Mélanome
12.15.4	Dacarbazine mono	Mélanome
12.15.5	Fotemustine	Mélanome
12.16.1	Adria/Ifo (Sarkom)	Sarcome des tissus mous
12.16.2	VIDE	Sarcome d'Ewing
12.16.3	VAI	Sarcome d'Ewing
12.16.4	VAC	Sarcome d'Ewing
12.16.5	PA EURO-BOSS	Ostéosarcome
12.16.6	IP EURO-BOSS	Ostéosarcome
12.16.7	IA EURO-BOSS	Ostéosarcome
12.16.8	MTX EURO-BOSS-HD	Ostéosarcome
12.17.1	Nimustine	Tumeurs du SNC
12.17.2	Témozolomide	Tumeurs du SNC
12.18.1	PCE	Cancer de source primaire inconnue (CSPI)
12.19.1	Bleomycine intrapéricardique	Épanchement péricardique
12.19.2	AraC/Déxa/MTX intrathécal	Prophylaxie/traitement du SNC
12.19.3	MTX mono intrathécal	Prophylaxie/traitement du SNC
12.19.4	Cytarabine liposomale	Traitement du SNC
13.1.1	VCP-E	Mobilisation des CSP
13.1.2	VIP-E	Mobilisation des CSP
13.1.3	Cyclo-Mob-1d	Mobilisation des CSP
13.1.4	Cyclo-Mob-2d	Mobilisation des CSP
13.1.5	Dexa-BEAM	Mobilisation des CSP
13.1.6	IEV âge < 60 ans	Mobilisation des CSP
13.1.7.	ECV < 60 ans (à la place de l'IEV)	Mobilisation des CSP

Protocoles de traitement standardisés : Résumé (4)

N° du protocole	Dénomination, composés	Indication
14.1	BEAM	Chimiothérapie à haute dose
14.2	Melphalan 200	Chimiothérapie à haute dose
14.3	Melphalan 140	Chimiothérapie à haute dose
14.4	Bu/Cy	Chimiothérapie à haute dose
14.5	Busulfan mono	Chimiothérapie à haute dose
14.6	VIC	Chimiothérapie à haute dose
14.7	BuMel	Chimiothérapie à haute dose
14.8	MTX HD -SNC-LNH	Chimiothérapie à haute dose
14.9	AraC Thiotepa HD SNC-LNH	Chimiothérapie à haute dose
14.10	BCNU Thiotépa HD SNC-LNH	Chimiothérapie à haute dose
14.11	Prophylaxie des vomissements tardifs	Vomissements
14.12	Amphothéricine B	FOI, mycoses d'organes
14.13	Leucovorine en traitement de sauvetage	Traitement par méthotrexate

Préphase	GMALL 07/2003	Indication : LAL	11.1.1
Protocole d'étude : MTX (i.t.) /dexa/cyclo	Tout patient LAL :	Semaine 1, jours 1–5	

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Méthotrexate**	15 mg	Dans 3 ml d'eau	i.t.	Bolus	Avant traitement systémique
	1–5	**Dexaméthasone**	10 mg/m²		Orale		En 3 doses égales
	3–5	**Cyclophosphamide**	200 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

À noter : myélogramme jour 1 ; envoyer le prélèvement pour évaluation de la MRD ! (voir le protocole d'étude en pages 34ff/141ff)
En présence d'une granulopénie initiale < 500/µl, administrer du filgrastime à 5 µl/kg à partir du jour 1

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j 15 s3	j22 s4
Méthotrexate i.t.				
Dexaméthasone				
Cyclophos.				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Quantité par dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	En continu	Solution saline 0,9 % + bicarbonate de sodium	40 ml/1000 ml	2000 ml	i.v.	24 h	Dans le liquide de perfusion, pH urinaire cible > 7,4
	1–5					i.v.		
	3–5	30' avant le cyclophosphamide	Métoclopramide	50 mg		Orale		Peut être administré par voie intraveineuse
	1–5	1–0–0	Allopurinol	300 mg		Orale		Posologie en fonction du taux d'acide urique
	1–5	1–1–1–1	Amphotéricine B	500 mg(5 ml)		Orale		En suspension
	1–5	1–0–0	Sucralfate	1 g		Orale		
	À partir de jour 1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections
		0 h, 4 h, 8 h, après cycloph.	Mesna	Chaque dose 40 mg/m²		i.v.		

Médication selon les besoins	Allopurinol en fonction du taux d'acide urique sérique ; alcalinisation ; métoclopramide oral ou i.v.
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl pendant > 10 jours : colistine 95 mg (1–1–1–1) toutes les 6 heures
Examens de routine	NFS, U&E, créatinine sérique, clairance de créatinine, acide urique, LDH, équilibre hydro-électrolytique, bilan hépatique (BH)
Diminution de dose	Voir à tableau de modification de dose
Dose cum. max.	Non définie
Références	Protocole d'étude « Multicenter study for therapy optimization of acute lymphatic leukemia in adults and adolescents from 15 years, GMALL 07/2003 »

Induction I GMALL 07/2003 + rituximab — Indication : LAL (CD20+) — CIM-10 : C91.0 — 11.1.2

Dexa/vincristine/daunorubicine/asp/ritux

*** Emploi du rituximab :**
> 20 % cellules CD20-positives

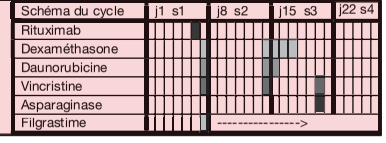
Semaines 1–3, jours 6–21

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	6	**Rituximab***	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 50 mg/h	Via accès séparé, surveillance rapprochée surtout à la première perfusion, équipement de réanimation !
	7–8/14–17	**Dexaméthasone**	10 mg/m²		Orale		En 3 doses égales ; ne pas diminuer progressivement, continuer à dose réduite en cas de symptômes de sevrage
	7–8/[3]14–15	**Daunorubicine**	45 mg/m² (30 mg/m² > 55 ans)	*100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	Via cathéter veineux central en place : 1 h
	7, [3]14, 21	**Vincristine**	2 mg (absolue)	Non diluée	i.v.	Bolus	Ne PAS prescrire simultanément de l'itraconazole !
	21	**PEG-asparaginase**	1000 unités/m² (500 unités/m² > 55 ans)	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	2 h	Surveillance, données pharmacocinétiques aux jours 21, 28, 34
	À partir de jour 7	**Filgrastime** (À partir de jour 1 en cas de granulopénie)	5 µg/kg ou 150 µg/m²		s.c.		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 1000 après le nadir

Précautions

À noter : programmer la radiothérapie ! Myélogramme jour 12. L-Asparaginase sérique jours 21, 28, 34
Rituximab : première dose pendant 4 heures, à chaque fois
Jour 1 : 200 mg, jour 2 : le reste jusqu'à 375 mg/m², en commençant à 50 mg/h et en augmentant de 50 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max. de 300 mg/h
[3]Patients avec taux initial de polynucléaires < 500/µl (à la présentation ou aux jours 1–5) :
Avec RC ou RP le jour 12 : le traitement le jour 12 peut être reporté ultérieurement (dauno/dexa/vincristine) jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 500/µl (1 semaine maximum)
En cas d'échec du traitement/progression de la maladie : continuer le traitement



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Quantité par dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	6	–1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		
	6	–30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	6–8/14–15	1–0–0	Allopurinol	300 mg		Orale		Posologie en fonction du taux d'acide urique
	7–8/14–15	15' avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	4 h	
	21	15' avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	2 h	
	7–8/14–15	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
	21	1–1–1	Métoclopramide	20 mg		Orale		
	7, 14, 21	1–0–1	Lactulose	10 g		Orale		Prophylaxie de la constipation
	À partir de jour 1	1–0–1	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 500/µl, ensuite 960 mg les lun., mer., ven.
	À partir de jour 1	1–1–1–1	Amphotéricine B (en suspension)	500 mg		Orale		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 500/µl, + rincer avec dexpanthénol/chlorhexdine
	À partir de jour 1	1–0–0	Sucralfate	1 g		Orale		
	À partir de jour 1	1–1–1–1	Colistine	150 mg		Orale		Si polynucléaires ≤ 500/µl (> 10 jours)

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., granisétron i.v. ; héparine 2500–10 000 unités i.v., allopurinol
Antibiothérapie prophylactique	Avec neutropénie (< 500/µl) > 10 jours : colistine 150 mg toutes les 6 heures
Examens de routine	NFS : asparaginase : avant traitement : BH, exploration de l'hémostase ; tous les jours : fibrinogène, ATIII, TP, TCA (test des D-dimères) ; 2–3×/semaine : profil glucidique, amylase, BH, transaminases, U&E, créatinine sérique, acide urique, tests urinaires ; daunorubicine : ECG/échocardiogramme (avant 1ère dose + pendant le traitement), avec pathologies cardiaques préexistantes : consulter le centre d'étude ; rituximab : attention : syndrome de relargage de cytokines ; vincristine : neurotoxicité, 1×/semaine : RxT
Diminution de dose	**Asparaginase** : fibrinogène < 80 mg/dl ou chute du taux d'ATIII < 70 % → donner PFC ; **contre-indications** : tendance thrombotique, troubles de coagulation sévères, complications hémorragiques sévères, défaillance hépatique, antécédents de pancréatite. **Daunorubicine** : diminuer la dose à 50 % si bilirubine > 2 mg/dl. **Contre-indication** : si bilirubine > 5 mg/dl. **Vincristine** : diminuer la dose en cas de neurotoxicité et à 50 % en cas de paresthésie déclarée, arrêter en cas de parésies ou d'iléus paralytique ; diminuer la dose en cas d'insuffisance hépatique ; cesser le traitement en cas de phlébalgie ou de spasme, injecter le reste de la solution dans une veine plus large. **Contre-indication** : si bilirubine > 5 mg/dl – sauf si due à une hémolyse ; voir le protocole d'étude pour plus de détails
	Rituximab : voir le protocole d'étude
Dose cum. max.	**Daunorubicine** > 550 mg/m² : risque de cardiotoxicité ; **vincristine** 5–20 mg : risque de neurotoxicité
Références	Protocole d'étude « Multicenter study for therapy optimization of acute lymphatic leukemia in adults and adolescents from 15 years"; with Rituximab to improve prognosis with CD20+ standard risk ALL »

Induction II GMALL 07/2003 + rituximab

Indication : LAL (CD20+) | **CIM-10 : C91.0** | **11.1.3**

Protocole d'étude : MTX (i.t.) /cytarabine/cyclo/mercaptopurine/rituximab

*** Emploi du rituximab : > 20 % cellules CD20-positives**

Semaine 4–7, jours 27–48

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

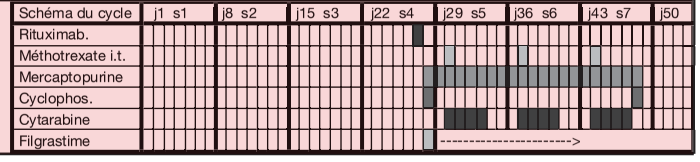
Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	27	**Rituximab***	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	50 mg/h initialement	Surveillance rapprochée, équipement de réanimation !
	30, 37, 44	**Méthotrexate**	15 mg	Dans 3 ml d'eau	i.t.	Bolus	Plaquettes > 20 000/µl
	28–48	**Mercaptopurine**	60 mg/m²		Orale		Avant le repas du soir, ne pas prendre avec du lait
	28, 48	**Cyclophosphamide**	1000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Équilibre hydro-électrolytique, hydratation + diurèse d'au moins 2 litres de liquides/24 heures
	30–33, 37–40, 44–47	**Cytarabine**	75 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	À partir de jour 28	**Filgrastime**	5 µg/kg		s.c.		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 1000/µl

Précautions

À noter : après jours 27 et 48, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée ! (contacter le médecin spécialiste responsable pour plus de renseignement sur la dexaméthasone)

À noter : jours 27 & 48 – biopsie médullaire
jours 27 & 48 – envoyer le prélèvement pour une évaluation de la MRD
jours 27 à 48 – irradiation SNC à 24 Gy !
jours 30, 37, 44 – ponction lombaire

En cas de cytopénie : arrêter tous les agents cytostatiques mais continuer la radiothérapie, voir p. 30 du protocole d'étude



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Quantité par dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	27	–1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		
	27	–30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	28, 48	15' avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		Au moins 2000 ml	i.v.		
	28, 48	0 h, 4 h & 8 h après le début du cycloph.	Mesna	Chaque dose est à égale à 20 % de la dose de cyclophos.		i.v.	Bolus	
	28, 48	15' avant Cyclophosphamide	Dexaméthasone	20 mg		i.v.		
	28, 30–33, 37–40, 44–48	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
	À partir de jour 1	1–1–1	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 500/µl. Ensuite 960 mg les lun., mer., ven.

Médication selon les besoins	Dexaméthasone, métoclopramide, allopurinol en fonction du taux d'acide urique sérique, sucralfate, lynestrénol (5 mg toutes les 12 heures) ou Primosiston® (1 comprimé toutes les 12 heures)
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : colistine 200 mg toutes les 8 heures ; amphotéricine B en suspension 5 ml toutes les 6 heures, continuer la prophylaxie jusqu'à ce que le taux de polynucléaires soit stable à > 500/µl
Examens de routine	3×/semaine : NFS, ATIII ; tous les jours : fibrinogène TP, TCA ; asparaginase sérique aux jours 28 et 34 ; au moins 1×/semaine : transaminases, amylase, glycémie, U&E, créatinine sérique, acide urique, tests urinaires, ECG, RxT : surdosage du méthotrexate : drainage du liquide céphalorachidien : rituximab : attention : syndrome de relargage de cytokines
Diminution de dose	**Mercaptopurine** : si l'allopurinol est nécessaire, alors diminuer la dose à 1/3 (potentialisation), déficit en TPMT : diminuer la dose à 10 % ; **cytarabine** : diminuer la dose en cas d'insuffisance rénale
Arrêt du traitement	En cas de : organotoxicité sévère, infection sévère ou mucite, polynucléaires < 200/µl, plaquettes < 20 000/µl
	Rituximab : dès l'apparition d'effets secondaires indésirables ; si amélioration des symptômes, recommencer la perfusion à 50 % de la vitesse normale
Références	Protocole d'étude « Multicenter study for therapy optimization of acute lymphatic leukemia in adults and adolescents from 15 years"; with Rituximab to improve prognosis with CD20+ standard risk ALL »

Consolidation I GMALL 07/2003 + rituximab — Indication : LAL (CD20+) — CIM-10 : C91.0 — 11.1.4

Protocole d'étude : cytarabine/dexa/étopo/MTX/vindésine/ritux+ i.t.

* Emploi du rituximab : > 20 % cellules CD20-positives

Jour 71, semaine 11

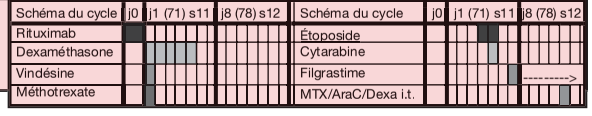
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Chimiothérapie

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	**Rituximab***	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 50 mg/h	Suivre de près, équipement de réanimation !
	1–5	**Dexaméthasone**	10 mg/m²		Orale		En 3 doses égales
	1	**Vindésine** (dose unique maximale de 5 mg)	3 mg/m²	Dans 5 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Bolus	Ne PAS prescrire simultanément de l'itraconazole !
	1	**Méthotrexate**	1,5g/m² (1g/m² > 55 ans)	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	10 % en 30 minutes, 90 % en 23,5 heures
	4,5	**Étoposide (VP-16)**	250 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Dosage à midi, 6 h après la 1re dose de cytarabine
	5	**Cytarabine**	2 g/m² (1 g/m² > 55 ans) 2×/jour	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Toutes les 12 heures dans chaque cas ; à surveiller
	À partir de jour 7	**Filgrastime**	5 µg/kg		s.c.		Continuer jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 1000
	12	**MTX/AraC/dexa « triple prophylaxie »**			i.t.		Drainage LCR en cas de surdosage !

Précautions

Jour 1 (71) : myélogramme/évaluation de la MRD
À noter : sauvetage par leucovorine d'après les documents MTX-LAL de la base de données (voir annexe)



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Quantité par dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	–1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		
	0	–30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1–3	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + Chlorure de potassium + Bicarbonate de sodium		3000 ml + 1000 ml	i.v.	24 h	Au moins 3000 ml/m²
				20 mmol/1000 ml	Dans le liquide de perfusion			Vérifier le potassium sérique
				40 mmol/1000 ml	Dans le liquide de perfusion			pH urinaire > 7,2 pendant MTX + durant les 48 h suivantes
	1–4	1–1–1–1	Bicarbonate de sodium	2 g		Orale		
	1	6 h et 12 h après le début de méthotrexate	Furosémide	40 mg		i.v.	Bolus	
	1	1–0–1	Lactulose	10 g		Orale		Prophylaxie de la constipation
	1, 4, 5	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	4	15' avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	12 h	
	5–7	En continu	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	24 h	
	5–7	Toutes les 2 heures	Dexaméthasone gouttes ophtalmiques (1 mg/ml)	2–3 gouttes		Chaque œil		Alternativement
			Collyre de solution saline 0,9 %					
	À partir de jour 1	1–1–1	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 500/µl, ensuite 960 mg les lun., mer., ven.
	1–5	1–0–0–0	Sucralfate	1 g		Orale		

Médication selon les besoins	Métoclopramide, bicarbonate de sodium par voie orale, furosémide 20 mg i.v. si augmentation du poids > 1 kg ; conjonctivite : gel de carbomer/pommade de dexpanthénol pendant 24 heures
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : colistine 200 mg 2×/jour (1–0–1) ; amphotéricine B en suspension 5 ml toutes les 6 heures, continuer la prophylaxie jusqu'à ce que le taux de polynucléaires soit stable à > 500/µl
Examens de routine	Tous les jours : créatinine sérique, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), bilirubine ; 3×/semaine : NFS ; 1×/semaine : ATIII, transaminases, amylase, U&E, glycémie, exploration de l'hémostase, acide urique, tests urinaires, équilibre hydro-électrolytique, ECG, exclure l'accumulation liquidienne dans le 3e compartiment, neurotoxicité, conjonctivite, taux sérique de méthotrexate ; rituximab : attention : syndrome de relargage de cytokines ; cytopénie : 1×/semaine : RxT
Diminution de dose	En cas de cytopénie, cesser le traitement (pas de diminution de dose) ; en cas de symptômes cérébraux ou cérébelleux ; cesser le traitement ; **méthotrexate, étoposide phosphate** : diminuer la dose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ; **vindésine** : diminuer la dose en cas d'hépatotoxicité ou de neurotoxicité (de 50 % en cas de paresthésie, arrêter en cas d'iléus paralytique ou de parésie), en cas de phlébalgie ou de spasme : arrêter et injecter le reste dans une veine plus large
Arrêt du traitement	Avec des doses élevées de **cytarabine** : conjonctivite réfractaire au traitement, réactions allergiques sévères, symptômes neurologiques sévères, transaminases > 5 fois la limite supérieure de la normale
Références	Protocole d'étude : GMALL 07/2003 + rituximab

Consolidation II, III, VI GMALL 07/2003 + rituximab

Indication : LAL (CD20+) | **CIM-10 : C91.0** | **11.1.5**

Protocole d'étude : dose élevée de méthotrexate/asparaginase/rituximab

* Emploi du rituximab : > 20 % cellules CD20-positives

Semaines 16, 30, 46

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
16 et 30 uniquement	0	**Rituximab***	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 100 mg/h	Suivre de près, équipement de réanimation !
16, 30, 46	1–7, 15–21	**Mercaptopurine**	60 mg/m²		Orale		Avant le repas du soir, ne pas prendre avec du lait
16, 30, 46	1, 15	**Méthotrexate**	1,5 g/m² (1 g/m² > 55 ans)	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	10 % en 30 minutes, 90 % en 23,5 heures
16, 30, 46	2, 16	**PEG-asparaginase**	500 IU/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	2 h	Surveiller pendant la perfusion !

Précautions

Entre les blocs de consolidation III–VI et après consolidation VI, traitement d'entretien jusqu'à stratification selon l'évaluation de la MRD : (polynucléaires > 1500, plaquettes > 100 000, hémoglobine > 10)

Mercaptopurine Une fois par jour (1–0–0) 60 mg/m² Orale

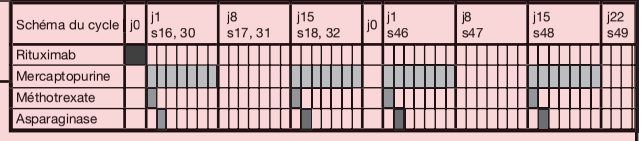
Méthotrexate Une fois par semaine 20 mg/m² i.v.

Myélogramme/évaluation de la MRD : jour 1 des semaines 16, 30 et 52 !

Semaine 46 : uniquement myélogramme ! À partir de la semaine 52 : triple prophylaxie

Rituximab uniquement aux semaines 16 et 30 ! Semaine 16 : ponction lombaire

Taux sérique de méthotrexate et traitement par leucovorine selon les fiches d'information



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Envisager un traitement de sauvetage par leucovorine !

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Quantité par dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
16, 30, 46	0	–1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		
16, 30, 46	0	–30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
16, 30, 46	1–3, 15–17	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement	3000 ml/m²	(3000 ml) + 1000 ml	i.v.	24 h	Au moins 3000 ml/m²
			+ Chlorure de potassium	20 mmol/1000 ml	Dans le liquide de perfusion			En fonction de le potassium sérique
			+ Bicarbonate de sodium	40 mmol/1000 ml	Dans le liquide de perfusion			pH urinaire > 7,2 pendant MTX + durant les 48 h suivantes
16, 30, 46	1, 15	6 h et 12 h après le début du méthotrexate	Furosémide	40 mg		i.v.	Bolus	
16, 30, 46	1, 15	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	20 mg		i.v.	Bolus	
16, 30, 46	1, 15	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
16, 30, 46	À partir de jour 1	1–0–1	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 500/µl, ensuite 960 mg les lun., mer., ven.

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v. ; granisétron i.v. ; bicarbonate de sodium par voie orale
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : amphotéricine B en suspension 5 ml toutes les 6 heures ; en cas de neutropénie > 10 jours, ajouter colistine 150 mg 2×/jour (1–0–1)
Examens de routine	3×/semaine : NFS ; asparaginase : avant traitement : BH, exploration de l'hémostase ; tous les jours : fibrinogène, ATIII. TP, PTT (test des D-dimères) ; 2–3×/semaine : asparaginase sérique, attention : hyperglycémie
	Contre-indications : tendance thrombotique, troubles de la coagulation, complications hémorragiques sévères, défaillance hépatique, antécédents de pancréatite, attention : hypertension (risque d'hémorragie). Mercaptopurine : BH ; méthotrexate : tous les jours : créatinine sérique, bilirubine, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), neurotoxicité, équilibre hydro-électrolytique, taux sérique de méthotrexate !
	Rituximab : attention : syndrome de relargage de cytokines ; 1×/semaine : profil glucidique, amylase, transaminases, U&E, créatinine sérique, acide urique, tests urinaires, ECG
Diminution de dose	**L-asparaginase** : fibrinogène < 80 mg/dl ou baisse du taux d'ATIII < 70 % → prescrire FFR, arrêter la perfusion en cas de complications survenues au cours de précédentes administrations
	Mercaptopurine : si l'allopurinol est nécessaire, alors diminuer la dose à 1/3, déficit en TPMT : diminuer la dose à 10 %
	Méthotrexate : diminuer la dose en cas d'accumulation liquidienne dans le 3e compartiment, d'insuffisance rénale définie par la créatinine sérique (voir protocole d'étude), d'insuffisance hépatique
	Rituximab : arrêter en cas d'effets secondaires sévères non désirés ; si amélioration des symptômes, recommencer la perfusion à 50 % de la vitesse normale
Références	Protocole d'étude « Multicenter study for therapy optimization of acute lymphatic leukemia in adults and adolescents from 15 years": with Rituximab to improve prognosis with CD20+ standard risk ALL »

Consolidation II — GMALL 07/2003 — Indication : LAL — 11.1.6

Risque majeure/T-LAL

Protocole d'étude : Clad/VP16/cytarabine + i.t. — **Semaine 16 Bras A** — **Risque majeure/T-LAL :** — **Semaine 16**

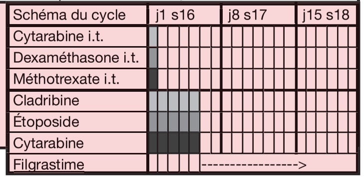
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Cytarabine**	40 mg	Dans 2 ml d'eau	i.t.	Bolus	
	1	**Dexaméthasone**	4 mg	Non diluée	i.t.	Bolus	
	1	**Méthotrexate**	15 mg	Dans 3 ml d'eau	i.t.	Bolus	
	1–5	**Cladribine (2-CdA)**	0,2 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	2 h	
	1–5	**Étoposide phosphate**	60 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Bolus 15 min	Comme l'étoposide phosphate
	1–5	**Cytarabine**	1,5 g/m² (1 g/m² > 55 ans)	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h 30 min	À partir de H+6 du traitement
	À partir de jour 6	**Filgrastime**	5 µg/kg		s.c.		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 1000/µl

Précautions

À noter : myélogramme jour 1 ; envoyer le prélèvement pour une évaluation de la MRD. Voir pages 34ff/141ff du protocole d'étude. Cytarabine : œdème pulmonaire



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Quantité par dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	1–5	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1–5	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1–5	Toutes les 2–3 heures, en alternance	Dexaméthasone gouttes ophtalmiques (1 mg/ml)	2 gouttes		Chaque œil		À administrer durant la nuit, si possible
	1–5	Toutes les 2–3 heures, en alternance	Collyre de solution saline 0,9 %	2 gouttes		Chaque œil		
	À partir de jour 1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v., pour conjonctivite : gel de carbomer toutes les 8 heures dans chaque œil, en alternance avec dexpanthénol pommade ophtalmique toutes les 8 heures dans chaque œil
Prophylaxie antibiotique	Si polynucléaires < 500/µl : amphotéricine B en suspension 5 ml toutes les 6 heures, en cas de granulopénie (< 500/µl) > 10 jours, ajouter colistine 95 mg toutes les 6 heures (1–1–1–1)
Examens de routine	NFS (avec **sous-populations des lymphocytes),** U&E, BH, exploration de l'hémostase, créatinine sérique, clairance de la créatinine, équilibre hydro-électrolytique, attention : œdème pulmonaire avec cytarabine
Diminution de dose	**Étoposide** : diminuer la dose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ; **cytarabine** : diminuer la dose à 1 g/m2 en cas d'insuffisance rénale et si patients > 55 ans ; cesser le traitement pour les patients ayant une maladie réfractaire avancée, conjonctivite, réactions allergiques sévères, symptômes neurologiques sévères, transaminases > 5 fois le taux d'origine
Références	Protocole d'étude « Multicenter study for therapy optimization of acute lymphatic leukemia in adults and adolescents from 15 years, GMALL 07/2003 »

Consolidation II — **GMALL 07/2003** — **Indication : LAL** — **11.1.7**
Risque élevé/très élevé

Protocole d'étude : idarubicine/FLAG — **Semaine 16 Bras B** — Risque élevé/très élevé LAL : LAL des précurseurs de lymphocytes B ou T — Semaine 16

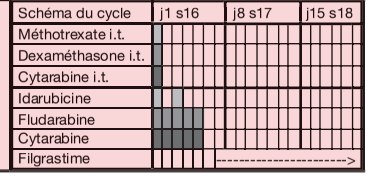
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Méthotrexate**	15 mg	Dans 3 ml d'eau	i.t.	Bolus	Avant le traitement systémique
	1	**Dexaméthasone**	4 mg	Non diluée	i.t.	Bolus	Avant le traitement systémique
	1	**Cytarabine**	40 mg	Dans 2 ml d'eau	i.t.	Bolus	Avant le traitement systémique
	1,3	**Idarubicine**	10 mg/m² (7 mg/m² > 55 ans)	Non diluée	i.v.	Bolus 15 min	15 min avant le cytarabine
	1–5	**Fludarabine**	30 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1–5	**Cytarabine**	2 g/m² (1 g/m² > 55 ans)	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	2 h	4 h après la fin de la perfusion du fludarabine
	À partir de jour 7	**Filgrastime**	5 µg/kg		s.c.		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 1000/µl

Précautions

À noter : myélogramme jour 1 ; envoyer le prélèvement pour une évaluation de la MRD. Voir pages 34ff/141ff du protocole d'étude
Diminution de dose d'anthracycline : en cas d'insuffisance hépatique, de troubles cardiaques préexistants ; voir tableau de modification de dose



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Quantité par dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	1–5	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	20 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Bolus 15 min	
	1–5	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1–7	Toutes les 4 heures	Dexaméthasone gouttes ophtalmiques(1 mg/ml)	2 gouttes		Chaque œil		En alternance avec le collyre de solution saline
	1–14	Toutes les 4 heures	Collyre de solution saline 0,9 %	2–3 gouttes		Chaque œil		En alternance avec les gouttes ophtalmiques de dexaméthasone
	À partir de jour 1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide ; pour conjonctivite : gel de carbomer toutes les 8 heures dans chaque œil, en alternance avec dexpanthénol pommade ophtalmique toutes les 8 heures dans chaque œil
Prophylaxie antibiotique	Si neutrophiles < 500/µl : colistine 95 mg 2×/jour (1–1–1–1). Amphotéricine B en suspension 5 ml toutes les 6 heures, continuer la prophylaxie jusqu'à ce que le taux de polynucléaires soit stable > 500/µl
Examens de routine	NFS, U&E, LDH, EFH, exploration de l'hémostase, créatinine sérique, acide urique, gaz du sang, fonction cardiaque, neurotoxicité, ECG avant le traitement par idarubicine
Diminution de dose	Arrêter la **cytarabine e**n cas de : défaillance rénale, symptômes cérébelleux, exanthème, bilirubine > 3,0 mg/dl, ASAT (SGOT) ou PAL élevé ; en cas de cytopénie, cesser le traitement (pas de diminution de dose) ; **anthracycline** : voir **précautions** ci-dessus
Références	Protocole d'étude « Multicenter study for therapy optimization of acute lyphatic leukemia in adults and adolescents from 15 years, GMALL 07/2003 »

Consolidation IV GMALL 07/2003 + rituximab	Indication : LAL (CD20+)	CIM-10 : C91.0	11.1.8
Protocole d'étude : étoposide phosphate/cytarabine/rituximab	* Emploi du rituximab : > 20 % cellules CD20-positives	Semaine 36	

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Chimiothérapie

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	**Rituximab***	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 50 mg/h	Suivre de près, équipement de réanimation !
	1–5	**Cytarabine**	150 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Perfusion de la cytarabine avant perfusion de l'étop. phos.
	1–5	**Étoposide phosphate**	100 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	À surveiller
	1	**MTX/AraC/Dexa « triple prophylaxie »**			i.t.		

Précautions

Entre les traitements de consolidation IV et V : traitement d'entretien avec mercaptopurine/méthotrexate
À noter : ponction lombaire hebdomadaire, le jour 1
Rituximab : syndrome de relargage de cytokines

Schéma du cycle	j0	j1 s1	j8 s2	j15 s3
Rituximab				
Cytarabine				
Étoposide phosph.				
MTX/AraC/Dexa i.t.				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	–1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		
	0	–30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1–5	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
	1–5	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	15 min	
	1–5	15' avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		250 ml	i.v.	2 h 30 min	
	À partir de jour 1	Lun. & jeu. 1–0–1	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	À partir de jour 1	Lun. & jeu. 1–0–1	Acide folique	5 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Métoclopramide
Examens de routine	3×/semaine : NFS ; 1×/semaine : ATIII, transaminases, amylase, glycémie, U&E, créatinine sérique, acide urique, tests urinaires, exploration de l'hémostase, diurèse, neurotoxicité ; méthotrexate : drainage du LCR en cas de surdosage ; rituximab : voir **précautions**
Diminution de dose	**Cytarabine** : diminuer la dose en cas d'insuffisance rénale, arrêter si transaminases > 5 fois la limite supérieure de la normale, conjonctivite sévère, réactions allergiques sévères, symptômes neurologiques sévères ; en cas de cytopénie, cesser le traitement (pas de diminution de dose) ; diminuer la dose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (voir le tableau de modification de dose) ; **rituximab** : cesser le traitement en cas d'effets secondaires sévères ; si amélioration des symptômes, recommencer la perfusion à 50 % de la vitesse normale
Dose cum. max.	Non définie
Références	Protocole d'étude « Multicenter study for therapy optimization of acute lymphatic leukemia in adults and adolescents from 15 years"; with Rituximab to improve prognosis with CD20+ standard risk ALL »

Consolidation V GMALL 07/2003 + rituximab — Indication : LAL (CD20+) — CIM-10 : C91.0 — 11.1.9

Protocole d'étude : cyclophosphamide/cytarabine/rituximab

*** Emploi du rituximab : > 20 % cellules CD20-positives**

Semaine 41

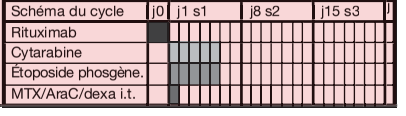
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Chimiothérapie

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	**Rituximab***	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 50 mg/h	Suivre de près, équipement de réanimation !
	1	**Cyclophosphamide**	1000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Équilibre hydro-électrolytique
	1	**Cytarabine**	500 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	
	1	**MTX/AraC/dexa « triple prophylaxie »**			i.t.		

Précautions

Entre les traitements de consolidation V et VI : traitement d'entretien avec mercaptopurine/méthotrexate
À noter : jour 1 – myélogramme
– ponction lombaire
À noter : après jour 1, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	–1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		
	0	–30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24h	Hydratation + diurèse Au moins 2000 ml de liquides/ 24 heures
	1	0 h, 4 h & 8 h après le début du cycloph.	Mesna	Chaque dose est à égale à 20 % de la dose de cyclophos.		i.v.	Bolus	
	1	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	20 mg		i.v.	15 min	
	À partir de jour 1	960 mg les lun., mer. et ven.	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Métoclopramide
Examens de routine	3×/semaine : NFS ; 1×/semaine : ATIII, transaminases, amylase, glycémie, U&E, créatinine sérique, acide urique, tests urinaires, exploration de l'hémostase, ECG, neurotoxicité, conjonctivite, équilibre hydro-électrolytique, diurèse + donner au moins 2 litres de liquides/24 heures ; méthotrexate : drainage du LCR en cas de surdosage ; cytopénie : 1×/semaine : RxT ; rituximab : syndrome de relargage de cytokines
Diminution de dose	En cas de : symptômes cérébelleux, exanthème, bilirubine > 3,0 mg/dl ; en cas de cytopénie, cesser le traitement (pas de diminution de dose) ; pour les patients présentant une défaillance hépatique ou rénale, voir le tableau de modification de dose
	Cytarabine : diminuer la dose en cas d'insuffisance rénale, arrêter en cas de conjonctivite sévères, réactions allergiques sévères, symptômes neurologiques sévères, transaminases > 5 fois la limite supérieure de la normale ; **rituximab** : cesser le traitement en cas d'effets secondaires sévères ; si amélioration des symptômes, recommencer la perfusion à 50 % de la vitesse normale
Dose cum. max.	Non définie
Références	Protocole d'étude « Multicenter study for therapy optimization of acute lymphatic in adults and adolescents from 15 years"; with Rituximab to improve prognosis with CD20+ standard risk ALL »

Réinduction I GMALL 07/2003 + rituximab

Indication : LAL (CD20+) | **CIM-10 : C91.0** | **11.1.10**

Protocole d'étude : vindésine/doxorubicine/rituximab

*** Emploi du rituximab : > 20 % cellules CD20-positives**

Semaine 22

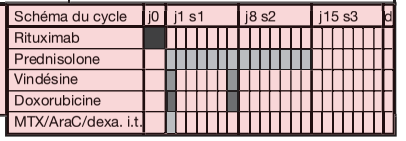
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Chimiothérapie

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	**Rituximab***	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	D'abord 50 mg/h	Suivre de près, équipement de réanimation !
	1–14	**Prednisolone**	20 mg/m² toutes les 8 h		Orale		Arrêter progressivement en 3 étapes tous les 3 jours (en donnant 1/2, 1/4 et 1/8 de la dose)
	1, 7	**Vindésine** (dose unique maximale de 5 mg)	3 mg/m²	Dans 5 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Bolus	
	1, 7	**Doxorubicine**	50 mg/m²	Non diluée	i.v.	15 min	Via cathéter veineux central : 1 h
	1	**MTX/AraC/dexa. « triple prophylaxie »**			i.t.		

Précautions

À noter : j1 – myélogramme
– ponction lombaire
Rituximab : syndrome de relargage de cytokines



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	–1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		
	0	–30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1		Acide zolédronique	4 mg		i.v.		
	1, 7	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	4 h	
	1, 7	15' avant chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	15 min	
	1, 7	1–0–1	Lactulose	10 g		Orale		Prophylaxie de la constipation
	À partir de j1	1–0–0	Sucralfate	1 g		Orale		Jusqu'à l'arrêt de la prednisolone
	À partir de j1	960 mg les lun. mer. et ven.	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide, allopurinol
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : amphotéricine B en suspension 5 ml toutes les 6 h ; si neutrophiles < 500/µl > 10 j : colistine 200 mg × 2/j (1–0–1)
Examens de routine	3×/semaine : NFS ; 1×/semaine : ATIII, transaminases, amylase, glycémie, U&E, exploration de l'hémostase, créatinine sérique, acide urique, tests urinaires ; cytopénie : 1×/semaine : RxT ;
	Doxorubicine : ECG/échocardiogramme avant 1re dose + au cours du traitement, neurotoxicité ; méthotrexate : **drainage du LCR en cas de surdosage** ; rituximab : voir **Précautions**
Diminution de dose	Avec cytopénie, arrêter le traitement (pas de diminution de dose) ; **doxorubicine** : réduire la dose en cas d'insuffisance hépatique, diminuer la dose à 50 % si bilirubine > 2 g/dl, contre-indiqué si bilirubine > 5 g/dl
	Vindésine : diminuer la dose de 50 % avec paresthésie marquée, insuffisance hépatique, contre-indiqué avec parésies, iléus paralytique ;
	Rituximab : arrêter le traitement s'il y a des effets secondaires graves ; avec l'amélioration des symptômes, recommencer la perfusion à 50 % du rythme normale
Dose cum. max.	**Doxorubicine** > 550 mg/m² : risque de cardiotoxicité ; **vindésine** 5–20 mg : risque de neurotoxicité
Références	Protocole d'étude « Multicenter study for therapy optimization of acute lymphatic leukemia in adults and adolescents from 15 years » ; with Rituximab to improve prognosis with CD 20 + standard risk ALL

Réinduction II	GMALL 07/2003	Indication : LAL	11.1.11
Protocole d'étude : cytarabine/cyclo./thioguanine		Faible risque LAL : semaines 24–25 Risque élevé/très élevé LAL : semaines 24–25 (que les patients sans PBSCT)	

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	15	**Cytarabine**	40 mg	Dans 2 ml d'eau	i.t.	Bolus	
	15	**Dexaméthasone**	4 mg	Non diluée	i.t.	Bolus	
	15	**Méthotrexate**	15 mg	Dans 3 ml d'eau	i.t.	Bolus	
	15	**Cyclophosphamide**	1000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	15–28	**Thioguanine**	60 mg/m²		Orale		Avec beaucoup de liquides, de préférence à jeun
	17–20, 24–27	**Cytarabine**	75 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Schéma du cycle	j1 s22	j8 s23	j15 s24	j22 s25	j29 s26	j36
Cytarabine i.t.						
Dexaméthasone i.t.						
Méthotrexate i.t.						
Cyclophosphamide						
Thioguanine						
Cytarabine						

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Quantité par dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	Régulièrement	1–0–0	Sucralfate	1 g		Orale		Jusqu'à l'arrêt de la prednisolone
	15	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	4 h	
	15	15' avant, 4 h, 8 h après cycloph.	Mesna	Chaque dose est à égale à 20 % de la dose de cyclophos.		i.v.	Bolus	
	15	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	15, 17–20, 24–27	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	17–20, 24–27	15' avant et 8 h après la chimio.	Métoclopramide	50 mg		Orale/ i.v.	Bolus	
	16	1–1–1–1	Métoclopramide	30 mg		Orale	Bolus	= prophylaxie de l'émèse retardée
	16	1–0–0–1	Dexaméthasone	8 mg		Orale	Bolus	= prophylaxie de l'émèse retardée
	À partir de j1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Granisétron
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : amphotéricine B en suspension 5 ml toutes les 6 h ; si neutrophiles < 500/µl > 10 j : colistine 95 mg × 2/j (1–1–1–1)
Examens de routine	NFS, U&E, BH, exploration de l'hémostase, créatinine sérique, clairance de la créatinine, acide urique
Diminution de dose	**Thioguanine, cyclophosphamide** : atteinte de la fonction hépatique ou rénale (**cyclophosphamide** : voir tableau de modification de dose), en cas de cytopénie, arrêter le traitement (pas de diminution de dose) **Méthotrexate** : voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	Non définie
Références	Protocole d'étude « Multicenter study for therapy optimization of acute lymphatic leukemia in adults and adolescents from 15 years, GMALL 07/2003 »

Traitement d'entretien	**GMALL 07/2003**	**Indication : LAL**	**11.1.12**
		Patients LAL à faible risque :	**semaines 26–29 ; 33–35 ; 37–40 ; 42–45**
		LAL à risque élevé/très élevé (uniquement patients sans PBSCT) :	**semaines 26–29 ; 33–35 ; 37–40 ; 42–45**

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15 (22)	**Méthotrexate**	20 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	
	1–21 (–28)	**Mercaptopurine**	60 mg/m²		Orale		Le matin, à jeun

Précautions

Schéma du cycle	1–25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	Semaines
Méthotrexate																						
Mercaptopurine																						

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Méthotrexate					
Mercaptopurine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Quantité par dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15 (22)	–15 min	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	
	1, 8, 15 (22)	–15 min	Dexaméthasone	4 mg		i.v.	Bolus	
	À partir de j1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : colistine 95 mg (1–1–1–1) (granulopénie > 10 j), amphotéricine B en suspension 5 ml toutes les 6 h
Examens de routine	NFS, U&E, BH, exploration de l'hémostase, créatinine sérique, clairance de la créatinine, acide urique
Diminution de dose	Si allopurinol est nécessaire, diminuer la dose de **mercaptopurine** à 1/3 (potentialisation) ; en cas de cytopénie, réduire la dose comme suit : leucocytes 3000–2000 ou plaquettes 100 000–150 000 : réduire **mercaptopurine** + **méthotrexate** à 66 % ; leucocytes 2000–1500 ou plaquettes 50 000–100 000 : réduire **mercaptopurine** + **méthotrexate** à 50 % ; leucocytes < 1500 ou plaquettes < 50 000 : arrêter le traitement
Références	Protocole d'étude « Multicenter study for therapy optimization of acute lymphatic leukemia in adults and adolescents from 15 years, GMALL 07/2003 »

Préphase : GMALL B-ALL/NHL 2002 — Indication : LAL-B/lymphome de Burkitt — 11.1.13

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	**Prednisone**	60 mg/m²		Orale		3 doses
	1–5	**Cyclophosphamide**	200 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

À noter : myélogramme avant début du traitement : envoyer les échantillons de moelle et de sang périphérique pour évaluation de la MRD

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Prednisone				
Cycloph.				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	12 h avant cyclophosphamide	Solution saline 0,9 % + bicarbonate de sodium	40 ml/1000 ml	2000 ml	i.v.	24 h	En perfusion de préhydratation, pH urinaire cible > 7,5
	1–5	15' avant, 4 h et 8 h après la chimio.	Mesna	400 mg/m²		i.v.		
	1–5	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1–5	30' avant cyclophosphamide	Métoclopramide	50 mg		Orale		Peut être administré par voie i.v.
	1–5	1–0–0	Allopurinol	300 mg		Orale		Dose en fonction du taux d'acide urique
	À partir de j1	1–1–1–1	Amphotéricine B (en suspension)	500 mg		Orale		Prophylaxie des infections
	À partir de j1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v. ; si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3 ; rasburicase
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : colistine 95 mg (1–1–1–1) 3×/j
Examens de routine	NFS, U&E, créatinine sérique, sérum bilirubine, exploration de l'hémostase, acide urique, poids, équilibre hydro-électrolytique
Diminution de dose	Non définie
Dose cum. max.	Inconnue
Références	Voir « Multicenter study for therapy optimization in B-ALL and hg B-NHL in adults (GMALL-B-ALL/NHL 2002) »

Bloc A : GMALL B-ALL/NHL 2002 — Indication : LAL-B/lymphome de Burkitt — 11.1.14

Chimiothérapie

Bloc : A1 : j7–12
A2 : j77–82

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	7, 77	**Rituximab**	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 50 mg/h	
2–6	8–12, 78–82	**Dexaméthasone**	10 mg/m²		Orale	En 3 doses	
2	8, 78	**Vincristine**	2 mg absolue	Non diluée	i.v.	Bolus	
2	8, 78	**Méthotrexate**	1500 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	10 % en 30 min, 90 % en 23 1/2 h
2–6	8–12, 78–82	**Ifosfamide**	800 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
5–6	11–12, 81–82	**Cytarabine**	150 mg/m² 2×/j	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Toutes les 12 h
5–6	11–12, 81–82	**Téniposide**	100 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Vérifier l'ECG
À partir de j8	À partir de j14, 84	**Filgrastime**	5 µg/kg (ou 150 µg/m²)		s.c.		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 1000/µl pendant 2 jours
2 + 6	8 + 12, 78 + 82	**Cytarabine**	40 mg	Dans 2 ml d'eau	i.t.	Bolus	
2 + 6	8 + 12, 78 + 82	**Dexaméthasone**	4 mg	Non diluée	i.t.	Bolus	
2 + 6	8 + 12, 78 + 82	**Méthotrexate**	15 mg	Dans 2 ml d'eau	i.t.	Bolus	

Précautions

L'association de la vincristine et de l'itraconazole est neurotoxique !
Pour la détermination du taux sérique du méthotrexate et le sauvetage par leucovorine : voir l'annexe du méthotrexate à haute dose

Schéma du cycle (i.t.)	j1 s1	jd8 s2	j71 s11	j78 s12	j85 s13
Cytarabine i.t.					
Dexaméthasone i.t.					
Méthotrexate i.t.					

Schéma du cycle	j1 s1	jd8 s2	j71 s11	j78 s12	j
Rituximab					
Dexaméthasone					
Vincristine					
Méthotrexate					
Ifosfamide					
Cytarabine					
Téniposide					
Filgrastime					-->

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	7, 77	1 h avant rituximab	Paracétamol	1000 mg		Orale		
1	7, 77	30' avant rituximab	Clémastine	2 mg	.	i.v.	Bolus	
2–4	8–10, 78–80	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + chlorure de potassium + bicarbonate de sodium	 20 ml/1000 ml 40 ml/1000 ml	3000 ml + 1000 ml dans le liquide de perfusion dans le liquide de perfusion	i.v.	24 h	Jusqu'à 3000 ml/m², si possible Vérifier potassium sérique pH urinaire cible > 7,5
5–6	11–12, 81–82	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
2	8, 78	6 h et 12 h après méthotrexate	Furosémide	40 mg		i.v.	Bolus	
2–6	8–12, 78–82	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
2–6	8–12, 78–82	15' avant, 4 h et 8 h après la chimio.	Mesna	160 mg/m²		i.v.	Bolus	
5–6	11–12, 81–82	15' avant 2e dose de cytarabine	Métoclopramide	50 mg		i.v.	Bolus	
2–4	8–10, 78–80	1–1–1–1	Bicarbonate de sodium	2 g		Orale		
À partir de j1		1–1–1–1	Amphotéricine B (en suspension)	500 mg		Orale		Prophylaxie des infections
À partir de j1		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
À partir de j1		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v. ; si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3 ; rasburicase ; bicarbonate de sodium
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : colistine 200 mg 3×/j
Examens de routine	NFS, U&E, BH, exploration de l'hémostase, créatinine sérique, clairance de la créatinine, équilibre hydro-électrolytique, exclure l'accumulation liquidienne dans le 3e compartiment, taux de sérum méthotrexate
Diminution de dose	L'arrêt du traitement en cas de cytopénie (pas de diminution de dose) ; voir protocole d'étude
Références	Voir « Multicenter study for therapy optimization in B-ALL and hg B-NHL in adults (GMALL-B-ALL/NHL2002) »

Bloc A* : GMALL B-ALL/NHL 2002 — Indication : LAL-B/lymphome de Burkitt > 55 ans — 11.1.14

Chimiothérapie

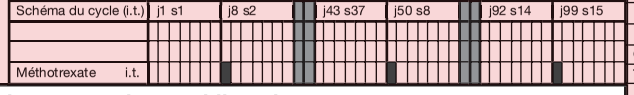
Bloc : A1* : j7–12
A2* : j49–54
A3* : j98–103

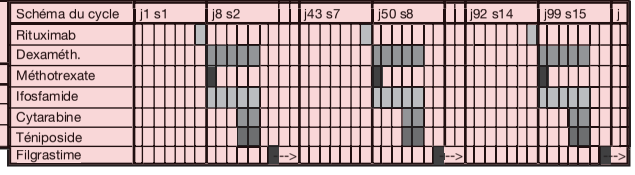
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	7, 49, 98	**Rituximab**	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	D'abord 50 mg/h	
2–6	8–12, 50–54, 99–103	**Dexaméthasone**	10 mg/m²		Orale		3 doses
2	8, 50, 99	**Méthotrexate**	500 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	10 % en 30 min, 90 % en 23 1/2 h
2–6	8–12, 50–54, 99–103	**Ifosfamide**	400 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	*9 + 11, 51 + 53, 100 + 102 optionnel*
5–6	11–12, 53–54, 102–103	**Cytarabine**	60 mg/m² 2×/j	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Toutes les 12 h
5–6	11–12, 53–54, 102–103	**Téniposide**	60 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Vérifier l'ECG
À partir de j8	Au quotidien dès j14, 56, 105	**Filgrastime**	5 µg/kg (ou 150 µg/m²)		s.c.		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 1000/µl pendant 2 jours
2	8, 50, 99	**Méthotrexate**	12 mg	Dans 2 ml eau	i.t.	Bolus	

Précautions

Pour la détermination du taux sérique du méthotrexate et le sauvetage par leucovorine : voir l'annexe du méthotrexate à haute dose
L'association de la vincristine et de l'itraconazole est neurotoxique !





Prémédication et médication concomitante obligatoires

Jour		Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	7, 49, 98	1 h avant rituximab	Paracétamol	1000 mg		Orale		
1	7, 49, 98	30' avant rituximab	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
2–4	8–10, 50–52, 99–101	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + chlorure de potassium + bicarbonate de sodium	 20 ml/1000 ml 40 ml/1000 ml	3000 ml + 1000 ml dans le liquide de perfusion dans le liquide de perfusion	i.v.	24 h	Jusqu'à 3000 ml/m², si possible Bérifier potassium sérique pH urinaire cible > 7,5
5–6	11–12, 53–54, 102–103	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
2	8, 50, 99	6 h et 12 h après méthotrexate	Furosémide	40 mg		i.v.	Bolus	
2–6	8–12, 50–54, 99–103	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
2–6	8–12, 50–54, 99–103	15' avant, 4 h et 8 h après la chimio.	Mesna	80 mg/m²		i.v.	Bolus	
5–6	11–12, 53–54, 102–103	15' avant 2e dose de cytarabine	Métoclopramide	50 mg		i.v.	Bolus	
2–4	8–10, 50–52, 99–101	1–1–1–1	Bicarbonate de sodium	2 g		Orale		
À partir de j1		1–1–1–1	Amphotéricine B (en suspension)	500 mg		Orale		Prophylaxie des infections
À partir de j1		1–0–1	Acide folique	5 mg		Orale		
À partir de j1		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v. ; si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3 ; rasburicase ; bicarbonate de sodium
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : colistine 200 mg 3×/j
Examens de routine	NFS, U&E, BH, exploration de l'hémostase, créatinine sérique, clairance créatinine, équilibre hydro-électrolytique, exclure l'accumulation liquidienne dans le 3e compartiment, taux sérique de méthotrexate
Diminution de dose	Arrêter le traitement en cas de cytopénie (pas de diminution de dose) ; voir protocole d'étude
Références	Voir « Multicenter study for therapy optimization in B-ALL and hg B-NHL in adults (GMALL-B-ALL/NHL2002) »

Bloc B : GMALL B-ALL/NHL 2002 — Indication : LAL-B/lymphome de Burkitt — 11.1.15

Chimiothérapie

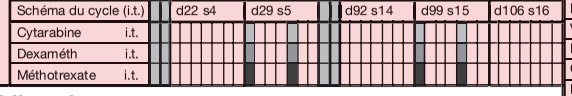
Bloc : B1 : j7–12
B2 : j77–82

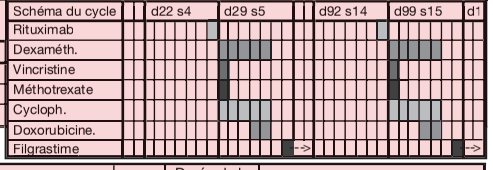
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de perfusion	Remarques
1	28, 98	**Rituximab**	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 50 mg/h	
2–6	29–33, 99–103	**Dexaméthasone**	10 mg/m²		Orale		3 doses
2	29, 99	**Vincristine**	2 mg absolue	Non diluée	i.v.	Bolus	
2	29, 99	**Méthotrexate**	1500 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	10 % en 30 min, 90 % en 23 1/2 h
2–6	29–33, 99–103	**Cyclophosphamide**	200 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
5–6	32–33, 102–103	**Doxorubicine**	25 mg/m²	Non diluée	i.v.	Bolus 15 min	
À partir de j8	À partir de j35, 105	**Filgrastime**	5µg/kg (ou 150 µg/m²)		s.c.		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 1000/µl pendant 2 jours
2 + 6	29 + 33, 99 + 103	**Cytarabine**	40 mg	Dans 2 ml d'eau	i.t.	Bolus	
2 + 6	29 + 33, 99 + 103	**Dexaméthasone**	4 mg	Non diluée	i.t.	Bolus	
2 + 6	29 + 33, 99 + 103	**Méthotrexate**	15 mg	Dans 3 ml d'eau	i.t.	Bolus	

Précautions

Pour la détermination du taux sérique du méthotrexate et le sauvetage par leucovorine : voir l'annexe du méthotrexate à haute dose. Anthracycline : risque de cardiotoxicité – échocardiogramme





Prémédication et médication concomitante obligatoires

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	28, 98	1 h avant rituximab	Paracétamol	1000 mg		Orale		
1	28, 98	30' avant rituximab	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
2–4	29–31, 98–100	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + chlorure de potassium + bicarbonate de sodium	 20 ml/1000 ml 40 ml/1000 ml	3000 ml + 1000 ml dans le liquide de perfusion dans le liquide de perfusion	i.v.	24 h	Jusqu'à 3000 ml/m², si possible Vérifier potassium sérique pH urinaire cible > 7,5
5–6	23–33, 101–103	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
2	29, 99	6 h et 12 h après méthotrexate	Furosémide	40 mg		i.v.	Bolus	
2–6	29–33, 99–103	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
2–6	29–33, 99–103	15' avant, 4 h et 8 h après la chimio.	Mesna	40 mg/m²		i.v.	Bolus	
2–4	29–31, 98–100	2–2–2–2	Bicarbonate de sodium	19		Orale		
À partir de j1		1–1–1–1	Amphotéricine B (en suspension)	500 mg		Orale		Prophylaxie des infections
À partir de j1		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v. ; si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3 ; rasburicase
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : colistine 95 mg (1–1–1–1) 3×/j
Examens de routine	**Anthracycline** : voir **Précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, BH, exploration de l'hémostase, créatinine sérique, clairance de la créatinine, équilibre hydro-électrolytique, exclure l'accumulation liquidienne dans le 3e compartiment, neurotoxicité
	Taux sérique du méthotrexate
Diminution de dose	Arrêter le traitement en cas de cytopénie (pas de diminution de dose) ; voir protocole d'étude
Dose cum. max.	**Doxorubicine** : risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est 550 mg/m² ; **vincristine** 5–20 mg absolue : risque de neurotoxicité
Références	Voir « Multicenter study for therapy optimization in B-ALL and hg B-NHL in adults (GMALL-B-ALL/NHL 2002) »

Bloc B* : GMALL B-ALL/NHL 2002 — Indication : LAL-B/lymphome de Burkitt > 55 ans — 11.1.15

Chimiothérapie

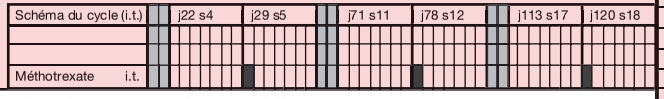
Bloc : B1* : j28–33 ;
B2* : j77–82 ;
B3* : j119–124

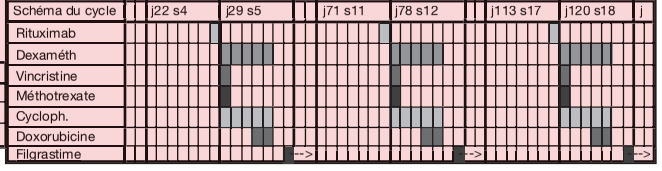
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	28, 77, 119	**Rituximab**	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 50 mg/h	
2–6	29–33, 78–82, 120–124	**Dexaméthasone**	10 mg/m²		Orale		3 doses
2	29, 78, 120	**Vincristine**	1 mg absolue	Non diluée	i.v.	Bolus	
2	29, 78, 120	**Méthotrexate**	500 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	10 % en 30 min, 90 % en 23 1/2 h
2–6	29–33, 78–82, 120–124	**Cyclophosphamide**	200 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	*30 + 32, 79 + 81, 121 + 123 optionnellement*
5–6	32–33, 81–82, 123–124	**Doxorubicine**	25 mg/m²	Non diluée	i.v.	Bolus 15 min	
À partir de j8	Tous les jours dès j35, j84, j126	**Filgrastime**	5 µg/kg (ou 150 µg/m²)		s.c.		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 1000/µl pendant 2 jours
2	29, 78, 120	**Méthotrexate**	12 mg	Dans 3 ml d'eau	i.t.		

Précautions

Pour la détermination du taux sérique du méthotrexate et le sauvetage par leucovorine : voir l'annexe du méthotrexate à haute dose.
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – échocardiogramme





Prémédication et médication concomitante obligatoires

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	28, 77, 119	1 h avant rituximab	Paracétamol	1000 mg		Orale		
1	28, 77, 119	30' avant rituximab	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
2–4	29–31, 78–80, 120–122	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + chlorure de potassium + bicarbonate de sodium	 20 ml/1000 ml 40 ml/1000 ml	3000 ml + 1000 ml dans le liquide de perfusion dans le liquide de perfusion	i.v.	24 h	Jusqu'à 3000 ml/m², si possible Vérifier potassium sérique pH urinaire cible > 7,5
5–6	32–33, 81–82, 123–124	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
2	29,78,120	6 h et 12 h après méthotrexate	Furosémide	40 mg		i.v.	Bolus	
2–6	29–33, 78–82, 120–124	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
2–6	29–33, 78–82, 120–124	15' avant, 4 h et 8 h après la chimio.	Mesna	40 mg/m²		i.v.	Bolus	
2–4	29–31, 78–80, 120–122	2–2–2–2	Bicarbonate de sodium	1 g		Orale		
À partir de j1		1–1–1–1	Amphotéricine B (en suspension)	500 mg		Orale		Prophylaxie des infections
À partir de j1		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v. ; si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3 ; rasburicase ; bicarbonate de sodium
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : colistine 95 mg (1–1–1–1) 3×/j
Examens de routine	**Anthracycline** : voir **Précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, BH, exploration de l'hémostase, créatinine sérique, clairance créatinine, équilibre hydro-électrolytique, exclure l'accumulation liquidienne dans le 3e compartiment, neurotoxicité
	Taux sérique du méthotrexate
Diminution de dose	Arrêter le traitement en cas de cytopénie (pas de diminution de dose) ; voir protocole d'étude
Dose cum. max.	**Doxorubicine** : risque de cardiotoxicité ; la dose cum. max. est 550 mg/m² ; **vincristine** 5–20 mg absolue : risque de neurotoxicité
Références	Voir « Multicenter study for therapy optimization in B-ALL and hg B-NHL in adults (GMALL-B-ALL/NHL 2002) »

Bloc C : GMALL B-ALL/NHL 2002 — Indication : LAL-B/lymphome de Burkitt — 11.1.16

Chimiothérapie

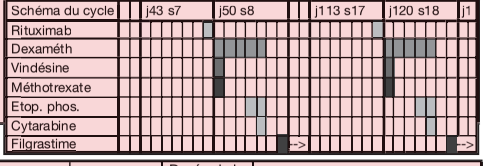
Bloc : C1 : j49–54
C2 : j119–124

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	49, 119	**Rituximab**	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 50 mg/h	
2–6	50–54, 120–124	**Dexaméthasone**	10 mg/m²		Orale		3 doses
2	50, 120	**Vindésine**	3 mg/m² (5 mg max.)		i.v.	Bolus	
2	50, 120	**Méthotrexate**	1500 mg/m² (> 55 ans : 500 mg/m²)	Dans 5 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	10 % en 30 min, 90 % en 23 1/2 h
5–6	53–54, 123–124	**Étoposide phosphate**	250 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 % (de 200 mg à 250 ml)	i.v.	1 h	Dose exprimée en étoposide-base
6	54, 124	**Cytarabine**	2 g/m² (> 55 ans : 1 g/m²)2×/j	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Toutes les 12 h dans chaque cas
À partir de j1	À partir de j56, 126	**Filgrastime**	5 µg/kg (ou 150 µg/m²)		s.c.		Jusqu'à ce que les polynucléaires soient > 1000/µl pendant 2 jours

Précautions

L'étoposide phosphate et le bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Pour la détermination du taux sérique du méthotrexate et le sauvetage par leucovorine : voir l'annexe du méthotrexate à haute dose
Aphérèse de cellules souches : suivant le bloc C1 pour tous les patients représentant une forte risque, sans donneur apparenté



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	49, 119	1 h avant rituximab	Paracétamol	1000 mg		Orale		
1	49, 119	30' avant rituximab	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
2–4	50–52, 120–122	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + chlorure de potassium + bicarbonate de sodium	 20 ml/1000 ml 40 ml/1000 ml	3000 ml + 1000 ml dans le liquide de perfusion dans le liquide de perfusion	i.v.	24 h	Jusqu'à 3000 ml/m², si possible Vérifier potassium sérique pH urinaire cible > 7,5
2–6	50–54, 120–124	2–2–2–2	Bicarbonate de sodium	1 g		Orale		
2	50, 120	6 h et 12 h après début du chimio.	Furosémide	40 mg		i.v.	Bolus	
2,5	50, 53, 120, 123	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1–3 mg		i.v.	Bolus	
5	53, 123	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	12 h	
6	54, 124	15' avant la dose de cytarabine	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
6–8	54–56, 124–126	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
6–7	54–55, 124–125	Toutes les 6 h	Dexaméthasone gouttes ophtalmiques (1 mg/ml)	2 gouttes		Chaque œil		
8–10	56–58, 126–128	Toutes les 6 h	Dexpanthénol gouttes ophtalmiques (50 mg/ml)	1 goutte		Chaque œil		
À partir de j1		1–1–1–1	Amphotéricine B (en suspension)	500 mg		Orale		Prophylaxie des infections
À partir de j1		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v. ; si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3 ; rasburicase ; bicarbonate de sodium
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : colistine 95 mg (1–1–1–1) 3×/j
Examens de routine	NFS, U&E, BH, exploration de l'hémostase, créatinine sérique, clairance créatinine, équilibre hydro-électrolytique, exclure l'accumulation liquidienne dans le 3e compartiment, taux sérique du méthotrexate
Diminution de dose	Arrêter le traitement en cas de cytopénie (pas de diminution de dose) ; voir protocole d'étude
Références	Voir « Multicenter study for therapy optimization in B-ALL and hg B-NHL in adults (GMALL-B-ALL/NHL 2002) »

Consolidation : GMALL B-ALL/NHL 2002 — Indication : LAL-B/lymphome de Burkitt — 11.1.17

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	140, 161	**Rituximab**	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 50 mg/h	

Précautions

Vitesse de perfusion du rituximab :
Première dose : commencer à 50 mg/h pendant 1 heure ; ensuite, si bien tolérée, augmenter de 50 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max. de 400 mg/h
Doses ultérieures (excluant les patients à risque élevé) : donner 1/10 de la dose totale pendant les premières 30 min, ensuite 9/10 de la dose totale pendant les prochaines 3,5 heures jusqu'à un max. de 400 mg/h

Schéma du cycle	j134 s20	j141 s21	j148 s22	j155 s23	j162 s
Rituximab					

Patients à risque élevé (charge tumorale importante, maladie cardiovasculaire/respiratoire, incompatibilité liée aux anticorps) : commencer à 25 mg/h pendant 1 heure, ensuite augmenter de 25 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max. de 200 mg/h

Surveillance : toutes les 15 min durant la première heure, ensuite toutes les heures : tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température
UN ÉQUIPEMENT COMPLET DE RÉANIMATION DOIT ÊTRE DISPONIBLE !
En cas de réaction allergique/anaphylactique (frissons, fièvre, etc.), arrêter la perfusion IMMÉDIATEMENT, corticoïdes, des soins intensifs peuvent être nécessaires
En cas d'amélioration des symptômes : le traitement peut être progressivement repris avec une diminution de 50 % de la vitesse de perfusion

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Bloc (jour)	Protocole (jour)	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	140, 161	1 h avant rituximab	Paracétamol	1000 mg		Orale		
1	140, 161	30' avant rituximab	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
1	140, 161	Avec rituximab	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.		
À partir de j1		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Prednisolone 50 mg par voie i.v. avant et pendant la perfusion de rituximab
Antibiothérapie prophylactique	Si neutrophiles < 500/µl : colistine 95 mg (1–1–1–1) 3×/j
Examens de routine	Acide urique, urée sanguin, créatinine sérique, bilirubine sérique ; pendant la perfusion, signes d'intolérance/anaphylaxie, surtout si leucocytes > 50 000/µl
Diminution de dose	Arrêter le traitement en cas de cytopénie (pas de diminution de dose) ; voir protocole d'étude
Références	Voir « Multicenter study for therapy optimization in B-ALL and hg B-NHL in adults (GMALL-B-ALL/NHL 2002) ». Mis à jour : 12 août 2002

Étude AMLSG 7-04 : préphase — Indication : LAM — 11.2.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Cytarabine**	100 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	

Précautions

Commencer le premier cycle d'induction dès que le nombre de leucocyte est < 50 000.
Le traitement par cytarabine pourra être abrégé en Induction I car il est administré en préphase.
Incompatibilité : cytarabine <> héparine

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Cytarabine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	Leucaphérèse si nécessaire
			+ ...mmol KCl + ...mmol magnésium					En fonction des électrolytes
	1	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Allopurinol en fonction du taux d'acide urique sérique ; alcalinisation ; métoclopramide oral ou i.v.
Antibiothérapie prophylactique	
Examens de routine	NFS, exploration de l'hémostase, U&E, créatinine sérique, clairance de la créatine, acide urique, LDH, équilibre hydro-électrolytique, bilan hépatique (BH)
Diminution de dose	Voir modification de dose
Dose cum. max.	Non définie
Références	Protocole d'étude AMLSG 7-04

Étude AMLSG 7-04 Bras A : induction ICE — Indication : LAM — 11.2.2 A

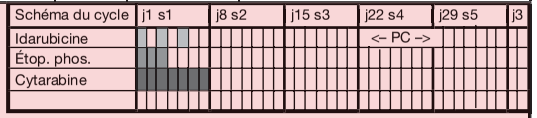
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 3, 5	**Idarubicine**	12 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	2 h	2nde induction : seulement à j1 et j3
	1–3	**Étoposide phosphate**	100 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1–7	**Cytarabine**	100 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	22 h	

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Incompatibilités : Idarubicine <> héparine, cytarabine <> héparine
<u>À noter</u> : À j21 et/ou j28, évaluation du 1er et/ou 2nd cycles d'induction : NFS, formule leucocytaire, cytologie médullaire et/ou biopsie médullaire à l'emporte-pièce et, en cas d'atteinte extramédullaire avant le traitement, biopsie du tissu concerné



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–7	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
			+ ...mmol KCl + ...mmol magnésium					En fonction des électrolytes
	1–7	En continu	Héparine	5000–15 000 unités		i.v.	24 h	Via cathéter veineux central
	1–7	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
	À partir de j1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Examens de routine	NFS, U&E, BH, diurèse, fonction cardiaque (échocardiographie avant le 1er traitement), neurotoxicité
Diminution de dose	**Anthracycline** en cas de troubles hépatiques ; **attention** : antécédents de troubles cardiaques, voir le tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	Entre j22 et j29 ; **j15** : évaluation de l'aplasie, y compris NFS, formule leucocytaire et cytologie médullaire
Dose cum. max.	**Idarubicine** > 120 mg/m² i.v. : risque de cardiotoxicité
Références	Protocole d'étude (Int.Nr. 0478) with Valproate, ATRA and their combination with both induction and consolidation therapies as well as Pegfilgrastim in the consolidation therapy for younger patients with newly diagnosed AML

Étude AMLSG 7-04 Bras A : consolidation — Indication : LAM — 11.2.3 A

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 3, 5	**Cytarabine**	3 g/m² 2×/j	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Toutes les 12 heures

Précautions

Évaluation, y compris NFS, formule leucocytaire et cytologie médullaire, entre j36 et j43 du précédent cycle de consolidation

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6	j43 s7	j5
Cytarabine						<---PC--->		

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 3, 5	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
			+ ....mmol KCl + ...mmol magnésium					En fonction des électrolytes
	1, 3, 5	En continu	Héparine	5000–15 000 unités		i.v.	24 h	Via cathéter veineux central
	1, 3, 5	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
	1	Dose unique	Allopurinol	300 mg		Orale		Doses additionnelles en fonction du taux d'acide urique sérique
	À partir de j1	1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
	À partir de j1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections
	10	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		
		Toutes les 6 heures	Dexaméthasone gouttes oculaires (1 mg/ml)	1–2 gouttes		Chaque œil		Jusqu'à la fin du traitement par cytarabine

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., bicarbonate de sodium 2 g toutes les 6 heures par voie orale ou $NaHCO_3$ i.v.
Examens de routine	NFS, U&E, BH, diurèse, gaz du sang, fonction cardiaque (échocardiographie avant la 1re séance de chimiothérapie), neurotoxicité
Diminution de dose	
Prochain cycle (PC)	Entre j36 et j43
Références:	Protocole d'étude (Int.Nr. 0478) with Valproate, ATRA and their combination with both induction and consolidation therapies as well as Pegfilgrastim in the consolidation therapy for younger patients with newly diagnosed AML

Étude AMLSG 7-04 Bras B : consolidation — Indication : LAM — 11.2.3 B

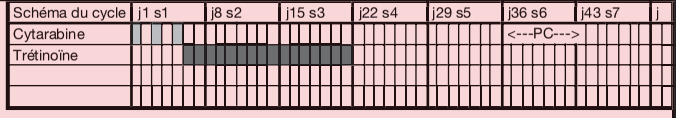
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 3, 5	**Cytarabine**	3 g/m² 2×/j	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Toutes les 12 heures
	6–21	**Trétinoïne (ATRA)**	15 mg/m²		Orale		Divisé en 3 doses quotidiennes
							À prendre avec le repas ou juste après

Précautions

Évaluation, y compris NFS, formule leucocytaire et cytologie médullaire, entre j35 et j42 d'un cycle particulier
Arrêter l'ATRA et donner une forte dose de déxamethasone (10 mg/12 h i.v.) en cas d'augmentation des leucocytes > 10 000/µl avant ou durant le traitement par ATRA ou à l'apparition de symptômes du syndrome ATRA (détérioration de la fonction pulmonaire, insuffisance rénale non expliquée)



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 3, 5	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
			+ ...mmol KCl + ...mmol magnésium					En fonction des électrolytes
	1, 3, 5	En continu	Héparine	5000–15 000 unités		i.v.	24 h	Via cathéter veineux central
	1, 3, 5	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
	1	Dose unique	Allopurinol	300 mg		Orale		Doses additionnelles en fonction du taux d'acide urique sérique
	À partir de j1	1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
	À partir de j1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections
	10	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		
		Toutes les 6 heures	Dexaméthasone gouttes oculaires (1 mg/ml)	1–2 gouttes		Chaque œil		Jusqu'à la fin du traitement par cytarabine

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., bicarbonate de sodium 2 g toutes les 6 heures par voie orale ou $NaHCO_3$ i.v.
Examens de routine	NFS, U&E, BH, diurèse, gaz du sang, fonction cardiaque (échocardiographie avant la 1re séance de chimiothérapie), neurotoxicité
Diminution de dose	
Prochain cycle (PC)	Entre j36 et j43
References:	Protocole d'étude (Int.Nr. 0478) with Valproate, ATRA and their combination with both induction and consolidation therapies as well as Pegfilgrastim in the consolidation therapy for younger patients with newly diagnosed AML

Daunorubicine/Cytarabine — Intergroupe AML 1/99 : induction — Indications : LAM, AREB-T jusqu'à 60 ans — 11.2.4

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–7	**Cytarabine**	100 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	22 h	
	3–5	**Daunorubicine**	60 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	2 h	

Précautions

Antécédents de troubles cardiaques, voir le tableau de modification de dose et le protocole d'étude
Incompatibilités : daunorubicine <> dexaméthasone, cytarabine <> héparine

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Cytarabine				PC	
Daunorubicine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–7	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	1–7	En continu	Héparine	5000–15 000 unités		i.v.	24 h	par le cathéter Hickman ou cathéter veineux central
	1–7	1–0–1	Dexaméthasone	8 mg		orale		
	1–7	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.		Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1–7	0–0–0–1	Famotidine	20 mg		orale		
	À partir de j1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., bicarbonate de sodium 2 g toutes les 6 heures par voie orale ou $NaHCO_3$ i.v.
Examens de routine	NFS, toxicité intestinale, U&E, BH, exploration de l'hémostase, créatinine sérique, clairance de la créatinine, équilibre hydro-électrolytique, fonction cardiaque (échocardiographie avant la 1re séance de chimiothérapie), neurotoxicité
Diminution de dose	**Anthracycline** en cas de troubles hépatiques ; **attention** : antécédents de troubles cardiaques, voir le tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Daunorubicine** 550 mg/m²
Évaluation de l'efficacité	Biopsie médullaire à j15 pour évaluer l'aplasie
Prochain cycle (PC)	À j22, répéter la séance d'induction ; peut être réalisé plus tôt si persistance des blastes (voir protocole d'étude page 4)
Références	Mayer RJ et al. N Engl J Med 1994;331:896–903 ; « Multicenter study for the treatment of patients with acute myeloid leukemia (AML) or RAEB-t ≤ 60 years » (AML 1/99 SHG protocol)

Cytarabine à haute dose	Intergroupe AML 1/99 : postrémission	Indication : LAM, AREB-T jusqu'à 60 ans	11.2.5

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 3, 5	**Cytarabine**	3 g/m² 2×/j	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	toutes les 12 heures

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Cytarabine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–6	En continu	solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	1, 3, 5	15' avant la dose de cytarabine	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1, 3, 5	15' avant la dose de cytarabine	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1–6	Toutes les 6 heures	Dexaméthasone gouttes oculaires (1 mg/ml)	2 gouttes		Chaque œil		
	7–11	Toutes les 6 heures	Dexpanthénol gouttes oculaires (50 mg/ml)	1 goutte		Chaque œil		
	À partir de j1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide
Examens de routine	NFS, toxicité intestinale, U&E, BH, exploration de l'hémostase, créatinine sérique, clairance de la créatinine, équilibre hydro-électrolytique, fonction cardiaque, neurotoxicité
Diminution de dose	En cas de symptômes cérébelleux, exanthème, bilirubine > 3,0 mg/dl, ASAT (SGOT) ou PAL élevés : arrêter **cytarabine** ; avec cytopénie, arrêter le traitement (pas de diminution de dose)
Dose cum. max.	Aucune
Évaluation de l'efficacité	Biopsie médullaire et formule sanguine après complète régénération hématopoïétique
Prochain cycle (PC)	Une semaine après normalisation hématologique (j +28 au plus tôt)
Références	Voir « Multicenter study for the treatment of patients with acute myeloid leukemia (AML) or RAEB-t ≤ 60 years » (AML 1/99 SHG protocol) ; Mayer RJ et al. N Engl J Med 1994;331:896–903

S-HAM — Indication : rechute de LAM — 11.2.6

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 2, 8, 9	**Cytarabine**	1 g/m² 2×/j	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Toutes les 12 heures
	3, 4, 10, 11	**Mitoxantrone**	10 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cytarabine				
Mitoxantrone				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–4, 8–11	En continu	solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	1, 2, 8, 9	15' avant la dose de cytarabine	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2, 8, 9	15' avant la dose de cytarabine	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	3, 4, 10, 11	15' avant la dose de cytarabine	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2, 3, 8, 9, 10	1–1–1–1	Dexaméthasone gouttes oculaires (1 mg/ml)	2 gouttes		Chaque œil		
	4, 11	1–1–1–1	Povidone gouttes oculaires (50 mg/ml)	2 gouttes		Chaque œil		
	À partir de j1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections
	À partir de j1	Tous les 2 jours	Amphotéricine B	0,5 mg/kg		i.v.	6–12 h	Prophylaxie des infections ; dose min. : 50 mg
	À partir de j18*	Une fois par jour	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Après évaluation de l'aplasie : donner le filgrastime uniquement si l'aplasie est atteinte et jusqu'à ce que GB > 1000/µl ; arrêter le filgrastime si persistance des blastes

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., bicarbonate de sodium 2 g toutes les 6 heures par voie orale ou 200 ml i.v.
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, diurèse, fonction cardiaque (échocardiographie avant le 1er traitement), neurotoxicité
Diminution de dose	En cas de symptômes cérébelleux, exanthème, bilirubine > 3,0 mg/dl, ASAT (SGOT) ou PAL élevés : arrêter cytarabine ; avec cytopénie, arrêter le traitement (pas de diminution de dose)
Dose cum. max.	**Mitoxantrone** > 100 mg/m² : risque de cardiotoxicité
Références	Kern W. et al. Cancer 1997:59–68 ; Kern W. et al. Ann Hematol 1998:115–22

MICE	Traitement d'induction analogue à EORTC-LCG AML 17 (61–80 ans)	Indication : LAM (traitement d'induction)	11.2.7

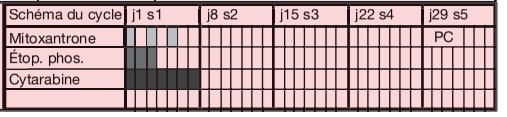
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 3, 5	**Mitoxantrone**	7 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
	1–3	**Étoposide phosphate**	100 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
	1–7	**Cytarabine**	100 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	22 h	

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion ! Incompatibilités : cytarabine <> héparine, mitoxantrone <> héparine



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–7	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
			+ ....ml KCl					En fonction du potassium sérique
			+ ....ml magnésium					En fonction du magnésium sérique
	1–7	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	À partir de j15*	Une fois par jour	Filgrastime	< 70 kg : 300 µg, ≥ 70 kg : 480 µg		s.c.		*Après évaluation de l'aplasie : donner filgrastime uniquement si l'aplasie est atteinte et jusqu'à ce que GB > 1000/µl ; arrêter le filgrastime si persistance des blastes
	À partir de j1	Les matins	Bicarbonate de sodium	2 g toutes les 6 heures		Orale		Ou mmol $NaHCO_3$ i.v.
	À partir de j1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., allopurinol, dexaméthasone orale ou i.v. (à éviter si possible à cause du risque d'aspergillose)
Examens de routine	NFS, U&E, BH, diurèse, neurotoxicité, créatinine sérique, fonction cardiaque (échocardiographie avant le 1er traitement), clairance de la créatinine
Diminution de dose	Pas de modification de dose durant le traitement d'induction
Prochain cycle (PC)	j29 (après régénération hématopoïétique, biopsie médullaire et NFS à j8 et j29) ; évaluation de l'aplasie 1 semaine après la fin du traitement
Dose cum. max.	**Mitoxantrone** > 100 mg/m² : risque de cardiotoxicité
Références	Jehn et al. Blood 2002;100(Suppl. 1): 859a

Mini ICE (i.v.)

Traitement de consolidation analogue à EORTC-LCG AML 17 (61–80 ans)

Indication : LAM (traitement de consolidation)

11.2.8

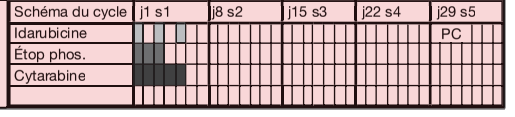
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 3, 5	**Idarubicine**	8 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus 15 min	
	1–3	**Étoposide phosphate**	100 mg/ m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
	1–5	**Cytarabine**	100 mg/ m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	22 h	

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Incompatibilités : idarubicine <> héparine, cytarabine <> héparine



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
			+ ...mmol KCl					En fonction du potassium sérique
			+ ...mmol magnésium					En fonction du magnésium sérique
	1–5	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	À partir de j15*	Une fois par jour	Filgrastime	<70 kg : 300 µg, ≥ 70 kg : 480 µg		s.c.		*Après évaluation de l'aplasie : donner filgrastime uniquement si l'aplasie est atteinte et jusqu'à ce que GB > 1000/µl ; arrêter le filgrastime si persistance des blastes
	À partir de j1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., allopurinol, dexaméthasone orale ou i.v. (à éviter si possible à cause du risque d'aspergillose)
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, diurèse, fonction cardiaque (échocardiographie avant le 1er traitement), neurotoxicité
Diminution de dose	**Anthracycline** en cas de troubles hépatiques ; **attention** : antécédents de troubles cardiaques, voir le tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	j29 (après régénération hématopoïétique, biopsie médullaire et NFS à j8 et j29) ; évaluation de l'aplasie 1 semaine après la fin du traitement
Dose cum. max.	**Idarubicine** > 100 mg/m² i.v. : risque de cardiotoxicité
Références	Jehn et al. Blood 2002;100(Suppl. 1):859a

Ida/cytarabine 3 + 7 — Traitement d'induction — Indication : AML — 11.2.9

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–7	**Cytarabine**	100 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	22 h	
	3–5	**Idarubicine**	12 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Bolus 15 min	

Précautions

Antécédents de troubles cardiaques, voir le tableau de modification de dose et le protocole d'étude
Incompatibilités : idarubicine <> héparine, cytarabine <> héparine

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Cytarabine				<---PC--->	
Idarubicine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–7	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	1–7	En continu	Héparine	5000–15 000 unités		i.v.	24 h	Via cathéter veineux central
	1–7	1–0–1	Dexaméthasone	8 mg		Orale		
	1–2, 6–7	1–1–1–1	Métoclopramide	30 mg		Orale		
	3–5	15' avant idarubicine	Granisétron	1 mg		i.v.		Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	À partir de j1	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Prophylaxie des infections
	À partir de j14*	Une fois par jour	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Après évaluation de l'aplasie : donner le filgrastime uniquement si l'aplasie est atteinte et jusqu'à ce que GB > 1000/µl ; arrêter le filgrastime si persistance des blastes

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., bicarbonate de sodium 2 g toutes les 6 heures par voie orale ou $NaHCO_3$ i.v.
Examens de routine	NFS, U&E, BH, diurèse, gaz du sang, fonction cardiaque (échocardiographie avant la 1re séance de chimiothérapie), neurotoxicité
Diminution de dose	**Anthracycline** en cas de troubles hépatiques ; **attention** : antécédents de troubles cardiaques, voir le tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Idarubicine** > 120 mg/m² i.v. : risque de cardiotoxicité
Prochain cycle (PC)	Après 3–4 semaines (après régénération hématopoïétique, biopsie médullaire et NFS à j8 et j29) ; évaluation de l'aplasie 1 semaine après la fin du traitement
Références	Berman et al. Blood 1991;77(8):1666–74

Protocole HD13	Bras A, B, C, D	Indication : maladie de Hodgkin	11.3.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	A	B	C	D	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 15	**Doxorubicine**	■	■	■	■	25 mg/m²		i.v.	Bolus de 15 min	
	1, 15	**Bléomycine**	■	■			10 mg/m²		i.v.	Bolus de 15 min	
	1, 15	**Vinblastine**	■	■	■	■	6 mg/m²		i.v.	Bolus de 10 min	
	1, 15	**Dacarbazine (DTIC)**	■		■		375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	2 h	Protéger de la lumière
			A	B	C	D					

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j
Doxorubicine					P.C.	
Bléomycine						
Vinblastine						
Dacarbazine						

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques			
	1, 15	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	■	■	■	■
	1, 15	15' avant, 4 h et 8 h après chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	■		■	
	1, 15	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	■	■	■	■
	1, 15	Avant bléomycine	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	■	■		
								A	B	C	D

Médication selon les besoins	En cas de phlébite chimique, héparine 5000 unités dans la perfusion d'hydratation, granisétron i.v.
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, fonction cardiaque, tests de la fonction pulmonaire, neurotoxicité, TDM haute résolution en cas de suspicion de pneumonie induite par bléomycine
Diminution de dose	Filtration glomérulaire < 60 ml/min : **bléomycine 75 %, dacarbazine** 75 % ; voir tableau de modification de dose et protocole d'étude
Dose cum. max	**Doxorubicine** > 550 mg/m: risque de cardiotoxicité ; **bléomycine** > 400 mg absolue : risque de toxicité pulmonaire
Prochain cycle (PC)	j29
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles (HD13)
Références	Protocole d'étude

BEACOPP-II-Dose standard — Indication : maladie de Hodgkin — 11.3.2

Chimiothérapie

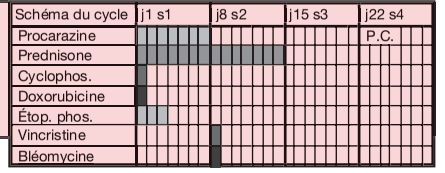
Protocole d'étude du
German Hodgkin's Lymphoma Study Group

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–7	**Procarbazine**	100 mg/m²		Orale		
	1–14	**Prednisone**	40 mg/m²		Orale		
	1	**Cyclophosphamide**	650 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Doxorubicine**	25 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	
	1–3	**Étoposide phosphate**	100 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Bolus de 15 min	Dose exprimée en étoposide-base
	8	**Vincristine**	1,4 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	Dose maximale 2 mg absolue
	8	**Bléomycine**	10 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Le pegfilgrastime est réservé aux patients en dehors de l'étude. Les témoins ne reçoivent que du filgrastime.
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – échocardiogramme
Bléomycine : tests de la fonction pulmonaire avant le début du traitement et à la fin d'un cycle sur deux



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	12 h avant chimiothérapie	Liquides oraux		1000–2000 ml	orale		Ou solution saline 0,9 % i.v.
	1	Avec chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	3 h	
	2, 3	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h 30 min	
	8	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		250 ml	i.v.	30 min	
	1	15' avant et 4 h après chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	Ou par voie orale, à domicile
	2, 3	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1	0 h, 4 h et 8 h après cyclophos.	Mesna	130/260 mg/m²		i.v.	Bolus	Ou par voie orale, à domicile
	8	Avant bléomycine	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	8–15	1–0–1 (2x/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	1–15	0–0–0–1	Sucralfate	1 g		Orale		
1er cycle neutropénique		1x/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 2000/µl
À partir du cycle 2**	9**	Administration prophylactique 24 h après chimiothérapie i.v.	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Uniquement pour les patients en dehors de l'étude en cas de baisse de GB au cycle précédent ; administrer à la place du filgrastime

Médication selon les besoins	Granisétron 1 mg i.v., famotidine
Examens de routine	**Anthracycline** et **bléomycine :** voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, créatinine sérique, exploration de l'hémostase, BH, clairance de la créatinine, neurotoxicité
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose et protocole d'étude HD14/HD15 (à j8, **bléomycine et vincristine** peuvent être administrées même en présence de neutropénie)
Dose cum. max.	**Doxorubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 550 mg/m² ; **bléomycine :** risque de fibrose pulmonaire, en particulier si dose cum. est supérieure à 400 mg absolue
Prochain cycle (P.C.)	J22
Évaluation de l'efficacité	Après cycles 4 et 8
Références	German Hodgkin's Lymphoma Study Group study protocol; Diehl V et al. N Engl J Med 2003;348(24):2386–95

BEACOPP-II-Escalade de dose — Indication : maladie de Hodgkin — 11.3.3

Chimiothérapie

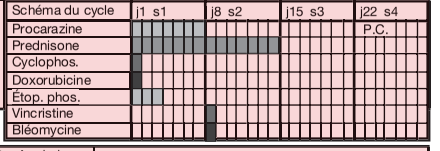
Protocole d'étude du
German Hodgkin's Lymphoma Study Group

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–7	**Procarbazine**	100 mg/m²		orale		
	1–14	**Prednisone**	40 mg/m²		orale		
	1	**Cyclophosphamide**	1250 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Doxorubicine**	35 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	
	1–3	**Étoposide phosphate**	200 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	Dose exprimée en étoposide-base
	8	**Vincristine**	1,4 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	Dose maximale 2 mg absolue
	8	**Bléomycine**	10 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – échocardiogramme
Bléomycine : tests de la fonction pulmonaire avant le début du traitement et à la fin d'un cycle sur deux



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	Une seule fois	Au début du traitement	Acide zolédronique	4 mg	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	4 h	
	Tous les 3 mois		Acide zolédronique	4 mg	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	Régulièrement	0–0–1	Carbonate de calcium	1000 mg		Orale		
	0	12 h avant chimiothérapie	Liquides oraux		1000–2000 ml	Orale		Ou solution saline 0,9 % i.v.
	1	Avec chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	6–12 h	
	1	15' avant et 4 h après chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	Ou par voie orale, à domicile
	1	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1	0, 4 h et 8 h après cyclophos.	Mesna	250/500 mg/m²		i.v.	Bolus	Ou par voie orale, à domicile
	2, 3, 8	Avec chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	
	2, 3	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus de 15 min	
	8	Avant bléomycine	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	8–15	1–0–1(2x/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	1–15	0–0–0–1	Sucralfate	1g		Orale		
	8–12*	1x/j	Filgrastime	< 70 kg : 300 µg, > 70 kg : 480 µg		s.c.	*Si GB > 1000/µl pendant 3 jours (après dépassement du nadir)	
À partir du cycle 2**	9**	Administration prophylactique 24 h après chimiothérapie i.v.	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.	**Uniquement pour les patients en dehors de l'étude si diminution de GB dans le cycle précédent ; administrer à la place du filgrastime	

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., granisétron i.v., famotidine
Examens de routine	**Anthracycline** et **bléomycine :** voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, créatinine sérique, exploration de l'hémostase, BH, clairance de la créatinine, neurotoxicité
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Doxorubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est 550 mg/m² ; **bléomycine :** risque de fibrose pulmonaire, en particulier si dose cum. est supérieure à 400 mg absolue
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après cycles 4 et 8
Références	German Hodgkin's Lymphoma Study Group study protocol; Diehl V et al. N Engl J Med 2003;348(24): 2386–95

Vinblastine — Indication : maladie de Hodgkin — 11.3.4

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15, 22, 29, 36	**Vinblastine**	6 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 1 min	Injecter dans la perfusion en cours

Précautions

Cycle du schéma	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6	j43 s7	j50 s8	j57 s9
Vinblastine								P.C.	

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15, 22, 29, 36	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	

Médication selon besoins	Métoclopramide oral ou i.v., dexaméthasone
Examens de routine	NFS, BH, neurotoxicité
Diminution de dose	Bilirubine > 3 mg/dl : **vinblastine** 25 % ; bilirubine > 5 mg/dl : arrêter la **vinblastine**
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	Semaine 8 ou en fonction de la myélosuppression
Évaluation de l'efficacité	Après 6 semaines
Références	Warren RD et al. Am J Hematol 1978;4(1):47–55

Stanford V — Indication : maladie de Hodgkin — 11.3.5

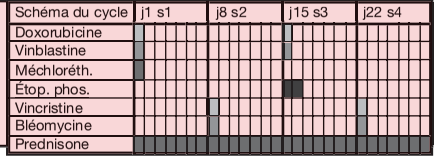
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 15	**Doxorubicine**	25 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	
	1, 15	**Vinblastine**	6 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 10 min	
	1	**Méchloréthamine**	6 mg/m²		i.v.	Bolus de 15 min	Pendant la perfusion de solution saline
	15, 16	**Étoposide phosphate**	60 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Si dose d'étop. est > 200 mg, 500 ml de solution saline 0,9 %
	8, 22	**Vincristine**	1,4 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	Max. 2 mg absolue
	8, 22	**Bléomycine**	5 unités/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	
	Continuellement	**Prednisone**	40/10 mg/m²		Orale		Semaines 1–10/semaines 11 et 12

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – échocardiogramme
Bléomycine : tests de la fonction pulmonaire avant le début du traitement et à la fin d'un cycle sur deux
Si le patient est âgé de > 50 ans : vincristine semaines 10 et 12 (cycle 3) max. 1 mg ; vinblastine semaines 9 et 11 (cycle 3) max. 4 mg/m²



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–12	Régulièrement	1–0–1	Ranitidine			Orale		
1–12	Régulièrement	1–0–1 (2x/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
1–12	Régulièrement	1x/j	Kétoconazole	200 mg/j		Orale		Pendant le repas
1–12	Régulièrement	1–0–1	Aciclovir	200 mg		Orale		
j17 (cycle 13) j2 (cycles 2 + 3)			Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		
	1, 2, 3	1 h avant chimiothérapie	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg, j2 + 3 : 80 mg
	1–4	j1 : –15 min, j2–4 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg, j2–4 : 8 mg
	1, 15, 16	–15 min avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
	1, 15	–15 min avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	15/16	–15 min, +4 h et 8 h/15 min	Dexaméthasone	8 mg		i.v./orale/orale		
	8, 22	0 h	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	
	8, 22	–15 min avant bléomycine	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral or i.v., granisétron i.v., héparine
Examens de routine	**Anthracycline** et **bléomycine :** voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, créatinine sérique, exploration de l'hémostase, BH, clairance du créatinine, neurotoxicité
Diminution de dose	Si le nombre absolu de neutrophiles (NAN) = 500–1000/µl, réduction de dose de méchloréthamine, doxorubicine, vinblastine et étoposide phosphate à 65 % ; retarder d'une semaine si NAN < 500/µl
Dose cum. max.	**Doxo.** : risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 550 mg/m² ; **bléo.** : risque de fibrose pulmonaire, en particulier si dose cum. est supérieure à 400 mg absolue ; **vincristine** : 5–20 mg absolue : danger de neurotoxicité
Prochain cycle (PC)	j29
Évaluation de l'efficacité	Après cycle 3

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	1–7	**Prednisone**	SC < 1,6 m² : 75 mg		Orale		Le matin
5, 9	1, 3, 5, 7	**Prednisone**	SC > 1,6 m² : 100 mg				
1, 5, 9	1	**Doxorubicine**	50 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	
1, 5, 9	1	**Cyclophosphamide**	350 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
À cause de la possibilité d'effets secondaires sur le SNC (en particulier chez les jeunes patients), le métoclopramide peut être remplacé par du granisétron
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – échocardiogramme
Bléomycine : tests de la fonction pulmonaire avant le début du traitement et à la fin d'un cycle sur deux

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6	j43 s7	j50 s8	j57 s9
Prednisone									
Doxorubicine									
Cyclophos.									

Semaines		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Doxorubicine	**50 mg/m²**	×		×		×		×		×		×	
Cyclophosphamide	**350 mg/m²**	×				×				×			
Vincristine	**1,2 mg/m²**		×		×		×		×		×		×
Bléomycine	**10 mg/m²**		×		×		×		×		×		×
Étoposide phosphate	**50 mg/m² i.v. j1**			×				×				×	
Étoposide	**100 mg/m² orale j2–3**			×				×				×	
Prophylaxie neuroméningée			×				×				×		

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15′ avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	3 h	
	1	15′ avant doxorubicine	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1	15′ avant, 2 et 6 h après doxo.	Métoclopramide	50 mg		i.v.	Bolus	Ou 10–20 mg par voie orale (en consultation externe)
	1	Avec début du cyclophosphamide	Mesna	70 mg/m²		i.v.	Bolus	
	1	2 et 6 h après cyclophosp.	Mesna	70 mg/140 mg/m²		Orale	15 min	Ou par voie orale
	Régulièrement	1–0–1 (2x/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
	Régulièrement	Le soir	Famotidine	20 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Métoclopramide, famotidine 20 mg le soir, sucralfate
Examens de routine	**Anthracycline** et **bléomycine :** voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, créatinine sérique, exploration de l'hémostase, BH, clairance de la créatinine, neurotoxicité
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Doxorubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 550 mg/m²
Prochain cycle (PC)	Toutes les 12 semaines
Évaluation de l'efficacité	Évaluation intérimaire après 6 semaines
Références	Connors JM et al. Ann Oncol 1991;2 Suppl. 1: 17–23 ; Raanani P, Leuk Res 1998;22:997–1002 und 1999;23:I

VACOP-B **Semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12** Page 2 **Indication : LMNH** **11.4.1**

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

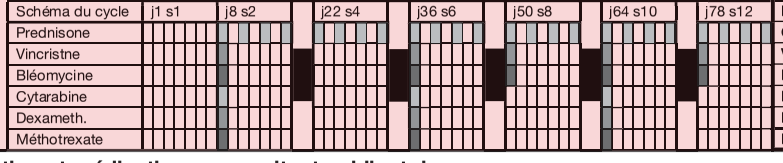
Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
2, 4, 6, 8, 10, 12	1, 3, 5, 7	**Prednisone**	SC < 1,6 m^2 : 75 mg SC > 1,6m^2 : 100 mg		Orale		Matins
2, 4, 6, 8, 10, 12	1	**Vincristine**	1,2 mg/m^2	Non dilué	i.v.	Bolus de 5 min	
2, 4, 6, 8, 10, 12	1	**Bléomycine**	10 mg/m^2	Non dilué	i.v.	Bolus de 5 min	
2, 6, 10	1	**Cytarabine**[a]	40 mg		i.t.		
2, 6, 10	1	**Dexaméthasone**	4 mg	Non dilué	i.t.		
2, 6, 10	1	**Méthotrexate**	15 mg		i.t.		

Précautions

a : prophylaxie neuromeningée concomitante : en cas d'atteinte de l'orbite, des testicules, sinus paranasal, os et moelle osseuse ainsi qu'en cas de propagation périphérique ; au cours des semaines 2, 6 et 10 du traitement systémique administré 3×/semaine, ensuite administrer un traitement triple intrathécal : cytarabine 40 mg absolue, dexaméthasone 4 mg absolue, méthotrexate 15 mg absolue. Lit. : Liang et al. Hem Oncol, 1990;8(3): 141–145

À cause de la possibilité d'effets secondaires sur le SNC (en particulier chez les jeunes patients), le métoclopramide peut être remplacé par du granisétron

Bléomycine : tests de la fonction pulmonaire avant le début du traitement et à la fin d'un cycle sur deux



Semaines		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Doxorubicine	**50 mg/m^2**	×		×		×		×		×		×	
Cyclophosphamide	**350 mg/m^2**	×				×				×			
Vincristine	**1,2 mg/m^2**		×		×		×		×		×		×
Bléomycine	**10 mg/m^2**		×		×		×		×		×		×
Étoposide phosphate	**50 mg/m^2 i.v. j1**			×				×				×	
Étoposide	**100 mg/m^2 orale j2–3**			×				×				×	
Prophylaxie neuroméningée			×				×				×		

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		250 ml	i.v.	30 min	
	1	Avant bléomycine	Prednisolone	50 mg		i.v.	Bolus	
	Régulièrement	1–0–1 (2x/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
	Régulièrement	Les soirs	Famotidine	20 mg		Orale		

Médication selon besoins	Métoclopramide orale ou i.v., sucralfate
Examens de routine	**Bléomycine :** voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, profil glucidique, BH, créatinine sérique
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose ; si **vincristine** ou **bléomycine** ne peut pas être prescrite à cause d'effets secondaires neurologiques et pulmonaires, prescrire à la place **méthotrexate** 50 mg absolue
Dose cum. max..	**Doxorubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 550 mg/m^2
Prochain cycle (PC)	Toutes les 12 semaines
Évaluation de l'efficacité	Évaluation intérimaire après 6 semaines
Références	Connors JM et al. Ann Oncol 1991;2 (Suppl. 1): 17–23 ; Raanani P, Leuk Res 1998;22:997–1002 und 1999;23:I

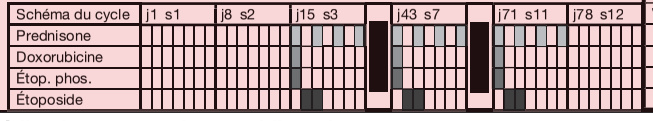
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
3, 7, 11	1, 3, 5, 7	**Prednisone**	SC < 1,6 m² : 75 mg SC > 1,6 m² : 100 mg		Orale		
3, 7, 11	1	**Doxorubicine**	50 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	
3, 7, 11	1	**Étoposide phosphate**	50 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	Dose exprimée en étoposide-base
3, 7, 11	2, 3	**Étoposide phosphate**	100 mg/m²		Orale		

Précautions

À cause de la possibilité d'effets secondaires sur le SNC (en particulier chez les jeunes patients), le métoclopramide peut être remplacé par du granisétron
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – échocardiogramme



Semaines		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Doxorubicine	**50 mg/m²**	×		×		×		×		×		×	
Cyclophosphamide	**350 mg/m²**	×				×				×			
Vincristine	**1.2 mg/m²**		×		×		×		×		×		×
Bléomycine	**10 mg/m²**		×		×		×		×		×		×
Étoposide phosphate	**50 mg/m² i.v. j1**			×				×				×	
Étoposide	**100 mg/m² oral j2–3**			×				×				×	
Prophylaxie neuroméningée			×				×				×		

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15′ avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	3 h	
	1	15′ avant doxorubicine	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1	15′ avant, 2 h et 6 h après chimiothérapie	Métoclopramide	50 mg		i.v.	Bolus	Ou 10 mg par voie orale
	Régulièrement	1–0–1 (2 fois/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
	Régulièrement	Le soir	Famotidine	20 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Métoclopramide 50 mg 2–3x/j, sucralfate
Examens de routine	Anthracycline : voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, créatinine sérique, exploration de l'hémostase, BH, clairance de la créatinine, neurotoxicité
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	Doxorubicine : risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 550 mg/m²
Prochain cycle (PC)	Toutes les 12 semaines
Évaluation de l'efficacité	Évaluation intérimaire après 6 semaines
Références	Connors JM et al. Ann Oncol 1991;2(Suppl. 1):17–23 ; Raanani P, Leuk Res 1998:22:997–1002 und 1999;23:I

CHOP — Indication : LMNH (Folliculaire, à cellules du manteau, lymphoplasmocytique) — 11.4.2

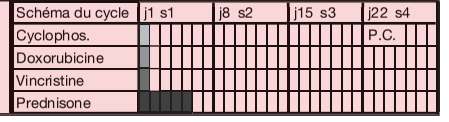
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Cyclophosphamide**	750 mg/m²	500 ml solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Doxorubicine**	50 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	
	1	**Vincristine**	1,4 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	Dose maximale 2 mg absolue
	1–5	**Prednisone**	100 mg		Orale		

Précautions

Incompatibilité : doxorubicine <> vincristine
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – échocardiogramme



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	En continu	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
	1	15' avant, 4 h après chimio.	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	Ou par voie orale, à domicile
	1	15' avant, 4 h et 8 h après chimio.	Métoclopramide	50 mg		i.v.	Bolus	Ou 10–20 mg par voie orale à domicile
	1	15' avant, 4 h, 8 h après cycloph.	Mesna	150/300 mg/m²		i.v.	Bolus	Ou par voie orale, à domicile
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg(1 ml)		Orale		En suspension
1er cycle neutropénique*		1x/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	2**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Administration prophylactique 24 h après chimiothérapie i.v. en cas de baisse des GB au cycle précédent

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., si non toléré, remplacer par antagonistes des récepteurs 5-HT3 ; famotidine 20 mg le soir, sucralfate
Examens de routine	**Anthracycline :** voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, glycémie, créatinine sérique, BH, clairance de la créatinine, diurèse, neurotoxicité
Diminution de dose	Si leucocytes < 1000/µl et/ou plaquettes < 75 000/µl pendant 2 jours, diminuer les doses au prochain cycle comme suit : **(1) doxorubicine** à 40 mg/m², **cyclophosphamide** à 600 mg/m². En cas de baisse additionnelle des leucocyte et/ou numération plaquettaire, diminuer encore les doses : **(2) doxorubicine** à 30 mg/m², **cyclophosphamide** à 450 mg/m² ; **(3) doxorubicine** à 20 mg/m², **cyclophosphamide** à 300 mg/m²
Dose cum. max.	**Doxorubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 550 mg/m² ; **vincristine** 5–20 mg absolue : risque de neurotoxicité
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après cycle 2
Références	McKelvey EM et al. Cancer 1976;38:1484–1493 ; Balducci L et al. Oncology (Huntingt) 2000;14:221–227

R-CHOP — Indication : LMNH agressif — 11.4.3

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	**Rituximab**	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 25 ml/h	–24 h à –4 h avant CHOP
	1	**Cyclophosphamide**	750 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Doxorubicine**	50 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	
	1	**Vincristine**	1,4 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	Dose maximale 2 mg absolue
	1–5	**Prednisone**	100 mg		Orale		Retirer graduellement chez les sujets âgés

Précautions

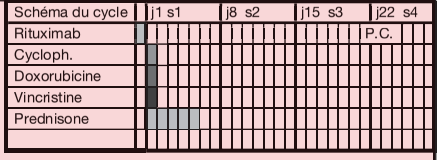
Vitesse de perfusion du rituximab :

Première dose : commencer à 50 mg/h pendant 1 heure ; ensuite, si bien tolérée, augmenter de 50 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max. de 400 mg/h

Doses ultérieures (excluant les patients à risque élevé) : donner 1/10 de la dose totale pendant les premières 30 min, ensuite 9/10 de la dose totale pendant les prochaines 3,5 heures jusqu'à un max. de 400 mg/h

Patients à risque élevé (charge tumorale importante, maladie cardiovasculaire/respiratoire, incompatibilité liée aux anticorps) : commencer à 25 mg/h pendant 1 heure, ensuite augmenter de 25 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max. de 200 mg/h

Anthracycline : risque de cardiotoxicité – échocardiogramme



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	Matins	Oméprazole	20 mg		Orale		
	0	Matins	Allopurinol	300 mg		Orale		
	0	2 h	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	6 h	
	0	1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		
	0	30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1	15 min	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
	1	15′ avant, 4 h après chimio.	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	Ou par voie orale, à domicile
	1	15′ avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	15′ avant, 4, 8 h après cycloph.	Mesna	150/300 mg/m²		i.v.	Bolus	Ou par voie orale, à domicile
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
1er cycle neutropénique*		1x/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	2**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Administration prophylactique 24 h après chimiothérapie i.v. en cas de baisse des GB au cycle précédent

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3 ; pantoprazole 40 mg, sucralfate, ciprofloxacin 500 mg si GB < 1000/µl
Examens de routine	**Anthracycline :** voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, glycémie, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse ; neurotoxicité du **rituximab** : signes d'intolérance/anaphylaxie
Dose cum. max.	**Doxorubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 55 mg/m² ; **vincristine** 5–20 mg absolue : risque de neurotoxicité
Diminution de dose	Avec renvoi > 7 jours, voir le protocole
Prochain cycle (PC)	j21
Évaluation de l'efficacité	Stadification après 4 cycles
Références	Study protocol for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma, Prof. Pfreundschuh.German Study Group, Homburg April 2001

R-CHOP-14 — Indication : LMNH — 11.4.4

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) en ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	**Rituximab**	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 25 mg/h	–24 h à –4 h avant CHOP-14
	1	**Cyclophosphamide**	750 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Doxorubicin**	50 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus 15 min	
	1	**Vincristine**	1,4 mg/m²		i.v.	Bolus	Dose maximale absolue 2 mg
	1–5	**Prednisone**	100 mg		Orale		Arrêter progressivement chez le patient âgé

Précautions

Vitesse de perfusion du rituximab :

Première dose : commencer à **50 mg**/h pendant 1 heure ; ensuite, si bien tolérée, augmenter de 50 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max. de 400 mg/h

Doses ultérieures (excluant les patients à risque élevé) : donner 1/10 de la dose totale pendant les premières 30 min, ensuite 9/10 de la dose totale pendant les prochaines 3,5 heures jusqu'à un max. de 400 mg/h

Patients à risque élevé (charge tumorale importante, maladie cardiovasculaire/respiratoire, incompatibilité liée aux anticorps) : commencer à 25 mg/h pendant 1 heure, ensuite augmenter de 25 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max. de 200 mg/h

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22
Rituximab			PC	
Cyclophos.				
Doxorubicin				
Vincristine				
Prednisone				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Day	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	Le matin	Oméprazole	20 mg		Orale		
	0	Le matin	Allopurinol	300 mg		Orale		
	0	–2 h	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	6 h	
	0	–1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		
	0	–30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1	–15 min	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
	1	15' avant, 4 h après chimio.	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	Ou à domicile, par voie orale
	1	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant, 4 h, 8 h après cycloph.	Mesna	Chaque dose est à égale à 20 % de la dose de cyclophos.		i.v.	Bolus	Ou à domicile, par voie orale
	Chaque cycle	Une fois par jour	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
	Régulièrement	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Semaines 1–6

Médications selon besoins	Métoclopramide oral ou i.v., si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3 ; pantoprazole 40 mg, sucralfate
Examens de routine	NFS, U&E, glycémie, acide urique, créatinine sérique, clairance de la créatinine, fonction cardiaque, neurotoxicité ; pendant le traitement par **rituximab** : signes d'intolérance/anaphylaxie
Diminution de dose	En cas d'administration différée > 7 jours, voir protocole
Dose cum. max.	**Daunorubicine** > 550 mg/m² : risque de cardiotoxicité ; **vincristine** 5–20 mg absolue : risque de neurotoxicité
Prochain cycle (PC)	j15
Évaluation de l'efficacité	Stadification après 4 cycles
Références	Tirelli et al. J Clin Oncol 16:27–34 (1998)

COP — Indications : LLC-B, LMNH, rechute de LMNH — 11.4.5

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	**Cyclophosphamide**	400 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	La même dose peut être administrée par voie orale
	1	**Vincristine**	1,4 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	Dose maximale absolue 2 mg
	1–5	**Prednisone**	100 mg		Orale		Absolue

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cyclophos.				PC
Vincristine				
Prednisone				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	3 h	
	1–5	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1–5	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	4 mg		i.v.	Bolus 15 min	
	1–5	0 h, 4 h, 8 h après cyclophosp.	Mesna	80/160 mg/m²		i.v.	Bolus	Par voie orale
1er cycle neutropénique*		Une fois par jour	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Si GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	6**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Administration prophylactique 24 h après chimiothérapie i.v. en cas de baisse des GB au cycle précédent
		Prophylaxie de la mucite						

Médications selon besoins	Métoclopramide oral ou i.v., si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3 ; famotidine 20 mg le soir, sulcralfate
Examens de routine	NFS, U&E, glycémie, créatinine sérique, tension artérielle, diurèse, neurotoxicité
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Vincristine** 5–20 mg absolue : risque de neurotoxicité
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après 2–3 cycles
Références	Bagley CM et al. Ann Int Med 1972;76:227–34 ; McKelvey EM et al. Cancer 1976;38:1484–93

DHAP — Indication : rechute LMNH — 11.4.6

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Cisplatine**	100 mg/m²	Non dilué	i.v.	22 h	
	2	**Cytarabine**	2 g/m² 2×/j	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	À intervalle de 12 heures
	1–4	**Dexaméthasone**	40 mg		i.v.	15 min	Par voie orale

Précautions

À noter : un phénomène de cristallisation peut survenir avec des solutions très concentrées de mannitol

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Cisplatine				PC ou	PC
Cytarabine					
Dexaméth.					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	12 h avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	12 h	
	1	En continu	Solution saline 0,9 %		2500 ml	i.v.	24 h	
	2–4	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	1	30' avant cisplatine	Mannitol 10 %		1000 ml	i.v.	24 h	
	1–2	30' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1–4	1–1–1	Bicarbonate de sodium	1 g		Orale		
	2–3	Toutes les 6 heures	Dexaméthasone gouttes oculaires (1 mg/ml)	2 gouttes		Chaque œil		
	4–6	Toutes les 6 heures	Dexpanthénol gouttes oculaires (50 mg/ml)	1 goutte		Chaque œil		
	Régulièrement	1–0–0	Cotrimoxazole	240 mg		Orale		Sauf les jours de cisplatine
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
1er cycle neutropénique*		Une fois par jour	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Si GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	3**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Administration prophylactique 24 h après chimiothérapie i.v. en cas de baisse des GB au cycle précédent
	1, 2, 3	–1 h avant chimiothérapie	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg, j2 + 3 : 80 mg

Médications selon besoins	Granisétron i.v., famotidine 20 mg le soir, sucralfate
Examens de routine	NFS, U&E, en particulier Mg^{2+}, glycémie, créatinine sérique, clairance de la créatinine, équilibre hydro-électrolytique, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Arrêter **cisplatine** si clairance de la créatinine < 60 ml/min ; voir tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	j22 ou j29
Références	Velasquez WS et al. Blood 1988;71:117–22

Bendamustine

Indication : LMNH (par ex. LLC, myélome multiple)
rechute/réfractaire au traitement des stades B + C de Binet
stades de Rai II–IV

11.5.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–2	**Bendamustine**	100 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Incompatible avec d'autres solutions

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j
Bendamustine					PC	

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–2	15' avant chimiothérapie	Métoclopramide		50 mg	i.v.	Bolus	
	1–2	Avec chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale	Avec numérations des CD4 < 250/µl, prophylaxie de la PPC	
		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale	Avec numérations des CD4 < 250/µl, prophylaxie de la PPC	

Médications selon besoins	Métoclopramide oral ou i.v., si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3
Examens de routine	NFS, BH, fonction rénale, U&E, protides totaux, statut immunitaire
Diminution de dose	En cas de survenue d'une réaction toxique hématologique OMS Grade 4 (gran. < 0,5/nl pendant 2 jours et/ou plaquettes < 25/nl pendant 2 jours) : réduire la dose de 25 % à 75 mg/m² i.v. j1 et j2 du cycle suivant. Pas de diminution de dose si la cytopénie est due à une infiltration médullaire
Conditions requises	Polynucléaires au moins 1500/µl ; lymphocytes CD4 au moins 100/µl et plaquettes au moins 100 000/µl ainsi que VFG > 30 ml/min et élimination de lésion parenchymateuse hépatique sévère
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	j29 jusqu'à obtention d'une RC, 4 à 6 cycles maximums. En cas de progression, arrêter le traitement après au moins 2 cycles !
Évaluation de l'efficacité	Au plus tôt après 2 cycles ; biopsie médullaire 4 semaines après la fin du dernier cycle
Références	Aivado M et al. Sem Oncol, 2002;29(Suppl. 13):19–22 ; Preiss R et al. Hematol. Journal 2003;4(Suppl. 1): Abstract 394

Fludarabine — Indications : LMNH, LLC — 11.5.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusionn	Remarques
	1–5	**Fludarabine**	25 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36
Fludarabine					PC	

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	Avec chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	
	Régulièrement	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		

Médications selon besoins	Chez les patients HSV ou VZV séropositifs : prophylaxie avec aciclovir 200 mg toutes les 12 heures, métoclopramide oral ou i.v.
Examens de routine	NFS, U&E, créatinine sérique, BH, paramètres de l'inflammation
Diminution de dose	Non définie
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	j28
Évaluation de l'efficacité	Après 3 cycles
Références	Cheson BD et al. Semin Oncol, 1990;17(5):1–71

Fludarabine/Cyclophosphamide — Indication : LLC/LPL/LMNH — 11.5.3

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–3	**Fludarabine**	30 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
	1–3	**Cyclophosphamide**	300 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Numération formule sanguine
Option : filgrastime à partir de j4

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36
Fludarabine					PC	
Cyclophos.						

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	À partir du 1er jour	1–0–0	Allopurinol	300 mg		Orale	Bolus	Plus hydratation en cas de suspicion de syndrome de lyse tumorale
	1–3	Avec chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1500 ml	i.v.	4 h	
	1–3	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	4 mg		i.v.	Bolus	
	1–3	0 h, 4 h & 8 h après cyclophos.	Mesna	60 mg/m²		i.v.	Bolus	
	Régulièrement	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension

Médications selon besoins	Filgrastime, métoclopramide oral ou i.v., granisétron 1 mg i.v., avec HSV or VZV patients séropositifs : prophylaxie avec aciclovir 200 mg toutes les 12 heures
Examens de routine	NFS, U&E, créatinine sérique, BH, paramètres de l'inflammation
Diminution de dose	Si créatinine 1,6–2 mg/dl, réduire **fludarabine** à 20 mg/m² ; si créatinine > 2 mg/dl réduire **fludarabine** à 15 mg/m² ; avec cystite grade 2–4, réduire **cyclophosphamide** à 200 mg/m²
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	j28 aussi longtemps que neutrophiles > 1500/µl et plaquettes > 75 000/µl, maximum 6 cycles
Évaluation de l'efficacité	Après 3 cycles
Références	O'Brien et al. Ann of Oncol 1996;7(Suppl. 6):S.27–33

Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab — Indications : LLC/LPL/LMNH — 11.5.4

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Rituximab**	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i..v.	Initialement 25 mg/h	
	2–4	**Fludarabine**	30 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i..v.	30 min	
	2–4	**Cyclophosphamide**	300 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i..v.	1 h	

Précautions

Numération formule sanguine

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Rituximab					PC
Fludarabine					
Cyclophos.					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	Le matin	Oméprazole	20 mg		Orale		
	1	Le matin	Allopurinol	300 mg		Orale		
	1	–2 h	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	6 h	
	1	–1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		
	1	–30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	2–4	Avec chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1500 ml	i.v.	4 h	
	2–4	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	4 mg		i.v.	Bolus	
	2–4	0 h, 4 h & 8 h après Cyclophos.	Mesna	60 mg/m²		i.v.	Bolus	
	Lun. & Jeu.	1–0–1	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
1er cycle neutropénique*		Une fois par jour	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Si GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	5**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Administration prophylactique. 24 h après i.v. chimiothérapie en cas de baisse des GB au cycle précédent

Médications selon besoins	Métoclopramide oral/i.v., granisétron 1 mg par voie orale ; chez les patients HSV ou VZV séropositifs : prophylaxie avec aciclovir 200 mg 2×/j
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, paramètres de l'inflammation
Diminution de dose	Si créatinine 1,6–2 mg/dl, réduire **fludarabine** à 20 mg/m² ; si créatinine > 2 mg/dl réduire **fludarabine** à 15 mg/m²; avec cystite grade 2–4, réduire **cyclophosphamide** à 200 mg/m²
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	j28 si neutrophiles > 1500/µl et plaquettes > 75 000/µl ; 6 cycles
Évaluation de l'efficacité	Après 3 cycles
Références	Analogue à Flinn et al. Blood 2000;96:71–5 et Byrd et al. Blood 2003;101:6–14

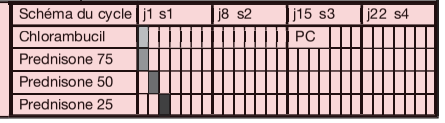
Chlorambucil/Prednisone (« Knospe ») — Indications : LLC, LMNH de faible grade — 11.5.5

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Chlorambucil**	18 mg/m²		Orale		Possible augmentation de dose à 5 mg/m² par cycle, en fonction de la compatibilité
	1	**Prednisone**	75 mg		Orale		
	2	**Prednisone**	50 mg		Orale		
	3	**Prednisone**	25 mg		Orale		

Précautions



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques

Médications selon besoins	Métoclopramide oral ou i.v., sucralfate, famotidine 20 mg le soir
Examens de routine	NFS, U&E, glycémie, créatinine sérique, diurèse, fonction cardiaque
Diminution de dose	Non définie
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	j15
Évaluation de l'efficacité	Après 2–3 mois
Références	Knospe WH et al. Cancer 1974;33:555–62

Alemtuzumab — Analogue à l'étude MabCampath (0372) Bras A — Indication : LLC — 11.5.6

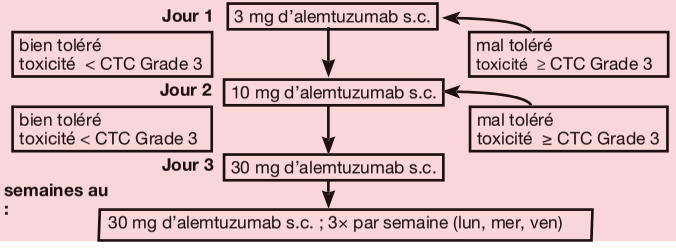
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	1	**Alemtuzumab**	3 mg		s.c.		**Vérifier le tableau d'escalade de dose.** En cas d'effets secondaires dose-dépendants sévères ≥ CTC grade 3 : répéter la même dose à 24 heures d'intervalle. En cas de réactions cutanées sévères après administration s.c. : escalade de dose possible par voie i.v., (perfusion à 2 h d'intervalle)
1	2	**Alemtuzumab**	10 mg		s.c.		
1	3	**Alemtuzumab**	*30 mg	2× 1,5 ml	s.c.		
2–13	1, 3, 5	**Alemtuzumab**	*30 mg	2× 1,5 ml	**s.c.		**3 fois par semaine (lun, mer, ven) pendant 4–12 semaines.** Le 1er jour d'administration des 30 mg indique le début d'un traitement de 4–12 semaines

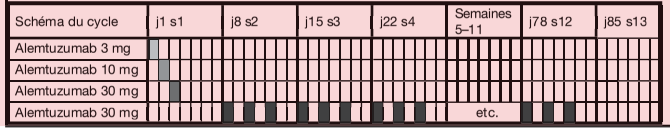
Précautions

Semaine 1 : **Alemtuzumab : tableau d'escalade de dose**



***Pour la dose de 30 mg en s.c. : faire 1 injection de 1,5 ml à chaque cuisse**

****Chez les patients présentant des réactions cutanées graves après une seule escalade de dose en s.c. malgré une prémédication maximale, un changement dans l'administration d'alemtuzumab (de s.c. à i.v.) peut être envisagé**



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–13	À partir de j1	Toutes les 2 semaines	Pegfilgrastime	6 mg		**s.c.**		Prophylaxie de la neutropénie ; ne pas administrer si GB > 20 000/µl
1–13	À partir de j1	1–0–0	Allopurinol	300 mg		Orale		
1 (–13)	1–3 (1, 3, 5)	30' avant alemtuzumab	Paracétamol	500 mg		Orale		Pendant l'escalade de dose ; arrêter progressivement par la suite si bien tolérée
1 (–13)	1–3 (1, 3, 5)	30' avant alemtuzumab	Clémastine	2 mg		i.v.		
1	1–3	30' avant alemtuzumab	Prednisolone	100 mg		i.v.	15 min	En cas d'effets secondaires dose-dépendants sévères pendant l'escalade de dose ; pas d'utilisation à long terme
1	1–3	30' avant alemtuzumab	Péthidine	25–50 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	À partir de j8	1–0–1	Acide folique	5 mg		Orale		Pendant au moins 4 mois après traitement par alemtuzumab ou jusqu'à CD4 > 200/µl
	À partir de j8	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	À partir de j8	1–1–1 tous les jours	Aciclovir	400 mg		Orale		

Médications selon besoins	Pour les douleurs osseuses pendant le traitement par pegfilgrastime : paracétamol 500 mg par voie orale ; chez les patients susceptibles aux infections, possible administration d'antifongiques (par ex. amphotéricine en suspension) et d'antibactériens (par ex. ciprofloxacine) ; avec réactivation CMV : ganciclovir 5 mg/kg/j i.v.; si transfusion nécessaire, administration de produits sanguins irradiés
Examens de routine	**Toutes les semaines :** NFS, numération GB ; **de plus, après les semaines 4, 8 et 12 d'alemtuzumab 30 mg :** temps de Quick, U&E, fonction rénale, BH, échographie abdominale supérieure, RTx ; cytologie médullaire et histologie quand approprié, par ex. avec cytopénie/rémission
Diminution de dose	En cas de toxicité hématologique grade 4 (plaquettes < 25 000/µl, neutrophiles < 250/µl, Hb < 56,5 g/dl) : **1re survenue :** reprendre **alemtuzumab** à 30 mg après rétablissement ; **2e survenue :** 10 mg ; avec interruption de traitement > 7 jours, escalade graduelle de dose à recommencer chaque fois ; **3e survenue, infection sévère ou infection CMV symptomatique :** arrêter le traitement. Reprise du traitement possible après rétablissement complet et CMV négatif à plusieurs reprises
Évaluation de l'efficacité	Après semaines 4, 8 et 12 d'alemtuzumab 30 mg
Renouvellement du traitement	Durée du traitement par alemtuzumab 30 mg entre 4 semaines (minimum) et 12 semaines (maximum)
Références	Protocole d'étude (0372) ; Keating MJ et al. Blood 2002;99(10):3554–61 ; Rai KR et al. J Clin Onc 2002;20(18):3891–7

2-CdA — Indications : Leucémie à tricholeucocytes, LLC, LPL, LNH-T cutané — 11.5.7

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	1–5	**Cladribine (2-CdA)**	0,14 mg/kg	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	2 h	
		Traitement alternatif de la leucémie à tricholeucocytes :					
1	1–5	**Cladribine (2-CdA)**	0,14 mg/kg	Non dilué	s.c.	Bolus	

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36
Cladribine				En général, le cycle du traitement n'est pas répété		

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
Régulièrement		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		

Médications selon besoins	**Pour les patients HSV ou VZV séropositifs :** prophylaxie avec aciclovir 200 mg toutes les 12 heures par voie orale ; métoclopramide oral ou i.v. ; allopurinol par voie orale
Examens de routine	En particulier, NFS régulièrement pendant les premières 4–8 semaines après le début du traitement, paramètres de l'inflammation, neurotoxicité, créatinine sérique, BH
Diminution de dose	**Cladribine** s.c. contre-indiquée chez les patients avec une clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min et/ou en cas de défaillance hépatique modérée à sévère
Dose cum. max.	Non spécifiée
Prochain cycle (PC)	Généralement, 1 cycle unique en cas de leucémie à tricholeucocytes ; le traitement peut être répété après vérification de la rémission
Références	von Rohr A et al. Ann Oncol, 2002;13(10):1641–9 ; Guchelaar HJ et al. Ann Hematol 1994;69(5):223–30 ; Beutler E et al. Blood Cells 1993;19(3):559–68

Pentostatine — Indication : leucémie à tricholeucocytes — 11.5.8

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Pentostatine**	4 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36
Pentostatine			PC			

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	30' avant la chimiothérapie	Glucosé 5 %		1500 ml	i.v.	1 h 30 min	
	1	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	4 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Paracétamol 500–1000 mg par voie orale, métoclopramide par voie orale ou i.v.
Examens de routine	NFS, créatinine sérique, clairance de la créatinine, urée, acide urique, BH
Diminution de dose	Si clairance de la créatinine < 60 ml/min → cesser le traitement ; en cas de troubles de la fonction hépatique : bilirubine 1,5–3 mg/dl ou ASAT 60–180 U/l → diminuer la dose à 75 % ; bilirubine 3–5 mg/dl ou ASAT > 180 U/l → diminuer la dose à 50 % ; bilirubine > 5 mg/dl → cesser le traitement
Interruption du traitement	Interrompre le traitement si neutrophiles < 200/µl (pour les patients avec neutrophiles > 500/µl avant le traitement)
Interactions	L'association avec la **fludarabine** peut entraîner une toxicité pulmonaire sévère ! Éviter l'association avec le **cyclophosphamide**
Prochain cycle (PC)	Jour 15 ; 3–5 cycles
Références	Flinn IW et al. Blood (2000) 96:2981–2986 ;Goodman GR et al. Curr Opin Hematol (2003) 10:258–266 ; Maloisel F et al. Leukemia (2003) 17:45–51

Rituximab — Indication : lymphome folliculaire à cellules B — 11.5.9

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15, 22	**Rituximab**	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 50 mg/h	

Précautions

Vitesse de perfusion du rituximab :

Première dose : commencer à 50 mg/h pendant 1 heure ; ensuite, si bien tolérée, augmenter de 50 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max. de 400 mg/h

Doses ultérieures (excluant les patients à risque élevé) : prescrire 1/10 de la dose totale les premières 30 min, ensuite 9/10 de la dose totale pendant les prochaines 3,5 heures jusqu'à un max. de 400 mg/h

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6	j43 s7	j50 s8	j57 s9
Rituximab									PC

Patients à risque élevé (charge tumorale importante, maladie cardiovasculaire/respiratoire, incompatibilité liée aux anticorps) : commencer à 25 mg/h pendant 1 heure, ensuite augmenter de 25 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max. de 200 mg/h

Surveillance : toutes les 15 min durant la première heure, ensuite toutes les heures : tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température

UN ÉQUIPEMENT COMPLET DE RÉANIMATION DOIT ÊTRE DISPONIBLE !

En cas de réaction allergique/anaphylactique (frissons, fièvre, etc.), arrêter la perfusion IMMÉDIATEMENT, corticoïdes, des soins intensifs peuvent être nécessaires

En cas d'amélioration des symptômes : le traitement peut être progressivement repris avec une diminution de 50 % de la vitesse de perfusion

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15, 12	0 h	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.		Avec la chimiothérapie
	1, 8, 15, 22	–1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		
	1, 8, 15, 22	–1 h	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.		5 h
	1, 8, 15, 22	–30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Prednisolone 50 mg i.v. avant et pendant le traitement du rituximab
Examens de routine	Acide urique, urée, bilirubine, créatinine sérique ; pendant la perfusion : signes d'incompatibilité/anaphylaxie surtout si leucocytes > 50 000/µl
Prochain cycle (PC)	En fonction de l'évolution clinique
Évaluation de l'efficacité	5 semaines après la fin du premier cycle (4 doses), i.e. durant la semaine 9
Références	Maloney DG et al. Blood 1994;84:2457–2466, Maloney DG et al. Blood 1997;90:2188–2195

90Y-Ibritumomab tiuxétan + rituximab — Indication : LF + Lymphome du manteau — 11.5.10

Immunothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8	**Rituximab**	250 mg/m²		i.v.	Initialement 50 mg/h	
	8	**90Y-Ibritumomab tiuxétan**	14,8 MBq/kg (0,4 mCi/kg)		i.v.	10 min	Immédiatement après le rituximab

Précautions

À noter : traitement contre-indiqué en cas d'infiltration médullaire > 25 %

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Rituximab				
90Y-Ibritumomab tiuxétan				

Vitesse de perfusion du rituximab :

Première dose : commencer à 50 mg/h pendant 1 heure ; ensuite, si bien tolérée, augmenter de 50 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max. de 400 mg/h

Doses ultérieures (excluant les patients à risque élevé) : prescrire 1/10 de la dose totale les premières 30 min, ensuite 9/10 de la dose totale pendant les prochaines 3,5 heures jusqu'à un max. de 400 mg/h

Patients à risque élevé (charge tumorale importante, maladie cardiovasculaire/respiratoire, incompatibilité liée aux anticorps) : commencer à 25 mg/h pendant 1 heure, ensuite augmenter de 25 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max. de 200 mg/h

Surveillance : toutes les 15 min durant la première heure, ensuite toutes les heures : tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température
UN ÉQUIPEMENT COMPLET DE RÉANIMATION DOIT ÊTRE DISPONIBLE !
En cas de réaction allergique/anaphylactique (frissons, fièvre, etc.), arrêter la perfusion IMMÉDIATEMENT, corticoïdes, des soins intensifs peuvent être nécessaires
En cas d'amélioration des symptômes : le traitement peut être progressivement repris avec une diminution de 50 % de la vitesse de perfusion

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8	–1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		Avant la dose du rituximab
	1, 8	–30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	Avant la dose du rituximab

Médication selon les besoins	Prednisolone 50 mg i.v. avant et pendant la perfusion de rituximab
Examens de routine	NFS, biochimie, signes d'intolérance/anaphylaxie pendant le traitement de rituximab ou 90Y-Ibritumomab tiuxétan
Diminution de dose	Diminuer la dose de **90Y-Ibritumomab tiuxétan** à 11,1 MBq/kg (0,3 mCi/kg) si plaquettes < 150 000 ou antécédents de PBSCT autologue
Dose cum. max.	La dose maximum authorisée de **90Y-Ibritumomab tiuxétan** est de 1184 MBq, mais de 888 MBq si plaquettes entre 100 000–150 000
Prochain cycle (PC)	Aucun
Évaluation de l'efficacité	Après 6 semaines et à 3, 6, 9, 12 mois
Références	Hagenbeek A. Leuk.Lymphoma 2003, vol. 44, S37–S47

R-MCP — Indication : LMNH-SNC > 65 ans — 11.6.1

Chimiothérapie

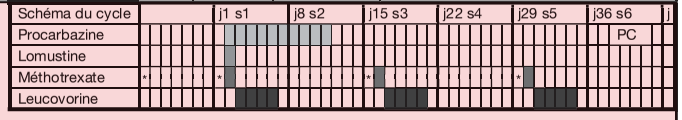
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	−6, 1, 15, 29	**Rituximab**	375 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Initialement 50 mg/h	
	2 à 11	**Procarbazine**	60 mg/m²		Orale		
	2	**Lomustine**	110 mg/m²		Orale		
	2, 16, 30	**Méthotrexate**	3000 mg/m²		i.v.	4 h	
	3–6, 17–20, 31–34	**Folinate de calcium (leucovorine)**	15 mg/m²		i.v./ orale		Toutes les 6 heures, **1re dose** i.v. ; commencer 24 h après le début du méthotrexate

Précautions

1re stadification : après 2 cycles de méthotrexate : PM/PC : irradiation cérébrale complète ≥ 50 Gy
en cas de réponse : 3 autres cycles jusqu'à la meilleure réponse ou l'apparition d'effets secondaires

2e stadification : après 3 cycles ; en cas de tumeur résiduelle, la radiothérapie peut être prescrite



Rituximab : première dose : commencer à 50 mg/h pendant 1 h ; si bien tolérée, augmenter de 50 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max. de 400 mg/h. Patients à haut risque : commencer à 25 mg/h pendant 1 h, augmenter de 25 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un max de 200 mg/h. Doses ultérieures : 1/10 de la dose totale en 30 min, ensuite 9/10 pendant les prochaines 3,5 h

En cas de retard de l'élimination du méthotrexate : extension et augmentation de la dose du sauvetage par leucovorine conformément au document sur le méthotrexate de la banque de données COSS (chapitre 3.5)

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	−6, 1, 15, 29	−1 h	Paracétamol	1000 mg		Orale		Avant rituximab
	−6, 1, 15, 29	−30 min	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	Avant rituximab
	2, 16, 30	3 h avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 % Bicarbonate de sodium	60 ml/m²	1000 ml dans le liquide de perfusion	i.v.	3 h	pH urinaire doit rester > 7,4 !
	2–3, 16–17, 30–31	15 min avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement		2000 ml + 1000 ml	i.v.	24 h	pH urinaire ciblé = 8
	2–3, 16–17, 30–31	En continu	Bicarbonate de sodium	200 ml		i.v.	24h	
	2, 16, 30	15 min avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	2, 16, 30	15 min avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	2, 16, 30	6 h après le méthotrexate	Furosémide	40 mg		i.v.	Bolus	

* **Rituximab :**
1er cycle : jours −6, 1, 15, 29
Cycles ultérieurs : jours 1, 15, 29

Médication selon les besoins	Potassium par voie orale, perfusion de $NaHCO_3$ 50 ml/2 heures, métoclopramide, famotidine, prednisolone 50 mg i.v. avant et pendant la perfusion du rituximab
Examens de routine	NFS, U&E, LBH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, équilibre hydro-électrolytique, exclure l'accumulation liquidienne dans le 3e compartiment, pH urinaire > 7,4, taux sérique de méthotrexate ; valeurs normales d'après les fiches du traitement de sauvetage
Diminution de dose	Contre-indication : si GFR < 50 ml/min ou créatinine sérique > 1,5 mg aussi bien que sérum bilirubine > 2 mg/dl
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	Jour 43
Évaluation de l'efficacité	Après 1 cycle (6 semaines)
Références	Adapté d'après Provencio M et al. Ann Oncol 2006;17(6):1027–8 et cerebral NHL protocol University of Freiburg

CNS-NHL méthotrexate à haute dose (HD) — Protocole de Freiburg

Indication : LMNH-SNC **CIM-10 : C85.9** **11.6.2**

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	Préphase :	**Dexaméthasone**	4 mg toutes les 6 heures		Orale/i.v.		Arrêter progressivement sur 6 jours, en commençant quand débute le méthotrexate
		PL diagnostique si pression intracrânienne normale ; en cas d'atteinte du LCR : évaluation à j20 après la dose de méthotrexate i.v.					
	–6, 0, 10, 20, 30	**Rituximab**	375 mg/m²		i.v.		
	1, 11, 21, 31	**Méthotrexate**	8000 mg/m²		i.v.	4 h	
	2–6, 12–16, 22–26, 32–36	**Folinate de calcium (leucovorine)**	15 mg/m²		i.v./orale		Toutes les 6 heures, **1re dose** i.v. ; commencer 24 h après le début du méthotrexate

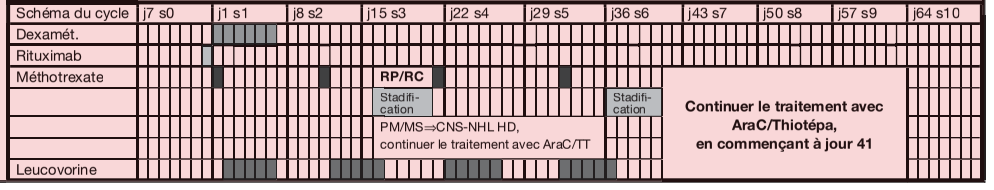
Précautions

Note : **En cas de retard de l'élimination du méthotrexate :** extension et augmentation de la dose du sauvetage par leucovorine conformément au document sur le méthotrexate — Voir Protocole de sauvetage

Attention : **pas d'aminosides ou d'AINS pendant l'utilisation du MTX**

Jours 16–20 1re stadification : en cas de rémissions complète (RC) ou partielle (RP), répéter le traitement (cycle 2)
En cas de progression de maladie (PM) ou de maladie stable (MS), **commencer le traitement AraC/thiotépa**

Jours 38–40 2e stadification avant le traitement AraC/thiotépa



Prémédication et médication concomitante obligatoires

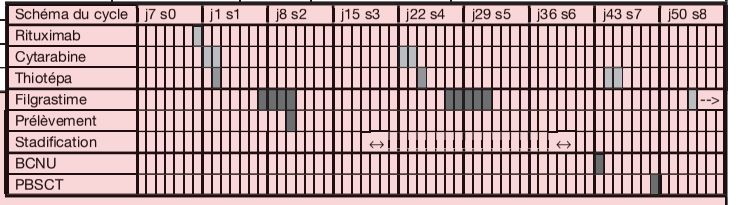
Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	–5 jusqu'à la fin de la dex.	1–1–1–1	Sucralfate	1 g		Orale		Pendant le traitement par dexaméthasone
	0, 10, 20, 30	2–2–2–2	Bicarbonate de sodium	2 g		Orale		
	1, 11, 21, 31	3 h avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 % bicarbonate de sodium	60 mmol/m²	1000 ml dans le liquide de perfusion	i.v.	3 h	pH urinaire doit rester > 7,4 !
	1–2, 11–12, 21–22, 31–32	15 min avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement		2000 ml + 1000 ml	i.v.	24 h	pH urinaire ciblé = 8
	1–2, 11–12, 21–22, 31–32	En continu	Bicarbonate de sodium	200 mmol		i.v.	24 h	
	1, 11, 21, 31	15 min avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	15 min	
	1, 11, 21, 31	15 min avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1, 11, 21, 31	6 h après le méthotrexate	Furosémide	40 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Potassium par voie orale, perfusion de $NaHCO_3$ 50 mmol/2 heures, famotidine, furosémide 40 mg
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, équilibre hydro-électrolytique, exclure l'accumulation liquidienne dans le 3e compartiment, pH urinaire > 7,4, taux sérique de méthotrexate ; valeurs normales d'après les fiches du traitement de sauvetage
Diminution de dose	Contre-indication : si VFG < 50 ml/min ou créatinine sérique > 1,5 mg/dl ainsi que bilirubine sérique > 2 mg/dl
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	En cas de **RP/RC,** continuer le traitement en commençant le prochain cycle à j21 (cycle 2)
Évaluation de l'efficacité	Jours 18–20, jours 38–40
Références	Freiburg protocol; therapy for primary cerebral NHL

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0, 21	**Rituximab**	375 mg/m²		i.v.		
	1, 2, 22, 23	**Cytarabine (AraC)**	3000 mg/m²		i.v	3h	
	2, 23	**Thiotépa**	40mg/m²		i.v.	1h	
	10	**Prélèvement**					



Précautions

PBSCT à être effectuée dans les 3 jours suivant la dernière dose de thiotépa
Le thiotépa est sécrété dans la sueur ! Afin d'éviter une érythrodermie toxique, surtout dans les régions axillaires et inguinales, un lavage fréquent avec un gant de toilette humide est recommandé
IRM crânienne avant le 2e cycle Arac/thiotépa
– RR, RC ou MS et diminution des symptômes neurologiques : continuer le 2e cycle
– PM ou MS sans diminution des symptômes neurologiques : continuer le HD-BCNU/thiotépa

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 2, 22, 23	30 min avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	1, 2, 22, 23	30 min avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	15 min	
	1, 2, 22, 23	30 min avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1–3, 21, 22, 23	Toutes les 6 heures	Dexaméthasone gouttes ophtalmiques (1 mg/ml)	2 gouttes		Chaque œil		
	4–8, 25–29	Toutes les 6 heures	Dexpanthénol gouttes ophtalmiques (50 mg/ml)	1 goutte		Chaque œil		
	6–10, 27–31	Le matin	Filgrastime	300 µg absolue		s.c.		

Médication selon les besoins	Famotidine
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique
Diminution de dose	VFG < 10 ml/min est une contre-indication relative
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	Aucun
Évaluation de l'efficacité	3e stadification entre jours 18 et 20, 4e stadification entre jours 38 et 40
Références	Freiburg protocol; therapy for primary cerebral NHL ; Illerhaus et al. J Clin Onc 2006

SNC – LMNH – forte dose de BCNU/thiotépa – protocole de Freiburg

Indication : LMNH-SNC **CIM-10 : C 85.9** **11.6.2**

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

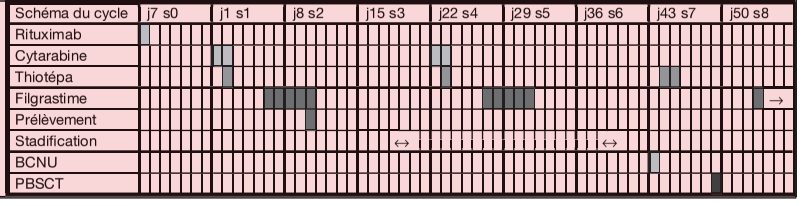
Chimiothérapie

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	42 (–7)	**Rituximab**	375 mg/m²		i.v.		
	43 (–6)	**Carmustine (BCNU)**	400 mg/m²		i.v.	1 h	
	44 & 45 (–5 & –4)	**Thiotépa**	5 mg/kg deux fois par jour		i.v.	2 h	A intervalles de 12 h
	49 (0)	**Transplantation des cellules souches du sang périphérique**					

Précautions

PBSCT à être effectuée dans les 3 jours suivant la dernière dose de thiotépa

Le thiotépa est sécrété dans la sueur ! Afin d'éviter une érythrodermie toxique, surtout dans les régions axillaires et inguinales, un lavage fréquent avec un gant de toilette humide est recommandé



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	43	30 min avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	44, 45	30 min avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	24 h	
	43, 44, 45	30 min avant chimiothérapie	Héparine	15 000 units		i.v.	24 h	
	43, 44, 45	30 min avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	43, 44, 45	30 min avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	15 min	
	43, 44, 45	+4 h, +8 h	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	15 min	
	53 (+5)	Le matin	Pegfilgrastim	6 mg		s.c.		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
	Régulièrement	1–0–0	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Métoclopramide, famotidine
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, tests de la fonction pulmonaire incluant la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, échocardiogramme
Diminution de dose	VFG < 10 ml/min, bilirubine > 2 mg/dl sont des contre-indications relatives
Dose cum. max.	**Carmustine :** augmentation du risque de toxicité pulmonaire si la dose cum. max. > 1000 mg/m²
Prochain cycle (PC)	Aucun
Évaluation de l'efficacité	Jour 30 après PBSCT
Références	Freiburg protocol; therapy for primary cerebral NHL. Illerhaus et al. J Clin Onc 2006

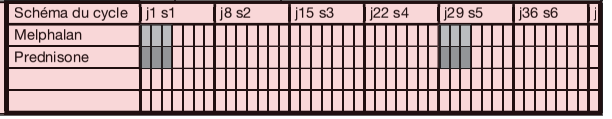
Melphalan/Prednisone (« Alexanian ») — Indication : myélome multiple — 11.7.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–4	**Melphalan**	8 mg/m²		Orale		À prendre à jeun
	1–4	**Prednisone**	60 mg/m²		Orale		À prendre après le repas

Précautions



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–4	2–0–2	Calcium-sodium-citrate (Acetolyt®)	5 g		Orale		
Toutes les 4 semaines			Acide zolédronique	4 mg		i.v.	15 min	
		Prophylaxie de la mucite, hydratation > 200 ml par voie orale chaque jour						

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v. ; allopurinol en fonction du taux d'acide urique, sucralfate
Examens de routine	NFS, U&E surtout Ca^{2+}, glycémie, bilirubine, créatinine sérique, clairance de la créatinine
Diminution de dose	Voir le tableau de modification de dose
Dose cum. max.	Inconnue
Traitement à répéter	Toutes les 4 semaines ; la dose de **melphalan** peut être augmentée de 20 % en fonction de l'efficacité et les effets secondaires ; peut être administrée i.v.
Évaluation de l'efficacité	Après 3 cycles
Références	Alexanian R et al. JAMA 1969;208:1680–1685

Dexaméthasone à haute dose

Indication : myélome multiple

Envisager le traitement à haute dose surtout en cas d'hyperkaliémie ou de pancytopénie ou en cas de radiothérapie concomitante

11.7.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–4, 9–12, 17–20	**Dexaméthasone**	40 mg/m²		Orale		Le matin

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6	j43 s7	j50 s8	j57 s9
Dexaméth.									

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Jusqu'à la fin du traitement
		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale	15 min	Jusqu'à la fin du traitement
	Régulièrement	1–0–0	Oméprazole	20 mg		Orale		
	1–7	Après repas	Allopurinol	100 mg		Orale		
	1–4	1–1–1	Bicarbonate de sodium	2 g		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
Toutes les 4 semaines			Acide zolédronique	4 mg		i.v.	15 min	

Médication selon les besoins	Famotidine
Examens de routine	NFS, U&E, glycémie, surveillance de la tension artérielle, diurèse, statut psychologique
Diminution de dose	Ajuster la dose en cas d'effets secondaires : diabète, hypertension, changements psychologiques ; l'intervalle peut être augmenté si nécessaire
Traitement à répéter	Après un intervalle sans traitement de 14 jours (jour 35), ensuite la dose peut être diminuée de 20–40 % en fonction des effets secondaires
Évaluation de l'efficacité	Après 6 semaines
Références	Alexanian R et al. Blood 1992;80:887–890

VAD	Indication :	Myélome multiple Stades II, III	Envisager le traitement à haute dose en cas de résistance primaire à la chimio.	11.7.3

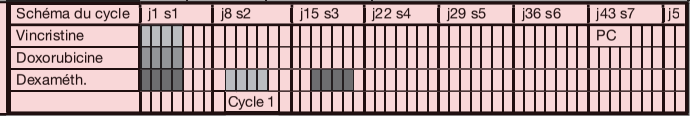
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–4	**Vincristine**	0,4 mg	Dans 50 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	Pompe de perfusion via cathéter veineux central
	1–4	**Doxorubicine**	9 mg/m²	Dans 50 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	Pompe de perfusion via cathéter veineux central
	1–4, 17–20	**Dexaméthasone**	40 mg		Orale		1–0–0
		(dans le cycle 1, dexaméthasone les jours 9–12 aussi)					

Précautions

Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque (échocardiogramme)



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–4	Pendant la chimiothérapie	Saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	24 h	
Toutes les 4 semaines			Acide zolédronique	4 mg		i.v.	15 min	
	1–4	1 – 0 – 1 – 0	Calcium-sodium-citrate (Acétolyt®)	10 g		Orale		
	Régulièrement	1 – 0 – 1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Sucralfate	1 g		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
		Prophylaxie de la mucite						

Médication selon les besoins	Antihypertenseurs, allopurinol pour large masse tumorale, métoclopramide oral ou i.v., famotidine 20 mg
Examens de routine	**Anthracycline : voir précautions ci-dessus ;** NFS, glycémie, neurotoxicité, signes d'iléus paralytique (vincristine), tension artérielle
Diminution de dose	Voir le tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Doxorubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 550 mg/m² ; **vincristine** 5–20 mg absolue : risque de neurotoxicité
Prochain cycle (PC)	Jour 43
Évaluation de l'efficacité	Après 3 cycles
Références	Barlogie B et al. N Engl J Med 1984;310:1353–1356

Ind1Cyclo — Indication : traitement d'induction (MM) — 11.7.4

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Cyclophosphamide**	1000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Après le jour 1, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cyclophos.				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
	1	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	0 h, 4 h & 8 h après la chimiothérapie	Mesna	Chaque dose est à égale à 20 % de la dose de cyclophos.		i.v.	Bolus	Ou par voie orale (patients en consultation externe)
		Prophylaxie de la mucite						

Médication selon les besoins	Métoclopramide, ondansétron, dexaméthasone
Examens de routine	NFS, U&E, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse
Diminution de dose	Diminuer le **cyclophosphamide** en cas d'insuffisance rénale et hépatique, voir le tableau de modification de dose
Traitement à répéter	Toutes les 2 semaines, stadification après 4 cycles
Références	Medical Research Council. Br. J. Cancer 1980;42:823

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5, 15–19	**Thalidomide**	50 mg*		Orale		0–0–0–1
	1–5	**Cyclophosphamide**	150 mg/m²**		Orale		1–0–0–0
	1–5, 15–19	**Dexaméthasone**	20 mg/m²		Orale		1–0–0–0

Précautions

Augmentation de dose :
***Thalidomide : augmenter de 50 mg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 200 mg/j**
****Cyclophosphamide : augmenter à 150 mg/m² 2 fois par jour en cas de réponse insuffisante**
Le cyclophosphamide doit être pris avant le repas et la dexaméthasone après le repas

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j
Thalidomide					PC	
Cyclophos.						
Dexaméth.						

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
		1–0–1–0	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
		1–0–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale, pantoprazole par voie orale, prophylaxie de la constipation, prophylaxie systématique de thrombose veineuse profonde (TVP) chez les patients à risque ; possibilité de traitement antifongique prophylactique
Examens de routine	NFS, U&E, glycémie, acide urique, créatinine sérique, bilirubine ; en cas de myélome multiple : syndrome de lyse tumorale, risque de thrombose
Diminution de dose	En fonction des effets secondaires de la **thalidomide**, ex. thrombose veineuse profonde, polyneuropathie
Dose cum. max.	Aucun
Prochain cycle (PC)	Tous les 28 jours, 3 cycles au total ; répéter le traitement tous les mois pour les patients ayant une réponse, en donnant le traitement les jours 1–5 uniquement
Références	Analogue à : Dimopoulos A et al. Hematol J. 2004;5(2):112–7

Faible dose de thalidomide + dexaméthasone — Indication : myélome multiple — 11.7.6

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	Régulièrement	**Thalidomide**	50 mg*		Orale		0–0–0–1
	Voir schéma du cycle	**Dexaméthasone**	20 mg absolue		Orale		1–0–0–0

Précautions

***Augmentation de la dose de thalidomide :**
Augmenter de 50 mg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 400 mg/j (en moyenne, la meilleure dose tolérée est de 200 mg/j)

Schéma du cycle Dexaméth.	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Cycle 1					PC
Cycle 2					
Cycle 3					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
		1–0–1–0 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
		1–0–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
	Régulièrement	1–0–0	Énoxaparine sodique	20 mg		s.c.		Au cas par cas

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale, pantoprazole par voie orale, prophylaxie de la constipation, prophylaxie systématique de thrombose veineuse profonde (TVP) chez les patients à risque ; possibilité de traitement antifongique prophylactique
Examens de routine	NFS, U&E, glycémie, acide urique, créatinine sérique, bilirubine ; en cas de myélome multiple : syndrome de lyse tumorale, risque de thrombose
Diminution de dose	En fonction des effets secondaires de la **thalidomide,** ex. thrombose veineuse profonde, polyneuropathie
Dose cum. max.	Aucun
Prochain cycle (PC)	Administration régulière de la **thalidomide** durant tout le cycle et de la **dexaméthasone** selon le **schéma du cycle** ci-dessus, le prochain cycle commençant le jour 30
Évaluation de l'efficacité	Après 3 cycles
Références	Analogue à : Weber et al. J Clin Oncol. 2003 Jan 1;21(1):16–9 ; Rajkumar et al. J Clin Oncol. 2002 Nov 1;20(21):4319–23 ; Singhal et al. N Engl J Med. 341(21):1565–71

Bortézomib — Indication : myélome multiple — 11.7.7

Chimiothérapie

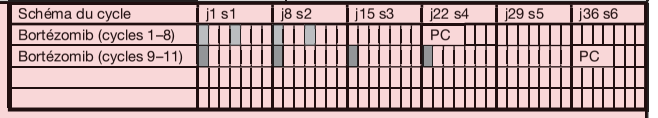
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Cycle	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–8	1, 4, 8, 11	**Bortézomib**	1,3 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	Traitement par perfusion
9–11	1, 8, 15, 22	**Bortézomib**	1,3 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	Traitement d'entretien

Précautions

Diminution de dose du bortézomib

Toxicité hématologique (surtout thrombopénie)	Neuropathie
Grades 1 ou 2 : pas de diminution de dose	**Grade 1** : pas de diminution de dose
	Grade 1 + douleur ou **Grade 2 :** diminuer la dose à 1 mg/m²
Grade 3 : pas de diminution de dose, transfuser si nécessaire, évaluer les risques du traitement	Grade 2 + douleur ou **Grade 3 :** arrêter le traitement, ensuite donner 0,7 mg/m² une fois par semaine
Grade 4 : arrêter le traitement ; recommencer après rétablissement, mais diminuer la dose de 25 %	**Grade 4** : cesser le traitement



Un intervalle d'au moins 72 heures est recommandé entre les doses de bortézomib

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Cycle	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–11	Toutes les 4 semaines		Acide zolédronique	4 mg		i.v.	15 min	Ou autres biphosphonates

Médication selon les besoins	Lopéramide, famotidine, sucralfate ; prophylaxie VZV et HSV nécessaire, classiquement réalisée avec l'aciclovir (Zelitrex®).
Examens de routine	NFS, biochimie, analyse de TTP, radiographie du squelette (semaines 12 & 30), indice de Karnofsky, mesures des paraprotéines (sérique et urinaire), HbA1c/CRP (semaines 9, 18, 27), neurotoxicité, biopsie médullaire si > infection de Grade 3
Diminution de dose	Voir **Précautions** ci-dessus et le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
Prochain cycle (PC)	Jour 22 pour cycles 1–8 ; jour 36 pour cycles 9–11
Références	Richardson PG et al. N Engl J Med. 2005 Jun 16;352(24):2487–98 ; Lonial et al. Blood. 2005 Dec 1;106(12):3777–84

DeCyBo — Indication : myélome multiple — 11.7.8

Chimiothérapie

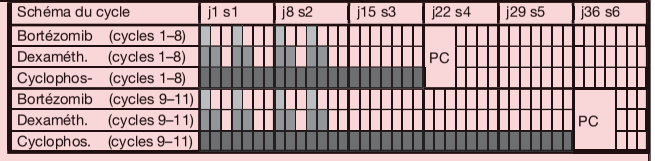
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Cycle	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–8	1, 4, 8, 11	**Bortézomib**	1,3 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	
1–8	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	**Dexaméthasone**	20 mg absolue		Orale		
1–8	1–21	**Cyclophosphamide**	50 mg absolue		Orale		
9–11	1, 8, 15, 22	**Bortézomib**	1,3 mg/m²	Non dilué	i.v	Bolus	
9–11	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	**Dexaméthasone**	20 mg absolue		Orale		
9–11	1–35	**Cyclophosphamide**	50 mg absolue		Orale		

Précautions

Diminution de dose du bortézomib

Toxicité hématologique (surtout thrombopénie)	**Neuropathie**
Grades 1 ou 2 : pas de diminution de dose	**Grade 1** : pas de diminution de dose
	Grade 1 + douleur ou **Grade 2 :** diminuer la dose à 1 mg/m²
Grade 3 : pas de diminution de dose, transfuser si nécessaire, évaluer les risques du traitement	**Grade 2 + douleur** ou **Grade 3 :** arrêter le traitement, ensuite donner 0,7 mg/m² une fois par semaine
Grade 4 : arrêter le traitement ; recommencer après rétablissement, mais diminuer la dose de 25 %	**Grade 4** : cesser le traitement



Un intervalle d'au moins 72 heures est recommandé entre les doses de bortézomib

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Cycle	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–11	Régulièrement	1–0–0–0	Pantoprazole	40 mg		Orale		
1–11	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
1–11		1–0–1–0	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
1–11		1–0–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
1–11	Toutes les 4 semaines		Acide zolédronique (ou autres biphosphonates)	4 mg		i.v.	15 min	À commencer à la 3e semaine
1–11	Régulièrement	1–1–1–1	Aciclovir	200 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Lopéramide, granisétron, sucralfate, si nécessaire Filgrastime 5 µg/kg/j en cas de neutropénie fébrile
Examens de routine	NFS, U&E, créatinine sérique, acide urique, BH, protides totaux, albumine, mesures des paraprotéines (sérique et urinaire), analyse de TTP, indice de Karnofsky, examen physique
Diminution de dose	Pour la diminution de dose de **bortézomib**, voir **Précautions** ci-dessus et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ; en cas de toxicité répétée, diminuer le **cyclophosphamide** à 50 %
Prochain cycle (PC)	Jour 22 pour cycles 1–8 ; jour 36 pour cycles 9–11
Références	Bauchmüller et al.# 512 Onkologie 2005;28(suppl. 3):1–275 ; Kropff et al.#513 Onkologie 2005;28(suppl. 3):1–275 ; Lonial et al. Blood. 2005 Dec 1;106(12):3777–84

Dexa/IFN-alpha à hautes doses (Analogue à l'étude SWOG S9628) Indication : amyloïdose systémique 11.7.9

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
Traitement d'induction (pour 3 cycles)							
	1–4, 9–12, 17–20	**Dexaméthasone**	40 mg absolue		Orale		Le matin
Traitement d'entretien I (pour 2 ans)							
1	1–4	**Dexaméthasone**	40 mg absolue		Orale		Le matin
1–4	3×/semaine	**Interféron-alpha-2b**	5 millions IU absolue		s.c.		
Traitement d'entretien II (pour 3 ans)							
	3×/semaine	**Interféron-alpha-2b**	5 millions IU absolue		s.c.		

Précautions

Traitement d'induction (pour 3 cycles)

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6
Dexaméth.						PC

Traitement d'entretien I (pour 2 ans)

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6
Dexaméth.					PC	
Interféron						

Traitement d'entretien II (pour 3 ans)

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	*jn sn*
Interféron						

Voir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) concernant les examens de routine et la diminution de dose

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Jusqu'à la fin du traitement d'entretien I
		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		Jusqu'à la fin du traitement d'entretien I
	Régulièrement	0–0–1	Pantoprazole	20 mg		Orale		Jusqu'à la fin du traitement d'entretien I
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B (en suspension)	100 mg (1 ml)		Orale		Jusqu'à la fin du traitement d'entretien I
	Tous les 3 mois		Acide zolédronique (ou autres biphosphonates)	4 mg		i.v.	15 min	Traitement à long terme*
À partir de s1, entretien I	Tous les jours	Toutes les 8 heures	Paracétamol	1000 mg		Orale		Si possible, cesser après 2 semaines

Médication selon les besoins	Possiblement allopurinol, *l'acide zolédronique peut même être prescrit à long terme, 1×/mois surtout en cas d'ostéolyse
Examens de routine	(Voir RCP) **Lab. :** NFS, BH, fonction rénale, glycémie, taux de lipides, protéines sériques ; **effets secondaires pour le SNC** : dépression, suicide ; **yeux** : examen avant de commencer le traitement, bilans de santé réguliers, cesser le traitement en cas d'aggravation des effets secondaires ophth. ; **fonction cardiaque** : échocardiogramme, ECG régulier ; **poumons** : RxT en cas de toux ou dyspnée ; diminuer la dose en cas d'**œdème** + surhydratation
Diminution de dose	(Voir RCP) Dose initiale de **20 mg de dexaméthasone** pour les patients ayant > 70 ans, à être augmentée dans le cycle 2 si possible ; diminuer la dose en cas d'effets secondaires hématologiques : leucocytes < 1500/µl, polynucléaires < 1000/µl, plaquettes < 100 000/µl, cesser le traitement si leucocytes < 1200/µl, neutropénie < 750/µl, thrombopénie < 70 000/µl
Prochain cycle (PC)	**Traitement d'induction** : prochain cycle : jour 35, durée : 3 cycles ; **traitement d'entretien I** : répéter le traitement toutes les 4 semaines, durée : 2 ans ; **traitement d'entretien II** : durée : 3 ans
Évaluation de l'efficacité	Semblable aux paramètres cliniques du plasmacytome/amyloïdose
Références	Dhodapkar et al. Blood 2004;104(12):3520–6

Thalidomide + prednisone à faibles doses — Indication : myélofibrose — 11.7.10

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–28	**Thalidomide**	50 mg		Orale		0–0–0–1
	1–28	**Prednisone**	0,5 mg/kg*		Orale		1–0–0

Précautions

***Posologie de la prednisone :**
Cycle 1 : 0,5 mg/kg/j
Cycle 2 : 0,25 mg/kg/j
Cycle 3 : 0,125 mg/kg/j

Risque de thrombose en cas de myélome multiple

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Thalidomide					PC
Prednisone*					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale, pantoprazole par voie orale, prophylaxie de la constipation, prophylaxie systématique de thrombose veineuse profonde (TVP) chez les patients à risque ; possibilité de traitement antifongique prophylactique
Examens de routine	NFS, U&E, glycémie, acide urique, créatinine sérique, bilirubine ; en cas de myélome multiple : risque de thrombose
Diminution de dose	En fonction des effets secondaires de la **thalidomide,** ex. thrombose veineuse profonde, polyneuropathie
Dose cum. max.	Aucun
Prochain cycle (PC)	Jour 29 ; en cas de réponse après 3 cycles, continuer pendant 3 autres cycles (mais sans prednisone)
Évaluation de l'efficacité	Numération formule sanguine : augmentation de Hb, plaquettes, taille de la rate (échographie)
Références	Mesa RA et al. Blood 2003;101(7):2534–41

5FU/carboplatine

Indication : **tumeursde la tête et du cou, cancer œsophagien**
(épithélioma spinocellulaire, surtout T4M1)

12.1.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	1	**Carboplatine**	#AUC 6 mg/ml × min	500 ml glucosé 5 %	i.v.	1 h	#Dose (mg) = AUC (mg/ml × min) × [VFG (ml/min) + 25]
1	1–5	**Fluoro-uracil (5FU)**	1000 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	4 h	
						(ou par pompe de Baxter en 24 h, en consultation externe)	

Précautions

Diminuer 5FU à 50 % en cas de radiothérapie précédente

Incompatibilité : 5FU<>carboplatine, 5FU<>métoclopramide

Liquides p.o. : au moins 2 l/j

Posologie recommandée pour le carboplatine	**AUC cible (mg/ml × min)**
Monothérapie de carboplatine, patients non traités	**5–7**
Monothérapie de carboplatine, prétraitement myélosuppresseur	**4–6**
Traitement combiné avec carboplatine en posologie standard, patients non traités	**4–6**

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Carboplatine				←PC→
Fluoro-uracil				

La brivudine ne doit pas être prescrite simultanément avec le 5FU. Y compris en applications topiques (fluoro-uracil, capécitabine, floxuridine, tégafur)
Des conséquences létales sont possibles jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'enzyme DPD

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	1	15' avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	5 h 30 min	
1	1	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v	15 min	
1	1	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v	Bolus	
1	2–5	8 h 00 et 20 h 00	Métoclopramide	50 mg		Orale		
1	2–5	Avec la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v	4 h	

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v., si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3 ou, les jours 2–5, par dexaméthasone 8 mg
Examens de routine	NFS, U&E surtout Mg^{2+}, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Diminuer **5FU** à 50 % en cas de radiothérapie précédente ; si augmentation de bilirubine, voir le tableau de modification de dose ; si plaquettes < 50 000/µl, diminuer **carboplatine** à 80 %
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	Jours 22–29
Évaluation de l'efficacité	Après cycles 2 et 4 ; 2 cycles additionnels si en rémission complète
Références	Kaasa S et al. Eur J Cancer 1991;27:576–579 ; Jassem J et al. Cancer Chemother Pharmacol 1993;31:489–494

EMB **Indication :** **Tumeurs de la tête et du cou** (épithélioma spinocellulaire) **12.1.2**

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Épirubicine**	50 mg/m²	Non diluée	i.v.	Bolus 15 min	
	4, 11, 18	**Bléomycine**	10 mg/m²	Non diluée	i.v.	Bolus 5 min	
	11, 18	**Méthotrexate**	40 mg/m²	Non diluée	i.v.	Bolus 5 min	

Précautions

Incompatibilité : bléomycine<>méthotrexate
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Épirubicine				PC
Bléomycine				
Méthotrexate				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 4, 11, 18	15' avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	
	1	15'avant l'épirubicine	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant & 4 h après l'épirubicine	Métoclopramide	50 mg		i.v.	Bolus	
	4, 11, 18	15' avant la bléomycine	Prednisone	50 mg		i.v.	Bolus	
	4, 11, 18	15' avant la bléomycine	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v., granisétron i.v.
Examens de routine	**Anthracycline** : voir **précautions** ci-dessus ; examens de la fonction pulmonaire avant le début du traitement et après chaque 2 cycles, NFS 2×/semaine, U&E, créatinine sérique, BH
Diminution de dose	Voir le tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Épirubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. : 1000 mg/m² ; **bléomycine :** risque de fibrose pulmonaire surtout si dose cum. est supérieure à 400 mg absolue, cette limite étant dépassée à partir du cycle 6
Prochain cycle (PC)	Jour 22
Évaluation de l'efficacité	Après cycles 2 et 4 ; 2 cycles additionnels si en rémission complète
Références	Paccaguella A et al. Eur J Cancer 1993;29A:704

Cisplatine/étoposide phosphate — Indication : CPPC : stade limité — 12.2.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Cisplatine**	75 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1–3	**Étoposide phosphate**	100 mg/m²	x* ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	*Concentration de 0,4 mg/ml, pour la stabilité et la conservation

Précautions

Après jour 1, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée
Granisétron : augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cisplatine				PC
Étoposide				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	30' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	6–8 h	
	1	30' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	2–3	30' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	30' avant et après cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	15 min	
	2–3	30' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
	1	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	12 mg		i.v.		
	1, 2, 3	–1 h avant chimiothérapie	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg, j2 + 3 : 80 mg
	2–4	j2–4 le matin	Dexaméthasone	8 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Métoclopramide, dexaméthasone, granisétron, famotidine
Examens de routine	NFS, U&E, créatinine sérique, bilirubine sérique, clairance de la créatinine, équilibre hydro-électrolytique, neurotoxicité
Diminution de dose	**Cisplatine** : si la clairance de la créatinine < 60 ml/min, tenir compte des recommandations de diminution de dose ; si la clairance de la créatinine = 40–60 ml/min, diminuer la dose conformément au protocole ; si la clairance de la créatinine < 40 ml/min, remplacer par la carboplatine (AUC 5)\voir tableau de modification de dose (protocole d'étude pages 10/14 de l'étude ABC)
Prochain cycle (PC)	Tous les 21 jours, 6 cycles
Évaluation de l'efficacité	Avant les cycles 3 et 5 ; instaurer le prochain cycle de chimiothérapie uniquement s'il n'y a pas de signes d'évolution tumorale. En cas de progression de la maladie (PM), Epi-CO est recommandé
Références	Sundstrom et al. J Clin Oncol 2002: pp 4665–72

Epi-CO — Indication : CPPC — 12.2.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Vincristine**	2 mg	Non diluée	i.v.	Bolus	
	1	**Épirubicine**	70 mg/m²	Non diluée	i.v.	Bolus 15 min	
	1	**Cyclophosphamide**	1000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Anthracycline : risque de cardiotoxicité – contrôler la fonction cardiaque (échocardiogramme)

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Vincristine				PC
Epirubicin				
Cyclophos.				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
	1	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	20 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	0 h, 4 h et 8 h après cyclophos.	Mesna	Chaque dose est à égale à 20 % de la dose de cyclophos.		i.v.	Bolus	Ou à domicile, par voie orale
1er cycle neutropénique*		1×/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	2**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Admin. prophyl. 24 h après la chimio. par voie i.v. en cas de baisse des GB au cycle précédent

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v., si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3
Examens de routine	**Anthracycline** : voir **Précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, BH, diurèse, neurotoxicité
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Épirubicine** : risque de cardiotoxicité ; la dose cum. max. est de 1000 mg/m² ; **vincristine** 5–20 mg absolue : risque de neurotoxicité
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après chaque cycle
Références	Drings P et al. Onkol 1986;9(1):14–20

Paclitaxel hebdomadaire

Indications : Cancers de la tête, du cou, des ovaires et du sein ; CPNPC

12.2.3

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–6	1	**Paclitaxel**	80 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Set de perfusion sans PVC

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6	j43 s7	j
Paclitaxel							PC	

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–6	1	30' avant paclitaxel	Dexaméthasone	8 mg	100 ml	i.v.	15 min	
1–6	1	30' avant paclitaxel	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
1–6	1	30' avant paclitaxel	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	
1–6	1	Parallèlement au paclitaxel	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	4 h	

Médication selon les besoins	Dexaméthasone par voie i.v. ou métoclopramide par voie orale ou i.v.
Examens de routine	NFS, formule leucocytaire (2×/semaine), U&E surtout Mg^{2+}, créatinine sérique, PAL, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), sur le plan clinique : en particulier, polyneuropathie
Diminution de dose	De 25 % avec leucopénie grade 4 (< 1000 µl) ou neutropénie fébrile, de 25 % avec thrombopénie grade 4 (< 10 000/µl), de 25 % avec polyneuropathie 4–6
Retard du traitement	Si leucocytes < 1500/µl ou plaquettes < 75 000/µl (à vérifier 2×/semaine)
Dose cum. max.	Aucune
Prochain cycle (PC)	Semaine 7 (1 cycle = 6 semaines de traitement)
Évaluation de l'efficacité	Après chaque cycle
Références	Perez EA et al. J Clin Oncol 2001;19:4216–23 ; Vaughn DJ et al. J Clin Oncol 2002;20:937–40 ; Sikov WM et al. ASCO 2002, Abstract 134

CE **Indication : CPPC** **12.2.4**

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Carboplatine**	#AUC 6 mg/ml × min	500 ml glucosé 5 %	i.v.	30 min	#Dose (mg) = AUC (mg/ml × min) × [VFG (ml/min) + 25]
	1–3	**Étoposide phosphate**	120 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 % (200 mg dans 250 ml)	i.v.	1 h	Dose exprimée en étoposide-base

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !

Posologie recommandée pour le carboplatine AUC **AUC cible (mg/ml × min)**

Monothérapie de carboplatine, patients non traités	**5–7**
Monothérapie de carboplatine, prétraitement myélosuppresseur	**4–6**
Traitement combiné avec carboplatine en posologie standard, patients non traités	**4–6**

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Carboplatine					PC
Étop. phos.					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–3	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
	1	15' avant et 4 h après la chimio.	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	Ou à domicile, par voie orale
	1	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	2–3	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		Orale		
1er cycle neutropénique*		1×/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	4**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Admin. prophyl. 24 h après la chimio. par voie i.v. en cas de baisse des GB au cycle précédent

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v., si non toléré, peut être remplacé par des antagonistes des récepteurs 5-HT3
Examens de routine	NFS, U&E, surtout Mg^{2+}, créatinine sérique, clairance de la créatinine avant l'administration du traitement, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	j29
Évaluation de l'efficacité	Après chaque cycle
Références	Heckmayr M et al. Pneumologie 1990:44(1):256–7 ; Gatzemeier U et al. Pneumologie 1990;44(1):584–5

Topotécan — Indications : CPPC, carcinomes ovariens — 12.2.5

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	**Topotécan**	1,5 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	Voir ci-dessous : augmentation et diminution de dose

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Topotécan				PC

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	–15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	
	1–5	–15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	6	24 h après la chimiothérapie	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		Administré en consultation externe
1er cycle neutropénique*		1×/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	6**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Admin. prophyl. 24 h après la chimio. par voie i.v. en cas de baisse des GB au cycle précédent

Médication selon les besoins	Granisétron
Examens de routine	NFS (avant début du traitement, neutrophiles > 1500/µl, plaquettes > 100 000/µl), U&E ; bilan rénal et clairance de la créatinine (si < 40 ml/min, diminuer le **topotécan** à 50 %),
	BH (diminution de dose non nécessaire tant que bilirubine < 10 mg/dl)
Diminution de dose	* En cas de thrombopénie, neutropénie ou anémie (grade 4) importantes, diminuer la dose au prochain cycle à 1,25 mg/m²/j, ou même à 1,0 mg/m² si nécessaire
Augmentation de dose	* Possible augmentation, dépendant de l'efficacité et des effets secondaires après 1er cycle : 2 mg/m², au maximum 3 mg/m²
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après 4–5 cycles (~12 semaines ; parfois, réponse seulement après 24 semaines)
Références	Kudelka et al. J Clin Oncol 1996;14:1552–7

TEC — Indication : CPPC (stade limité) — 12.2.6

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–3	**Étoposide phosphate**	125 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 % (200 mg dans 250 ml)	i.v.	30 min	
	4	**Paclitaxel**	175 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Set de perfusion sans PVC
	4	**Carboplatine**	AUC 5	500 ml glucosé 5 %	i.v.	1 h	

Précautions

L'étoposide phosphate et le bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Étop. phos.				PC	
Paclitaxel					
Carboplatine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–3	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
	1–3	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	Ou à domicile, par voie orale
	4	30' avant paclitaxel	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	5 h	Utiliser une pompe à perfusion IVAC
	4	30' avant paclitaxel	Dexaméthasone	20 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	4	30' avant paclitaxel	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	4	30' avant paclitaxel	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	
	4	30' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v., granisétron par voie i.v.
Examens de routine	NFS, BH, U&E surtout Mg^{2+} créatinine sérique, clairance de la créatinine, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Hématologie : leucocytes < 1000/µl (grade 4) et/ou plaquettes < 10 000/µl (grade 4) > 7 jours : diminuer la dose de 1 palier ; en cas de fièvre neutropénique et/ou infection > 7 jours, ou si hémorragie grade 3 : diminuer la dose de 2 paliers ; si plaquettes < 10 000/µl (grade 4) : **carboplatine** AUC 4 ; toxicité non hématologique (mucite, neurotoxicité, néphrotoxicité, etc.)
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	Tous les 21 jours (avec NFS comprenant neutrophiles ≥ 1500/µl et plaquettes ≥ 100 000/µl ; facteur de croissance à j28 si nécessaire ; différé le traitement à j35 maximum), 6 cycles maximum
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles

Vinorelbine/carboplatine — Indication : CPNPC — 12.2.7

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Carboplatine**	#AUC 6 mg/ml × min	500 ml glucosé 5 %	i.v.	1 h	#Dose (mg) = AUC (mg/ml × min) × [VFG (ml/min) + 25]
	1, 8, 15	**Vinorelbine**	25 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	10 min	Dose unique maximale de 60 mg absolue

Précautions

Patients > 70 ans et indice de Karnofsky < 70 % :
– régime de monothérapie !
– ne pas administrer un traitement combiné !

Posologie recommandée pour le carboplatine AUC	**AUC cible (mg/ml × min)**
Monothérapie de carboplatine, patients non traités	**5–7**
Monothérapie de carboplatine, prétraitement myélosuppresseur	**4–6**
Traitement combiné avec carboplatine en posologie standard, patients non traités	**4–6**

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Carboplatine					PC
Vinorelbine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
	8, 15	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v	1 h	
	1	15' avant et 4 h après la chimio.	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v	15 min	2e dose à domicile, par voie orale
	8, 15	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		Orale		
	1	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v.
Examens de routine	NFS, U&E, surtout Mg^{2+}, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, ototoxicité, neurotoxicité, motilité intestinale
Diminution de dose	Bilirubine = 2,5–5 mg/dl : 50 % ; bilirubine = 5–10 mg/dl : 25 % ; bilirubine > 10 mg/dl : contre-indication ; arrêter si leucocytes < 1500/µl ; voir tableau de modification de dose Si leucocytes < 1500/µl, plaquettes < 50 000/µl après 1er cycle : **vinorelbine** 20 mg/m²
Prochain cycle (PC)	j29
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	D'après Jacoulet P et al. Lung Cancer 1994;11(Suppl. 2):115, Abst. 438

Paclitaxel/carboplatine — Indication : CPNPC — 12.2.8

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15	**Paclitaxel**	100 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Set de perfusion sans PVC
	1	**Carboplatine**	#AUC 6 mg/ml × min	500 ml glucosé 5 %	i.v.	1 h	#Dose (mg) = AUC (mg/ml × min) × [VFG (ml/min) + 25]

Précautions

Posologie recommandée pour le carboplatine AUC	**AUC cible (mg/ml × min)**
Monothérapie de carboplatine, patients non traités	**5–7**
Monothérapie de carboplatine, prétraitement myélosuppresseur	**4–6**
Traitement combiné avec carboplatine en posologie standard, patients non traités	**4–6**

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Paclitaxel					PC
Carboplatine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15	30' avant paclitaxel	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	5 h	Utiliser une pompe à perfusion IVAC
	1, 8, 15	30' avant paclitaxel	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1, 8, 15	30' avant paclitaxel	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1, 8, 15	30' avant paclitaxel	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	
	8, 15	30' avant paclitaxel	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	5 h	Utiliser une pompe à perfusion IVAC
	1	30' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	8, 15	30' avant paclitaxel	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	*Tous les jours, sauf j8 et j15	1×/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl Pas les jours de chimiothérapie

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v., granisétron par voie i.v.
Examens de routine	NFS, U&E surtout Mg^{2+}, créatinine sérique, clairance de la créatinine, PAL, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), sur le plan clinique : en particulier, polyneuropathie, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	**Paclitaxel** : de 25 % avec leucopénie grade 4 (< 1000 µl) ou neutropénie fébrile ; de 25 % avec thrombopénie grade 4 (< 10 000/µl) ; de 25 % avec polyneuropathie 4–6
Retard du traitement	**Paclitaxel** : si leucocytes < 1500/µl ou plaquettes < 75 000/µl (à vérifier 2×/semaine). Arrêter le traitement si allergie à l'huile de ricin de polyoxyéthylène-3,5
Prochain cycle (PC)	j29
Évaluation de l'efficacité	Après 2e cycle
Références	Belani CP et al. J Clin Oncol 2003;21(15):2933–9 ; Schiller JH et al. N Engl J Med 2002;346(2):92–8

Gemcitabine/cisplatine

Indications : CPNPC, mésothéliome pleural, Cancer du pancréas, carcinome urothélial

12.2.9

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1,8	**Gemcitabine**	1000 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
	1	**Cisplatine**	70 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Après jour 1, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Gemcitabine				PC
Cisplatine				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	6–8 h	
	8	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	
	8	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	30' avant et après cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	15 min	
	*Tous les jours, sauf j1 et j8	1×/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
	1,2,3	–1 h avant chimio. ; j2 + 3 le matin	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg ; j2 + 3 : 80 mg
	1–4	j1 : –15 min ; j2–4 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg ; j2–4 : 8 mg

Médication selon les besoins	Ondansétron par voie i.v. ou orale, dexaméthasone 8 mg
Examens de routine	NFS, U&E surtout Mg^{2+}, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse
Diminution de dose	Arrêter la **cisplatine** si la clairance de la créatinine < 60 ml/min ; voir tableau de modification de dose GB < 2000/µl ou plaquettes < 75 000/µl : arrêter le traitement ; autres effets secondaires : OMS degré 3 (mais pas de vomissements ou de perte de cheveux) : 50 % ou arrêter le traitement
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	Sandler AB et al. J Clin Oncol 2000;18:122–30 ; Schiller JH et al. Engl J Med. 2002;346:92–8 (NSCLC) ; Nowak AK et al. Br J Cancer 2002;87:491–6 (Pleura)
	Philip PA et al. Cancer 2001;92:569–77 (Pankreas) ; von der Maase H et al. J Clin Oncol 2000;18:3068–77 (Urothel)

Docétaxel — Indication : CPNPC (en traitement de 2e ligne) — 12.2.10

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Docétaxel**	75 mg/m²	*250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	* Si la dose > 200 mg, augmenter le volume (conc. max. 0,74 mg/ml) ; set de perfusion sans PVC

Précautions

Extravasation

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Docétaxel				PC

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	30' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h 30 min	
	1	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	20 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1	30' avant chimiothérapie	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	
	1	30' avant chimiothérapie	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	2–3	2×/j	Dexaméthasone	8 mg		Orale		
1er cycle neutropénique*		1×/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	2**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Admin. prophyl. 24 h après la chimio. par voie i.v. en cas de baisse des GB au cycle précédent

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v., dexaméthasone 8 mg par voie i.v./orale
Effets secondaires	Myélotoxicité, neuropathie, toxicité cutanée, rétention hydrique, réactions allergiques, nausée/vomissements ; **attention** : extravasation
Examens de routine	NFS, biochimie, U&E, bilirubine, créatinine sérique, BH
Diminution de dose	Neutropénie de grade 4 > 7 jours, neutropénie fébrile, réactions cutanées sévères ou réactions non hématologiques grade 3–4 : après la 1re réaction toxique, arrêter le traitement pendant 2 semaines, puis diminuer à 55 mg/m². En cas de persistance de neuropathie périphérique ≥ grade 3, hypertension grade 4, augmentation de bilirubine, augmentation de PAL ×2,5 et augmentation de ASAT (SGOT) ou ALAT (SGPT) ×1,5 la normale ou diminution précédente de dose : arrêter le traitement
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après chaque cycle
Références	Fossella FV et al. J Clin Oncol 2000 Jun;18(12):2354–62 ; Quoix E et al. Ann Oncol 2004 Jan;15(1):38–44

Cisplatine/vinorelbine — Indications : CPNPC, traitement adjuvant IIA-IIIA — 12.2.11

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Cycle	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–4	1	**Cisplatine**	80 mg/m²	1000 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
1–4	1,8	**Vinorelbine**	30 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	10 min	

Précautions

Après jour 1, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cisplatine				PC
Vinorelbine				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Cycle	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	6–8 h	
	8	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	2 h	
	8	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	10 min	
	1	15' avant et 8 h après cisplatine	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1	30' avant et après cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	15 min	
	1, 2, 3	–1 h avant chimio. ; j2 + 3 le matin	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg ; j2 + 3 : 80 mg
	1–4	j1 : –15 min ; j2–4 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg ; j2–4 : 8 mg

Médication selon les besoins	Granisétron par voie i.v. ou orale, dexaméthasone 8 mg, métoclopramide par voie orale ou i.v.
Examens de routine	NFS, U&E, surtout Mg^{2+}, créatinine sérique, bilirubine sérique, clairance de la créatinine, diurèse
Diminution de dose	**Cisplatine** et **vinorelbine** : voir tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	j22. La chimiothérapie sera arrêtée soit après 4 cycles, soit en cas de toxicité inacceptable, soit en cas de refus du patient à poursuivre le traitement
Évaluation de l'efficacité	Après la fin du traitement adjuvant
Références	Douillard JY et al. ASCO 2005, Abstract # 7031

Pémétrexed – en traitement de 2e ligne — Indication : CPNPC/en traitement de 2e ligne — 12.2.12

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Pémétrexed**	500 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	Possède une durée de conservation de 24 h après dilution dans 100 ml de solution saline 0,9 %

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Pémétrexed				PC

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	30 min avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %	500 ml		i.v.	1 h	
	0–2	1–0–1	Dexaméthasone	4 mg		Orale		
	Régulièrement	1–0–0	Acide folique	500 µg		Orale		Commencer 5–7 jours avant la 1re dose de pémétrexed
Une semaine avant la 1re dose de pémétrexed, puis toutes les 9 semaines			Vitamine B12	1000 µg		i.m.		

Médication selon les besoins	Diarrhée : perfusion de lopéramide par voie i.v. ; leucopénie/thrombopénie grade 4 : leucovorine (voir protocole de dose) ; neutrophiles < 0,5 × 10^9/L, fièvre ou infection : possible prescription de filgrastime ; **AINS/salicylés ne doivent pas être prescrits 2 jours avant et 2 jours après le traitement au pémétrexed !**
Examens de routine	Hémoglobine, hématocrite, leucocytes, lymphocytes, plaquettes, neutrophiles, sodium, potassium, bilirubine totale, PAL, ALAT (SGPT), ASAT (SGOT), créatinine sérique, LDH
Diminution de dose	Si nadir plaquettaire ≥ 50 × 10^9/L et nadir leucocytaire < 0,5 × 10^9/L : diminuer la dose à 75 % ; si nadir plaquettaire < 50 × 10^9/L : diminuer la dose à 50 %
Prochain cycle (PC)	Tous les 21 jours ; leucocytes doivent être ≥ 1,5 × 10^9, plaquettes ≥ 100 × 10^9/L
Évaluation de l'efficacité	Tous les 2 ou 3 cycles
Références	De Marinis et al. Oncol (Huntington). 18(13Suppl 8):38–42, 2004 Nov ; Ardizzoni et al. J Chem. 16(4):104–7, 2004 Nov

Paclitaxel/carboplatine/RT

Indication : **mésothéliome pleural épithélial (traitement adjuvant), indice de Karnofsky < 70 %**

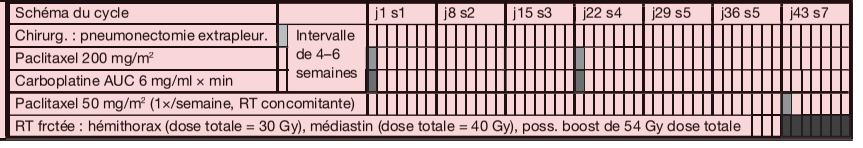
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1, 4	1	**Paclitaxel**	200 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Set de perfusion sans PVC
1, 4	1	**Carboplatine**	#AUC 6 mg/ml × min	500 ml glucosé 5 %	i.v.	1 h	#Dose (mg) = AUC (mg/ml × min) × [VFG (ml/min) + 25]
7, 8, etc.		**Radiothérapie fractionnée (RT frctée)**	30–54 Gy				

Précautions

Posologie recommandée pour le carboplatine AUC	**AUC cible (mg/ml × min)**
Monothérapie de carboplatine, patients non traités	**5–7**
Monothérapie de carboplatine, prétraitement myélosuppresseur	**4–6**
Traitement combiné avec carboplatine en posologie standard, patients non traités	**4–6**



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1, 4	1	30' avant paclitaxel	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	5 h	Utiliser une pompe à perfusion IVAC
1, 4	1	30' avant paclitaxel	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	15 min	
1, 4	1	30' avant paclitaxel	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
1, 4	1	30' avant paclitaxel	Famotidine	40 mg		Orale	Bolus	
1, 4	1	30' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v., granisétron par voie i.v.
Examens de routine	NFS, U&E surtout Mg^{2+}, créatinine sérique, clairance de la créatinine, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Arrêter si leucocytes < 1500/µl ou si allergie à l'huile de ricin de polyoxyéthylène-3,5
Dose cum. max.	Aucune
Prochain cycle (PC)	Voir schéma du cycle
Références	Sugarbaker DJ et al. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1999;117:54–65

Paclitaxel/carboplatine/RT Page 2 **Indication :** **Mésothéliome épithélial pleural** (traitement adjuvant), indice de Karnofsky < 70 % **12.3.1**

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
7, 8, etc.	1	**Paclitaxel**	50 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Set de perfusion sans PVC
7, 8, etc.		**Radiothérapie fractionnée (RT frctée)**	30–54 Gy				

Précautions

Schéma du cycle		j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6	j43 s7
Chirurg. : pneumonectomie extrapleur.	Intervalle de 4–6 semaines							
Paclitaxel 200 mg/m²								
Carboplatine AUC 6 mg/m × min								
Paclitaxel 50 mg/m² (1×/semaine, RT concomitante)								
RT frctée : hémithorax (dose totale = 30 Gy), médiastin (dose totale = 40 Gy), poss. relancer à 54 Gy dose totale								

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
7, 8, etc.	1	30' avant paclitaxel	Dexaméthasone	4 mg		i.v.	15 min	
7, 8, etc.	1	30' avant paclitaxel	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
7, 8, etc.	1	30' avant paclitaxel	Famotidine	40 mg		Orale	Bolus	
7, 8, etc.	1	Parallèlement au paclitaxel	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	4 h	

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v. ; granisétron par voie i.v.
Examens de routine	NFS, U&E surtout Mg^{2+}, créatinine sérique, clairance de la créatinine, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Arrêter si leucocytes < 1500/µl ou si allergie à l'huile de ricin de polyoxyéthylène-3,5
Dose cum. max.	Aucune
Prochain cycle (PC)	Voir Schéma du cycle
Références	Sugarbaker DJ et al. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1999;117:54–65

Pémétrexed/cisplatine — Indication : mésothéliome pleural — 12.3.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	1	**Pémétrexed**	500 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	Stabilité de 24 h après dilution dans 100 ml de solution saline Maximum dose unique est 1000 mg absolue
1	1	**Cisplatine**	75 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Dose unique max. est de 150 mg absolue

Précautions

***À noter : j2–4, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée**

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Pémétrexed				PC
Cisplatine				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
À partir de 1–2 semaines avant chimio.	Quotidiennement	1–0–0	Acide folique	500 µg		Orale		Jusqu'à 3 semaines après la fin du traitement
	1 fois toutes les 9 semaines		Vitamine B12	1000 µg		i.m.		Jusqu'à 3 semaines après la fin du traitement
1	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	8 h	
1	1	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
1	1	30' avant et après cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml chacune	i.v.	15 min	
1	1, 2, 3	–1 h avant chimio. ; j2 + 3 le matin	Aprépitant			Orale		*j1 : 125 mg ; j2 + 3 : 80 mg
1	1–4	j1 : –15 min ; j2–4 le matin	Dexaméthasone			i.v./orale		*j1 : 12 mg ; j2–4 : 8 mg

Médication selon les besoins	Granisétron par voie orale ou i.v., filgrastime peut être prescrit si GB < 500/µl (> 2 jours) ou avec fièvre ou infection dans la phase neutropénique ; **AINS/salicylés ne doivent pas être prescrits 2 jours avant et 2 jours après le traitement au pémétrexed** ; sauvetage par leucovorine (voir protocole de dose) en cas de : leucopénie CTC grade 4, thrombopénie grade 4 ou grade 3 avec hémorragie et avec mucite grade 3/4
Examens de routine	Pas plus tard que 3 jours avant le cycle et à j7 ou j8 : Hb, NFS et différentiel, bilirubine sérique, PAL, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), créatinine sérique ; clairance de la créatinine pas plus tard que 3 jours avant le cycle ; radiologie : scanner ou IRM après chaque 2e cycle
Diminution de dose	**Si toxicité dans les cycles précédents, diminuer la dose jusqu'à la fin du traitement : hématologique : diminuer la dose de 25 %** si : (1) nadir des neutrophiles < 1000/µl avec fièvre ≥ 38,5 ºC ; (2) nadir des neutrophiles < 500/µl + nadir plaquettaire ≥ 50 000/µl ; (3) nadir plaquettaire < 50 000/µl sans hémorragie ; **diminuer la dose de 50 %** si nadir plaquettaire < 50 000/µl avec hémorragie ; **mucite : diminuer la dose de pémétrexed de 50 %** avec CTC grade 3–4 : **neurotoxicité : diminuer la dose de cisplatine de 50 %** avec CTC grade 2 : **autres réactions toxiques non hématologiques : diminuer la dose de pémétrexed de 25 % si** diarrhée exigeant une hospitalisation, **diminuer la dose des deux composés de 25 %** avec d'autres CTC grade 3–4 ; **arrêter le traitement** : clairance de la créatinine < 45 ml/min, neurotoxicité CTC grade 3–4 ; autres toxicités CTC grade 3–4 après 2e diminution de dose (sauf pour l'augmentation des transaminases sériques)
Prochain cycle (PC)	j22 ; 6 cycles au maximum ; ne commencer le cycle que si les GB > 1500/µl et les plaquettes > 100 000/µl
Évaluation de l'efficacité	Après chaque 2e cycle, en utilisant les mêmes méthodes qu'à l'examen initial (scanner ou IRM) ; en cas de réponses, un examen de confirmation doit être effectué dans les 4 à 6 semaines
Références	Munozetal. N Engl J Med 2006 Jan;19;354(3):305–7

PAC — Indication : carcinome du thymus — 12.4.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Doxorubicine**	50 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus 15 min	
	1	**Cisplatine**	50 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Cyclophosphamide**	500 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Après jour 1, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée
Incompatibilités : cisplatine <> mesna, cisplatine <> $NaHCO_3$, Mg^{2+} <> $NaHCO_3$
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque (échocardiogramme)

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Doxorubicine				PC
Cisplatine				
Cyclophos.				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	–1 à +1	Régulièrement	Bicarbonate de sodium	2 g toutes les 6 h		Orale		
	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 % + 6,3 mmol Mg^{2+} dans la perfusion d'hydratation		300 ml	i.v.	24 h	
	1	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	30' avant et après cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	Bolus	
	1	0 h, 4 h et 8 h après cyclophos.	Mesna	100/200 mg/m²		i.v.	Bolus	Ou à domicile, par voie orale
	1, 2, 3	–1 h avant chimio. ; j2 + 3 le matin	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg ; j2 + 3 : 80 mg
	1–4	j1 : –15 min ; j2–4 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg ; j2–4 : 8 mg

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v., si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3, consommation liquidienne d'au moins 2 L/j
Examens de routine	**Anthracycline** : voir **Précautions** ci-dessus ; NFS, U&E surtout Mg^{2+}, créatinine sérique, BH, diurèse
Diminution de dose	Arrêter le **cisplatine** si la clairance de la créatinine < 60 ml/min ; voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Doxorubicine** : risque de cardiotoxicité ; la dose cum. max. est de 550 mg/m²
Prochain cycle (PC)	j22
Références	Loehrer PJ Sr et al. J Clin Oncol. 1997; 15(9):3093–9

RX/5FU/cisplatine (« Naunheim »)

Indication : **Cancer œsophagien**
Radiochimiothérapie préopératoire T_{2-4} N_{0-1} M_0

12.5.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1+4	1–5	**Cisplatine**	20 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
1–4	1–5	**Fluoro-uracile (5FU)**	500 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	20 h	Cathéter veineux central recommandé

			T_1 N_0 M_0	Opération primaire	pT > 1 ; pN > 0	RCT 1 postopératoire				
			T1 N1 M0 ou T2–4 N0–1 M0	RCT I préopératoire	Re-stadification préopératoire (chirurgicale) en tant que stadification initiale	RP ; RC	Opérabilité +	Op	R 0	Monitorage
							Opérabilité +	Op	R 1, 2	RCT II
1–4	1–5	**+ Radiothérapie (RX) 1,8 Gy/j (dose totale : 36 Gy)**				PC, RM, MP	Opérabilité +	Op	R 0, 1, 2	RCT II
							Opérabilité –	RCT II		
			Adénopathies cœliaques ou non locorégionales et /ou M1	5FU/Carbo/Plt. ou Paclitaxel ± 5FU						

Semaine	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3			
	Radiochimiothérapie (RCT) I						Re-stadification I	RCT II	Radiochimiothérapie (RCT) II					
							+ examen chirurgical	5FU 500 mg/m² j1–5	z	z	z			
								Cisplatine 20 mg/m² j1–5	z					
Fluoro-uracile **j1–5**	z	z	z	z			Traitement additionnel	RT 23 Gy (1,8 Gy/j ; 13 jours)	z	z	z			
Cisplatine **j1–5**	z			z			voir schéma							
RT **j1–5** (1,8 Gy 5×/semaine	z	z	z	z			chirurgie ou RCT II							

Précautions

Aprépitant est un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4 (voir RCP*) #
- **Précautions additionnelles avec étoposide, vinorelbine, docétaxel, paclitaxel, irinotécan et kétoconazole**
- **Ne pas administrer simultanément avec pimozide, terfénadine, astémizole ou cisapride**
- **Éviter l'utilisation simultanée avec rifampicine, phénytoïne, carbamazépine ou autres inducteurs du CYP3A4**
- **Réduire la dose normale de dexaméthasone orale à 50 %**
- **L'efficacité des contraceptifs oraux peut être moindre jusqu'à deux mois après la dernière dose d'aprépitant**

Après j5 des semaines 1 + 4, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	s5	s6	s7	j50 s8	j57 s9	j64 s10	j7
Cisplatine											
Fluoro-uracile											
RT 1,8 Gy/j											

***RCP : résumé des caractéristiques du produit**

Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1+4	0–5	Avec chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
2–3	1–5	Avec chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	24 h	
2–3	1–5	30' avant radiothérapie	Métoclopramide	50 mg		Orale		Sauf j8, s2 voir ci-dessus (émèse retardée)
1+4	1–5	15' avant cisplatine	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	
1+4	1–7	j1–5 : 1 h avant chimiothérapie/j6 + 7 le matin	Aprépitant	j1 : 125 mg ; j2–7 : 80 mg		Orale		**Voir précautions** ci-dessus
1+4	1–5	30' avant cisplatine	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
1+4	1–8	j1–5 : 30' avant chimiothérapie/j6–8 le matin	Dexaméthasone	j1 : 12 mg ; j2–8 : 8 mg		Orale		
1+4	1–5	30' avant et 30' après cisplatine	Mannitol 10 %	250 ml		i.v.	15 min	

Médication selon besoins	Dexaméthasone 8 mg + granisétron 1 mg i.v. ; pendant les semaines 2 et 3 de 5FU : alizapride ou métoclopramide
Examens de routine	NFS, U&E, en particulier Mg^{2+}, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Arrêter **fluoro-uracile** si bilirubine > 5 mg/dl ; arrêter **cisplatine** si clairance de la créatinine < 60 ml/min ; voir aussi tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	4 semaines de chimiothérapie en combinaison avec radiothérapie 1,8 Gy/j durant les jours 1–5 (semaines 1–4, dose totale prévue : 36 Gy), intervalle sans traitement, re-stadification, puis chirurgie si approprié
Évaluation de l'efficacité	Après cycle complet (après 4 semaines)
Références	Naunheim KS et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:887–895
	Aprépitant : SmPC, Bokemeyer C, Arzneimitteltherapie 2004;22:129–35, MASCC Antiemetic guidelines 2004 www.mascc.org, Navari RM, Cancer Invest 2004;22(4):569–76

PELF (modifié)* — Indication : cancer gastrique — 12.6.1

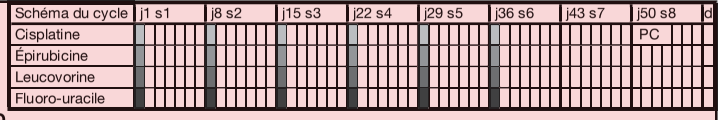
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–6	1	**Cisplatine**	40 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
1–6	1	**Épirubicine**	35 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus 15 min	
1–6	1	**Folinate de calcium (leucovorine)**	500 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
1–6	1	**Fluoro-uracile (5FU)**	500 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	

Précautions

Après j1, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée
Granisétron : augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque
La brivudine ne doit pas être administrée simultanément avec le 5FU, et ce y compris les préparations topiques (fluoro-uracile, capécitabine, floxuridine, tégafur). Conséquences potentiellement létales jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPD



Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–6	1	Début 2 h avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	6–8 h	
1–6	1	15' avant cisplatine	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
1–6	1	30' avant & 1 h après cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	15 min	
1–6	1, 2, 3	–1 h avant chimiothérapie	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg, j2 + 3 : 80 mg
1–6	1–4	j1 : –15 min, j2–4 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg ; j2–4 : 8 mg

Médication selon besoins	Granisétron ; filgrastime
Examens de routine	**Anthracycline : voir précautions** ci-dessus ; FBC, U&E, paramètres des fonctions hépatiques et rénales, audiométrie, statut cardiaque
Retard du traitement	Si leukocytes < 4000/µl, plaquettes < 100 000/µl, avec mucite Grade 2 ou 3, diarrhée, retarder le traitement d'environ une semaine ; avec survenue de réactions toxiques Grade 4 : arrêter le traitement
Diminution de dose	En cas de polyneuropathie et d'ototoxicité Grade 2 ou plus, réduire la dose de **cisplatine**
Dose cum. max.	**Épirubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. de 1000 mg/m² sera dépassée à partir du cycle 29
Prochain cycle (PC)	Semaine 8 (1 cycle = 6 semaines de traitement)
Évaluation de l'efficacité	Après chaque cycle
Références	Cascinu et al. J Clin Oncol 15, 3313–19 (1997) ***le protocole original est celui du glutathion ; mais son efficacité est incertaine et il est très difficile de se le procurer**

ECF — Indication : cancer gastrique — 12.6.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Épirubicine**	50 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	
	1	**Cisplatine**	60 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1–21	**Fluoro-uracile (5FU)**	200 mg/m²/j	Solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	Pompe à perfusion de 7 jours

Précautions

Incompatibilité : cisplatine <> 5FU
Ajouter 2500 unités/j d'héparine (17 500 unités/7 jours) à la perfusion de fluoro-uracile pour éviter toute complication thrombotique
Changer la pompe à perfusion tous les 7 jours
La brivudine ne doit pas être administrée simultanément avec le 5FU, et ce y compris les préparations topiques (fluoro-uracile, capécitabine, floxuridine, tégafur). Conséquences potentiellement létales jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPD

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s
Épirubicine				PC		
Cisplatine						
Fluoro-uracile						

Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	2 h avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1500 ml	i.v.	3 h	
	1	30' avant & 1 h 15 min après cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml chacune	i.v.	15 min	
	1	30' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	30' avant chimiothérapie	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	
	1	Avec administration de Cisplatine	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	24 h	
	1, 2, 3	–1 h avant chimiothérapie, j2+3 le matin	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg, j2+3 : 80 mg
	1–4	j1–30 min, j2–4 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg ; j2–4 : 8 mg

Examens de routine	NFS, U&E en particulier Ca^{2+}, créatinine sérique, clairance de la créatinine, protides totaux, albumine, bilirubine, BH, ototoxicité, neurotoxicité, poids
Diminution de dose	En cas de neutropénie < 1500/µl et/ou thrombopénie < 100 000/µl à j21 : reporter le cycle de 2 semaines max. En cas de diarrhée ≥ Grade 3 ou stomatite Grade 3 : réduire la dose de **5FU** de 20 %. En cas de créatinine sérique ≥ Grade 2 (> 1,5 × valeur normale) : clairance de la créatinine (CLC) avant chaque cycle, avec 40 ml/min ≤ CLC < 60 ml/min : réduire la dose de **cisplatine** à 50 %. En l'absence de rétablissement et avec CLC < 40 ml/min : arrêter **cisplatine** au cycle suivant
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Examen neurologique et mesure radiologique de la tumeur après les cycles 2, 4 et 6 ; en intention néoadjuvante, chirurgie après 3 cycles
Références	Cunningham D. ASCO 2005, Abstract #4001 ; Webb A. et al. J. Clin. Oncol. 15;261–7;1997

DCF (Docétaxel/Cisplatine/5FU) — Indication : cancer gastrique — 12.6.3

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Docétaxel**	75 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Cisplatine**	75 mg/m²	Non dilué	i.v.	1 h	< 100 mg dans 250 ml de solution saline 0,9 %
	1	**Fluoro-uracile (5FU)**	2400 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	48 h	

Précautions

Aprépitant est un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4 (voir résumé des caractéristiques du produit – RCP)

– Précautions additionnelles avec étoposide, vinorelbine, docétaxel, paclitaxel, irinotécan et kétoconazole
– Ne pas administrer simultanément avec pimozide, terfénadine, astémizole ou cisapride
– Éviter l'utilisation simultanée avec rifampicine, phénytoïne, carbamazépine ou autres inducteurs du CYP3A4
– Réduire la dose normale de dexaméthasone orale à 50 %
– L'efficacité des contraceptifs oraux peut être moindre jusqu'à deux mois après la dernière dose d'aprépitant
Docétaxel : perfusion très lente pendant les 5 premières minutes
Pendant les 1re & 2e perfusions, surveiller de près la tension artérielle et le pouls (risque d'anaphylaxie)
Incompatibilités : cisplatine <> mesna, cisplatine <> $NaHCO_3$, cisplatine <> 5FU
La brivudine ne doit pas être administrée simultanément avec le 5FU, et ce y compris les préparations topiques (fluoro-uracile, capécitabine, floxuridine, tégafur).
Conséquences potentiellement létales jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPD

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Docétaxel				PC
Cisplatine				
Fluoro-uracile				

Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	30' avant chimiothérapie	Saline 0,9 %		300 ml	i.v.	6–8 h	
	1	1 h avant chimiothérapie	Aprépitant	125 mg		Orale		Voir **précautions**
	2 and 3	Le matin	Aprépitant	80 mg		Orale		
	1	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	12 mg		Orale		
	2–4	Le matin	Dexaméthasone	8 mg		Orale		
	1	30' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant chimiothérapie	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant chimiothérapie	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	
	1	30' avant & après administration de cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml chacune	i.v.	15 min	
	4	24 h après la fin de la chimiothérapie	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		En consultation externe

Médications selon besoin	Granisétron 1 mg i.v., lopéramide
Examens de routine	NFS, U&E en particulier Ca^2, créatinine sérique, clairance de la créatinine, protides totaux, albumine, bilirubine sérique, BH, ototoxicité, neurotoxicité, poids
Diminution de dose	En cas de neutropénie < 500/µl pendant plus de 7 jours et/ou avec neutropénie fébrile ou si plaquettes < 25 000/µl : réduire la dose de **docétaxel** par 20 %. En cas de neutropénie < 1500/µl et/ou plaquettes < 100 000/µl : reporter le cycle de 2 semaines max. En cas de BH élevé : la dose de **docétaxel** peut être réduite de 20 %. En cas de diarrhée ou stomatite Grade 3 : réduire la dose de **docétaxel** de 20 % En cas de créatinine sérique ≥ Grade 2 (> 1,5 × valeur normale) : clairance de la créatinine (= CLC) avant chaque cycle, avec 40 ml/min ≤ CLC < 60 ml/min : réduire la dose de **cisplatine** à 50 % – En l'absence de rétablissement et avec CLC < 40 ml/min : arrêter **cisplatine** au cycle suivant. En cas de neuropathie Grade 2 : réduire la dose de **cisplatine** de 20 %.
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après cycles 2, 4 et 6 : examen neurologique, mesure radiologique de la tumeur
Références	**DCF :** Roth AD et al. Ann Oncol 2004 15: 759–64 : Janinis J et al. Am J Clin Oncol 2001 24:227–31 ; Ajani J et al. ASCO Proc 2003 ;
	Aprépitant : SmPC, Bokemeyer C. Arzneimitteltherapie 2004;22:129–35 ; MASCC Antiemetic guidelines 2004 www.mascc.org

FOLFIRI — Indication : cancer colorectal — 12.7.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 15	**Irinotécan (CPT11)**	180 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h 30 min	
	1, 15	**Folinate de calcium (leucovorine)**	400 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
	1, 15	**Fluoro-uracile (5FU)**	400 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	
	1, 15	**Fluoro-uracile (5FU)**	*2400–3000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	48 h	

Précautions

La brivudine ne doit pas être administrée simultanément avec le 5FU, et ce y compris les préparations topiques (fluoro-uracile, capécitabine, floxuridine, tégafur). Conséquences potentiellement létales jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPD

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j
Irinotécan					PC	
Leucovorine						
5FU bolus						
5FU 48 h						

Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 15	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h 45 min	
	1, 15	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	50 ml	i.v.	10 min	
	1, 15	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon besoins	Donner du lopéramide au patient, à prendre chez lui ! En cas de syndrome cholinergique aigu : atropine 0,25 mg s.c. une dose
Examens de routine	Bilirubine, BH, clairance de la créatinine, NFS et formule leucocytaire, exploration de l'hémostase
Retard du traitement	Si neutrophiles < 500/µl ou neutrophiles < 1000/µl + fièvre, réduire alors de 20 %
Diminution de dose	Si neutrophiles < 500/µl ou neutrophiles < 1000/µl + fièvre, réduire alors de 20 %
Augmentation de la dose	*Si **fluoro-uracile** est bien toléré aux cycles 1 et 2, alors la dose peut être augmentée à 3 g/m² à partir du cycle 3
Max. Cum. Dose :	Inconnue
Prochain cycle (PC)	j29
Évaluation de l'efficacité	Toutes les 8 semaines
Références	Tournigand C et al. J Clin Oncol 2004; 22: 229–37 ; André T et al. Eurap J Cancer, 1999;35:1333–47

FOLFIRI + Bevacizumab — Indication : cancer colorectal — 12.7.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 15	**Bevacizumab**	5 mg/kg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	1re dose 90 min, 2nde dose 60 min
	1, 15	**Irinotécan (CPT11)**	180 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h 30 min	
	1, 15	**Acide folinique**	400 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
	1, 15	**Fluoro-uracile (5FU)**	400 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	
	1, 15	**Fluoro-uracile (5FU)**	*2400–3000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	48 h	

Précautions

Bevacizumab : (voir résumé des caractéristiques du produit – RCP)

1re dose : le bevacizumab doit être administré pendant 90 min après la chimiothérapie, 2nde dose doit être administrée pendant 60 min avant la chimiothérapie, mais peut aussi être administrée pendant 30 min si bien tolérée

Précautions : hémorragie (GI), perforation gastro-intestinale, thromboembolie, crise hypertensive, réactions allergiques/anaphylactiques, protéinurie, troubles de la cicatrisation, défaillance cardiaque congestive, cardiomyopathie. – Le traitement doit commencer au moins 28 jours après chirurgie majeure ou après cicatrisation complète de la plaie

Contre-indications : grossesse/allaitement (contraception), métastases CNS non traitées

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j3
Bevacizumab					PC	
Irinotécan						
Leucovorine						
5FU Bolus						
5FU 48 h						

La brivudine ne doit pas être administrée simultanément avec le 5FU, et ce y compris les préparations topiques (fluoro-uracile, capécitabine, floxuridine, tégafur). Conséquences potentiellement létales jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPD

Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 15	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h 45 min	
	1, 15	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	50 ml	i.v.	10 min	
	1, 15	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon besoins	Donner au patient du looperamide, à prendre à domicile ! En cas de syndrome cholinergique aigu : atropine 0,25 mg s.c. une dose
Examens de routine	Tension artérielle, bilirubine, BH, clairance de la créatinine, NFS et formule leucocytaire, exploration de l'hémostase, potassium, phosphore, glycémie, protéine urinaire, phosphatase alcaline
Retard du traitement	Si neutrophiles < 500/µl ou neutrophiles < 1000/µl + fièvre, réduire alors de 20 %
Diminution de dose	Si neutrophiles < 500/µl ou neutrophiles < 1000/µl + fièvre, réduire alors de 20 %. *Si **fluoro-uracile est bien toléré aux** cycles 1 et 2, alors la dose peut être augmentée à 3 g/m² à partir du cycle 3
	En cas d'effets secondaires du **bevacizumab,** ce médicament devra être arrêté (voir résumé des caractéristiques des produits – RCP)
Dose cum. max. :	Inconnue
Prochain cycle (PC)	j29
Évaluation de l'efficacité	Toutes les 8 semaines
Références	FOLFIRI: Tournigand C et al. J Clin Oncol 2004;22:229–37 ; FOLFIRI-Bevacizumab: Hurwitz H et al. N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23):2335–42

Irinotécan/Cetuximab — Indication : cancer colorectal métastatique — 12.7.3

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8	**Cetuximab**	*250 mg/m²	Non dilué	i.v.	*1 h	*Utiliser un set de perfusion séparément
	1	**Irinotécan (CPT11)**	180 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Perfusion d'irotécan au moins une heure après la fin de cetuximab

Précautions

*** Cetuximab :**
- **Première dose :** 400 mg/m² i.v. pendant 2 heures
- Doses ultérieures : 250 mg/m² i.v. pendant 1 heure
- Vitesse maximum de perfusion 5 ml/min = 10 mg/min
- Quand la perfusion est terminée, rincer le set de perfusion avec de la solution saline à 0,9 %

Réactions allergiques/anaphylactiques

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Cetuximab			PC		
Irinotécan					

Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8	30' avant cetuximab	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	Prémédication obligatoire avec la 1re dose de cetuximab, et recommandée avec les doses ultérieures
	1, 8	30' avant cetuximab	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	
	1	30' avant irinotecan	Solution saline 0,9 %		1500 ml	i.v.	4 h	
	1	30' avant irinotecan	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	10 min	
	1	30' avant irinotecan	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon besoins	En cas de début de la diarrhée, lopéramide 4 mg par voie orale, puis 2 mg toutes les 2 heures jusqu'à 12 heures après arrêt de la diarrhée ; si aucune amélioration après 48 heures/diarrhée + fièvre neutropénique/diarrhée CTC Grade 4 : commencer une antibiothérapie à large spectre (quinolone) ; si syndrome cholinergique aigu : atropine 0,25 mg s.c. une dose
Examens de routine	NFS et formule leuocytaire, bilan rénal, BH
Diminution de dose	**Cetuximab : réactions allergiques :** CTC Grade : réduire la vitesse de perfusion de 50 % ; durée de la perfusion ne doit pas dépasser 4 h au total ; CTC Grade 2 : arrêter la perfusion jusqu'à amélioration = au moins CTC Grade 1 ; puis continuer comme précédemment ;
	CTC Grade 3/4 : arrêter le traitement ; **toxicité cutanée :** CTC Grade 3 : arrêter le traitement pendant 14 jours, si amélioration après la 1re survenue : recommencer à
	250 mg/m², après 2nde survenue : 200 mg/m², après 3e survenue : 150 mg/m² ; si pas d'amélioration ou si 4e survenue de CTC Grade 3 : arrêter le traitement ; **irinotécan :** réduire de 20 % avec CTC Grade 4 neutropénie, CTC Grade 4 émèses, autre CTC Grade 3/4 (à l'exception de nausée, alopécie) ; avec CTC Grades 2–4 cardiotoxicité : arrêter le traitement
Retard du traitement	Jusqu'à un max. de 28 jours, si plus longtemps, arrêter le traitement ; commencer uniquement si neutrophiles ≥ 1500/µl + plaquettes ≥ 75 000/µl ; bilirubine sérique > 1,5 × limite supérieure de la normale ; CTC de Grade 2 (à l'exception des vomissements ≥ Grade 3, nausée, alopécie)
Prochain cycle (PC)	j15
Évaluation de l'efficacité	Toutes les 8 semaines
Références	Cunningham D et al. NEJM 2004;351:337–45

Ardalan	**Indications :**	**Cancer du côlon, cancer du pancréas, Cholangiocarcinome**	**12.7.4**

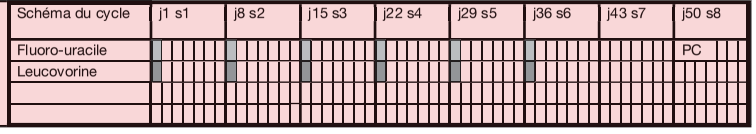
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–6	1	**Folinate de calcium (leucovorine)**	100 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
1–6	1	**Fluoro-uracile (5FU)**	2,6 g/m²	500 ml glucosé 5 %	i.v.	24 h	

Précautions

La brivudine ne doit pas être administrée simultanément avec le 5FU, et ce y compris les préparations topiques (fluoro-uracile, capécitabine, floxuridine, tégafur). Conséquences potentiellement létales jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPD



Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1–6	1	Avec chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		250 ml	i.v.	30 min	
1–6	1	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		Orale		Peut-être administré par voie intraveineuse
1–6	1	30' avant chimiothérapie	Métoclopramide	30 mg		Orale		Peut-être administré par voie intraveineuse

Médication selon besoins	Métoclopramide 10–50 mg oral ou i.v.
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, bilirubine
Diminution de dose	Réduire la dose de 25 % avec mucite > Grade 2 ; arrêter **fluoro-uracile** si bilirubine > 5 mg/dl, voir tableau de modification de dose
Dose cum. max. :	Aucune
Retard du traitement	Aussi longtemps que neutrophiles < 1500/µl ou plaquettes < 70 000/µl ; max. 2 semaines
Prochain cycle (PC) :	j50, 4 cycles maximum
Évaluation de l'efficacité	Toutes les 7 semaines
Références	D'après Ardalan et al. JCO 1991;9:625–30

5FU/Leucovorine « Poon » adjuvant & stades métastatiques — Indication : cancer colorectal — 12.7.5

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	**Folinate de calcium (leucovorine)**	20 mg/m²		i.v.	Bolus	
	1–5	**Fluoro-uracile (5FU)**	425 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	

Précautions

Augmenter la dose de 5FU de 10 % si bien tolérée au cycle précédent
La brivudine ne doit pas être administrée simultanément avec le 5FU, et ce y compris les préparations topiques (fluoro-uracile, capécitabine, floxuridine, tégafur). Conséquences potentiellement létales jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPD

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j
Leucovorine					PC	
Fluoro-uracile						

Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	Avec chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		250 ml	i.v.	30 min	
	1–5	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		Orale		Peut être administré i.v.
		Prophylaxie de la mucite						

Médication selon besoins	Métoclopramide 10–50 mg oral ou i.v.
Examens de routine	NFS, U&E, BH, diurèse
Diminution de dose	Arrêter **fluoro-uracile** si bilirubine > 5 mg/dl, voir tableau de modification de dose
Max. Cum. Dose :	Aucune
Prochain cycle (PC)	j29
Évaluation de l'efficacité	Après 2–3 cycles (1 cycle = jours 1–5 de 5FU)
Références	Poon MA et al. J Clin Oncol 1991;9:1967–72

FOLFOX 4 — Indication : cancer colorectal, traitement adjuvant — 12.7.6

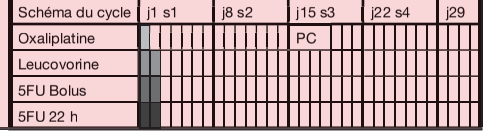
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Oxaliplatine**	85 mg/m²	250 ml glucosé 5 %	i.v.	2 h	**Incompatible avec solution saline**
	1, 2	**Acide folinique**	200 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	2 h	
	1, 2	**Fluoro-uracile (5FU)**	400 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	
	1, 2	**Fluoro-uracile (5FU)**	600 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	22 h	

Précautions

Incompatibilité : oxaliplatine <> solution saline 0,9 %
Ne pas administrer du magnésium ou du calcium avec les glucosides cardiaques, les diurétiques thiazidiques ou en cas d'hypercalcémie ou d'hypermagnésémie
La brivudine ne doit pas être administrée simultanément avec le 5FU, et ce y compris les préparations topiques (fluoro-uracile, capécitabine, floxuridine, tégafur). Conséquences potentiellement létales jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPD



Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	10 min	
	1	30' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	20' avant oxaliplatine, après oxaliplatine	Magnésium 10 %	3,15 mmol	125 ml glucosé 5 %	i.v.	20 min	
			Calcium 10 %	2,3 mmol				
	1	Avec oxaliplatine	Glucosé 5 %		500 ml	i.v.	2 h	
	1	2 h 20 min après oxaliplatine	Glucosé 5 %		250 ml	i.v.	1 h	
	2	30' avant chimiothérapie	Saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	3 h	
	2	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	10 min	

Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, haptoglobine
Augmentation de dose	Si **fluoro-uracile** est bien toléré aux cycles 1 et 2, augmenter la dose à 3 g/m² à partir du cycle 3
Diminution de dose	Réduire la dose de **fluoro-uracile** de 25 % avec mucite > Grade 2 ; arrêter **fluoro-uracile** si bilirubine > 5 mg/dl, voir tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	j15
Évaluation de l'efficacité	Toutes les 8 semaines
Références	Andre T et al. NEJM 2004;350:2343–51

FOLFOX 6

Indications : Cancer colorectal, traitement palliatif
Cancer pancréatique

12.7.7

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

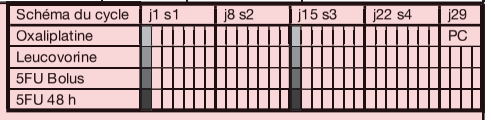
Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 15	**Oxaliplatine**	100 mg/m²	500 ml glucosé 5 %	i.v.	2 h	**Incompatible avec solution saline**
	1, 15	**Acide folinique**	400 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
	1, 15	**Fluoro-uracile (5FU)**	400 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	
	1, 15	**Fluoro-uracile (5FU)**	2400–3000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	48 h	

Précautions

Incompatibilité : Oxaliplatine <> solution saline 0,9 %

Ne pas administrer du magnésium ou du calcium avec les glucosides cardiaques, les diurétiques thiazidiques ou en cas d'hypercalcémie ou d'hypermagnésémie

La brivudine ne doit pas être administrée simultanément avec le 5FU, et ce y compris les préparations topiques (fluoro-uracile, capécitabine, floxuridine, tégafur). Conséquences potentiellement létales jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPD



Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 15	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	10 min	
	1, 15	30' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1, 15	20' avant oxaliplatine, après oxaliplatine	Magnésium 10 % Calcium 10 %	3,15 mmol 2,3 mmol	125 ml glucosé 5 %	i.v.	20 min	Voir **précautions**
	1, 15	Avec oxaliplatine	Glucosé 5 %		500 ml	i.v.	2 h	
	1, 15	2 h 20' après oxaliplatine	Glucosé 5 %		250 ml	i.v.	1 h	

Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, haptoglobine
Augmentation de dose	*Si **fluoro-uracile** est bien toléré aux cycles 1 et 2, augmenter la dose à 3 g/m² à partir du cycle 3
Diminution de dose	Réduire la dose de **fluoro-uracile** de 25 % avec mucite > Grade 2 ; arrêter **fluoro-uracile** si bilirubine > 5 mg/dl, voir tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	j29
Évaluation de l'efficacité	Toutes les 8 semaines
Références	Tournigand C et al. J Clin Oncol 2004;22:229–37 ; Maindrault-Goebel F et al. European Journal of Cancer 1999;35(9):1338–42 ; Gamelin et al. Clin Cancer Res 2004;10:4055–61

Oxaliplatine monothérapie — Indication : cancer colorectal — 12.7.8

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Oxaliplatine**	130 mg/m²	250 ml Glucosé 5 %	i.v.	3 h	Incompatible avec solution saline

Précautions

Incompatibilité : oxaliplatine <> solution saline 0,9 %
Ne pas administrer du magnésium ou du calcium avec les glucosides cardiaques, les diurétiques thiazidiques ou en cas d'hypercalcémie ou d'hypermagnésémie

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j
Oxaliplatine				PC	

Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	30' avant et 4 h après chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	Dose à 4 h peut être administrée par voie orale
	1	20' avant oxaliplatine, après oxaliplatine	Magnésium 10 % Calcium 10 %	3,15 mmol 2,3 mmol	125 ml glucosé 5 %	i.v.	20 min	Voir **précautions**
	1	Avec oxaliplatine	Glucosé 5 %		750 ml	i.v.	3 h	

Médication selon besoins	Métoclopramide 10–50 mg oral ou i.v.
Examens de routine	NFS, BH, LDH, haptoglobine (hémolyse possible)
Diminution de dose	Si nadir plaquettaire au cycle précédent < 50 000/mm³, réduire la dose à 80 %
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles (6 semaines)
Références	Oxaliplatine Product Information, Sanofi-Synthelabo (manufacturer) 1999 ; Gamelin et al. Clin Cancer Res 2004;10: 4055–61

Capécitabine monothérapie — Indication : cancer colorectal — 12.7.9

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–14	**Capécitabine**	1250 mg/m² 2×/j		Orale		À prendre 30' après le repas Disponible en comprimés pelliculés de 150 mg et 500 mg

Précautions

Modification de dose selon le cours du traitement		
Toxicité selon le NCI	Pendant le traitement	Prochain cycle
Grade 1 Grade 2	Maintenir la dose Arrêter le traitement jusqu'à diminution de l'intensité au Grade 1	Maintenir la dose 1re survenue dose ⇒ 100 % 2e survenue dose ⇒ 75 % 3e survenue dose ⇒ 50 % 4e survenue dose ⇒ 0 %
Grade 3	Arrêter le traitement jusqu'à diminution de l'intensité au Grade 1	1re survenue dose ⇒ 75 % 2e survenue dose ⇒ 50 % 3e survenue dose ⇒ 0 %
Grade 4	Arrêter le traitement	1re survenue dose ⇒ 50 %

Augmentation de l'incidence des effets secondaires chez les patients avec insuffisance rénale

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6
Capécitabine				PC		

Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques

Médication selon besoins	Métoclopramide oral ou i.v., si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3 ; lopéramide après discussion avec le médecin-consultant
Examens de routine	NFS, U&E (calcium), créatinine sérique, BH, surveillances des mains et pieds, neurotoxicité, fonction cardiaque
Report du traitement	Syndrome mains-pieds : interrompre le traitement ou possible réduction de dose, diarrhée Grade 2–4, augmentation de bilirubine > 3 fois la normale ; voir « résumé des caractéristiques du produit (RCP) »
Interactions	Acide folique : la dose maximum tolérée de **capécitabine** est réduite ; la concentration de la phénytoïne plasmatique est augmentée
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après 3 cycles
Références	Cutsem VE et al. J Clin Oncol 2001;19:4097–106

RX/5FU/Mitomycine/cisplatine (« Nigro »)

Indications : **Cancer anal**
radiochimiothérapie préopératoire T_{1-4} N_{0-3} M_0

12.7.10

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

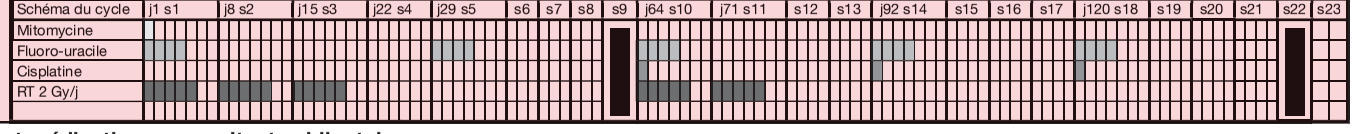
Chimiothérapie

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	1	**Mitomycine**	15 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	
1, 5, 10, 14, 18	1–4	**Fluoro-uracile (5FU)**	1000 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	22 h	
10, 14, 18	1	**Cisplatine**	100 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
1–3 et 10, 11	1–5	**RX 2 Gy/j (50 Gy au total)**					

Précautions

Les jours 2–4 des semaines 1, 10, 14, 18, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée.
Incompatibilité : 5FU <> cisplatine.
La brivudine ne doit pas être administrée simultanément avec le 5FU, et ce y compris les préparations topiques (fluoro-uracile, capécitabine, floxuridine, tégafur).
Conséquences potentiellement létales jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPD

Semaine:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
	Radiochimiothérapie I								Re-stadification	Radiochimiothérapie II												Re-stadification II + examen chirurgical
Mitomycine **jour 1**	z				z					z				z				z				
Fluoro-uracile **jours 1–4**	z				z					z				z				z				
Cisplatine **jour 1**										z				z				z				
RT **j1–5** (2 Gy 5×/semaine)	z	z	z							z	z											



Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1, 10, 14, 18	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
1, 10, 14, 18	2–4	En continu	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	24 h	
5	1–4	En continu	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	24 h	
5	1–4	8 h 00 et 20 h 00	Métoclopramide	50 mg		oral		Peut-être administré par voie intraveineuse
1, 10, 14, 18	1	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	ou par voie orale
10, 14, 18	1	30' avant et après cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	15 min	
10, 14, 18	1, 2, 3	–1 h avant chimiothérapie	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg, j2+3 : 80 mg
10, 14, 18	1–4	j1 : –15 min, j2–4 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg, j2–4 : 8 mg

Médication selon besoins	Dexaméthasone 8 mg, granisétron ou métoclopramide
Examens de routine	NFS, U&E en particulier Mg^{2+}, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Arrêter **cisplatine** si VFG < 60 ml/min ; arrêter **fluoro-uracile** si bilirubine > 5 mg/dl ; voir tableau de modification de dose
Dose Cum. Max.	**Mitomycine** > 50 mg/m² : risque de néphrotoxicité
Renouvellement du traitement	Continuer pendant 22 semaines au total la chimiothérapie en combinaison avec la radiothérapie (2 Gy/j) ; intervalle sans traitement, possiblement suivi de chirurgie
Références	Analogue à Nigro ND, World J Surg 1987;11:446–51

Gemcitabine — Indication : cancer pancréatique, NSCLC — 12.8.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15	**Gemcitabine**	1000 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j
Gemcitabine					PC	

Prémédication et médication concomitants obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %	500 ml		i.v.	1 h	
	1, 8, 15	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon besoins	Métoclopramide oral ou i.v., paracétamol par voie orale
Examens de routine	NFS, BH, bilan rénal
Diminution de dose	Leucocytes 500–1000/µl ou plaquettes 50 000–100 000/µl : 75 % ; leucocytes < 500/µl ou plaquettes < 50 000/µl : retarder le traitement ; hyperbilirubinémie primaire > 2 mg/dl : 80 %
Effets secondaires	Myélosuppression, hépatotoxicité réversible, troubles rénaux rares, nausée/vomissements, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, œdème
Prochain cycle (PC)	j29 (3 semaines de traitement, une semaine sans traitement) ; arrêter avec progression tumorale
Références	Carmichael J et al. Brit J Cancer 1996;73(1):101–5 ; Casper ES et al. Invest New Drugs 1994;12(1):29–34 ; Venook AP et al.,JCO, 2000;18:2780–87 ;
	Gillenwater et al. Clin Lung Cancer 2000 Nov;2(2):133–8 ; Louvert et al. J-Clin Oncol 2005;23:3509–16

GemOx3 — Indication : cholangiocarcinome — 12.9.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut provoquer une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un oncologue médical expérimenté. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15	**Gemcitabine**	1000 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
	1, 15	**Oxaliplatine**	100 mg/m²	500 ml glucosé 5%	i.v.	2 h	

Précautions

Ne pas administrer du magnésium ou du calcium avec les glucosides cardiaques, les diurétiques thiazidiques ou en cas d'hypercalcémie ou d'hypermagnésémie
Incompatibilités : oxaliplatine <> solution saline 0,9 %
gemcitabine <> glucosé 5 %
L'oxaliplatine est un analogue du carboplatine mais de toxicité rénale moindre et moins émétogène
Effets secondaires : sensibilité au froid postperfusion (cause centrale, anodine, de résolution spontanée)
neuropathie périphérique, myélosuppression modérée, modérément émétogène
de par de la possibilité d'une hémolyse, il faut mesurer le taux d'haptoglobine sérique

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29
Gemcitabine					PC
Oxaliplatine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	
	1, 15	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1, 15	15' avant and 4 h après chimio.	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	Peut aussi être donner par voie orale
	1, 15	20' avant oxaliplatine, après oxaliplatine	Magnésium 10 % Calcium 10 %	3,15 mmol 2,3 mmol	125 ml glucosé 5 %	i.v.	20 min	Voir **précautions**
	1, 15	Avec oxaliplatine	Glucosé 5 %		500 ml	i.v.	2 h	
	1, 15	2 h 20 min après oxaliplatine	Glucosé 5 %		250 ml	i.v.	1 h	
	8	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.		

Médications selon besoins	Métoclopramide 10–50 mg oral ou i.v. ; filgrastime en cas de neutropénie fébrile Grade 3–4 ; filgrastime peut aussi être administré en traitement prophylactique (voir protocole d'étude, page 15)
Examens de routine	NFS, BH, LDH (voir protocole d'étude, page 16)
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose (voir protocole d'étude, page 13)
Prochain cycle (PC)	j28
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	Gamelin et al. Clin Cancer Res 2004;10:4055–61

CMF « Bonadonna » — Indication : cancer du sein, traitement adjuvant — 12.10.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut provoquer une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un oncologue médical expérimenté. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Cyclophosphamide**	600 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Méthotrexate**	40 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	Diminution de dose chez les patients > 60 ans
	1	**Fluoro-uracile (5FU)**	600 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Incompatibilité : méthotrexate <> 5FU
La brivudine ne doit pas être administrée simultanément avec le 5FU, et ce y compris les préparations topiques (fluoro-uracile, capécitabine, floxuridine, tégafur). Conséquences potentiellement létales jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPD

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cyclophos.				PC
Méthotrexate				
Fluoro-uracile				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	3 h	
	1	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1	0 h, 4 h & 8 h après cyclophos.	Mesna	120/240 mg/m²		i.v.	Bolus	Par voie orale si nécessaire
	1	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
1re cycle neutropénique*		Une fois par jour	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Si GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	2**	Une fois par jour	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Administration prophylactique 24 h après chimiothérapie i.v. en cas de baisse des GB au cycle précédent
		Prophylaxie de la mucite						

Médications selon besoins	Métoclopramide oral ou i.v.
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, exclure une accumulation liquidienne dans le 3e compartiment
Diminution de dose	Diminution de dose chez les patients > 60 ans : **méthotrexate** 40 mg absolue, arrêter **fluoro-uracile** si bilirubine > 5 mg/dl, voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	Aucune
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Avant cycle 3
Références	Buzzoni R et al. J Clin Oncol, 1991;9(12):2134–40 ; Bonadonna G et al. Semin Oncol, 1987;14(1):8–22

FAC (FEC) — Indication : cancer du sein — 12.10.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut provoquer une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un oncologue médical expérimenté. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Cyclophosphamide**	500 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Doxorubicine (épirubicine)**	50 (100) mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus 15 min	
	1	**Fluoro-uracile (5FU)**	500 mg/m	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

La brivudine ne doit pas être administrée simultanément avec le 5FU, et ce y compris les préparations topiques (fluoro-uracile, capécitabine, floxuridine, tégafur). Conséquences potentiellement létales jusqu'à 4 semaines, dues à l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPD
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque (échocardiogramme)
Incompatibilité : doxorubicine <> 5FU

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cyclophos.				PC
Doxo. (Épi)				
Fluoro-uracile				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	4 h	
	1	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	20 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1	15' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1	0 h, 4 h & 8 h après cyclophos.	Mesna	100/200 mg/m²		i.v.	Bolus	Ou à domicile, par voie orale
	*	Une fois par jour	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Si GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl

Médications selon besoins	Métoclopramide oral ou i.v., si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3. Liquides par voie orale : au moins 2 litres/jour
Examens de routine	Antracycline : voir précautions ci-dessus ; NFS, U&E, créatinine sérique, BH, fonction cardiaque
Diminution de dose	Arrêter **fluoro-uracile** si bilirubine > 5 mg/dl. Voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Doxorubicine : risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 550 mg/m² ; épirubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 1000 mg/m²
Prochain cycle (PC)	j22
Références	Smally RV et al. Cancer, 1977;40:625–632/French Adjuvant Study Group, J Clin Oncol 2001 Feb 1;19(3):602–11

AC (EC) — Indication : cancer du sein — 12.10.3

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut provoquer une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un oncologue médical expérimenté. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Doxorubicine (épirubicine)**	60 (90) mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	
	1	**Cyclophosphamide**	600 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque (échocardiogramme)

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Dox (Épi)				PC
Cyclophos.				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
	1	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1	15' avant, 2 h & 6 h après chimio.	Métoclopramide	50 mg		i.v.	Bolus	
	1	0 h, 4 h & 8 h après cyclophos.	Mesna	120/240 mg/m²		i.v.	Bolus	Ou à domicile, par voie orale
1re cycle neutropénique*		Une fois par jour	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Si GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	2**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Administration prophylactique 24 h après chimiothérapie i.v. en cas de baisse des GB au cycle précédent

Médications selon besoins	Métoclopramide oral ou i.v., dexaméthasone i.v.
Examens de routine	**Anthracycline :** voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, créatinine sérique, BH
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Doxorubicine (épirubicine) :** risque de cardiotoxicité; dose cum. max. est de 550 (1000) mg/m²
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Avant cycle 3
Références	Fischer B et al. J Clin Oncol 1990;8,1483–96 ; Wood WC et al. N Engl J ed 1994;330:1253 ; adapté de Henderson IC et al. J Clin Oncol 2003 Mar 15;21(6):976–83

Docétaxel — Indication : cancer du sein (en traitement de 2e ligne) — 12.10.4

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut provoquer une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un oncologue médical expérimenté. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Docétaxel**	100 mg/m²	*Solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	* Concentration : 0,3–0,74 mg/ml

Précautions

Extravasation

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Docétaxel				PC

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	30' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %	500 ml		i.v.	1 h 30 min	
	1	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	20 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1	30' avant chimiothérapie	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	
	1	30' avant chimiothérapie	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	2–3	Deux fois par jour	Dexaméthasone	8 mg		Orale		

Médications selon besoins	Métoclopramide orale ou i.v., dexaméthasone 8 mg i.v./orale
Examens de routine	NFS, U&E, créatinine sérique, BH, poids
Effets secondaires	Myélotoxicité, neuropathie, toxicité cutanée, rétention liquidienne, réactions allergiques, nausée/vomissements ; **attention** : extravasation
Diminution de dose	Pas de diminution de dose ; si polynucléaires < 1500/µl, retarder le traitement
Prochain cycle (PC)	j22 (si polynucléaires > 1500/µl)
Durée du traitement	Dépendant de la tolérance du patient
Évaluation de l'efficacité	Après 6 semaines
Références	Aapro MS, Seminars in Oncology, 1995;22 (Suppl. 4):1–33

Épirubicine	Le traitement peut être administré en consultation externe	**Indication : cancer du sein et autres tumeurs solides**	**12.10.5**

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut provoquer une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un oncologue médical expérimenté. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Épirubicine**	20 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	

Précautions

Extravasation

Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Épirubicine				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %	250 ml		i.v.	1 h	
	1	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant chimiothérapie	Métoclopramide	30 mg		i.v.	Bolus	

Médications selon besoins	Métoclopramide oral ou i.v.
Effets secondaires	Cardiotoxicité, rarement réactions allergiques/nausée/vomissements, **attention :** extravasation
Examens de routine	**Anthracycline :** voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, créatinine sérique, BH
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Épirubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max.. est de 1000 mg/m²
Renouvellement du traitement	Administration hebdomadaire (si polynucléaires < 1500/µl, retarder le traitement)
Évaluation de l'efficacité	Après 6 semaines
Références	Ebbs et al. Acta Oncologica, 1989;28:887–92

EP **Indication : cancer du sein** **12.10.6**

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut provoquer une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un oncologue médical expérimenté. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Épirubicine**	60 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus 15 min	
	1	**Paclitaxel**	175 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Set de perfusion sans PVC

Précautions

Attention à la cardiotoxicité ! Épirubicine doit être administré avant le paclitaxel !
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Épirubicine				PC
Paclitaxel				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	30' avant paclitaxel	Dexaméthasone	20 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1	30' avant paclitaxel	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1	30' avant paclitaxel	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant et 4 h après épirubicine	Métoclopramide	50 mg		i.v.		2nde dose peut être prise à domicile, par voie orale
	1	Avec chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	5 h	Perfusion saline avec paclitaxel, par pompe IVAC
1re cycle neutropénique*		Une fois par jour	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Si GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	2**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Administration prophylactique 24 h après chimiothérapie i.v. en cas de baisse des GB au cycle précédent

Médications selon besoins	Métoclopramide, possible augmentation par anatagonistes des récepteurs 5HT par voie i.v. ou orale
Examens de routine	**Anthracycline :** voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E, en particulier Mg^{2+}, BH, neurotoxicité
Diminution de dose	Arrêter si leukocytes < 1500/µl ou en cas d'allergie à l'huile de ricin de polyoxyéthylène-3,5, voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Épirubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 1000 mg/m²
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	Luck HJ et al. Oncology 1998;12(Sup):36–39 ; Fountzilas G et al.. J Clin Oncol 2001;19:2232–39 ; Luck H et al. Abstract 280, ASCO 2000:7 ; Konecny G et al. Abstract 88, ASCO 2001:31

Vinorelbine	Le traitement peut être administré en consultation externe	**Indications :**	**Cancer du sein, cancer œsophagien ; CPNPC**	**12.10.7**

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut provoquer une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un oncologue médical expérimenté. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 8, 15, 22, 29, 36	**Vinorelbine**	30 mg/m^2	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	10 min	Dose max. unique de 60 mg absolue

Précautions

Extravasation

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6	j4
Vinorelbine							

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Compound (Generic name)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1,8,15,22,29,36	15' avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	
	1,8,15,22,29,36	15' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	

Médications selon besoins	Métoclopramide oral ou i.v., si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3
Effets secondaires	Myélotoxicité, neurotoxicités périphérique et autonome, rarement réactions allergiques/nausée/vomissements, constipation, **attention** : extravasation
Examens de routine	NFS, U&E, créatinine serique, BH
Diminution de dose	Bilirubine 2,5–5 mg/dl : 50 % ; bilirubine 5–10 mg/dl : 25 % ; bilirubine > 10 mg/dl : contre-indiqué, voir tableau de modification de dose
Renouvellement du traitement	Chaque semaine (si polynucléaires < 1500/µl, retarder le traitement)
Durée du traitement	En cas de réponse tumorale, continuer le traitement pendant 3 mois supplémentaires
Évaluation de l'efficacité	2 semaines après la fin d'un cycle (composé de 6 doses)
Références	Fumoleau P et al,, J Clin Oncol, 1993;11:1245–52 ; Rossi A et al. Anticancer Res, 2003;23:1657–64 ; Gridelli C, Hainsworth J, Lung Cancer, 2002;38:37–41

Doxorubicine liposomale — Indication : cancer du sein — 12.10.8

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Doxorubicine liposomale**	50 mg/m²	Glucosé 5 %	i.v.	1 h	

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j3
Doxorubicine liposomale					PC	

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	30 min avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
			Dexaméthasone	20 mg				
	1	30 min avant chimiothérapie	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1	30 min avant chimiothérapie	Cimétidine	400 mg		i.v.	Bolus	
	1	1 h après chimiothérapie	Glucosé 5 %	250 ml		i.v.	30 min	
	1	0–0–1	Dexaméthasone	4 mg		Orale		
	2, 3	1–0–0	Granisétron	2 mg		Orale		
	2, 3	1–0–1	Dexaméthasone	4 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., dexaméthasone i.v., pyridoxine (vitamine B6) 100 mg toutes les 8 heures
Examens de routine	NFS une fois par semaine, formule leucocytaire, BH, U&E, créatinine sérique, tests urinaires, ECG 2 jours avant chaque chimiothérapie, échocardiogramme avant le début du traitement et à la fin de toutes les 3e doses de doxorubicine
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	Non définie
Prochain cycle (PC)	j28
Évaluation de l'efficacité	Avant le 3e cycle
Références	Keller et al. J Clin Oncol 2004:22(19)

Trastuzumab/Paclitaxel — Indication : cancer du sein métastatique — 12.10.9

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Cycle	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	1	**Trastuzumab**	4 mg/kg	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	90 min	À noter : 4 mg/kg pour la 1re uniquement
	2	**Paclitaxel**	175 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	
	8, 15	**Trastuzumab**	2 mg/kg	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	30 min seulement si bien toléré
2, etc.	1, 8, 15	**Trastuzumab**	2 mg/kg	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
	1	**Paclitaxel**	175 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	

Précautions

Indication : surexpression de la protéine HER2/neu (immuno-histochimie : DAKO score 3+ ou FISH+)

Effets secondaires : anaphylaxie, cardiotoxicité, polyneuropathie, toxicité médullaire

De par le risque d'anaphylaxie au cours du premier cycle, administrer séparément le paclitaxel et le trastuzumabsur 2 jours consécutifs

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j2
Trastuzumab.				PC	
Paclitaxel (cycle 1 seulement)					
Paclitaxel (cycle 2, etc.)					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Cycle	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1, etc.	1, 2	30′ avant paclitaxel	Dexaméthasone	20 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1, 2	30′ avant paclitaxel	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2	30′ avant paclitaxel	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2	Parallèlement au paclitaxel	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	4,5 h	
	1, 8, 15	Avec trastuzumab	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	

Médication selon les besoins	Dexaméthasone i.v. ou métoclopramide oral ou i.v.
Examens de routine	NFS, formule leucocytaire (2x/semaine), U&E en particulier Mg^{2+}, créatinine sérique, LFT ; au plan clinique : rechercher une polyneuropathie ; échocardiogramme et ECG (cardiotoxicité) 3 par mois
Diminution de dose	**Paclitaxel** de 25 % si leucopénie grade 4 (< 1000/µl), neutropénie fébrile, thrombopénie grade 4 (< 10 000/µl) ou polyneuropathie score 3
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	Slamon DJ et al. N Engl J Med 2001;344:783–92 ; Burstein HJ et al. J Clin Oncol 2003;21(1):46–53 ; Summary of Product Characteristics (SmPC) Hoffmann/ La Roche, March 2002

EC + Paclitaxel — Indication : cancer du sein — 12.10.10

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1, 4, 7, 10	1	**Épirubicine**	90 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	
1, 4, 7, 10	1	**Cyclophosphamide**	600 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
13, 16, 19, 22	1	**Paclitaxel**	175 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Set de perfusion sans PVC

Précautions

Anthracycline : risque de cardiotoxicité, surveiller la fonction cardiaque

Schéma du cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Semaines
Épirubicine																							
Cyclophos.																							
Paclitaxel																							

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1, 4, 7, 10	1	15′ avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
1, 4, 7, 10	1	15′ avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
1, 4, 7, 10	1	15′ avant, 2 h et 6 h après chimio.	Métoclopramide	50 mg		i.v.	Bolus	
1, 4, 7, 10	1	0 h, 4 h et 8 h après cyclophos.	Mesna	120 mg/m²		i.v.	Bolus	
13, 16, 19, 22	1	30′ avant paclitaxel	Dexaméthasone	8 mg	100 ml	i.v.	15 min	
13, 16, 19, 22	1	30′ avant paclitaxel	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
13, 16, 19, 22	1	30′ avant paclitaxel	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	
13, 16, 19, 22	1	Parallèlement au à paclitaxel	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	4 h	
1er cycle neutropénique*		1x/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	2**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Admin. prophyl. 24 h après chimio. i.v. si diminution de GB dans le cycle précédent

Médication selon les besoins	Dexaméthasone i.v. ou métoclopramide oral ou i.v.
Examens de routine	**Anthracycline** : voir précautions ci-dessus ; NFS et formule leucocytaire (2x/semaine), U&E particulièrement Mg 2+, créatinine sérique, PAL, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), au plan clinique : en particulier polyneuropathie
Retard du traitement	**Paclitaxel** si leucocytes < 1500/µl ou plaquettes < 75 000/µl (vérifier 2x/semaine)
Diminution de dose	**Paclitaxel** de 25 % avec leucopénie grade 4 (< 1000 µl) ou neutropénie fébrile, de 25 % avec thrombopénie grade 4 (< 10 000/µl), de 25 % avec polyneuropathie 4–6
Dose cum. max.	**Épirubicine :** danger de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 1000 mg/m²
Prochain cycle (PC)	**EC** toutes les 3 semaines (quatre cycles au total), par la suite, **paclitaxel** toutes les 3 semaines (quatre cycles au total)
Références	Möbus V et al. Analogue à Untch et al. ASCO 2003;22(35):9, abstract ; Analogue à Henderson et al. J Clin Oncol 2003;21:976–83

AC + Paclitaxel (Dose-densifié) — Indication : cancer du sein — 12.10.11

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1, 3, 5, 7	1	**Doxorubicine**	60 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	
1, 3, 5, 7	1	**Cyclophosphamide**	600 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
9, 11, 13, 15	1	**Paclitaxel**	175 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Set de perfusion sans PVC

Précautions

Schéma du cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Semaines
Doxorubicine	■		■		■		■																
Cyclophos.	■		■		■		■																
Paclitaxel									■		■		■		■								

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1, 3, 5, 7	1	15′ avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	2 h	
1, 3, 5, 7	1	15′ avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
1, 3, 5, 7	1	15′ avant, 2 h et 6 h après la chimio.	Métoclopramide	50 mg		i.v.	Bolus	
1, 3, 5, 7	1	0 h, 4 h et 8 h après cyclophos.	Mesna	120/240 mg/m²		i.v.	Bolus	
9, 11, 13, 15	1	30′ avant paclitaxel	Dexaméthasone	8 mg	100 ml	i.v.	15 min	
9, 11, 13, 15	1	30′ avant paclitaxel	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
9, 11, 13, 15	1	30′ avant paclitaxel	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	
9, 11, 13, 15	1	parallèle à paclitaxel	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	4 h	
1er cycle neutropénique*		1x/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	2**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Admin. prophyl. 24 h après chimio. i.v. si diminution de GB dans le cycle précédent

Médication selon les besoins	Dexaméthasone i.v. ou métoclopramide oral ou i.v.
Examens de routine	NFS et formule leucocytaire (2x/semaine), U&E en particulier Mg^{2+}, créatinine sérique, PAL, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT), au plan clinique : en particulier polyneuropathie
Diminution de dose	**Paclitaxel** de 25 % avec leucopénie grade 4 (< 1000 µl) ou neutropénie fébrile, de 25 % avec thrombopénie grade 4 (< 10 000/µl), de 25 % avec polyneuropathie 4–6
Retard du traitement	**Paclitaxel** si leucocytes < 1500/µl ou plaquettes < 75 000/µl (vérifier 2x/semaine)
Dose cum. max.	**Doxorubicine** : risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 550 mg/m²
Prochain cycle (PC)	**AC** toutes les 2 semaines (4 cycles au total), par la suite, **paclitaxel** toutes les 2 semaines (4 cycles au total)
Références	Analogue à Citron ML et al. J Clin Oncol 2003;21(8):1431–9

Paclitaxel/Carboplatine — Indication : cancer de l'ovaire — 12.11.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Paclitaxel**	175 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	3 h	Set de perfusion sans PVC
	1	**Carboplatine**	#AUC 6 mg/ml × min	500 ml glucosé 5 %	i.v.	1 h	#Dose (mg) = AUC (mg/ml × min) × [VFG (ml/min) + 25]

Précautions

Posologie recommandée pour le carboplatine AUC	**AUC cible (mg/ml × min)**
Monothérapie de carboplatine, patients non traités	**5–7**
Monothérapie de carboplatine, prétraitement myélosuppresseur	**4–6**
Traitement combiné avec carboplatine en posologie standard, patients non traités	**4–6**

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Paclitaxel				PC
Carboplatine				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	30′ avant paclitaxel	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	5 h	Utiliser une pompe à perfusion IVAC
	1	30′ avant paclitaxel	Dexaméthasone	20 mg		i.v.	15 min	
	1	30′ avant paclitaxel	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1	30′ avant paclitaxel	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	
	1	30′ avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
1er cycle neutropénique*		1x/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	2**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Admin. prophyl. 24 h après chimio. i.v., si diminution de GB dans le cycle précédent

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v., granisétron i.v.
Examens de routine	NFS, U&E en particulier Mg^{2+}, créatinine sérique, bilirubine sérique, clairance de la créatinine, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Arrêter si leucocyte < 1500/µl ou si allergie à l'huile de ricin poly-oxyéthylène-3,5 ; chez les patients avec antécédents de toxicité médullaire. **Paclitaxel** peut être commencé à 135 mg/m² si nécessaire
Dose cum. max.	Aucune
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	Parmar et al. Lancet 2003;361(9375):2099–106 ; Du Bois et al. J Natl Cancer Inst 2003;95(17):1320–9

Tréosulfan — Indication : cancer de l'ovaire — 12.11.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–28	**Tréosulfan**	5 g/m²	Non dilué	i.v.	1 h	**Attention :** extravasation

Précautions

Extravasation

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Tréosulfan					PC

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15′ avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	1 h 15 min	
	1	15′ avant chimiothérapie	Métoclopramide	30 mg		i.v.	Bolus	
	1	15′ avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus de 15 min	

Médication selon les besoins	Métoclopramide oral ou i.v.
Examens de routine	NFS, U&E, paramètres des fonctions hépatiques et rénales, fonction pulmonaire
Augmentation de dose	Si bien tolérée, la dose peut être augmentée à 7 g/m²
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	j29
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	Meier et al. Proc ASCO, 1995;14:266 abstract ; Gropp M et al. Gyn One 1998; 71(1):94–8 ; du Ba et al. Ann Oncol 2002;13(2):251–7 ; Breitbach GP et al. Anticancer Res 2002;22(5):2923–32

PEB — Indication : Cancer du testicule — 12.11.3

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	**Cisplatine**	20 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15–30 min	
	1–5	**Étoposide phosphate**	100 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	Dose exprimée en étoposide-base
	1, 8, 15	**Bléomycine**	30 mg absolue	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !

Après jour 5, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cisplatine				PC
Étop. phos.				
Bléomycine				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de perfusion	Remarques
	1–5	En continu	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	24 h	
	1–5	30′ avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1–5	30′ avant et 6 h après cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	30 min	
	1–5	En continu	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	
	15	Avant bléomycine	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1, 8, 15	Avant bléomycine	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1–5	0–0–0–1	Sucralfate	1 g		Orale		
	*Tous les jours à l'exception de	1x/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl, mais pas durant les jours de chimiothérapie
	j1–5, 8, 15							
	1–5/6 + 7	–1 h avant cispl./j6 + 7 le matin	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg, j2–7 : 80 mg
	1–5/6–8	j1–5 : –15 min avant cispl., j6–8 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg, j2–8 : 8 mg
		Prophylaxie de la mucite						

Médication selon les besoins	Métoclopramide, dexaméthasone, granisétron, famotidine
Examens de routine	NFS, U&E en particulier Mg^{2+}, créatinine sérique, équilibre hydro-électrolytique, ototoxicité, neurotoxicité, fonction pulmonaire avant traitement et toutes les 3 semaines
Diminution de dose	Arrêter **cisplatine** si clairance de la créatinine < 60 ml/min ; voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Bléomycine :** 400 mg absolue : risque de toxicité pulmonaire, arrêter si la fonction pulmonaire se détériore
Prochain cycle (PC)	j22, indépendant de leucopénie ; retarder uniquement en cas de fièvre et de symptômes cliniques
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles, IRM/marqueurs tumoraux ; « faible risque » : avec RC, pas plus de 3 cycles ; avec RP : résection chirurgicale de la tumeur résiduelle après le 3e cycle
Références	Williams SD et al. N Engl J Med 1987;316:1435–40

PEI	Indication : cancer du testicule métastatique	12.11.4

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	**Cisplatine**	20 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1–5	**Ifosfamide**	1200 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	4 h	
	1–5	**Étoposide phosphate**	100 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Bolus de 15 min	Dose exprimée en étoposide-base

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !

Après jour 5, prophylaxie de l'émèse retardée

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cisplatine				PC
Ifosfamide				
Étop. phos.				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	Liquides de préhydratation	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement		1000 ml + 1000 ml	i.v.	12 h	
	1–6	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement		2000 ml + 1000 ml	i.v.	24 h	
			+ Magnésium	3,15 mmol/1000 ml de solution saline 0,9 %		i.v.		Dans la perfusion de solution saline
	1–6	En continu	Chlorure de potassium	40 ml		i.v.	24 h	Vérifier potassium sérique
	1–6	Commencer avant ifosfamide	Mesna	240/1200/600mg/m²		i.v.	4 h	
	1–5	Avant et 1 h après cisplatine	Mannitol 10 %		250 m	i.v.	15 min	
	1–5	En continu	Dopamine	200 mg		i.v.	24 h	
	1–5	30′ avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1–5	En continu	Héparine	15 000 units		i.v.	24 h	Diminuer si plaquettes < 30 000/µl
	1–5	0–0–0–1	Sucralfate	1 g		orale		
1er cycle neutropénique*		1x/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl
Cycles ultérieurs	6**	Dose unique	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		**Admin. prophyl. 24 h après chimio. i.v.
								Si diminution de GB dans le cycle précédent
	1–5/6 + 7	–1 h avant chimio/j6 + 7 le matin	Aprépitant	*		orale		*j1 : 125 mg, j2–7 : 80 mg
	1–5/6–8	j1–5 : –30 min, j6–8 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg, j2–8 : 8 mg

Médication selon les besoins	Métoclopramide, dexaméthasone, granisétron i.v., famotidine par voie orale
Examens de routine	NFS, U&E en particulier Mg^{2+}, créatinine sérique, équilibre hydro-électrolytique, diurèse, ototoxicité, neurotoxicité ; vérifier le poids toutes les 6–12 h : si + 1 kg : 20 mg furosémide i.v.
Diminution de dose	Arrêter **cisplatine** si clairance de la créatinine < 60 ml/min ; voir tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	j22
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	Harstrick et al. J Clin Oncol 1991;9(9):1549–55

PIV avec pegfilgrastime — Indication : cancer du testicule — 12.11.5

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	**Cisplatine**	25 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1–5	**Ifosfamide**	1200 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	4 h	
	1–5	**Étoposide phosphate**	150 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 % (200 mg dans 250 ml)	i.v.	1 h	

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Quand un prélèvement des cellules souches a été prévu après le cycle 2, filgrastime 5 µg/kg à partir de jour + 6 jusqu'à la fin de la leucaphérèse
Prophylaxie de la mucite

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Cisplatine					PC
Ifosfamide					
Étop. phos.					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	Liquides de préhydratation	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement		1000 ml + 1000 ml	i.v.	12 h	
			+ magnésium	3,15 mmol/1000 ml de solution saline 0,9 %		i.v.	12 h	Dans la perfusion de préhydratation
	0	Liquides de préhydratation	Chlorure de potassium	40 ml		i.v.	12–24 h	Vérifier le potassium sérique
	1–5	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement		2000 ml + 1000 ml	i.v.	24 h	
	1–5	En continu	Dopamine	200 mg		i.v.	24 h	
	1–5	En continu	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	
	1–5	30′ avant et après le cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	15 min	
	1–5	15′ avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1–6	15′ avant ifosfamide	Mesna	1200 mg/m²		i.v.	22 h	Pas dans la même perfusion que le cisplatine
	1–5	0–0–0–1	Sucralfate	1 g		Orale		
	1–5/6 + 7	–1 h avant chimio/j6 + 7 le matin	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg, j2–7 : 80 mg
	1–5/6–8	j1–5 : –15 min, j6–8 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg, j2–8 : 8 mg
	6	24 h après la fin de la chimiothérapie	Pegfilgrastime	6 mg		s.c.		Administré en consultation externe
	À partir de j6	1–0–1	Ciprofloxacine	500 mg		Orale		Jusqu'à ce que GB > 1000/µl

Médication selon les besoins	Granisétron i.v., famotidine par voie orale
Examens de routine	NFS, U&E en particulier Mg^{2+}, créatinine sérique, équilibre hydro-électrolytique, diurèse, ototoxicité, neurotoxicité ; toutes les 6–12 h, vérifier le poids : si + 1 kg : 20 mg de furosémide i.v.
Diminution de dose	Arrêter le cisplatine si clairance de la créatinine < 60 ml/min ; voir tableau de modification de dose
Posologie de filgrastime	Avant leucaphérèse prévue, 5 µg/kg de poids corporel (> 75 kg : 480 µg, < 75 kg : 300 µg)
Prochain cycle (PC)	j29
Évaluation de l'éfficacité	Après 2 cycles
Références	Harstrick A et al. J Cancer Res Clin Oncol 1991;117:198–202

Doxorubicine — Le traitement peut être réalisé en consultation externe — Indication : cancer de la prostate — 12.12.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1, 2, 3, 4	1	**Doxorubicine**	20 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	**Attention** : extravasation ; la perfusion doit être en continue

Précautions

Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque (échocardiogramme)
Extravasation ; perfusion continue lors de l'injection i.v. de la chimiothérapie

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6
Doxorubicine						PC

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composé (nom générique)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1, 2, 3, 4	1	15′ avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		250 ml	i..v.	1 h	
1, 2, 3, 4	1	15′ avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0.9 %	i..v.	15 min	
1, 2, 3, 4	1	15′ avant, 2 h et 6 h après chimio.	Métoclopramide	50 mg		i..v.	Bolus	Ou 10–20 mg par voie orale à domicile

Médication selon les besoins	Dexaméthasone, métoclopramide, si non toléré, remplacer par des antagonistes des récepteurs 5-HT3
Examens de routine	**Anthracycline** : voir **précautions** ci-dessus ; NFS, BH
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Doxorubicine** : danger de cardiotoxicité ; la dose cum. max. est de 550 mg/m²
Prochain cycle (PC)	j36
Évaluation de l'efficacité	Après 4 injections
Références	Torti F et al. J Clin Oncol 1983;1(8):477–82

Docétaxel/prednisolone — Indication : cancer de la prostate — 12.12.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	1	**Docétaxel**	75 mg/m²	*250 ml de solution saline 0,9 %	i..v.	1 h	*Concentration maximale : 0,74 mg/ml
1–3	1–21	**Prednisolone**	5 mg absolue 2 × /j		Orale		

Précautions

Extravasation

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Docétaxel				PC
Prednisolone				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	1	30′ avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h 30 min	
1	1	30′ avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	20 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i..v.	Bolus de 15 min	
1	1	30′ avant la chimiothérapie	Ranitidine	50 mg		i..v.	Bolus	
1	1	30′ avant la chimiothérapie	Clémastine	2 mg		i..v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Métoclopramide, pantoprazole, granisétron
Examens de routine	NFS (débuter le traitement uniquement si neutrophiles ≥ 1500/µl), U&E, créatinine sérique, BH, poids
Effets secondaires	En particulier, toxicité médullaire, neuropathie, toxicité cutanée, rétention liquidienne, réactions allergiques, **attention :** extravasation
Diminution de dose	En cas de neutropénie fébrile, de neutropénie ≤ 500/µl > 7 jours, de réactions sévères de la peau ou bien de réactions toxiques non hématologiques de grade 3 à 4 : après 1re survenue, réduire la dose dans les cycles suivants à 60 mg/m² ; en cas de survenue ultérieure à la diminution de la dose, arrêter le traitement ; s'il persiste une neuropathie périphérique ≥ grade 3, une hypertension grade 4, une augmentation de la bilirubine sérique et/ou des transaminases > 1,5 fois au-dessus de la normale, ou si PAL > 2,5 fois au-dessus de la normale : arrêter le traitement
Prochain cycle (PC)	j22, 10 cycles maximum
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	Tannock IF, et al: N Engl J Med 2004;351(15):1502–12; Picus J et al. Semin Oncol 1999;26(5 Suppl. 17):14–8

IL-2/IFN-alpha à haute dose — Indication : carcinome des cellules rénales — 12.13.1

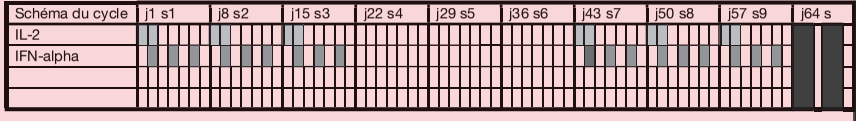
Immunothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 2	**Interleukine-2 (IL-2)**	24 millions UI/m²	500 ml glucosé 5 %	i.v.	24 h	0,1 % d'albumine humaine
	2, 4, 6	**Interféron-alpha-2a (IFN-alpha)**	6 millions UI absolue		s.c.		

Précautions

Monitorage ECG, équilibre hydro-électrolytique, fréquence respiratoire/pouls toutes les 4 heures,
Mesure de la pression veineuse centrale (PVC) 2 ×/j pendant les semaines 1 et 2
Commencer le traitement le matin
Ajouter la fiche d'administration de l'IL-2 à haute dose à la fiche du patient
Ne pas administrer de stéroïdes !
Incompatibilité : IL-2 <> solution saline 0,9 %



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 2	Avec traitement par cytokine	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	24 h	
	1, 2	En continu	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	
	1, 2, 3	En continu	Dopamine	200 mg		i.v.	24 h	Continuer pendant 12 h après la fin de la perfusion d'IL-2
	1, 2	0 h, 6 h, 12 h et 18 h après cytokine	Métoclopramide	50 mg		i.v.	Bolus	Dose administrée 18 h après si le patient reste éveillé
	1, 2	Le soir	Famotidine	40 mg		Orale		En cas de vomissements, peut être administré par voie i.v.
	1, 2	Toutes les 6 heures	Sucralfate	1 g		Orale		
	1,2	Toutes les 6 heures	Paracétamol	1000 mg		p.r.		Peut être pris par voie orale
								En cas de vomissements, peut être administré par voie i.v.

Médication selon les besoins	Métoclopramide, granisétron, lopéramide orale ou i.v.
Examens de routine	Surveiller les signes vitaux toutes les 4 heures, monitorage ECG, pression artérielle, PVC deux fois par jour, équilibre hydro-électrolytique, poids 2×/j, U&E, créatinine sérique, bilirubine, état psychologique
	T_3/T_4/TSH avant le début du traitement, après la fin d'un cycle et à 3, 6 et 12 mois respectivement
Diminution de dose	En cas d'incompatibilité au traitement (après consultation)
Renouvellement du traitement	Tous les 7 jours. Commencer un lundi ou un mardi de préférence, en raison des examens de laboratoire ; 3 semaines de traitement, intervalle de 3 semaines sans traitement, à nouveau 3 semaines de traitement. Répéter si réponse au traitement
Évaluation de l'efficacité	4 semaines après la fin de 2 cycles de traitment administré 3×/semaine (voir schéma du cycle)
Références	Engelhardt M et al. Eur J Cancer, 1997;33(7):1050–54 ; Negrier S et al. N Engl J Med, 1998;338(18):1272–8.

M-VAC — Indication : carcinome urothélial — 12.13.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 15, 22	**Méthotrexate**	30 mg/m²	Non dilué	i..v.	Bolus	
	2, 15, 22	**Vinblastine**	3 mg/m²	Non dilué	i..v.	Bolus	
	2	**Doxorubicine**	30 mg/m²	Non dilué	i..v.	Bolus de 15 min	
	2	**Cisplatine**	70 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i..v.	1 h	

Précautions

Après jour2, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque (échocardiogramme)

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Méthotrexate					PC
Vinblastine					
Doxorubicine					
Cisplatine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1,15,22	30′ avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	
	2	30′ avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	6 h	
	2	15′ avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	2	30′ avant et après le cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	15 min	
	2–4	–1 h avant la chimiothérapie	Aprépitant	*		Orale		*j2 : 125 mg, j3 + 4 : 80 mg
	2–5	j2 : –15 min, j3–5 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j2 : 12 mg, j3–5 : 8 mg
	*Tous les jours, sauf j1, j2, j15, j22	1x/j	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		*Quand GB < 1000/µl ; administrer jusqu'à ce que GB > 1000/µl

Médication selon les besoins	Métoclopramide 50 mg i.v. 2–3x/j
Examens de routine	**Anthracycline** : voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E en particulier Mg^{2+}, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse, exclureune accumulation liquidienne dans le 3e compartiment, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Avant la radiothérapie : **doxorubicine** 15 mg/m² avec > 20 Gy (bassin), traitement contre-indiqué si clairance de la créatinine < 40 ml/min ; voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Doxorubicine** : risque de cardiotoxicité ; la dose cum. max. est de 550 mg/m²
Prochain cycle (PC)	j29
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	Shipley WU et al. Semin Oncol, 1988; 15:390–395 ; Sternberg CN et al. Cancer, 1989;64:2448–2458; Sternberg CN et al. J Clin Oncol, 2001;19(10):2638–2646

CycloVD — Indication : phéochromocytome malin — 12.14.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Cyclophosphamide**	750 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Vincristine** (dose maximale 2 mg absolue)	1,4 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus	
	1–2	**Dacarbazine (DTIC)**	600 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	2 h	**Protéger de la lumière**

Précautions

À noter : après jour 4, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j
Cyclophos.				PC		
Vincristine						
Dacarbazine						

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15′ avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 % + 20 ml KCl 7,45 %	1000 ml		i.v.	3 h 30 min	
	1	0 h, 4 h et 8 h après cyclophos.	Mesna	150 mg/m²		i.v.	Bolus	
	1–2	30′ avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	20 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1–2	15′ avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	2	15′ avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %	250 ml		i.v.	2 h 30 min	

Médication selon les besoins	Métoclopramide, filgrastime
Examens de routine	NFS, U&E, BH, clairance de la créatinine, créatinine sérique, diurèse. Catécholamines et produits de dégradation sériques et urinaires (ex. metanéphrine, VMA) toutes les 3–4 semaines
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	j22 : augmenter la dose de **cyclophosphamide** et de **dacarbazine** de 10 % par cycle jusqu'à obtention de myélosuppression
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	Averbuch et al. Ann Int Med 1988:109:267–73

CVD/IL-2/IFN-alpha (« Legha ») — Indication : mélanome — 12.15.1

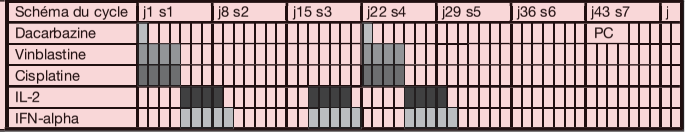
Chimio-immunothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
CVD:	1/22	**Dacarbazine (DTIC)**	800 mg/m²	500ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1–4/22–25	**Vinblastine**	1,5 mg/m²	Dans 5 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Bolus (1 min)	
	1–4/22–25	**Cisplatine**	20 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
IL-2/IFN-alpha:	5–8/17–20/26–29	**Interleukine-2 (IL-2)**	9 millions UI/m²	500 ml glucosé 5 %	i.v.	24 h	0,1 % d'albumine humaine
	5–9/17–21/26–30	**Interféron-alpha-2a (IFN-alpha)**	5 millions UI/m²		s.c.		

Précautions

Après j4 et j25, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée sans dexaméthasone.
Ne pas administrer de stéroïdes !



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
CVD	1–4	2 h avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 % + 20 ml KCl 7,45 %/1000 ml		3000 ml	i.v.	8 h	
	22–25	2 h avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 % + 20 ml KCl 7,45 %/1000 ml		1000 ml	i.v.	4 h	
	22–25	Après la chimiothérapie	Solution saline 0,9 % + 20 ml KCl 7,45 %/1000 ml		2000 ml	i.v.	20 h	
	22,23–25	30′, 2 h avant la chimiothérapie	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	
	1–4/22–25	30′ avant et 30′ après le cisplatine	Mannitol 10 %		250 m	i.v.	15 min	
	1–4/22–25	30′ avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1–4/22–25	30′ avant et 4 h, 8 h après chimio.	Métoclopramide	50 mg		i.v.	Bolus	
	1–4/22–25	0–0–0–1	Famotidine	20 mg		Orale		
	1–6/22–27	j1–4/22–25 : –1 h avant chimio/5 + 6,26 + 27	Aprépitant	*		Orale		* j1/22 : 125 mg, j2–6/23–27 : 80 mg
IL-2/IFN-alpha:	5–9/17–21/26–30	Parallèlement au traitement	Gluc. 5 % + 20 ml KCl 7,45 %/1000 ml		2000 ml	i.v.	24 h	
	5–9/17–21/26–30	Parallèlement au traitement	Dopamine	200 mg		i.v.	24 h	
	5–9/17–21/26–30	Parallèlement au traitement	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	
	5–9/17–21/26–30	Toutes les 8 heures	Paracétamol	1000 mg		Orale		
	5–9/17–21/26–30	0–0–0–1	Famotidine	20 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Paracétamol, métoclopramide, lopéramide, filgrastime, lorazépam 1 mg
Examens de routine	NFS, U&E, créatinine sérique, clairance de créatinine, diurèse, ototoxicité, neurotoxicité ; avec l'addition de IL-2/IFN-alpha jusqu'à la fin du traitement (= 24 h après IL-2) : monitorage ECG, équilibre hydro-électrolytique
	Mesurer la pression artérielle et le poids 2 × /j, état neurologique ; T_3/T_4/TSH avant le début du traitement, après la fin d'un cycle et à 3, 6 et 12 mois respectivement
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	j43
Évaluation de l'efficacité	j41
Références	Eton O et al. J Clin Oncol, 2002;20(8):2045–52

Consolidation de CVD/IL-2/IFN — Indication : mélanome métastatique — 12.15.2

Chimiothérapie

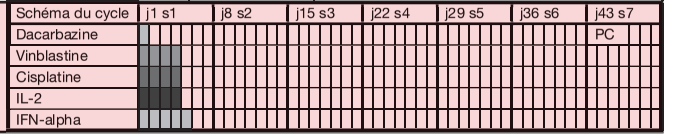
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Dacarbazine (DTIC)**	800 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	**Protéger de la lumière**
	1–4	**Vinblastine**	1,5 mg/m²	Dans 5 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Bolus (1 min)	
	1–4	**Cisplatine**	20 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	
	1–4	**Interleukine-2 (IL-2)**	9 millions UI/m²	500 ml glucosé 5 %	i.v.	22 h	0,1 % d'albumine humaine
	1–5	**Interféron-alpha-2a (IFN-alpha)**	5 millions UI/m²		s.c.		

Précautions

Incompatibilités : vinblastine <> héparine, IL-2 <> solution saline 0,9 %

Après jour 4, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée sans dexaméthasone
Ne pas administrer de stéroïdes !



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–4	2 h avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 % + 20 ml KCl/1000 ml		1000 ml	i.v.	4 h	
	5	2 h avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 % + 20 ml KCl/1000 ml		2000 ml	i.v.	24 h	
	1–4	Après la chimiothérapie	Gluc. 5 % + 20 ml KCl/1000 ml		2000 ml	i.v.	20 h	
	1–5	Parallèlement à la chimiothérapie	Dopamine	200 mg		i.v.	24 h	
	1–5	2 h avant la chimiothérapie	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	
	1–4	30′ avant et 30′ après le cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	15 min	
	1–4	30′ avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1–4	30′ avant et 4 h, 8 h après la chimio.	Métoclopramide	50 mg		i.v.	Bolus	
	1–5	0–0–0–1	Famotidine	20 mg		Orale		
	1–5	Toutes les 8 heures	Paracétamol	1000 mg		Orale		
	1–4/5 + 6	–1 h avant chimio/j5 + 6 le matin	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg, j2–6 : 80 mg

Médication selon les besoins	Paracétamol, métoclopramide, lopéramide, filgrastime, lorazépam 1 mg
Examens de routine	NFS, U&E, créatinine sérique, clairance de créatinine, diurèse, ototoxicité, neurotoxicité ; avec l'addition d'IL-2/IFN-alpha jusqu'à la fin du traitement (= 24 h après IL-2) : monitorage ECG, équilibre hydro-électrolytique, pression artérielle toutes les 4 heures et poids deux fois par jour, état neurologique ;
	T_3/T_4/TSH avant le début du traitement, après la fin d'un cycle et à 3, 6 et 12 mois respectivement
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	j43 ; 4 cycles au total
Évaluation de l'efficacité	j41
Références	Eton O et al. J Clin Oncol, 2002;20(8):2045–52; Legha SS et al. Ann Oncol, 1996;7(8):827–35

CVD	Indication : mélanome	12.15.3

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Dacarbazine (DTIC)**	800 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Protéger de la lumière
	1–4	**Vinblastine**	2 mg/m²	Dans 5 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Bolus	
	1–4	**Cisplatine**	20 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	

Précautions

Après jour 4, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Dacarbazine				PC
Vinblastine				
Cisplatine				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–4	2 h avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 % + 20 mmol KCl/1000 ml		3000 ml	i.v.	8 h	
	1–4	30′ avant et 30′ après cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	15 min	
	1–4	30′ avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1–4/5 + 6	–1 h avant la chimio/j5 + 6 le matin	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg, j2–6 : 80 mg
	1–4/5–7	j1–4 : –15 min, j5–7 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg, j2–7 : 8 mg

Médication selon les besoins	Métoclopramide, lopéramide, filgrastime, lorazépam 1 mg
Examens de routine	NFS, U&E, créatinine sérique, BH, clairance de la créatinine, diurèse, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	j22 ; 8 cycles au maximum
Évaluation de l'efficacité	j41
Références	Analogue à Legha et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1994;13:394 (abstr.1343) ; Legha SS et al. Ann Oncol 1996;7(8):827–35

Dacarbazine en monothérapie — Indication : mélanome — 12.15.4

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Dacarbazine (DTIC)**	1000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	2 h	Protéger de la lumière

Précautions

Après j1, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée
Maladie veino-occlusive

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Dacarbazine				PC.

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15′ avant la dacarbazine	Solution saline 0,9 %		250 ml	i.v.	2 h 30 min	
	1	30′ avant la dacarbazine	Dexaméthasone	20 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	1	30′ avant la dacarbazine	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Dexaméthasone, métoclopramide, granisétron
Examens de routine	NFS (nadir après 14–28 jours), éosinophiles, diurèse, BH
Diminution de dose	Voir le tableau de modification de dose
Prochain cycle (PC)	j22
Références	Chapman PB et al. J Clin Oncol 1999;17(9):2745–51

Fotémustine — Indication : mélanome — 12.15.5

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Cycle	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	1, 8, 15	**Fotémustine**	100 mg/m²	500 ml glucosé 5 %	i.v.	1 h	Protéger de la lumière
2–n	1	**Fotémustine**	100 mg/m²	500 ml glucosé 5 %	i.v.	1 h	Protéger de la lumière

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36 s6	j43 s7	j50
Fotémustine (cycle seulement)								
Fotémustine (cycles 2-n)								

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Cycle	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
1	1, 8, 15	15′ avant la chimiothérapie	Gluc. 5 %	500 ml		i.v.	1 h 30 min	
1	1, 8, 15	15′ avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus de 15 min	
1	1, 8, 15	15′ avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
2–n	1	15′ avant la chimiothérapie	Gluc. 5 %	500 ml		i.v.	1 h 30 min	
2–n	1	15′ avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus de 15 min	
2–n	1	15′ avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Métoclopramide ou alizapride
Examens de routine	NFS (neutropénie et thrombopénie retardées : **nadir jours 35–44),** U&E, créatinine sérique, BH, diurèse
Diminution de dose	Inconnue
Dose cum. max.	Aucune
Renouvellement du traitement	1 fois par semaine pendant 3 semaines consécutives ; intervalle de 4 semaines sans traitement ; si réponse, 100 mg/m² toutes les 3 semaines
Évaluation de l'efficacité	8 semaines après le début du traitement
Références	Jacquillat C et al. Cancer 1990;66:1873–1878 ; Kleeberg UR et al. Melanoma Res 1995;5(3):195–200

Doxorubicine/ifosfamide — Indication : sarcome des tissus mous — 12.16.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Doxorubicine**	50 mg/m²	Non diluée	i.v.	Bolus	
	1–5	**Ifosfamide**	1500 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	4 h	

Précautions

Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5
Doxorub.					PC
Ifosfamide					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement		2000 ml + 1000 ml	i.v.	24 h	
	1–5	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	4 mg		i.v.	Bolus	
	1–5	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1–6	15' avant, 0 h, +4 h	Mesna	300/1500/750 mg/m²		i.v.	15 min/4 h/6 h	

Médication selon les besoins	Granisétron, dexaméthasone
Examens de routine	**Anthracycline :** voir **précautions** ci-dessus ; NFS, BH
Diminution de dose	Voir le tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Doxorubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. : 550 mg/m²
Prochain cycle (PC)	Jour 29 ; 6 cycles au total
Références	Selon le protocole original CWS 91

VIDE — EURO – EWING 99 — Indication : sarcome d'Ewing — 12.16.2

Chimiothérapie

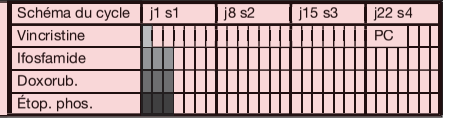
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Vincristine**	1,5 mg/m²	Non diluée	i.v.	Bolus	Dose maximum de 2 mg absolue
	1, 2, 3	**Ifosfamide**	3000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1, 2, 3	**Doxorubicine**	20 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	4 h	Uniquement via cathéter veineux central
	1, 2, 3	**Étoposide phosphate**	150 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Dose exprimée en étoposide-base

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !

Tous les patients doivent recevoir 6 cycles de VIDE en traitement d'induction
Deux prélèvements de cellules souches



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–4	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + chlorure de potassium	10 ml/500 ml	3000 ml + 2000 ml en perfusion d'hydratation	i.v.	24 h	Vérifier potassium sérique
	1	15' avant, 4 h et 8 h après ifo.	Mesna	600 mg/m²		i.v.	Bolus	
	1, 2, 3	15' avant la chimiothérapie	Bicarbonate de sodium	200 ml		i.v.	24 h	Gaz du sang veineux, pH
	1, 2, 3	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	4 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2, 3	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Granisétron, dexaméthasone, furosémide
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, exploration de la coagulation, fonction cardiaque (échocardiogramme), neurotoxicité (voir protocole d'étude)
Diminution de dose	Leucocytes < 2000/µl ou polynucléaires < 1000/µl, plaquettes < 80 000/µl, voir protocole d'étude
Dose cum. max.	**Doxorubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. : 550 mg/m² ; **vincristine** 5–20 mg absolue : risque de neurotoxicité
Prochain cycle (PC)	Jour 22 (voir protocole d'étude)
Références	Protocole d'étude (0202)

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés(noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Vincristine**	1,5 mg/m²	Non diluée	i.v.	Bolus	Dose maximum de 2 mg absolue
	1, 2	**Dactinomycine**	0,75 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Bolus 10 min	Max. 1,5 mg absolue, à protéger de la lumière
	1, 2	**Ifosfamide**	3000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Incompatibilité : doxorubicine<>vincristine
Les patients doivent recevoir le cycle 7 comme VAI

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Vincristine				PC
Dactinomycine				
Ifosfamide				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–3	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + chlorure de potassium	10 ml/500 ml	3000 ml + 2000 ml en perfusion d'hydratation	i.v.	24 h	Vérifier potassium sérique
	1	15' avant , 4 h et 8 h après ifo.	Mesna	600 mg/m²		i.v.	Bolus	
	1–3	Pendant et après ifosfamide	Mesna	3000 mg/m²		i.v.	24 h	
	1, 2	15' avant la chimiothérapie	Bicarbonate de sodium	200 ml		i.v.	24 h	Gaz du sang veineux, pH
	1, 2	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	4 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Granisétron, dexaméthasone, furosémide
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, exploration de la coagulation, fonction cardiaque (échocardiogramme), neurotoxicité
Diminution de dose	Leucocytes < 2000/µl ou polynucléaires < 1000/µl, plaquettes < 80 000/µl ou si retard > 6 jours, voir protocole d'étude
Dose cum. max.	**Vincristine** 5–20 mg absolue : risque de neurotoxicité
Prochain cycle (PC)	Jour 22 (voir protocole d'étude)
Références	Protocole d'étude (0202)

VAC	EURO – EWING 99	Indication : sarcome d'Ewing	12.16.4

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Vincristine**	1,5 mg/m²	Non diluée	i.v.	Bolus	Dose maximum de 2 mg absolue
	1, 2	**Dactinomycine**	0,75 mg/m²	Dans 10 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	Bolus 10 min	Dose maximum de 1,5 mg absolue
	1	**Cyclophosphamide**	1500 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Incompatibilité : doxorubicine<>vincristine

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Vincristine				PC
Dactinomycine				
Cyclophos.				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–3	En continu	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement +... mmol KCl/500 ml (si nécessaire)		3000 ml + 2000 ml	i.v.	24 h	
	1	30' avant le cyclophosphamide	Mesna	300 mg/m²		i.v.	Bolus	
	1	4 h et 8 h après le cyclophos.	Mesna	300 mg/m²		i.v.	24 h	
	1, 2	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	4 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Granisétron, dexaméthasone, furosémide
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, exploration de l'hémostase, fonction cardiaque (échocardiogramme), neurotoxicité
Diminution de dose	Leucocytes < 2000/µl ou polynucléaires < 1000/µl, plaquettes < 80 000/µl ou si retard > 6 jours, voir protocole d'étude
Dose cum. max.	**Doxorubicine** > 550 mg/m² : risque de cardiotoxicité ; **vincristine** 5–20 mg absolue : risque de neurotoxicité
Prochain cycle (PC)	Jour 22 (voir protocole d'étude)
Références	Protocole d'étude (0202)

Euro-BOSS : bloc cisplatine/doxorubicine — Indication : ostéosarcome — 12.16.5

Chimiothérapie

*Adjuvante uniquement : semaines 0, 9,18
Néoadjuvante + bons répondeurs postop. : semaines 0, 10, 19
Néoadjuvante + mauvais répondeurs postop. : semaines 0, 10, 22

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
*	1, 2, 3	**Cisplatine**	33,3 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	Protéger de la lumière
*	4	**Doxorubicine**	60 mg/m²	Dans 100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	Si administration périphérique, ne pas dépasser 1 mg/40 ml Commencer après la fin de la perfusion de cisplatine

Précautions

Après jour 4, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée
Incompatibilités : cisplatine<>métoclopramide, doxorubicin/cisplatine<>aluminium dans le set de perfusion, doxorubicine<>héparine, doxorubicine<>diazépam, doxorubicine<>furosémide, doxorubicine<>succinate sodique d'hydrocortisone
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque (échocardiogramme)

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29
Cisplatine					
Doxorubicine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	4 h avant cisplatine	Solution saline 0,9 %		750 ml	i.v.	4 h	
	1, 2, 3, 4	30' avant, 8 h après le début de la chimio.	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2, 3	15' avant, 8 h, 16 h, 24 h après le début de cisplatine	Mannitol 10 %		80 ml, 50 ml, 50 ml, 150 ml	i.v.	15 min	
	1, 2, 3	Avec cisplatine	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + chlorure de potassium 7,45 % + magnésium 10 % + calcium 10 %		1500 ml + 1500 ml	i.v.	24 h	
	4	Avec doxorubicine			1000 ml + 1000 ml	i.v.	24 h	
	1–4			30 ml	Dans chaque 1000 ml de perfusion			Vérifier le potassium sérique régulièrement
	1–4			3,15 mmol				
	1–4			2,3 mmol				
	À partir de jour 1	Une fois par jour	Magnésium	180 mg/m²		Orale		Recommandé pendant 3 mois après la chimio.
	Jours 7–14**	Une fois par jour	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.	**En cas de retard du cycle dû à une neutropénie ou à une neutropénie fébrile (> 35,8 °C, GB < 1000/µl) jusqu'à ce que GB > 5000/µl max.	
	1–3/4 + 5	–1 h avant la chimio/j4 + 5 le matin	Aprépitant	*		Orale	*j1 : 125 mg, j2–5 : 80 mg	
	1–4/5 + 6	j1–4 : –30 min, j4–6 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale	*j1 : 12 mg, j2–6 : 8 mg	

Médication selon les besoins	Métoclopramide, granisétron, mannitol 20 % 40 ml/m² toutes les 6 heures en cas de diurèse insuffisante, furosémide, pantoprazole
Examens de routine	**Anthracycline :** voir **précautions** ci-dessus ; **commencer le cycle seulement si :** GB ≥ 3000/µl et/ou neutrophiles ≥ 1000/µl, plaquettes ≥ 10^5/µl, échocardiogramme ou ventriculographie radio-isotopique : FS > 28 % ou LVEF > 55 %, diminution de LVEF ne dépassant pas 10 % de la valeur de base, créatinine sérique normale, clairance de la créatinine ≥ 70ml/min × 1,73², bilirubine sérique ≤ 1,5 × limite supérieure de la normale, audiogramme (surdité < 30 dB à < 2 kHz) ; **autres tests** : U&E, équilibre hydro-électrolytique, transaminases, PAL, LDH, examens des urines ; **après chaque cycle** : jours 9–16 : NFS tous les 2 jours (intervalle peut être plus long)
Diminution de dose (cisplatine)	Neutropénie fébrile (< 500/µl) : diminuer la dose de 25 % (en cas de rechute, de 50 %), créatinine sérique > 1,5 mg/dl : diminuer la dose de 25 % (en cas de rechute, arrêter **cisplatine)**, neuropathie périphérique ≥ CTC Grade 3, arrêter **cisplatine**
Diminution de dose (doxorubicine)	**Bilirubine :** 1,25–2,09 mg/dl → diminuer la dose de 25 % ; 2,1–3,05 mg/dl → diminuer la dose de 50 % ; 3,06–5 mg/dl → diminuer la dose de 75 % ; > 5 mg/dl → arrêter **doxorubicine, si suspicion de dysfonctionnement cardiaque, arrêter doxorubicine** et voir tests mentionnés ci-dessus
Dose cum. max.	**Doxorubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. : 550 mg/m²
Prochain cycle (PC)	Se référer à * ci-dessus
Références	Protocole d'étude EURO-BOSS : « A European treatment protocol for bone sarcoma in patients older than 40 years »

EURO-BOSS : ifosfamide/cisplatine — Indication : ostéosarcome — 12.16.6

Chimiothérapie

*Adjuvante uniquement : semaines 3, 12, 21
Néoadjuvante + RC postop. : semaines 3, 13, 22
Néoadjuvante + RP postop. : semaines 3, 14, 26

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
*	1, 2	**Ifosfamide**	3000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
*	3, 4, 5	**Cisplatine**	33,3 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	Protéger de la lumière, ne pas mélanger avec mesna

Précautions

Après jour 5, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée
Incompatibilités : cisplatine<>mesna *(in vitro)*, cisplatine<>métoclopramide, cisplatine<>aluminium dans le set de perfusion

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29
Ifosfamide					
Cisplatine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	30' avant, 8 h après le début de la chimio.#	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	#Les jours 1 et 2, ne pas donner après 8 h
	1–2	30' avant, 4 h & 8 h après le début de la chimio.	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2	Après ifosfamide	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + mesna +chlorure de potassium 7,45 % + magnésium 10 % + calcium 10 %		1500 ml + 1500 ml	i.v.	23 h	
	1, 2	0 h, 4 h, 8 h, après ifosfamide		600 mg/m²	En perfusion	i.v.		
	1, 2			30 ml	Dans chaque 1000 ml de perfusion			Vérifier le potassium sérique régulièrement
	1, 2			3,15 mmol				
	1, 2			2,3 mmol				
	3–5	8, 16, 24 h après le début du cisplatine	Mannitol 10 %		50, 50, 150 ml	i.v.	15 min	
	3–6	Avec cisplatine & après l'arrêt d'ifos.	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + chlorure de potassium 7,45 % + magnésium 10 % + calcium 10 %		1500 ml + 1500 ml	i.v.	24 h	
	3–6			30 ml	Dans chaque 1000 ml de perfusion			Vérifier le potassium sérique régulièrement
	3–6			3,15 mmol				
	3–6			2,3 mmol				
	À partir de jour 1	Une fois par jour	Magnésium	180 mg/m²		Orale		Recommandé pendant 3 mois après la chimio.
	Jours 8–15**	Une fois par jour	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		**En cas de retard du cycle dû à une neutropénie ou neutropénie fébrile (> 35,8 °C, GB < 1000/µl) jusqu'à ce que GB > 5000/µl max.
	3–5/6 + 7	–1 h avant la chimio/j6 + 7 le matin	Aprépitant	*		Orale		*j3 : 125 mg, j4–7 : 80 mg
	3–5/6–8	j3–5 : –15 min, j6–8 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j3 : 12 mg, j4–8 : 8 mg

Médication selon les besoins	Métoclopramide, granisétron, mannitol 20 % 40 ml/m² toutes les 6 heures en cas de diurèse insuffisante, furosémide, pantoprazole
Examens de routine	**Commencer le cycle seulement si** : GB ≥ 3000/µl et/ou neutrophiles ≥ 1000/µl, plaquettes ≥ 10^5/µl, échocardiogramme ou ventriculographie radio-isotopique : FS > 28 % ou LVEF > 55 %, diminution de LVEF ne dépassant pas 10 % de la valeur de base, créatinine sérique normale, clairance de la créatinine ≥ 70 ml/min × 1,73², audiogramme (surdité < 30 dB à < 2 kHz) ; **autres tests** : U&E, équilibre hydro-électrolytique, bilirubine sérique, transaminases, PAL, LDH, examens des urines ; **après chaque cycle** : jours 9–16 : NFS tous les 2 jours (intervalle peut être plus long)
Diminution de dose (ifosfamide)	Neutropénie fébrile (< 500/µl) : diminuer la dose de 25 % (en cas de rechute, de 50 %) ; ASAT (SGOT) > 300 IU/l ou bilirubine > 3 mg/dl : diminuer la dose de 75 % ; en cas d'hématurie : doubler la dose de **mesna** et augmenter l'hydratation
Diminution de dose (cisplatine)	Créatinine sérique > 1,5 mg/dl : diminuer la dose de 25 % (en cas de rechute, arrêter **cisplatine**), neuropathie périphérique ≥ CTC Grade 3, arrêter **cisplatine**
Dose cum. max.	Non spécifiée
Prochain cycle (PC)	Se référer à * ci-dessus
Références	Protocole d'étude EURO-BOSS : « A European treatment protocol for bone sarcoma in patients older than 40 years »

Euro-B.O.S.S : bloc ifosfamide/doxorubicine — Indication : ostéosarcome — 12.16.7

Chimiothérapie

*Adjuvante uniquement : semaines 6, 15, 24
Néoadjuvante + RC postop. : semaines 6, 16, 25
Néoadjuvante + RP postop. : semaines 6, 18, 30

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
*	1, 2	**Ifosfamide**	3000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
*	3	**Doxorubicine**	60 mg/m²	Dans 100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	24 h	Si administration périphérique, ne pas dépasser 1 mg/40 ml

Précautions

Incompatibilité : doxorubicine<>aluminium dans le set de perfusion, doxorubicine<>héparine, doxorubicine<>diazépam, doxorubicine<>furosémide, doxorubicine<>succinate sodique d'hydrocortisone
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque (échocardiogramme)

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29
Ifosfamide					
Doxorubicine					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–3	30' avant, 8 h après le début de la chimio.#	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	#Les jours 1 et 2, ne pas donner 8 h après
	1–3	30' avant, 4 h & 8 h après le début de la chimio.	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2	Après ifosfamide	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + mesna + chlorure de potassium 7,45 % + magnésium 10 % + calcium 10 %		1500 ml + 1500 ml	i.v.	23 h	
	1, 2	0 h, 4 h, 8 h après ifosfamide		600 mg/m²	Par perfusion	i.v.		
	1, 2			30 ml	Dans chaque 1000 ml de perfusion			Vérifier le potassium sérique régulièrement
	1, 2			3,15 mmol				
	1, 2			2,3 mmol				
	3	Avec doxorubicine	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement		1000 ml + 1000 ml	i.v.	24 h	
	3		+ chlorure de potassium 7,45 %	30 ml	Dans chaque 1000 ml de perfusion			Vérifier le potassium sérique régulièrement
	3		+ magnésium 10 %	3,15 mmol				
	3		+ calcium 10 %	2,3 mmol				
	À partir de jour 1	Une fois par jour	Magnésium	180 mg/m²		Orale		Recommandé pendant 3 mois après la chimio.
	Jours 6–13**	Une fois par jour	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.	**En cas de retard du cycle dû à une neutropénie ou à une neutropénie fébrile (> 35,8 °C, GB < 1000/µl) jusqu'à ce que GB > 5000/µl max.	

Médication selon les besoins	Métoclopramide, granisétron, furosémide, pantoprazole
Examens de routine	**Anthracycline :** voir **précautions** ci-dessus ; **commencer le cycle seulement si** : GB ≥ 3000/µl et/ou neutrophiles ≥ 1000/µl, plaquettes ≥ 10^5/µl, échocardiogramme ou ventriculographie radio-isotopique : FS > 28 % ou LVEF > 55 %, diminution de LVEF ne dépassant pas 10 % de la valeur de base, pas de troubles du débit urinaire, créatinine sérique normale, clairance de la créatinine ≥ 70 ml/min × 1,73², bilirubine sérique ≤ 1,5 × limite supérieure de la normale ; **autres tests :** U&E, équilibre hydro-électrolytique, transaminases, PAL, LDH, examens des urines ; **après chaque cycle :** jours 9–16 : NFS tous les 2 jours (intervalle peut être plus long)
Diminution de dose (ifosfamide)	Neutropénie fébrile (< 500/µl) : diminuer la dose de 25 % (en cas de rechute, de 50 %) ; ASAT (SGOT) > 300 IU/l ou bilirubine > 3 mg/dl : diminuer la dose de 75 % ; en cas d'hématurie : doubler la dose de **mesna** et augmenter l'hydratation
Diminution de dose (doxorubicine)	**Bilirubine :** 1,25–2,09 mg/dl → diminuer la dose de 25 % ; 2,1–3,05 mg/dl → diminuer la dose de 50 % ; 3,06–5 mg/dl → diminuer la dose de 75 % ; > 5 mg/dl → arrêter **doxorubicine, si suspicion de dysfonctionnement cardiaque, arrêter doxorubicine** et voir tests mentionnés ci-dessus
Dose cum. max.	**Doxorubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. : 550 mg/m²
Prochain cycle (PC)	Se référer à * ci-dessus
Références	Protocole d'étude EURO-B.O.S.S : « A European treatment protocol for bone sarcoma in patients older than 40 years »

EURO-B.O.S.S : méthotrexate à haute dose — Indication : ostéosarcome — 12.16.8

Chimiothérapie *Néoadjuvante + RP postop. : semaines 13, 17, 21, 25, 29

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
*	1	**Méthotrexate**	8000 mg/m²	10 g dans 500 ml de gluc. 5 %	i.v.	4 h	Ajouter bicarbonate de sodium 1M (40 ml/500 ml)
*	2, 3, 4	**Folinate de calcium (leucovorine)**	**15 mg/m² 4 fois par jour		i.v./orale		Commencer 24 h après méthotrexate, donner toutes les 6 heures, 1re dose i.v., et par la suite par voie orale

Précautions

*** Indications du méthotrexate à haute dose chez les patients avec histologies opératoires suivantes :**
- **Stade I de Huvos et/ou**
- **Stades 5–6 de Salzer-Kuntschik et/ou**
- **< 50 % nécrose des cellules tumorales**

**** Administration de leucovorine : la dose mentionnée concerne les patients ayant un taux sérique de méthotrexate situé dans la fourchette normale (voir la fiche de leucovorine)**
Administrer toutes les 6 heures ; 1re dose i.v. ; commencer 24 heures après la perfusion de méthotrexate ; en cas de retard de l'élimination du méthotrexate : suivre la posologie de la fiche de leucovorine

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Méthotrexate				
Leucovorine				

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	4 h avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 % + bicarbonate de sodium 1M		1000 ml	i.v.	4 h	
				60 ml/m²	Par perfusion			Ou jusqu'à pH urinaire > 7,4
	1	30' avant la chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
	1	30' avant, 4 h & 8 h après le début de la chimio.	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2	En continu, commençant après métho.	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement + bicarbonate de sodium 1M + chlorure de potassium 7,45 %		1500 ml + 1500 ml	i.v.	24 h	
				60 ml	Dans chaque 1000 ml de la perfusion			
				30 ml				Vérifier le potassium sérique régulièrement
	1	6 h après le début de méthotrexate	Furosémide	20 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Si pH urinaire < 7,4 : donner une dose additionnelle de bicarbonate de sodium 1M 30ml/m² comme perfusion courte pendant 5–10 min, métoclopramide, granisétron, furosémide, pantoprazole
Examens de routine	**Commencer le cycle seulement si** : > 3 jours sans fièvre après une infection, au moins 2 jours après la dernière dose de filgrastime, GB > 2000/µl et/ou neutrophiles > 500/µl, plaquettes > 80 000/µl, pas de dysfonction du débit urinaire, créatinine sérique, BUN, examens des urines, créatinine sérique normale, clairance de la créatinine ≥ 70 ml/min × 1,73², pH urinaire > 7,4 avant le début du méthotrexate, bilirubine sérique normale ; **autres tests** : pH urinaire à chaque miction ; taux sérique de méthotrexate à 4, 28, 44, 52, 76 heures après le début du méthotrexate, d'autres mesures si nécessaire jusqu'à ce que méthotrexate sérique < 0,2 µmol/l, U&E, BH, poids
Diminution de dose	Aucune indication de diminution de dose fournie en cas d'antécédentes de toxicité ; en cas de retard de l'élimination du méthotrexate dû à une néphrotoxicité : ne plus donner de méth**otrexate** ; si poids corporel entre 75 et 84 % du poids initial : chaque second bloc de méthotrexate peut être supprimé
Dose cum. max.	Non spécifiée
Prochain cycle (PC)	Se référer à * ci-dessus
Références	Protocole d'étude EURO-B.O.S.S : « A European treatment protocol for bone sarcoma in patients older than 40 years », Salzer-Kuntschik, et al. J Cancer Clin Oncol 1983;106:21–4

Nimustine — Indication : tumeurs SNC — 12.17.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Nimustine**	100 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i..v.	30 min	En cas de cytopénie prolongée : voir « diminution de dose » ci-dessous

Précautions

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36
Nimustine					PC	

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	1 h	
	1	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	20 mg	100 ml	i.v.	15 min	
	1	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
		Prophylaxie de la mucite						

Médication selon les besoins	Métoclopramide, granisétron, dexaméthasone
Examens de routine	NFS, U&E, BH, fonction rénale
Diminution de dose	Leucocytes 1500–2000/µl ou plaquettes 40 000–60 000/µl : diminuer la dose à 75 % ; leucocytes 1000–1500/µl ou plaquettes 20 000–40 000/µl : diminuer la dose à 50 %
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	Jour 29 ; en cas de cytopénie prolongée, jour 43
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	Fiebig HH et al. Onkologie 1984;7:370–377

Témozolomide — Indication : gliome malin — 12.17.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	**Témozolomide**	150 mg/m²		Orale		Doit être pris à jeun

Précautions

Patients avec antécédents de chimiothérapie :
Dose initiale : 150 mg/m²
À partir du cycle 2 : 200 mg/m² si neutrophiles > 1500/µl et plaquettes > 100 000/µl

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j36
Témozolomide					PC	

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques

Médicaments selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v.
Examens de routine	NFS
Diminution de dose	Si leucocytes < 1000/µl ou plaquettes < 50 000/µl : diminuer la dose* *Dosage : 100 mg/m² ; 150 mg/m² et 200 mg/m². La dose la plus basse : 100 mg/m²
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	Jour 29
Évaluation de l'efficacité	Après 2 cycles
Références	Yung WKA et al. Br J Cancer 2000;83:588–93 ; Summary of Product Characteristics (SmPC) March 2003

PCE	Indication : tumeur primaire inconnu	12.18.1

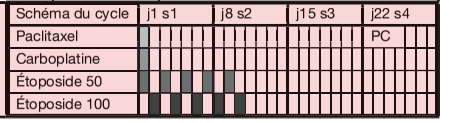
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Paclitaxel**	200 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Carboplatine**	#AUC 6 mg/ml × min	500 ml glucosé 5 %	i.v.	1 h	#Dose (mg) = AUC (mg/ml × min) × [VFG (ml/min) + 25]
	1, 3, 5, 7, 9	**Étoposide phosphate**	50 mg		Orale		
	2, 4, 6, 8, 10	**Étoposide phosphate**	100 mg		Orale		

Précautions

Posologie recommandée pour carboplatine AUC	AUC cible (mg/ml × min)
Monothérapie de carboplatine, patients non traités	5–7
Monothérapie de carboplatine, prétraitement myélosuppresseur	4–6
Traitement combiné avec carboplatine en posologie standard, patients non traités	4–6



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	15' avant la chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	6 h	
	1	15' avant la chimiothérapie	Dexaméthasone	20 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant la chimiothérapie	Clémastine	2 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant la chimiothérapie	Ranitidine	50 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Métoclopramide, dexaméthasone
Examens de routine	NFS, formule leucocytaire, U&E surtout Mg^{2+}, créatinine sérique, bilirubine, BH
Diminution de dose	**Paclitaxel** : de 25 % en cas de leucopénie ou de neutropénie fébrile, de 25 % en cas de thrombopénie Grade 4, de 25 % en cas de polyneuropathie score 3
Retard du traitement	Si leucocytes < 1500/µl ou plaquettes < 75 000/µl
Prochain cycle (PC)	1 cycle = 21 jours
Évaluation de l'efficacité	Après 1 cycle
Références	Hainsworth JD et al. J Clin Oncol 1997;15:2385–93

Bléomycine intrapéricardique — Indication : épanchement péricardique malin — 12.19.1

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Bléomycine**	30 mg absolue	20 ml de solution saline 0,9 %	i.p.	Bolus 5 min	

Précautions

« Péricardiocentèse-bléomycine »
– drainer complètement l'épanchement avant l'administration intrapéricardique de la chimiothérapie
– après l'administration, rincer le cathéter avec un peu de solution saline 0,9 % et ensuite poser un clamp pendant 2–4 heures
– attention : en cas d'administration intracavitaire, approx. 45 % de bléomycine passeront dans la circulation générale !
– à noter : tout traitement concomitant peut avoir des effets secondaires rénaux, gastro-intestinaux !
– pour les produits alternatifs : contacter le GCP (Tél. : + 49 761 270 3248)

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Bléomycine				

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	Avec administration de bléomycine	Indométacine	50 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Indométacine 50 mg ou paracétamol 500 mg par voie orale
Examens de routine	NFS, U&E, possibles tests de la fonction pulmonaire lorsque la dose cumulative intrapéricardiqueest > 300 mg absolue
Diminution de dose	Dose initiale 30 mg, diminuer la dose à 15 mg si le traitement est répété dans les 48 h
Prochain cycle (PC)	Si accumulation liquidienne > 25 ml/12 h, traiter avec la dose initiale à intervalles de 48 heures jusqu'à disparition
Évaluation de l'efficacité	Tous les jours, par échocardiographie transthoracique et mesure du volume liquidien drainé
Références	Liu G et al. J Clin Oncol 1996, 14:3141–47 ; v. der Gaast et al. Eur J Cancer Clin Oncol 1989;10(10):1505–6

Triple chimiothérapie intrathécale

Indication : Traitement/prophylaxie des hémopathies malignes avec atteinte du SNC

12.19.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Cytarabine**	40 mg	Dans 2 ml d'eau	i.t.	Bolus	
	1	**Dexaméthasone**	4,0 mg	Non dilué	i.t.	Bolus	
	1	**Méthotrexate**	15,0 mg	Dans 3 ml d'eau	i.t.	Bolus	

Précautions

Incompatibilité : cytarabine <> méthotrexate ; arrêter séparément, suivre l'ordre d'administration
La concentration de méthotrexate ne doit pas dépasser 5 mg/ml – irritation arachnoïdienne
Une dose cumulée de méthotrexate de plus de 160 mg augmente le risque de leuco-encéphalopathie
Parfois, un taux sérique de méthotrexate potentiellement myélosuppresseur peut être atteint 24–48 h postinjection
Sauvetage par leucovorine : n'est pas recommandé en routine ; uniquement en cas de réserve médullaire fortement limitée
Une paralysie passagère peut survenir avec le méthotrexate ainsi que la cytarabine
En cas d'atteinte lymphomateuse cérébrale après 1er cycle CHOP-14, radiothérapie du crâne en entier (36 Gy) avec boost (jusqu'à 50,4 Gy)

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cytarabine				
Dexaméth.				
Méthotrexate				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronol ogie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques

Médication selon les besoins	Sauvetage par leucovorine uniquement chez les patients à haut risque (voir **précautions)** à faible dose (5 mg/m² toutes les 6 heures) pendant 72 heures, mais seulement à partir de 24 h postinjection, car les métabolites de la leucovorine peuvent pénétrer dans le LCR
Examens de routine	NFS, état neurologique avec signes méningés, méthotrexate sérique seulement dans les cas exceptionnels (voir **précautions)**
Diminution de dose	**Cytarabine** à 20 mg et **méthotrexate** à 5–10 mg mais seulement en cas de symptômes méningés primaires marqués ; au cas contraire, augmenter les intervalles du traitement
Prochain cycle (PC)	Voir protocole thérapeutique correspondant à la maladie et/ou traitement prophylactique versus thérapeutique
Évaluation de l'efficacité	D'après les symptômes ; ponction lombaire diagnostique selon le protocole thérapeutique correspondant
Références	Therapy protocol for adult ALL 06/99 ; SmPC MTX, AraC ; Crom and Evans 1993 Ch.29 in : Principles of therapeutic monitoring

« Méthotrexate en monothérapie » intrathécale — Indication : méningite carcinomateuse — 12.19.3

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Méthotrexate**	15,0 mg	En 3 ml d'eau	i.t.	Bolus	

Précautions

La concentration de méthotrexate ne doit pas dépasser 5 mg/ml – irritation arachnoïdienne
Une dose cumulée de méthotrexate de plus de 160 mg augmente le risque de leuco-encéphalopathie
Parfois, un taux sérique de méthotrexate potentiellement myélosuppresseur peut être atteint 24–48 h postinjection
Sauvetage par leucovorine : n'est pas recommandé en routine ; uniquement en cas de réserve médullaire fortement limitée
Insuffisance rénale ou antécédents connus de toxicité systémique après administration intrathécale (i.t.)
Une paralysie passagère peut se produire

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4	j29 s5	j
Méthotrexate						

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques

Médication selon les besoins	**Sauvetage par leucovorine** uniquement chez les patients à haut risque, à faible dose (5 mg/m^2 toutes les 6 heures) pendant 72 h, mais seulement à partir de 24 h postinjection, car les métabolites de la leucovorine peuvent pénétrer dans le LCR
	Avec irritation d'arachnoïde marquée (primaire ou secondaire à l'administration de substances) : dexaméthasone 4 mg
Examens de routine	NFS, état neurologique avec signes de méningisme, niveau de méthotrexate sérique uniquement dans les cas exceptionnels (voir **précautions**)
Diminution de dose	**Méthotrexate** à 5–10 mg, mais uniquement en cas de symptômes méningés primaires marqués ; au cas contraire, augmenter les intervalles du traitement
Renouvellement du traitement	Initialement 2–3 fois par semaine jusqu'à obtention d'une réponse clinique/cytologique, puis chaque semaine jusqu'à négativité de la cytologie du LCR, ensuite 3 fois toutes les 2–3 semaines, et continuer sur une base mensuelle plus tard
Évaluation de l'efficacité	D'après les symptômes ; imagerie du SNC (IRM) et examen du LCR
Références	Grassmann and Krabak, Cancer Treat Rev 1999;25:103–19 ; Fachinfo. MTX ; Crom and Evans 1993; Ch.29 in: Principles of therapeutic monitoring

Cytarabine liposomale — Indication : méningite lymphomateuse — 12.19.4

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
Thérapie d'induction							
1–4	1, 15	**Cytarabine liposomale**	50 mg		i.t.	1–5 min	
Thérapie de consolidation							
5–16	29, 43, 57, 85	**Cytarabine liposomale**	50 mg		i.t.	1–5 min	
Thérapie de maintenance							
17–30	113, 141, 169, 190	**Cytarabine liposomale**	50 mg		i.t.	1–5 min	

Précautions

Traitement d'induction

Schéma du cycle Phase 1	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cytarabine liposomale				

Traitement de consolidation

Schéma du cycle Phase 1	j29 s5	j36 s6	j43 s7	j50 s8	j57 s9	j64 s10	j78 s12	j85 s13	j92 s14	j99 s15	j106 s16
Cytarabine liposomale											

Traitement de maintenance

Schéma du cycle Phase 2	j113 s17	j120 s18	j127 s19	j134 s20	j141 s21	j148 s22	j155 s23	j162 s24	j169 s25	j176 s26	j183 s27	j190 s28	j197 s29	j204 s30
Cytarabine liposomale														

À noter que le patient doit rester allongé pendant une heure après la traitement !

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–5	À débuter avec chaque dose de cytarabine liposomale	Dexaméthasone	4 mg toutes les 12 heures		Orale/i.v.		

Diminution de dose	Réduire la dose à 25 mg en cas de symptômes de neurotoxicité
Prochain cycle (PC)	Voir schéma du cycle et le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
Évaluation de l'efficacité	Après traitement d'induction et après traitement de consolidation
Références	Glantz M et al. Summary of Product Characteristics (SmPC). J Clin Oncol 1999;17:3110–16

VCP-E **Indication : Mobilisation CSP (LMNH, cancer du poumon, cancer du sein, etc.)** **13.1.1**

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Épirubicine**	50 mg/m²	Non dilué	i.v.	Bolus de 15 min	
	1	**Étoposide phosphate**	500 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Dose exprimée en étoposide-base
	1	**Cisplatine**	50 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Cyclophosphamide**	1350 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Après jour 1, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Épirubicine				
Étop. phos.				
Cisplatine				
Cyclophos.				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	Préhydratation	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	12 h	
	0, 1	Avant et avec chimiothérapie	Magnésium	6,3 mmol/j	En solution saline 0,9 %	i.v.		Dans la perfusion saline
	0–2	Avant et pendant la chimiothérapie	Bicarbonate de sodium	2 g chaque 6 heures		Orale		
	1	En continu	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	24 h	
	1	15′ avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	30′ avant et après cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	15 min	
	1	15′ avant, 4 h et 8 h après cycloph.	Mesna	270 mg/m²		i.v.	15 min	
	À partir de j7	Le matin	Filgrastime	5 µg/kg* (voir ci-dessous)		s.c.		Jusqu'à la fin de la leucaphérèse
	1, 2, 3	–1 h avant chimio/j2 + 3 le matin	Aprépitant	*		Orale		* j1 : 125 mg, j2 + 3 : 80 mg
	1–4	j1 : –15 min, j2–4 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg, j2–4 : 8 mg

Médication selon les besoins	Métoclopramide, dexaméthasone, granisétron, héparine 15 000 unités à j1 et j2, bicarbonate de sodium oral ou i.v.
Examens de routine	**Anthracycline :** voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E en particulier Ca^{2+} et Mg^{2+}, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Créatinine sérique > 3 mg/dl : **cisplatine** 75 % ; clairance de la créatinine < 80 ml/min : arrêter **cisplatine** ; voir tableau de modification de dose
Dose de filgrastime	*Avant leucaphérèse prévue, 5 µg/kg poids corporel (> 70 kg : 480 µg, < 70 kg : 300 µg) ; si aucune leucaphérèse prévue, administrer une dose standard de 300 µg absolue
Dose cum. max.	**Épirubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cumulative maximale de 1000 mg/m²
Évaluation de l'efficacité	Non applicable
Références	Adapté de : Waller CF et al. BMT 1999;24(1):19–24 ; Pujol PJ et al. J CO 1997;15(5):2082–9 ; Bamberga M et al. Tumori 1992;78(5):333–7

VIP-E **Indication : Mobilisation CSP (LMNH, cancer du poumon, cancer du sein, etc.)** **13.1.2**

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Épirubicine**	50 mg/m²	Non diluée	i.v.	Bolus 15 min	
	1	**Étoposide phosphate**	500 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Dose exprimée en étoposide-base
	1	**Cisplatine**	50 mg/m²	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	
	1	**Ifosfamide**	4000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	18 h	

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Après jour 1, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée
Granisétron : augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Épirubicine				PC
Étop. phos.				
Cisplatine				
Ifosfamide				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	Préhydratation	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	12 h	
	0, 1	Avant & pendant la chimiothérapie	Magnésium	6,3 mmol/j	Dans solution saline 0,9 %	i.v.		En perfusion saline
	0–3	Avant la chimiothérapie	Bicarbonate de sodium	2 g toutes les 6 heures		Orale		
	1	En continu	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	24 h	
	1	30' avant cisplatine	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	30' avant et après cisplatine	Mannitol 10 %		250 ml	i.v.	15 min	
	1, 2	15' avant, 0 h, 18 h après ifosfamide	Mesna	800/4000/2000 mg/m²		i.v.	18 h	
	1, 2, 3	–1 h avant chimio/j2 + 3 le matin	Aprépitant	*		Orale		*j1 : 125 mg, j2 + j3 : 80 mg
	1–4	j1 –15 min, j2–4 le matin	Dexaméthasone	*		i.v./orale		*j1 : 12 mg, j2–4 : 8 mg
	7–11	Le matin	Filgrastime	300 µg absolue		s.c.		

Médication selon les besoins	Métoclopramide, dexaméthasone, granisétron, héparine 15 000 unités les jours 1 et 2, bicarbonate de sodium par voie orale ou i.v., famotidine, sucralfate
Examens de routine	**Anthracycline :** voir **Précautions** ci-dessus ; NFS, U&E surtout Ca^{2+} et Mg^{2+}, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Une clairance de la créatinine < 60 ml/min est une contre-indication absolue ; voir le tableau de modification de dose
Posologie du Filgrastime	Avant leucaphérèse planifiée, 5 µg/kg poids corporel (> 70 kg : 480 µg, < 70 kg : 300 µg)
Dose cum. max.	**Épirubicine :** risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. : 1000 mg/m²
Prochain cycle (PC)	Jour 22
Références	Neidhart JA et al. J Clin Oncol 1990;8:1728–38

Cyclo-Mob-1d — Indication : Mobilisation CSP (médulloblastome, PNET, myélome multiple) — 13.1.3

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Cyclophosphamide**	4000 mg/m²	1000 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Après jour 1, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cyclophos.				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	Préhydratation	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	24 h	
	0	Avant la chimiothérapie	Bicarbonate de sodium	2 g toutes les 6 heures		Orale		
	0, 1	En continu	Magnésium	3,15 mmol	1000 ml de solution saline 0,9 %	i.v.		En perfusion saline
	1	En continu	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	24 h	
	1–2	En continu	Bicarbonate de sodium	200 ml		i.v.	24 h	
	1	15' avant la chimiothérapie	Furosémide	20 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1	15' avant, 4 h & 8 h après la chimio.	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1–2	0 h, 4 h, 8 h après la chimio.	Mesna	800 mg/m²		i.v.	15 min	
	À partir du jour +7	Le matin	Filgrastim	5 µg/kg		s.c.	Jusqu'à la fin de la leucaphérèse ; < 70 kg : 300 µg ; > 70 kg : 480 µg	

Médication selon les besoins	Métoclopramide, dexaméthasone, granisétron, furosémide, héparine 15 000 unités les jours 1 et 2, bicarbonate de sodium par voie orale ou i.v.
Examens de routine	NFS, U&E surtout Ca^{2+} et Mg^{2+}, BH, créatinine sérique, diurèse, vérification entre-temps après 4 heures : dose additionnelle de furosémide si nécessaire
Diminution de dose	Diminuer **cyclophosphamide** en cas de défaillance des fonctions hépatique et rénale, voir tableau de modification de dose
Posologie du filgrastime	Avant leucaphérèse planifiée, 5 µg/kg poids corporel (> 70 kg : 480 µg, < 70 kg : 300 µg) ; si pas de leucaphérèse planifiée, donner une dose standard de 300 µg absolue
Références	Sheridan WP et al. Lancet 1992:339:640–644

Cyclo-Mob-2d

Indication : Mobilisation CSP (LMNH, maladies auto-immunes, etc.)

13.1.4

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 2	**Cyclophosphamide**	2000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Après jour 2, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Cyclophos.				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	Préhydratation	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	24 h	
	0	Avant la chimiothérapie	Bicarbonate de sodium	2 g toutes les 6 heures		Orale		
	0–2	En continu	Magnésium	3,15 mmol	1000 ml de solution saline 0,9 %	i.v.		En perfusion saline
	1, 2	En continu	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	24 h	
	1–3	En continu	Bicarbonate de sodium	200 ml		i.v.	24 h	
	1, 2	15' avant la chimiothérapie	Furosémide	20 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2	15' avant, 4 h & 8 h après la chimio.	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1, 2	0 h, 4 h, 8 h après la chimio.	Mesna	400 mg/m²		i.v.	24 h	
	À partir du jour +7	Le matin	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.	Jusqu'à la fin dela leucaphérèse ; < 70 kg : 300 µg ; > 70 kg : 480 µg	

Médication selon les besoins	Métoclopramide, dexaméthasone, granisétron, furosémide, héparine 15 000 unités les jours 1 et 2, bicarbonate de sodium par voie orale ou i.v.
Examens de routine	NFS, U&E surtout Ca^{2+} et Mg^{2+}, BH, créatinine sérique, diurèse, vérification entre-temps après 4 heures : dose additionnelle de furosémide si nécessaire
Diminution de dose	Diminuer **cyclophosphamide** en cas de défaillance des fonctions hépatique et rénale, voir tableau de modification de dose
Posologie du filgrastime	Avant leucaphérèse planifiée, 5 µg/kg poids corporel (> 70 kg : 480 µg, < 70 kg : 300 µg) ; si pas de leucaphérèse planifiée, donner une dose standard de 300 µg absolue
Références	Rowlings PA et al. Austral N Zeal J Med 1992;22(6):660–664 ; Juttner CA. Bone Marrow Transpl, 1990:5:22–24

Dexa-BEAM — Indication : mobilisation CSP (lymphome) — 13.1.5

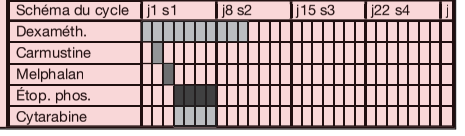
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–10	**Dexaméthasone**	8 mg toutes les 8 heures	Non diluée	i.v.	15 min	Perfusion courte
	2	**Carmustine (BCNU)**	60 mg/m²	500 ml glucosé 5 %	i.v.	30 min	Protéger de la lumière
	3	**Melphalan**	20 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	5 min	Uniquement via cathéter veineux central
	4–7	**Étoposide phosphate**	75 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	Dose exprimée en étoposide-base
	4–7	**Cytarabine**	100mg/m² deux fois par jour	250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	Deux fois par jour : 8 h 00 et 20 h 00

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	À partir du jour 1	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	À partir du jour 1	En continu	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	Diminuer la dose si plaquettes < 30 000/µl
	2–7	15' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	Régulièrement	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
	À partir du jour 11	Le matin	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.	Jusqu'à la fin de la leucaphérèse ; < 70 kg : 300 µg ; > 70 kg : 480 µg	

Médication selon les besoins	Métoclopramide par voie orale ou i.v., granisétron i.v., allopurinol 300 mg, sucralfate
Examens de routine	NFS, U&E, glycémie, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse, fonction pulmonaire, neurotoxicité
Augmentation de dose	**Étoposide phosphate** 75 mg/m² peut être administré 2 fois par jour les jours 4–7 si nécessaire
Diminution de dose	En cas d'insuffisance médullaire, diminuer **BCNU** et **étoposide ;** en cas d'insuffisance rénale, diminuer **BCNU** et **melphalan ;** en cas de symptômes cérébelleux, exanthème
	bilirubine > 3,0 mg/dl, ASAT (SGOT) élevé ou PAL : arrêter **cytarabine**, en cas de cytopénie, cesser le traitement (pas de diminution de dose) ; voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**BCNU** > 1000 mg/m² : risque de toxicité pulmonaire
Références	Dreper P et al. Br J Cancer 1993;68:950–57

IEV < 60 ans — Indication : mobilisation CSP (myélome multiple) — 13.1.6

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Épirubicine**	100 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Via cathéter veineux central
	1–3	**Étoposide phosphate**	150 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 % (200 mg dans 250 ml)	i.v.	1 h	Dose exprimée en étoposide-base
	1–3	**Ifosfamide**	2500 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	18 h	

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Incompatibilités : épirubicine<>solutions alcalines, épirubicine<>mesna, épirubicine<>ifosfamide, étoposide phos.<>solutions alcalines
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque
En cas d'insuffisance rénale ou de toxicité par ifosfamide précédente : EVC 980000_12 (remplacer ifosfamide par cyclophosphamide 500 mg/m² les jours 1–3)

Schéma du cycle	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j22 s4
Épirubicine				PC (en dehors de l'étude)
Étop. phos				
Ifosfamide				

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	0	Préhydratation	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	12 h	
	0, 1, 2, 3	Avant et pendant la chimiothérapie	Magnésium	6,3 mmol/j	Dans solution saline 0,9 %	i.v.		
	0–5	Avant la chimiothérapie	Bicarbonate de sodium	2 g toutes les 6 heures		Orale		
	1–3	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	1–3	30' avant la chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1–3	30' avant, 4 h & 8 h après la chimio.	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1–4	15' avant, 0 h, après ifosfamide	Mesna	500/2500/1250 mg/m²		i.v.	15 min/18 h/6 h	
	À partir du jour 5	Le soir	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		Jusqu'à la fin de l'aphérèse

Médication selon les besoins	Métoclopramide, dexaméthasone, granisétron, bicarbonate de sodium par voie orale ou i.v., allopurinol
Examens de routine	**Anthracycline** : voir **Précautions** ci-dessus ; NFS, U&E surtout Ca^{2+} et Mg^{2+}, BH, créatinine sérique, pH urinaire, clairance de la créatinine, diurèse, neurotoxicité
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Épirubicine** : risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. : 1000 mg/m²
Posologie du filgrastime	Avant leucaphérèse planifiée, 5 µg/kg poids corporel (> 70 kg : 480 µg, < 70 kg : 300 µg) jusqu'à la fin de l'aphérèse
Prochain cycle (PC)	IEV pendant 1 ou 2 cycles, en commençant le jour 22 du cycle 1, si indication clinique
Évaluation de l'efficacité	Avant le prochain traitement
Références	Analogue à : Holowiecki J et al. Transplant Proc. 2000;32(6):1412–5

EVC < 60 ans (à la place de IEV)

Indications : Myélome multiple avec insuffisance rénale (aussi traitement de mobilisation)

13.1.7

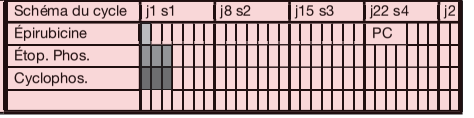
Chemotherapy

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1	**Épirubicine**	100 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Via cathéter veineux central
	1–3	**Étoposide phosphate**	150 mg/m²	100 ml de solution saline 0,9 % (De 200 mg en 250 ml)	i.v.	1 h	Dose exprimée en termes d'étoposide-base
	1–3	**Cyclophosphamide**	500 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Incompatibilités : épirubicine <> solutions alcalines, épirubicine <> mesna, étoposide phosphate <> solutions alcalines
Anthracycline : risque de cardiotoxicité – surveiller la fonction cardiaque



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusionn	Remarques
	0	Préhydration	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	12 h	
	0, 1, 2, 3	Avant & après chimiothérapie	Magnésium	6,3 mmol/jour	Solution saline 0,9 %	i.v.		
	0–5	Avant chimiothérapie	Bicarbonate de sodium	2 g toutes les 6 heures		Orale		
	1–3	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	1–3	30' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	Augmenter la dose à 3 mg en cas de vomissements
	1–3	30' avant, 4 h & 8 h après chimio.	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	1–3	0 h, 4 h & 8 h après cyclophos.	Mesna	400 mg		i.v.	Bolus	
	À partir de j5	Le soir	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		Jusqu'à la fin de l'aphérèse

Médications selon besoins	Métoclopramide, dexaméthasone, granisétron, bicarbonate de sodium oral ou i.v., allopurinol
Examens de routine	**Anthracycline** : voir **précautions** ci-dessus ; NFS, U&E en particulier Ca^{2+} et Mg^{2+}, pH urinaire, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse, neurotoxicité
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Dose cum. max.	**Épirubicine** : risque de cardiotoxicité ; dose cum. max. est de 1000 mg/m²
Posologie de filgrastime	Avant leucaphérèse plannifiée, 5 µg/kg poids corporel (> 70 kg : 480 µg, < 70 kg : 300 µg) jusqu'à la fin de l'aphérèse
Prochain cycle (PC)	Cycle 2 après 21 jours si indication clinique
Évaluation de l'efficacité	Avant le prochain traitement
Références	Analogue à Holowiecki J et al. Transplant Proc., 2000; 32(6): 1412–5

BEAM (≤ 65 ans) — Indication : protocole de dose élevée (lymphome) — 14.1

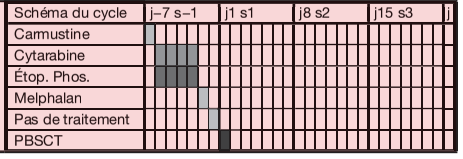
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	–7	**Carmustine (BCNU)**	300 mg/m²	500 ml glucosé5 %	i.v.	1 h	Protéger de la lumière
	–6 à –3	**Cytarabine** 200 mg/m² deux fois par jour		250 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Deux fois par jour : 8 h 00 et 18 h 00
	–6 à –3	**Étoposide phosphate** 100 mg/m² deux fois par jour		100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	Deux fois par jour : 9 h 00 et 19 h 00
	–2	**Melphalan**	140 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	Uniquement via cathéter veineux central
	–1	**Intervalle sans traitement** d'au moins 30 heures					
	0	**Greffe de cellules souches périphériques (PBSCT)**					

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Pour les patients en surpoids, la posologie de toute la chimiothérapie s'applique au poids idéal (P.I.), en utilisant la surface corporelle pour la mesure du P.I. :
Hommes : P.I. = 50 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Femmes : P.I. = 45,5 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Si le P.I. est inférieur au poids réel par plus de 15 kg, utiliser le poids idéal adapté (P.I.A.) : P.I. + 0,4 × (poids réel – P.I.)



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	–7 à –2	15' avant chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
	–7	15' avant camustine	Dexaméthasone	20 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	–6 à –2	Avant chaque admin. de Cyt., Eto. & Melph.	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	Bolus	
	À partir de j–7	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
De l'admission jusqu'à j–2		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
De l'admission jusqu'à j–2		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
	–1	1–0–0	Lévofloxacine	500 mg		Orale		Jusqu'à possibilité d'antibiothérapie i.v. ou prise de greffe
	À partir de j–7	En continu	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	Réduire la dose si plaquettes < 30 000/µl
	À partir de j7	Le matin	Filgrastime	5 µg/kg		s.c.		Jusqu'à prise de greffe stable : GB > 1000/µl
Avec prise de greffe stable		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
Avec prise de greffe stable		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		

Médications selon besoins	Métoclopramide, dimenhydrinate, allopurinol 300 mg, lynestrénol 5 mg toutes les 12 heures, famotidine, sucralfate
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse, fonction cardiaque, fonction pulmonaire
Diminution de dose	Si bilirubine > 3,0 mg/dl ou VFG < 60ml/min, ne pas donner de traitement à haute dose ; voir tableau de modification de dose
Références	Chopra R et al. Blood, 1993;5:1137–45 ; Diehl V et al. Lancet, 2002;359(9323):2065–71

Melphalan 200 — Indication : myélome multiple — 14.2

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	–3, –2	**Melphalan** (seulement via cathéter central)	100 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	**Incompatible avec glucosé**
	–1	**Sans interval de traitement** **d'au moins 30 heures !**					
	0	**Greffe de cellules souches périphériques (PBSCT)**	**CD34⁺ > 2 × 10⁶/kg**				

Précautions

Patients > 60 ans : melphalan 100 mg/m² pendant 2 jours comme indiqué ci-dessus
Patients > 70 ans ou avec insuffisance rénale ou index de Karnofsky < 70 % : traitement selon le protocole Melphalan 140
Pour les patients en surpoids, la posologie de toute la chimiothérapie s'applique au poids idéal (P.I.), en utilisant la surface corporelle pour la mesure du P.I. :
Hommes : P.I. = 50 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Femmes : P.I. = 45,5 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Si le P.I. est inférieur au poids réel par plus de 15 kg, utiliser le poids idéal adapté (P.I.A.) : P.I. + 0,4 × (poids réel – P.I.)

Schéma du cycle	j–7 s–1	j1 s1	j8 s2	j15 s3	j
Melphalan					
Pas de traitement					
PBSCT					

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	À partir de j–3	En continu	Solution saline 0,9 % + Gluc. 5 % alternativement + chlorure de potassium + bicarbonate de sodium	20 ml/1000 ml l00 mmol	1000 ml + 1000 ml dans la perfusion d'hydratation	i.v. i.v.	24 h 24 h	Commencer le soir de j –3 Vérifier potassium sérique gaz du sang veineux, mesure de pH
	À partir de j–3	En continu	Héparine	15 000 unités		i.v.	22 h	Réduire la dose si plaquettes < 30 000/µl
	À partir de j–3, j–2	1–0–1	Allopurinol	300 mg		Orale		
	À j–3, j–2	30' avant chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
	À j–3, j–2	60' avant chimiothérapie	Aprépitant	125 mg		Orale		
	À j–3, j–2	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	20 mg		i.v.	Bolus 15 min	
De l'admission jusqu'à j–2		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	–1	1–0–0	Lévofloxacine	500 mg		Orale		Jusqu'à possibilité d'antibiothérapie i.v. ou prise de greffe
De l'admission jusqu'à j–2		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
	À partir de j+7	Le matin	Filgrastime	300 µg absolue		s.c.		Jusqu'à prise de greffe stable : GB > 1000/µl pendant 2 jours
	Régulièrement	1–1–1–1	Aciclovir	400 mg		Orale		Tous les jours jusqu'au début de la prise de greffe
Avec prise de greffe stable		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
Avec prise de greffe stable		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		

Médications selon besoins	Métoclopramide, dexaméthasone 4 mg toutes les 8 heures, dimenhydrinate, pantoprazole 40 mg, sucralfate, lynestrénol 5 mg toutes les 12 heures
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse, fonction cardiaque, fonction pulmonaire
Diminution de dose	Voir tableau de modification de dose
Évaluation de l'efficacité	**Vérification de la rémission 4–8 semaines après 1er traitement à dose élevée**
Références	Adapté de Goldschmidt et al. Ann Oncol, 1997;8(3):243–6 ; Harousseau JL, Leukemia, 2002;16(9):1838–43 ; Child JA et al. N Engl J Med, 2003;348(19):1875–83 ;
	Haas P et al. AOH 2005

Melphalan 140 — Indication : myélome multiple — Patients > 70 ans ou avec insuffisance rénale ou index de Karnofsky < 70 % — 14.3

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	–2	**Melphalan** (seulement par cathéter central)	140 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	**Incompatible avec glucosé**
	–1	**Intervalle sans traitement d'au moins 30 heures**					
	0	**Greffe de cellules souches périphériques (PBSCT)**					

Schéma du cycle	j–7 s–1	j1 s1	j8 s2	semaines
				4–16
Melphalan				<—PC—>
Pas de traitement				
PBSCT				

Précautions

Aprépitant est un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4 (voir résumé des caractéristiques du produit – RCP)
- **Précautions additionnelles avec étoposide, vinorelbine, docétaxel, paclitaxel, irinotécan et kétoconazole**
- **Ne pas administrer simultanément avec pimozide, terfénadine, astémizole ou cisapride**
- **Éviter l'utilisation simultanée avec rifampicine, phénytoïne, carbamazépine ou autres inducteurs du CYP3A4**
- **Réduire la dose normale de dexaméthasone orale à 50 %**
- **L'efficacité des contraceptifs oraux peut être moindre jusqu'à deux mois après la dernière dose d'aprépitant**

Pour les patients en surpoids, la posologie de toute la chimiothérapie s'applique au poids idéal (P.I.), en utilisant la surface corporelle pour la mesure du P.I. :
Hommes : P.I. = 50 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Femmes : P.I. = 45,5 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Si le P.I. est inférieur au poids réel par plus de 15 kg, utiliser le poids idéal adapté (P.I.A.) : P.I. + 0,4 × (poids réel – P.I.)

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	À partir de j–2	En continu	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	22 h	
	À partir de j–2	En continu	Héparine	15 000 unités		i.v.	22 h	Réduire la dose si plaquettes < 30 000/µl
De l'admission jusqu'à j–2		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	–1	1–0–0	Lévofoxacine	500 mg		Orale		Jusqu'à possibilité d'antibiothérapie i.v. ou prise de greffe
De l'admission jusqu'au jour–2		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
	À partir de j–2	1–1–1–1	Amphotéricine B (en suspension)	100 mg		Orale		
	Jour–2	1 h avant chimiothérapie	Aprépitant	125 mg		Orale		
	Jour–2	30' avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	Jour–2	30' avant chimiothérapie	Dexaméthasone	12 mg		Orale		
	Les jours –1,0	Le matin	Aprépitant	80 mg		Orale		Voir **précautions** ci-dessus
	Jours–1 à +1	Le matin	Dexaméthasone	8 mg		Orale		
	À partir de j+7	Le matin	Filgrastime	300 µg absolue		s.c.		Jusqu'à prise de greffe stable : GB > 1000/µl pendant 2 jours
Avec prise de greffe stable		1–0–1	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
Avec prise de greffe stable		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		

Médications selon besoins	Métoclopramide, dimenhydrinate, allopurinol 300 mg, lynestrénol 5 mg toutes les 12 heures, famotidine, sucralfate,
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse, fonction cardiaque, fonction pulmonaire
Diminution de dose	En fonction de VFG si détérioration de la fonction rénale (voir tableau de modification de dose)
Prochain cycle (PC)	En vue d'une greffe en tandem, 2 cycles séparés par un intervalle d'environ 4–16 semaines peuvent être administrés
Évaluation de l'efficacité	1, 3, 6 mois après greffe ; critères usuels de la rémission de myélome multiple
Références	Goldschmidt et al. Ann of Oncol 8(3):243–6,1997 ; Harousseau JL, Leukmia 2002 Sep;16(9):1838–43 ; Child JA et al. N Enql J Med 2003 May8;348(19):1875–83
	Aprépitant : SmPC, Bokemeyer C. Arzneimittelthérapie, MASCC Antiemetic guidelines 2004 www.mascc.org, Navari RM. Cancer Invest. 2004;22(4):569–76.

Busulfan/Cyclophosphamide — Indication : protocole à dose élevée (hémopathie maligne) — 14.4

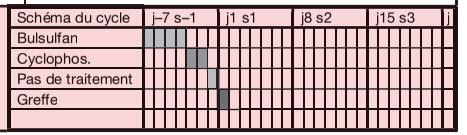
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	–7 à –4	**Busulfan**	4 mg/kg/j		Orale		1 mg/kg à 6 h 00, 12 h 00, 18 h 00, 24 h 00 respectivement
	–3 à–2	**Cyclophosphamide**	60 mg/kg	1000 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Commencer le cyclophosphamide quand pH urinaire > 8
	–1	**Intervalle sans traitement** **d'au moins 30 heures !**					
	0	**Greffe**					

Précautions

Après j2, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée
Pour les patients en surpoids, la posologie de toute la chimiothérapie s'applique au poids idéal (P.I.), en utilisant la surface corporelle pour la mesure du P.I. :
Hommes : P.I. = 50 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Femmes : P.I. = 45,5 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Si le P.I. est inférieur au poids réel par plus de 15 kg, utiliser le poids idéal adapté (P.I.A.) : P.I. + 0,4 × (poids réel – P.I.)



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	Régulièrement	1–0–0	Fluconazole	200 mg		Orale		
De l'admission jusqu'à j–2		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	–1	1–0–0	Lévofloxacine	500 mg		Orale		Jusqu'à possibilité d'antibiothérapie i.v. ou prise de greffe
De l'admission jusqu'à j–2		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
	–8 à –5	1–1–1–1	Phénytoïne	100 mg		Orale		
	–4 à –3	1–1–1	Phénytoïne	100 mg		Orale		
	–2	1–0–1	Phénytoïne	100 mg		Orale		
	–1	1–0–0	Phénytoïne	100 mg		Orale		
	–7 à –2	1–0–1–0 ; 30' avant chimio.	Granisétron	2 mg/3 mg		Orale/i.v.		
	–7 à –2	0 –1 – 0 –1 ; 30' avant chimio.	Dexaméthasone	8 mg		Orale/i.v.		**Peut être modifiée par des arrangements**
	–4	0–0–1–1	Bicarbonate de sodium	4 g		Orale		
	–3 à –1	1–1–1–1	Bicarbonate de sodium	4 g		Orale		
	–4	Préhydratation	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	24 h	+60 ml $NaHCO_3$ + KCl
	–3 à –2	Avec cyclophosphamide	Solution saline 0,9 % + gluc.5 % alternativement		2000 ml + 2000 ml	i.v.	24 h	+60 ml $NaHCO_3$ par litre + KCl
	–3 à –2	Avant cyclophosphamide	Solution saline 0,9 %		500 ml	i.v.	30 min	+60 ml $NaHCO_3$
	–1 à 0		Solution saline 0,9 % + gluc.5 % alternativement		2000 ml + 1000 ml	i.v.	24 h	+60 ml $NaHCO_3$ par litre + KCl
	À partir de j–8 cont.	Jusqu'au jour +30 (VOD prophylaxie)	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	Réduire à 5000 unités/24 h si plaquettes < 30 000/µl
	À partir de j–3 cont.	En continu	Dopamine	200 mg		i.v.	24 h	
	–3 à –2	Avant cyclophosphamide	Furosémide	20 mg		i.v.	Bolus	
	–3 à –1	Parallèle à, et après cyclophos.	Mesna	100 mg/kg		i.v.	24 h	Continuer pendant 24 heures après cyclophos.
	À partir de j+7	Le matin	Filgrastime	300 µg absolue		s.c.		Jusqu'à prise de greffe stable : GB > 1000/µl pendant 2 jours
Avec prise de greffe stable		1–0–1	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
Avec prise de greffe stable		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		

Médications selon besoins	Lynestrénol 5 mg toutes les 12 heures ou gosérélin s.c. 1/mois, famotidine, sucralfate, aciclovir 200 mg par voie orale toutes les 6 heures, 250 mg i.v. toutes les 8 heures si positivité HSV
	Pendant le traitement par busulfan, pas de traitement qui pourrait abaisser le seuil de convulsion (par ex. métronidazole)
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, diurèse, gaz du sang, exploration de l'hémostase, fonction pulmonaire, phénytoïne sérique à j –6.
Références	Tutschka PJ et al. Exp Hematol, 1987;15:601 ; Bertz H, Finke J, B Marro Transpl 1997 Jun;19(12):1169–73 ; Deeg et al. Blood 2002 Aug 15;100(49):1201–7

Busulfan en monothérapie — Indication : LAM — 14.5

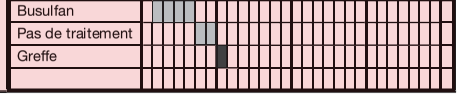
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	–6 à –3	**Busulfan**	4 mg/kg/j		Orale		1 mg/kg à 6 h 00, 12 h 00, 18 h 00, 24 h 00 respectivement
	–2 à –1	**Intervalle sans traitement > 48 h**					
	0	**Greffe**					

Précautions

Pour les patients en surpoids, la posologie de toute la chimiothérapie s'applique au poids idéal (P.I.), en utilisant la surface corporelle pour la mesure du P.I. :
Hommes : P.I. = 50 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Femmes : P.I. = 45,5 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Si le P.I. est inférieur au poids réel par plus de 15 kg, utiliser le poids idéal adapté (P.I.A.) : P.I. + 0,4 × (poids réel – P.I.)



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
De l'admission à j–2		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		Arrêter si antibiothérapie i.v. requise
	–1	1–0–0	Lévofloxacine	500 mg		Orale		Jusqu'à possibilité d'antibiothérapie i.v. ou prise de greffe
De l'admission à j–2		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
	Régulièrement	1–1–1–1	Aciclovir	200 mg		Orale		Uniquement si la sérologie HSV est positive
	–8 à –5	1–1–1–1	Phénytoïne	100 mg		Orale		Vérifier la phénytoïne sérique à j–6
	–4 à –3	1–1–1	Phénytoïne	100 mg		Orale		
	–2	1–0–1	Phénytoïne	100 mg		Orale		
	–1	1–0–0	Phénytoïne	100 mg		Orale		
	–6 à –3	1–0–1–0 ; 30' avant chimio.	Granisétron	2 mg		Orale		
	–6 à –3	0–1–0–1 ; 30' avant chimio.	Dexaméthasone	8 mg		Orale		
	–7 à +2	1–0–0	Allopurinol	300 mg		Orale		
	De –6 cont.	Jusqu'à j+30 (MVO prophylaxies)	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	Diminuer à 5000 unités/24 h si plaquettes < 30 000
	De j+7	Le matin	Filgrastime	300 µg absolue		s.c.		Jusqu'à prise de greffe stable : GB > 1000/µl
Avec prise de greffe stable		1–0–1	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
Avec prise de greffe stable		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Lynestrénol 5 mg toutes les 12 h, famotidine
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, diurèse, gaz du sang, exploration de l'hémostase, fonction pulmonaire. Pendant le traitement par busulfan, pas de traitement qui pourrait abaisser le seuil de convulsion
Références	Protocole d'étude CML Study IIIa 10/97 ; Bertz H, Finke J. Bone Marrow Transplant 1997;19(12):1169–73 ; Deeg HJ, Appelbaum FR et al. Blood 2002;100(4):1201–7

VIC — Indication : protocole à haute dose (tumeurs solides) — 14.6

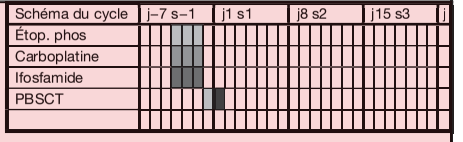
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	–4 à –2	**Étoposide phosphate**	500 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	1 h	Dose exprimée en étoposide-base
	–4 à –2	**Carboplatine**	#AUC 6 mg/ml × min	500 ml glucosé 5 %	i.v.	18 h	#Dose (mg) = AUC (mg/ml × min) × [VFG (ml/min) + 25]
	–4 à –2	**Ifosfamide**	4000 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	18 h	Parallèlement au carboplatine
	–1	**Intervalle sans traitement** **d'au moins 24 h !**					
	0	**Greffe de cellules souches du sang périphérique**					

Précautions

Étoposide phosphate et bicarbonate de sodium ne doivent pas être administrés simultanément via le même site de perfusion !
Après jour 2, protocole de prophylaxie de l'émèse retardée
Incompatibilités : carboplatine <> mesna, carboplatine <> $NaHCO_3$ étoposide phosphate <> solutions alcalines
Pour les patients en surpoids, la posologie de toute la chimiothérapie s'applique au poids idéal (P.I.), en utilisant la surface corporelle pour la mesure du P.I. :
Hommes : P.I. = 50 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Femmes : P.I. = 45,5 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Si le P.I. est inférieur au poids réel par plus de 15 kg, utiliser le poids idéal adapté (P.I.A.) : P.I. + 0,4 × (poids réel – P.I.)



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	–5	Préhydratation	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	12 h	Continuer la perfusion après la chimiothérapie
	–4 à + 4	En continu	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	24 h	
	–5 à –2	Avant et pendant chimiothérapie	Magnésium	6,3 mmol/j	Solution saline 0,9 %	i.v.		En perfusion de solution saline
De l'admission à j–2		1–0–1	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	–1	1–0–0	Lévofloxacine	500 mg		Orale		Jusqu'à possibilité d'antibiothérapie i.v. ou prise de greffe
De l'admission à j–2		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		
	–4 à –2	15'avant et 8 h après la chimio.	Granisétron	3 mg		i.v.	Bolus	
	–4 à –2	15' avant, 4 h et 8 h après la chimio.	Dexaméthasone	8 mg	100 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	15 min	
	–4 à –1	15' avant, 4 h, 8 h après ifosfamide	Mesna	800/4000/2000 mg/m²		i.v.	B/18 h/6 h	
	De j–4	En continu	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	Réduire la dose si plaquettes < 30 000
	–4 à –1	En continu	Bicarbonate de sodium	100 mmol		i.v.	24 h	
	–4 à +2	En continu	Dopamine	200 mg		i.v.	24 h	
	De j+7	Le matin	Filgrastime	300 µg absolue		s.c.		Jusqu'à prise de greffe stable : GB > 1000/µl pendant 2 jours
Avec prise de greffe stable		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
Avec prise de greffe stable		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Métoclopramide, famotidine, lynestrénol 5 mg toutes les 12 h, sucralfate
Examens de routine	NFS, U&E surtout Ca^{2+}, Mg^{2+}, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, équilibre hydro-électrolytique, ototoxicité, neurotoxicité
Diminution de dose	Insuffisance rénale : diminuer le **carboplatine** ; avec insuffisance rénale et hépatique : diminuer l'**ifosfamide** ; voir tableau de modification de dose
Références	D'après : Brugger W et al. J Clin Oncol 1992;9:1452–9 ; Hartmann JT et al. Br J Cancer 2001;84(3):313–20

Bu-Mel	EURO – E.W.I.N.G. 99	Indication : protocole à haute dose du sarcome d'Ewing	14.7

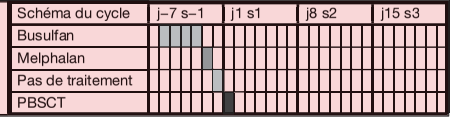
Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	–6 à –3	**Busulfan**	4 mg/kg/j		Orale		1 mg/kg à 6 h 00, 12 h 00, 18 h 00, 24 h 00 respectivement
	–2	**Melphalan**	140 mg/m²	500 ml de solution saline 0,9 %	i.v.	30 min	Incompatible avec glucosé Via cathéter veineux central
	–1	**Intervalle sans traitement**					
	0	**Greffe de cellules souches du sang périphérique**	$CD34^+ > 4 \times 10^6$/kg				

Précautions

Pour les patients en surpoids, la posologie de toute la chimiothérapie s'applique au poids idéal (P.I.), en utilisant la surface corporelle pour la mesure du P.I. :
Hommes : P.I. = 50 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Femmes : P.I. = 45,5 kg + 2,3 × ([hauteur en cm/2,53] – 60)
Si le P.I. est inférieur au poids réel par plus de 15 kg, utiliser le poids idéal adapté (P.I.A.) : P.I. + 0,4 × (poids réel – P.I.)



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
De l'admission à j–2		1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
	–1	1–0–0	Lévofloxacine	500 mg		Orale		Jusqu'à possibilité d'antibiothérapie i.v. ou prise de greffe
De l'admission à j–2		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		Arrêter si antibiothérapie i.v. requise
	De j+1	1–1–1–1	Aciclovir	200 mg		Orale		Uniquement si la sérologie HSV est positive
	–7 à –5	1–1–1–1	Phénytoïne	100 mg		Orale		Vérifier le taux de phénytoïne sérique sur j–6
	–4 à –3	1–1–1	Phénytoïne	100 mg		Orale		
	–2	1–0–1	Phénytoïne	100 mg		Orale		
	–1	1–0–0	Phénytoïne	100 mg		Orale		
	–6 à –3	1–0–0 avant admin. chimio.	Granisétron	2 mg		Orale		
	–2	15' avant chimiothérapie	Granisétron	3 mg		i.v.		
	–2 à –1	1–1–1	Dexaméthasone	4 mg		i.v.		
	De –6 cont.	Jusqu'à j+30 (prophylaxie de la MVO)	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	Diminuer à 5000 unités/24 h si les plaquettes < 30 000
	De –6 cont.	1–0–0	Allopurinol	300 mg		Orale		
	De j+7	Le matin	Filgrastime	300 µg absolue		s.c.		Jusqu'à prise de greffe stable : GB > 1000/µl
Avec prise de greffe stable		1–0–1	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		
Avec prise de greffe stable		1–0–0	Acide folique	5 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Goséréline acétate 1×/mois par voie s.c., lynestrénol 5 mg toutes les 12 h, pantoprazole 40 mg, sucralfate
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, diurèse, gaz du sang, exploration de coagulation (TCA < 37"), fonction cardiaque, fonction pulmonaire
Diminution de dose	Leucocytes < 2000/µl ou neutrophiles < 1000/µl, plaquettes < 80 000/µl ; voir protocole d'étude
Prochain cycle (PC)	Protocole à haute dose
Références	Reiffers J. Bone Marrow Transplant 1995;16(1):69–70 ; semblable à Murata M. Br J Haematol 1999;105(3):799–802

CNS-NHL méthotrexate à haute dose (HD) — Indication : LMNH du SNC — 14.8

Chimiothérapie

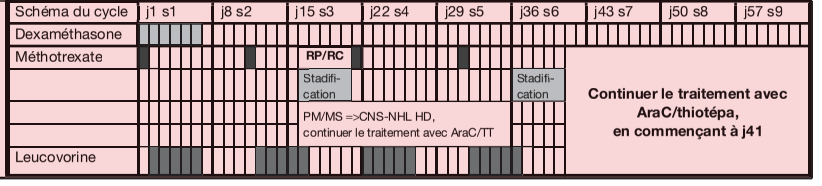
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	Préphase	**Dexaméthasone**	4 mg toutes les 6 h		Orale/i.v.		Arrêter progressivement sur 6 jours, en commençant quand débute le méthotrexate
		Diagnostic PL si la pression intracrânienne est normale ; avec l'association du LCR : évaluation sur j20 après la dose de méthotrexate par voie i.v.					
	1, 11, 21, 31	**Méthotrexate**	8000 mg/m²		i.v.	4 h	
	2–6, 12–16, 22–26 32–36	**Calcium folinate (leucovorine)**	15 mg/m²		i.v./orale		Toutes les 6 h, **1re dose par voie i.v.** ; commencer 24 h après début du méthotrexate
							Voir protocole de sauvetage

Précautions

Note : **En cas de retard de l'élimination du méthotrexate :** extension et augmentation de la dose du sauvetage par leucovorine conformément au document sur le méthotrexate de la banque de données COSS (chapitre 3.5)

j16–20 1re stadification : si **rémission complète/rémission partielle (RP/RC)**, répéter le traitement (cycle 2)
si **progression de la maladie/maladie stable (PM/MS)**, **commencer le traitement AraC/thiotépa**



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	–5 jusqu'à la fin de la dex.	1–1–1–1	Sucralfate	1 g		Orale		Pendant le traitement avec dexaméthasone
	0, 10, 20, 30	1–1–1–1	Bicarbonate de sodium	4 g		Orale		
	1, 11, 21, 31	3 h avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	3 h	pH urinaire doit rester > 7,4 !
			Bicarbonate de sodium	60 ml/m²	dans le liquide de perfusion			
	1–2, 11–12, 21–22, 31–32	15 min avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 % + gluc. 5 % alternativement		2000 ml + 1000 ml	i.v.	24 h	pH urinaire cible = 8
	1–2, 11–12, 21–22, 31–32	En continu	Bicarbonate de sodium	200 mmol		i.v.	24 h	
	1, 11, 21, 31	15 min avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	15 min	
	1, 11, 21, 31	15 min avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1, 11, 21, 31	6 h après méthotrexate	Furosémide	40 mg		i.v.	Bolus	

Médication selon les besoins	Potassium par voie orale, perfusion de $NaHCO_3$ 50 ml/2 h, famotidine, furosémide 40 mg
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, clairance de la créatinine, équilibre hydro-électrolytique, exclure l'accumulation liquidienne dans le 3e compartiment, pH urinaire > 7,4, taux de méthotrexate sérique ; valeurs normales d'après les fiches du traitement de sauvetage
Diminution de dose	Contre-indication : si VFG < 50 ml/min ou créatinine sérique > 1,5 mg/dl ainsi que bilirubine sérique > 2 mg/dl
Dose cum. max.	Inconnue
Prochain cycle (PC)	En cas de **RP/RC**, continuer le traitement en commençant le prochain cycle à j21 (cycle 2)
Évaluation de l'efficacité	j16–20
Références	Freiburg protocol ; therapy for primary cerebral NHL (Dr G. Illerhaus/Prof Dr J. Finke)

CNS-NHL AraC/thiotépa à haute dose — Indication : LMNH du SNC — 14.9

Chimiothérapie

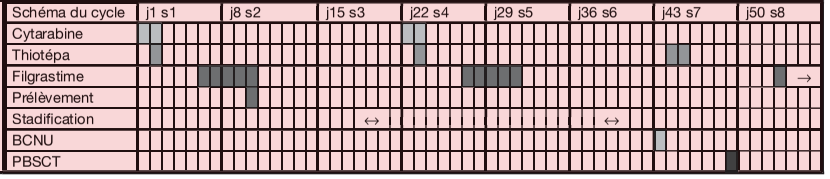
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 2, 22, 23	**Cytarabine (AraC)**	3000 mg/m²		i.v.	3 h	
	2, 23	**Thiotépa**	40 mg/m²		i.v.	1 h	
	10	**Prélèvement**					

Précautions

La PBSCT doit être réalisée dans un délai de moins de 3 jours après la dernière dose de thiotépa

Le thiotépa est sécrété dans la sueur ! Afin d'éviter une érythrodermie toxique, surtout dans les régions axillaires et inguinales, un lavage fréquent avec un gant de toilette humide est recommandé.



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1, 2, 22, 23	30 min avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	1, 2, 22, 23	30 min avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	15 min	
	1, 2, 22, 23	30 min avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	1–3, 21, 22, 23	Toutes les 6 h	Dexaméthasone gouttes ophtalmiques (1 mg/ml)	2 gouttes		Chaque œil		
	4–8, 25–29	Toutes les 6 h	Dexpanthénol gouttes ophtalmiques (50 mg/ml)	1 goutte		Chaque œil		
	6–10, 27–31	Le matin	Filgrastime	300 µg absolue		s.c.		

Médication selon les besoins	Famotidine
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique
Diminution de dose	VFG < 10 ml/min est une contre-indication relative
Max. cum. dose	Inconnue
Prochain cycle (PC)	Aucun
Évaluation de l'efficacité	3e stadification entre j18 et j20, 4e stadification entre j38 et j40
Références	Freiburg protocol ; therapy for primary cerebral NHL (Dr G. Illerhaus/Prof. Dr J. Finke)

CNS-NHL BCNU/thiotépa à hautes doses — Indication : LMNH du SNC — 14.10

Chimiothérapie

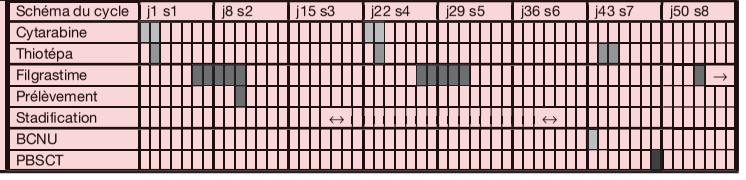
Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	43 (–6)	**Carmustine (BCNU)**	400 mg/m²		i.v.	1 h	
	44 et 45 (–6 et –4)	**Thiotépa**	5 mg/kg 2×/j		i.v.	2 h	À intervalles de 12 h
	49 (0)	**Greffe de cellules souches du sang périphérique**					

Précautions

La PBSCT doit être réalisée dans un délai de moins de 3 jours après la dernière dose de thiotépa

Le thiotépa est sécrété dans la sueur ! Afin d'éviter une érythrodermie toxique, surtout dans les régions axillaires et inguinales, un lavage fréquent avec un gant de toilette humide est recommandé.



Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	43	30 min avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		2000 ml	i.v.	24 h	
	44, 45	30 min avant chimiothérapie	Solution saline 0,9 %		3000 ml	i.v.	24 h	
	43, 44, 45	30 min avant chimiothérapie	Héparine	15 000 unités		i.v.	24 h	
	43, 44, 45	30 min avant chimiothérapie	Granisétron	1 mg		i.v.	Bolus	
	43, 44, 45	30 min avant chimiothérapie	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	15 min	
	43, 44, 45	+4 h, +8 h	Dexaméthasone	8 mg		i.v.	15 min	
	De j53 (+5)	Le matin	Filgrastime	300 µg absolue		s.c.		
	Régulièrement	1–1–1–1	Amphotéricine B	100 mg (1 ml)		Orale		En suspension
	Régulièrement	1–0–1 (2×/semaine)	Cotrimoxazole	960 mg		Orale		

Médication selon les besoins	Métoclopramide, famotidine
Examens de routine	NFS, U&E, BH, créatinine sérique, tests de la fonction pulmonaire incluant la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, échocardiogramme
Diminution de dose	VFG < 10 ml/min, bilirubine > 2 mg/dl sont des contre-indications relatives
Max. cum. dose	**Carmustine** : augmentation du risque de toxicité pulmonaire si la dose cum. max. est > 1000 mg/m²
Prochain cycle (PC)	Aucun
Évaluation de l'efficacité	j30
Références	Freiburg protocol; therapy for primary cerebral NHL (Dr G. Illerhaus/Prof Dr J. Finke)

Prophylaxie des vomissements retardés — Indication : vomissements provoqués par les cytostatiques — 14.11

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Horaire	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
6.00 et 18.00	1–3 jours après la fin de la chimio.	**Dexaméthasone**	8 mg		Orale		Peut aussi être administrée par voie i.v.
6.00 puis toutes les 6 h	1–3 jours après la fin de la chimio.	**Métoclopramide**	30 mg		Orale		Peut aussi être administré par voie i.v.

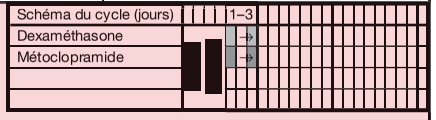
Précautions

Conseils concernant l'administration des antagonistes des récepteurs 5-HT3 comme alternative au traitement antiémétique :

Généralités : - la monothérapie la plus efficace dans la prophylaxie de l'émèse retardée est la **dexaméthasone**
- les combinaisons dexaméthasone– **métoclopramide** ou dexaméthasone–**antagoniste 5-HT3** sont **équipotentes**

Indications : - uniquement en cas de vomissements ou en cas d'incompatibilité au métoclopramide : en **association** avec la dexaméthasone
- contre-indication à la dexaméthasone, par ex. diabète non contrôlé ou après immunothérapie stimulatrice (par ex., protocole de Legha) : **en monothérapie**

Administration : - par voie orale le matin 1×/j, en doses équivalentes (tropisétron 5 mg ; granisétron 2 mg ; ondansétron 8 mg [dans ce cas, 2×/j])



Note :
- les indications concernant la prophylaxie de l'émèse retardée sont mentionnées dans les protocoles de risque respectifs ;
- le traitement prophylactique peut aussi être prescrit par le spécialiste traitant, à la suite de protocoles sans risque, lorsqu'il existe un risque individuel élevé ou en présence de vomissements graves dans le cycle en cours ainsi que des antécédents de vomissements prolongés ;
- si les vomissements persistent pendant le cycle en cours, un traitement de sauvetage max. en fonction du régime antiémétique utilisé doit être poursuivi jusqu'à l'arrêt des vomissements ;
- **l'utilisation de la dexaméthasone**, en particulier dans les hémopathies malignes, ne doit être entreprise qu'après avoir pris en compte l'administration de corticoïdes dans le protocole utilisé, et les éventuelles complications dues à une utilisation prolongée évaluées après **estimation individuelle** par le médecin/spécialiste traitant

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques

Médication selon les besoins	En cas de dyskinésie due au métoclopramide, administrer bipéridène 2,5–5 mg (remplacer par antagonistes des récepteurs 5-HT3 au cycle suivant)
Renouvellement du traitement	Répéter le traitement après la fin du prochain cycle s'il existe un profil de risque
Références	Gralla RJ et al. J Clin Oncol 1999;17:2971–94 ; Koeller JM. Support Care Cancer 2002;10:519–22 ; ESMO Recommendations 4/2002, chapitre 13

Amphotéricine B — Indications : fièvre d'origine inconnue, fièvre isolée (FOI), infections fongiques profondes — 14.12

Chimiothérapie

Cette chimiothérapie peut entraîner une toxicité mortelle. Elle doit uniquement être administrée sous la surveillance d'un médecin oncologue. Le protocole doit tout d'abord être révisé et adapté en fonction de l'état clinique du patient.

Semaine	Jour	Composés (noms génériques) par ordre chronologique	Posologie	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–n	**Amphotéricine B**	1 mg/kg max.	250 ml glucosé 5 %	i.v.	6–12 h	Dose-test à la 1re administration : 1 mg pendant 30 min, puis le reste de la perfusion pendant 6–12 h **L'utilisation de diluant de lipides est contre-indiquée !**

Précautions

Note : pas d'administration simultanée de produits sanguins
Intervalle de 8 h après greffe médullaire, PBSCT ou transfusion de leucocytes
Surveiller de près la tension artérielle, le pouls, la respiration et la température aussi bien pendant qu'après la perfusion d'amphotéricine B
En cas d'apparition de frissons : péthidine 25–50 mg par voie i.v. ; possible arrêt de la perfusion

Incompatibilité : amphotéricine B <> solution saline 0,9 %

Schéma du cycle	j1 ——————————→ jn
Amphotéricine	etc.

Prémédication et médication concomitante obligatoires

Semaine	Jour	Séquence et chronologie	Composés (noms génériques)	Dose	Diluant	Voie	Durée de la perfusion	Remarques
	1–n	–1 h, +6 h à +12 h	Solution saline 0,9 %		1000 ml	i.v.	1 h	
	1–n	–30 min	Clémastine	2,68 mg		i.v.	Bolus	
	1–n	–30 min	Paracétamol	500 mg		Orale		
		Selon les besoins	Dexaméthasone	4 mg		i.v.	Bolus	Perfusion lente de bolus

Indications	Mycoses d'organes ou disséminées, en particulier candidoses, cryptococcoses, aspergilloses, coccidiomycoses, histoplasmoses
Contre-indications	Insuffisance rénale et hépatique sévère ; grossesse, lactation
Posologie	Posologie individuelle adaptée à chaque patient ; commencer avec une dose test : 1 mg pendant 30 min ; si état cardiovasculaire stable et bonne tolérance : 0,3 mg/kg pendant 6 h ; si défaillance cardiaque ou faible tolérance : diminuer la dose, par ex., 0,1 mg/kg. Dose quotidienne : 0,1–0,7 mg/kg. Dose max. : 1 mg/kg/j
Arrêt du traitement	Créatinine sérique > 3 mg/dl
Examens de routine	U&E (garder les taux de potassium et de magnésium vers la limite supérieure de la normale), créatinine sérique, NFS, BH, fonction pulmonaire
Effets secondaires	Troubles de la fonction rénale avec hypokaliémie, hypomagnésie, urémie, hyposthénurie, anémie ; thrombophlébite ; fièvre, vomissements, diarrhée
Remarques	Augmente les effets néphrotoxiques du cisplatine, des aminosides, de la cyclosporine, du foscarnet, du ganciclovir
Références	Eriksson U et al, BML 2001;322:579–82 ; Comely OA et al. Blood 2003;101:3365–72

Sauvetage par leucovorine

Nom :	Taille (cm) :	**Protocole** : sauvetage par méthotrexate	**Diagnostic** : **14.13**
Prénom :	Poids (kg) :	Cycle :	**Date** :
Date de naissance :	SC (m^2) :	Jour :	**Signature du médecin** :

Administration de leucovorine

Nombre d'heures après début du MTX	Date	Heure	Taux de MTX sérique	Dose de LV administrée
0 heure – début de la perfusion de MTX				
+4 h – Fin de la perfusion de MTX				
+24 h : 1re dose de LV prévue				
24 h				
30 h				
36 h				
42 h				
48 h				
54 h				
60 h				
66 h				
72 h				
78 h				
84 h				
90 h				
96 h				
102 h				
108 h				
114 h				
120 h				

Taux de MTX sérique / Dose de leucovorine en fonction du taux de MTX sérique

Nombre d'heures après début du MTX	Date	Heure	**Taux de MTX sérique (µmol/L)**	Si MTX sérique (µmol/L)	Dose leucovorine (mg/m^2)	Dose leucovorine absolue (mg)	Durée du sauvetage de leucovorine
4 h				–	–	–	Dose maximale
24 h				< 8,5	15		Jusqu'à jour 6
				8,5–12	90		
				12,1–18	150		
				> 18	300		
42 h				< 3,0	15		Jusqu'à jour 6
				3,0–11	90		
				11,1–21	150		
				> 21	300		
48 h				< 0,3	15		Jusqu'à jour 6
				0,4–1,8	15		
				1,9–2,8	30		
				2,9–8,5	90		
				8,6–18	150		
				> 18	300		
72 h				< 0,4	15		Jusqu'à jour 6
				0,4–1,8	15		
				1,9–2,8	30		
				2,9–9,8	90		
				9,9–19	150		
				> 19	300		
96 h	Continuer comme pour les 72 h D'autres mesures de MTX sérique peuvent être réalisées à 120, 140, 168 h						

Remarques

1.
Cellules blanches : taux de MTX sérique dans les limites de la normale
Cellules grisées : attention : taux de MTX sérique en dehors des limites de la normale

2.
Les heures et les dates sont en rapport avec le début de la perfusion du MTX.
Début du sauvetage par LV :
– 24 h après début du MTX, si le taux sérique est dans les limites de la normale
– **immédiatement,**
s'il y a des signes cliniques de toxicité (même si le taux du MTX sérique est dans les limites de la normale, par ex., en cas d'infections ou d'états inflammatoires sévères) ou si le taux du MTX sérique > 1000 µmol/L après la fin de la perfusion de MTX ; la **dose de LV** doit être augmentée de **2–4 fois**

3.
Administration des doses de leucovorine toutes les 6 h pendant toute la durée du sauvetage (4×/j)

4.
Si le taux de MTX sérique est très élevé :
possible administration de carboxypeptidase G2 comme antidote

5.
Pour les doses de LV > 20 mg/kg de poids corporel :
administrer dans 250 ml de solution saline 0,9 % pendant 1 h

6.
Alcalinisation des urines : garder le pH urinaire > 7,4 ; vérifier à chaque miction

Index

thio-6 guanine (6-TG) 121

A

Acanthosis Nigricans 797
accès veineux central (AVC) 838
– contre-indications 838
– matériel 838
– technique 839
acétate de médroxyprogestérone 171
activation des lymphocytes T 320
agranulocytose 344
– autres causes 345
– autres formes 344
– destruction accrue 345
– formes induites par les médicaments 344
– mécanismes pathogéniques 344
– troubles acquis 345
– troubles congénitaux de la granulopoïèse 344
agranulocytose aiguë 346
– traitement 346
agrégation plaquettaire
– inhibiteurs 386
AJCC 17
ajustement de dose 134
– fonction de la moelle osseuse 134
– paramètres hépatiques 134
– paramètres rénaux 134
aldesleukine 181
alemtuzumab 186
alimentation entérale 236
allogreffe
– indications 317
allogreffe de cellules souches (GCS)
– donneur apparenté 311
– donneur non apparenté 311
– méthodes 311
– recherche d'un donneur 312
altrétamine 71
amsacrine 72
amylose 524
analyses cytologiques de la moelle osseuse
– examen de la moelle osseuse 834
– métastase osseuse 789
– radionucléides systémiques 790
– traitement symptomatique 790
– valeurs normales 834
anastrozole 162
anémie 360
– carence en acide folique 369
– nomenclature 360
– symptômes 361
anémie des maladies chroniques (AMC) 365
anémie hémolytique
– anomalies enzymatiques héréditaires 372
– corpusculaire 372
– hémolyse aiguë 372
– hémolyse chronique 372
anémie hémolytique auto-immune (AHAI) 268
– agglutinines froides 379
– anticorps chauds 378
anémie hypochrome 363
– métabolisme du fer 363
– paramètres 363
anémie par insuffisance rénale 381
– examens de laboratoire 381
– insuffisance rénale chronique 381
– traitement symptomatique 381
– urémie 381
angiogenèse pathologique 331
anomalie de coagulation
– autres causes 406
anomalies chromosomiques 39
anomalies enzymatiques 375
– déficit en G6PD, favisme 375
– déficit en pyruvate kinase 376
antagonistes des récepteurs de neurokinine-1 214
antibiothérapie empirique 220
anticoagulation 409
– coumarine 410
– héparine non fractionnée (HNF) 409
anticorps monoclonaux 184
– nomenclature 184
– possibles mécanismes d'action 184
– spécificités des espèces 184
antigène prostatique spécifique (APS) 685
antigènes CD 54
antigènes HLA 63
– génétiques des populations 63
– nomenclature 63
aplasie médullaire 339
– facteurs génétiques 339
– modèle physiopathologique 339
– recommandations thérapeutiques 341
– traitement immunosuppresseur 342
– traitement symptomatique 342
ascites 263, 264
– association de chimiothérapie 211
– diagnostic différentiel 264
– étiologies les plus fréquentes 263
– maligne 263
– potentiel émétisant 211
azacytidine 75

B

bendamustine 76
bévacizumab 187
bexarotène 196
bicalutamide 163
biopsie de la moelle osseuse 826
– échantillon de la biopsie 828
– prémédication 827
– trousse pour biopsie de la moelle osseuse 826
bisphosphonates 249
– effets antinéoplasiques 249
bléomycine 77
bonnes pratiques cliniques (BPC) 33, 205
bortézomib 197
buséréline 164
busulfan 78

C

cancer colorectal 584
– facteurs de risque 584
– génétiques moléculaires 584
– syndromes héréditaires 584
cancer de la verge 692
– facteurs de risque 696
– histologie 692
– lésions précancéreuses 692
– prévention primaire 695
– propagation/métastase 692
cancer de la prostate 683
– chimiothérapie 690
– facteurs de risque 683
– histologie 683
– hormonothérapie 688
– manifestation/propagation 683
cancer de l'intestin grêle 582
– cancer du poumon à petites cellules 552, 554
– chimiothérapie 582
– concept de traitement 554
– facteurs de risque 580
– maladie étendue 552
– maladie limitée 552
– procédures diagnostiques 553
– stadification du 552
cancer des voies excrétrices urinaires supérieures 707
– traitement chirurgical 707
cancer d'origine indéterminée (COI) 772
– classification histologique 772
– procédures diagnostiques 774
– recommandations diagnostiques 773
– schéma métastatique 773
cancer du col de l'utérus 12, 647
– concept de traitement 650
– facteurs de risque 647
– histologie 648
cancer du côlon
– traitement (du) adapté au stage 586
cancer du poumon 549
– carcinogènes 549
– prédisposition génétique 549
cancer du poumon non à petites cellules 555
– approche néoadjuvante 556
cancer du rein 696
– concept de traitement 699
– facteurs de risque 696
– formes héréditaires 696
– schéma métastatique 697
– syndromes paranéoplasiques 698
– thérapie de première ligne 700
– thérapies de deuxième ligne 700
– types histologiques 696
cancer du sein 12, 611
– carcinome *in situ* (CIS) 616
– classification histopathologique 612
– contraceptifs oraux 611
– facteurs de risque 611
– facteurs pronostiques 615
– œstrogénothérapie 611
– thérapie systémique adjuvante 618
cancer du sein avancé (stade IV) 619
– concept du traitement 619
– stratégie de traitement 620
cancer du sein inflammatoire 619
cancer gastrique 574, 577
– classification histologique 574
– facteurs de risque 574
– traitement adapté au stade 577
cancer gastrique précoce 575
cancer rectal
– traitement adapté au stade 587
cancer surrénalien 727
cancer testiculaire
– marqueurs tumoraux 673
– métastases du SNC 677
cancer testiculaire séminomateux 675
cancer thyroïdien 710
– concept de traitement 713
– radiothérapie externe 714
– syndromes NEM 2 711
– syndromes néoplasiques héréditaires 710
– thérapie par iode radioactif 713
– types histologiques 710
cancer vaginal 663
– facteurs de risque 663
– histologie 663
cancer vulvaire 666
– facteurs de risque 666
– histologie 666
– propagation 667

capécitabine 79
carboplatine 80
carcinogènes 4
– endogène 3
– exogène 3
– maladies associées 4
carcinogenèse multiétapes 3
carcinoïde thymique 568
carcinome à cellules de Merkel 747
– classification histopathologique 747
– stadification 747
carcinome basocellulaire 741
– facteurs de risque 741
carcinome corticosurrénalien 727
carcinome de l'endomètre 654
– classification histologique 654
– propagation métastatique 654
– rechute 661
– stadification et pronostic 655
– traitement chirurgical 656
carcinome du canal anal 591
– facteurs de risque 591
– histologie 591
– traitement adapté au stade 593
carcinome hépatocellulaire (CHC) 601
– facteurs de risque 601
– histologie 601
carcinome médullaire 711
carcinome œsophagien 569, 571
– facteurs de risque 569
carcinome pacréatique
– concept de traitement 597
carcinome pancréatique 595
– anomalies génétiques moléculaires 595
– facteurs de risque 595
– histologie 595
carcinome pénien 694
– traitement chirurgical 694
carcinome thymique 567
carcinome vaginal invasif 665
– classification histopathologique 730
– concept de traitement 665
– stadification 731
carcinomes de la vésicule biliaire
– stadification 607, 608
carcinomes du côlon 584
– localisation 584
carence en fer
– étiologies 363
– examens de laboratoire 364
– sang périphérique 364
carence en vitamine B_{12} 367
– causes 367
carmustine 81
cascade de la coagulation
– activateurs 401
– examens de laboratoire 402
– processus à quatre phases 401
– système de score 403
cellules de Hodgkin 464
cellules de Reed-Sternberg 464
cellules souches
– expansion *ex vivo* 303
– greffe 305
– mobilisation 302
– modification 313
– produits 312
– purge 302
– sélection 302
cellules tumorales germinales non séminomateuses 676
cétuximab 188
CHC
– traitement 605
chimioprévention 11
chimiothérapie intrapéritonéale 265
chimiothérapie intrathécale 782
– instillation intrathécale 836
chirurgie conservatrice du sein 617
– dissection des ganglions lymphatiques axillaires 617
– ganglion sentinelle 617
chlorambucile 82
choriocarcinomes 642
cisplatine 83
CIVD 401
cladribine 84
classification d'Ann Arbor 465
classification de l'OMS (2000) 503
classification OMS-EORTC 508
classification selon l'OMS 429
CLIP 603
– score 603
clodronate 251
CMH 62
coagulation
– facteurs 385
coagulopathie
– cas particuliers 403
coagulopathies congénitales 386
code européen contre le cancer 10
commutation angiogénique 332
complications hémorragiques 811
complications liées à une thrombose 409
compression de la moelle épinière 803
– localisation 803
– mécanismes 803
– traitement d'urgence 804
concentré de globules rouges 267
– compatibilité sérologique 267
– transfusion 269
concentré de plaquettes (CP) 267
concept de traitement 555

conditionnement réduit 315
– contexte 315
– résultats cliniques 315
conservation des spermatozoïdes 278
critères de toxicité commune (CTC) 25
cryopréservation 280, 282
– facteurs influençant le taux de grossesse 282
– perspectives 282
– taux de réussite 282
cryopréservation des ovocytes 281
– pronucléaire 281
– technique de conservation 281
cyclophosphamide 85
cystectomie radicale 706
cystite hémorragique 811
cytarabine 86
cytogénétique 40
– indications 40
– limites 40
– nomenclature 40
cytokines 176
cytostatiques 149
– enceinte de sécurité 149
– précautions à la manipulation 149
– préparation et utilisation 149
– renversement 151
– vêtements de protection 149

D
dacarbazine 87
dactinomycine 88
darbépoétine α 227
dasatinib 198
daunorubicine 89
décitabine 90
dégradation de l'hémoglobine 371
dépistage du cancer 12
dépistage du cancer de la prostate 686
dépression 248
développement de la cellule B 9
diagnostic hématologique de base 830
– analyseur d'hématologie automatique (AHA) 830
– échantillonnage 830
– indices des globules rouges 831
– méthodes de calcul 831
diathèses hémorragiques
– carence en vitamine K 388
– étiologies 388
– hémorragie aiguë 389
– maladie hépatique 389
docétaxel 91
douleur 245
– types spécifiques 245
doxorubicine 92
– encapsulée en liposome 92
drainage pleural 258

E
échelle analgésique de l'OMS 242
échelles des indices de performance 21
éculizumab 189
élliptocytose héréditaire 374
embolie 405
embolie pulmonaire 407
épaisseur (Breslow) 734
épanchement péricardique 260
– étiologies les plus fréquentes 260
– malin 260
– réactionnel 260
– tamponnade cardiaque 260
épanchement pleural 256, 258
– diagnostic différentiel 258
– malin 256
– réactionnel 256
épirubicine 93
épithélioma spinocellulaire 743
– concept de traitement 745
– facteurs de risque 743
– histologie 743
éstramustine 94
erlotinib 199
erythema gyratum repens 797
érythropoïétine 227
essai EURAMOS 765
essai EURO-B.O.S.S. 764
étoposide 95
études cliniques 204
– phases d'essai de médicament 204
Euro-E.W.I.N.G. 99 760
évaluation du traitement 47
– marqueur de tumeur 47
évaluation des réponses 22
– critère OMS 22
– critères RECIST 22
exémestane 165
exercice physique 286
exsudat 255
extravasation 817
– classification 817
– réaction aiguë 817
– traitement d'urgence 818

F
facteur α de nécrose tumorale 183
facteurs de croissance granulopoïétiques 224
– guidelines 224
facteurs de croissance érythrocytaires 225
– directives 225
– indications 225
facteurs de risque génétiques 10

fatigue 247
– dépression 247
– examens de laboratoire 247
– physiopathologie 247
fécondation *in vitro* (FIV) 279
fertilité 278
fibrinolyse 411
fièvre chez le neutropénique 220
– initiation du traitement 220
– pathogenèse 217
fièvre d'origine inconnue (FOI) 221
– ajustement à un pathogène spécifique 221
– escalade 221
FISH 39
FLIPI 502
fludarabine 96
fluoro-uracile 97
flutamide 166
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (indice FLIPI) 502
fulvestran 167
FVIII
– anticorps 395
– recommandations de dosage 394
– suivi de la substitution 394

G

G-CSF 228
gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) 524
gemcitabine 98
gemtuzumab ozogamicine 190
gestion de la qualité 33
– analyse des écarts 33
– *benchmarking* 33
gliome malin
– classification 768
– pronostic 770
– traitement 769
GMALL 07/2003 417
GM-CSF 229
goséréline 168
gradient d'albumine sérum-ascite (GASA) 264
granulome éosinophilique 533
greffe autologue
– effets secondaires à long terme 308
– recommandations 307
grossesse 143
– chimiothérapie 143
– intention thérapeutique à visée curative 143
– intention thérapeutique à visée palliative 144
guidelines 32
– objectifs 32

H

hématémèse 812
hématochézie 812
hématopoïèse
– caractéristique des cellules effectrices 7
– localisation 7
– régulation 7
hémocultures 841
– nombre d'échantillons 841
– technique d'échantillonnage du sang 841
hémoglobinopathies 376
– drépanocytose 376
– β-thalassémie 377
hémoglobinurie paroxystique nocturne 374
hémophilie A 393
– gravité 393
hémophilie B 396
– gravité 396
– recommandations pour la posologie 397
– traitement du saignement 396
hémoptysie 812
hémorragie 812
– types spécifiques 811
hémostase
– cascade de la coagulation 383
– lésion vasculaire 383
hexaméthylmélamine 71
histiocytose à cellule de Langerhans 533
– principe de traitement 535
histiocytose X 533
hydroxyurée 99
hygiène hospitalière de base 222
hypercalcémie
– diagnostic différentiel 808
– traitement d'urgence 808
hypercalcémie maligne 807
– diagnostic différentiel 808
hypernéphrome 696
hypertrichose fœtal 798

I

ibandronate 252
idarubicine 100
ifosfamide 101
imatinib 200
immunocytologie 51
immunocytome (maladie de Waldenström) 530
– classification de l'OMS 530
immunophénotypage 52
– leucémies aiguës lymphoblastiques 52
– leucémies aiguës myéloïdes 52

immunothérapie
– active non spécifique 322
– active spécifique 322
– adoptive 323
– passive 323
incidence 1
incompatibilité des cytostatiques 145
indication de transfusion
– recommandations 362
infection 218
– signes spécifiques 218
inhibiteur de facteur VIII acquis 391
inhibiteurs de l'angiogenèse 331
– essais cliniques 333
inhibiteurs de la cascade de la coagulation
– antithrombine 384
– coumarine 384
– héparine 384
– hirudine 384
– protéine C 384
– protéine S 384
inhibition des Aurora kinases 336
injection intra-ovocytaire de spermatozoïde (ICSI) 279
insémination intra-utérine (IIU) 279
insuffisances rénales
– saignement 390
interféron α 178
interféron β 179
interféron γ 180
interleukine 2 181
interleukine 11 182
interventions psychologiques 295, 296
– psychothérapie de groupe ciblée 296
– techniques axées sur les symptômes 296
– thérapie individuelle 295
– techniques axées sur les symptômes 296
– traitement systémique 295
irinotécan 102

K
Karnofsky 21

L
L-asparaginase 74
LAL 417, 426
– rechute 426
– réfractaire primaire 426
LAL-B 424
LAM 429
lénalidomide 103
lésions intrahépatiques
– diagnostic différentiel 604
lésions ovariennes
– diagnostic différentiel 628
– syndromes paranéoplasiques 628
létrozole 169
leucémie à tricholeucocytes (LTL) 495
leucémie aiguë 416
leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) 413
– allogreffe de cellules souches (GCS) 421
– anomalies chromosomiques 413
– chimiothérapie intrathécale 421
– classification FAB 414
– facteurs de risque 413
– génétique moléculaire 413
– immunophénotypage 415
– infiltration d'organe 415
– mesures thérapeutiques spécifiques 420
– nouveaux principes de traitement 421
leucémie aiguë myéloblastique (LAM) 428
– classification FAB 430
– facteurs de risque 428
– facteurs pronostiques 434
– mécanismes moléculaires pathogéniques 428
– nouvelles approches thérapeutiques 434
– principe de traitement 431
– traitement palliatif 434
leucémie lymphocytaire chronique (LLC) 484
– cellules LLC-B 484
– critères de diagnostic 486
– pathogenèse 484
leucémie myéloïde chronique (LMC) 445
– crise blastique 445
– facteurs pronostiques 450
– génétiques moléculaires 444
– greffe 451
– imatinib 449
– phase accélérée 445
– principe de traitement 446
– taux de survie 451
leucémie prolymphocytaire 491
– cellules chevelues 495
– concept thérapeutique 492
– cytogénétique 491
– phosphatase acide résistant au tartrate 495
– prolymphocytes néoplasiques 491
– traitement 496
leuproréline 170
licence d'exploitation de médicament 205
liquide pleural 257
– analyse 257
– tests optionnels 257
LLC 487
– adapté au stade 473
– traitement 487
lomustine 104
lymphome à cellules du manteau (LCM) 503
– classification REAL (1994) 503
– principe de traitement 504

lymphome de la zone marginale (LZM) 517
– modèle pathogénique 517
– phénotype immunologique 517
lymphome de haute malignité 477
– classification de l'OMS 478
– modifications génétiques moléculaires 477
– principe de traitement 479
– recommandations pour une chimiothérapie 480
lymphome de Hodgkin 464, 468
– concept thérapeutique 467
– facteurs pronostiques 470
– forme à cellularité mixte 464
– forme à déplétion lymphocytaire 464
– forme classique riche en lymphocytes 464
– immunohistochimie 465
– principe de traitement 468
– traitement 468
– traitement des rechutes 468
– type scléronodulaire 464
lymphome du système nerveux central (SNC) 513
lymphome folliculaire (LF) 498
– caractéristiques 498
– classification de l'OMS 498
– classification histologique 499
– classification REAL 498
– modifications moléculaires 498
– nouvelles approches thérapeutiques 501
– principe de traitement 500
– situation à haut risque 501
lymphome T à type de panniculite 511
lymphome T cutané primitif 507
lymphomes à cellules B 57
– immunocytologie 57
lymphomes cutanés 508
lymphomes de type MALT 518, 519
– stadification 518
lymphomes des cellules T 59
– immunocytologie 59
lymphomes du SNC 513
– classification histologiques 513
– facteurs pronostiques péjoratifs 515
– patients immunodéficients 513
– principe de traitement 514
lymphomes non hodgkiniens 472
– aspects génétiques moléculaires 472
– classification d'Ann Arbor 474
– classification de l'OMS 472
– facteurs étiologiques 472

M

macrocytose
– autres étiologies 368
maladie de Abt-Letterer-Siwe 533
maladie de Hand-Schüler-Christian 533
maladie de Vaquez 454
– critères de l'OMS 454
maladie de Werlhof 351
maladie de Willebrand 398
– au cours de la grossesse 400
– différents types 399
malnutrition 231
– conséquences 231
– étiologies de la perte de poids 231
mastocytose systémique 540
– critères de diagnostic 540
mastocytoses 537
– classification 538
– cytométrie (FACS) 538
– sous-types 538
mécanismes de résistance 67
mécanisme d'échappement immunitaire 321
médiastin 568
– tumeurs mésenchymateuses 568
médicaments antiémétiques 210, 213
– mode d'action 210
médicaments cytostatiques 210
– potentiel émétisant aigu 211
mégestrol acétate 172
mélæna 812
mélanome 733
– avec métastases 738
– concept de traitement 736
– facteurs de risque 733
– ganglion sentinelle 736
– règle ABCD 735
– traitement en fonction du stade 737
melphalan 105
méningite carcinomateuse 781
– évaluation de la réponse 784
– stratégie de traitement 782
mercaptopurine 106
mésothéliomes 560
– envahissement 560
– facteurs étiologiques 560
– options de traitement 561
– stadification 551
– types histologiques 560
métastase 776
– propagation hématogène 776
métastases cérébrales 762
– traitement 779
métastases hépatiques 787
– diagnostic différentiel 787
– traitement chirurgical 788
métastases pulmonaires 785
– diagnostic différentiel 785
– traitement chirurgical 786
méthodes pharmacogénétiques 207
méthotréxate 107
microangiopathies 357
microarrays 45

miltéfosine 108
mitomycine C 109
mitoxantrone 110
môles hydatiformes 642
mucite 290
– grades de 290
myasthénie gravis 796
mycosis fongoïde 507
Mycosis Fungoides cooperative Group 508
– stadification 508
myélofibrose chronique idiopathique
– critères de l'OMS 461
– traitement expérimental 463
myélome multiple 521
– allogreffe de cellules souches (PBSCT) 527
– autogreffe de cellules souches (PBSCT) 527
– critères de diagnostic 523
– en fonction de la classification 522
– international staging system (ISS) 522
– principe de traitement 531
– système de stadification de Durie et Salmon 522
– traitement 525

N
nausées et vomissements 212
– critère de toxicité de l'OMS 212
NEM 723
néoplasie endocrinienne multiple (NEM) 726
néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) 723, 726
néoplasie intra-épithéliale cervicale (NIC) 647
néoplasie intra-épithéliale vaginale (NIVA) 665
néoplasie intra-épithéliale vulvaire (NIV) 666, 668
– infection au PVH 666
– options thérapeutiques 668
néoplasies hématologiques 16
– classification CIM 10 16
– marqueurs moléculaires 42
neurofibromatose de type 1 (NF 1) 723
neutropénie chronique 346
– traitement 346
nimustine 111
niveau de preuve 32
niveaux selon Clark ; 1969 734
numération leucocytaire 833
nutrition artificielle 231
nutrition parentérale 238, 239
– apport en substrat 238
– indications 238
– suivi par examens de laboratoire 240
– veineuse centrale 239
– veineuse périphérique 239

O
occlusion artérielle 408
œdème cérébral
– traitement 778
Okuda
– stadification 602
oncologie en ligne 35
opiacés puissants 243
ostéosarcome 762
– anomalies moléculaires 762
– classification 762
– concept de traitement 763
oxaliplatine 112

P
paclitaxel 113
palifermine 230
pamidronate 253
panitumumab 192
papulose lymphomatoïde (PL) 511
paracentèse abdominale 824
– échantillon 825
– technique 824
– trousse de paracentèse 824
paragranulome 464
paranéoplasique
– acrokératose 797
– endocriniens 791
– gynécomastie 793
– hématologiques 793
– hypoglycémie 793
– neurologiques 795
– ostéopathies 554
– syndrome 554
pathogènes 218
pathologies hémorragiques
– traitement par asparaginase 392
pathologies histiocytaires 534
pathologie(s) maligne(s)
– accidents thromboemboliques 405
– prédisposition au saignement 390
PBSC autologues 306
– complications 308
– leucaphérèse 306
– mobilisation 306
PEG-asparaginase 74
pemetrexed 114
pentostatine 115
perfusion et injections cytostatiques 151
– préparation et administration 151
pharmacocinétique 65
pharmacodynamie 65
pharmacogénétique 207

pharmacogénomiques 46, 207
phéochromocytome
– concept de traitement 724
phéochromocytome malin 723
phlébite bleue 407
physiothérapie 287
– éléments clés 287
– entraînement d'endurance 287
– exercice 287
– techniques de relaxation 287
– traitement en groupe 287
pleuracentèse 258
pleurectomie 259
pleurodèse 258, 822
– autres possibilités 823
– conditions préalables 822
– technique 822
poids corporel et chimiothérapie 135
ponction lombaire 836
– technique 836
ponction péricardique 261
prévalence 1
prévention primaire 10
principe de traitement 500
procarbazine 116
produits sanguins 267, 274
– albumine humaine (AH) 277
– concentré de complexe de prothrombine (PPSB) 275
– déleucocytation 272
– irradiation 272
– plasma frais congelé (PFC) 274
produits sanguins labiles 273
– transmission du CMV 273
programmes de dépistage 13
– critères de l'OMS 13
promoteurs de l'angiogenèse 331
propagation/métastases 663
protocole de LAL 419
– stratification du risque 419
pseudothrombopénie 349
PTI 351
– concept thérapeutique 353
– étiologie 351
– indications de traitement 352
– moelle osseuse 351
PTT-SHU 357
– plasmaphérèse 358
PubMed 35
purpura thrombopénique thrombotique (PTT) 357

Q
qualité de vie 30
– méthodes 30
– méthodes spéciales 30

R
raloxifène 173
raltitrexed 117
réactions de greffon contre l'hôte (GVH) 313
réactions psychologiques 294
réactions transfusionnelles 813, 815
– complications infectieuses 816
– détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle (TRALI) 813
– hémolytique 813
– hémosidérose 815
– purpura post-transfusion 815
– réaction anaphylactique 813
– réaction transfusionnelle hémolytique aiguë (RTHA) 815
– réaction urticarienne 813
– traitement d'urgence 814
– transfusions massives 813
rééducation 298, 299
– assistance sociale 300
– diagnostic axé sur la fonction 298
– exigences qualité 300
– information, formation, promotion de la santé 300
– objectif 299
– orthophonie 299
– recommandations diagnostiques 298
– soins infirmiers oncologiques 299
– traitement diététique 300
– vie professionnelle 300
rémission d'une tumeur 23
– définition 23
renouvellement plaquettaire 348
résultats cliniques 315
rituximab 191

S
sarcome d'Ewing 758
– concept de traitement 759
– différentiation 758
– histologie 758
sarcome des tissus mous 750
– concept de traitement 752
– étiologie 750
– localisation 751
– pathomorphologie 750
– propagation 751
sarcome utérin 660
– classification histopathologique 660
– schéma métastatique 660
– stadification 660
score de Gleason 684
score de Hasford 447
sélénium 12

sepsie
– microbiologie 799
– neutropénique 799
– risque 799
shunt péritonéo-veineux 266
shunt pleuropéritonéal 258
sphérocytose héréditaire 373
soins infirmiers 289
– constipation et diarrhée 291
– lésions des muqueuses 290
– nausées et vomissements 291
– neutropénie 289
– soins de phase terminale 293
– thrombopénie 289
sorafénib 201
stadification du thymome 565
– Masaoka 565
stadification selon Binet 485
stadification selon Nigro 592
stadification selon Rai 485
stress psychologique 294
substitution en fer
– parentérale 365
sunitinib 202
surface corporelle 132
suspicion de thrombose
– imagerie 408
syndrome carcinoïde 718
– physiopathologie 718
syndrome de Bazex 797
syndrome de Cushing
– paranéoplasique 792
syndrome de Lambert-Eaton 796
syndrome de la queue de cheval 803
– localisation 803
– mécanismes 803
– procédure 804
syndrome de la veine cave supérieure (SVCS) 801
– diagnostic différentiel 801
– traitement d'urgence 802
syndrome de lyse tumorale 809
– examens de laboratoire 809
– facteurs de risque 809
– traitement d'urgence 810
syndrome de Paget-von Schroetter 407
syndrome de Pancoast 553
syndrome de Plummer-Vinson 569
syndrome de Schwarz-Bartter 792
syndrome de Sézary 507
syndrome de von Hippel-Lindau (VHL) 723
syndrome de Willebrand
– acquis 391
syndrome des nausées et vomissements aigus 210
syndrome hémolytique urémique (SHU) 357
syndrome héréditaire 6
– maladie associée 6
syndrome myélodysplasique (SMD) 436
– anomalies moléculaires 436
– classification FAB 437
– classification selon l'OMS (2001) 437, 438
– résultats des examens de la moelle osseuse 436
– primaire 436
– principe de traitement 438
– pronostic des 440
– score de risque 440
– secondaire 436
syndromes myéloprolifératifs 442
– anomalies génétiques moléculaires 442
– caractérisation du 443
– évolution clinique 442
– options thérapeutiques curatives 443
– sous-types 442
syndromes myéloprolifératifs individuels 443
– caractérisation 443
– options thérapeutiques curatives 443
syndromes paranéoplasiques cutanés 796
système ABO 267
système CIM 14
– principes généraux 14
système HLA 62
– antigènes de classe I 62
– antigènes de classe II 62
– HLA de classe III 63
système Rhésus (Rh) 268
système TNM 17

T

tamponnade cardiaque 261
– maligne 805
– péricardite radique 805
– principes thérapeutiques 261
– traitement d'urgence 806
tamoxifène 174
taux de mortalité 1
technologie ARN
– microARN 335
– petits ARN 334
– petits ARN interférents 335
témozolomide 118
temps de survie 24
temsirolimus 203
téniposide 119
thalassémie
– majeure 378
– mineure 378

thalidomide 120
thérapeutique de la douleur 241
– principes de base 241
thérapeutique du cancer
– HSP90 336
– télomérase 337
thérapie cytostatique 131
– check-list 131
thérapie génique
– études cliniques sur la thérapie génique 326
– études sur la thérapie génique 326
– stratégies 326
thérapie intravésicale 706
thérapie nutritionnelle 233
– apport en énergie 234
– apport en liquides 233
– apport en nutriments 234
– besoins nutritionnels 235
– indications 233
– nutrition orale 233
– objectifs 233
thérapie thrombolytique 411
thiotépa 122
thrombectomie chirurgicale 411
thrombocytémie essentielle (TE) 457
– critère de diagnostic de 458
– grossesse 459
– modifications génétiques moléculaires 457
– principe de traitement 458
thrombopénie induite par héparine (TIH)
– type I 355
– type II 355
thrombophilie 405, 406
thrombose 405
thrombose d'étiologie inconnue 408
thrombose veineuse profonde 407
thoracentèse 820
– échantillon 821
– technique 820
– trousse de thoracentèse 820
thymome 564
– classification pathologique 564
topotécan 123
torémifène 175
traitement chirurgical 609
– carcinome de la vésicule biliaire 609
traitement hormonal 159
– thérapie de substitution 160
– traitement antinéoplasique 159
traitement opiacé 243
– adjuvants 244
– intraveineux 244
– oral 243
– prophylactique de la constipation 245
– transdermique 244
traitement par phosphore radioactif 456
– stadification 485
traitement thermo-ablatif 605
traitement tumoral interdisciplinaire 19
– modalités 19
traitements ciblés 194
– mode d'action 194
– structures 194
transfert génique 325
transfusion de concentré de plaquettes 269, 349
transfusion de granulocytes 318
– activation des lymphocytes T 320
– donneur 318
– effets secondaires potentiels 318
– procédure 319
– receveur 318
transsudat 255
trastuzumab 193
tréosulfan 124
triade de Virchow 405
trioxyde de l'arsenic 73
trofosfamide 125
trouble sexuel 284
– causes physiques 284
– causes psychologiques 284
– mesures thérapeutiques 285
troubles plaquettaires héréditaires 348
Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) 756
– concept de traitement 757
– critères diagnostiques 756
– facteurs pronostiques 757
tumeurs 48
– marqueurs associés 48
tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig 640
– chimiothérapie 641
– traitement chirurgical 640
tumeurs à la limite 626
tumeurs colorectales 11
tumeurs de Klatskin 608
tumeurs de la granulosa 637
– classification des 637
tumeurs de la tête et du cou 12, 542
– concept de traitement 545
– facteurs de risque 542
– génétique moléculaire 542
– prévention 547
– radiothérapie 545
– schéma de propagation 542
– traitement chirurgical 545
tumeurs du SNC 767
– aspects génétiques moléculaires 767
– pathomorphologie 767
tumeurs du testicule 670
– classification histologique 670
– facteurs de risque 670

tumeurs germinales 633
– classification histologique des tumeurs germinales malignes 633
– femme 633
– marqueurs tumoraux 635
tumeurs germinales extragonadiques 679, 681
– histologie 679
– localisation 679
– tératomes 681
– tumeurs germinales intracrâniennes 681
– tumeurs germinales non séminomateuses extragonadiques 681
tumeurs infratentorielles 768
tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET) 758
– différenciation 758
– histologie 758
tumeurs neuro-endocriniennes (TNE) 716
– classification de l'OMS 717
– concept de traitement 721
– critères pronotisques 721
tumeurs non séminomateuses
– scores pronostiques 682
tumeurs ovariennes malignes 625
– chimiothérapie 629
– chimiothérapie intrapéritonéale 630
– concept de traitement 628
– traitement selon le stade 629
– tumeurs épithéliales 625
– tumeurs stromales 625
tumeurs solides malignes 15
– classification CIM-10 15
tumeurs supratentorielles 768
tumeurs trophoblastiques 642
– facteurs de risque 642
– indice pronostique 643
typage HLA 63
– indications 64
tyrosine kinases 194

U

UFT 126
UICC 17

V

vésicule biliaire et cholédoque 607
vinblastine 127
vincristine 128
vindésine 129
vinorelbine 130
voies excrétrices urinaires supérieures, uretère, vessie 702
– facteurs de risque 702
– facteurs de risque professionnels 702
– manifestation/propagation 702
vomissement aigu 214
– traitement de sauvetage 214

X

xeroderma pigmentosum 12

Z

zolédronate 254