PHARMACIE CLINIQUE PRATIQUE EN ONCOLOGIE

Sous l'égide de
l'Association nationale
des enseignants de pharmacie clinique

Coordonné par

Gilles Aulagner
Jean-Louis Cazin
François Lemare
Samuel Limat

ELSEVIER

Elsevier Masson

Pharmacie clinique pratique en oncologie

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Chez le même éditeur

Du même auteur

Pharmacie clinique et thérapeutique, par l'ANEPC, coordonné par J. Calot, S. Limat, C. Fernandez, G. Aulagner, 4e édition. 2012. 1336 pages.

Autres ouvrages

Conseils à l'officine. Le pharmacien prescripteur, par J.-P. Belon, 8e édition, 2016. 552 pages.
Guide de thérapeutique, par L. et G. Perlemuter, 8e édition. 2015. 2432 pages.
Guide du préparateur en pharmacie, 3e édition, par B. Charpentier, F. Hamon-Lorleac'h, A. Huard, L. Ridoux, S. Chansellé, 2008. 1374 pages.
Le matériel de maintien à domicile, par J. Callanquin, C. Camuzeaux, P. Labrude, 4e édition, collection « Abrégés de pharmacie », 2008. 360 pages.
La médication officinale. Traitement de la petite pathologie par le pharmacien, par R. Caquet, 3e édition, collection « Abrégés de pharmacie ». 2009. 216 pages.
Pharmacologie, par Y. Touitou, 11e édition. 2007. 407 pages.
Santé publique. Médecine légale. Médecine du travail. Pharmacologie, par M.P. Tavolacci, J. Rongère, M. Coffy-Cloupet, Collège national de pharmacologie médicale (CNPM). 2014. 560 pages.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Sous l'égide de l'Association nationale
des enseignants de pharmacie clinique

Pharmacie clinique pratique en oncologie

Coordonné par

Gilles Aulagner

Jean-Louis Cazin

François Lemare

Samuel Limat

Elsevier Masson

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

DANGER
LE PHOTOCOPILLAGE TUE LE LIVRE

Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.
Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
ISBN : 978-2-294-73488-5
e-ISBN : 978-2-294-74938-4

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Liste des collaborateurs

Xavier Armoiry, pharmacien, praticien hospitalier, délégation à la recherche clinique et à l'innovation, Hospices civils de Lyon.

Alain Astier, pharmacien, professeur des universités, praticien hospitalier, pôle PUI, hôpital Henri-Mondor. Créteil.

Gilles Aulagner, pharmacien, professeur des universités, praticien hospitalier, Université Claude Bernard, Lyon 1, groupement hospitalier Est, service pharmaceutique, Hospices civils de Lyon.

Christophe Bardin, pharmacien, pharmacie clinique oncohématologie, biologie du médicament, hôpital Cochin, Paris.

Damien Bichard, pharmacien, pôle pharmaceutique, CHU de Besançon.

Mathieu Boulin, pharmacien, maître de conférences des universités, praticien hospitalier, pharmacie clinique, UFR sciences pharmaceutiques et biologiques et centre hospitalier universitaire de Dijon, pôle pharmacie, Dijon.

Diane Braguer, pharmacien, professeur des universités, praticien hospitalier, service pharmacie, hôpital de la Timone, Marseille.

Dominique Breilh, pharmacien, professeur des universités, praticien hospitalier, CHU de Bordeaux.

Vanida Brunie, pharmacien, assistante hospitalo-universitaire, groupe hospitalier Henri-Mondor, hôpital Émile-Roux, Limeil-Brévannes, pharmacie clinique, faculté de pharmacie Paris-Sud, Chatenay-Malabry, Laboratoire éducations et pratiques de santé EA3412, Université Paris 13 Sorbonne Paris Cité, Bobigny.

Christophe Burtin, pharmacien, centre hospitalier de la Côte Basque, Bayonne.

Jean-Louis Cazin, pharmacien, professeur des universités, Centre de pharmacologie et pharmacie clinique en cancérologie, Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret, Lille, Laboratoire de pharmacologie et pharmacie clinique, Faculté de pharmacie, Université de Lille.

Aurélie Chaigneau, interne en pharmacie, département de pharmacie clinique, Gustave Roussy, Villejuif.

Michaël Chaussard, pharmacien, unité de radiopharmacie Claude Kellershohn, service pharmacie, hôpital Saint-Louis, Paris.

Catherine Chenailler, pharmacien, département de pharmacie clinique, Gustave Roussy, Villejuif.

Olivier Chinot, neuro-oncologue, Inserm U-911, Centre de recherche en oncologie biologique et oncopharmacologie (CRO2), Aix-Marseille, service de neuro-oncologie, hôpital de la Timone, Marseille.

Charlotte de Courtivron, interne en pharmacie, département de pharmacie clinique, Gustave Roussy, Villejuif.

Muriel Dahan, pharmacien, Inspection générale des affaires sociales (IGAS), Paris.

Éric Dansin, médecin spécialiste des CRLCC, département de cancérologie générale, Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret, Lille.

Sylvie Demirdjian, pharmacien, département de pharmacie clinique, Gustave Roussy, Villejuif.

Béatrice Demoré, pharmacien, maître de conférences des universités-praticien hospitalier, CHU et UFR de pharmacie de Nancy.

Romain-Pacôme Desmaris, pharmacien, département de pharmacie clinique, Gustave Roussy, Villejuif.

Marie-Anne Estève, pharmacien, service pharmacie, hôpital de la Timone, Marseille.

Philippe Fagnoni, pharmacien, maître de conférences des universités-praticien

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

hospitalier, UFR sciences pharmaceutiques et biologiques et centre hospitalier universitaire de Dijon, pôle pharmacie, Dijon.

Pierre Faure, professeur associé, faculté des sciences pharmaceutiques, université Paris-Descartes.

Christine Fernandez, pharmacien, professeur des universités, praticien hospitalier, hôpitaux universitaires Est parisien, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, pharmacie clinique, faculté de pharmacie Paris Sud, Chatenay-Malabry, Inserm, UMR-S 1136, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, équipe épidémiologie hospitalière, qualité et organisation des soins, Paris.

Amélie Gaudin, pharmacien, département de pharmacie clinique, Gustave Roussy, Villejuif.

Léa Guerrini-Rousseau, médecin pédiatre, département de cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Gustave Roussy, Villejuif.

François Goldwasser, oncologue médical, professeur, chef de service de cancérologie, hôpital Cochin, Paris.

Stéphane Honoré, pharmacien, Maître de conférences des Universités-Praticien Hospitalier, Pôle pharmacie, Hôpital de la Timone, Marseille, laboratoire de pharmacie clinique, UFR de pharmacie, Aix-Marseille université, Inserm U-911, centre de recherche en oncologie biologique et oncopharmacologie (CRO2), Aix-Marseille.

Benoît Hosten, pharmacien, assistant hospitalo-universitaire, unité de radiopharmacie Claude Kellershohn, service pharmacie, hôpital Saint-Louis, Paris, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, université Paris-Descartes.

Elsa Kalbacher, oncologue médical, praticien hospitalier, Institut régional fédératif du cancer de Franche-Comté, CHU de Besançon.

Marie-Pierre Kuzzay, pharmacien, service pharmacie, centre hospitalier de Blois.

Jean-François Latour, pharmacien, Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard, Lyon.

François Lemare, pharmacien, maître de conférences des universités-praticien hospitalier, département de pharmacie clinique, Gustave Roussy, Villejuif, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, université Paris-Descartes, EA7348 Management des Organisations de Santé, EHESP.

Dominique Lévêque, pharmacien, Hôpitaux universitaires de Strasbourg.

Samuel Limat, professeur des universités en pharmacie clinique-praticien hospitalier, CHRU de Besançon, UFR de médecine & pharmacie de Besançon.

Isabelle Madelaine, pharmacien, service de pharmacie, hôpital Saint-Louis, Paris.

Christine Mateus, oncologue médical, service de dermatologie, département de médecine, Gustave Roussy, Villejuif.

Aguirre Mimoun, médecin biologiste, centre hospitalier de la Côte Basque, Bayonne.

Céline Mongaret, pharmacien assistante hospitalo-universitaire UFR de Pharmacie, Université de Reims-Champagne Ardennes, CHU de Reims.

Daphné Morel, interne en pharmacie, département de pharmacie clinique, Gustave Roussy, Villejuif

Virginie Nerich, pharmacien, maître de conférences des universités-praticien hospitalier, CHRU de Besançon, UFR de médecine & pharmacie de Besançon

Gaëlle Noé, pharmacien, unité fonctionnelle de pharmacocinétique et pharmacochimie, hôpital Cochin, Paris.

Véronique Noirez, pharmacien, centre hospitalier de Metz-Thionville.

Marie-Agnès Opsomer, pharmacien, pôle pharmaceutique, CHU de Dijon.

Nicolas Penel, médecin spécialiste des CRLCC, chef du département de cancérologie générale, Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret, Lille.

Marie Petit, pharmacien, pôle pharmacie, hôpital de la Timone, Marseille, laboratoire de pharmacie clinique, UFR de pharmacie, Aix-Marseille université, Inserm U-911, centre de recherche en oncologie biologique et oncopharmacologie (CRO2), Aix-Marseille.

Sylvine Pinel, pharmacien, département de pharmacie clinique, Gustave Roussy, Villejuif.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Florent Puisset, pharmacien, maître de conférences des universités-praticien hospitalier, centre Claudius Regaud, et faculté des sciences pharmaceutiques, Université Paul Sabatier, Toulouse.

Nathalie Rizzo-Padoin, pharmacien, maître de conférences des universités-praticien hospitalier, unité de radiopharmacie Claude Kellershohn, service pharmacie, hôpital Saint-Louis, Paris, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, université Paris-Descartes.

Caroline Robert, oncologue médical, service de dermatologie, département de médecine, Gustave Roussy, Villejuif.

Valérie Sautou, pharmacien, professeur des universités-praticien hospitalier, faculté de pharmacie, Université d'Auvergne, CHU Clermont-Ferrand.

Vincent Servant, pharmacien, pharmacie du groupe hospitalier Sud, CHU de Bordeaux.

Véronique Servent, médecin spécialiste des CRLCC, département de sénologie, Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret, Lille, Unité de coordination en oncogériatrie (UCOG) Nord de France - Centre régional de référence en cancérologie, Lille.

Laurence Spiesser-Robelet, pharmacien, assistante hospitalo-universitaire, centre hospitalier universitaire d'Angers, pharmacie clinique et éducation thérapeutique, faculté de pharmacie, Angers, laboratoire éducations et pratiques de santé EA3412, université Paris 13 Sorbonne Paris Cité, Bobigny.

Antoine Thiery-Vuillemin, oncologue médical, maître de conférences des universités, praticien hospitalier, institut régional fédératif du cancer de Franche-Comté, CHU de Besançon.

Audrey Thomas-Schoemann, maître de conférences des universités, praticien hospitalier, unité fonctionnelle de pharmacocinétique et pharmacochimie, hôpital Cochin, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, université Paris-Descartes, Paris.

Jean-François Tournamille, pharmacien, praticien hospitalier, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours.

Dominique Valteau-Couanet, médecin pédiatre, département cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

Jean Vigneron, pharmacien, praticien hospitalier, CHU de Nancy, faculté de pharmacie de Nancy.

Aline Voidey, pharmacien, CHRU Jean-Minjoz, Besançon.

Fabien Xuereb, maître de conférences des Universités, praticien hospitalier, CHU de Bordeaux.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Préface

Comme nous l'avions senti au démarrage de la 4e édition de l'ouvrage *Pharmacie clinique et thérapeutique*, il nous paraissait important de séparer thérapeutique oncologique du reste des thérapeutiques. Les évolutions très récentes, que dis-je évolutions, les explosions de nouvelles thérapeutiques à des coûts qui nécessitent réflexion, sont là pour conforter les choix que nous avons réalisés.

Un grand merci aux très nombreux auteurs qui ont accepté de rédiger les différents chapitres et de les rendre les plus actuels possibles au moment où ils ont été mis sous presse.

En écrivant ces quelques lignes qui vont servir de préface à l'ouvrage *Pharmacie clinique pratique en oncologie*, je voudrais d'abord remercier celui qui en a eu l'idée et qui a coordonné les deux premières éditions de *Pharmacie clinique et thérapeutique*, notre très regretté collègue François Gimenez qui a su concrétiser l'effort conduit par l'ensemble de la profession depuis 1979 en réalisant un manuel regroupant l'ensemble des chapitres décrivant notre discipline de pharmacie clinique et thérapeutique.

Cela nous a permis au fil de ces ouvrages de concrétiser l'impact et l'évolution rapide de notre discipline.

Depuis 1979, grâce à la création, à Lyon, de la Société européenne de pharmacie clinique dans le cadre du 8e symposium européen de pharmacie clinique, notre discipline a commencé à s'implanter progressivement et est devenue maintenant la discipline incontournable de l'enseignement de la pharmacie et de l'exercice hospitalier.

Il faut remercier tous ceux qui y ont contribué, Epo Van Der Klein et ses « madmen » pour les créations de 1979, Gilbert Laustria et Roger Leverge, Francis Puisieux, Jean-Paul Cano pour la reconnaissance de la discipline. Les auteurs successifs de *Pharmacie clinique et thérapeutique*, Jean Calop, Jean Chopineau, Marie-Christine Woronoff, Samuel Limat et Christine Fernandez, et bien sûr ceux qui ont réalisé l'ouvrage que vous avez entre les mains, Jean-Louis Cazin, Samuel Limat, François Lemare.

Bien sûr, l'explosion que j'évoquais fait que la thérapeutique évolue très rapidement et qu'un tel ouvrage sera toujours un peu en retard sur l'actualité. Il a le mérite de prendre le recul nécessaire pour l'évaluation de ces thérapeutiques en prenant en compte l'efficience et l'utilisation de ces médicaments et de ces dispositifs médicaux dans la vraie vie.

Gilles Aulagner

PharmD, PhD,

Professeur des Universités, praticien hospitalier,
groupement hospitalier Est, service pharmaceutique, Hospices civils de Lyon
Président de l'Association nationale des enseignants de pharmacie clinique

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Table des compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à cet ouvrage, ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent les références de chaque chapitre, mais aussi des figures, tableaux, cas cliniques et textes complémentaires selon la liste établie ci-dessous. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Partie I

Chapitre 1

Figure e1.1
Organisation de la cancérologie.

Figure e1.2
Le nouveau cadre législatif et réglementaire des soins en cancérologie.

Chapitre 2

Figure e2.1
Acteurs et structures en interface avec le pharmacien.

Chapitre 3

Figure e3.1
Cancer colorectal : taux d'incidence et de mortalité chez les hommes en 2012 (d'après [5]).

Figure e3.2
Évolution des taux d'incidence et de mortalité par cancer colorectal de 1980 à 2012 (d'après [5]).

Figure e3.3
Incidence par région du cancer de l'œsophage en 2000–2002 (taux par 100 000 personnes-année). Sources des données : données administratives ALD : CNAM-TS, CANAM RSI, MSA et Insee Analyse : InVS (d'après [10]).

Figure e3.4
Évolution de l'incidence standardisée monde du cancer du côlon (cas par 100 000 personnes-année) en fonction de la consommation journalière de viande et par pays (d'après [11,12]).

Partie II

Chapitre 4

Figure e4.1
Différentes étapes de la cancérogenèse.

Figure e4.2
Caractéristiques acquises des cellules cancéreuses (d'après [4]).

Figure e4.3
Cascade métastatique (d'après [8]).

Figure e4.4
Étapes de l'angiogenèse tumorale.

Chapitre 8

Figure e8.1
Représentation schématique des différentes stratégies de prise en charge d'un cancer.

Chapitre 10

Figure e10.1
Phases d'essai clinique.

Figure e10.2
Exemple de design « 3 + 3 ».

Figure e10.3
Relation et rôle des différents acteurs dans un essai clinique.

Partie III

Chapitre 12

Tableau e12.1
Questionnaire G8 – ONCODAGE.

Tableau e12.2
Facteurs liés à l'âge influençant la pharmacocinétique (d'après [30,33]).

Chapitre 13

Figure e13.1
Taux de survie à cinq ans des enfants atteints de cancers (0–14 ans) à partir de différentes sources correspondant à différentes périodes (d'après [3]).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Figure e13.2
Répartition en fréquence des différents types de cancer de l'enfant de moins de 15 ans en France métropolitaine.

Chapitre 14

Figure e14.1
Relation entre le débit de filtration glomérulaire (en ml/min) et la créatinine sérique (en µmol/l) (d'après [6]).

Figure e14.2
Relation entre le débit de filtration glomérulaire estimé par l'équation MDRD à six variables et le débit de filtration glomérulaire mesuré (d'après [12]).

Figure e14.3
Représentation des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC combinés à l'âge, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale (d'après [17]).

Annexe e14.1
Cas cliniques.

Chapitre 15

Annexe e15.1
Cas clinique.

Partie IV

Chapitre 16

Annexe e16.1
Cas cliniques.

Annexe e16.2
Effets indésirables et interactions médicamenteuses des médicaments utilisés dans le cancer du sein.

Chapitre 17

Tableau e17.1
Classification UICC TNM des cancers bronchiques, éditions 2009 et 2015 (d'après [6, 33]).

Tableau e17.2
Classification UICC stades des cancers bronchiques, 2009 (d'après [6]).

Tableau e17.3
Classification UICC stades des cancers bronchiques, 2015 (d'après [33]).

Tableau e17.4
Principaux effets iatrogènes : prévention et conduite à tenir.

Tableau e17.5
Inhibiteurs du récepteur de l'EGFR et de ALK utilisés par voie orale (AMM) : recommandations spécifiques.

Annexe e17.1
Cas clinique.

Annexe e17.2
Exemples de protocoles de chimiothérapie dans les cancers bronchiques.

Annexe e17.3
Inhibiteurs du récepteur de l'EGFR et de ALK utilisés par voie orale (AMM) : recommandations générales.

Chapitre 18

Tableau e18.3
Médicaments utilisés dans le cancer de la prostate et prévention des effets iatrogènes (Thériaque®, RCP).

Tableau e18.10
Médicaments utilisés dans le cancer du rein et prévention des effets iatrogènes (Thériaque®, RCP).

Tableau e18.12
Chimiothérapies utilisées dans les tumeurs germinales du testicule et prévention des effets iatrogènes (Thériaque®, RCP).

Annexe e18.1
Cas clinique.

Chapitre 19

Figure e19.1
Chirurgie colorectale.

Figure e19.2
Chirurgie du rectum.

Figure e19.3
Mécanisme d'action du bévacizumab (d'après [14]).

Figure e19.4
Mécanisme d'action du cétuximab (d'après [14]).

Figure e19.5
Principales stratégies thérapeutiques dans la prise en charge médicochirurgicale du cancer colorectal.

Tableau e19.4
Principaux protocoles de chimiothérapies utilisés dans le cancer colorectal.

Tableau e19.5
Effets indésirables des principales molécules utilisées dans le cancer colorectal.

Annexe e19.1
Cas clinique.

Annexe e19.2
Prévention des effets indésirables.

Chapitre 20

Figure e20.1
Schéma des voies aériennes supérieures.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e20.1
Cas clinique.

Annexe e20.2
Médicaments utilisés et protocoles de chimiothérapie.

Chapitre 21

Figure e21.1
Prise en charge thérapeutique initiale du cancer de l'endomètre.

Figure e21.2
Prise en charge thérapeutique initiale du cancer du col de l'utérus.

Annexe e21.1
Cas clinique.

Chapitre 24

Figure e24.1
Algorithme Barcelona Clinic Liver Cancer de traitement du carcinome hépatocellulaire (d'après [4]).

Annexe e24.1
Cas clinique.

Partie V

Chapitre 26

Figure e26.1
Très grande diversité des lymphomes.

Figure e26.2
Lymphome de Hodgkin. Stratégies thérapeutiques en fonction du stade selon les critères de l'EORTC.

Figure e26.3
Mécanisme d'action du rituximab.

Tableau e26.14
Principaux protocoles.

Tableau e26.15
Principales toxicités des anticancéreux.

Annexe e26.1
Cas cliniques.

Chapitre 27

Annexe e27.1
Cas clinique.

Chapitre 28

Figure e28.1
Hématopoïèse et hémopathies malignes de type syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë.

Figure e28.2
Allogreffe de CSH dans les SMD (patients avec donneurs HLA identique).

Figure e28.3
Traitement des SMD de « haut risque » en dehors de l'allogreffe.

Figure e28.4
Traitement des SMD de « faible risque ».

Figure e28.5
Principe de traitement des LAM.

Annexe e28.1
Cas clinique.

Chapitre 29

Figure e29.1
Formation du chromosome Philadelphie : la translocation (9;22).

Figure e29.2
Impact de la LMC sur les lignées granuleuses.

Figure e29.3
Mécanisme d'action de l'imatinib (d'après [91]).

Annexe e29.1
Cas clinique.

Annexe e29.2
Effets indésirables : précautions et conduite à tenir.

Partie VI

Chapitre 31

Figure e31.1
Neuromédiateurs impliqués dans les vomissements chimio-induits.

Figure e31.2
Évolution physiologique des polynucléaires neutrophiles après administration d'un traitement cytotoxique neutropéniant.

Tableau e31.9
Principaux effets indésirables des médicaments anticancéreux.

Chapitre 32

Figure e32.1
Physiopathologie des thromboses dans les cancers (adapté d'après [5]).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Abréviations

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACCP	American College of Clinical Pharmacy
ACSP	Autogreffe de cellules souches périphériques
ASCT	*Autologous stem cell transplantation*
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (devenue ANSM)
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (devenue HAS)
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ARS	Agence régionale de santé
ASC	Aire sous la courbe
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AUC	*Area under curve*
AVK	Antivitamine K
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CBPC	Cancer bronchique à petites cellules
CCR	Cancer colorectal
CECOS	Centre d'études et de conservation des œufs et du sperme
CHC	Carcinome hépato cellulaire
CHE	Chimioembolisation
CHIP	Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale
CIN	*Cervical intra-epithelial neoplasia*
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CLIP	Centre labellisé INCa de phase précoce
CNHIM	Centre national hospitalier d'information sur le médicament
CREX	Comité de retour d'expérience
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DLT	Dose limitante toxique
DMIA	Dispositif médical implantable actif
DMT	Dose maximale tolérée
DPD	Dihydropyrimidine déshydrogénase
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECCO	European CanCer Organisation
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EGFR	*Epidermal growth factor receptor*
EIG	Événement indésirable grave
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EP	Embolie pulmonaire
EPR	Événement porteur de risques
ESOP	European Society of Oncology Pharmacy
ETP	Éducation thérapeutique du patient
FDA	Food and Drug Administration
FGFR	*Fibroblast growth factor receptor*
FISH	*Fluorescence in situ hybridization*
FRANCIM	France cancer incidence mortalité
FSH	*Follicle stimulating hormone*
GBM	Glioblastome multiforme
G-CSF	*Granulocyte-colony stimulating factor*
GHS	Groupe homogène de séjour
GIST	*Gastro intestinal stromal tumor*
GLI	*Glioma-associated oncogene*
GVH	*Graft versus host*
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HER	*Human epidermal growth factor receptor*
HNPCC	*Hereditary non-polyposis colorectal cancer*
HPV	*Human papilloma virus*
HTIC	Hypertension intracrânienne
IACR	International Association of Cancer Registries
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICT	Irradiation corporelle totale
INCa	Institut national du cancer
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INR	*International normalized ratio*
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut national de veille sanitaire
IPOP	Instillation postopératoire précoce
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
LAP	Liste des actes et prestations
LBDGC	Lymphome B diffus à grandes cellules
LDH	Lactate déshydrogénase
LF	Lymphome folliculaire
LH	Lymphome de Hodgkin
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LM	Lymphome du manteau
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
MALT	*Mucosa associated lymphoïd tissue*
MCA	Médecine complémentaire ou alternative
MH	Métastase hépatique
MIBG	Méta-iodobenzylguanidine
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
MVAC	Méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine (Adriamycine®)
NACO	Nouveaux anticoagulants oraux
NASH	*Non-alcoholic steatohepatitis*
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institute of Health
OAR	Organe à risque
OMEDIT	Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAF	Polypose adénomateuse familiale
PDGFR	*Platelet derived growth factor receptor*
PPAC	Programme personnalisé de l'après-cancer
PPS	Programme personnalisé de soins
PSA	*Prostate specific antigen*
PTT	Protocole thérapeutique temporaire
RBU	Référentiel de bon usage
RCMI	Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
REMED	Revue des erreurs médicamenteuses et dispositifs associés
RIS	Radiothérapie interne sélective
RIT	Radio-immunothérapie
RIV	Radiothérapie interne vectorisée
RMM	Revue de morbi-mortalité
RRC	Réseau régional de cancérologie
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SFPC	Société française de pharmacie clinique
SFPO	Société française de pharmacie oncologique
SIRIC	Site de recherche intégrée sur le cancer
SMD	Syndrome myélodysplasique
SNC	Système nerveux central
SOS	Soins oncologiques de support
SROS	Schéma régional d'organisation sanitaire
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TDM	Tomodensitométrie
TEP-FDG	Tomographie par émission de positons au 18-fluorodéoxyglucose
TGT	Tumeur germinale du testicule
TVP	Thrombose veineuse profonde
UCNT	*Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type*
UCOG	Unités de coordination en oncogériatrie
UICC	Union internationale contre le cancer
UV	Ultraviolet
VADS	Voies aérodigestives supérieures

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Organisation de la cancérologie en France

CHAPITRE 1

M. Dahan

L'organisation de la cancérologie en France a connu de profonds bouleversements depuis la mise en œuvre du premier Plan cancer, en 2003. Deux autres plans nationaux ont suivi, et la cancérologie s'est depuis régulièrement montrée pionnière et motrice pour les autres domaines de prise en charge, innovant et expérimentant sur de multiples champs, cliniques, thérapeutiques, mais aussi organisationnels.

Plans cancer : un effet structurant sur les organisations

Premier Plan cancer : les bases d'une organisation coordonnée

La priorité de santé publique que représente le cancer a conduit notre pays à définir des organisations spécifiques, dont la première structuration importante a été opérée à travers la circulaire DGS-DH n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés. Cette circulaire définissait des sites de référence et des sites orientés en cancérologie, ainsi que des moyens de proximité traitant les patients cancéreux.

Le premier plan gouvernemental contre le cancer est né de l'engagement présidentiel au niveau international, ayant conduit à la signature de la Charte de Paris en 2000, puis à l'élaboration du Plan cancer quinquennal lancé en 2003.

Doté d'un budget adapté, ce premier plan national a posé les fondements de l'organisation actuelle à travers 70 mesures, pilotées par une nouvelle instance nationale, l'Institut national du cancer (INCa), déclinées au plan régional et intégrées dans les volets « cancer » des schémas régionaux d'organisation des soins (SROS). Les mesures transversales de qualité, les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), le dispositif d'annonce, l'utilisation de référentiels validés, le travail en réseau, les principes d'autorisation, la coordination au sein des établissements ou de territoires de santé par des centres ou cellules de coordination en cancérologie (3C), le recours, l'accès à l'innovation et à la recherche clinique autour de pôles régionaux, la continuité des soins entre l'hôpital et la ville ou le secteur médicosocial, ont été autant de pièces fondatrices et fédératrices autour d'objectifs motivants pour des équipes valorisées et de plus en plus structurées.

La création d'observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT) régionaux ou interrégionaux, interlocuteurs privilégiés des professionnels sur les médicaments et les produits de santé, est également issue de ce premier Plan cancer.

Sept cancéropôles régionaux ou interrégionaux ont encore été créés par ce premier Plan cancer. Ils assurent une mission d'animation de la recherche sur le cancer, pour accélérer les avancées de la recherche et leur transfert au bénéfice de tous les malades.

Après la circulaire du 29 mars 2004 relative à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique, qui décrit les conditions de prise en charge dans les centres de cancéropédiatrie, la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie est venue préciser les exigences applicables à chaque établissement de santé exerçant l'activité de traitement du cancer.

Elle a posé des grands principes en matière de : référentiels validés et régulièrement actualisés, accès au diagnostic, conditions d'annonces

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

organisées, information et accord du patient sur son parcours de soins, incluant la remise au patient d'un programme personnalisé de soins (PPS), traitement sur la base d'un avis pluridisciplinaire, prise en charge globale et continue avec le domicile associant traitement de qualité et accès aux soins de support, etc.

Cette circulaire a également modifié la classification de ces établissements. Sont définis trois niveaux : établissements, territoires de santé, régions. S'y ajoutent les réseaux qui constituent le maillage et la coordination transversale entre les acteurs de cette organisation, qui s'articule ainsi autour :

- **des établissements (et centres privés de radiothérapie) autorisés**, assurant une offre diagnostique et thérapeutique spécialisée au sein d'un territoire de santé. Ils remplissent les critères du Plan cancer (pluridisciplinarité, continuité des soins, etc.), ont une organisation interne en cancérologie lisible, sont membres d'un réseau de cancérologie territorial et/ou régional et participent à une 3C. Ils prennent en charge les patients pour les grandes catégories de traitements du cancer (chimiothérapie, chirurgie des cancers, radiothérapie, cancérologie pédiatrique). Ils sont soumis à une procédure d'autorisation spécifique pour leurs activités de soins « traitement du cancer » (article R. 712-37-1 du Code de la santé publique [CSP]) afin de garantir le respect de critères de qualité et de sécurité, reposant sur des conditions transversales de qualité, des critères d'agrément pour les principales thérapeutiques du cancer et des seuils d'activité minimale à atteindre pour certains traitements ;
- **des établissements associés** (médecine polyvalente, soins de suites, hôpitaux locaux, structures de soins à domicile), participant à la prise en charge de proximité des patients atteints de cancer. Ils ne relèvent pas d'un régime d'autorisation mais appliquent ou assurent le suivi des traitements prévus dans le PPS, avec l'accord du malade, et en coordination avec l'équipe de l'établissement de santé ou du site de cancérologie qui le traite, en particulier la chimiothérapie, dans un contexte de qualité et de sécurité ;
- **des sites de cancérologie**, résultant d'une organisation cohérente entre un ou plusieurs établissements et des centres de radiothérapie autorisés au niveau d'un territoire de santé (un ou plusieurs sites). Les établissements constituant le site assurent la majorité des prises en charge en termes de diagnostic et de traitement par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, en incluant les soins de support, mais à l'exclusion du recours qui relève du pôle de cancérologie ;
- **des pôles régionaux de cancérologie**, constitués par les établissements de santé ou les sites de cancérologie qui exercent, au-delà de leurs activités de soins standards, des missions régionales hautement spécialisées de recours et d'expertise, de recherche clinique et d'innovation sur des soins de cancérologie complexes et des techniques innovantes ;
- **des réseaux de santé en cancérologie** au niveau régional (RRC) et territorial, assurant la coordination entre les établissements de santé ou les sites de cancérologie, les établissements et les structures associés et les professionnels libéraux.

Deuxième Plan cancer 2009–2013 : de nouveaux champs investis

Le Plan cancer 2009–2013 a consolidé les acquis du premier plan et ouvert de nouveaux champs axés notamment sur la qualité de vie et la réduction des inégalités de santé. Il repose sur :

- des efforts de recherche et d'innovation intégrant leur transfert au système de santé, notamment dans le domaine de la génomique des cancers ;
- une meilleure prise en compte des inégalités de santé face au cancer ;
- le renforcement de la coordination des soins et une meilleure implication des médecins traitants ;
- des parcours pendant et après le cancer, personnalisés et coordonnés ;
- de nouvelles initiatives sanitaires et médico-sociales pour mieux accompagner les personnes dans la « vie pendant et après le cancer ».

Des organisations ont été adaptées pour la prise en charge des enfants, des patients âgés (24 unités de coordination en oncogériatrie) et des personnes atteintes de cancers rares (centres experts pour 23 types de cancers rares).

La recherche translationnelle s'organise autour de huit sites intégrés de recherche sur le cancer (SIRIC), réunissant cliniciens et chercheurs.

Seize centres d'essais cliniques de phase précoce (CLIP), labellisés et financés, visent une amélioration de l'accès à l'innovation thérapeutique grâce à des partenariats public-privé pour la recherche.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Les tests réalisés par les plateformes hospitalières de biologie moléculaire, suivant le programme de détection prospective de biomarqueurs émergents mis en place par l'INCa, visent l'amélioration de l'accès aux thérapies ciblées.

Les agences régionales de santé[1] (ARS) ont mis en œuvre les autorisations des 885 établissements de santé, publics et privés, qui doivent respecter des seuils minima d'activité et des critères spécifiques pour les traitements de radiothérapie, de chimiothérapie et de chirurgie.

Troisième Plan cancer 2014–2019

Un troisième Plan cancer a été établi pour la période 2014–2019, qui conforte les organisations mises en place et prend en compte les récentes évolutions scientifiques, mais aussi juridiques et administratives pour préserver les acquis et améliorer les prises en charge pendant et après le cancer. Notamment, les critères d'agrément évoluent avec, par exemple, l'exigence de maîtrise d'une démarche intégrée de gestion des risques associés aux soins, prenant ainsi en compte les nouvelles organisations mises en œuvre dans les établissements de santé, en particulier en matière de prise en charge médicamenteuse, abordées *infra* : comités de retour d'expérience (CREX), revues de morbi-mortalité (RMM) et d'erreurs médicamenteuses (REMED), etc.

En matière de bon usage médicamenteux, des protocoles de chimiothérapie de référence seront définis pour guider les pratiques et identifier au niveau national, à partir des données des OMEDIT notamment, les situations hors autorisation de mise sur le marché (AMM) justifiant d'un encadrement particulier (recommandations temporaires d'utilisation [RTU], essais cliniques) ou encore les prescriptions non justifiées. Des guides nationaux sur les chimiothérapies orales seront élaborés sur la base des travaux initiés en région par les OMEDIT et RRC. Les équipes hospitalières médicales et pharmaciennes développeront une capacité de suivi et un rôle d'appui aux professionnels de ville afin de sécuriser et améliorer l'usage de ces thérapies.

Les ARS piloteront, en lien avec le RRC, l'intervention des acteurs (réseaux de santé territoriaux, hospitalisation à domicile [HAD], prestataires de santé à domicile, professionnels de santé). Chaque établissement autorisé en cancérologie devra développer une politique de diffusion des outils du parcours (PPS/programmes personnalisés de l'après-cancer [PPAC], voir *infra*) au patient et, avec son accord, aux professionnels impliqués dans son suivi à domicile (médecin traitant, réseaux territoriaux, HAD, infirmiers libéraux, pharmaciens).

Sur le champ de la recherche, la stratégie nationale de santé lancée par la ministre de la Santé et la ministre de la Recherche marque une volonté de copilotage des deux ministères pour rapprocher santé et recherche, et intégrer la biologie moléculaire, la création de bases de données ouvertes aux chercheurs, soutenir les travaux de groupes coopérateurs en cancérologie, labelliser les CLIP, etc.

Situation actuelle : une organisation spécifique mais motrice pour les autres domaines de prise en charge

L'organisation actuelle de la cancérologie est globalement issue des structurations permises par le premier Plan cancer et décrites ci-dessus (figure e1.1).

Focus sur les principales structures

Institut national du cancer : innovation administrative au service d'une priorité de santé publique

Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'INCa est aujourd'hui une agence sanitaire et scientifique de l'État, placée sous la tutelle conjointe du ministère des Affaires sociales et de la Santé et du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Il est chargé de coordonner les actions de lutte contre le cancer, développe l'expertise, et finance des projets dans le domaine des cancers. C'est un groupement d'intérêt public (GIP) qui rassemble l'État, les grandes associations de lutte contre le cancer, les caisses d'Assurance maladie, les organismes de recherche et les fédérations hospitalières.

[1] Les ARS ont remplacé les agences régionales de l'hospitalisation (ARH), depuis la loi portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HPST) du 21 juillet 2009.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

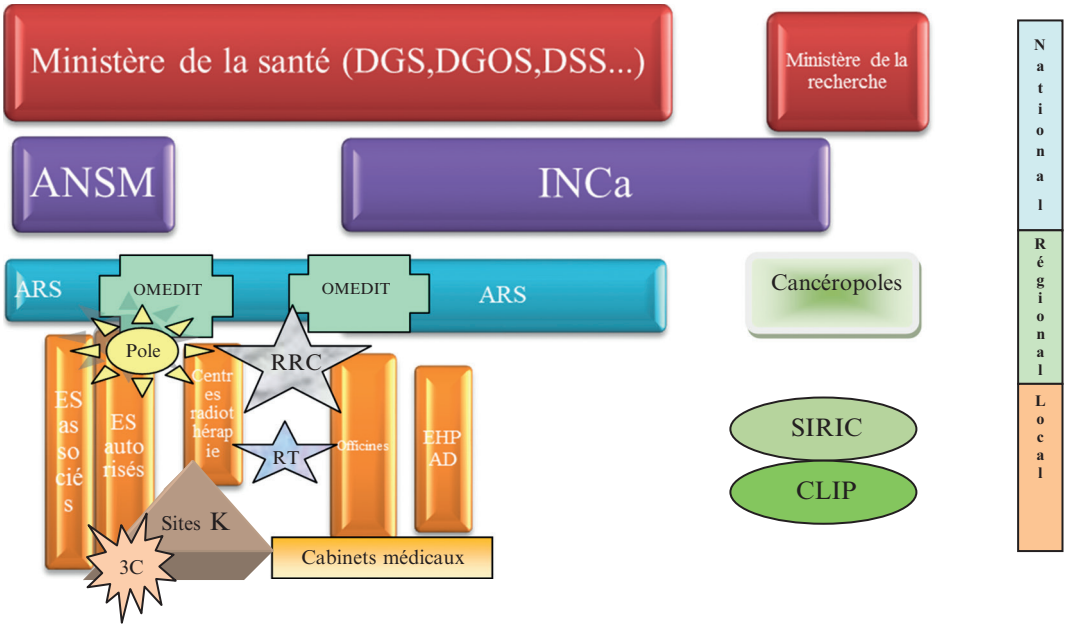


Figure e1.1 **Organisation de la cancérologie.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Il anime, en lien avec les ARS, des réseaux d'acteurs territoriaux (réseaux régionaux de cancérologie, cancéropôles), développe des collaborations internationales et assure le suivi du Plan cancer. Il gère notamment, pour le compte de la direction générale de l'offre de soins (DGOS), le programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie (PHRC-K), le programme de recherche médicoéconomique en cancérologie (PRME-K), et le programme de recherche translationnelle en cancérologie (PRT-K).

Coopération régionale centrée sur les produits de santé : les OMEDIT

Issus du plan cancer, qui en a financé et piloté le projet de développement en interrégion ou en région, les OMEDIT ont été instaurés par décret[2], concomitamment à la mise en œuvre des contrats de bon usage (CBUs) dans les établissements de santé. Initialement conçus pour répondre aux problématiques d'amélioration de l'accès aux innovations, de l'efficience et du bon usage des produits de santé en cancérologie, ils ont à présent une vocation généraliste. Ce sont des structures scientifiques d'observation, d'appui, d'évaluation et d'expertise, constituées auprès des ARS.

Chargés de l'amélioration du bon usage et de la sécurisation du circuit des produits de santé en lien avec l'ensemble des professionnels de santé de la région ou de l'interrégion, 22 OMEDIT, travaillant en réseau, sont aujourd'hui les instances de référence sur les médicaments et les produits de santé en région, créant du lien entre professionnels (médecins, pharmaciens, préparateurs, infirmiers, etc.) et entre hôpitaux (leur domaine initial de compétence) et, de plus en plus, les secteurs ville et médicosocial.

[2] Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 dit CBU et relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité sociale, modifié ensuite par le décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité sociale.

Réseaux de soins en cancérologie

L'appartenance à un réseau de cancérologie constitue l'une des conditions d'autorisation des établissements de santé traitant des malades atteints de cancer.

La circulaire DHOS/INCa/CNAMTS du 25 septembre 2007 sur les réseaux régionaux de cancérologie a défini les missions des réseaux régionaux de cancérologie et en comporte le référentiel national. Ils sont en charge de l'amélioration de la qualité, la coordination opérationnelle des activités de cancérologie, l'aide à la formation continue des professionnels, la promotion d'outils de communication communs au sein de la région, l'information du public et des professionnels sur l'offre de soins, le recueil et l'analyse régionale des données relatives à l'activité de soins, ainsi que l'évaluation des pratiques en cancérologie.

Deux niveaux géographiques, nécessairement articulés, sont définis :

- **les réseaux territoriaux**, qui ne sont pas nécessairement consacrés au cancer. Ils permettent d'assurer aux patients des soins coordonnés, continus et de proximité, en lien avec le médecin traitant ;
- **les réseaux régionaux de cancérologie** (**RRC**), qui visent la coordination régionale des opérateurs de santé et l'amélioration continue des pratiques en cancérologie, sans constituer un réseau de prise en charge et d'inclusion directe des patients.

Vingt-trois réseaux régionaux sont actuellement reconnus, permettant une couverture de l'ensemble du territoire et constituant le maillage et la coordination transversale entre les acteurs de la filière de cancérologie.

Pôles de cancérologie : le recours organisé

Organisation coordonnée de l'offre de soins de recours, ils sont constitués par des établissements de santé ou des sites de cancérologie exerçant des missions de recours et d'expertise, de recherche clinique et d'innovation au niveau de leur région. Les établissements les composant participent à l'enseignement, la recherche et l'innovation dans le cadre des missions des UFR. Leur mission de recours n'a pas vocation à dévitaliser l'offre de proximité mais vise à mieux articuler cette dernière avec l'offre de recours.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Centres ou cellules de coordination en cancérologie 3C

Les 3C se sont substitués aux unités de coordination pluridisciplinaire en oncologie. Ils sont situés au niveau d'un site de cancérologie regroupant une ou plusieurs structures autorisées en cancérologie (établissements de santé et centres de radiothérapie). Cellules qualité opérationnelles, ils sont ouverts aux médecins généralistes et aux associations de patients. Ce sont des structures d'évaluation et d'assurance qualité de la prise en charge des patients atteints de cancer sur un territoire donné, pour auditer, conseiller et accompagner les établissements privés et publics. Leurs missions s'étendent aux soins de support, aux soins à domicile et à la coordination avec les acteurs du réseau, ainsi qu'aux relations avec les établissements membres du pôle régional pour permettre l'accès au recours.

Ces centres mettent à la disposition des médecins et des soignants les référentiels, thésaurus et protocoles validés et actualisés par le réseau régional. Ils s'assurent de la mise en œuvre effective des RCP, du dispositif d'annonce de la remise à chaque patient du PPS. Ils contribuent à l'information et à l'orientation des patients, l'aide à la prise de rendez-vous, l'accès aux informations sur leur dossier médical. Ils produisent également des informations sur les activités cancérologiques médicochirurgicales et pharmaceutiques de l'établissement, un rapport d'activité annuel standardisé permettant d'analyser les principaux paramètres de la cancérologie dans l'établissement.

Parcours de soins des patients

Réunions de concertation pluridisciplinaire

Fondées sur un concept de pluridisciplinarité liée à la décision thérapeutique, les RCP ont été intégrées à la pratique en cancérologie avec la mise en œuvre du premier Plan cancer, et sont depuis déployées dans d'autres pathologies.

La RCP est le lieu d'échanges entre praticiens, autour de cas individuels, visant à optimiser les parcours diagnostiques et thérapeutiques et à valeur pédagogique incontestable. Elle permet une décision concertée, comprenant l'analyse du bénéfice/risque et de la qualité de vie pour le patient, dont il sera informé lors de la remise de son PPS.

Programmes personnalisés de soins

Remis à tous les malades dès le début de leur prise en charge, en relais immédiat du dispositif d'annonce, ils permettent de formaliser la proposition de prise en charge thérapeutique. Conçus pour mieux coordonner la prise en charge avec les médecins et les autres intervenants de ville, les PPS sont aujourd'hui un élément constitutif du dispositif d'autorisation des établissements de santé et bénéficient d'un format proposé au niveau national.

Ils ont été récemment complétés par les programmes personnalisés de l'après-cancer (PPAC), visant en relais des PPS un suivi global de la personne, prenant en compte le risque de second cancer, les séquelles de la maladie et des traitements, leur retentissement sur la qualité de vie, les besoins en soins de support, etc. Ils sont conduits avec et par les médecins traitants, pour acter l'entrée dans une nouvelle période de la prise en charge, celle de l'après-cancer.

Revues de morbi-mortalité (RMM/REMED)

La gestion des risques médicamenteux a connu des évolutions majeures ces dernières années, conduisant à l'adoption d'une nouvelle culture du retour d'expérience (RETEX), structurée autour de comités de retour d'expérience (CREX), et d'outils d'évaluation et de qualification des erreurs/événements/dysfonctionnements tels que les revues de morbi-mortalité (RMM), dont une déclinaison adaptée au domaine des produits de santé, la revue des erreurs médicamenteuses et dispositifs associés (REMED) a été définie par la Société française de pharmacie clinique (SFPC). Les fondements juridiques imposant ces nouvelles organisations ont été progressivement adoptés, la prise en charge médicamenteuse étant régie par l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. La figure e1.2 résume ces nouveaux fondements juridiques.

En cancérologie, le décret du 21 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de traitement du cancer prévoit les critères d'agrément par l'INCa pour les pratiques de la chirurgie des cancers, des traitements médicaux des cancers et de la radiothérapie

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

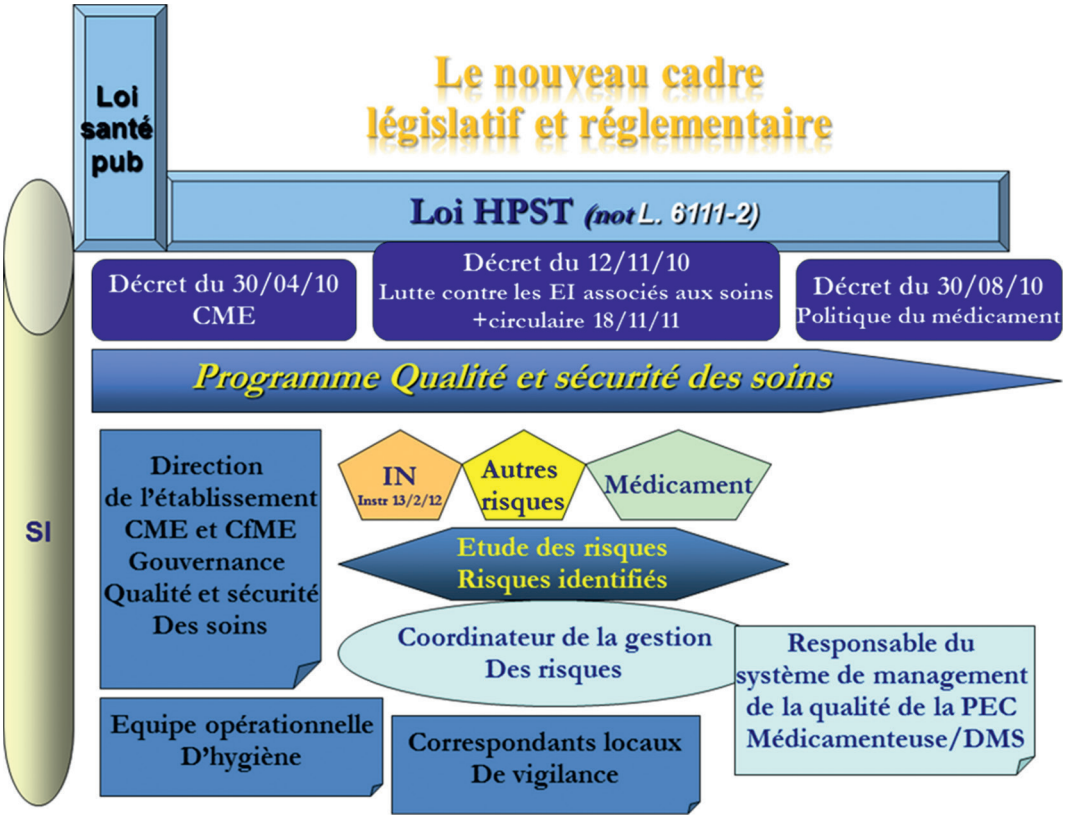


Figure e1.2 **Le nouveau cadre législatif et réglementaire des soins en cancérologie.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

externe. Le critère n° 7 incite à la mise en place de RMM en stipulant qu'une « démarche qualité, comportant notamment des réunions pluriprofessionnelles régulières de morbi-mortalité sur les événements sentinelles, est mise en place ». Elle implique « l'équipe définie par les professionnels qui travaillent habituellement ensemble au quotidien et qui contribuent à la prise en charge d'un même patient ».

À raison d'environ trois réunions par an, les CREX identifient les événements indésirables graves (EIG) ou les événements porteurs de risques (EPR), éventuellement détectés au cours de discussions en RCP, et pouvant nécessiter une discussion en RMM/REMED. La déclaration « non punitive » par tout professionnel ayant commis une erreur ou constatant un dysfonctionnement est un principe qui doit être affirmé dans une charte signée par l'établissement. Les équipes médicales, pharmaceutiques, infirmières effectuent l'analyse et la qualification selon des méthodes définies[3] et élaborent les mesures correctrices, décident de ces mesures et diffusent l'information.

La mise en œuvre de ces nouvelles organisations est désormais suivie au travers des contrats de bon usage, des indicateurs par établissement et régionaux ayant été définis.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent des figures. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e1.1 Organisation de la cancérologie.

Figure e1.2 Le nouveau cadre législatif et réglementaire des soins en cancérologie.

[3] *Cf.* guide méthodologique « Revue de mortalité et de morbidité (RMM) » de la Haute Autorité de santé (HAS), adapté à la cancérologie par le guide méthodologique « RMM en cancérologie » élaboré par le Conseil national de cancérologie (CNC) (www.conseilnationalcancerologie.fr). Pour la REMED, voir le site de la SFPC : www.sfpc.eu

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Sources d'information en cancérologie

CHAPITRE 2

V. Noirez, J. Vigneron

Introduction

Le pharmacien, impliqué dans la prise en charge de patients atteints de cancers, intervient en interaction avec de nombreux acteurs, par lesquels il est sollicité pour différents types d'informations. Il tire ses connaissances de sa formation initiale, d'une formation spécialisée en cancérologie acquise au sein d'un diplôme d'université (Montpellier, Nancy, Lille, Paris V, Lyon 1), par des revues bibliographiques régulières sur une thématique donnée, ou par les recherches documentaires ponctuelles que génère son activité quotidienne. Le pharmacien se retrouve en interface, tout au long du parcours de soins d'un patient atteint de cancer, avec des structures institutionnelles, des services administratifs, des industriels du médicament, des confrères hospitaliers ou officinaux, des professionnels de santé, sans oublier les patients et leur entourage. Les échanges avec ces interlocuteurs s'appuieront sur des sources d'information pertinentes.

Rappels des principes de la recherche documentaire [1]

Quel que soit le domaine d'activité clinique, la méthodologie de recherche documentaire reste la même : les portails d'information scientifique (Inist [2], BiblioSHS [3]) donnent accès aux principales bases de données de revues médicales ou paramédicales (Medline, Biosis, Cinahl, Cochrane Library, Current Contents, Embase, Pascal, Sciencedirect, Scopus, Scisearch, Thomason Reuters). Les éditeurs les plus importants sont des groupes internationaux (Elsevier Masson, John Libbey Eurotext, Springer Verlag France, Wolters Kluwers) qui cohabitent avec des groupes ou sociétés de droit français (Edimark santé, Profession santé, Global Média Santé, EDP Sciences, Mediscoop). Dans sa pratique quotidienne, le pharmacien s'orientera vers une littérature dite « primaire » ou « secondaire ». La première est publiée dans des revues scientifiques à comité de lecture ; elle est produite par des chercheurs et porte sur des articles originaux de recherche, sur des revues générales, des comptes rendus de congrès, des éditoriaux et lettres à la rédaction, des cas cliniques. Elle est destinée à un public d'experts dans le domaine considéré. La littérature secondaire est rédigée sous l'égide d'éditeurs, d'agences sanitaires, d'industriels, de sociétés savantes ; elle est constituée par des articles à visée pédagogique tels que des synthèses, des mises au point, des conférences de consensus, des recommandations de bonnes pratiques qui font le point des connaissances sur un sujet donné. Les articles peuvent être publiés dans des manuels et guides ainsi que sur des sites Internet. Cette littérature s'adresse préférentiellement à des praticiens de terrain. La prééminence des revues anglo-saxonnes reste de mise pour la publication des articles originaux, alors que la préférence est donnée à la langue maternelle pour les articles de formation. En effet, les sources d'information sont généralement mobilisées soit pour l'information médicale et professionnelle, soit pour la formation continue, soit pour la publication d'articles de recherche.

Ces dix dernières années, les technologies de l'information ont fortement évolué et abouti à la création de nombreux sites Internet, mettant à la disposition du public et des professionnels de santé de l'information sous diverses formes (articles, brèves, vidéos, enregistrements radio), avec la mise en ligne de publications auparavant uniquement disponibles en version papier. La création de journaux uniquement électroniques s'est développée. La multiplication des sources et

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

des supports d'information a nécessité de définir des bonnes pratiques et des critères de qualité, détaillés dans un guide publié par la Haute Autorité de santé [4]. Parmi ces critères figure entre autres, le Health On the Net Foundation (HON) code [5], garant de l'objectivité et de la transparence des informations médicales délivrées.

Nous présentons ci-dessous une énumération des principales sources d'information, classées par catégories, avec quelques commentaires concernant leurs contenus. Dans le paragraphe « Application pratique » nous mettrons en relation, à titre d'exemples, quelques-unes de ces sources avec des situations de pratique quotidienne.

Principales sources d'information

Sites Internet des agences gouvernementales

Agences nationales

L'INCa [6] est l'agence spécialisée pour toutes les données relatives au cancer en France (épidémiologie, dépistage, facteurs de risque, référentiels de bon usage des médicaments, recommandations de pratique clinique, recherche médicale, etc.).

D'autres agences nationales abordent régulièrement le cancer sous forme de dossiers thématiques, communiqués de presse, revues d'actualités, rapports ou synthèses sur des sujets ciblés, ou liens vers des revues ou d'autres sites spécialisés. C'est le cas par exemple de la HAS [7] avec son portail de publications par thèmes ou de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) [8].

L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) [9] fournit des recommandations ou des guides de bonnes pratiques, notamment sur les préparations pharmaceutiques [10].

D'autres sites offrent davantage d'informations sur la surveillance épidémiologique des cancers (incidence, mortalité), l'évaluation des programmes nationaux de dépistage organisé des cancers, ou bien encore sur la sécurité sanitaire ou la performance du système de santé. C'est le cas respectivement de l'Institut national de veille sanitaire (InVS) [11] ou du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) [12]. Le domaine de la prévention et de l'éducation pour la santé, la participation à la gestion des situations urgentes avec conséquences sanitaires est promu par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) [13].

Les sites du Code de la santé publique [14] ou de l'Assurance maladie [15] sont des ressources nécessaires pour accéder aux textes réglementaires ou pour vérifier les modalités de remboursement des médicaments (en ville, à l'hôpital, en référencement à la tarification à l'activité [TAA] ou non).

Agences internationales

Au niveau international, les sites d'agences spécialisées procurent des informations sur les pathologies tumorales, les données épidémiologiques, la prévention, la génétique, les agents carcinogènes comme notamment le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [16]. L'agence de recherche et de formation sur le cancer que représente le National Cancer Institute (NCI) [17] coordonne la diffusion de référentiels thérapeutiques utiles en pratique clinique. La base de données médicales en lien sur le site du NCI, CancerLit [18], est une des meilleures bases mondiales sur les cancers avec 4 300 revues médicales ou scientifiques référencées dont 86 revues éditées en France.

Les autres agences, non spécialisées en cancérologie, représentent des ressources documentaires indispensables telles que le National Institute of Health (NIH) [19] qui est l'agence sur la recherche médicale du ministère des Affaires sociales et de la Santé américaine. PubMed [20] est la bibliothèque nationale de médecine de cette agence. Un site Internet avec moteur de recherche est par ailleurs consacré aux essais cliniques [21]. De même que pour les agences nationales, les agences ci-dessous s'attachent à des thématiques plus générales de prévention, de sécurité sanitaire, et la cancérologie en est un sujet majeur. C'est le cas notamment du Center for Disease Control and Prevention (CDC) [22] ou encore de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [23]. Des recommandations, des guides de bonnes pratiques de qualité et de sécurité en santé sont édités par l'Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ) [24] ou par le National Institute for health and Care Excellence (NICE) [25]. Les rapports d'expertise, les dossiers de référencement des nouveaux médicaments sont accessibles sur le site de l'Agence européenne du médicament (European Medicines Agency [EMA]) [26] pour les médicaments porteurs d'une

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

AMM européenne, ou sur le site de la Food and Drug Administration (FDA) [27] aux États-Unis.

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sites Internet de nombreuses sociétés savantes et associations professionnelles spécialisées en cancérologie mettent à disposition des guides de bonnes pratiques, des revues de presse, des comptes rendus de congrès ou de journées professionnelles, des liens vers d'autres sites de référence. Les recommandations de bonnes pratiques diffusées par ces sociétés savantes sont issues de groupes de travail d'experts. Elles prennent en compte des aspects pratiques de fonctionnement qui ne figurent pas dans les textes réglementaires et sont destinées à optimiser la prise en charge des patients, au niveau qualité, sécurité et efficience organisationnelle et économique. Nous distinguerons les sociétés de pharmacie oncologique, les sociétés médicales et les sociétés plus généralistes mais ayant aussi une composante oncologique. **Parmi les plus importantes figurent les sociétés de pharmacie oncologique française, européenne et internationale**. La Société française de pharmacie oncologique (SFPO) [28] publie des recommandations de bonnes pratiques sur l'adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique, la réalisation d'études de stabilité sur les médicaments anticancéreux, la préparation centralisée des anticorps monoclonaux. Elle organise un congrès biannuel ainsi que des journées nationales d'actualités en oncologie. Son site diffuse des actualités en cancérologie, une revue de presse, des liens vers les référentiels de traitement. La SFPO est le représentant français de l'European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) [29]. La société européenne édite des recommandations (Quapos 4) [30] et organise, depuis 2012, un congrès biannuel sur les actualités en pharmacie oncologique. L'International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) [31] publie également des standards de pratique pour la sécurisation de la manipulation des cytotoxiques dans la revue de l'association (*Journal of Oncology Pharmacy Practice*) [32]. Ils représentent un document de référence en pratique professionnelle au sein des unités centralisées de préparation. L'European CanCer Organisation (ECCO) [33] est une fédération de 24 associations à but non lucratif regroupant des médecins, radiologues, infirmiers, pharmaciens, chirurgiens, pédiatres impliqués en oncologie. Elle organise un congrès tous les deux ans sur tous les aspects de la prise en charge du cancer.

Sociétés médicales oncologiques

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) [34] propose également des guides de bonnes pratiques, des recommandations concernant la qualité de prise en charge des patients en oncologie, ainsi que des formations *e-learning*. L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [35] dispose d'un site consacré aux essais cliniques dans les différentes localisations tumorales. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) édite des recommandations de pratiques cliniques visant efficacité et efficience dans la prise en charge du cancer [36]. Par ailleurs, les groupes coopérateurs en oncologie (GCO) [37] sont des groupes de recherche académique spécialisés dans le domaine du cancer. Le site du GCO donne accès aux sites des différents groupes (ARCAGY, GINECO, FFCD, LYSA, LYSARC, GERCOR, GORTEC, IFCT, IFM, SFCE) où sont disponibles thésaurus thérapeutiques, chimiothèques, informations sur la toxicité des médicaments, sur les essais cliniques. D'autres sociétés savantes telles que la Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) [38], la Société française d'hématologie (SFH) [39] proposent également des thésaurus thérapeutiques par localisation tumorale, ainsi que diverses actualités pour les professionnels de santé et des informations destinées aux patients. Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) [40] relaye des recommandations de pratique clinique en lien avec le site de l'INCa.

Sociétés plus généralistes

D'autres sociétés savantes sont davantage spécialisées dans la formation à la manipulation des médicaments anticancéreux, dans la publication de guides méthodologiques sur les techniques et compétences pour la préparation en zones à atmosphère contrôlée des médicaments toxiques ; c'est le cas du Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée (GERPAC) [41] qui met à disposition des archives de congrès annuels depuis 1998 et des outils de formation des formateurs à la manipulation des cytotoxiques sous forme d'un DVD [42]. Au niveau international, l'American Society of Health-System

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Pharmacy (ASHP) [43] publie des recommandations très complètes dans le domaine concernant les préparations stériles [44], les préparations de substances dangereuses [45] et les erreurs médicamenteuses en oncologie [46]. Ces documents sont accessibles sur le site de la société [43]. Des sociétés savantes de pharmacie clinique (SFPC [47], European Society of Clinical Pharmacy [ESCP] [48]) publient régulièrement des travaux sur le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux, en lien avec la prise en charge du cancer. L'Académie nationale de pharmacie [49] présente des travaux de recherche en lien avec la cancérologie, publiés dans les *Annales pharmaceutiques françaises*. Au niveau international, l'American College of Clinical Pharmacy (ACCP) [50] offre une librairie en ligne avec de nombreux ouvrages concernant l'oncologie.

Enfin, l'Ordre national des pharmaciens met à disposition des pharmaciens un site d'information, Meddispar, sur les médicaments à dispensation particulière disponibles en officine [51].

Divers sites de pratique professionnelle

Dans la pratique quotidienne, les besoins récurrents d'informations sur un sujet donné conduisent les pharmaciens à s'adresser à des sites spécialisés, par exemple sur la stabilité physicochimique des médicaments [52], les mesures de surveillance des manipulateurs exposés aux substances dangereuses [53], la normalisation européenne et internationale (AFNOR) [54], ou à toute une littérature spécialisée en médicoéconomie [55]. Les RRC représentent par ailleurs une ressource concernant des référentiels thérapeutiques par localisation tumorale, des guides de bonnes pratiques à la fois médicales, pharmaceutiques, paramédicales dans la prise en charge des patients atteints de cancers. Ils peuvent également proposer des formations, en présentiel ou par *e-learning*. La plate-forme de formation Onco-TICE® en est un exemple [56]. Les coordonnées des RRC et les liens vers leurs sites Internet sont disponibles sur le site de l'INCa [57]. D'autres sites spécialisés en oncologie, tels qu'Oncolink [58] et Cancer.net [59], procurent des synthèses complètes sur les cancers, les facteurs de risque, la symptomatologie, le diagnostic, les stades de la maladie, les options de traitements, les effets indésirables, les soins de support, les essais cliniques, des données statistiques par type de cancers, ainsi que des publications et documents de congrès. Les établissements de santé ont développé des sites Internet sur lesquels les professionnels de santé ainsi que les patients trouvent des informations concernant la recherche et les actualités en cancérologie [60]. La pharmacie des hôpitaux universitaires de Genève met à disposition en libre accès un site très riche d'informations pratiques, de procédures pharmaceutiques relatives à la préparation des anticancéreux, de travaux de recherche, de publications et d'actions d'enseignement et de formation [61]. Le site de la British Columbia Cancer Agency [62] renseigne sur les monographies des médicaments, les protocoles de chimiothérapies, les conditions de leur préparation, les effets indésirables, les informations à transmettre aux patients.

Sites soutenus par les laboratoires pharmaceutiques

Ces sites spécialisés ou non en cancérologie sont accessibles après inscription et obtention d'un code d'accès. Ils proposent des actualités en santé, des modules de formation médicale continue, des accès à d'autres sites ou revues en ligne. Ils assurent la diffusion de comptes rendus de congrès, des revues de presse, ou des conférences thématiques. Les sites Univadis [63], Publiclin [64], Oncorizon [65], Cancerodigest [66] en représentent quelques exemples.

Sites d'information des patients

Les patients ont accès à des informations très complètes sur leur maladie par le biais des sites promus par les agences gouvernementales, ou par des associations professionnelles spécialisées dans une pathologie donnée [23, 39, 67], des établissements ou des fondations spécialisés dans le traitement du cancer [61, 68–70], des associations de patients plus généralistes [60, 71, 72], ou encore par le biais des réseaux de cancérologie [57]. La partie « Cancer Info » du site de l'INCa [6] fournit une information de référence aux patients et à leurs proches. Bien que destinés aux patients, il est important pour les professionnels de santé de connaître le contenu de ces sites de façon à mesurer le niveau de connaissances de leurs patients ou les orienter vers des sites de qualité reconnue.

Livres et revues

Même si de nombreuses sources d'information utilisées quotidiennement sont disponibles sur

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Internet, des ouvrages de référence, en langue française ou anglaise, restent indispensables au quotidien pour accéder aux monographies sur les médicaments. Ils renferment par exemple des données pharmacologiques et pharmacocinétiques, des protocoles de chimiothérapie, des tableaux d'effets indésirables recensés par gravité et fréquence ainsi que des protocoles de prévention [73, 74]. Ces ouvrages de référence sont disponibles sur les sites Internet de leurs éditeurs ou encore sur des librairies numériques telles que celle de l'American Society of Hospital Pharmacy par exemple [75–78]. Des revues spécialisées publient des recommandations pratiques ciblées à la suite de revues d'utilisation menées par des experts. À titre d'exemple, la stabilité des médicaments anticancéreux a fait l'objet d'un article spécifique [79]. Les revues médicales ou pharmaceutiques usuelles, pour la plupart indexées dans PubMed, restent une source d'informations sur des sujets d'actualités en pratique quotidienne car de nombreux articles concernent les cancers.

Application pratique

Au niveau des principales étapes du parcours du patient atteint de cancer, le pharmacien est en interaction, en ville ou à l'hôpital, avec de nombreux acteurs ou institutions (figure e2.1).

Le tableau 2.1 met en relation les étapes du parcours du patient et quelques sources d'information utiles à chacune de ces étapes.

Tableau 2.1 Étapes du parcours du patient et nature des informations recherchées.

Étapes du parcours du patient, informations recherchées	Sources d'information consultées
Diagnostic de cancer : données épidémiologiques, dépistage, symptomatologie	[2, 6, 7, 11–13, 16, 22, 23, 57, 58]
Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) : actualités sur les stratégies thérapeutiques par indication, protocoles de recherche clinique	[6, 18, 19, 34–39]
Consultation d'annonce : plan personnalisé de soins **Consultation infirmière** : conseils appropriés sur les médicaments	[6, 9, 13, 17, 33, 34, 39, 57, 60, 67, 71]
Prescription médicamenteuse (chimiothérapie, soins de support) : thésaurus de protocoles, référencement des molécules, validation pharmaceutique de l'adéquation de la prescription avec les référentiels de pratique clinique, bon usage des médicaments, inclusion dans un essai clinique, adaptation posologique à l'état clinique et biologique du patient	[9, 17, 26, 27, 37, 57, 73]
Préparation des chimiothérapies : études de faisabilité, bonnes pratiques de préparation, politique de gestion des risques et management de la qualité. Données de stabilité	[7, 9, 14, 24, 28-31, 41, 43, 47, 52, 73, 74, 80]
Dispensation des médicaments : respect du statut particulier de certains médicaments (ATU, médicaments d'exception, respect des PGR, etc.)	[9, 14, 15, 26, 51]
Administration des médicaments (parentérales, *per os*) : dispositifs médicaux adéquats. Bonnes pratiques d'administration : prémédication, débits adaptés, prises orales et repas, précautions de manipulations par rapport aux risques spécifiques	[7, 9, 53, 61, 62, 73]
Surveillance des effets indésirables : monographies sur les médicaments et informations sur les protocoles de surveillance	[36, 57, 58, 59, 73]
Suivi ambulatoire et retour à domicile : observance thérapeutique, surveillances spécifiques, ETP	[6, 7]

ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; PGR : plan de gestion des risques ; ETP : éducation thérapeutique du patient.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

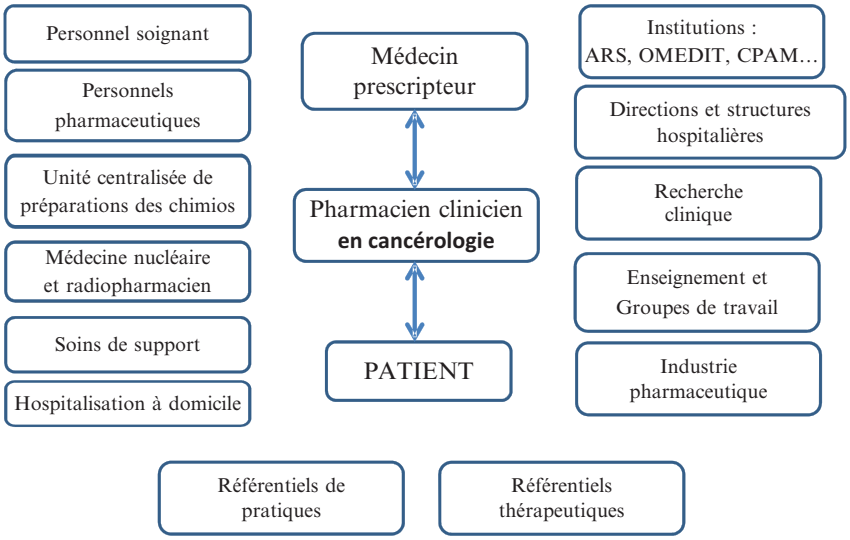


Figure e2.1 Acteurs et structures en interface avec le pharmacien.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Conclusion

Les sources d'information en pharmacie oncologique sont nombreuses, variées et facilement accessibles. Les livres et les revues restent une ressource de référence ; cependant les sites Internet, de bonne qualité et en accès facile et gratuit, ont pris une place prépondérante dans la recherche documentaire quotidienne.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto e. Ils proposent une figure. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e2.1 Acteurs et structures en interface avec le pharmacien.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : http://www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 2

[1] Sources d'information et méthodologie de recherche documentaire; 2012. http://www.irdes.fr/EspaceDoc/DossiersBiblios/SourcesInfo.pdf.

[2] Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) : http://biblioinserm.inist.fr/.

[3] Portail d'information scientifique des unités CNRS en sciences humaines et sociales/Médecine-Pharmacie/Cancérologie : http://biblioshs.inist.fr/.

[4] Haute Autorité de santé, bonnes pratiques et critères de qualité des revues et journaux de la presse médicale française; 2013. p. 237.

[5] About Health On the Net (HON) : http://www.hon.ch/HONcode/Guidelines/hc_p1_f.html.

[6] Institut national du cancer (INCa) : http://www.e-cancer.fr/.

[7] Haute Autorité de santé (HAS) : http://www.has-sante.fr/.

[8] Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) : www.inserm.fr/thématiques/cancer.

[9] Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) : http://ansm.sante.fr/.

[10] Ministère de la santé, BO n° 2007/7 bis (chapitre 7 « Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement »).

[11] Institut de veille sanitaire (InVS) : http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers.

[12] Haut Conseil de la santé publique (HCSP) : http://www.hcsp.fr/.

[13] Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) : http://www.inpes.sante.fr/.

[14] Code de la santé publique : http://www.legifrance.gouv.fr/.

[15] Assurance maladie : http://www.ameli.fr/.

[16] International Agency for Research on cancer (IARC) : http://www.iarc.fr.

[17] National Cancer Institute (NCI) : http://www.cancer.gov/.

[18] The National Cancer Institute, CancerLit : http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/cancer-literature.

[19] National Institutes of Health (NIH) : http://nih.gov/.

[20] PubMed : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.

[21] Base ClinicalTrials.gov : http://clinicaltrials.gov.

[22] Centers for disease control and prevention (CDC) : http://www.cdc.gov/, http://www.cdc.gov/cancer/dcpc/research/.

[23] World Health Organization (WHO) : http://www.who.int/.

[24] Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ) : http://www.ahrq.gov/.

[25] National Institute for health and care Excellence (NICE) : http://www.nice.org.uk.

[26] European Medicines Agency (EMA) : http://www.ema.europa.eu/ema/.

[27] Food and Drugs Administration (FDA) : http://www.fda.gov/.

[28] Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) : www.sfpo.com.

[29] European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) : www.esop.li.

[30] ESOP : http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_engl_no_com.pdf.

[31] International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) : www.isopp.org.

[32] International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP). Standards of practice safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract 2007;13 : S1–81.

[33] European Cancer Organisation : http://www.ecco-org.eu/.

[34] American Society of Clinical oncology (ASCO) : http://www.asco.org/quality-guidelines/guidelines.

[35] European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) : http://www.eortc.org/.

[36] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) : http://www.nccn.org/.

[37] Groupes coopérateurs en oncologie (GCO) : http://www.gco-cancer.org/.

[38] Société nationale française de gastroentérologie : http://www.snfge.asso.fr/.

[39] Société française d'hématologie : http://sfh.hematologie.net/.

[40] Collège national des gynécologues et obstétriciens français : http://www.cngof.asso.fr/.

[41] Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée (GERPAC) : http://www.gerpac.eu/.

[42] CAMROQ. Chimiothérapies anticancéreuses : de la maîtrise du risque à l'optimisation de la qualité : http://www.gerpac.eu/spip.php?article332.

[43] American Society of Health System Pharmacy (ASHP) : www.ashp.org.

[44] ASHP Guidelines on Compounding Sterile Preparations : http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/PrepGdlCSP.aspx.

[45] ASHP Guidelines on Handling Hazardous drugs : http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/BP07/Prep_Gdl_HazDrugs.pdf.

[46] ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Antineoplastic Agents : http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/BP07/MedMis_Gdl_Antineo.pdf.

[47] Société française de pharmacie clinique (SFPC) : http://www.sfpc.eu/fr/.

[48] European Society of clinical Pharmacy (ESCP) : http://www.escpweb.org/.

[49] Académie nationale de pharmacie : http://www.acadpharm.org/.

[50] American College of Clinical Pharmacy (ACCP) : https://www.accp.com/.

[51] Meddispar : http://www.meddispar.fr/.

[52] Stabilis® : www.stabilis.org.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

[53] National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) : http://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2007-117/pdfs/2007-117.pdf.
[54] Association française de normalisation (AFNOR) : http://www.afnor.org/.
[55] Econlit : http://www.aeaweb.org/econlit/accesslist.php.
[56] Plate-forme multimédia de construction des savoirs Onco-TICE® : http://oncotice.fr.
[57] Réseaux régionaux de cancérologie : http://www.e-cancer.fr/soins/la-structuration-de-loffre-de-soins/les-reseaux-regionaux-de-cancerologie/coordonnes-des-rrc.
[58] Oncolink : https://www.oncolink.org/.
[59] Cancer.net : http://www.cancer.net.
[60] Unicancer : http://www.unicancer.fr/.
[61] Pharmacie des hôpitaux universitaires de Genève (HUG) : http://pharmacie.hug-ge.ch/.
[62] British Columbia Cancer Agency : http://www.bccancer.bc.ca/.
[63] UNIVADIS (MSD) : www.univadis.fr.
[64] PUBLICLIN : http://www.publiclin.com/.
[65] ONCORIZON (Lilly) : https://www.lillypro.fr/.
[66] CANCERODIGEST (Amgen, Pfizer) : http://cancerodigest.com/.
[67] Association française des malades du myélome multiple : http://www.af3m.org/.
[68] MD Anderson, Texas : http://www.mdanderson.org/.
[69] Recherche santé : http://www.frm.org/.
[70] American Cancer Society : http://www.cancer.org/.
[71] Ligue contre le cancer : http://www.ligue-cancer.net/.
[72] Association francophone pour les soins oncologiques de support : http://www.afsos.org/.
[73] Centre national hospitalier d'information sur le médicament. In : Anticancéreux utilisation pratique. 7e éd. Dossier du CNHIM, 12. 2013. p. 1–598. 34(5–6).
[74] Drug Information Handbook for Oncology 12th edition : http://www.accp.com/bookstore/th_09diho.aspx.
[75] American Society of Hospital Pharmacy : http://store.ashp.org/default.aspx.
[76] Buchanan EC, Schneider PJ. Compounding sterile preparations. 3e edition. Maryland : ASHP'S Digital Publications; 2009. 496p, http://store.ashp.org/Store/.
[77] William J, et al. Concepts in clinical Pharmacokinetics. 6th ed. Maryland : ASHP'S Digital Publications; 2014. p. 296. http://store.ashp.org/Store/.
[78] Perry MC, et al. The Chemotherapy source book. In : 5th ed; 2012. p. 848. http://www.accp.com/bookstore/.
[79] Bardin C, Astier A, Vulto A, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs : A European consensus conference. Ann Pharm Fr 2011; 69(4) : 221–31.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Épidémiologie générale des cancers

CHAPITRE 3

A. Astier

L'épidémiologie est définie par l'OMS comme « l'étude de la distribution et des déterminants d'états ou d'événements relatifs à la santé et son application au contrôle des maladies ou des problèmes de santé » [1]. C'est donc un outil extrêmement précieux pour obtenir des données quantitatives sur une pathologie et des états physiques, psychologiques ou les comportements qui peuvent lui être reliés, autrement dit ses déterminants. L'épidémiologie permet ainsi de préciser l'importance d'une pathologie (aspects quantitatifs) en fonction par exemple de l'âge, du sexe, de facteurs d'environnement et de comportement (aspects qualitatifs). Ces données statistiques, qui sont la base de l'épidémiologie, s'adressent ainsi à de nombreuses populations définies à l'avance, par exemple les adolescents de sexe masculin habitant le nord de la France. On définira ainsi, en fonction des objectifs, une épidémiologie descriptive et une épidémiologie explicative.

L'épidémiologie descriptive étudie la fréquence et la répartition, par exemple géographique, de phénomènes de santé. Elle décrit un pourcentage d'individus dans une population définie présentant un état donné, par exemple pathologique, ainsi que les variations en fonction des caractéristiques des individus (âge, sexe, situation sociale) et des répartitions géographiques.

L'épidémiologie explicative ou analytique s'intéresse aux déterminants des phénomènes ou états précédemment décrits en recherchant les associations entre ceux-ci et les facteurs d'exposition comme les polluants et/ou les comportements (par exemple : régime alimentaire, tabagisme, consommation d'alcool ou de stupéfiants).

De nombreux paramètres épidémiologiques peuvent être utilisés, les plus importants étant le taux d'incidence et la prévalence.

L'incidence est ce qui arrive, souvent fortuitement. On définit un taux d'incidence comme la fréquence d'apparition d'un phénomène, pour une population donnée pendant une période définie (unité de temps). C'est donc une observation, la constatation d'un phénomène. Ce taux d'incidence est l'un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition ou de disparition d'une pathologie. En cancérologie par exemple, on pourra parler du nombre d'apparition de nouveaux cas de cancer du sein (phénomène observé) chez les femmes françaises de plus de 50 ans (population) durant l'année 2014 (période). Pour une période de temps définie, il est calculé en utilisant l'équation suivante :

$$\text{Taux d'incidence} = \frac{\text{Nombre de nouveaux cas}}{\text{Nombre d'individus dans la population}}$$

Classiquement, le taux d'incidence s'exprimera en nombre de cas par 100 000 ou par million. On utilisera souvent en cancérologie l'unité taux par 100 000 personnes-année (ou 10^{-5}-année).

La prévalence est le nombre d'individus d'une population donnée présentant le phénomène observé par rapport à la population globale afférente, sur une période de temps donnée, selon le calcul suivant :

$$\text{Prévalence} = \frac{\text{Nombre de cas observés}}{\text{Nombre de personnes vivantes}}$$

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Dans l'exemple précédent, on pourrait déterminer le nombre de femmes françaises de plus de 50 ans souffrant ou ayant souffert d'un cancer du sein durant la période 2000–2010.

En revanche, la comparaison directe de taux bruts de mortalité (ou d'incidence) entre différentes populations sera influencée par des facteurs confondants comme l'âge, une mortalité (ou une incidence) plus grande dans une population pouvant être due à une proportion plus grande de sujets âgés par comparaison à une autre. Par exemple, la distribution en âge de la population de la Côte d'Azur est assez différente de celle de la banlieue parisienne. Pour simplifier, et surtout pour obtenir des comparaisons non biaisées entre populations, on utilisera une méthode de standardisation dite par « population type », cette population type pouvant être nationale, européenne ou mondiale. Par exemple, pour obtenir un taux standardisé monde (TA_s) du cancer colorectal en France, on multipliera les taux spécifiques (TA_i) par tranche d'âge (i variant de 1 à n) de la population française par les effectifs des tranches correspondantes de la population de référence mondiale. On additionne les valeurs et on divise le résultat par l'effectif global de la population de référence qui correspond à la somme des tranches d'âges.

$$TA_s = \sum_{1}^{n} \frac{E_{Ref_i}.TA_i}{E_{Ref}} avec R_{Ref} = \sum_{1}^{n} E_{Ref_i}$$

Il est important de remarquer que la fiabilité de l'incidence ou de la prévalence calculée dépend essentiellement de la qualité et de l'exhaustivité des données recueillies dans la population considérée. Ces sources peuvent être d'origine et de qualité diverses. Il faut distinguer des bases de données non spécifiquement créées dans un but épidémiologique comme les bases de l'Assurance maladie, du service de santé des armées ou des bases type programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) et les bases de cohortes, par exemple la bases E3N-Inserm ou la base Suvimax [2].

L'enquête E3N-Inserm est, par exemple, une étude prospective sur environ 100 000 femmes volontaires, adhérentes d'une mutuelle (MGEN) et représentant une population socialement homogène (enseignantes), nées entre 1925 et 1950. Bien que non représentative de la population française, ce type de cohorte a pour but d'analyser finement des disparités spatiales d'incidences de cancer et de comportement.

L'enquête Suvimax, mise en place en 1994, est une enquête longitudinale portant sur une population de 80 000 volontaires des deux sexes entre 35 et 60 ans, visant à tester l'impact de supplémentations en vitamines (par exemple vitamine D) et minéraux antioxydants type sélénium. Dans ce type d'étude, le suivi s'effectue à la fois par questionnaires réguliers (donc autodéclaratifs) et par bilans annuels de santé, *a priori* plus objectifs. Cependant, les questionnaires permettent d'évaluer le ressenti individuel des individus, ce qui peut être précieux en termes de comportements de prévention. En revanche, la sélection de la population, notamment les aspects de volontariat, limite l'exploitation des résultats et ne peut être que locale.

Cependant, une source fiable et considérée comme représentative car s'adressant à une large population peut ne pas être totalement pertinente pour une étude épidémiologique. Par exemple, le cancer est une affection longue durée (ALD) portant exonération du ticket modérateur et prise en charge à 100 %. Cette ALD est accordée après avis médical de l'Assurance maladie, chaque exonération impliquant des paramètres démographiques (âge, sexe, lieu de résidence) et la nature de la pathologie. Compte tenu de la couverture quasi universelle par l'Assurance maladie, la population des assurés sera certainement assez proche de la population générale. En revanche, la recherche de la prévalence d'un cancer sur la base des ALD ne sera pas exhaustive car la pathologie ayant conduit initialement à exonération, pour un individu de la population, peut ne pas être le cancer mais une autre maladie chronique type diabète. On estime donc que les taux d'incidence calculés sur la base des ALD seraient sous-estimés, mais ils sont intéressants dans les études d'analyse géographique (incidences en fonction de la région), la couverture d'Assurance maladie étant homogène entre les régions, la sous-estimation l'est également, permettant ainsi de fructueuses comparaisons entre elles [2].

Le Plan cancer 2009–2013 a mis en exergue l'importance de disposer de données fiables et les plus exhaustives possibles sur le cancer en France afin d'orienter au mieux les décisions publiques d'amélioration de la prévention et de la prise en charge des

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

cancers [3]. Il est donc essentiel, en observant les évolutions d'incidence et de mortalité par des études épidémiologiques d'observation de cohortes, de pouvoir les modéliser afin d'identifier les tendances (évolution, stabilité, diminution) et orienter ainsi les choix stratégiques en santé publique dans les années à venir, comme ceux testant les politiques de dépistage systématique. Ce type d'étude permet également de définir le risque de développer un cancer en fonction de l'âge. Ce paramètre est essentiel pour optimiser les stratégies de dépistage. Ainsi, l'observation du taux d'incidence du cancer colorectal a permis de proposer un dépistage systématique par recherche de sang occulte dans les selles seulement entre 50 et 74 ans. La figure e3.1 présente en effet les taux d'incidence et de mortalité pour le cancer colorectal chez l'homme en 2012 en fonction de l'âge (par tranche de cinq ans). Ces courbes montrent clairement que l'incidence du cancer colorectal ne devient significative que vers 50 ans (patients sans prédisposition génétique ou antécédents familiaux de précocité), justifiant ainsi la stratégie de dépistage débutant à partir de cette tranche d'âge.

En cancérologie, les données épidémiologiques sont extraites des registres du cancer du réseau France-cancer-incidence et mortalité (Francim) [4]. Ce réseau a été créé en 1997 pour fédérer les différents registres, soit généraux soit plus spécialisés, qui recueillaient les données de santé relatives au cancer : incidence par localisation, mortalité liée, etc. Ces registres, d'origines diverses, ont commencé à se constituer dans les années 1970, souvent sur la base d'initiatives individuelles émanant de sociétés savantes ou de centres anticancéreux, et ont été développés à partir de 1986 dans une optique de politique de santé publique avec la création du Centre national des registres (CNR). Le réseau Francim a pour objectifs de « réaliser, coordonner et publier des travaux utilisant les données collectées par les registres de cancer français, de contribuer au développement de recherches coopératives en santé publique et en épidémiologie descriptive, analytique et évaluative dans le domaine du cancer » [4]. Une base de données nationale, accessible à la communauté scientifique, a été ainsi constituée avec l'ensemble des données du réseau Francim par le service de biostatistiques des Hospices civils de Lyon, largement soutenu par l'InVS et l'INCa.

Cette base, issue de ce partenariat, est un outil irremplaçable pour toutes les études épidémiologiques en cancérologie et a permis de mettre à disposition de l'ensemble de la population, en accès gratuit, des rapports exhaustifs sur l'incidence et la mortalité par cancer [5]. Ce type de rapport a contribué à répondre notamment aux mesures 6 et 7 du Plan cancer 2009–2013 : « Produire et communiquer des informations sur le cancer et sur la cancérologie » (mesure 6), « Optimiser et développer le système de surveillance » (mesure 7) [3]. Cependant, en cancérologie mais également dans de nombreuses pathologies, il est très important de pouvoir se comparer à d'autres pays. Se pose alors le problème crucial de la qualité variable des données d'autres origines géographiques, particulièrement celles issues de pays en voie de développement. Une structure internationale, l'International Association of Cancer Registries (IACR), basée en France à Lyon, dans le cadre de l'International Agency for Research on Cancer (IARC), se préoccupe de faire évoluer la qualité de ces registres, consciente de leur importance fondamentale en santé publique [5].

Les méthodes statistiques pour estimer les incidences nationales à partir de registres régionaux reposent généralement sur des modèles âge-période-cohortes [6] et postulent une évolution régulière des taux d'incidence (en baisse ou en hausse) sur la période considérée. Ainsi, pour obtenir une incidence nationale à partir de données issues de registres nationaux, on multiplie le rapport incidence/mortalité observé dans la zone registre considérée par la mortalité de la France. En notant l'incidence l, la mortalité μ, la zone registre ZR, la France FR, l'incidence pour la France pour un âge *a* et une cohorte *c* est donnée par l'équation suivante :

$$\lambda_{a,c}^{FR} = \lambda_{a,c}^{ZR} \, x \, \frac{\mu_{a,c}^{FR}}{\mu_{a,c}^{ZR}}$$

On considère ainsi que le rapport moyen λ/μ observé dans la zone registre est une bonne estimation du rapport (moyen) λ/μ de la France. Dans certains cas, lorsque l'on observe des variations brusques d'incidences (par exemple l'incidence du cancer de la prostate à partir de 2005 a fortement chuté alors qu'elle était en progression continue depuis 1980), des outils statistiques spécifiques

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

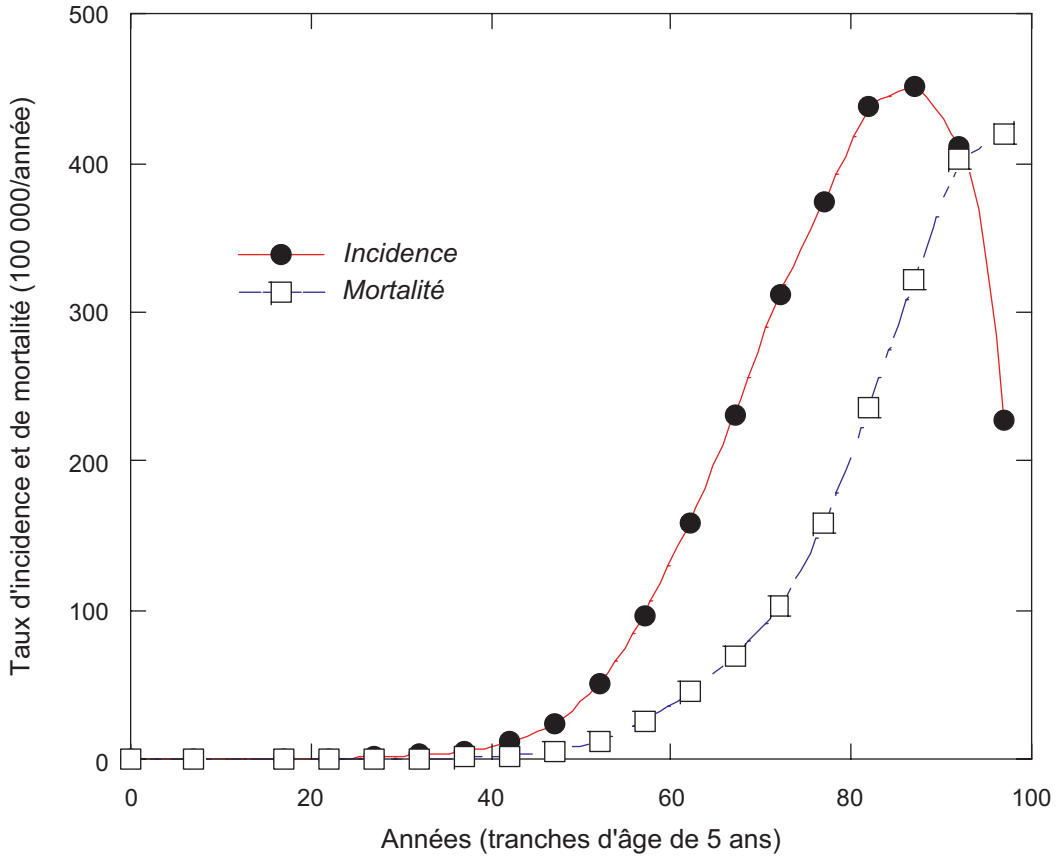


Figure e3.1. Cancer colorectal : taux d'incidence et de mortalité chez les hommes en 2012 (d'après [5]).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

doivent être utilisés pour modéliser l'évolution dans les années à venir [6].

Un aspect essentiel en épidémiologie est l'étude de l'évolution chronologique du paramètre observé. Cette évolution peut être très pertinente pour relier l'évolution d'une incidence ou d'une mortalité à la mise en œuvre d'une politique de santé publique, par exemple une politique de lutte contre le tabagisme. Si l'on considère l'évolution depuis 1980 des taux d'incidence et de mortalité du cancer colorectal chez l'homme, on constate une augmentation légère mais continue jusqu'en 2000, puis une quasi-stabilisation entre 2000 et 2005, puis une diminution [7]. En revanche, la mortalité décroît régulièrement en moyenne de –1,2 % par an (–1,4 % pour la femme) (figure e3.2). De même, les ratios mortalité sur incidence décroissent très fortement entre 1980 et 2012, de façon comparable entre hommes et femmes : 0,573 *versus* 0,346 (hommes) et 0,543 *versus* 0,333 (femmes). Cette dissociation incidence-mortalité s'explique certainement par un dépistage plus précoce, permettant de guérir des lésions moins avancées simplement par résection chirurgicale (lésions précancéreuses ou cancers de stade I et II, N_0) éventuellement suivie d'un traitement adjuvant par FOLFOX 4. On peut également y voir l'amélioration des traitements par chimiothérapies adjuvantes.

Les comparaisons internationales sont essentielles pour conduire des analyses de survie pour un type de cancer donné en incluant des modèles d'impact de traitements ou de prévention ou pour identifier des déterminants complexes de cancérogenèse de type habitudes alimentaires, comme on le verra pour la consommation de viande dans le cancer colorectal.

Incidence des cancers en France

Données globales (tableau 3.1)

Sur la période 1990-2009, soit en 20 ans, l'espérance de vie à la naissance, en France, a augmenté de 5,4 ans pour les hommes (72,8 à 78,2 ans de vie) et de 3,8 ans pour les femmes (81,0 à 84,8 ans de vie) [8]. L'incidence globale des cancers a augmenté fortement de 1980 à 2012 (chez l'homme : + 107,6 % ; chez la femme : + 111 %), ce fait devant être principalement relié au vieillissement de la population française (les cancers étant très largement dépendants de ce vieillissement), pour certaines localisations (prostate, lymphomes, sein) le fruit d'un diagnostic précoce et des stratégies de dépistage généralisé, mais également à une augmentation des risques liés aux comportements (par exemple mélanome). Si on décompose, dans l'augmentation d'incidence, les parts relatives à l'accroissement de la population, son vieillissement et celle propre au cancer (accroissement réel du risque), on note que cette dernière part représente 43,1 % chez l'homme et 55,1 % chez la femme. L'augmentation du taux d'incidence attribuable à l'accroissement du risque de cancer est donc nettement plus élevée chez la femme que chez l'homme, ce qui est attribué notamment à l'explosion des cancers du poumon chez la femme (voir *infra*). La mortalité augmente également (bien sûr de façon variable d'une localisation à l'autre) mais moins que l'incidence (homme : + 11 % ; femme : + 20,3 %) avec cependant un sex-ratio très défavorable pour la femme. En revanche, l'analyse par pondération montre que la part attribuable au risque est en importante diminution (homme : –48,7 % ; femme : –33,5 %) toujours avec la même influence du sexe [6, 7], ce qui traduit globalement une meilleure prise en charge des cancers sur les 30 dernières années.

Il est maintenant bien admis que les cancers sont devenus la première cause de mortalité en France pour les deux sexes. Ces faits laisseraient à penser que la mortalité par cancer augmente, ce qui est inexact comme nous l'avons vu précédemment, ce fait n'étant qu'une « illusion d'optique » car ce sont les autres causes de mortalité qui ont beaucoup plus diminué, notamment les maladies cardiovasculaires, du fait notamment d'une meilleure prise en charge des facteurs de risque [7]. Ainsi, la variation entre 1990 et 2009 du taux total annuel des décès aura été de –28 % (homme : –29 % ; femme :–28 %), de –44 % (homme : –42 % ; femme : –48 %) pour les maladies cardiovasculaires, et de –17 % pour l'ensemble des cancers (homme :–21 % ; femme : –11 %) [8].

La mortalité par cancer a donc nettement baissé en 20 ans en France avec cependant de nettes disparités entre hommes et femmes. Ainsi, en termes de localisation tumorale et de mortalité en 2012, au global et tous sexes confondus, les

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

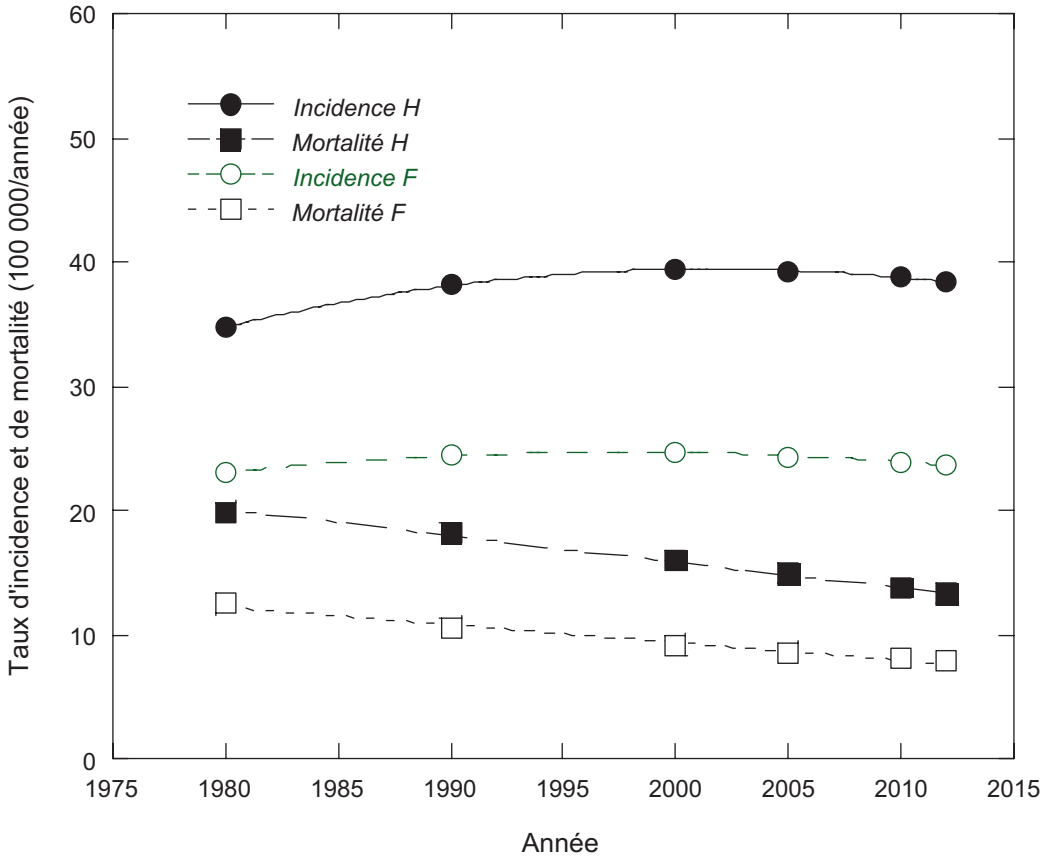


Figure e3.2. Évolution des taux d'incidence et de mortalité par cancer colorectal de 1980 à 2012 (d'après [5]).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 3.1 Taux d'incidence et de mortalité standardisés monde par localisation tumorale. État en 2012 et évolution 1980–2012 (d'après [6]).
Pour le foie et pancréas, les données de mortalité ne sont pas indiquées par manque de fiabilité des taux d'incidence entre 2009 et 2012.

	Incidence [a]				Mortalité [a]			
Localisations tumorales	**État en 2012**		**% Évolution 1980–2012 [b]**		**État en 2012**		**% Évolution 1980–2012 [b]**	
	H	F	H	F	H	F	H	F
Lèvre, cavité buccale, pharynx	16,1	5,6	–2,8	+1,5	4,7	1,0	–3,7	–0,5
Œsophage	6,2	1,5	–3,0	+1,1	4,6	0,9	–3,4	–1,1
Estomac	7,0	2,6	–2,2	–2,0	4,4	1,7	–3,4	–3,8
Côlon-rectum	38,4	23,7	+0,3	+0,1	13,3	7,9	–1,2	–1,4
Foie	12,1	2,4	+3,2	–3,5				
Pancréas	10,2	6,9	+2,3	+3,9				
Poumon	51,7	18,6	+0,1	+5,3	37,0	12,9	–0,5 (–2,2)	+3,7 (+4,6)
Larynx	5,4	0,9	–2,9	+1,1	1,4	0,2	–6,4	–2,5
Peau (mélanome)	4,7	11,0	+4,7	+3,2	1,7	1,0	+1,7	+0,8
Vessie	14,7	2,5	–0,4	–0,4	4,9	1,0	–1,1	–1,0
Rein	14,5	5,8	+2,0	+1,7	4,0	1,4	0,0	–0,9
Système nerveux central	6,3	4,2	+1,1	+0,9	3,6	2,2	+0,4	+0,4
Sein		88,0		+1,4		15,7		–0,6 (–1,5)
Ovaire		7,6		–0,6		3,8		–3,3
Utérus (col)		6,7		–2,5		1,8		–2,0
Utérus (corps)		10,8		+0,1		2,2		–0,6
Prostate	99,4				10,2		–1,5 (–3,7)	
Testicule	7,2		+2,4		0,2		–3,5	
Thyroïde	5,5	13,8	+5,2	+5,1	0,2	0,2	–1,9	–3,4
Toutes localisations [c]	362,6	252,0	+0,8 (–1,3)	+1,1 (+0,2)	133,6	73,2	–1,5 (–2,9)	–1,0 (–1,4)

[a] Taux standardisés selon la structure d'âge de la population mondiale en cas par 100 000 personnes-année.
[b] Les valeurs entre parenthèses montrent le taux d'évolution entre 2005 et 2012.
[c] Obtenus en sommant aux 17 localisations les hémopathies malignes et les autres localisations de tumeurs solides.

cancers impliqués sont de façon décroissante : poumon-pharynx, colorectal, hémopathies malignes, pancréas. En revanche, en fonction du sexe, le « palmarès » est différent. Le poumon reste en tête chez les hommes, suivi par le colorectal, la prostate et les hémopathies malignes. Chez la femme, la première mortalité est le cancer du sein, puis le poumon, le colorectal, et les hémopathies malignes [6]. Par contre, en incidence, pour l'homme, l'ordre décroissant est : prostate, colorectal, poumon, hémopathies malignes ; et pour la femme : sein, colorectal, poumon, hémopathies malignes.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Influence des comportements

Il est remarquable de noter que la diminution de la mortalité par cancer en 20 ans est près de deux fois supérieure pour les hommes comparativement aux femmes [7]. Cette constatation, surprenante au regard d'un sex-ratio souvent favorable aux femmes, met en évidence un des aspects les plus intéressants des études épidémiologiques, l'influence de déterminants dans les pathologies. En effet, une analyse par localisation tumorale sur plus de 30 ans montre que, contrairement aux organes impliqués pour lesquels on note une diminution générale sans dissociation homme/femme, la mortalité par cancer du poumon diminue au global, certes faiblement (–0,5 % puis –2,2 % depuis 2009) mais augmente très fortement chez la femme (+3,7 % puis +4,6 %) (tableau 3.1). Le cancer du poumon est devenu ainsi, en 20 ans, la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme, doublant le colorectal. Ce fait est en directe relation avec un tabagisme féminin en explosion depuis 30 ans et une nette diminution du tabagisme masculin. Cette confirmation du rôle délétère du tabac dans l'apparition du cancer du poumon est renforcée par le fait que des traitements efficaces ne sont toujours pas disponibles dans cette pathologie redoutable. Ce n'est donc pas une meilleure prise en charge qui permettrait d'expliquer la diminution de la mortalité chez les hommes, mais bien une diminution des facteurs de risque.

Un exemple caricatural de l'influence des comportements est celui du mélanome dont l'incidence a été multipliée par 6 de 1980 à 2012 (+590,7 %), avec une part attribuable au risque de +464,8 %, reflétant le rôle très néfaste de l'exposition excessive aux UV (bronzage), phénomène de mode devenu très populaire dans les années 1970–1980 et dont l'addition se paye malheureusement aujourd'hui.

On note en revanche que plusieurs localisations tumorales sont en forte régression, tant en incidence qu'en mortalité. Par exemple, celui du cancer de l'estomac est attribuable certes à des modifications d'habitudes alimentaires (baisse de la consommation des salaisons), mais surtout à la diminution importante de la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* et des ulcères gastriques afférents, de par sa prise en charge par inhibiteurs de la pompe à protons et antibiothérapie. De même, la diminution importante des cas de cancer de l'utérus est à attribuer essentiellement à la pratique de dépistage systématisé par frottis cervico-utérin sans entrer dans la polémique vaccinale actuelle.

On note également que des cancers comme ceux du testicule ou de la thyroïde, bien que d'incidence notable, ne sont que très peu responsables de décès, montrant ainsi leur caractère curable. Chez l'homme, pour le cancer du testicule, le ratio mortalité/incidence est de 0,028 alors que celui du cancer du poumon est de 0,716, soit près d'un facteur multiplié par 25 !

Ce type de constatation issue d'études épidémiologiques et mettant en évidence des déterminants de certaines localisations tumorales peut également être retrouvé avec les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) : bouches, larynx, pharynx. Par exemple, pour les cancers lèvre-bouche-pharynx, on a observé 3 337 nouveaux cas en 2012. Entre 1980 et 2012, le taux d'incidence standardisé monde chez l'homme a été divisé par 2,5, passant de 40 cas par 100 000 personnes-année en 1980 à 16,1 cas pour 100 000 personnes-année (–2,8 %/an) en 2012, avec une accélération de cette décroissance entre 2005 et 2012. Toutefois, chez la femme, le taux d'incidence a augmenté, passant de 3,5 à 5,6 cas pour 100 000 personnes-année (+1,1 %/an). Ces cancers étaient et restent donc très masculins mais leur histoire naturelle se modifie notablement. Ainsi, en examinant les cohortes par tranches d'âge de naissance, on a constaté que chez les hommes nés en 1920 la probabilité de développer un cancer du pharynx était de 4,26 % %, pour ceux nés en 1930 de 40 % (pic de probabilité), alors que pour ceux nés en 1950 elle n'était plus que de 2,50 % (soit –41 %). Chez les femmes, en revanche, cette probabilité augmente fortement (cohorte 1920 : 0,38 %; cohorte 1950 : 0,68 %; soit +79 %). La comparaison avec les autres pays européens montre une incidence standardisée comparable chez l'homme mais pas chez la femme. Il y a donc un effet propre à la femme française mis en évidence par la comparaison des incidences standardisées (tabagisme et/ou alcoolisme féminin plus massifs en France ?).

Il est connu que les cancers des VADS sont fortement dépendants des comportements alcoolotabagiques [9]. Ainsi, les données épidémiologiques d'incidence de ces cancers correspondent en partie à l'évolution des consommations d'alcool et de tabac observée en France depuis 1920. La consommation annuelle d'alcool pur par habitant

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

de 15 ans et plus est passée de 32 litres en 1925 à 15,1 litres en 1997, soit une diminution d'un facteur 2 [9]. Les données de consommation d'alcool montrent une diminution importante à partir des années 1950 qui, avec un délai de près de 30 ans, explique la diminution importante d'incidence à partir des années 1980. Les études épidémiologiques montrent de plus que l'association alcool-tabac est synergique et pas simplement additive, ce qui implique que la diminution d'un des facteurs, ici l'alcool, suffit pour induire une forte diminution d'incidence, alors même que le tabagisme masculin n'a commencé à décliner que plus tardivement (années 1980-1990). En revanche, l'augmentation du tabagisme féminin pourrait avoir contribué à celui de l'incidence de ces localisations chez la femme (voir *supra*).

Des analyses plus fines par régions géographiques permettent aussi d'affiner l'analyse des déterminants de cancer [2]. On constate par exemple de fortes inégalités spatiales pour l'incidence des cancers en France. Les régions du Nord-Pas-de-Calais, le Calvados ou la région parisienne présentent des taux standardisés d'incidence des cancers masculins supérieurs à 548 par 100 000 personnes-année à comparer à des taux inférieurs à 276 pour plusieurs régions du Sud-Ouest (figure e3.3).

Le nord-est, défini par une diagonale Ardennes-Bretagne du sud, est un territoire de forte incidence et de mortalité, en opposition au quart sud-ouest (Poitou-Charentes/Aquitaine, Auvergne sud, Languedoc-Roussillon et Midi-Pyrénées) de faible incidence et mortalité. On peut observer également des régions de faible incidence mais de forte mortalité (comme la Bretagne) suggérant une mauvaise prise en charge médicale et sociale des cancers par celles-ci [2]. On peut ainsi facilement dessiner une géographie des cancers VADS et de l'œsophage avec une forte surreprésentation du Nord (Haute-Normandie Picardie, Nord-Pas-de-Calais, Champagne-Ardenne), à rattacher très probablement à la persistance d'habitudes alimentaires comme la consommation d'alcools forts. Ainsi, le Calvados présente un taux d'incidence des cancers VADS supérieur à 76 par 100 000 personnes-année, en comparaison avec la région toulousaine (23,2-36,5). On constate sur la figure e3.1 que le taux d'incidence du cancer de l'œsophage en 2000-2002 était de 1,7 par 100 000 personnes-année pour la région Nord-Pas-de-Calais, de 1,6 pour la Bretagne, toutes deux de forte tradition de consommation d'alcools forts, mais seulement de 0,6 en Midi-Pyrénées, plus de tradition viticole. Il faut cependant bien souligner le décalage temporel entre les comportements d'alcoolisation : aspects quantitatifs (en gramme d'alcool pur par habitant) et qualitatifs (type d'alcools), et l'apparition des tumeurs (25 à 35 ans après, en moyenne). De ce fait, la lutte contre l'alcoolisme aura des répercussions en santé publique temporellement différentes entre l'accidentologie, les comportements sociaux à problème (violences), et l'apparition de pathologies induites (cirrhose, cancers).

Finalement, les comparaisons internationales permettent de mettre en évidence des déterminants alimentaires assez difficilement analysables au niveau d'une nation de par une homogénéité (même relative) des habitudes alimentaires. La figure e3.4 montre l'incidence du cancer colorectal par pays en fonction de la consommation de viande rouge en gramme par jour et par habitant. On constate que jusqu'à environ 160 g par habitant et par jour, l'incidence reste faible, aux alentours de dix cas par 100 000 personnes-année. Au-dessus de ce seuil, les taux semblent augmenter géométriquement, le doublement de la consommation multipliant par 4 l'incidence. Il est intéressant de noter que si, pour la grande majorité des pays, la consommation de viande rouge semble corrélée au niveau de vie (revenu annuel par habitant), les États-Unis venant en deuxième position derrière la Nouvelle-Zélande avec des incidences supérieures à 40 par 100 000 personnes-année pour des consommations quotidiennes de l'ordre de 300 g, la France ne présente qu'un taux inférieur à 10, au même niveau que le Japon, malgré une consommation quotidienne quatre fois supérieure (130 g *versus* 30 g). Cet effet de seuil préalablement souligné montre les limites de certaines interprétations trop strictes de données épidémiologiques internationales, la diversité génétique entre populations asiatiques et caucasiennes comme d'autres facteurs confondants, susceptibles de s'additionner (pollutions, autres types d'aliments) pouvant contribuer à expliquer ces différences. Cependant, il existe clairement une relation entre incidence du cancer du côlon et consommation de viande rouge et de graisse animale (intimement corrélées, la viande contenant à la fois des protéines et des graisses animales) [10, 11].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

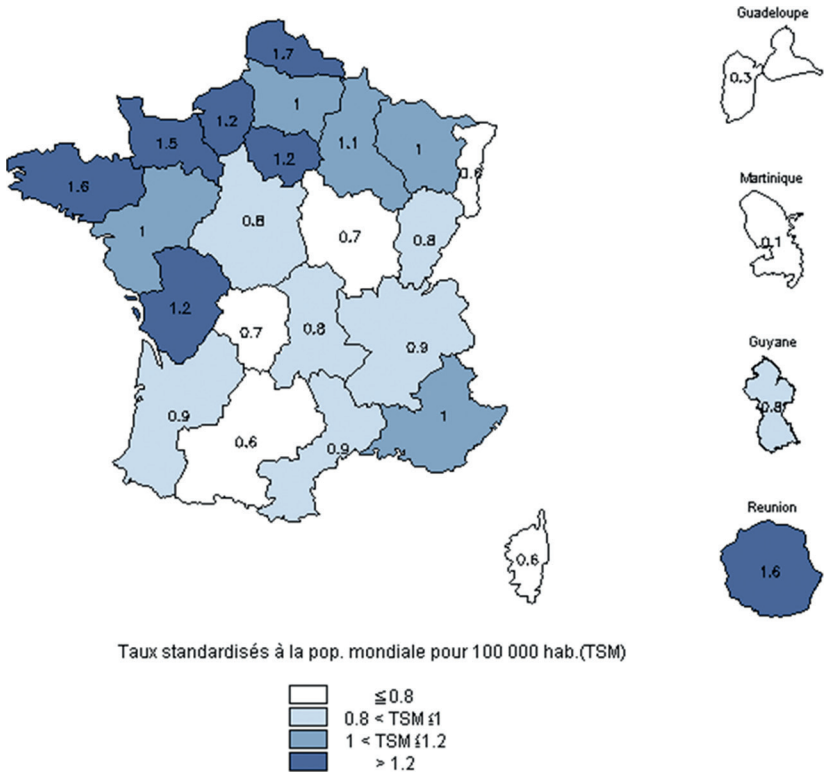


Figure e3.3. Incidence par région du cancer de l'œsophage en 2000-2002 (taux par 100 000 personnes-année). Sources des données : données administratives ALD : CNAM-TS, CANAM RSI, MSA et Insee Analyse : InVS (d'après [10]).

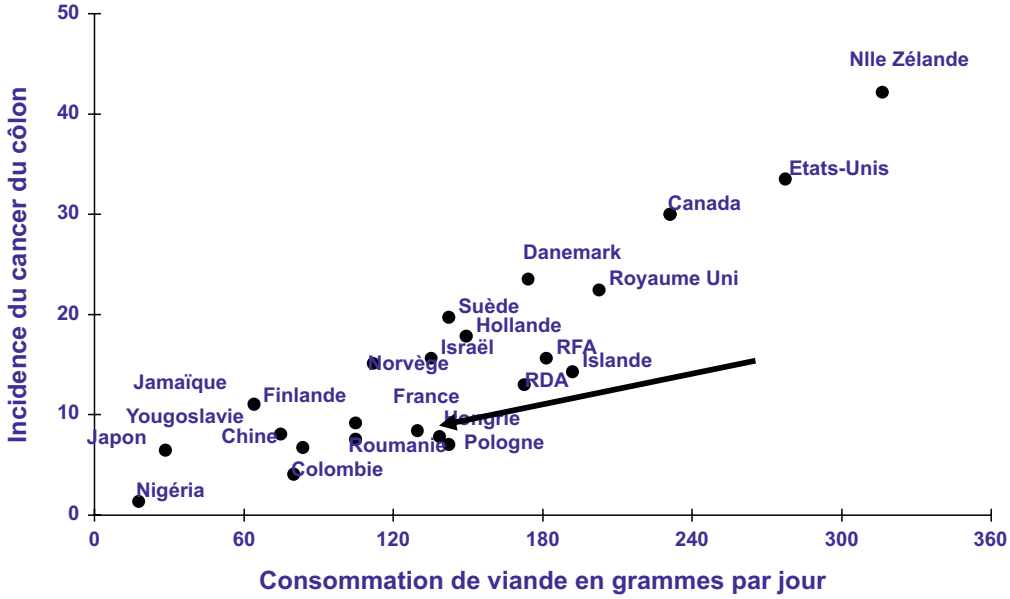


Figure e3.4. Évolution de l'incidence standardisée monde du cancer du côlon (cas par 100 000 personnes-année) en fonction de la consommation journalière de viande et par pays (d'après [11, 12]).
La flèche montre la position de la France.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Conclusion

Ces études épidémiologiques montrent l'importance considérable de déterminants évitables dans de nombreuses localisations tumorales, les principaux agents étant maintenant bien connus : tabac, alcool, UV, certains virus. L'épidémiologie permet ainsi d'obtenir une image fine des cancers en apportant une aide indispensable à la compréhension de leur évolution, d'anticiper les évolutions, de prendre le plus rationnellement possible les mesures d'information, de prévention, les stratégies de dépistage, et d'adapter au mieux les offres de soins et les politiques de santé au niveau régional et national.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent des figures. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e3.1 Cancer colorectal : taux d'incidence et de mortalité chez les hommes en 2012 (d'après [5]).

Figure e3.2 Évolution des taux d'incidence et de mortalité par cancer colorectal de 1980 à 2012 (d'après [5]).

Figure e3.3 Incidence par région du cancer de l'œsophage en 2000-2002 (taux par 100 000 personnes-année). Sources des données : données administratives ALD : CNAM-TS, CANAM RSI, MSA et Insee Analyse : InVS (d'après [10]).

Figure e3.4 Évolution de l'incidence standardisée monde du cancer du côlon (cas par 100 000 personnes-année) en fonction de la consommation journalière de viande et par pays (d'après [11, 12]).
La flèche montre la position de la France.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 3

[1] Rumeau-Rouquette C, Blondel B, Kaminski M, et al. Épidémiologie, méthodes et pratique. Flammarion Médecine-Sciences. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 1993. p. 312.

[2] Rican S, Salem G, Kurzinger ML. Atlas de la santé en France. Comportements et maladies Volume 2. Paris : John Libbey Eurotext ; 2006. p. 300.

[3] http://www.e-cancer.fr/publications/93-plan-cancer/707-rapport-final-du-plan-cancer-2009–2013. Rapport final sur le Plan cancer 2009–2013

[4] Francim. Institut national du cancer : http://lesdonnees.e-cancer.fr/information/8-base-commune-des-registres-de-cancers.html.

[5] International Association of Cancer Registries : http://www.iacr.com.fr/.

[6] Binder-Foucard F, Rasamimanana Cerf N, Belot A, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Synthèse. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. p. 6. Disponible à partir de l'URL http://www.invs.sante.fr.

[7] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude collective. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. p. 122. Disponible sur http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012.

[8] Aouba A, Jougla E, Eb M, et al. L'évolution de la mortalité et des causes de décès entre 1990 et 2009. Annales de Santé Publique 2012 ; 80 : 24–8.

[9] Ledermann S. Alcool, alcoolisme, alcoolisation. Paris : PUF ; 1964.

[10] InVS. Incidence médico-administrative des cancers à partir des admissions en affection longue durée (ALD) en France (Métropole, DOM) en 2000-2002. Disponible sur site InVS : http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/cancer_ald/default.htm

[11] Corpet DE. Mécanismes de l'effet pro-cancer des viandes : revue bibliographique. Revue Méd Vét 2012 ; 163 : 1,43–8.

[12] Parnaud G, Corpet DE. Cancer colorectal : le rôle controversé de la consommation de viande. Bulletin du Cancer 1997 ; 84(9) : 899–911.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cancérogenèse et maladie cancéreuse

CHAPITRE 4

C. Mongaret, V. Sautou

La cancérogenèse est un processus multiétapes qui est initié au niveau d'une cellule normale. Lors de l'étape d'initiation, la cellule normale va accumuler des altérations génétiques qui vont aboutir à l'acquisition par la cellule de caractéristiques anormales. Suite à une sélection clonale et une multiplication, les cellules vont progresser vers un stade tumoral cancéreux puis vers un stade métastatique (figure e4.1).

Étapes d'initiation et de promotion

Une tumeur cancéreuse correspond à une prolifération anormale de certaines cellules. Elles se divisent de manière incontrôlée et vont échapper à toute régulation. La survenue et la progression de la tumeur maligne résultent d'une accumulation d'événements génétiques complexes altérant le fonctionnement de certains gènes contrôlant la prolifération et la division de la cellule normale.

Les gènes considérés comme impliqués dans le processus tumoral sont de trois types : les oncogènes, les anti-oncogènes et les gènes de maintien de l'intégrité (les *care takers*) [1]. Les oncogènes ou proto-oncogènes vont, par activation ou par surexpression, stimuler la division ou rendre la cellule immortelle (HER2, RAS, MYC, etc.). Les anti-oncogènes vont inhiber l'apoptose cellulaire (p53, WT1, etc.), par mutation ou par inactivation. Les gènes de maintien de l'intégrité de la cellule codent pour un complexe multifonctionnel chargé de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MLH1) [2]. Une inactivation ou une mutation de ces gènes peut engendrer une susceptibilité accrue aux cancers par instabilité génétique. Toutefois, tout gène qui intervient dans le contrôle de la division cellulaire peut, si son fonctionnement ou sa structure est modifié, être à l'origine d'une croissance cellulaire anormale.

Ces modifications génétiques peuvent être induites par des facteurs exogènes qui sont appelés génotoxiques. Ces produits carcinogènes peuvent agir comme des agents initiateurs ou des agents promoteurs. Les agents initiateurs vont induire une lésion définitive sur l'ADN tels des composés chimiques (hydrocarbures polycycliques aromatiques, nicotine, agents alkylants), des virus (virus d'Epstein-Barr [EBV], papillomavirus, etc.), ou des radiations (UV, ionisantes). Les agents promoteurs vont, quant à eux, favoriser l'expression d'une lésion génétique sans interagir directement avec l'ADN. C'est le cas des esters de phorbols, des estrogènes dans le cancer du sein, et de l'alcool dans le cancer ORL.

La cellule initialisée n'est pas encore considérée comme une cellule cancéreuse car elle n'a pas encore acquis une autonomie de croissance. La phase de promotion qui suit va consister à sélectionner un clone et lui permettre de s'expandre. Elle se caractérise par le maintien des modifications génétiques au sein de la cellule et par la sécrétion de promoteurs tumoraux tels que des cytokines, des facteurs de croissance au niveau de l'environnement tumoral. Cette phase par conséquent va aboutir à une transformation cancéreuse. Les cellules cancéreuses vont alors acquérir de nouvelles fonctionnalités.

En 2000, Hanahan et Weinberg [3] ont conceptualisé six propriétés déterminantes (figure e4.2) permettant à la cellule d'acquérir un phénotype malin :

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

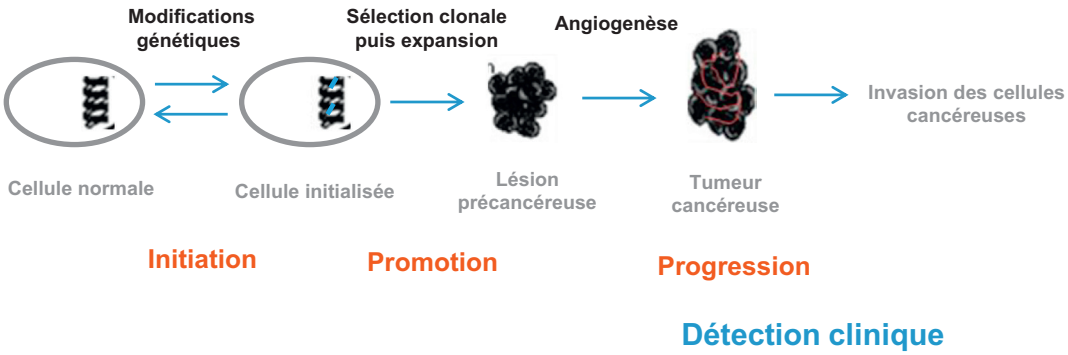


Figure e4.1 **Différentes étapes de la cancérogenèse.**

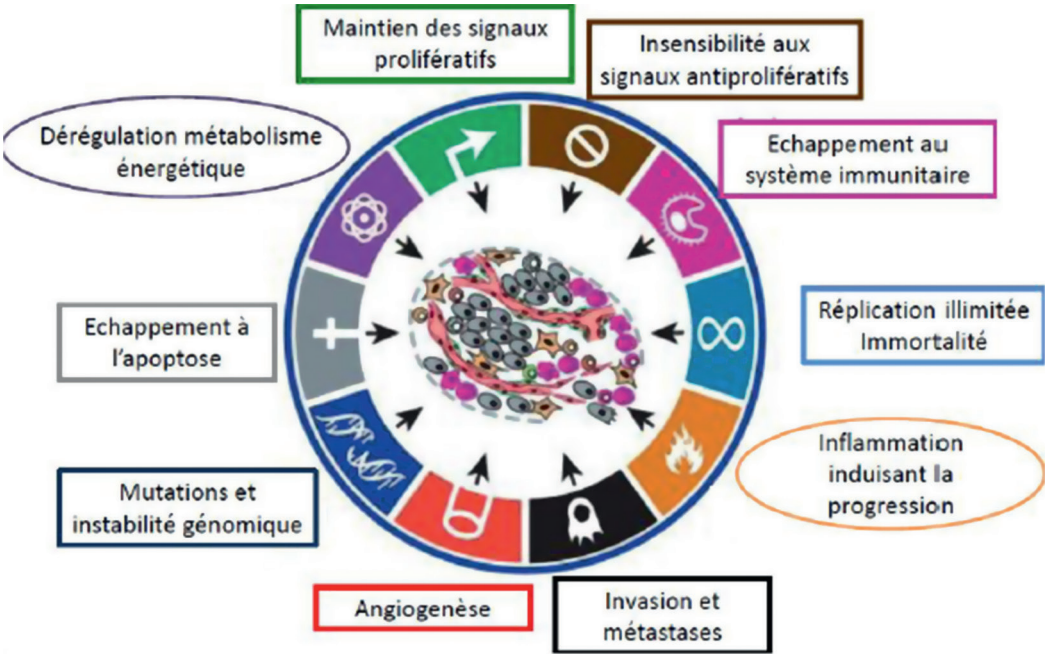


Figure e4.2 **Caractéristiques acquises des cellules cancéreuses (d'après [4]).**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- **indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération** : la cellule normale nécessite un signal pour sortir de la phase de quiescence. De nombreux oncogènes sont capables de mimer ces signaux de croissance, c'est le cas des oncoprotéines RAS, MYC et RAF qui vont induire la prolifération des cellules ;
- **insensibilité aux signaux antiprolifératifs** : en effet, les cellules ignorent les signaux internes ou externes de régulation de la prolifération cellulaire ;
- **capacité d'invasion et de dissémination cellulaire** : la cellule cancéreuse va acquérir des capacités de migration vers d'autres organes *via* le système vasculaire ou lymphatique ;
- **capacité d'induire l'angiogenèse** : la cellule tumorale va induire la mise en place d'un système vasculaire lui permettant de disposer de nutriments et d'interagir avec le réseau vasculaire ;
- **potentiel illimité de réplication** : la cellule normale est programmée pour un certain nombre de divisions (entre 60 à 80) régulées par les télomères qui lors de leur disparition au niveau du chromosome signent l'arrêt de prolifération. La cellule cancéreuse maintient la présence des télomères grâce à une surexpression des télomérases ;
- **résistance à l'apoptose** : les cellules perdent la programmation de mort cellulaire, notamment par mutation du gène *P53*.

En 2011, deux fonctions supplémentaires ont été mises en évidence [4] : la dérégulation métabolique énergétique et l'échappement au système immunitaire. Le microenvironnement tumoral est un partenaire important de la cancérogenèse. Grâce à lui, la cellule cancéreuse évolue vers un phénotype malin. Ce microenvironnement est constitué d'un ensemble de cellules distinctes qui ont de fortes interactions entre elles et avec la cellule cancéreuse. Parmi elles, les cellules du stroma sont associées à toutes les étapes de progression tumorale. Elles produisent des facteurs de croissance, des cytokines qui facilitent le recrutement des cellules endothéliales nécessaires à la néovascularisation tumorale.

De ces conclusions, deux fonctionnalités ont découlé afin d'obtenir un phénotype malin.

La phase d'initiation et de promotion est asymptomatique. Les phases de prolifération puis d'invasion tumorale sont des étapes clés de la maladie. En effet au début de la phase de prolifération, les premiers symptômes cliniques vont apparaître. À partir de 10^9 cellules, la tumeur commence à être décelable cliniquement. Par ailleurs, les techniques d'imagerie actuelles ne permettent pas d'objectiver des masses tumorales de moins de 5 mm de diamètre [5].

Étapes de progression et d'invasion tumorale

La phase de progression est principalement représentée par une prolifération des cellules sélectionnées et différenciées précédemment. En parallèle, grâce à l'ensemble des caractéristiques acquises décrites ci-avant, les cellules cancéreuses possèdent aussi la capacité de disséminer grâce à un phénotype plus agressif et invasif.

Cascade métastatique

Le processus métastatique correspond à la dissémination des cellules à partir d'une tumeur primaire vers des organes à distance. La survenue et la progression de ces cellules résultent d'une succession d'événements irréversibles, structurés, et d'interconnexions aboutissant à l'émergence de tumeurs secondaires. Le phénomène de métastase est un phénomène complexe au cours duquel les cellules cancéreuses vont acquérir de nouvelles capacités. Par voie sanguine ou lymphatique [6], les cellules cancéreuses quittant le foyer initial doivent franchir des étapes successives : chacune représente un obstacle que seul un petit nombre de cellules cancéreuses, ayant réussi à s'adapter à plusieurs environnements, réussiront à franchir [7]. Les différentes étapes de ce processus complexe sont décrites de façon détaillée au sein de la figure e4.3 [8].

Cette étape de dissémination métastatique est importante. Il y a donc un grand intérêt à comprendre les mécanismes favorisant la constitution de ces tumeurs secondaires, notamment en termes de fonctionnalités cellulaires afin de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

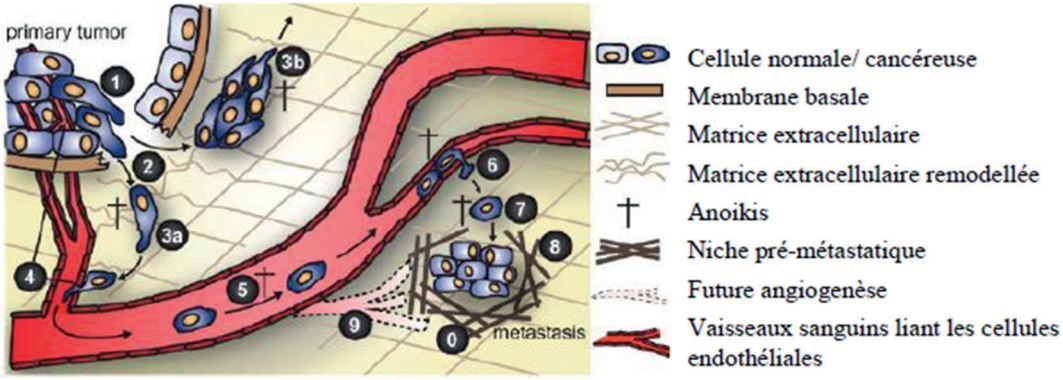


Figure e4.3 Cascade métastatique (d'après [8]).
La tumeur primaire va créer, par l'intermédiaire de cellules circulantes, une niche prémétastatique, permettant dans un second temps aux cellules invasives de migrer à cet endroit (0). Les cellules, au niveau de la tumeur primaire, vont traverser les barrières mésenchymateuse et épithéliale et acquérir des propriétés invasives (1). La dégradation et le remodelage de la matrice extracellulaire (ECM) par des protéases vont faciliter l'invasion des cellules tumorales (2). Les cellules cancéreuses vont passer à travers les tissus soit seules (3a) soit de façon collective (3b). L'intravasation (passage dans le compartiment intravasculaire) des cellules tumorales au niveau des vaisseaux nouvellement formés à proximité de la tumeur va permettre le passage des cellules dans la circulation (4). Les cellules transportées par la circulation sanguine vont s'arrêter au niveau d'un capillaire où elles pourront extravaser (sortir du compartiment intravasculaire) (5). L'arrêt des cellules métastatiques dans la circulation fait appel à des molécules d'adhérence spécifiques notamment les intégrines. Elles vont permettre d'interagir avec l'endothélium vasculaire et de traverser la membrane (6). Après extravasation, certaines cellules peuvent entrer en dormance quelques années (7). Quelques cellules disséminées vont proliférer au niveau d'un deuxième site tumoral (8), nécessitant un remodelage de la matrice extracellulaire et un développement d'une néovascularisation, appelé angiogenèse (9).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Angiogenèse

L'angiogenèse est une étape clé et fondamentale qui se retrouve à deux niveaux, au début du processus de cancérogenèse et au niveau de la dissémination métastatique.

L'angiogenèse est définie comme la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) à partir d'un système vasculaire préexistant pour apporter des nutriments et surtout de l'oxygène aux organes. Elle va assurer leur croissance et/ou leur survie. Ce processus physiologique normal, lors du développement embryonnaire par exemple, peut devenir essentiel dans certaines pathologies telles que le cancer. En effet, ce mécanisme est primordial pour la croissance des tumeurs malignes et le développement des métastases. La néovascularisation de la tumeur fournit à la cellule cancéreuse les nutriments et l'oxygène nécessaires à sa survie, sa croissance, ainsi qu'à la dissémination métastatique.

Le phénomène d'angiogenèse est régulé par une balance entre des molécules favorisant l'angiogenèse appelées **proangiogéniques** (VEGF, PDGF, Il8, etc.) et des molécules la limitant appelées **anti-angiogéniques** (angiostatine, thrombospondine, etc.). Ce phénomène est appelé « switch angiogénique ». Ainsi, l'hypoxie et/ou l'activation d'oncogènes tels que RAS ou *epidermal growth factor receptor* (EGFR) stimule l'activation de cytokines de l'angiogenèse (le *vascular epidermal growth factor* [VEGF]) et d'enzymes protéolytiques (les métalloprotéinases matricielles [MMP]) et freine les inhibiteurs de l'angiogenèse comme la thrombospondine : le switch se fait donc en faveur de l'angiogenèse dont les conséquences sont la croissance tumorale et la diffusion métastatique [9]. Les molécules pro- ou anti-angiogéniques peuvent provenir non seulement des cellules tumorales elles-mêmes mais aussi des cellules endothéliales, des cellules du stroma, du sang et de la matrice extracellulaire [10].

L'angiogenèse se décrit brièvement en quatre étapes (figure e4.4) : tout d'abord les cellules de l'environnement tumoral ainsi que la tumeur elle-même vont sécréter des facteurs proangiogéniques (1), induisant une dégradation de la membrane basale (2), et une prolifération des cellules endothéliales (3), permettant ainsi la formation et la mise en place d'un nouveau réseau de vaisseaux sanguins au niveau de la tumeur (4) [11].

Cette néovascularisation de la tumeur va permettre le développement de cette tumeur mais aussi la migration des cellules vers d'autres organes. Certaines cellules cancéreuses sont capables de pénétrer les vaisseaux lymphatiques et sanguins, et de circuler jusqu'aux organes dont certains vont jouer un rôle de filtre. Les cellules cancéreuses peuvent migrer dans des ganglions lymphatiques au niveau de la zone de drainage de la tumeur primaire. Le terme d'envahissement ganglionnaire est employé dans ce cas.

Outre la dissémination par voie lymphatique, les cellules cancéreuses possèdent également la capacité de disséminer par voie hématogène. Dans cette situation, le terme de dissémination métastatique est employé. Les cellules métastatiques se développent principalement dans les poumons, le foie, mais aussi les os, le cerveau, et divers autres organes.

La dissémination, qu'elle soit par voie lymphatique ou hématogène, va permettre de classer le type de tumeur selon la classification TNM [12] et de déterminer une stratégie thérapeutique à définir.

La classification TNM décrit la tumeur cancéreuse ainsi que son extension en trois lettres : localement (T = *tumor*), à distance : atteinte des ganglions régionaux (N = *node*), et présence ou non de métastases à distance (M = *metastasis*). À chaque lettre correspond un chiffre selon la progression de la tumeur (exemple : N2 = deux atteintes ganglionnaires, T0 = tumeur localisée).

Cette classification est universelle et comprise par l'ensemble du corps médical. Elle permet d'évaluer un pronostic et d'établir une stratégie thérapeutique (selon des recommandations internationales établies par des sociétés savantes). Elle aide dans un second temps à déterminer les résultats thérapeutiques et à comparer des stratégies thérapeutiques (lors notamment des essais cliniques).

La migration cellulaire et l'angiogenèse sont des étapes très importantes dans la dissémination métastatique des cellules cancéreuses. La stratégie thérapeutique actuelle s'oriente vers des traitements ciblés sur des molécules ou des protéines ayant un rôle dans la cancérogenèse avec un traitement personnalisé, c'est-à-dire un portrait moléculaire pour chaque patient. Par exemple, dans le cas du cancer bronchique non à petites cellules, la stratégie thérapeutique s'oriente vers une thérapie moléculaire ciblée dont la cible biologique est

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

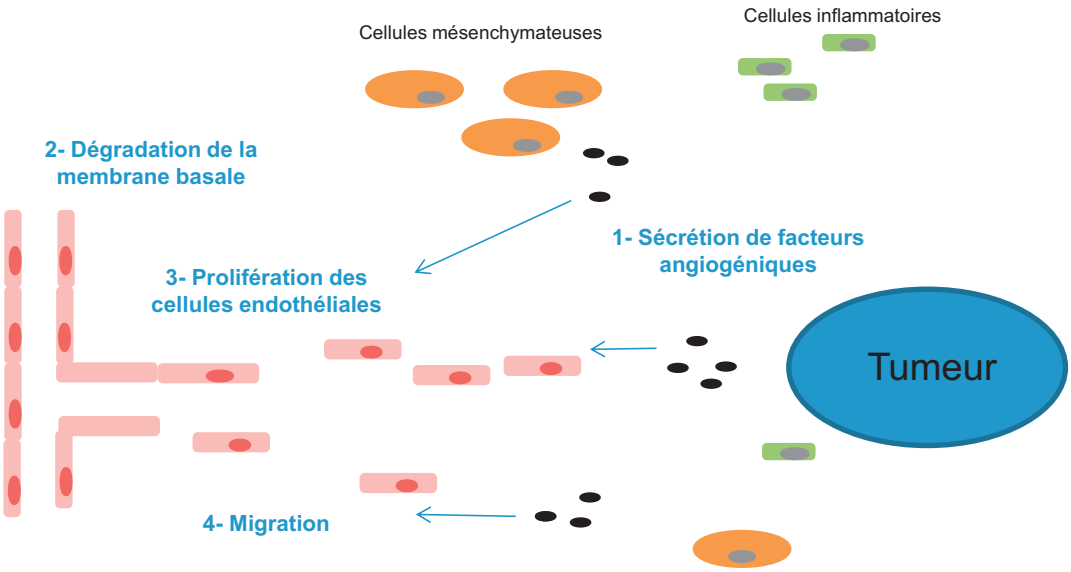


Figure e4.4 **Étapes de l'angiogenèse tumorale.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

oncogénique (EGFR muté, ALK transloqué, RAS et RAF muté, amplification du *fibroblast growth factor receptor* [FGFR]).

Phénomènes de résistance aux traitements anticancéreux

En clinique, deux types de résistance ont été observés :

- des résistances intrinsèques qui surviennent dès les premières administrations de médicaments anticancéreux. Certains cancers sont d'emblée résistants, c'est le cas du mélanome, des sarcomes et des tumeurs cérébrales ;
- des résistances acquises qui surviennent après une phase de sensibilisation à la chimiothérapie. La cellule va acquérir par des modifications génétiques et épigénétiques un phénotype insensible aux traitements anticancéreux. La chimiothérapie va notamment jouer un rôle dans la sélection d'un clone résistant. Certaines modifications génétiques et non génétiques vont moduler les voies de signalisation afin d'acquérir un phénotype moins sensible voire résistant aux traitements.

Certains phénomènes de résistances acquises apparaissent quelle que soit la chimiothérapie. L'augmentation d'expression de la glycoprotéine P (PgP) de la superfamille de transporteurs ABC (ATP *binding cassette*) facilite l'augmentation d'efflux des chimiothérapies de la cellule cancéreuse résultant une insensibilité de la cellule aux médicaments anticancéreux [13]. Les tumeurs exprimant en faible quantité la PgP répondent généralement bien à la chimiothérapie. Plusieurs études ont démontré que l'exposition des cellules cancéreuses à plusieurs cycles de chimiothérapie induit une augmentation d'expression du gène codant pour la PgP ABC1 ou MDR1 [14, 15] (*multidrug resistance*). Des études ont montré que la surexpression de la protéine PgP est induite par une modification transcriptionnelle du promoteur du gène *MDR1*. En effet, des méthylations de l'ADN et des acétylations des histones du promoteur du gène *MDR1* vont contribuer à la surexpression de la PgP et à l'insensibilité des cellules cancéreuses aux chimiothérapies [16].

La thérapie ciblée a révolutionné la prise en charge du patient. Les médicaments inhibiteurs de kinase ont démontré une activité clinique importante chez des sous-groupes de patients ayant une maladie systémique avancée. Cependant, ces traitements ont induit de nouvelles résistances acquises. Deux types de résistances acquises ont été décrits : d'une part une mutation somatique génétique qui va contribuer directement à l'acquisition d'un phénotype résistant de la cellule au traitement et, d'autre part, un mécanisme épigénétique qui joue un rôle important dans la sélection de la cellule résistante.

Des études ont montré l'apparition de résistances acquises chez des patients traités par des médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase. En effet, les patients ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules avancé, et surexprimant l'EGFR, sont sensibles aux médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR et sont traités par géfitinib et erlotinib [17, 18]. La plupart des patients ont une réponse durable avec le traitement ciblé anti-EGFR. Suite à cette phase initiale de réponse, certains patients vont échapper aux traitements avec l'apparition de résistances acquises. Ces patients ont une médiane de survie d'environ 12 mois [19]. La résistance est due à une diminution de l'expression de l'EGFR et une suractivation d'autres voies de signalisation. Les deux mécanismes, génétique et épigénétique, ont été décrits pour ce type de résistance.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent des figures. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Figure e4.1 Différentes étapes de la cancérogenèse.

Figure e4.2 Caractéristiques acquises des cellules cancéreuses (d'après [4]).

Figure e4.3 Cascade métastatique (d'après [8]). La tumeur primaire va créer, par l'intermédiaire de cellules circulantes, une niche prémétastatique, permettant dans un second temps aux cellules invasives de migrer à cet endroit (0). Les cellules, au niveau de la tumeur primaire, vont traverser les barrières mésenchymateuse et épithéliale et acquérir des propriétés invasives (1). La dégradation et le remodelage de la matrice extracellulaire (ECM) par des protéases vont faciliter l'invasion des cellules tumorales (2). Les cellules cancéreuses vont passer à travers les tissus soit seules (3a) soit de façon collective (3b). L'intravasation (passage dans le compartiment intravasculaire) des cellules tumorales au niveau des vaisseaux nouvellement formés à proximité de la tumeur va permettre le passage des cellules dans la circulation (4). Les cellules transportées par la circulation sanguine vont s'arrêter au niveau d'un capillaire où elles pourront extravaser (sortir du compartiment intravasculaire) (5). L'arrêt des cellules métastatiques dans la circulation fait appel à des molécules d'adhérence spécifiques notamment les intégrines. Elles vont permettre d'interagir avec l'endothélium vasculaire et de traverser la membrane (6). Après extravasation, certaines cellules peuvent entrer en dormance quelques années (7). Quelques cellules disséminées vont proliférer au niveau d'un deuxième site tumoral (8), nécessitant un remodelage de la matrice extracellulaire et un développement d'une néovascularisation, appelé angiogenèse (9).

Figure e4.4 Étapes de l'angiogenèse tumorale.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 4

[1] Mannini L, Menga S, Musio A. The expanding universe of cohesin functions : a new genome stability caretaker involved in human disease and cancer. Hum Mutat 2010 ; 31 : 623–30.

[2] Li D, Hu F, Wang F, et al. Prevalence of pathological germline mutations of hMLH1 and hMSH2 genes in colorectal cancer. PLoS One 2013 ; 8.

[3] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000 ; 100 : 57–70.

[4] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer : the next generation. Cell 2011 ; 144 : 646–74.

[5] McDonald DM, Choyke PL. Imaging of angiogenesis : from microscope to clinic. Nat Med 2003 ; 9 : 713–25.

[6] Cao Y. Opinion : emerging mechanisms of tumour lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. Nat Rev Cancer 2005 ; 5 : 735–43.

[7] Pantel K, Brakenhoff RH. Dissecting the metastatic cascade. Nat Rev Cancer 2004 ; 4 : 448–56.

[8] Geiger TR, Peeper DS. Metastasis mechanisms. Biochimica et Biophysica Acta 2009 ; 1796 : 293–308.

[9] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. Nature 2011 ; 473 : 298–307.

[10] Fukumura D, Xavier R, Sugiura T, et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. Cell 1998 ; 94 : 715–25.

[11] Kalluri R. Basement membranes : structure, assembly and role in tumour angiogenesis. Nat Rev Cancer 2003 ; 3 : 422–33.

[12] Denoix PF. Enquête permanent dans les centres anticancereux. Bull Inst Nat Hyg 1946 ; 1 : 70–5.

[13] Senior AE. al-Shawi MK, Urbatsch IL. The catalytic cycle of P-glycoprotein. FEBS Lett 1995 ; 377 : 285–9.

[14] Baker EK, Johnstone RW, Zalcberg JR, et al. Epigenetic changes to the MDR1 locus in response to chemotherapeutic drugs. Oncogene 2005 ; 24(54) : 8061–75.

[15] Hu XF, Slater A, Kantharidis P, et al. Altered multidrug resistance phenotype caused by anthracycline analogues and cytosine arabinoside in myeloid leukemia. Blood 1999 ; 93 : 4086–95.

[16] Wilting RH, Dannenberg JH. Epigenetic mechanisms in tumorigenesis, tumor cell heterogeneity and drug resistance. Drug Resist Updat 2012 ; 15 : 21–38.

[17] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2129–39.

[18] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004 ; 304(5676) : 1497–500.

[19] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med 2009 ; 361 : 958–67.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Thérapeutiques du cancer

CHAPITRE 5

M.-A. Estève, D. Braguer

Le développement de la biologie moléculaire a conduit ces dernières années à une approche thérapeutique très large du cancer qui consiste à lutter contre tous les mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse, qu'ils concernent la cellule cancéreuse elle-même ou son microenvironnement [1]. La prise en charge du cancer bénéficie ainsi des progrès de la biologie fondamentale qui a ouvert la voie à de nouveaux outils de diagnostic (recherche de biomarqueurs, techniques d'imagerie, médecine nucléaire) et à la découverte de molécules ciblées, sans négliger cependant les thérapeutiques conventionnelles (cytotoxiques, hormonothérapie) qui font toujours l'objet d'innovations. Le large panel de molécules ciblées disponibles, leur coût élevé, et la classification moléculaire des tumeurs conduisent au concept de médecine personnalisée et d'individualisation du traitement.

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie constituent aujourd'hui les grandes catégories de traitement des cancers. L'INCa indique qu'en France, près de 370 000 patients sont traités chaque année par chirurgie, 270 000 par chimiothérapie et 170 000 par radiothérapie (ces traitements pouvant être complémentaires) [2].

Stratégie thérapeutique

Les objectifs généraux du traitement du cancer sont d'améliorer la survie ou de limiter la progression tumorale tout en maintenant la qualité de vie.

La stratégie thérapeutique repose sur plusieurs techniques de chirurgie, de radiothérapie, et plusieurs traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, hormonothérapie et immunothérapie). Ces trois types de traitement ne sont pas nécessairement utilisés, et selon le cas, ils peuvent être prescrits seuls ou en association, de façon concomitante ou séquentielle.

En raison de la grande variété de cancers et de patients, le choix thérapeutique est fait lors de RCP, dans une équipe thérapeutique associant des professionnels de santé de différentes disciplines : oncologues, spécialistes d'organes, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomopathologistes, pharmaciens, etc. Ces compétences multidisciplinaires sont indispensables pour prendre une décision, accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science du moment. Les décisions peuvent concerner la stratégie diagnostique et thérapeutique initiale ou lors d'une rechute, ou bien la décision de soins palliatifs. Ce choix tient compte du type de cancer, de son évolution et de sa localisation, des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse au traitement dépendant de la maladie (réponse, échappement) et du patient (âge, antécédents médicaux et comorbidités, tolérance au traitement, considérations socioculturelles et préférences du patient). Ainsi, chaque cancer nécessite une prise en charge personnalisée, pour aboutir à un PPS du patient (Plan cancer 2009-2013).

La guérison du cancer passe par l'éradication de la tumeur et éventuellement des ganglions de voisinage, mais doit également s'accompagner, le cas échéant, de l'élimination de la maladie métastatique. La chirurgie et la radiothérapie sont **à visée locale ou locorégionale**. Le traitement médicamenteux, quant à lui, est généralement **à visée systémique**, en dehors de cas particuliers comme la chimiothérapie intrapéritonéale, la chimioembolisation ou la mise en place d'implants intracérébraux.

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Selon son objectif, le traitement peut être curatif ou palliatif. Un **traitement à visée curative** est en intention de guérir. Il s'applique lorsqu'il est permis d'espérer, au moment du diagnostic, l'obtention d'une rémission complète suffisamment prolongée pour que l'espérance de vie du malade redevienne comparable à celle de la population des individus possédant les mêmes caractéristiques sociodémographiques. Un **traitement à visée palliative** ne permet pas d'espérer raisonnablement obtenir la guérison, compte tenu des données actuelles de la science. Dans ce cas, l'objectif principal est de contrôler l'évolution de la maladie et de maintenir une bonne qualité de vie [3].

Les **soins de support** ont pour but d'assurer le meilleur confort possible au patient, à la fois physique et psychologique, tout au long de la prise en charge de sa maladie (prise en charge de la douleur, gestion de l'iatrogénie, mesures nutritionnelles adaptées, soutien psychothérapique, social, accompagnement de fin de vie…) [4].

Lors d'association de différentes modalités thérapeutiques, le traitement peut également se définir en fonction de la chronologie de mise en place. Le terme « **adjuvant** » s'applique à un traitement mis en place après le **traitement principal**, dans le but d'en augmenter l'efficacité. Il s'agit en général de chimiothérapie et/ou radiothérapie intervenant après un geste chirurgical. L'objectif est d'éliminer les cellules cancéreuses qui seraient encore présentes, de façon à éviter la survenue de récidives locales ou à distance. Le traitement **néoadjuvant** intervient quant à lui avant le traitement principal. Son objectif sera de diminuer la taille de la tumeur de façon à limiter voire permettre un geste chirurgical, et favoriser une chirurgie conservatrice. Dans certains cas, la chimiothérapie néoadjuvante permettra également la réalisation de tests de chimiosensibilité.

Chirurgie

La chirurgie consiste en l'exérèse la plus complète possible de la tumeur solide. Elle sert également à poser ou confirmer un diagnostic lors de la réalisation d'une biopsie suivie de l'analyse anatomopathologique. Un traitement de chimiothérapie et/ou radiothérapie néoadjuvant ou adjuvant peut être associé afin de réduire la taille de la tumeur et faciliter son ablation, ou dans le but d'éliminer les cellules tumorales résiduelles et limiter les récidives.

On distingue différents types de chirurgie selon l'importance de l'exérèse [5]. La **chirurgie à visée curative** consiste en une exérèse complète de la tumeur avec une marge de sécurité du tissu sain environnant suffisante ainsi que des ganglions lymphatiques régionaux pouvant être envahis. La **chirurgie radicale** consiste à retirer complètement l'organe atteint, alors que la **chirurgie conservatrice** vise à limiter les mutilations. La **chirurgie de cytoréduction** a pour but de réduire le volume tumoral pour optimiser l'action de la chimiothérapie ou de la radiothérapie dans le cas de tumeurs chimio-/radiosensibles. La possibilité de pratiquer une **chirurgie des métastases** pour éliminer les métastases résécables dépend de leur nombre et de leur localisation. Dans certains cas, une **chirurgie palliative** est pratiquée. Il peut s'agir de diminuer le nombre de métastases ou la taille de la tumeur, soulager certaines douleurs (en réduisant la compression d'un organe ou d'un nerf liée à l'extension tumorale, ou en consolidant un os fragilisé par des métastases), ou encore mettre en place une dérivation des voies respiratoires ou digestives. La **chirurgie reconstructrice** vise à restaurer l'apparence esthétique (reconstruction mammaire après un cancer du sein), une fonction (tumeurs ORL), ou encore à réparer une perte de substance musculocutanée suite à des lésions radio-induites. Enfin, la **chirurgie prophylactique** consiste à éliminer des lésions précancéreuses (néoplasies du col de l'utérus générées par une infection, par le papillomavirus par exemple).

Les établissements hospitaliers pratiquant la chirurgie dans la prise en charge des cancers doivent répondre à de nombreux critères réglementaires [6]. Parmi ceux-ci, une organisation est prévue permettant de réaliser des examens histologiques pour la recherche de biomarqueurs et de conserver les prélèvements dans une tumorothèque. D'autres critères spécifiques, tels que l'accès aux techniques de plastie mammaire et aux techniques permettant la détection du ganglion sentinelle pour la chirurgie carcinologique

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

mammaire, à l'endoscopie digestive opératoire et à la radiologie interventionnelle pour la chirurgie carcinologique digestive, ou la cœliochirurgie pour la chirurgie gynécologique, sont aussi pris en compte.

Perspectives

Des techniques alternatives à la chirurgie se développent pour permettre la destruction des tumeurs : cryothérapie, ablation par radiofréquence, chimioembolisation artérielle, électrolyse, chimiohyperthermie, radiologie interventionnelle.

Radiothérapie

Se reporter au chapitre 6 « Radiothérapie » [7, 8].

Traitements médicamenteux

Référentiels

Les référentiels de bon usage (RBU) sont définis au niveau national et publiés conjointement par l'INCa et l'ANSM après avis de la HAS. Ils définissent, par pathologie et par molécule de la liste hors groupe homogène de séjour (GHS), les conditions d'utilisation et de bon usage selon l'AMM et le protocole temporaire de traitement (PTT). Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) définissent les conditions d'autorisation de prescription en dehors de l'AMM, elles sont amenées à se substituer aux PTT [9].

Classification

Plusieurs classifications des molécules anticancéreuses existent en fonction de l'organe ou du système sur lequel elles agissent et selon leurs propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques. Nous proposons ci-dessous une classification pharmacologique qui distingue les cytotoxiques conventionnels, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie, même si ces molécules sont associées dans de nombreux protocoles thérapeutiques [9, 10].

Chimiothérapie conventionnelle ou « cytotoxique »

Définition

La chimiothérapie dite conventionnelle correspond aux médicaments dont le mode d'action principal altère la multiplication cellulaire en ciblant l'ADN et les microtubules.

Classification

Parmi les agents ciblant l'ADN, on distingue :

- **les agents alkylants** qui interagissent directement avec l'ADN. Ils forment, après métabolisation et formation d'ions carbonium très réactifs, des liaisons covalentes avec les acides nucléiques. La plupart de ces agents sont dits bialkylants car ils possèdent deux fonctions alkyles leur permettant de réaliser un pont entre deux acides nucléiques. La formation de ces liaisons entraîne des troubles de la transcription et de la réplication de l'ADN, des substitutions de bases dans l'ADN, des excisions de bases et des ruptures caténaires de l'ADN. Les trois principales familles d'agents alkylants sont les moutardes azotées, les nitrosourées et les sels de platine. Ces derniers provoquent des ponts ADN intracaténaires. D'autres agents comme la dacarbazine, le témozolomide ou la trabectédine sont classés parmi les agents alkylants ;
- **les inhibiteurs de topoisomérase I et II** qui induisent ou stabilisent des coupures de l'ADN. Les camptothécines (irinotécan, topotécan) constituent les inhibiteurs de la topoisomérase I. Les inhibiteurs de la topoisomérase II sont constitués de plusieurs familles, dont les principales sont les anthracyclines et autres intercalants comme l'amsacrine, la mitoxantrone ou la dactinomycine ; les épipodophyllotoxines (étoposide) et la bléomycine ;
- **les antimétabolites** qui bloquent ou détournent les voies de synthèse de l'ADN. Ce sont des analogues des bases puriques ou pyrimidiques, ou bien des inhibiteurs des enzymes nécessaires à la synthèse des acides nucléiques. On distingue les antifolates représentés par le méthotrexate qui inhibe la dihydrofolate réductase, bloquant ainsi la synthèse de tétrahydrofolate et, en conséquence, la synthèse *de novo* des bases

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

purines/pyrimidines ; le raltitrexed, inhibiteur direct de la thymidilate synthase ; et le pémétrexed qui agit sur les deux enzymes. Parmi les antagonistes des bases puriques, on retrouve la 6-mercaptopurine et la thioguanine, la pentostatine et la fludarabine. Les antagonistes pyrimidiques sont historiquement représentés par le 5-fluorouracile qui inhibe les voies de synthèse de l'ADN et de l'ARN. Plusieurs prodrogues ont ensuite été développées telles que la capécitabine et le tégafur/uracile qui sont actifs par voie orale. La cytarabine, inhibiteur compétitif des ADN polymérases, et la gemcitabine qui inhibe la ribonucléotide réductase, sont également des antagonistes pyrimidiques. L'hydroxyurée est aussi classée parmi les antimétabolites.

Les agents antimicrotubules, encore appelés antimitotiques, inhibent l'instabilité dynamique des microtubules. Les microtubules participent à de nombreuses fonctions essentielles à la cellule telles que la division, la migration, la différenciation, le transport intracellulaire de protéines, d'ARN, de cargo. L'altération des propriétés dynamiques des microtubules entraîne une perturbation de ces fonctions, qui sont souvent dérégulées dans la cellule tumorale [11]. Ces molécules conduisent à l'induction de la mort cellulaire par activation de la voie mitochondriale intrinsèque [12, 13]. On les classe historiquement en dépolymérisant et stabilisant des microtubules, bien que ces effets ne soient pas observés dans les conditions d'utilisation thérapeutique.

Les vinca-alcaloïdes constituent la famille d'agents dépolymérisant les microtubules, largement utilisée en thérapeutique. Elle comprend la vinblastine et la vincristine d'origine naturelle et des composés d'hémisynthèse tels que la vindésine, la vinorelbine et la vinflunine. La vinorelbine est disponible en voie orale et injectable. L'éribuline dépolymérise les microtubules en agissant aussi sur les protéines associées aux microtubules.

Les taxanes sont des stabilisants des microtubules, représentés par le paclitaxel et le docétaxel. Ce sont de puissantes molécules. Cependant, la faible hydrosolubilité du paclitaxel nécessite le recours à des solvants, tels que le Cremophor®, qui diminuent la tolérance de la forme pharmaceutique. Le paclitaxel est ainsi un excellent candidat pour la vectorisation de drogue [14]. Le complexe albumine-paclitaxel est le premier à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché. Le cabazitaxel est le troisième taxane disponible.

De nombreux autres composés sont en évaluation préclinique et clinique. Parmi eux, plusieurs sont décrits pour se fixer sur le site colchicine des microtubules et ont des propriétés potentiellement anti-angiogéniques [15].

Thérapies ciblées

Définition

Les chimiothérapies dites « ciblées », par opposition aux chimiothérapies conventionnelles, correspondent aux médicaments dont le mode d'action principal s'adresse aux mécanismes même de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses. Ces médicaments ont donc une action ciblée à un niveau précis du fonctionnement ou du développement des cellules tumorales. Cette catégorie est représentée par deux classes pharmacothérapeutiques : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase et apparentés. Ces derniers se présentent sous forme orale et sont majoritairement dispensés en ville.

L'utilisation en thérapeutique des thérapies ciblées dépend de l'expression de la cible moléculaire au sein de la tumeur. Leur développement est lié à l'identification de biomarqueurs moléculaires détectables grâce à des tests diagnostiques réalisés au niveau des plateformes de génétique moléculaire.

Classification

Petites molécules de thérapies ciblées

Inhibiteurs de tyrosine kinase

La première molécule de thérapie ciblée disponible a été l'imatinib d'abord identifiée comme un **inhibiteur de la protéine de fusion BCR-ABL** caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et de LAL Ph+, ensuite reconnue également active sur **c-kit** impliqué dans les tumeurs stromales digestives (*gastro intestinal stromal tumor* [GIST]). Le dasatinib et le nilotinib ont été ensuite développés pour contrer la résistance à l'imatinib induite par des mutations de la protéine BCR-ABL.

Les **inhibiteurs des domaines intracellulaires des récepteurs de la famille de l'*epidermal growth factor receptor*** (EGFR) constituent

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

la deuxième grande famille des inhibiteurs de tyrosine kinase. Les principaux représentants sont le géfitinib et l'erlotinib inhibiteurs spécifiques de l'EGFR (HER1) prescrits essentiellement dans le cancer bronchique non à petites cellules et le lapatinib inhibiteur des récepteurs HER1 et HER2 indiqué dans le cancer du sein avec surexpression de HER2.

Les **anti-angiogéniques** ont pour but de supprimer la croissance des nouveaux vaisseaux qui alimentent les tumeurs en oxygène et nutriments[16]. On distingue les **inhibiteurs des récepteurs VEGFR** (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3) spécifiques (axitinib) ou multicibles.

Les **inhibiteurs multicibles** sont capables d'inhiber de façon importante plusieurs tyrosines kinases, et parfois aussi les sérine-thréonine kinases de la voie RAF, impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) et le microenvironnement tumoral (*platelet derived growth factor receptor* [PDGFR], FGFR). Les plus prescrits actuellement sont le sorafénib, le sunitinib, le régorafénib, le pazopanib, ou le vandétanib.

La famille des petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase s'est étendue suite à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques. Citons par exemple le crizotinib qui inhibe le récepteur à activité tyrosine kinase **ALK** et ses variants oncogéniques, et le ruxolitinib, premier inhibiteur sélectif des janus kinases **(JAK)**. Il inhibe la signalisation JAK/STAT et la prolifération cellulaire d'hémopathies malignes dépendant des cytokines et est indiqué dans les myélofibroses.

Autres petites molécules inhibitrices

De nouveaux inhibiteurs visent des protéines non tyrosines kinases et/ou des protéines intracellulaires très en aval dans les voies de signalisation de prolifération. Ainsi, **BRAF avec mutation V600E et V600K** est inhibé par le vémurafénib. D'autres exemples sont apportés par le vorinostat inhibiteur de l'**histone désacétylase 6** (HDAC6), le bortézomib inhibiteur de la dégradation des protéines par le **protéasome et de la voie NFKb**, et les dérivés de la rapamycine tels que le temsirolimus et l'évérolimus qui sont des inhibiteurs de **mTOR**, protéine impliquée dans la voie des PI3K. Le vismodégib est une petite molécule inhibitrice de la **voie Hedgehog**. En se liant à la protéine transmembranaire SMO, il inhibe l'activation des facteurs de transcription *glioma associated oncogene* (GLI) et des gènes cibles de Hedgehog. La plupart de ces gènes sont impliqués dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaires. Le vismodégib est prescrit dans les carcinomes basocellulaires métastatiques ou localement avancés.

Anticorps monoclonaux

La nomenclature 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. Le suffixe 1 indique la structure cible, par exemple « tum »/« tu » signifie tumeur. Le suffixe 2 indique l'espèce d'origine : souris (« o »), rat (« a »), hamster (« e »), primate (« i »), chimérique (« xi »), humanisée (« zu »), humaine (« u »). Le suffixe 3 « mab » indique un anticorps monoclonal (*monoclonal anti-body*). Les anticorps monoclonaux utilisés en cancérologie sont à visée antiproliférative ou immunologique.

Anticorps à visée anti-oncogénique

Les anticorps à visée antiproliférative sont dirigés contre les domaines extracellulaires de récepteurs de croissance surexprimés dans les cellules tumorales, alors que les petites molécules obtenues par synthèse chimique ciblent le domaine intracellulaire. Outre l'inhibition des voies de signalisation récepteur dépendante qui conduisent à un arrêt de la prolifération cellulaire, certains d'entre eux sont aussi des médiateurs de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). Actuellement, sont largement prescrits le cétuximab et le panitumumab (**anti-EGFR**), le trastuzumab **anti-HER2**, le pertuzumab (domaine de dimérisation de **HER2**), et le bévacizumab (**anti-VEGFR**). Le VEGF Trap (aflibercept) est à rapprocher du bévacizumab. C'est une protéine de fusion recombinante constituée de fragments se liant au VEGF et du fragment Fc de l'immunoglobuline G1 (IgG1) humaine. Il agit comme un récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A et aux ligands apparentés au PlGF et au VEGF-B.

Anticorps à visée anti-immunitaire

Ils ciblent une protéine caractéristique d'un lignage cellulaire tumoral. Les plus prescrits actuellement ciblent l'antigène **CD20** exprimé par les lymphocytes B (rituximab et ofatumumab), l'antigène **CD52** (alemtuzumab), ou encore

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (**CTLA-4**) qui est un régulateur négatif de l'activation des cellules T (ipilimumab). Des anticorps anti-CD20 couplés à des radioéléments ont été développés dans une approche radio-immunothérapeutique des lymphomes B (131I-tositumomab [Bexxar®], 90Y-ibritumomab-tiuxétan [Zevalin®]). La dénileukine est une cytotoxine recombinante composée de la fusion de l'interleuline 2 et de la toxine diphtérique. Elle présente des propriétés anti-CD25. Par ailleurs, le couplage d'un agent cytotoxique et d'un anticorps est un moyen de conférer à des drogues trop toxiques pour être utilisables chez l'homme une sélectivité pour les cellules tumorales, ou bien de renforcer la puissance d'anticorps ayant une faible activité antitumorale intrinsèque. Ce concept conduit au développement d'immunoconjugués dont le premier exemple est le gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg®) qui associe un anticorps anti-CD33 à la calichéamicine cytotoxique.

Autres

D'autres agents thérapeutiques sont utilisés dans le traitement du cancer qu'il est impossible de classer dans les catégories précédentes.

La trétinoïne et le bexarotène sont des inducteurs de la différenciation. Le premier agirait par remaniement du récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque (RAR) anormal, le second par liaison sélective et activation des rétinoïdes-X-récepteurs (RXR) alpha, bêta et gamma.

Le thalidomide et le lénalidomide, ainsi que le pomalidomide sont des immunomodulateurs qui possèdent des propriétés anti-angiogéniques. Ils sont prescrits dans le myélome multiple.

On peut également citer les agents de thérapie photodynamique tels que le porfimère ou le méthylaminolévulinate, dont les propriétés cytotoxiques sont dépendantes de la lumière et de l'oxygène. L'administration de ces médicaments doit donc être suivie d'une irradiation par lumière laser.

Hormonothérapie

Définition

Le traitement par hormonothérapie consiste à inhiber l'action ou la production d'hormones susceptibles de stimuler la croissance d'une tumeur [17]. Il s'agit d'un traitement systémique, visant les tumeurs dites **hormonosensibles**, qui expriment des récepteurs hormonaux (principalement les cancers du sein et de la prostate, mais également de l'endomètre).

Classification

L'hormonothérapie suppressive consiste à supprimer la production d'hormones. Elle peut être réalisée de manière chirurgicale (ovariectomie dans le cancer du sein, pulpectomie ou orchidectomie dans le cancer de la prostate), par radiothérapie (irradiation de la région ovarienne dans le cancer du sien), ou par traitement médicamenteux. Dans le cas d'un traitement médical, plusieurs classes pharmacologiques peuvent être utilisées :

- **les analogues de la LH-RH** (hormone de libération de la lutéinostimuline, ou Gn-RH hormone de libération des gonadotrophines) produisent une castration chimique en exerçant un blocage de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Il s'agit de peptides (leuproréline, goséréline, buséréline, triptoréline). Ces analogues induisent en début de traitement une augmentation transitoire des gonadotrophines, donc des hormones sexuelles, période pendant laquelle sera ajouté un anti-œstrogène ou un anti-androgène pour éviter l'aggravation transitoire de la symptomatologie (effet « flare-up »);
- **l'antagoniste de la LH-RH**, le dégarélix, agit par fixation compétitive et réversible sur les récepteurs de l'hormone hypophysaire, aboutissant à une réduction de la sécrétion de testostérone par les testicules. Contrairement aux agonistes, ce médicament n'induit pas de pic de LH en début de traitement, évitant le phénomène de « flare-up »;
- **les anti-aromatases** inhibent la synthèse périphérique d'œstrogènes à partir des précurseurs surrénaliens. Ils sont indiqués dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant en période postménopausique, la source œstrogénique liée à l'aromatase étant minoritaire par rapport à la production ovarienne en préménopause. L'anastrozole, le létrozole et l'exémestane ont succédé à l'aminoglutéthimide, anti-aromatase de première génération entraînant un blocage de la chaîne des hormones corticostéroïdes;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- **l'acétate d'abiratérone** est un inhibiteur de la synthèse des androgènes, indiqué dans les cancers de la prostate résistant à la castration. Il inhibe le CYP17, enzyme exprimée et nécessaire lors de la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, mais aussi des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques.

L'hormonothérapie additive consiste à bloquer les récepteurs hormonaux par compétition, de façon à inhiber l'action des hormones sur les récepteurs cytosoliques des cellules tumorales. Il existe également un freinage hypophysaire par rétrocontrôle négatif. Elle comprend les hormones sexuelles et leurs dérivés de synthèse, ainsi que les composés non stéroïdiens :

- **les œstrogènes** sont utilisés dans le cancer de la prostate pour leur effet anti-androgène. On citera le diéthystilbestrol, ainsi que de l'estramustine, qui associe l'effet antihormonal à un effet alkylant ;
- **les progestatifs** ont un effet anti-œstrogènes par rétrocontrôle négatif mis à profit dans le traitement du cancer du sein. Ils sont représentés par les dérivés de la 17-hydroxyprogestérone : mégestrol et médroxyprogestérone. Ils peuvent également être utilisés dans les cancers de l'endomètre, en empêchant la progestérone de se fixer sur les cellules de l'endomètre et donc de stimuler leur croissance ;
- **les anti-androgènes** s'opposent à l'action des androgènes au niveau prostatique. On distingue l'acétate de cyprotérone, anti-androgène stéroïdien avec une activité progestative de rétrocontrôle hypophysaire, du flutamide, nilutamide et bicalutamide, anti-androgènes non stéroïdiens, dépourvus d'activité progestative. Ils sont également utilisés en prévention du « flare-up » lors de l'initiation d'un traitement par angonistes de LH-RH ;
- **les anti-œstrogènes** inhibent l'action des œstrogènes au niveau des récepteurs des cellules tumorales, bloquant ainsi leur effet stimulant. On distingue les SERM (*selective estrogen receptor modulators*), qui entrent en compétition avec les œstrogènes au niveau des récepteurs hormonaux tumoraux (tamoxifène et torémifène), des SERD (*selective estrogen receptor degradation*), qui agissent sur les récepteurs hormonaux des cellules en les altérant (fulvestrant).

L'hormonothérapie peut également être utilisée dans la prise en charge de tumeurs endocrines du tube digestif (analogues de la somatostatine, à visée principalement symptomatologique), ainsi que dans la prise en charge des cancers thyroïdiens (utilisation de lévothyroxine à doses suppressives pour limiter la survenue de récidives) et surrénaliens (mitotane, antagoniste glucocorticoïde).

Modalités de traitement

Compte tenu de la complexité des modalités thérapeutiques, les différents types de traitement sont mis en place dans le cadre de **protocoles**, au sein d'une stratégie oncologique globale, en concertation étroite avec le chirurgien, le radiothérapeute et l'oncologue.

Dans le cas des traitements médicamenteux, les administrations sont répétées. On parle de **cure** pour définir la période pendant laquelle le patient reçoit effectivement le traitement, et d'**intercure** pour la période séparant la fin d'une cure du début de la cure suivante. Cette période sans traitement est définie en fonction de la durée de récupération des toxicités (notamment hématologiques) induites par la chimiothérapie. Un **cycle** comprend la cure et l'intercure.

Associations thérapeutiques

Le traitement médicamenteux est rarement le seul mis en place lors de la prise en charge d'un cancer. Il est le plus souvent combiné à la chirurgie et/ou la radiothérapie.

Association chirurgie-chimiothérapie

Comme indiqué précédemment, la chimiothérapie est souvent associée à un traitement chirurgical principal. Son but est de limiter/favoriser le geste chirurgical ou d'évaluer la sensibilité tumorale en situation néoadjuvante, ou d'éliminer les cellules cancéreuses résiduelles en situation adjuvante.

Association radiothérapie-chimiothérapie

Dans de nombreuses situations, radiothérapie et chimiothérapie sont combinées sur un mode séquentiel ou de façon concomitante, permettant de mettre à profit les propriétés radiosensibilisantes de certains agents anticancéreux.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

De nombreux mécanismes d'interaction entre les deux types de thérapies ont été décrits.

Au niveau moléculaire, les radiations ionisantes induisent des lésions de l'ADN (cassures simple brin et double brin), dont la plupart sont réparées par la cellule cancéreuse. De nombreux cytotoxiques ayant également un effet sur l'ADN, les capacités de réparation sont altérées, transformant des lésions réparables (cassures radio-induites ou adduits de cisplatine) en lésions irréparables (couple cassures radio-induites + adduits de cisplatine). Dans le cas d'une association avec le 5-fluorouracile, l'irradiation augmenterait sa captation tumorale, et la déplétion en déoxythymidine triphosphate diminuerait la réparation de l'ADN. Le témozolomide, quant à lui, en modifiant la méthylation de l'ADN, limiterait également les mécanismes de réparation de l'ADN.

Au niveau cellulaire, une coopération cytocinétique pourrait se mettre en place lors d'une association concomitante avec les médicaments agissant sur la phase S du cycle cellulaire (dérivés de la camptothécine), la radiothérapie agissant préférentiellement sur les cellules en phase G2/M. Dans le cas d'une association avec les taxanes, l'effet de la radiothérapie serait favorisé par la synchronisation des cellules en phase G2/M par les antimicrotubules.

Au niveau tissulaire, la supra-additivité radiochimiothérapie serait due à des phénomènes de réoxygénation liée à la réduction du volume tumoral améliorant ainsi la vascularisation donc l'accès de la chimiothérapie à la tumeur et la radiosensibilisation. Toutefois, les chimiothérapies ayant une spécificité faible pour le tissu tumoral, la radiosensibilisation concerne également les tissus sains, ceci entraînant une augmentation de la toxicité des schémas concomitants.

Polychimiothérapie

Grâce au nombre croissant de médicaments disponibles, les protocoles de polychimiothérapie ont permis d'augmenter la fréquence et la durée des rémissions. Ces associations visent à augmenter l'efficacité anticancéreuse sans cumuler les toxicités. Le principe repose sur : i) l'association de médicaments appartenant à des classes différentes de façon à contourner des phénomènes de résistance; ii) la combinaison de molécules agissant à différentes phases du cycle cellulaire pour atteindre un maximum de cellules tumorales ou bénéficier d'un phénomène de synchronisation; iii) l'inhibition de différents acteurs au sein d'une même voie de signalisation. Les associations chimiothérapies-thérapies ciblées font l'objet de nombreux essais cliniques actuellement. Leur place dans le panel des stratégies thérapeutiques, parfois limitée à des sous-groupes de patients, doit être déterminée d'un point de vue bénéfice/risque et qualité de vie.

Schémas de dose

Le choix de la posologie des chimiothérapies cytotoxiques semble lié à la notion de « **dose-intensité** ». Il existerait ainsi une relation entre la dose administrée rapportée à l'unité de temps, et l'efficacité du traitement, supportée par les expérimentations *in vitro*. L'**intensification thérapeutique** consiste soit à diminuer l'intervalle entre deux cures (**accélération**), soit à augmenter la dose administrée au cours de chaque cure (**chimiothérapie massive**). L'utilisation de chimiothérapies à haute dose a fait ses preuves dans la prise en charge des lymphomes et du myélome multiple chez l'adulte, mais aussi en hématologie pédiatrique, d'autant plus que les facteurs de croissance hématopoïétiques limitent l'iatrogénie. Sa place dans le traitement des tumeurs solides reste incertaine. Les thérapies ciblées ne semblent pas bénéficier de cet effet, les relations entre la dose et l'efficacité restent difficiles à définir en raison notamment de variabilités pharmacocinétiques individuelles importantes, et de durées de traitement souvent imprécises.

Plus récemment, la notion de chimiothérapie métronomique est apparue, consistant à administrer des doses plus faibles de façon rapprochée. Son efficacité serait liée à un effet anti-angiogénique plutôt qu'à un effet direct sur les cellules tumorales, tout en minimisant les effets indésirables [18].

Voies d'administration

La majorité des anticancéreux sont administrés par **voie intraveineuse** (i.v.). Compte tenu de la toxicité de la plupart des médicaments pour l'endothélium vasculaire et de la longue durée des traitements, des précautions doivent être prises pour préserver le capital veineux. Ainsi, la

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

voie centrale est la règle, nécessitant la mise en place de dispositifs intraveineux de longue durée : cathéter veineux périphérique ou central, cathéter central inséré par voie périphérique, chambre à cathéter implantable… Ces dispositifs peuvent être associés à des diffuseurs, pompes ou pousse-seringues. Dans les cas particuliers de protocoles courts, la **voie veineuse périphérique** peut être utilisée. L'abord vasculaire est alors réalisé à l'aide d'un cathéter court, avec une surveillance particulière afin d'éviter une extravasation. En fin d'administration, le rinçage de veine doit se faire par perfusion de 10 à 50 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Les chimiothérapies administrées par **voie orale** sont de plus en plus nombreuses. Cette voie d'administration concerne toutes les classes thérapeutiques, principalement les thérapies ciblées (petites molécules), mais aussi certains traitements cytotoxiques (capécitabine, vinorelbine, procarbazine, etc.) ou encore l'hormonothérapie. Cette voie nécessite une sécurisation particulière, en prenant en compte le risque d'inobservance et la gestion des effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. L'éducation thérapeutique du patient trouve particulièrement sa place dans les chimiothérapies orales en ambulatoire.

Outre ces voies d'administration à visée systémique, d'autres voies d'administration à visée locale ou locorégionale ont été développées. Parmi elles, la **chimiothérapie intrapéritonéale** associe les effets locaux de la chimiothérapie à forte dose à une cytoréduction chirurgicale. Différentes techniques sont utilisées : **chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire immédiate** (après fermeture de la laparotomie) ou **chimiohyperthermie intrapéritonéale** (durant la chirurgie). La **chimioembolisation** et l'**injection intrahépatique de Lipiodol® couplé à de l'iode 131** sont des alternatives à la chirurgie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire. Le principe est d'associer la vectorisation de l'anticancéreux à l'embolisation sélective des artères hépatiques, permettant d'augmenter jusqu'à deux fois la concentration de cytotoxique dans la tumeur, de façon prolongée, tout en réduisant la toxicité systémique. La **voie intrapleurale** peut être utilisée pour la prise en charge du mésothéliome pleural malin et des épanchements pleuraux d'origine cancéreuse. Elle consiste à associer une aspiration pleurale à l'instillation d'un agent anticancéreux et sclérosant. Dans le but de prendre en charge les méningites malignes (envahissement de l'espace sous-arachnoïdien par des cellules cancéreuses), la chimiothérapie peut être administrée par la **voie intrathécale (ou intrarachidienne ou intradurale)**, qui permet l'injection d'un ou plusieurs cytotoxiques au-delà de la dure-mère et de l'arachnoïde. Cette voie d'administration est destinée aux agents ne passant pas la barrière hémato-méningée, afin d'obtenir des concentrations intrarachidiennes suffisantes. Enfin, la **voie intravésicale** permet de pallier la faible pénétration des agents anticancéreux dans l'urothélium vésical. Outre des agents cytotoxiques, le BCG en tant qu'immunomodulateur est administré par cette voie dans le traitement des carcinomes de la vessie.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 5

[1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer : the next generation. Cell 2011 ; 144(5) : 646–74.

[2] Institut national du cancer (INCa). Les cancers en France. Les Données, INCa ; janvier 2014.

[3] Institut national du cancer (INCa). Du diagnostic au premier traitement : délais de prise en charge des cancers enregistrés par les registres spécialisés du réseau Francim 1999–2008. Coll. États des lieux et des connaissances. INCa ; novembre 2012.

[4] Circulaire DHOS/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.

[5] Institut national du cancer (INCa) : http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/chirurgie-du-cancer.

[6] Institut national du cancer (INCa). Le traitement du cancer dans les établissements de santé en France en 2010. INCa ; juin 2010.

[7] Institut national du cancer (INCa) : http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/radiotherapie.

[8] Institut national du cancer (INCa). Situation de la radiothérapie en 2011. Coll. Études et expertises. INCa ; juin 2012.

[9] Institut national du cancer (INCa). Situation de la chimiothérapie des cancers en 2012. Coll. États des lieux et des connaissances. INCa ; juin 2013.

[10] Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Anticancéreux utilisation pratique. 7e éd. Dossier du CNHIM, 12 ; 2013. p. 1–598. 34(5-6).

[11] Honore S, Pasquier E, Braguer D. Understanding microtubule dynamics for improved cancer therapy. Cell Mol Life Sci 2005 ; 62(24) : 3039–56.

[12] Rovini A, Savry A, Braguer D, Carre M. Microtubule-targeted agents : when mitochondria become essential to chemotherapy. Biochim Biophys Acta 2011 ; 1807(6) : 679–88.

[13] Esteve MA, Carre M, Braguer D. Microtubules in apoptosis induction : are they necessary ? Curr Cancer Drug Targets 2007 ; 7(8) : 713–29.

[14] Nehate C, Jain S, Saneja A, Khare V, Alam N, Dubey R, et al. Paclitaxel Formulations : Challenges and Novel Delivery Options. Curr Drug Deliv 2014 ; 11(6) : 666–86.

[15] Pasquier E, Tuset MP, Street J, Sinnappan S, MacKenzie KL, Braguer D, et al. Concentration- and schedule-dependent effects of chemotherapy on the angiogenic potential and drug sensitivity of vascular endothelial cells. Angiogenesis 2013 ; 16(2) : 373–86.

[16] Feije JJ. L'angiogenèse tumorale : progrès récents et défis persistants. Bull Cancer 2010 ; 97(11) : 1305–10.

[17] Institut national du cancer (INCa) : http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/hormonotherapie/differents-types-dhormonotherapie.

[18] Andre N, Carre M, Pasquier E. Metronomics : towards personalized chemotherapy ? Nat Rev Clin Oncol 2014 ; 11(7) : 413–31.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Radiothérapie

CHAPITRE 6

M. Chaussard, B. Hosten, N. Rizzo-Padoin

La radiothérapie a été utilisée pour traiter des cancers dès le début des années 1900, peu après la découverte du radium et des rayons X. Cette méthode de traitement curative ou palliative des cancers utilise l'action des rayonnements ionisants. Le principe consiste en l'éradication des cellules cancéreuses, à l'aide de ces rayonnements ionisants, tout en épargnant au maximum les organes ou tissus sains avoisinants. Elle est utilisée seule ou en association avec les autres moyens thérapeutiques (chirurgie, chimiothérapie, etc.).

Selon l'emplacement de la source radioactive utilisée par rapport à l'organisme, on distinguera la radiothérapie externe (source radioactive placée à une certaine distance du patient) de la radiothérapie interne (source radioactive implantée ou administrée au patient).

Radiothérapie externe

La radiothérapie externe, programmée dans deux tiers des schémas thérapeutiques soit seule soit associée à la chirurgie et/ou à la chimiothérapie, est une composante incontournable de la prise en charge des patients en cancérologie.

Les protocoles de radiothérapie sont définis principalement en fonction du type de tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son extension et de son grade.

Pour définir ces protocoles d'irradiation, il faut prendre en compte la dose par fraction, le nombre total de fractions (ou de séances), et le nombre de fractions par jour ou par semaine. Le schéma de fractionnement dépend également de l'état de santé global du patient et de l'administration concomitante ou non d'autres types de traitements.

Une radiothérapie externe délivre en général une dose totale par fraction de 2 grays (Gy), une fraction par jour, cinq jours par semaine, et ce fractionnement de dose permet d'obtenir un meilleur ratio efficacité antitumorale/tolérance des tissus sains.

L'étalement et le fractionnement de la dose d'irradiation permettent aux tissus sains traversés par le faisceau d'irradiation de se régénérer plus rapidement que la tumeur entre chaque séance d'irradiation. Il existe en effet une relation de proportionnalité entre la radiosensibilité et la vitesse de prolifération plus importante que les cellules saines.

Un protocole de radiothérapie externe se déroule en deux étapes, la simulation et le traitement proprement dit. La simulation permet de déterminer la dose de radiation à administrer, de définir le volume à irradier, de localiser les organes à risque (OAR) avoisinants qu'il faudra protéger. La détermination de la localisation précise de ce volume cible ainsi que des OAR conditionne le choix de la position et de la puissance des faisceaux d'irradiation.

Des évaluations dosimétriques et des examens d'imagerie (scannographie, IRM, échographie…) sont réalisés pour établir une planification précise des séances de traitement (nombre, dose par séance). Le traitement est généralement composé de plusieurs séances (15 à 40) étalées sur plusieurs semaines (3 à 7). Une séance d'irradiation corporelle totale (ICT) peut durer jusqu'à 30 minutes [1–3].

En pratique, l'irradiation est effectuée au moyen d'accélérateurs de particules produisant des faisceaux de photons ou d'électrons d'énergie comprise entre 4 et 25 MeV et délivrant des débits de dose supérieurs au gray par minute.

L'irradiation externe peut également faire intervenir des neutrons, des protons ou des ions (carbone, néon, hélium…), on parle alors d'hadronthérapie. La technologie d'hadronthérapie par ions carbone semble prometteuse, notamment en raison de ses meilleures propriétés balistiques (meilleure précision balistique permettant

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

une irradiation très précise du volume tumoral) et radiobiologiques (rayonnements à transfert d'énergie linéaire élevé ayant pour conséquence une efficacité relative biologique importante) par rapport aux techniques de radiothérapie conventionnelles [4, 5].

Plusieurs techniques de radiothérapie externe se développent dans l'objectif de focaliser les rayonnements sur la zone tumorale, d'épargner au maximum les tissus sains, et de pouvoir augmenter la dose délivrée à la tumeur [6, 7].

La technique la plus communément utilisée aujourd'hui est la **radiothérapie conformationnelle**. De 4 à 6 orientations de faisceau sont utilisées pour faire correspondre le volume irradié au volume de la tumeur, tout en épargnant au maximum les tissus sains avoisinants.

De façon à pouvoir moduler au cours d'une même séance le débit de dose délivrée, un collimateur multilames peut être utilisé pour faire varier la forme du faisceau d'irradiation afin de s'adapter aux contraintes de forme et de volume de l'organe à traiter; on parle alors de **radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité** (RCMI). Cette technique présente un intérêt pour les régions difficiles à traiter du fait de la complexité des structures anatomiques voisines et/ou de la proximité de tissus très sensibles où les tumeurs sont très proches d'organes vitaux, et parfois les entourent.

Afin d'améliorer la précision des traitements, des techniques d'asservissement du faisceau de rayonnements aux mouvements des organes (radiothérapie asservie à la respiration) commencent à être utilisées.

Plus récemment, des techniques de radiothérapie de haute précision sont apparues, telles que :

- **la radiothérapie stéréotaxique**, qui utilise de fins faisceaux de photons ou de protons qui convergent au centre de la lésion de façon à délivrer une forte dose de rayonnements dans la structure intracrânienne anormale;
- **la tomothérapie**, qui permet de délivrer une dose adaptée à la tumeur d'une manière dite hélicoïdale (accélérateur linéaire qui tourne autour du malade pendant que la table se déplace), en épargnant encore mieux qu'un accélérateur les organes à risque avoisinants;
- **le système de radiochirurgie Cyberknife©**, dont les multiples faisceaux de rayonnements convergent avec une grande précision vers la tumeur.

Radiothérapie interne

La radiothérapie interne vise à implanter une source radioactive scellée (curiethérapie) ou à administrer une source radioactive non scellée (radiothérapie interne vectorisée), pour délivrer une dose importante de rayonnements ionisants à un organe cible dans un but curatif ou palliatif.

Curiethérapie

Le principe de la curiethérapie consiste en la pose temporaire ou permanente d'une source radioactive scellée au contact direct de la tumeur à traiter. Elle permet un ciblage des cellules à traiter mais est limitée dans ses applications à un ou quelques sites. Elle est utilisée seule ou en complément d'une chirurgie, d'une radiothérapie externe, ou encore associée à ces deux traitements.

Les radionucléides le plus souvent utilisés sont l'iridium 192, le césium 137 et l'iode 125. Ces sources radioactives peuvent se présenter sous forme de grains ou de fils en fonction de leurs utilisations. L'implantation de la source peut se faire de différentes façons : soit elle est insérée dans un applicateur qui est introduit dans une cavité naturelle du corps (vagin, col de l'utérus) au contact de la lésion à traiter, on parle de **curiethérapie endocavitaire**, soit elle est placée dans un matériel vecteur (aiguille, tube) implanté à l'intérieur même de la tumeur (prostate, sein, peau, langue…), on parle alors de **curiethérapie interstitielle**. Le bon positionnement de la source est vérifié par imagerie [8–10].

Selon l'activité de la source radioactive, les curiethérapies sont dites à bas débit, à bas débit pulsé, ou à haut débit de dose [11, 12] :

- curiethérapie à bas débit de dose (jusqu'à 2 Gy/h). Cette technique est utilisée par exemple pour le traitement des tumeurs de la prostate, avec mise en place de façon définitive de grains d'iode 125;
- curiethérapie à bas débit pulsé. Dans ce cas, la source radioactive (iridium 192, le plus souvent) est déplacée millimètre par millimètre dans le matériel vecteur pendant les séances de curiethérapie de courte durée. Le traitement est réalisé pendant deux à cinq jours consécutifs;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- curiethérapie à haut débit de dose (supérieur à 12 Gy/h). La source radioactive (fils d'iridium 192, source de césium 137) est appliquée temporairement, lors de séances très courtes (quelques minutes) mais répétées plusieurs fois.

Radiothérapie interne vectorisée

La radiothérapie interne vectorisée (RIV), aussi appelée radiothérapie métabolique, consiste à administrer un médicament radiopharmaceutique constitué d'une molécule vectrice combinée avec un radionucléide, destiné à se distribuer de façon élective selon les propriétés de la molécule vectrice et permettre ainsi une irradiation ciblée, à l'échelle cellulaire, du tissu ou organe à traiter. Elle permet le traitement simultané de plusieurs régions ou métastases disséminées, dès lors qu'on dispose d'un vecteur sélectif.

La RIV utilise des radionucléides qui se désintègrent par émission de particules fortement énergétiques qui sont le support de l'action pharmacologique. L'objectif étant de détruire des cellules, le débit de dose local doit être important. Il est donc nécessaire d'administrer une activité importante d'un émetteur de rayonnements à forte densité linéique d'ionisation. Des radionucléides émetteurs de particules bêta moins, et plus récemment des émetteurs de particules alpha, sont utilisés. Ces radionucléides ont l'avantage d'émettre des radiations de forte énergie et d'avoir un faible parcours dans les tissus. Ils vont donc déposer une grande quantité d'énergie sur un faible parcours, de façon très ciblée, ce qui limitera l'irradiation des tissus sains autour du tissu cible. Alors que l'irradiation n'a lieu que le temps de la séance en radiothérapie externe, la dose d'irradiation en radiothérapie interne est délivrée en continu à un débit diminuant de façon exponentielle au fur et à mesure de la décroissance du radionucléide utilisé, et la durée d'irradiation dépendra de la période effective du médicament radiopharmaceutique (de quelques heures à plusieurs jours) [13].

Le ciblage des zones à traiter peut être plus ou moins complexe en fonction de la localisation anatomique des régions à traiter, l'objectif étant d'amener au plus près des cellules à détruire une quantité suffisante de radionucléides pour produire une irradiation localisée [14]. Plusieurs exemples sont présentés ci-après.

La vectorisation peut faire intervenir des phénomènes actifs. C'est le cas de l'iode 131, utilisé sous forme d'iodure (^{131}I) de sodium, dans le traitement des pathologies thyroïdiennes. Le métabolisme physiologique de l'iode est mis à profit pour fixer spécifiquement le radionucléide au sein du tissu thyroïdien à traiter. En effet, la pharmacocinétique de l'iode 131 est la même que celle de l'isotope stable de l'iode. L'iode est rapidement capturé par les tissus exprimant un transporteur membranaire (NIS = sodium/iodure symporteur) capable d'assurer le transport actif des iodures dans le compartiment intracellulaire. Le NIS, exprimé au pôle basolatéral des thyrocytes, permet à la thyroïde de capturer 40 % de l'iode pour 100 µg absorbé [15–18]. La destruction des cellules néoplasiques est faite par les particules bêta moins émises par l'iode 131 (énergie maximale de 606 keV, parcours moyen d'environ 0,5 mm). La RIV utilisant l'iode 131 garde toujours une place importante, notamment dans le traitement des patients atteints d'hyperthyroïdie (maladie de Basedow, goitre multinodulaire toxique), et dans le traitement des patients atteints de carcinome thyroïdien, en complément du traitement médical et chirurgical [19–23].

L'iode 131 peut être utilisé combiné à une molécule vectrice telle que la méta-iodobenzylguanidine (MIBG), analogue des catécholamines, qui se fixe préférentiellement sur les cellules chromaffines des glandes surrénales par ressemblance fonctionnelle avec les neurones adrénergiques du système nerveux autonome. La MIBG marquée à l'iode 131 pénètre par transport actif à travers la membrane des cellules dérivées de la crête neurale puis se concentre dans les granules de stockage [24]. Elle est indiquée dans le traitement des tumeurs provenant des cellules embryonnaires issues de la crête neurale telles que le phéochromocytome, le neuroblastome et le cancer médullaire de la thyroïde [25–27].

Comme autres exemples de vectorisation, on peut citer les médicaments radiopharmaceutiques capables de se concentrer sélectivement au niveau des métastases osseuses et de les irradier afin de réduire la douleur induite par ces métastases : il s'agit du lexidronam marqué au samarium 153 (Quadramet®) et du chlorure de strontium 89 (Métastron®) [28–34].

Pour ce qui est du lexidronam-^{153}Sm, son tropisme pour les zones de prolifération du tissu

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

osseux est assuré *via* le complexe formé entre le samarium 153 et une molécule de biphosphonate, l'acide éthylène diamine-tétraméthylène phosphonique (EDTMP). Celui-ci se concentre dans les zones de remaniement osseux par liaison à l'hydroxyapatite, selon un rapport de fixation « lésion osseuse/os normal » de l'ordre de 5 et un rapport de fixation « lésion osseuse/tissu mou » de l'ordre de 6.

Le samarium 153, de période physique courte (46,3 heures), est un émetteur bêta moins (énergie maximale de 807 keV) et gamma (énergie maximale de 103 keV). Le parcours maximum des particules bêta moins dans les tissus est de l'ordre de 3 mm. L'émission gamma du ^{153}Sm permet de réaliser une scintigraphie de contrôle et éventuellement une évaluation dosimétrique [35]. Il est indiqué dans le traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les bisphosphonates marquées au ^{99m}Tc à la scintigraphie osseuse, sans restriction sur l'origine des lésions. L'effet antalgique s'observe généralement dans la semaine suivant l'injection et persiste de 1 à 4 mois.

Concernant le strontium 89, ce cation divalent s'intègre dans l'os par analogie de structure avec le calcium. Il va donc se fixer selon l'activité ostéoblastique de l'os. L'importance de la fixation et de la rétention du ^{89}Sr dépend de l'envahissement métastatique du squelette [36]. Le strontium retenu dans les lésions présente une période biologique longue par rapport à la période physique du ^{89}Sr (50,5 jours), alors que sa période biologique au niveau de l'os sain est de 14 jours. La rétention prolongée du ^{89}Sr dans les métastases augmente la dose d'irradiation délivrée à ce niveau, alors qu'elle est relativement faible dans la moelle osseuse. Ainsi, l'effet sera de durée importante (6 mois) mais avec un délai d'apparition assez long (10 à 20 jours). L'activité thérapeutique est liée à l'irradiation par les particules bêta moins émises par le strontium 89 (énergie maximale de 1,46 MeV, parcours maximal d'environ 7 mm). Le Métastron® est indiqué en association ou comme alternative à la radiothérapie externe dans le traitement palliatif des douleurs dues aux métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate en cas d'échec de l'hormonothérapie.

Très récemment, un autre analogue du calcium, le chlorure de radium 223 (Xofigo®) vient d'obtenir l'AMM dans le traitement des métastases osseuses symptomatiques secondaires à un cancer de la prostate résistant à la castration sans métastases viscérales connues. Son activité thérapeutique est liée cette fois à l'irradiation par les rayonnements alpha très énergétiques (5,78 MeV) du radium 223. Ce radionucléide de période physique modérée (11 jours) est caractérisé par un parcours très court dans les tissus (10 µm), ce qui limite fortement l'irradiation des tissus sains autour des métastases [37–39].

Les indications de la RIV vont probablement continuer à se multiplier. Plusieurs radionucléides présentent des caractéristiques physiques intéressantes (Yttrium 90, lutétium 177, cuivre 67, etc.) et sont susceptibles d'être utilisés dans les prochaines années.

Radio-immunothérapie

Le ciblage du tissu à traiter s'est encore amélioré ces dernières années avec le développement de la radio-immunothérapie (RIT). Cette autre stratégie thérapeutique de RIV consiste à utiliser des anticorps monoclonaux marqués par un radionucléide dans le but de délivrer *in situ* des doses de radiation ciblées directement sur les cellules tumorales. Sont donc associés à la fois les principes de l'immunociblage et de la radiothérapie interne. En ne ciblant que les cellules exprimant l'antigène, la toxicité du traitement sur les cellules saines est minimisée. Ainsi, l'efficacité du traitement s'en trouve accrue mais également sa tolérance.

L'efficacité de la RIT repose d'une part sur les propriétés de l'anticorps (spécificité, affinité, immunoréactivité) et du radionucléide marqueur (type d'émission, période physique, parcours dans la matière), et d'autre part sur les propriétés de l'antigène (localisation, densité, expression) et sur la nature de la cible tumorale (taille, radiosensibilité, vascularisation, taux de prolifération). La réponse tumorale dépendra de nombreux facteurs tels que la dose cumulée délivrée et le débit de dose [40–42].

La RIT présente l'avantage d'irradier sélectivement des cibles tumorales de petite taille peu ou pas accessibles à une irradiation externe. Elle constitue une alternative thérapeutique intéressante dans la prise en charge de certaines formes de lymphomes non hodgkiniens (LNH) [43–45].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Le premier anticorps utilisé en RIT à avoir obtenu l'AMM en France est l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'Yttrium 90 (Zévalin®-^{90}Y); il est indiqué dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un LNH à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab [46–48]. D'autres indications ont été scientifiquement validées, telles que le lymphome indolent et le lymphome du manteau en échec/rechute et le conditionnement d'autogreffe des lymphomes B (à la place de l'irradiation corporelle totale) [49–53].

Ce médicament radiopharmaceutique est constitué d'un anticorps monoclonal anti-CD20 IgG1 kappa d'origine murine, l'ibritumomab, lequel est fixé par une liaison covalente stable de type thio-urée à un chélateur, le tiuxétan (dérivé isothiocyanatobenzylique de l'acide polyaminocarboxylique MX-DTPA), bénéficiant d'une haute affinité de chélation pour l'Yttrium 90 (90Y), radionucléide émetteur de particules bêta moins d'énergie élevée (Emax de 2 284 keV) [54, 55].

Le principe du traitement par l'ibritumomab tiuxétan-[^{90}Y] est fondé sur le ciblage spécifique des cellules lymphomateuses, en mettant en jeu d'une part la spécificité des anticorps monoclonaux reconnaissant les antigènes CD20 exprimés à la surface des lymphocytes B et, d'autre part, l'action irradiante des rayonnements émis par l'Yttrium 90. La cible de l'anticorps est l'antigène CD20, protéine transmembranaire exprimée sur plus de 90 % des cellules B lymphomateuses, qui apparaît au stade des cellules pré-B de la différenciation cellulaire. Le traitement par anticorps anti-CD20 n'affecte donc pas le développement des cellules souches, ni celui des cellules pro-B. Cet antigène ne circule pas sous forme libre et n'est donc pas susceptible de bloquer le ciblage des antigènes CD20 membranaires. La récupération des lymphocytes B normaux commence dans les six mois faisant suite à l'irradiation, et leur population redevient normale dans les neuf mois suivant le traitement [56, 57].

Le parcours maximum des particules bêta moins émises par l'Yttrium 90 est d'environ 11 mm dans les tissus et 90 % de l'énergie émise est absorbée sur 5 mm. Avec une RIT utilisant l'Yttrium 90, les cellules tumorales peuvent être détruites dans un rayon équivalent à environ 200 cellules (contre 50 cellules avec une RIT utilisant l'iode 131). D'un point de vue pharmacocinétique, l'Yttrium 90 formant un complexe stable avec l'ibritumomab tiuxétan, la biodistribution de l'ibritumomab tiuxétan-^{90}Y suit celle de l'anticorps.

D'autres radionucléides émetteurs bêta moins peuvent se prêter à des réactions de conjugaison avec des anticorps et sont des candidats potentiels à la RIT : le lutétium 177, le rhénium 186, le rhénium 188 ou le cuivre 67. Les émetteurs alpha, tels que l'astate 211 et le bismuth 212, sont également étudiés en vue d'une utilisation en RIT [58–60]. Des ligands dérivés du DTPA (PIP-DTPA, AZEP-DTPA) ou du DOTA (PIP-DOTA) sont aussi des chélateurs potentiels du lutétium 177, de l'Yttrium 90 ou du bismuth 212 [61].

Plusieurs autres anticorps radiomarqués sont en expérimentation clinique, tels que les anticorps anti-CD22 (épratuzumab) marqués à l'iode 131, à l'Yttrium 90 ou au rhénium 186, ainsi que les anticorps anti-HLA-DR (Lym-1) marqués à l'iode 131 ou au cuivre 67 [62–67].

Radiothérapie interne sélective

La radioembolisation, encore appelée radiothérapie interne sélective (RIS), combine à la fois la technique de l'embolisation, c'est-à-dire l'injection intra-artérielle de microsphères, et la radiothérapie interne, les microsphères étant marquées par un radionucléide émetteur de rayonnements ionisants de forte intensité. Cette nouvelle thérapie constitue une avancée thérapeutique innovante dans le traitement des tumeurs primaires (carcinomes hépatocellulaires, cholangiocarcinomes) et secondaires du foie (métastases hépatiques de cancers colorectaux, cancers du sein, mélanomes, tumeurs neutoendocrines, etc.) non résécables.

Cette approche exploite le fait que la plupart des tumeurs primitives et des métastases hépatiques s'alimentent à partir de l'artère hépatique, alors que les tissus hépatiques sains reçoivent 90 % de leur sang de la veine porte. Il va donc s'agir d'injecter les microsphères radioactives au niveau de la tumeur par voie intra-artérielle hépatique. En effet, les tumeurs hépatiques développant une néovascularisation aux dépens du système artériel hépatique, les microsphères injectées *via*

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

l'artère hépatique vont pouvoir emboliser les artérioles et capillaires tumoraux. Le radiomarquage des microsphères par un radionucléide émetteur de rayonnements bêta moins de forte intensité, l'Yttrium 90, conduit à une irradiation intense du parenchyme avoisinant le lieu d'embolisation des microsphères, réalisant une radiothérapie interne directement au site tumoral hépatique [68–71].

La radioembolisation demande une connaissance détaillée de la fonction hépatique, du volume tumoral et de la vascularisation hépatique du patient. Il convient de déterminer la dose optimale en fonction du volume tumoral, de préparer l'intervention de façon à éviter que les microsphères puissent accidentellement atteindre d'autres organes tels que la vésicule biliaire, l'estomac, l'intestin, le pancréas ou les poumons. Elle va donc nécessiter plusieurs étapes.

Préalablement à la radioembolisation, un angioscanner hépatique sera réalisé pour connaître l'état de la vascularisation du foie et des tumeurs, ainsi que les anomalies de vascularisation collatérales non hépatiques et les artères hépatiques ectopiques.

Il sera suivi d'une artérioembolisation de façon à emboliser toutes les collatérales de l'artère hépatique ne vascularisant pas le foie (ex : artère gastroduodénale, artère gastrique droite…). Ces embolisations sont nécessaires pour prévenir le reflux accidentel de microsphères radioactives dans des structures non hépatiques. L'hémodynamique intrahépatique est étudiée de façon à déterminer le meilleur site d'injection des microsphères radioactives.

En fin d'intervention, des macroagrégats d'albumine humaine radiomarqués au technétium 99m (MAA-^{99m}Tc) sont injectés de façon à procéder à la simulation de la radioembolisation, et des images scintigraphiques sont réalisées pour permettre de calculer la dose d'irradiation à délivrer au foie et de vérifier l'absence de shunts et dépister d'éventuelles fuites extrahépatiques de MAA-^{99m}Tc (pulmonaires, digestives, cutanées, etc.).

Une à deux semaines après ces examens initiaux, la radioembolisation se fera alors par injection des microsphères marquées à l'Yttrium 90 dans l'artère hépatique à l'aide d'un cathéter. Ces microsphères radiomarquées vont ensuite se distribuer de façon hétérogène dans le foie en fonction de la physiologie du flux artériel hépatique, du rapport tumeur/foie normal, de la vascularisation des tissus et de la taille de la tumeur. Les effets cellulaires locaux sont liés à l'irradiation par les rayonnements bêta moins et sont limités à la proximité des microsphères tout en protégeant le tissu hépatique sain, compte tenu du faible parcours moyen de l'Yttrium 90 [71-72].

À ce jour, deux produits ayant le statut de dispositif médical implantable actif (DMIA) de classe III sont utilisés : SIR-Spheres® (microsphères de diamètre compris entre 20 et 60 microns, en résine, l'Yttrium 90 étant adsorbé sur leur surface) et TheraSphere® (microsphères de diamètre compris entre 20 et 30 microns, en verre, l'Yttrium 90 étant activé dans leur masse par bombardement neutronique) [73–82]. L'irradiation par TheraSphere® est en principe plus élevée, ce qui peut être utile pour les tumeurs volumineuses. SIR-Spheres® agit par un effet emboligène plus marqué, ce qui peut être utile pour les petites tumeurs. Le positionnement de cette technique dans l'arsenal thérapeutique, seule ou en association aux chimiothérapies systémiques, reste à préciser en fonction des résultats des études cliniques en cours.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 6

[1] Dale R, Carabe-Fernandez A. The radiobiology of conventional radiotherapy and its application to radionuclide therapy. Cancer Biother Radiopharm 2005 ; 20(1) : 47–51.

[2] Société française de radiothérapie oncologique. Guide des procédures de radiothérapie externe 2007. Cancer Radiother 2008 ; 12(3-4) : 143–313. 6.

[3] Chavaudra J, Bridier A. Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62. Cancer Radiother 2001 ; 5(5) : 472–8.

[4] Welsh JS. Basics of particle therapy : introduction to hadrons. Am J Clin Oncol 2008 ; 31(5) : 493–5.

[5] Schulz-Ertner D, Jäkel O, Schlegel W. Radiation therapy with charged particles. Semin Radiat Oncol 2006 ; 16(4) : 249–59.

[6] Svensson H, Möller TR. SBU Survey Group. Developments in radiotherapy Acta Oncol 2003 ; 42(5–6) : 430–42.

[7] Bolle S, Louis C, Coucke PA. Innovations technologiques en radiothérapie-oncologie. Rev Med Liège 2007 ; 62(5–6) : 399–404.

[8] Peiffert D, Hannoun-Lévi JM. Évolution de la curiethérapie en France et perspectives. Cancer Radiother 2013 ; 17(2) : 76–80.

[9] Hennequin C, Mazeron JJ. Radiobiologie de la curiethérapie. Cancer Radiother 2013 ; 17(2) : 81–4.

[10] Marchesi V, Gautier M, Villani N, Feuillade J, Dejean C. Radioéléments, appareillages et contrôle de qualité en curiethérapie. Cancer Radiother 2013 ; 17(2) : 85–8.

[11] Poupon L, Castelain B, Lartigau E. La curiethérapie de débit pulsé : optimisation et place de l'imagerie. Cancer Radiother 2003 ; 7(2) : 136–46.

[12] Cosset JM, Pinillos-Ashton L, Mettler F. Comité 3 (Radioprotection en Médecine) de la Commission internationale de protection radiologique. Recommandations de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) pour la curiethérapie de haut débit de dose et la curiethérapie de prostate. Cancer Radiother 2004 ; 8(Suppl 1) : S50–5.

[13] George B, Mongiat-Artus P, Rain JD. Principe et indications de l'irradiation métabolique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2002 ; 3–8.

[14] Silberstein EB, Eugene L, Saenger SR. Painful osteoblastic metatases : the role of nuclear medicine. Oncology (Williston Park) 2001 ; 15(2) : 157–63 discussion 167-70, 174.

[15] Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, Le Guen B. Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine : a review. Thyroid 2001 ; 11(4) : 353–60.

[16] Tubiana M, Schlumberger M. Iodes. In : Gale P, Paulin R, editors. Toxines nucléaires. Paris : Masson ; 1997.

[17] Solis-S JC, Villalobos P, Orozco A, Delgado G, Quintanar-Stephano A, Garcia-Solis P, et al. Inhibition of intrathyroidal dehalogenation by iodide. J Endocrinol 2011 ; 208(1) : 89–96.

[18] Huang H, Shi Y, Lin L, Li L, Lin X, Li X, et al. Inhibition of thyroid-restricted genes by follicular thyroglobulin involves iodinated degree. J Cell Biochem 2011 ; 112(3) : 971–7.

[19] Guyot M. Modalités de la totalisation isotopique par l'iode 131. Médecine nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique 2003 ; 27(3) : 143–7.

[20] Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. EANM. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 ; 35(10) : 1941–59.

[21] Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SE, Silberstein EB, Royal HD. Balon HR ; Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131) iodine. J Nucl Med 2002 ; 43(6) : 856–61.

[22] Middendorp M, Grunwald F. Update on recent developments in the therapy of differenciated thyroid cancer. Semin Nucl Med 2010 ; 40(2) : 145–52.

[23] Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med 2012 ; 366(18) : 1663–73.

[24] Vallabhajosula S, Nikolopoulou A. Radioiodinated Metaiodobenzylguanidine (MIBG) : Radiochemistry. Biology and Pharmacology Semin Nucl Med 2011 ; 41(5) : 324–33.

[25] Defachelles AS, Cougnenc O, Carpentier P. Utilisation de la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) radio-iodée dans le traitement des neuroblastomes : modalités et indications. Bull Cancer 2011 ; 98(5) : 559–69.

[26] Giammarile F, Chiti A, Lansmann M, Brans B, Flux G, EANM. EANM procedure guidelines for 131I-méta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 ; 35(5) : 1039–47.

[27] Grunwald F, Ezziddin S. 131I-Metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. Semin Nucl Med 2010 ; 40(2) : 153–63.

[28] Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer : a systematic review. Lancet Oncol 2005 ; 6(6) : 392–400.

[29] Broglia JM. Radiothérapie métabolique antalgique des métastases osseuses. Principes, moyens et pratique clinique. Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2006 ; 30(3) : 177–82.

[30] Lam MG, De Klerk JM, Van Rijk PP, Zonnenberg BA. Bone seeking radiopharmaceuticals for palliation of pain in cancer patients with osseous metastases. Anticancer Agents Med Chem 2007 ; 7(4) : 381–97.

[31] Paes FM, Serafini AN. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metas-

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

tatic bone pain. Semin Nucl Med 2010 ; 40(2) : 89–104.
[32] Paes FM, Ernani V, Hosein, Serafini AN. Radiopharmaceuticals : When and how to use them to treat metastatic bone pain. J Support Oncol 2012 ; 9(6) : 197–205.
[33] Tessonnier L, Ciais C, Valerio L, Fontana X, Carrier P, Chaborel JP, et al. Traitement antalgique des métastases osseuses douloureuses par radiothérapie interne vectorisée. Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2007;31(5) : 262–70.
[34] Vuilliez JP, Laval G. Radiothérapie interne vectorisée (métabolique) des métastases osseuses : quid de la physiopathologie sous-jacente ? Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2006 ; 30(3) : 172–6.
[35] Eary JF, Collins C, Stabin M, Vernon C, Petersdorf S, Baker M, et al. Samarium-153-EDTMP biodistribution and dosimetry estimation. J Nucl Med 1993;34(7) : 1031–6.
[36] Kraeber-Bodere F, Campion L, Rousseau C, Bourdin S, Chatal JF, Resche I. Traitement des metastases osseuses d'origine prostatique par le chlorure de strontium 89 : Efficacité en fonction du degré d'envahissement osseux. Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2000;24(3) : 153–62.
[37] Brady D, Parker CC, O'Sullivan JM. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. Cancer J 2013;19(1) : 71–8.
[38] Colletti PM. New treatment option : 223Ra chloride, the first approved unsealed α-emitting radiopharmaceutical. Clin Nucl Med 2013;38(9) : 724–5.
[39] Cheetham PJ, Petrylak DP. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases : mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. Oncology (Williston Park) 2012 ; 26(4) : 330–41.
[40] Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies. J Nucl Med 2002 ; 43(5) : 694–713.
[41] Vuillez JP. Le radio-immunociblage : aspects diagnostiques et thérapeutiques. Bulletin du cancer 2000 ; 87(11) : 813–27.
[42] Vuillez JP. Radioimmunothérapie : quelques réflexions sur le rationnel et les mécanismes d'action. Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2009 ; 33(8) : 465–8.
[43] Rizzo-Padoin N. Apport de la radio-immunotherapie au traitement des lymphomes. Ann Pharm Fr 2008 ; 66(5-6) : 300–8.
[44] Press OW. Physics for practitioners – the use of radiolabeled monoclonal antibodies in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Semin Hematol 2000 ; 37(Suppl 7) : 2–8.
[45] Witzig TE. Radioimmunotherapy for patients with relapsed B-cell non-hodgkin lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol 2001 ; 48(Suppl 1) : S91–5.
[46] Krasner C, Joyce RM. Zevalin – 90 yttrium labelled anti-CD20 (ibritumomab tiuxetan), a new treatment for non-Hodgkin's lymphoma. Curr Pharmaceut Biotechnol 2001 ; 2(4) : 341–9.
[47] Forero A, Lobuglio AF. History of antibody therapy for non-Hodgkin's lymphoma. Semin Oncol 2003 ; 30(6 Suppl 17) : 1–5.
[48] Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular Non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002 ; 20(15) : 3262–9.
[49] Schilder R, Molina A, Bartlett N, Witzig T, Gordon L, Murray J, et al. Follow-up results of a phase II study of ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia. Cancer Biother Radiopharm 2004 ; 19(4) : 478–81.
[50] Gordon LI, Molina A, Witzig T, Emmanouilides C, Raubtischek A, Darif M, et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma : long-term follow-up of a phase 1/2 study. Blood 2004 ; 103(12) : 4429–31.
[51] Wiseman GA, Witzig TE. Yttrium-90 (90Y) ibritumomab tiuxetan (Zevalin) induces long-term durable responses in patients with relapsed or refractory B-cell non-hodgkin's lymphoma. Cancer Biother & Radiopharm 2005 ; 20(2) : 185–8.
[52] Nademanee A, Forman S, Molina A, Fung H, Smith D, Dagis A, et al. A phase 1/2 trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma. Blood 2005 ; 106(8) : 2896–902.
[53] Bethge WA, Lange T, Meisner C, von Harsdorf S, Bornhaeuser M, Federmann B, et al. Radioimmunotherapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan as part of reduced intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma : results of a phase 2 study. Blood 2010 ; 116(10) : 1795–802.
[54] Chinn PC, Leonard JE, Rosenberg J, Hanna N, Anderson DR. Preclinical evaluation of 90Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody for treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Int J Oncol 1999 ; 15(5) : 1017–25.
[55] Borghaei H, Schilder R. Safety and efficacy of radioimmunotherapy with Yttrium 90 Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin). Semin Nucl Med 2004 ; 34(1 Suppl 1) : 4–9.
[56] Gordon LI, Witzig TE, Wiseman GA, Flinn IW, Spies SS, Silverman DH, et al. Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Semin Oncol 2002 ; 29(1, Suppl 2) : 87–92.
[57] White CA, Weaver R, Royston I. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy for non-Hodgkin's lymphoma. Minerva Biotec 1998 ; 10 : 108–16.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

[58] Imam SK. Advancements in cancer therapy with alpha-emitters : a review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 51(1) : 271–8.
[59] Sharkey RM, Goldenberg DM. Perspectives on cancer therapy with radiolabeled monoclonal antibodies. J Nucl Med 2005 ; 46(Suppl 1) : 115S–27S.
[60] Goldenberg DM, Sharkey RM. Novel radiolabeled antibody conjugates. Oncogene 2007 ; 26(25) : 3734–44.
[61] Chong HS, Milenic DE, Garmestani K, Brady ED, Arora H, Pfiester C, et al. In vitro and in vivo evaluation of novel ligands for radioimmunotherapy. Nucl Med Biol 2006 ; 33(4) : 459–67.
[62] Pagel JM, Orgun N, Hamlin DK, Wilbur DS, Gooley TA, Gopal AK, et al. A comparative analysis of conventional and pretargeted radioimmunotherapy of B-cell lymphomas by targeting CD20, CD22, and HLA-DR singly and in combinations. Blood 2009 ; 113(20) : 4903–13.
[63] Pagel JM, Pantelias A, Hedin N, Wilbur S, Saganic L, Lin Y, et al. Evaluation of CD20, CD22, and HLA-DR targeting for radioimmunotherapy of B-cell lymphomas. Cancer Res 2007 ; 67(12) : 5921–8.
[64] DeNardo GL. Concepts in radioimmunotherapy and immunotherapy : Radioimmunotherapy from a Lym-1 perspective. Semin Oncol 2005 ; 32(1 Suppl 1) : S27–35.
[65] Strauss SJ, Morschhauser F, Rech J, Repp R, Solal-Celigny P, Zinzani PL, et al. Multicenter phase II trial of immunotherapy with the humanized anti-CD22 antibody, epratuzumab, in combination with rituximab, in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2006 ; 24(24) : 3880–6.
[66] Postema EJ, Raemaekers JM, Oyen WJ, Boerman OC, Mandigers CM, Goldenberg DM, et al. Final results of a phase I radioimmunotherapy trial using (186) Re-epratuzumab for the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma. Clin Cancer Res 2003 ; 9(10 Pt 2) : 3995S–4002S.
[67] Morschhauser F, Kraeber-Bodéré F, Wegener WA, Harousseau JL, Petillon MO, Huglo D, et al. High rates of durable responses with anti-CD22 fractionated radioimmunotherapy : results of a multicenter, phase I/II study in non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2010 ; 28(23) : 3709–16.
[68] Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, et al. Treatment of non resectable hepatocellular carcinoma with intra-hepatic Yttrium90 microspheres. J Nucl Med 2000 ; 41 : 1673–81.
[69] Ahmadzadehfar H, Biersack HJ, Ezziddin S. Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres. Semin Nucl Med 2010 ; 40(2) : 105–21.
[70] Van de Wiele C, Maes A, Brugman E, D'Asseler Y, De Spiegeleer B, Mees G, et al. SIRT of liver metastases : physiological and pathophysiological considerations. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012 ; 39(10) : 1646–55.
[71] Bourre JC, Calizzano A, Desruet MD, et al. Pathologies de la prostate : actualités en médecine nucléaire (diagnostic et thérapeutique). Médecine nucléaire Imagerie fonctionnelle et métabolique 2011 ; 35 : 390–5.
[72] Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, et al. EANM procedure guideline for treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011 ; 38(7) : 1393–406.
[73] Carr BI. Hepatic arterial yttrium90 glass microspheres (therasphere) for unresectable hepatocellular carcinoma : interim safety and survival data on 65 patient. Liver Transplantation 2004 ; 10(2) : S107–10.
[74] Jakobs TF, Hoffmann RT, Poepperl G, Schmitz A, Lutz J, Koch W, et al. Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using Yttrium90 resin-microsphere. Eur Radiol 2007 ; 17(5) : 1320–30.
[75] Cianni R, Urigo C, Notarianni E, Saltarelli A, Salvatori R, Pasqualini V, et al. Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases. Cardiovac Intervent Radiol 2009 ; 32(6) : 1179–86.
[76] Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. On behalf of European Network on Radioembolization with yttrium-90 resin microspheres (ENRY). Survival after 90Y resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across BCLC stages : A European evaluation. Hepatology 2011 ; 54(3) : 868–78.
[77] Paprottka P, Hoffmann RT, Haug A, Sommer WH, Raessler F, Trumm CG, et al. Radioembolization of symptomatic un-resectable neuroendocrine hepatic metastases using Yttrium-90 microspheres. Cardiovasc Intervent Radiol 2012 ; 35(2) : 334–42.
[78] Hoffmann RT, Paprottka P, Schön A, Bamberg F, Haug A, Dürr EM, et al. Transarterial hepatic Yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarci-noma : Factors associated with prolonged survival. Cardiovasc Intervent Radiol 2012 ; 35(1) : 105–16.
[79] Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, Gordon SC, Gates VL, Barakat O, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of Yttrium90 microsphere (therasphere) : safety, tumor response and survival. J Vasc Interv Radiol 2005 ; 16(12) : 1627–39.
[80] Sangro B, Salem R, Kennedy A, Coldwell D, Wasan H. Radioembolisation for hepatocellular carcinoma : a review of the evidence and treatment recommendations. Am J Clin Oncol 2011 ; 34(4) : 422–31.
[81] Peeters M. Future directions for selective internal radiation therapy in cancer colorectal. Eur J Cancer Supplements 2012 ; 10(3) : 15–7.
[82] Sharma R. Synergy of yttrium-90 microspheres therapy with radiosensitising chemotherapy. Eur J Cancer Supplements 2012 ; 10(3) : 4–6.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Pharmacocinétique

CHAPITRE 7

F. Puisset

L'objectif de ce chapitre est de faire une synthèse des outils nécessaires au pharmacien clinicien dans son exercice quotidien d'analyse des prescriptions d'anticancéreux pour l'aider dans son rôle de conseil sur les adaptations de posologies des anticancéreux.

Le faible index thérapeutique des médicaments anticancéreux justifie un ajustement des posologies de manière à garantir une probabilité maximale d'efficacité tout en évitant une toxicité inacceptable.

Pour la plupart des anticancéreux, il est observé une relation effet-dose (plus la dose est élevée et plus l'effet est important) ou, plus exactement, une relation entre effets pharmacodynamiques et le niveau des concentrations plasmatiques. Une relation entre efficacité et concentrations plasmatiques a été mise en évidence pour de nombreux anticancéreux [1] avec une corrélation entre le pourcentage de patients répondeurs et le niveau des concentrations plasmatiques. La relation effet toxique-concentration est également très richement illustrée avec la toxicité hématologique (neutropénie et thrombopénie surtout), mettant en évidence une relation entre le niveau des concentrations et le pourcentage de diminution des polynucléaires neutrophiles ou de plaquettes.

Compte tenu de la grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques des médicaments anticancéreux, il est judicieux d'adapter les doses en fonction des paramètres pharmacocinétiques influant sur le niveau des concentrations.

Bases pharmacocinétiques de l'adaptation de posologie des anticancéreux

Le niveau de concentrations plasmatiques peut être quantifié selon plusieurs critères. Celui qui est le plus souvent retrouvé corrélé à l'effet des anticancéreux est l'aire sous la courbe des concentrations (ASC, ou *area under curve* [AUC]), aussi les démarches d'adaptation de posologie basées sur les paramètres pharmacocinétiques viseront à obtenir un niveau d'ASC optimal synonyme de maximum d'efficacité et de minimum de toxicité.

L'aire sous la courbe dépend directement de la clairance d'élimination (CL) par la relation suivante : ASC = F × dose/CL (F = coefficient de biodisponibilité si le médicament est administré par une voie extravasculaire).

Il ressort de cette relation que le paramètre pharmacocinétique le plus important en termes d'adaptation de posologie est la clairance d'élimination.

Le principe d'adaptation de posologie basée sur des paramètres pharmacocinétiques pourrait se résumer ainsi :

- les essais cliniques permettent de définir le niveau d'ASC optimal ;
- pour chaque patient, on prédit sa CL d'élimination du médicament afin de définir la dose nécessaire pour atteindre chez lui le niveau d'ASC optimal selon la relation suivante :
  $dose_{cible} = ASC_{cible} \times CL_{individuelle}$

Cette situation idéale n'est à ce jour applicable qu'au seul carboplatine. Il est possible de prédire *a priori* (c'est-à-dire avant toute administration de carboplatine) la CL individuelle du carboplatine en se fondant sur des paramètres morphologiques, démographiques et biologiques des patients. Plusieurs formules de prédiction de CL de carboplatine sont proposées.

Méthode de Calvert [2]

Le carboplatine est éliminé par filtration glomérulaire et par fixation protéique. Calvert a démontré que la CL du carboplatine peut être

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

prédite par la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG : par la mesure de la CL de l'EDTA marqué au ^{51}Cr) auquel on ajoute une valeur non variable de clairance non rénale : $CL_{carboplatine} = DFG + 25$.

En pratique, le DFG n'est pas mesuré, et la formule de Calvert est utilisée en prenant des formules de prédiction de DFG (le plus souvent les logiciels de prescription utilisent la formule de Cockcroft et Gault [3]).

Méthode de Chatelut [4]

Par une approche de pharmacocinétique de population, Chatelut a mis en évidence une relation entre la CL du carboplatine d'une part et le poids, l'âge, le sexe et la créatininémie des patients d'autre part. Ainsi pour chaque patient, il est possible de prédire sa CL du carboplatine selon la relation suivante (avec poids en kg ; âge en années ; sexe = 1 pour les femmes, 0 pour les hommes ; créatininémie en µmol/L) :

$$0{,}134 \times \text{poids} + \frac{218 \times \text{poids} \times (1 - 0{,}00457 \times \text{âge}) \times (1 - 0{,}314 \times \text{sexe})}{\text{créatininémie}}$$

Plus récemment, la même équipe a introduit la cystatine C [5] dans la formule de prédiction de la CL de carboplatine, ce qui permet notamment de s'affranchir des problèmes de surestimation des CL chez les patients en surpoids, mais le dosage n'est encore à ce jour que trop peu répandu.

Surface corporelle en cancérologie

En dehors de l'exception que représente le carboplatine, il n'est pas possible de prédire la CL d'élimination des médicaments anticancéreux. La majorité des doses d'anticancéreux est individualisée selon la surface corporelle des patients, partant de l'hypothèse que la CL d'élimination des médicaments est corrélée à la corpulence des patients. Cette pratique est issue de recommandations de prise en compte de la surface corporelle pour normaliser les doses entre les espèces en essai préclinique et ainsi extrapoler les doses de l'animal à l'homme pour la détermination des premiers paliers de doses en étude de phase I [6].

La surface corporelle (SC) utilisée le plus fréquemment dans les logiciels de prescription est déterminée selon la formule de Dubois et Dubois [7] : SC (en m^2) = $0{,}007184 \times \text{poids}^{0{,}425} \times \text{taille}^{0{,}725}$ (avec poids en kg et taille en cm).

La relation entre SC et CL des médicaments n'est que partiellement observée voire nulle pour certains médicaments, aussi la normalisation des doses en fonction de la surface corporelle ne permet pas de limiter la variabilité interindividuelle des niveaux de concentration. C'est pourquoi, en dépit d'une apparente individualisation des doses d'anticancéreux, il reste important de prendre en compte les capacités d'élimination des patients afin d'adapter les posologies.

L'adaptation des doses peut se concevoir selon l'approche suivante :

- les résultats des essais cliniques déterminent des doses protocolaires optimales (exprimées en mg/m^2) qui correspondent aux doses pour lesquelles le meilleur rapport bénéfice/risque a été obtenu. Le niveau d'aire sous la courbe optimal peut être considéré comme le niveau d'ASC obtenu avec la dose optimale pour un patient présentant une clairance d'élimination moyenne (il est à noter que dans la plupart des essais cliniques, les patients insuffisants hépatiques et/ou rénaux sont souvent exclus) ;
- pour un patient chez qui on suspecte une altération de ses capacités d'élimination, le niveau d'ASC risque d'être donc supérieur au niveau moyen obtenu avec la dose protocolaire, il est alors possible de proposer une diminution de dose. En toute rigueur, une adaptation de dose à la hausse pourrait se justifier pour un patient à risque d'augmentation des capacités d'élimination, mais en pratique les cliniciens sont peu enclins à augmenter les doses d'anticancéreux.

Pour cela, il faut connaître les voies d'élimination des médicaments, ainsi que les situations à risque d'altération des capacités d'élimination.

Pour les médicaments administrés par voie orale (ils sont de plus en plus nombreux), il sera également important de maîtriser les facteurs de variabilité de biodisponibilité.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Voies d'élimination des médicaments et sources de variabilité interindividuelle

Élimination hépatique : biotransformation

L'élimination hépatique des médicaments correspond principalement au métabolisme hépatique impliquant des enzymes de fonctionnalisation (notamment les isoformes des cytochromes P450) et des enzymes de conjugaison (comme l'UDP-glucuronosyltransférase [UGT] ou la thiopurine méthyltransférase [TPMT]).

L'activité enzymatique est très variable en raison de polymorphismes génétiques, à cause de la prise concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques, mais une grande part de variabilité reste encore inexpliquée.

L'entrée des médicaments dans les hépatocytes est soumise à l'influence de protéines d'influx regroupées sous le terme général de SLC (*solute carrier*) [8].

La sécrétion biliaire des métabolites ou des médicaments inchangés est soumise à l'influence de protéines d'efflux qui font partie d'une large classe de transporteurs nommée ATP *binding cassette* (cassette liant l'ATP) ou ABC en raison de leur site spécifique de liaison à l'ATP [9]. Parmi les ABC on retrouve notamment MDR1 (pour *multidrug resistance*, connue aussi sous le nom de PgP), les protéines MRP (*multidrug resistance related protein*) et BCRP (*breast cancer resistance protein*).

Les protéines d'influx et d'efflux présentent également une grande variabilité interindividuelle en termes d'expression et d'activité sous l'effet d'inducteurs ou d'inhibiteurs, mais également en raison de polymorphismes génétiques, toute la variabilité n'étant pas expliquée.

Élimination rénale

L'élimination rénale implique deux phénomènes : la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire.

La filtration glomérulaire varie en fonction du débit sanguin de la fixation protéique.

La sécrétion tubulaire met en jeu des protéines d'influx OCT (*organic cation transporter*) et OAT (*organic anion transporter*) qui permettent l'entrée des médicaments du sang vers la cellule. Les protéines d'efflux (notamment MDR1) participent à la sortie des médicaments de la cellule tubulaire vers l'urine [10].

Comme vu précédemment, ces protéines d'influx et d'efflux présentent une grande variabilité interindividuelle en termes d'expression et d'activité.

On peut citer par exemple des inducteurs et inhibiteurs connus [11] :

- inducteurs de MDR1 : carbamazépine, éfavirenz, millepertuis, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine ;
- inhibiteurs de MDR1 : amiodarone, ciclosporine, clarithromycine, diltiazem, enzalutamide, érythromycine, félodipine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, nicardipine, nifédipine, propafénone, quinidine, ritonavir, saquinavir, vérapamil ;
- inducteurs enzymatiques : carbamazépine (CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A), éfavirenz (CYP3A, CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6), griséofulvine (CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A), millepertuis (CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A), névirapine (CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A), oméprazole (CYP1A2), phénobarbital (CYP3A, CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A), phénytoïne (CYP3A, CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A), rifampicine (CYP2C9, CYP3A, CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A) ;
- inhibiteurs enzymatiques : amiodarone (CYP3A), amprénavir (CYP3A), atazanavir (CYP3A), clarithromycine (CYP3A), diltiazem (CYP3A), énoxacine (CYP1A2), érythromycine (CYP3A), fluconazole (CYP3A), fluoxétine (CYP2D6), fluvoxamine (CYP1A2), gemfibrozil (CYP2C8), indinavir (CYP3A), itraconazole (CYP3A), josamycine (CYP3A), jus de pamplemousse (CYP3A), kétoconazole (CYP3A), miconazole (CYP3A), nelfinavir (CYP3A), paroxétine (CYP2D6), posaconazole (CYP3A), quinidine (CYP2D6), ritonavir (CYP3A), télithromycine (CYP3A), thioridazine (CYP2D6), vérapamil (CYP3A), voriconazole (CYP3A).

Principales voies d'élimination des anticancéreux [13–29]

Le tableau 7.1 et le tableau 7.2 sont des outils pour le pharmacien clinicien dans son analyse au quotidien des prescriptions d'anticancéreux.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 7.1 Caractéristiques des anticancéreux (voie intraveineuse).
Principales voies d'élimination, les enzymes dont ils sont des substrats connus, les transporteurs dont ils sont des substrats connus (potentiellement à l'origine de variabilité interindividuelle et d'interactions médicamenteuses), recommandations d'adaptation de posologies basées sur des caractéristiques pharmacocinétiques (*cf.* RCP pour les abaques d'adaptation).

DCI	Voie d'élimination	Enzymes	Transporteurs	Recommandations
5-Fluorouracile	Métabolisme hépatique et tissulaire, élimination urinaire des métabolites et sous forme inchangée (5–10 %)	Dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD)		Prudence chez l'insuffisant hépatique, polymorphismes DPD
Actinomycine D	Élimination majoritaire par sécrétion biliaire			Prudence chez l'insuffisant hépatique
Amsacrine	Métabolisme hépatique, élimination biliaire majoritaire			Prudence chez l'insuffisant hépatique
Azacytidine	Hydrolyse spontanée Élimination rénale			Adaptation des doses chez l'insuffisant rénale
Bendamustine	Hydrolyse, métabolisme hépatique et élimination fécale	CYP1A2		Adaptation des doses chez l'insuffisant hépatique
Bléomycine	Élimination rénale			Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal
Bortézomib	Métabolisme hépatique	CYP3A CYP2D6 CYP2C9 CYP2C19		Adaptation des doses chez l'insuffisant hépatique
Busulfan	Métabolisme hépatique par conjugaison	GST		
Cabazitaxel	Métabolisme hépatique	CYP3A		Précaution chez l'insuffisant hépatique
Carboplatine	Élimination rénale			Doses adaptées à la fonction rénale
Carmustine	Hydrolyse en milieu aqueux, élimination urinaire des produits de dégradation			
Cisplatine	Fixation protéique irréversible Élimination rénale (30 %) de la forme libre		OCT2	Prudence chez l'insuffisant rénal
Cladribine	Élimination rénale		BCRP	
Clofarabine	Élimination rénale			Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal
Cyclophosphamide	Métabolisme hépatique (prodrogue), métabolisme hépatique des métabolites, faible élimination sous forme inchangée dans la bile et les urines	CYP2C9 CYP3A CYP2C19		Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal terminal (ClCr < 10 ml/min)

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cytarabine	Métabolisme tissulaire, faible élimination urinaire sous forme inchangée (< 10 %)	Cytidine désaminase		Prudence chez l'insuffisant rénal sévère et chez l'insuffisant hépatique
Dacarbazine	Métabolisme hépatique en métabolites actifs, élimination urinaire de la dacarbazine inchangée (50 %) et des métabolites	CYP1A1 CYP1A2 CYP2E1		Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal
Daunorubicine	Métabolisme hépatique, élimination biliaire majoritaire		MDR1	Adaptation des doses en cas d'insuffisance hépatique (élévation de la bilirubinémie)
Décitabine	Métabolisme tissulaire, élimination urinaire (< 1 %sous forme inchangée)	Cytidine désaminase		Prudence chez l'insuffisant rénal
Docétaxel	Métabolisme hépatique, élimination biliaire majoritaire	CYP3A	MDR1	Adaptation des doses en cas d'élévation simultanée des transaminases et phosphatases alcalines
Doxorubicine	Métabolisme hépatique, élimination biliaire majoritaire	CYP3A	MDR1	Adaptation des doses en cas d'insuffisance hépatique (élévation de la bilirubinémie)
Doxorubicine liposomale pégylée	Métabolisme hépatique, élimination biliaire majoritaire	CYP3A	MDR1	Réduction des doses en cas d'insuffisance hépatique (élévation de la bilirubinémie)
Épirubicine	Métabolisme hépatique, élimination biliaire majoritaire		MDR1	Réduction des doses en cas d'insuffisance hépatique (élévation de la bilirubinémie)
Éribuline	Élimination par sécrétion biliaire majoritaire		MDR1	Adaptation des doses chez l'insuffisant hépatique
Étoposide	Métabolisme hépatique faible, élimination urinaire sous forme inchangée (30–50 %)	CYP3A	MDR1 MRP3	Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal
Étoposide phosphate	Métabolisme hépatique faible, élimination urinaire sous forme inchangée (30–50 %)	CYP3A	MDR1	Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal
Fludarabine	Élimination rénale sous forme inchangée (40–50 %)			Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal
Fotémustine	Métabolisme hépatique en métabolites inactifs, élimination urinaire des métabolites			
Gemcitabine	Métabolisme tissulaire, faible élimination urinaire sous forme inchangée (< 10 %)	Cytidine désaminase		
Idarubicine	Métabolisme hépatique (métabolites actifs), élimination biliaire majoritaire		MDR1	Réduction des doses en cas d'insuffisance hépatique (élévation de la bilirubinémie)
Ifosfamide	Prodrogue, activation hépatique en métabolites actifs, métabolisme hépatique et élimination urinaire des métabolites et sous forme inchangée	CYP3A		Prudence chez l'insuffisant rénal

(*Suite*)

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 7.1 Suite.

DCI	Voie d'élimination	Enzymes	Transporteurs	Recommandations
Irinotécan	Métabolisme hépatique en métabolite actif (SN38), élimination biliaire sous forme de conjugué (SN38-G)	CYP3A UGT1A1	BCRP (SN38)	Adaptation de posologie en cas de bilirubinémie élevée, polymorphismes UGT1A1
Melphalan	Dégradation spontanée et élimination urinaire sous forme inchangée (30–50 %)			Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal
Méthotrexate	Élimination rénale majoritairement sous forme inchangée (± 90 %), implication de sécrétion tubulaire		MRP2 MRP1 MRP3 MRP4 BCRP OAT1 OAT3	Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal
Mitomycine C	Métabolisme hépatique, élimination urinaire des métabolites et sous forme inchangée (10 %)			Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal
Mitoxantrone	Élimination biliaire majoritaire sous forme inchangée		BCRP	
Nab-paclitaxel	Métabolisme hépatique		MDR1	
Nélarabine	Métabolisme tissulaire, élimination urinaire sous forme inchangée (5–20 %)	Adénosine désaminase		
Oxaliplatine	Fixation irréversible aux protéines plasmatique et aux érythrocytes, élimination urinaire sous forme inchangée (34 %)			
Paclitaxel	Métabolisme hépatique, élimination biliaire et urinaire sous forme inchangée	CYP2C8 CYP3A	MDR1	Prudence chez l'insuffisant hépatique et/ou rénal
Pémétrexed	Élimination rénale majoritairement sous forme inchangée (70–90 %)			Corrélation entre Cl pémétrexed et DFG mais pas suffisamment de données chez ClCr < 40 ml/min
Pentostatine	Élimination rénale majoritaire			Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal
Raltitrexed	Élimination rénale majoritaire sous forme inchangée (sécrétion tubulaire)			Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal
Streptozocine	Dégradation spontanée et élimination urinaire des produits de dégradation et sous forme inchangée (10–20 %)			

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Témozolomide	Dégradation non enzymatique, élimination rénale majoritairement sous forme de produits de dégradation			
Temsirolimus	Métabolisme hépatique	CYP3A		Adaptation des doses chez l'insuffisant hépatique et en cas d'hyperbilirubinémie
Thiotépa	Métabolisme hépatique	CYP3A CYP2B6 GSTA1 GSTP1		
Topotécan	Élimination majoritairement urinaire sous forme inchangée		BCRP	Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal
Trabectédine	Métabolisme hépatique, élimination fécale et urinaire (20 % sous forme inchangée)	CYP3A		
Trioxyde d'arsenic	Métabolisme hépatique, élimination urinaire sous forme inchangée (<20 %)			
Vinblastine	Métabolisme hépatique (métabolites actifs), élimination fécale et urinaire sous forme inchangée (<15 %)	CYP3A		Prudence chez l'insuffisant hépatique
Vincristine	Métabolisme hépatique (métabolites actifs), élimination fécale et urinaire sous forme inchangée (<15 %)	CYP3A	MDR1 MRP1 MRP2	Prudence chez l'insuffisant hépatique
Vindésine	Métabolisme hépatique (métabolites actifs), élimination fécale et urinaire sous forme inchangée (<15 %)	CYP3A	MDR1	Prudence chez l'insuffisant hépatique
Vinflunine	Métabolisme hépatique (métabolites actifs), élimination fécale et urinaire sous forme inchangée (30 %)	CYP3A		Prudence chez l'insuffisant hépatique
Vinorelbine	Métabolisme hépatique (métabolites actifs), élimination fécale et urinaire sous forme inchangée (<15 %)	CYP3A	MDR1	Prudence chez l'insuffisant hépatique

CYP : cytochrome P450 ; MDR : *multidrug resistance* ; MRP : *multidrug resistance related protein* ; OCT : *organic cation transporter* ; BCRP : *breast cancer resistance protein* ; OAT : *organic anion transporter* ; GST : glutathion-S-transférase.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 7.2 Caractéristiques des anticancéreux oraux.
Principales voies d'élimination, les enzymes dont ils sont des substrats connus, les transporteurs dont ils sont des substrats connus (potentiellement à l'origine de variabilité interindividuelle et d'interactions médicamenteuses), recommandations d'adaptation de posologies basées sur des caractéristiques pharmacocinétiques (*cf.* RCP pour les abaques d'adaptation), influence de l'alimentation sur l'absorption digestive et recommandation des prises par rapport aux repas.

DCI	Voie élimination	Enzymes	Transporteurs	Adaptations de doses	Effet des aliments sur F	Heure de prises par rapport aux repas
6-Mercaptopurine	Métabolisme hépatique, élimination urinaire majoritairement sous forme de métabolite	TPMT, XO	MRP4 MRP5	Adaptation des doses selon polymorphisme TPMT	↓	À jeun
Altrétamine	Métabolisme hépatique (métabolites actifs) Élimination rénale					Après un repas
Axitinib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A CYP1A2 CYP2C19		Adaptation des doses chez l'insuffisant hépatique	↔	
Bosutinib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A		IH	↑	Au cours d'un repas
Capécitabine	Métabolisme hépatique Élimination rénale des métabolites			Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal	↓	À la fin d'un repas
Chlorambucil	Hydrolyse, élimination urinaire des métabolites			Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal sévère	↓	À jeun
Crizotinib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A	MDR1		↔	
Cyclophosphamide	*Cf.* tableau 7.1					À jeun
Dabrafénib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3 CYP2C8	MDR1 BCRP		↓	À jeun
Dasatinib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A	MDR1 BCRP	Adaptation des doses chez l'insuffisant hépatique	↔	
Erlotinib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A	MDR1 BCRP		↑	À jeun
Étoposide	*Cf.* tableau 7.1				↔	
Évérolimus	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A	MDR1	Adaptation des doses chez l'insuffisant hépatique	↓ ↔	Indifférent

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Fludarabine	*Cf.* tableau 7.1				↓ ↔	
Gefitinib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A CYP2D6	MDR1 BCRP		↔	
Hydroxycarbamide	Métabolisme hépatique, élimination urinaire sous forme inchangée (40-80 %)			Adaptation des doses chez l'insuffisant rénal sévère		
Imatinib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A	MDR1 BCRP		↓	Au cours d'un repas (tolérance)
Lapatinib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A	MDR1 BCRP	Prudence en cas d'insuffisance hépatique	↑	À jeun
Lénalidomide	Élimination rénale sous forme inchangée			Adaptation des doses selon la fonction rénale	↔	
Lomustine	Métabolisme hépatique (métabolites actifs), élimination urinaire					À jeun
Melphalan	*Cf.* tableau 7.1			*Cf.* tableau 7.1	↓	À jeun
Méthotrexate	*Cf.* tableau 7.1			*Cf.* tableau 7.1	↓	À jeun
Nilotinib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A	MDR1 BCRP		↑	À jeun
Pazopanib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A	MDR1 BCRP	Prudence chez l'insuffisant hépatique	↑ (Lipides)	À jeun
Pomalidomide	Métabolisme hépatique, élimination sous forme inchangée urinaire (75 %) et biliaire (15 %)	CYP1A2 CYP3A	MDR1		↔	
Ponatinib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A	MDR1 BCRP		↔	
Procarbazine	Métabolisme hépatique et tissulaire, élimination urinaire sous forme de métabolites				Pas de données	
Régorafénib	Métabolisme hépatique, élimination fécale	CYP3A UGT1A1			↑ (Lipides)	Au cours d'un repas pauvre en graisse
Ruxolitinib	Métabolisme hépatique, élimination urinaire sous forme de métabolites	CYP3A		Prudence chez l'insuffisant rénal sévère et/ou l'insuffisant hépatique	↓ ↔	

(*Suite*)

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 7.2 Suite.

DCI	Voie élimination	Enzymes	Transporteurs	Adaptations de doses	Effet des aliments sur F	Heure de prises par rapport aux repas
Sorafénib	Métabolisme hépatique, élimination fécale majoritaire (sous forme de métabolites et inchangée)	CYP3A UGT1A1	MDR1 BCRP		↓ (Lipides)	À jeun, ou repas pauvre en graisse
Sunitinib	Métabolisme hépatique (dont métabolites actifs), élimination fécale majoritaire	CYP3A	MDR1 BCRP		↔	
Temozolomide	*Cf.* tableau 7.1				↓	À jeun
Thalidomide	Hydrolyse, métabolisme hépatique des produits de dégradation, élimination urinaire des métabolites	CYP3A			↔	Indifférent
Thioguanine	Métabolisme hépatique, élimination urinaire des métabolites	TPMT XO			↓	À jeun
Topotécan	*Cf.* tableau 7.1				↔	
Vandétanib	Métabolisme hépatique, élimination fécale et urinaire (15 % sous forme inchangée)	CYP3A	MDR1 BCRP	Prudence chez l'insuffisant hépatique et l'insuffisant rénal	↔	
Vémurafénib	Métabolisme hépatique, élimination fécale majoritaire (sous forme de métabolites et inchangée)	CYP3A	MDR1 BCRP		↑	Alterner
Vinorelbine	*Cf.* tableau 7.1				↓	Après repas léger

↓ : diminution de l'absorption, ↑ : augmentation de l'absorption ; ↓ ↔ : diminution non significative ; TPMT : thiopurine méthyltransférase ; XO : xanthine oxydase ; CYP : cytochrome P450 ; MDR : *multidrug resistance* ; MRP : *multidrug resistance related protein* ; BCRP : *breast cancer resistance protein* ; UGT : UDP-glucuronosyl-transférase.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Le tableau 7.1 résume les principales voies d'élimination des médicaments anticancéreux administrés par voie injectable, ce qui permet de guider le pharmacien dans son analyse pharmaceutique pour proposer d'éventuelles adaptations de posologies selon qu'il a affaire à une prescription chez un insuffisant rénal ou un insuffisant hépatique. Le tableau indique pour chaque médicament des recommandations d'adaptations de posologies établies. Il présente également les systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme des anticancéreux ou les transporteurs dont ils sont des substrats connus. Cette information est importante à savoir pour le pharmacien car un anticancéreux substrat d'une isoforme de cytochrome P450 ou d'un transporteur est à risque d'interaction médicamenteuse en cas de prise concomitante d'inducteur ou d'inhibiteur.

Le tableau 7.2 reprend les mêmes informations pour les médicaments anticancéreux administrés par voie orale avec, en plus, des informations sur l'impact de l'alimentation sur l'absorption et les recommandations relatives aux moments de prises par rapport aux repas.

Les asparaginases et anticorps monocolonaux dont les voies d'élimination sont spécifiques n'apparaissent pas dans le tableau.

Les asparaginases sont absentes du tableau car leur élimination est réalisée par dégradation spontanée ne mettant pas en jeu les organes épurateurs de l'organisme.

Les anticorps monocolonaux [12] sont éliminés par des mécanismes divers comme une protéolyse après captation par le système réticuloendothélial. On retrouve parmi les facteurs influençant l'élimination des anticorps le niveau d'expression de leur cible, les paramètres morphologiques (poids, surface corporelle mais qui n'expliquent qu'une faible partie de la variabilité de leur élimination).

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 7

[1] Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs : a review of the current practice and introduction of an alternative. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 2590–611.

[2] Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage : prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1748–56.

[3] Cockroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16 : 31–41.

[4] Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, Boneu A, et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. J Natl Cancer Inst 1995 ; 87 : 573–80.

[5] Thomas F, Séronie-Vivien S, Gladieff L, Dalenc F, Durand V, Malard L, et al.. Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs : application ti carboplatin. Clin Pharmacokinet 2005 ; 44 : 1305–16.

[6] Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. Cancer res 1958 ; 18 : 853–6.

[7] Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate body surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916 ; 17 : 863–71.

[8] Faber KN, Müller M, Jansen PLM. Drug transport proteins in liver. Adv Drug Deliv Rev 2003 ; 55 : 107–24.

[9] Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family : an overview. Adv Drug Deliv Rev 2003 ; 55 : 3–29.

[10] Inui KJ, Masuda S, Saito H. Cellular and molecular aspect of drug transport in the kidney. Kidney Int 2000 ; 58 : 944–58.

[11] Cascorbi I. Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. Dtsch Arztebl Int 2012 ; 109 : 33–4.

[12] Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010 ; 49(8) : 493–507.

[13] Pekol T, Daniels JS, Labutti J, Parsons I, Nix D, Baronas E, et al. Human metabolism of the proteasome inhibitor bortezomib : identification of circulating metabolites. Drug Metab Disp 2005 ; 33 : 771–7.

[14] Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 2002 ; 49(3) : 225–34.

[15] Struck RF, Alberts DS, Horne K, Phillips JG, Peng YM, Roe DJ. Plasma pharmacokinetics of cyclophosphamide and its cytotoxic metabolites after intravenous versus oral administration in a randomized, crossover trial. Cancer Res 1987 ; 10 : 2723–6.

[16] Harvey VJ, Slevin ML, Joel SP, Johnston A, Wrigley PF. The effect of food and concurrent chemotherapy on the bioavailability of oral etoposide. Br J Cancer 1985 ; 52(3) : 363–7.

[17] Oscier D, Orchard JA, Culligan D, Cunningham D, Johnson S, Parker A, et al. The bioavailability of oral fludarabine phosphate is unaffected by food. Hematol J 2001 ; 2(5) : 316–21.

[18] Wang D, Wang H. Oxazaphosphorine bioactivation and detoxification The role of xenobiotic receptors. Acta Pharm Sin B 2012 ; 1–21.

[19] Reece PA, Kotasek D, Morris RG, Dale BM, Sage RE. The effect of food on oral melphalan absorption. Cancer Chemother Pharmacol 1986 ; 16(2) : 194–7.

[20] Mita AC, Sweeney CJ, Baker SD, Goetz A, Hammond LA, Patnaik A, et al. Phase I and pharmacokinetic study of pemetrexed administered every 3 weeks to advanced cancer patients with normal and impaired renal function. J Clin Oncol 2006 ; 24(4) : 552–62. 1.

[21] Baker SD, Wirth M, Statkevich P, Reidenberg P, Alton K, Sartorius SE, et al. Absorption, metabolism, and excretion of 14C-temozolomide following oral administration to patients with advanced cancer. Clin Cancer Res 1999 ; 5 : 309–17.

[22] Lancaster DL, Patel N, Lennard L, Lilleyman JS. 6-Thioguanine in children with acute lymphoblastic leukaemia : influence of food on parent drug pharmacokinetics and 6-thioguanine nucleotide concentrations. Br J Clin Pharmacol 2001 ; 51 : 531–9.

[23] Ekhart C, Doodeman VD, Rodenhuis S, Smits PH, Beijnen JH, Huitema AD. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes (GST, CYP2B6 and CYP3A) affect the pharmacokinetics of thiotepa and tepa. Br J Clin Pharmacol 2009 ; 67 : 50–60.

[24] Herben VM, Rosing H, ten Bokkel Huinink WW, van Zomeren DM, Batchelor D, Doyle E, et al. Oral topotecan : bioavailablity and effect of food co-administration. Br J Cancer 1999 ; 80 : 1380–6.

[25] Martin P, Oliver S, Kennedy SJ, Partridge E, Hutchison M, Clarke D, et al. Pharmacokinetics of vandetanib : three phase I studies in healthy subjects. Clin Ther 2012 ; 34 : 221–37.

[26] Ribas A, Zhang W, Chang I, Shirai K, Ernstoff MS, Daud A, et al. The effects of a high-fat meal on single-dose vemurafenib pharmacokinetics. J Clin Pharmacol 2014 ; 54(4) : 368–74.

[27] Rowinsky 1 EK, Lucas VS, Hsieh AL, Wargin WA, Hohneker JA, Lubejko B, et al. The effects of food and divided dosing on the bioavailability of oral vinorelbine. Cancer Chemother Pharmacol 1996 ; 39 : 9–16.

[28] Goodman and Gilman The pharmacological basis of therapeutics. 12th edition. New York : McGraw-Hill ; 2011. p. 1891–990.

[29] Centre national hospitalier d'information sur le médicament. In : Anticancéreux utilisation pratique. 7e éd. Dossier du CNHIM, 12 ; 2013. p. 34. (5–6) : 1–598.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Chimiothérapies en situation adjuvante, néoadjuvante et métastatique

CHAPITRE 8

A. Astier

Bien que la chirurgie reste encore aujourd'hui la prise en charge la plus efficace dans de nombreuses tumeurs solides, la chimiothérapie prend une place croissante. Elle est essentielle dans les tumeurs hématologiques et permet, dans de nombreuses localisations tumorales, des réponses totales pouvant être considérées comme des guérisons. Elle conduit également à des rémissions prolongées. La chimiothérapie peut être utilisée seule ou combinée avec d'autres stratégies thérapeutiques comme la chirurgie, la radiothérapie ou l'hormonothérapie [1].

La chirurgie est particulièrement efficace pour des localisations limitées (carcinomes basocellulaires par exemple) mais ne peut être raisonnablement considérée que si l'acte de résection peut être total (dit R0) avec une agressivité acceptable pour les tissus sains environnants. En cas d'impossibilité de résection ou d'un bénéfice/risque défavorable, l'association avec un traitement complémentaire, chimiothérapie et/ou radiothérapie, devra être envisagée.

En effet, la chimiothérapie est l'approche privilégiée en cas de localisations étendues localement, non complètement résécables chirurgicalement ou ayant disséminé en systémique (envahissement local, métastases à distance).

Initialement, la chimiothérapie a été considérée comme essentiellement limitée aux formes disséminées d'emblée comme les tumeurs hématopoïétiques (leucémies) pour lesquelles la notion de diminution de la masse tumorale par résection n'a aucun sens, ou en deuxième ligne d'un échec d'une stratégie initiale ablative (chirurgie ou radiothérapie). On a ainsi la notion d'une stratégie par étapes. Cependant, il est maintenant bien admis que la grande majorité des tumeurs, au moment de leur détection clinique, présente des micrométastases, souvent non détectables même avec des méthodes sophistiquées d'imagerie. Ces micrométastases invisibles seraient ainsi responsables d'une récurrence locale dans la zone d'exérèse ou dans l'émergence à distance du foyer primitif d'une autre localisation organique, ceci même après plusieurs années. La probabilité de micrométastases est maintenant de plus en plus associée à certains facteurs prédictifs comme le ganglion satellite dans le cancer du sein et une taille d'emblée importante, et un degré élevé de faible différenciation histologique dans de nombreux sarcomes ou un profil génétique spécifique.

Hormis l'intérêt évident d'une détection de plus en précoce de ces micrométastases, cette constatation est à la base du rationnel d'une prise en charge simultanée de la localisation primitive et des micrométastases.

L'idée sous-jacente est donc de proposer des stratégies thérapeutiques intégrées, et de plus en plus individualisées, conduisant, dans un intervalle temporel réduit, à retirer le maximum de la tumeur primitive et détruire les micrométastases (ou de bloquer suffisamment leur développement). On a ainsi à la fois une stratégie combinée d'ablation tumorale et de prévention des récidives, locales ou métastatiques.

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

On peut également envisager des thérapeutiques multidisciplinaires simultanées, par exemple combinaison radiothérapie et chimiothérapie concomitante ou non, séquentielles : chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie, adjuvante, hormonothérapie, traitements locorégionaux (figure e8.1).

La figure e8.1 résume les différentes stratégies possibles. Au point A, après détection de la tumeur primitive hors zone infraclinique (zone hachurée), la tumeur primitive est totalement retirée par ablation chirurgicale (R0). Il n'existe *a priori* pas de micrométastases, et l'acte chirurgical est considéré comme curatif. En revanche au point A', il existe des micrométastases mais non détectables cliniquement (zone à remplissage croisillons), impliquant qu'une récidive locale ou l'apparition de métastases détectables soit très probable à moyen terme. Au point B, il est appliqué une stratégie néoadjuvante, la tumeur primitive n'étant pas résécable sans lourdes mutilations pour le patient (situation « bulky »). Cette chimiothérapie néoadjuvante doit permettre d'obtenir, au bout de plusieurs cycles, une réduction significative de la masse tumorale primitive qui peut alors être réséquée R0 (point C). Toutefois, la persistance d'une masse métastatique dite résiduelle, éventuellement multilocalisée, est probable. Si elle est non détectée (point B'), il est espéré qu'elle puisse être détruite par la chimiothérapie néoadjuvante systémique, car ne représentant *a priori* qu'une faible masse cellulaire. En cas de présence confirmée de métastases, une résection chirurgicale, une ablation physique (thermoablation, radiofréquence) ou une chimiothérapie locorégionale peuvent être envisagées. Dans ce cas, une efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante sur ces métastases est possible mais peu probable du fait d'une masse suffisamment importante pour être détectée et présentant certainement des phénotypes tumoraux mutés par rapport à la tumeur primitive, incluant des phénotypes de multirésistance. Au point D, la tumeur primitive est totalement résécable mais une masse résiduelle métastatique est présente (ou forte probabilité de présence). Au point E, proche de D, une chimiothérapie adjuvante est entreprise, en espérant une disparition complète des cellules cancéreuses. Cette stratégie adjuvante peut être mise en œuvre en A' si le patient est en bon état général avec une espérance de vie longue au regard de l'histoire naturelle de la maladie (patient jeune).

Ces approches requièrent une coopération étroite entre spécialistes : chirurgien oncologue, oncologue médical, radiothérapeute, biologiste, pharmacien; et la possibilité d'organiser le parcours du patient de façon optimale en termes spatiotemporels. Bien que ces approches de modalités combinées ne s'appliquent pas à toutes les tumeurs, la notion de coopération multidisciplinaire et les habitudes de travail en commun qui y sont intimement rattachées sont devenues la règle pour une prise en charge optimale du patient, par exemple avec les RCP [2].

Chimiothérapie adjuvante

La notion d'un traitement adjuvant par chimiothérapie se réfère à l'utilisation de celle-ci comme suite à une stratégie thérapeutique initiale. Très classiquement, on utilisera une chimiothérapie adjuvante après résection chirurgicale de la localisation primitive, soit totale (R0), soit partielle (R1 ou R2). Un exemple est la chimiothérapie adjuvante du cancer du côlon stade T1 ou T2, N0, M0 (IIIa), c'est-à-dire des tumeurs localisées avec envahissement ganglionnaire adjacent limité à un ganglion et sans métastase décelable. Dans ce cas, la tumeur est localisée et facilement résécable R0 avec l'ensemble de la chaîne ganglionnaire afférente. L'acte chirurgical initial sera suivi d'une monochimiothérapie à base de 5-FU (LV5FU2) et éventuellement d'une bithérapie type FOLFOX contenant de l'oxaliplatine [1].

Le problème essentiel posé par la chimiothérapie adjuvante est la notion de bénéfice/risque. Ce ratio bénéfice/risque doit être considéré à la fois d'un point de vue statistique et d'un point de vue individuel au regard du patient. Il convient de rappeler également qu'une décision de traitement adjuvant doit obligatoirement se fonder sur un diagnostic et un staging les plus précis et robustes possibles, et notamment en termes de classification TNM. Il est de plus évident qu'une chimiothérapie adjuvante ne présentera un intérêt que si elle s'adresse à des tumeurs suffisamment chimiosensibles d'emblée. Pour cela, l'intérêt de disposer de marqueurs prédictifs de sensibilité est majeur. En pratique courante de cette approche

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

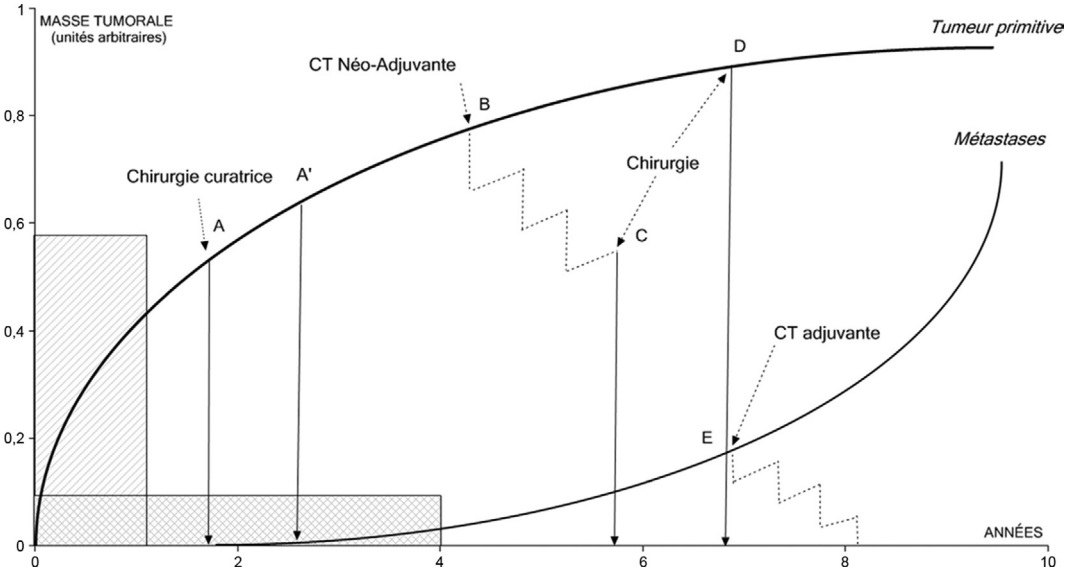


Figure e8.1 Représentation schématique des différentes stratégies de prise en charge d'un cancer.

La courbe supérieure représente l'évolution temporelle de la tumeur primitive, et la courbe inférieure celle de la masse métastatique. La zone hachurée schématise la période clinique silencieuse avant le diagnostic d'une tumeur primitive, et la zone à croisillons celle avant la détection de métastases. Les différentes stratégies sont explicitées dans le texte.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

prédictive, on peut citer la recherche préalable d'une non-mutation de *Kras* pour initier un traitement par cétuximab ou celle du statut hormonal dans le cancer du sein pour une hormonothérapie. Malgré ces succès, la caractérisation de sous-populations de patients pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant incluant telle ou telle molécule active reste un challenge majeur dans une optique d'évaluation fiable du ratio bénéfice/risque afin d'éclairer au mieux la décision thérapeutique.

Statistiquement, il est essentiel de considérer, pour un stade précis d'une tumeur, s'il a été démontré de façon robuste par des essais cliniques que l'adjonction d'un traitement par chimiothérapie après résection chirurgicale a permis d'augmenter significativement la survie par comparaison à la chirurgie seule. Dans l'exemple de l'adénocarcinome colique stade IIa ou b (T3-4, N0, M0), malgré une survie à cinq ans de 75 % après chirurgie seule, certains patients semblent présenter un risque élevé de récurrence, et il est généralement admis qu'une chimiothérapie adjuvante conduit à un gain en survie globale de 33 %, soit un bénéfice absolu de 5 % [3]. Il faut cependant prendre en compte d'emblée les risques liés au traitement adjuvant, une chimiothérapie n'étant jamais anodine et pouvant conduire à des toxicités péjoratives pour le patient en termes de qualité de vie, voire de morbi-mortalités toxiques. Dans ce cas, la dimension individuelle devient primordiale, et une évaluation précise du ratio bénéfice/risque prenant en compte l'ensemble des paramètres individuels du patient (âge, état général, pathologies associées, facteurs de risque de récurrence) est indispensable avant toute décision d'instauration d'une chimiothérapie adjuvante.

Cependant, dans l'exemple du traitement adjuvant des cancers coliques, plusieurs études publiées apparaissent contradictoires. Ainsi, si l'analyse des études C0–C4 du National Surgical Adjuvant Brest and Bowel Project (NSABP) conduites sur 1 546 patients stade II a montré une diminution du risque relatif (RR) de 32 % (RR : 0,68 [0,50–0,92], $p < 0{,}01$) correspondant à un bénéfice absolu de 5 % [3], la méta-analyse de Erlichman et al. n'a retrouvé qu'un bénéfice de 2 % non significatif (82 *versus* 80 %, $p = 0{,}217$) sur 1 020 patients stade IIb (T3 et T4) à haut risque après traitement par 5-FU plus leucovorine sur 5 jours [4].

De même, chez les patients stade II (40 % de l'effectif) de l'étude MOSAIC ayant reçu un protocole FOLFOX 4 associant 5-FU plus leucovorine (LV5FU2) avec de l'oxaliplatine *versus* LV5FU2 seul, il n'a été montré qu'un bénéfice faible et non significatif (86,6 % *versus* 83,9 %; RR : 0,82 [0,57–1,17]). En revanche, sur l'ensemble de l'effectif qui comportait 60 % de stade III, la bithérapie a permis un gain significatif mais essentiellement en *disease free survival* (DFS) à trois ans (DFS; 78,2 % *versus* 72,9 %; *hazard ratio* [HR] : 0,77 [0,65–0,92]; $p < 0{,}002$), la survie globale (OS) n'étant pas améliorée [5]. Toutefois, il a été ultérieurement démontré qu'une amélioration de la DFS à trois ans était prédictive d'un OS à cinq ans également amélioré.

Au final, une revue réalisée par un panel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), incluant 37 essais cliniques randomisés et 11 méta-analyses, n'a pas montré de bénéfice significatif en termes de survie globale d'une stratégie de chimiothérapie néoadjuvante chez les patients stade II. De fait, elle n'est pas recommandée d'emblée chez ces patients. Cependant, il est précisé que pour certains patients à risque spécifique (T4, perforation, histologie faiblement différenciée, ou incertitudes sur le statut ganglionnaire), et en fonction d'une estimation préalable d'une tolérance acceptable, il pouvait être envisagé une chimiothérapie adjuvante [6]. En revanche, pour les stades III, la bithérapie adjuvante est devenue un standard.

Cet exemple est particulièrement significatif de la façon dont il convient d'envisager une chimiothérapie adjuvante. En effet, si son bénéfice est significativement démontré, il est licite de la proposer, sauf risque prévisible de toxicité de grade III ou IV non contrôlable par des traitements annexes (facteurs de croissance des neutrophiles si neutropénie par exemple). Dans le cas inverse (bénéfice non démontré), la prise de risque apparaît inacceptable. Ce point est crucial, singulièrement dans le cas d'un protocole adjuvant utilisant le 5-FU. Il est en effet bien connu que 1 à 2 % de la population présenterait un déficit en activité dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme responsable du catabolisme du 5-FU. Cette déficience conduit, pour des doses classiques en 5-FU, à des taux plasmatiques très élevés pouvant être responsables d'une toxicité

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

gravissime, voire des morts toxiques [6]. Bien que cette déficience puisse être détectée avant l'administration par la détermination du ratio uracile/dihydrouracile plasmatique, reflet direct de l'activité DHFR, celle-ci, bien que simple à réaliser, n'est que rarement pratiquée en routine. Ainsi, en cas de prescription de chimiothérapie adjuvante incluant du FU à un patient stade II dont on ignorerait par ailleurs la sensibilité particulière au 5-FU, on l'exposerait au risque d'une lourde toxicité alors même que le bénéfice n'est pas démontré, surtout si le patient ne présente pas de facteur de risque de récurrence.

En revanche, dans les cancers rectaux, après une tumorectomie potentiellement curative, entre 10 et 18 % des patients présentent des rechutes locales. Des modalités adjuvantes, chimiothérapie seule ou en combinaison avec la radiothérapie, sont devenues le standard de prise en charge pour les patients en stade II et III (T3 et T4, et ganglions positifs).

Dans cette localisation rectale, le caractère bénéfique d'une modalité combinée et simultanée 5-FU plus radiothérapie a été nettement montré dans l'étude NCCTG-86-47-51, aussi bien sur les critères DFS que OS [7]. Dans l'étude Intergroup 0114, 1654 patients ont été randomisés en quatre groupes recevant du 5-FU seul ou en association avec des modulateurs pharmacologiques : acide folinique ou lévamisole, ou les deux. Deux cycles de chimiothérapies, avant et après deux cycles en combinaison avec une radiothérapie concomitante, étaient administrés en bolus. Il n'a pas été noté de différence pour la DFS et l'OS, montrant ainsi que l'association de modulateurs n'était pas supérieure au 5-FU seul [8]. La démarche adjuvante combinée d'une chimiothérapie à base de 5-FU plus radiothérapie est donc devenue le standard de prise en charge chez ces patients.

Un autre exemple de l'intérêt d'un traitement adjuvant est l'adénocarcinome pancréatique, de très sombre pronostic. Il a été montré, dans des tumeurs *a priori* résécables, qu'une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine après chirurgie conduisait à une survie à cinq ans de 20 % *versus* 10 % pour la chirurgie seule [1]. De même, l'association radiothérapie plus 5-FU en adjuvant conduisait à une survie actuarielle à deux ans de 43 % (25 % à cinq ans) *versus* 18 % pour le bras chirurgie seule.

La chimiothérapie adjuvante est également très largement pratiquée dans les cancers du sein à ganglions positifs, c'est-à-dire à partir des stades IIA. Des modalités multiples sont disponibles incluant systématiquement une polychimiothérapie comportant très classiquement une anthracycline, du cyclophosphamide et du 5-FU (FEC 100 par exemple). De même, l'hormonothérapie, bien que non considérée comme une chimiothérapie à proprement parler, est toujours utilisée en situation adjuvante après tumorectomie/curage ganglionnaire et radiothérapie locale chez les patientes exprimant des récepteurs aux œstrogènes, contrairement au cancer de la prostate où une hormonothérapie peut être prescrite, soit en traitement unique dans les stades localisés (T1b à T2c), soit en situation adjuvante à une radiothérapie ou une brachythérapie, surtout chez les patients âgés et/ou d'espérance de vie limitée pour lesquels la chirurgie est peu pratiquée car présentant des effets indésirables importants. Dans les stades III (T3 N0 M0), à côté de la prostatectomie radicale (stades bien différenciés), une hormonothérapie adjuvante à la radiothérapie externe est une option classiquement admise.

En revanche, dans d'autres localisations comme le carcinome rénal, le bénéfice d'une chimiothérapie ou une radiothérapie adjuvante après une néphrectomie n'a pas été démontré, que ce soit dans les formes localisées ou avancées.

Il faut souligner qu'une stratégie adjuvante est indispensable en présence de tumeurs très chimiosensibles. C'est particulièrement le cas du séminome, cancer testiculaire apparaissant chez des sujets jeunes, en bon état général, et bénéficiant d'une longue espérance de vie. Dans cette situation, l'association d'une chimiothérapie de type BEP (bléomycine, étoposide, cisplatine), après une orchidectomie à visée à la fois d'évaluation pathologique et thérapeutique suivie d'une irradiation abdominorétropéritonéale, conduit à d'excellents résultats avec un taux de guérison complète supérieur à 90 % tous stades de gravité confondus [9]. Le bénéfice de cette stratégie adjuvante est si important qu'il surpasse très largement les toxicités potentiellement induites par la chimiothérapie : infertilité, toxicité pulmonaire liée à la bléomycine, ototoxicité due au cisplatine, voire tumeurs secondaires induites de type leucémies. De plus, ces effets indésirables sont

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

fréquemment limités et gérables : don de sperme préalable, troubles auditifs peu gênants ou largement évitables par hyperhydratation, utilisation du protocole vinblastine-ifosfamide-cisplatine (VIP) sans étoposide, largement mis en cause dans l'apparition de leucémies induites.

Chimiothérapie néoadjuvante

Comme évoqué *supra*, la chimiothérapie en situation néoadjuvante à pour but essentiel de tenter de réduire une masse tumorale non résécable chirurgicalement d'emblée. Ce terme néoadjuvant est synonyme de préopératoire (*preoperative chemotherapy*). On retrouve également, dans plusieurs articles, la notion de chimiothérapie primaire ou initiale (*primary chemotherapy*).

Les causes de non-ablation chirurgicale initiale sont multiples, principalement à visée préservatrice (démarche volontariste) ou bien liées à des caractéristiques propres au patient :

- préservation d'un organe (vessie) ou d'un élément corporel (membre, pénis) ;
- préservation d'une fonction (œsophage, vessie, rectum) ;
- préservation à visée esthétique et psychologique (sein, cancers tête et cou) ;
- tumeurs de très grosse taille (carcinoïde du grêle) ;
- tumeurs mal situées avec risques importants lors de la résection (engainage d'un gros vaisseau) ;
- état général du patient trop altéré et ne permettant pas l'acte chirurgical en sécurité.

Suivant la figure e8.1, on se trouve dans la situation correspondant au point B, des cures répétées de chimiothérapie néoadjuvante étant pratiquées pour atteindre le point C pour lequel une résection est envisageable. Ce cas idéal n'est malheureusement pas toujours retrouvé en pratique. Ainsi, il n'est souvent pas possible de réduire la masse tumorale de façon suffisante pour espérer une résection efficace (R0), et des résections partielles R1 ou R2 impliqueront alors une récurrence locale quasi certaine. Il est souvent renoncé à la possibilité d'une ablation, et des alternatives de chimiothérapies de deuxième ligne sont alors proposées. Par exemple, dans l'adénocarcinome pancréatique à un stade localement avancé, une tumeur engainant l'artère iliaque ne pourra pas, très généralement, être réséquée, même après chimiothérapie néoadjuvante. Toutefois, une extension en périphérie de l'artère mésentérique pourra être réduite suffisamment par chimiothérapie pour envisager une résection secondaire.

Un exemple bien admis de l'intérêt d'une approche néoadjuvante est le cancer du sein localement avancé ou inflammatoire. Il est défini soit par une tumeur de taille supérieure à 5 cm, soit de toute taille mais avec invasion de la peau mammaire ou de la paroi musculaire (T4a-c), ou bien des tumeurs présentant des lymphadénopathies fixes ou mobiles (stade N2). Dans ce cas, la chirurgie initiale est limitée à une simple biopsie pour établir la classification et le statut récepteurs hormonaux. Une chimiothérapie néoadjuvante est alors entreprise : AC (adriamycine/cyclophosphamide) ou AC plus taxotère. Après évaluation de la réponse, une chirurgie d'exérèse limitée est pratiquée, suivie d'une radiothérapie externe sur le lit de résection, la paroi sous-jacente, et sur l'aire ganglionnaire supraclaviculaire [10, 11]. En revanche, il ne semble pas que la réponse soit réellement améliorée puisqu'il a été montré que quatre cycles d'AC donnés en adjuvant ou en néoadjuvant conduisaient à des résultats non différents tant en termes de DFS qu'en OS [12]. Toutefois, cet essai démontrait clairement qu'une stratégie conservatrice n'était pas péjorative, permettant ainsi de justifier la nette amélioration de la qualité de vie par une prise en charge chirurgicale limitée sans mastectomie radicale.

Un exemple très intéressant, car utilisant une approche globale associant à la fois une stratégie préopératoire, ablative et postopératoire, est l'ostéosarcome. En effet, cette localisation souvent pédiatrique ou du sujet jeune est quasi systématiquement métastatique, bien que les localisations métastatiques ne soient pas toujours retrouvées (micrométastases). Dans ces conditions, l'intérêt d'un traitement préopératoire par une chimiothérapie apparaît évident car permettant d'espérer une efficacité d'emblée sur des métastases, surtout silencieuses, et aussi, très souvent, une conservation satisfaisante du membre atteint et de la fonction motrice afférente particulièrement précieuse pour des sujets jeunes. Cette approche est ainsi devenue le standard de traitement [13].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Après évaluation des fonctions cardiaques, rénales et hépatiques, et la recherche d'un envahissement médullaire, une chimiothérapie agressive est proposée : méthotrexate haute dose (MTX HD) plus cisplatine ou adriamycine ou ifosfamide. Les fortes doses de méthotrexate (fortement toxiques) sont monitorées par le suivi de ses taux plasmatiques et administration systématique d'acide folinique (*rescue*) jusqu'à des taux en MTX inférieurs à 1 µm. Dans les formes localisées, sauf contre-indication à la chirurgie conservatrice (pour laquelle l'amputation est d'emblée proposée), la recommandation est alors une exérèse large R0, mais sans amputation, et reconstruction par prothèse ou greffe. Après chirurgie, une chimiothérapie adjuvante, incluant d'autres médicaments actifs dans l'ostéosarcome que ceux utilisés en situation préopératoire, est réalisée (par exemple ifosfamide + VP16 si on a utilisé en néoadjuvant du MTX HD + cisplatine).

Un exemple plus discuté de chimiothérapie néoadjuvante est donné par le cancer de la vessie. Au stade T1-3 N0 M0 (stades I à III) pour lequel une cystectomie radicale est classiquement le traitement proposé, dans le but d'une préservation de l'organe et du maintien d'une fonction, il a été montré qu'une chimiothérapie de type MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine) permettait d'atteindre des résultats identiques voire meilleurs en termes de survie. Cependant, cette approche inclut une résection transurétrale agressive avec instillation de BCG en association avec une radiothérapie. On n'est donc pas dans un schéma strictement préopératoire, ce qui montre que la notion de traitement néoadjuvant peut recouvrir des situations complexes.

Chimiothérapie en situation métastatique

En cas de métastase synchrone, c'est-à-dire présente lors du diagnostic, ou asynchrone, apparaissant à distance du diagnostic et/ou après une prise en charge initiale, une survie à long terme est malheureusement très improbable. Cependant, ce point doit être relativisé en prenant en compte l'espérance naturelle de vie et l'histoire naturelle de la maladie. Un traitement agressif permettant un gain substantiel en survie est acceptable pour un sujet jeune ou adulte avec une importante espérance de vie, même si le risque toxique est majeur et/ou la qualité de vie très compromise durant le traitement. En revanche, pour un sujet plus âgé, une chimiothérapie plus légère est envisageable, et la qualité de vie restante doit être une préoccupation constante. Il s'agit alors plus de limiter les symptômes induits par les métastases (douleurs osseuses par exemple) que d'espérer un allongement significatif de la survie.

Le problème de la prise en charge par chimiothérapie des métastases se pose différemment si celles-ci sont synchrones ou bien asynchrones, donc après échec de la stratégie initiale. Il convient également de distinguer des récurrences locales avec des métastases à distance dans un autre organe (foie, cerveau, os, moelle osseuse).

Pour les métastases à distance, le problème est la localisation dans un organe différent de celui de la tumeur primitive. De ce fait, l'accessibilité à la masse métastatique d'un médicament anticancéreux administré par voie systémique (distribution) sera différente du simple fait du débit sanguin propre à chaque organe hôte. Par exemple, une métastase hépatique recevra théoriquement 30 % du débit cardiaque (5 l/min), soit 1,5 l/min. En revanche, pour une métastase osseuse, ce débit ne sera que de 1 % du débit cardiaque, soit environ 50 ml. Ainsi, une métastase osseuse sera 30 fois moins exposée à un anticancéreux qu'une hépatique, et il sera très difficile d'atteindre une dose-intensité permettant d'espérer une efficacité avec des doses classiques. Ce problème de diffusion osseuse limitée est à la base des protocoles hautes doses, comme dans l'ostéosarcome précédemment évoqué. De même, il justifie des techniques d'administration locorégionale, c'est-à-dire juste en amont de la zone métastatique, par exemple l'administration intra-artérielle proximale pour les métastases hépatiques (artère hépatique). Les métastases cérébrales, autre site fréquent de localisation, posent le problème singulier de la limitation de la distribution d'un anticancéreux administré en systémique de par l'existence de la barrière hématoencéphalique.

Le traitement est rendu plus complexe avec les métastases asynchrones. En effet, dans les métastases synchrones, la tumeur comme les métastases

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

sont naïves de toute chimiothérapie antérieure, et la sensibilité des cellules tumorales à une chimiothérapie initiale sera uniquement liée à leur phénotype intrinsèque de sensibilité/résistance. En revanche, en cas de métastases asynchrones, il est hautement probable que ce phénotype aura été modifié puisque l'apparition de métastases après une chimiothérapie initiale reconnue efficace sur la tumeur primitive (objectivée par réduction de sa taille) implique soit la sélection de clones spontanément résistants, présents dans la tumeur primitive et à haute potentialité métastatique, soit l'induction progressive de résistances acquises aux molécules utilisées. Cela explique que, très classiquement, en cas d'apparition de métastases à distance d'une première cure de chimiothérapie, on utilisera pour la ligne métastatique une association de molécules différentes de celles impliquées dans la chimiothérapie de première ligne. Par exemple, lors de la prise en charge d'un cancer du sein métastatique, l'objectif thérapeutique sera de réduire la symptomatologie liée aux métastases et d'augmenter significativement la survie tout en maintenant une qualité de vie acceptable [11].

On considère généralement que 5 à 15 % des patientes à ce stade peuvent espérer une rémission complète et durable après une chimiothérapie systémique. Chez les patientes récepteurs hormonaux positifs, avec des localisations viscérales asymptomatiques, la première ligne de traitement sera l'hormonothérapie, en utilisant par exemple des modifiants sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (*selective oestrogen-receptor modifier* ou SERM) comme le tamoxifène (patientes non ménopausées) ou des anti-aromatases (anastrozole, létrozole) chez les patientes ménopausées. En cas d'échec, une deuxième ligne d'hormonothérapie est prescrite (par exemple exémestane ou faslodex), éventuellement suivie d'une troisième ligne. Cependant, il est de plus en plus fréquent qu'en cas d'échec d'une première ou deuxième ligne d'hormonothérapie, une première ligne de chimiothérapie soit envisagée, notamment chez des patientes relativement jeunes et en bon état général.

Chez les patientes symptomatiques ou hormononégatives, une chimiothérapie cytotoxique est proposée d'emblée associant, pour les patientes hyperexprimant le récepteur HER2/neu (3+ par histochimie ou *fluorescence in situ hybridization* [FISH] positives), un anticorps monoclonal, le traztuzumab (également utilisable en situation non métastatique).

Classiquement, pour la chimiothérapie, il était proposé une monothérapie, mais de plus en plus fréquemment une bithérapie voire une trithérapie est instaurée en fonction de l'âge de la patiente et de sa tolérance espérée, éventuellement complétée par une prévention pharmacologique des effets neutropéniants. Actuellement, il est habituel de proposer trois cures de FEC suivies de trois cures de taxotère chez des patientes en bon état général.

La prise en charge des stades métastatiques avec localisations osseuses justifie également un traitement complémentaire, ralentissant l'ostéolyse et les douleurs associées, à base de biphosphonates (acide zolédronique ou pamidronate).

En revanche sur les récurrences locales, l'avantage d'une chimiothérapie, en plus de l'excision chirurgicale et de la radiothérapie externe, n'est pas démontré.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent une figure. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e8.1 Représentation schématique des différentes stratégies de prise en charge d'un cancer.
La courbe supérieure représente l'évolution temporelle de la tumeur primitive, et la courbe inférieure celle de la masse métastatique. La zone hachurée schématise la période clinique silencieuse avant le diagnostic d'une tumeur primitive, et la zone à croisillons celle avant la détection de métastases. Les différentes stratégies sont explicitées dans le texte.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : http://www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 8

[1] Ajithkumar TV, Cook N, Hatcher H, et al. Oxford reference book : oncology. Oxford UK : Oxford University Press; 2011. p. 760.

[2] HAS. Réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie; 2006. http://www.irbms.com/download/documents/HAS-reunion-concertation-pluridisciplinaire-cancerologie.pdf.

[3] Manounas E, Wieand Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotharapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer : results from four national Surgical Adjuvant breast an Bowel Project adjuvant studies, C0,C02,C03 and C04. J Clin Oncol 1999;17(5) : 1349–55.

[4] Erlichmann R. Efficacy of adjuvant fluorouracil, and folinic acid in B2 colon cancer. International multicenter pooled analysis in B2 colon cancer trials (IMPACT) investigators. J Clin Oncol 1999;17(5) : 1356–63.

[5] Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf l, et al. Multicenter international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350 : 2343–51.

[6] Benson AB, Schrag D, Sommerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004;22 : 3408–19.

[7] O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracill with radiation therapy after curative surgery. N Eng J Med 1994;331 : 502–7.

[8] Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Eng J Med 1991;324 : 709–15.

[9] Einhorn LH. Testicular cancer : an oncological success story. Clin Cancer Res 1997;3 : 2630–2.

[10] Bear HD, Anderson S, Broxn A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide : preliminary results form National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B27. J Clin Oncol 2003;21 : 4165–74.

[11] Mirshahidi HR, Abraham J. Breast Cancer. In : Abraham J, Allegra CJ, Gulley J, editors. Handbook of clinical oncology. 2th ed. Philadephia PA : Lippincott, William & Wilkins; 2005. p. 155–72.

[12] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J ClinOncol 1998;16 : 2672–85.

[13] Link PM, Gebhardt, Meyers PA. Osteosarcoma. In : Pieeo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia PA : Lippincott-Raven Publishers; 2002. p. 1051–89.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Chimiothérapies en pratique : doses (dont intensification thérapeutique), durées, fréquences, protocoles

CHAPITRE 9

F. Xuereb, V. Servant, D. Breilh

Remerciements : N. Dohollou, S. Vigouroux

Introduction

La définition et l'identification de la dose optimale ainsi que du temps optimal sont des notions complexes et sensibles dans le domaine de la cancérologie. Classiquement, l'influence de la dose a été établie à l'ère des agents cytotoxiques, et la dose optimale correspond à la dose maximale tolérée définie par l'apparition de toxicité limitant la dose. L'oncologie a été pendant longtemps un domaine dans lequel l'individualisation des doses semblait primordiale car les cytotoxiques sont caractérisés par une marge thérapeutique étroite, et les effets indésirables sont parfois sévères, fréquents, le plus souvent en relation avec les concentrations plasmatiques observées aux schémas posologiques utilisés. L'avènement des thérapeutiques ciblées modifie ce paradigme car les relations entre dose, activité et toxicité sont modifiées. Compte tenu du nombre sans cesse croissant du développement des thérapies ciblées utilisées en cancérologie et dans les autres domaines thérapeutiques, il est actuellement légitime de s'interroger sur la dose optimale par l'identification de la dose maximale tolérée comme critère de choix. En effet, avec les thérapies ciblées, la dose maximale tolérée n'est plus systématiquement atteinte, et de nombreux dogmes sont remis en question. L'identification de la dose optimale des thérapies ciblées passe par des critères pharmacodynamiques, la réponse clinique et radiologique, mais également et surtout les marqueurs de l'activité du traitement. Il est également important de souligner que l'étude des thérapies ciblées lors du premier cycle ne correspond pas toujours à la meilleure fenêtre pour l'évaluation thérapeutique. La définition de la dose permettant d'atteindre la concentration à l'état d'équilibre est importante, mais elle revêt un caractère plus important pour les « inibs » par rapport aux « mabs ». L'étude de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) est importante en cas de variabilité pharmacocinétique élevée. Il est cependant acquis qu'il n'existe pas de marqueur biologique d'activité universel, d'où l'importance des études précliniques et translationnelles des phases précoces pour déterminer comment mesurer l'activité tumorale. L'évaluation de la dynamique tumorale est également un critère à considérer mais présente encore des limites vis-à-vis des thérapies ciblées. Ces difficultés à identifier une dose optimale selon les méthodes classiques et appliquées depuis de nombreuses années pour les cytotoxiques ont conduit à développer un nouveau concept, celui des doses fixes possiblement plus adaptées pour les thérapies ciblées et notamment pour les « mabs » lorsque la démonstration de la non-dépendance du poids sur les paramètres pharmacocinétiques

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

(volume apparent de distribution et clairance) est réalisée *via* des études spécifiques de pharmacocinétique de population.

Les progrès effectués dans les domaines de la biologie moléculaire ainsi qu'en immunologie cellulaire ont permis d'identifier des antigènes sur les cellules tumorales capables d'induire une réponse cytotoxique par des lymphocytes T spécifiques de la tumeur. Un système immunitaire intègre est capable de reconnaître et d'éliminer les cellules tumorales par l'intermédiaire de l'immunité, cependant les tumeurs sont capables de détourner ces mécanismes de défense naturelle. L'interaction entre le récepteur (PD-1, *programmed death 1*) avec ses ligands 1 et 2 (PD-L1/2) est la clef de voûte pour supprimer ce contrôle immunitaire. L'inhibition de ce contrôle adaptif de l'immunité par l'intermédiaire de « mabs » ciblant l'antigène 4 des lymphocytes cytotoxiques (CTLA-4), les récepteurs PD-1 ainsi que ses ligands (PD-L1) pourraient activer la stimulation immunitaire des patients et donc faciliter une activité antitumorale.

L'ère de l'immunothérapie est donc démarrée avec l'utilisation de l'ipilimumab (anti-CTLA-4), du pembrolizumab, du nivolumab (anti-PD-1) dans le domaine de la cancérologie solide mais également liquide. Cette nouvelle ère va très certainement révolutionner l'étude de l'influence du temps vis-à-vis des thérapies ciblées en termes de durée optimale et de période lorsqu'ils seront utilisés en association avec des cytotoxiques et/ou des thérapies ciblées.

Au-delà de l'arrivée de l'immunothérapie dans le domaine de la cancérologie, les critères d'évaluation tant en termes de dose qu'en termes d'influence du temps sur la réponse antitumorale vont devoir évoluer.

Cancers solides (digestifs, bronchiques, sein, testicules)

Les médicaments des tumeurs solides et leurs cibles

Le cycle cellulaire comprend essentiellement deux périodes, une période active et une période de repos. La période active est composée successivement de la phase G1 (postmitotique, de synthèse de l'ARN messager), de la phase S (synthèse entre autres de l'ADN nécessaire à la formation de deux cellules filles), de la phase G2 (prémitotique, poursuite de la synthèse de l'ARN et des protéines), et de la phase M (mitose). La période de repos (ou G0) concerne les cellules capables d'entrer à tout moment dans la période active de réplication [1].

Les principaux médicaments employés dans le traitement des tumeurs solides et leurs cibles sont les suivants :

- les médicaments alkylants de l'ADN, cyclophosphamide, dérivés du platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine) et les inhibiteurs de topoisomérase II de l'ADN tels que les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine) et l'étoposide, non-phase du cycle dépendants ;
- les inhibiteurs de topoisomérases I de l'ADN (irinotécan) et les antimétabolites (5-fluorouracile et dérivés, cytarabine, gemcitabine), actifs sur la phase S ;
- les médicaments interagissant avec la tubuline lors de la mitose, vinca-alcaloïdes (vinorelbine) et taxanes (paclitaxel et docétaxel), actifs sur la phase M ;
- les thérapeutiques ciblées sur des récepteurs aux facteurs de croissances cellulaires qui, quant à elles, s'adressent aux mécanismes de l'ontogenèse, indépendamment du cycle cellulaire, et ont une action sur des cibles spécifiques : médicaments inhibiteurs des récepteurs de l'EGF (gefitinib, erlotinib, cétuximab, panitumumab), inhibiteurs des récepteurs de l'*human epidermal growth factor* ou HER (trastuzumab), inhibiteurs du VEGF (bévacizumab) ou de ses récepteurs (sorafénib).

Les médicaments anticancéreux sont dits « cycle-dépendants » lorsqu'ils sont actifs uniquement sur les cellules entrées dans le cycle de réplication, d'autres sont dits « phase-dépendants » lorsqu'ils ne sont actifs que sur les cellules se trouvant dans une phase précise du cycle. Ainsi, afin d'obtenir une bonne réponse à un médicament « cycle- » ou « phase-dépendant », il est indispensable de faire rentrer le plus grand nombre de cellules en phase active de réplication. Cette manipulation, qui porte le nom de « recrutement », consiste à forcer l'entrée des cellules cancéreuses dans la période active de réplication en réduisant le volume de la tumeur (chirurgie, radiothérapie, chimiothé-

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

rapie). Si le médicament utilisé a une action restreinte à une phase du cycle, action « phase-dépendante », il faudra préalablement à l'administration d'un tel médicament « synchroniser » les cellules cancéreuses par une administration antérieure d'un médicament bloquant les cellules cancéreuses à la phase voulue ou associer entre eux des médicaments actifs sur des phases différentes. Par ailleurs, les cellules cancéreuses sont capables de développer des résistances à un médicament anticancéreux s'il est employé en monothérapie [1] (Centre national hospitalier d'information sur le médicament [CNHIM], 2013).

C'est pourquoi la plupart du temps pour la prise en charge des tumeurs solides, les médicaments anticancéreux sont associés au sein de protocoles de chimiothérapie anticancéreuse.

Protocoles de chimiothérapie

Les médicaments employés dans le traitement des cancers solides sont le plus souvent utilisés en association (polychimiothérapie), permettant un gain d'efficacité par un effet additif voire même synergique des différentes molécules anticancéreuses sans augmentation de la toxicité : le choix des médicaments anticancéreux composant un protocole de chimiothérapie repose sur l'association de médicaments ayant un mécanisme d'action différent, ayant parfois un effet complémentaire tel que la synchronisation, ou alors le recrutement des cellules à une phase du cycle cellulaire, suivie de l'action d'un anticancéreux phase-dépendant, et ne requérant pas une activation métabolique par les mêmes enzymes. Enfin, le choix des médicaments anticancéreux composant un protocole de chimiothérapie repose sur l'association de médicaments n'ayant pas les mêmes effets négatifs, c'est-à-dire pas de mécanisme commun de résistance croisée afin de limiter les résistances, ne partageant pas les mêmes voies de métabolisme et d'excrétion et n'ayant pas une toxicité aiguë semblable afin de limiter les effets indésirables.

Par exemple, il est fréquent d'associer pour le traitement des tumeurs solides du cisplatine ou du 5-fluorouracile, qui sont peu myélotoxiques, avec des agents alkylants ou des anthracyclines fortement myélotoxiques. Le bénéfice des associations a été démontré dans la plupart des tumeurs solides, et notamment dans les cancers du sein, de l'ovaire, du testicule, les cancers bronchiques et les cancers colorectaux [1].

Les principaux protocoles de chimiothérapie employés dans le traitement des principales tumeurs solides sont les suivants :

- **pour les cancers digestifs**, l'extension locale et métastatique conditionne la résécabilité de la tumeur digestive. Pour les tumeurs non métastatiques, la chirurgie est effectuée en première intension, sauf dans le cas d'un envahissement qui nécessitera une chimiothérapie préopératoire. Le traitement adjuvant des patients avec tumeurs résécables, s'il est nécessaire, est une chimiothérapie injectable LV5FU2 simplifiée (acide folinique, 5-fluorouracile), FOLFOX 4 (acide folinique, 5-fluorouracile, oxaliplatine) ou capécitabine orale en fonction du risque de récidives et de la tolérance des médicaments ;
- **pour les tumeurs métastatiques résécables d'emblée**, la résection de la tumeur et des métastases est effectuée avec une chimiothérapie de type FOLFOX 4 péri-opératoire. Pour les tumeurs difficilement ou non résécables, le traitement est basé sur une chimiothérapie éventuellement péri-opératoire à base de 5-fluorouracile/acide folinique plus irinotécan et/ou oxaliplatine plus anticorps monoclonal anti-VEGF (bévacizumab) ou anticorps monoclonal anti-EGFR tels que cétuximab ou panitumumab (protocoles FOLFOX 4, FOLFOX 6, FOLFOX 7, FOLFIRI, FOLFIRI fort associés ou non à un anticorps monoclonal, ou protocole FOLFIRINOX). Le FOLFIRI correspond à l'association acide folinique, 5-fluorouracile et irinotécan, le FOLFIRINOX comporte en plus de l'oxaliplatine [2] ;
- **pour les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)**, les deux types de combinaisons actuellement considérées comme standard sont l'association sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et étoposide, ou alors moins fréquemment l'association doxorubicine, ifosfamide et étoposide. Ces protocoles sont éventuellement associés à la radiothérapie ;
- **pour les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)**, les stades I, II ou III éligibles à la chirurgie ou non, sont traités par une bithérapie à base de sel de platine, éventuellement péri-opératoire selon l'envahissement ganglionnaire.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

La seconde molécule associée au cisplatine ou au carboplatine est soit le paclitaxel, soit le docétaxel, soit la gemcitabine, soit le pémétrexed, soit la vinorelbine. Ces protocoles sont éventuellement associés à la radiothérapie. En situation métastatique (stade IV), en cas de mutation de l'EGFR, l'erlotinib ou le géfitinib en monothérapie seront employés, et dans les autres cas une bithérapie à base de sel de platine (même type de combinaison que pour les stades I, II et III) est recommandée. Le crizotinib en monothérapie sera employé en deuxième intention en cas de présence de la translocation EML4-ALK [3] ;

- **pour les cancers du sein**, les traitements médicamenteux ne sont indiqués que dans les carcinomes infiltrants et les cancers du sein métastatiques ; les carcinomes *in situ* sont pris en charge uniquement par chirurgie et éventuellement radiothérapie. La prise en charge des carcinomes infiltrants fait appel à la chirurgie voire la radiothérapie, puis selon l'envahissement ganglionnaire, l'expression des récepteurs HER2, l'expression des récepteurs hormonaux et l'état de la patiente, une chimiothérapie associée ou non au trastuzumab puis à une hormonothérapie seront mis en place. Les protocoles de chimiothérapie les plus couramment employés sont le FEC 100 (5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide), le FEC 100/D (3 cycles de FEC 100 puis 3 cycles de docétaxel monothérapie), l'AC (doxorubicine, cyclophosphamide), l'AC/P ou AC/D (4 cycles d'AC suivis de 4 cycles de paclitaxel ou de docétaxel). D'autres protocoles associant le cyclophophamide à une anthracycline et/ou un taxane sont également employés. En situation métastatique, des protocoles de chimiothérapie souvent moins lourds, à base d'anthracycline et/ou de taxane sont employés et peuvent associer selon l'expression des récepteurs HER2, l'expression des récepteurs hormonaux, et l'état de la patiente, du trastuzumab et une hormonothérapie. Le lapatinib pourra être employé en seconde ligne en cas d'échec au trastuzumab [4] ;
- **pour les cancers des testicules**, les stades I sont pris en charge soit par une chimiothérapie (carboplatine AUC7 ± radiothérapie ou bléomycine-étoposide-platine [BEP]), soit par curage ganglionnaire, ou soit par une simple surveillance. Les tumeurs des testicules métastatiques sont des cancers curables par chimiothérapie à base de sel de platine (BEP ou VIP) puis chirurgie et, en cas de rechute, le traitement de deuxième ligne fait appel en plus de la chimiothérapie à l'intensification thérapeutique avec autogreffe. Au vu des très bons résultats de la chimiothérapie à base de cisplatine dans les cancers des testicules, il y a peu d'études cliniques de nouvelles molécules, et les quelques essais de thérapie ciblée n'ont pas donné de résultats satisfaisants [5].

Influence de la dose : relation effet-dose

L'utilisation des anticancéreux à des doses trop faibles peut engendrer la sélection de cellules résistantes. L'influence de la dose repose sur la relation dose-effet thérapeutique linéaire des anticancéreux, et elle est exploitée pour l'intensification thérapeutique qui consiste soit simplement à augmenter les doses d'anticancéreux, soit à diminuer l'intervalle entre deux administrations. La place de l'intensification thérapeutique dans le traitement des tumeurs solides n'est à l'heure actuelle pas aussi importante qu'en oncohématologie.

Cancers digestifs

Pour les cancers digestifs, dans le cas des cancers colorectaux métastatiques à la limite de la résécabilité avec des métastases essentiellement hépatiques, un protocole de chimiothérapie (bi- ou trichimiothérapie plus biothérapie) donnant lieu à un taux de réponse élevé sera choisi en fonction du patient, de la tolérance aux médicaments ; et l'utilisation d'un anticorps anti-EGFR sera fonction du statut des gènes *KRAS* et *NRAS*. Un bénéfice sur la résécabilité des métastases a été montré avec FOLFIRI ou FOLFOX associé au cétuximab par rapport au FOLFIRI ou FOLFOX seul chez les patients RAS non mutés, avec FOLFIRI ou FOLFOX ou XELOX ou XELIRI associé au bévacizumab par rapport au FOLFIRI ou FOLFOX seul, avec FOLFIRI fort (irinotécan 240 mg/m^2) par rapport au FOLFIRI (irinotécan 180 mg/m^2) [6].

Pour les cas de cancers colorectaux métastatiques jamais résécables, la stratégie thérapeutique consiste à utiliser d'emblée en première ligne une bithérapie associée ou non à un anticorps monoclonal, ou à utiliser une monochimiothérapie (LV5FU2 ou capé-

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

citabine associée ou non à un anticorps), puis à effectuer une intensification en cas de progression. Si le volume tumoral est modéré, que les métastases sont peu symptomatiques, et que l'état général du patient n'est pas altéré ou altéré à cause de l'âge ou d'une comorbidité, la stratégie thérapeutique de référence consiste en une escalade thérapeutique (monochimiothérapie puis en cas de progression, une ou plusieurs autres lignes de traitement). Si, en revanche, les métastases sont symptomatiques, de progression rapide, et que l'état général du patient est altéré à cause de la maladie, le traitement de référence est une bichimiothérapie associée ou non à un anticorps, ou une trichimiothérapie de type FOLFOXIRI.

Cancers bronchiques

Pour les cancers bronchiques, le cancer du poumon à petites cellules est un modèle tumoral de choix pour l'étude de l'effet-dose en cancérologie. En effet, l'extrême chimiosensibilité des cancers bronchiques à petites cellules a incité à appliquer à ces tumeurs la loi de l'effet-dose, mais l'intensification thérapeutique est controversée dans cette pathologie, et la question de l'intérêt d'une intensification des doses de chimiothérapie y reste non résolue.

Borg *et al.* [7] ont montré l'existence d'un effet-dose d'étoposide, cependant ils ont montré une forte hétérogénéité des paramètres pharmacocinétiques des médicaments étudiés (doxorubicine, étoposide, ifosfamide) pour une dose identique en mg/m^2. Ainsi, la surface corporelle, qui est le paramètre de mesure de la dose individuelle, serait peu fiable [7].

Depuis les années 1980, le concept de l'« effet-dose » a été appliqué au cancer du poumon à petites cellules afin de surmonter les mécanismes de résistance innés et acquis, et les essais d'intensification ont été soit l'induction du traitement avec une ou deux cures de chimiothérapie à très forte dose, soit l'intensification finale après obtention d'une réponse au moins partielle lors de la chimiothérapie d'induction [8, 9]. Une étude randomisée [10] chez 45 patients répondeurs à une chimiothérapie d'induction conventionnelle (méthotrexate, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, cisplatine) a comparé l'effet d'une cure supplémentaire carmustine plus cyclophosphamide à doses conventionnelles et à doses cinq à six fois supérieures, permettant une augmentation du taux de réponse complète de 39 à 79 %, mais sans amélioration de la survie globale, certainement liée à un fort taux de décès toxiques.

Les essais étudiant la relation dose-effet ont ensuite été repris lors de l'arrivée des facteurs de croissance hématopoïétiques recombinants permettant de diminuer les neutropénies fébriles toxiques et les infections, et ainsi d'augmenter la dose-intensité. Les facteurs de croissance ont également permis d'améliorer les techniques de prélèvement et de réinjection des cellules souches périphériques autologues.

Par ailleurs, l'arrivée des facteurs de croissance hématopoïétiques a permis d'améliorer les techniques de prélèvement et de réinjection des cellules souches périphériques autologues : elles sont obtenues par cytaphérèse ou prélèvement de sang total après stimulation, par l'administration d'une chimiothérapie hématotoxique et d'un facteur de croissance hématopoïétique. La réadministration de cellules souches périphériques permet, par rapport à la greffe de cellules souches médullaires, une récupération hématologique rapide et avec un risque plus faible de contamination du greffon par des cellules malignes [11].

Cancers du sein

Pour les cancers du sein, il s'agit d'une pathologie chimiosensible qui est également un champ d'application important pour les études de l'effet-dose en cancérologie et ainsi pour l'étude de l'intensification. En effet, une relation positive entre l'intensité de dose et la réponse ou la survie a été montrée [12]. Le concept d'intensité de dose de chimiothérapie conventionnelle, développé par Hryniuk, introduit un facteur temps entre les administrations en plus de la dose totale reçue. Les molécules qui présentent des toxicités cardiaque, rénale, pulmonaire, vésicale, etc., limitantes sont difficilement utilisables pour l'augmentation de l'intensité de dose ; en revanche, les alkylants, dont la myélotoxicité est prédominante, peuvent être administrés à des doses supérieures aux doses employées habituellement en cancérologie.

Une relation positive entre la dose de CMF (cyclophosphamide-méthotrexate-fluorouracile) et l'effet sur la réponse, la survie, et la survie sans rechute en situation métastatique a été montrée [13]. D'autres essais ont montré une relation positive entre l'intensité de dose et le taux de réponse [12].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

La notion d'unité de dose-intensité (UDI) a ainsi été proposée : elle caractérise pour un médicament la dose capable de produire 30 % de réponses en monothérapie en situation métastatique. Pour une association de médicaments, l'intensité de dose est définie par la somme des unités de dose-intensité (SDI).

En ce qui concerne l'utilisation des anthracyclines, un essai [14] a montré un effet-dose de doxorubicine en comparant trois FAC d'intensités de doses différentes, et un autre essai a montré une supériorité du FEC 100 sur le FEC 50 en termes de survie sans récidive [15]. En 1994, le groupe français PEGASE, groupe d'étude des hautes doses de chimiothérapies dans les cancers du sein (collaboration de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer et de la Société française de greffe de moelle), a été mis en place pour conduire des études d'intensification de dose dans le cancer du sein : traitement adjuvant (PEGASE 01 et 06), traitements des cancers non métastatiques inflammatoires (PEGASE 02, 05, 07), traitement des cancers métastatiques (PEGASE 03, 04) [16].

Cancers des testicules

Pour les cancers des testicules, la dose-intensité du cisplatine est très importante : 33 mg/m^2 par semaine est la dose la plus efficace, et dépasser cette dose n'est pas plus efficace et est plus toxique. Ainsi, les premiers essais d'intensifications thérapeutiques dans les années 1980 étaient fondés sur une double dose de cisplatine et de hautes doses d'étoposide et de cyclophosphamide [5].

Influence du temps : relation effet-temps (durée, fréquence)

La relation entre la durée et la fréquence des traitements et leur effet est appliquée grâce à la chronologie et au délai d'enchaînement des différentes phases des protocoles, et également grâce à l'enchaînement des différents protocoles. Le respect de cette chronologie est indispensable au succès de la stratégie mise en œuvre car il conditionne le maintien de la pression antitumorale et donc la diminution du risque de rechute de la maladie, tout en limitant au maximum les effets indésirables des traitements. Selon le stade de la maladie, la chimiothérapie sera soit :

- néoadjuvante à la chirurgie (avant la chirurgie), en présence de métastases et afin de réduire le volume tumoral et de tester la sensibilité de la tumeur et des métastases à la chimiothérapie ;
- adjuvante à la chirurgie (après la chirurgie), en cas de risque élevé de récidive suite à la chirurgie ;
- palliative dans les situations métastatiques et non opérables.

Suite à une première série de cures avec un protocole de chimiothérapie, en l'absence de progression, des traitements de maintenance peuvent être mis en place (par exemple monothérapie sans sel de platine pour les CBNPC), et en cas de progression ou rechute, un traitement de seconde ligne sera mis en place. Le choix du protocole entre les différentes lignes de traitement est discuté en fonction des toxicités des différents médicaments et des contre-indications, de l'état général des patients, et des traitements éventuellement reçus antérieurement.

La chronologie des traitements est propre à chaque pathologie et à chaque protocole :

- pour les cancers digestifs, les protocoles de chimiothérapie en association ou non à un anticorps monoclonal sont administrés tous les 14 jours (FOLFOX ou FOLFIRI) ou tous les 21 jours (XELOX ou XELIRI) ;
- pour les cancers bronchiques, les bithérapies à base de sel de platine sont administrées tous les 21 jours en association dans certaines situations métastatiques au bévacizumab ;
- pour les cancers du sein, les protocoles de chimiothérapie en association ou non à un anticorps monoclonal sont administrés généralement tous les 21 jours (FEC, AC, DC, FEC/D, AC/D, AC/P).

L'influence du temps est également exploitée pour l'intensification thérapeutique.

Intensification thérapeutique

L'intensification met en application les concepts décrits précédemment, étant donné qu'elle consiste soit simplement à augmenter les doses d'anticancéreux utilisés en association, soit à diminuer l'intervalle entre deux administrations. L'efficacité de l'intensification thérapeutique repose sur la relation linéaire démontrée pour certains anticancéreux entre la dose du médicament et la réponse en termes de lyse tumorale.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Elle consiste en l'utilisation de fortes doses d'anticancéreux.

L'emploi des facteurs de croissance hématopoïétiques permet de limiter la gravité des aplasies induites par la toxicité hématologique des anticancéreux employés à fortes doses, et une reconstruction médullaire en 10 à 20 jours.

Les polychimiothérapies à visée d'intensification thérapeutique associent des molécules qui ont une efficacité synergique avec des toxicités non additives et qui présentent une relation dose-réponse linéaire. Les médicaments le plus souvent associés sont toujours des médicaments à effet synergique et dont la toxicité n'est pas additive, relation dose-effet thérapeutique linéaire [1] : alkylants (carboplatine, cisplatine, cyclophosphamide, melphalan), inhibiteurs de topoiosomérase II (étoposide), intercalants (mitoxantrone), antimétabolites (cytarabine, méthotrexate), etc.

Étant donné sa mauvaise tolérance, l'intensification thérapeutique est réservée aux sujets d'âge inférieur à 60 ans, sans insuffisance médullaire ou atteinte médullaire, et n'ayant pas d'atteinte intercurrente des organes cibles des effets indésirables des anticancéreux, ni des organes de métabolisation ou d'élimination de ces anticancéreux.

L'intensification thérapeutique est pratiquée en oncohématologie surtout, associée à l'auto- ou à l'allogreffe de moelle. Elle est beaucoup plus rarement pratiquée dans la prise en charge des tumeurs solides, son intérêt ayant été validé dans les cancers du testicule essentiellement.

Cancérologie digestive

En cancérologie digestive, en cas de progression sous monochimiothérapie d'un cancer colorectal métastatique jamais résécable, la mise sous un nouveau protocole est fonction de l'état général et du souhait du patient. Le traitement sera dans la mesure du possible intensifié. En cas de progression sous LV5FU2 ou capécitabine, il est recommandé de passer au FOLFOX ou FOLFIRI associé ou non à un anticorps. En cas de progression sous LV5FU2-bévacizumab, il est recommandé de passer au FOLFOX ou FOLFIRI associé ou non à un autre anticorps. En cas de progression sous oxaliplatine ou irinotécan, il est recommandé d'y associer LV5FU2 et/ou éventuellement un anticorps.

En cas de progression sous polychimiothérapie, le traitement sera dans la mesure du possible remplacé par une autre polychimiothérapie en fonction de l'état général et du souhait du patient. En cas de progression sous FOLFOX-bévacizumab ou FOLFIRI-bévacizumab, il est recommandé de passer respectivement à FOLFIRI-bévacizumab ou anti-EGFR et à FOLFOX-bévacizumab ou cétuximab.

Enfin, en cas de progression sous irinotécan, oxaliplatine, 5-fluorouracile et/ou anticorps, la seule alternative est le régorafénib ou les soins palliatifs [6].

Cancérologie bronchique

En cancérologie bronchique, malgré de bons résultats obtenus avec des chimiothérapies intensives testées soit à la phase initiale, soit en consolidation chez les patients qui ont déjà répondu à une chimiothérapie d'induction, soit de manière séquentielle, l'intérêt de l'intensification thérapeutique n'est actuellement pas démontré dans les cancers bronchiques à petites cellules [7].

Trois essais thérapeutiques de phase II ont été mis en place début 2014 afin d'évaluer simultanément la faisabilité de trois modalités d'intensification des doses de chimiothérapie avec support de cellules sanguines périphériques : l'intensification précoce, finale ou séquentielle (essais Cléopâtre 01, 02 et 03 respectivement). Les combinaisons de chimiothérapie intensive avec réinjection de cellules souches périphériques sont cisplatine 100 mg/m^2 plus cyclophosphamide 4800 mg/m^2 plus étoposide 900 mg/m^2 (intensification précoce), ifosfamide 12000 mg/m^2 plus carboplatine AUC4 (selon la formule de Chatelut) plus étoposide 1500 mg/m^2 (intensification finale), ifosfamide 500 mg/m^2 plus carboplatine AUC5 plus étoposide 360 mg/m^2 (intensification séquentielle).

Cancers du sein

Dans les cancers du sein, l'intensification en phase métastatique a montré de bons taux de réponses, mais elle présente un plus grand intérêt en situation non métastatique à faible masse tumorale et avec envahissement ganglionnaire massif, donc à haut risque de dissémination. Certaines équipes considèrent que les patientes avec plus de quatre ganglions envahis ont un risque métastatique de plus de 50 % à cinq ans, justifiant l'inclusion

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

dans un protocole d'intensification. Les premiers résultats de l'étude PEGASE 04 conduite chez des patientes au stade métastatique comparant des doses élevées de chimiothérapie (mitoxantrone 45 mg/m^2 + cyclophosphamide 120 mg/kg + melphalan 140 mg/m^2 + autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) à des doses classiques sans autogreffe ont montré que l'intensification améliorait la survie sans progression mais pas la survie globale [17]. Les résultats finaux de cette étude ont montré un meilleur taux de survie à cinq ans dans le bras chimiothérapie intensive, mais ne donnent pas de tendance quant à la survie globale [18]. L'étude PEGASE 01 portant sur le traitement adjuvant a montré une meilleure survie sans progression dans le bras haute dose, mais la survie globale n'a pas été améliorée [16]. L'étude PEGASE 03 a comparé l'effet du FEC 100 avec ou sans thiotépa haute dose 800 mg/m^2 plus cyclophosphamide haute dose 6 000 mg/m^2 plus autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patientes en première ligne métastatique, et a montré des taux de réponses à trois mois supérieurs dans le bras intensification mais pas de différence en termes de survie globale, ce qui confirme les résultats des autres essais [19].

Cancers des testicules

Dans les cancers des testicules, l'intensification thérapeutique avec support de cellules souches hématopoïétiques réalisée dans différents essais n'a pas montré de bénéfice en première ligne de traitement par rapport à quatre cycles de BEP.

En revanche, en situation de rattrapage, un traitement de chimiothérapie intensive avec support de cellules souches hématopoïétiques semble montrer un avantage en survie par rapport à un traitement de rattrapage standard (triplet à base de cisplatine et d'ifosfamide) [5].

Une étude monocentrique australienne de fortes doses de chimiothérapie (TI-CE paclitaxel/ifosfamide suivi de fortes doses de carboplatine/étoposide), avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients en rechute ou réfractaires d'une tumeur des cellules germinales, a montré une efficacité de ce traitement avec une toxicité acceptable [20]. L'essai randomisé international TIGER en cours a pour objectif de montrer un avantage en survie de la chimiothérapie intensive quel que soit le groupe pronostique à la rechute.

Influence de la génétique

Des polymorphismes génétiques peuvent être responsables de variations de l'expression de certaines protéines impliquées dans le métabolisme des médicaments anticancéreux, ou de protéines cibles de ces médicaments, ou de protéines intermédiaires dans les voies de signalisation intracellulaires. Le recours à des tests génétiques n'est pas systématique voire discuté concernant le polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme des médicaments (**pharmacogénétique germinale**), alors qu'il est beaucoup plus courant voire systématique lors de l'utilisation de certaines thérapies ciblées dans la prise en charge des cancers du sein, de l'estomac, et des cancers digestifs (**pharmacogénétique tumorale**).

Cancers digestifs

Dans le cas des cancers digestifs, le catabolisme du 5-fluorouracile est intense et sous la dépendance d'une enzyme, la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). De nombreux polymorphismes ont été mis en évidence pour cette enzyme, mais la mutation IVS 14+1 G > A (DPD*2A) corrélée à une diminution de l'activité de la DPD, est la plus fréquente. Une faible activité de la DPD est associée à un risque de toxicité sévère (myélosuppression, syndrome main-pied, diarrhée) et parfois létale. Une étude récente recommande pour les patients hétérozygotes mutés de réduire la dose de 5-FU, et pour les patients homozygotes mutés d'éviter l'administration de 5-FU [21].

Le catabolisme de l'irinotécan est sous la dépendance de l'uridine glucuronyl-transférase 1A1 (UGT1A1), une enzyme de conjugaison. L'irinotécan est une prodrogue métabolisée par une carboxylestérase en SN-38 un métabolite actif, qui subit ensuite une glucuronoconjugaison contrôlée par l'UGT1A1 donnant un dérivé conjugué, le SN-38G inactif. L'UGT1A1 présente un polymorphisme de répétition dans la séquence TATA box du promoteur. Plusieurs études ont montré un lien entre le polymorphisme UGT1A1*28 et la survenue de diarrhées sévères et de neutropénie. Les patients homozygotes présentent une activité enzymatique réduite et sont d'ailleurs atteints de la maladie de Gilbert [22].

La recherche de la mutation de la DPD et de l'UGT1A1 est recommandée lorsque les patients

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

ont présenté une toxicité sévère ou 5-FU ou à l'irinotécan afin d'optimiser les doses des médicaments.

Par ailleurs, chez des patients atteints de cancers de l'estomac métastatique, s'ils surexpriment le récepteur HER2, soit 20 % des patients atteints d'un cancer de l'estomac, le trastuzumab pourra dans certains cas être employé, ce qui nécessite de rechercher systématiquement la surexpression du récepteur HER2 chez ces patients.

Enfin, dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique, le cétuximab et le panitumumab, deux anticorps monoclonaux anti-EGFR dont l'efficacité est liée à l'absence au niveau de la tumeur de mutation du gène *Kirsten-RAS* (KRAS) peuvent être employés. Cette mutation présente chez 40 % des patients atteints d'un cancer colorectal doit être recherchée car elle conduit à l'activation permanente des voies métaboliques contrôlées par le récepteur EGFR.

Cancers du sein

Dans le cas des cancers du sein hormonodépendants, le tamoxifène est employé pour son effet modulateur des récepteurs aux œstrogènes. Pour être actif, il doit être métabolisé en 4-hydroxytamoxifène et en endoxifène par plusieurs systèmes enzymatiques dont le cytochrome P450 et notamment l'isoenzyme CYP2D6 qui est sujette à un polymorphisme génétique. Les différents variants alléliques de ce cytochrome sont à l'origine de quatre types de variants métaboliques : métaboliseur extensif, métaboliseur lent, métaboliseur intermédiaire et métaboliseur ultrarapide. Ces variants sont la cause d'une importante variabilité interindividuelles des concentrations en métabolites actifs, et des patientes « métaboliseurs lents » peuvent être jusqu'à quatre fois moins exposées en métabolites actifs que des patientes « métaboliseurs extensifs ». En pratique, l'intérêt de tests génétiques visant à adapter un traitement par tamoxifène n'est pas démontré actuellement [23].

Par ailleurs, toujours dans le cas des cancers du sein, le trastuzumab, un anticorps monoclonal anti-HER2, est indiqué lorsque la tumeur surexprime le récepteur HER2. Cette surexpression, qui devra être impérativement recherchée, est présente chez 25 % des femmes atteintes de cancer du sein.

Cancers bronchiques

Dans le cas des cancers bronchiques non à petites cellules, l'emploi du géfitinib ou de l'erlotinib, deux inhibiteurs de tyrosine kinase du récepteur EGFR, est possible lorsque la tumeur présente une mutation activatrice du gène de l'EGFR. Cette mutation, présente chez moins de 30 % des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, devra être recherchée [24]. Un troisième inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur ALK, le crizotinib, sera employé en deuxième intention en cas de présence de la translocation EML4-ALK.

Oncohématologie

Dans le domaine de l'oncohématologie, les stratégies thérapeutiques sont adaptées **à l'échelle individuelle** et sont définies en prenant en compte les éléments suivants :

- l'**agressivité de la maladie** et son évolution aiguë ou chronique. Cette notion est appréciée par la durée de survie moyenne d'un patient atteint de la pathologie sans mise en place de traitement spécifique ;
- les **facteurs pronostiques** de la maladie que présente le patient en particulier. Ces facteurs sont nombreux et certains vont guider la prise en charge thérapeutique. Ils sont recherchés et répertoriés dès le diagnostic et tout au long du traitement pour orienter la prise en charge. Ces facteurs sont :
  - cliniques : ils concernent l'importance de la masse tumorale (critères spécifiques en fonction des différentes pathologies hématologiques), l'atteinte ou non du système nerveux central, l'atteinte ou non des sanctuaires immunologiques (testicules, glandes mammaires),
  - biologiques : différents marqueurs en fonction des pathologies (par exemple : leucocytose dans les leucémies aiguës myéloblastiques [LAM]/leucémies aiguës lymphoblastiques [LAL], lymphocytose dans les leucémies lymphoïdes chroniques [LLC], β2-microglobuline dans le myélome multiple…),
  - la présence ou non d'anomalies cytogénétiques (caryotype) : dans l'exemple des LAM, définition au niveau international de caryotypes favorables, intermédiaires et défavorables en fonction du type d'anomalies caryotypiques [25]

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

– la présence ou non d'anomalies mises en évidence par les techniques de biologie moléculaire : toujours dans les LAM, recherche d'anomalies (duplication, mutation) au niveau de gènes (FLT3, CEBPα, NPM1),
– la réponse ou non de la maladie à la chimiothérapie de première ligne ;

- l'**état général du patient et les comorbidités** qu'il peut présenter au diagnostic et qui vont permettre d'évaluer le rapport bénéfice-risque au niveau individuel de la stratégie thérapeutique qui serait proposée en regard des recommandations nationales et internationales.

Ainsi, l'intensité de la prise en charge thérapeutique est définie en fonction du type d'hémopathie maligne (pathologie aiguë ou chronique), de la prise en compte des facteurs pronostiques mis en évidence chez le patient et de son état général au diagnostic. L'évolution de l'état général du patient au cours du traitement et notamment la récupération sur le plan hématologique ou la survenue de complications infectieuses sont autant de paramètres qui vont permettre de réviser la stratégie thérapeutique mise en place initialement.

La réponse au traitement sera évaluée par différents moyens (TEP-scanner pour les lymphomes hodgkiniens et les lymphomes B diffus à grandes cellules, myélogramme, caryotype et biologie moléculaire pour les LAM/LAL) et viendra valider ou modifier la suite de la prise en charge thérapeutique.

D'une manière générale, la prise en charge thérapeutique initiale des hémopathies malignes se décompose en deux ou trois étapes (induction, consolidation et/ou intensification) qui doivent être planifiées avec un calendrier relativement précis dès le diagnostic. Ensuite, en fonction des pathologies et de la réponse initiale au traitement, une phase d'entretien (ou « maintenance » suivant le terme anglo-saxon) peut être mise en œuvre.

Influence de la dose

La stratégie thérapeutique va ainsi débuter par une première phase dite d'induction. Cette induction a pour objectif d'induire une réponse la plus importante et la plus profonde possible de la maladie qu'on désigne sous le nom de rémission complète. L'intensité de cette induction sera modulée en fonction des facteurs liés à la maladie et au patient évoqués *supra*. Au niveau de cette étape, il existe une relation étroite entre dose et efficacité. L'objectif est ici d'utiliser une dose importante (notamment dans les leucémies aiguës) pour obtenir la meilleure réponse possible avec une toxicité acceptable.

Ainsi, si on prend l'exemple des leucémies aiguës myéloblastiques dont la chimiothérapie d'induction repose sur une association de cytarabine et d'anthracycline, les doses de chacun des médicaments seront adaptées à l'âge, l'état général et la fonction cardiaque du patient. La cytarabine sera alors administrée en perfusion continue pendant 7 jours, ce qui permet d'obtenir une bonne réponse hématologique (absence de blastes au myélogramme à l'issue de l'induction) sans être trop toxique pour la moelle osseuse qui, au diagnostic d'une LAM est par définition envahie par des cellules blastiques. Cette modalité de perfusion entraîne cependant une période d'aplasie médullaire longue (28 jours en moyenne) pendant laquelle des complications, notamment infectieuses, peuvent survenir.

La consolidation est la seconde étape du traitement. Elle vise à maintenir ou, à défaut, prolonger la rémission complète. Elle repose sur la réalisation successive de blocs de chimiothérapies. Elle consiste en l'administration de fortes doses de chimiothérapies en perfusions discontinues sur un temps relativement court. L'enjeu est donc différent de celui de la phase d'induction. À ce moment du traitement, l'objectif est de maintenir une pression antitumorale suffisamment forte pour éviter la rechute de la maladie sans pour autant occasionner une toxicité trop importante qui pourrait conduire à devoir décaler ou annuler la consolidation suivante. Ceci nous permet d'aborder un autre facteur important dans la prise en charge des hémopathies malignes : le facteur temps.

Influence du temps

Si l'adaptation de la dose-intensité du traitement à la pathologie et au patient est importante, la chronologie et le délai d'enchaînement des différentes phases sont également prépondérants dans le succès de la stratégie mise en œuvre. En effet, ce délai entre les différentes étapes de la prise en charge conditionne le maintien de la pression antitumorale, et est capital pour éviter ou pour le moins limiter le risque de rechute de la maladie.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Mais il ne faut pas perdre de vue que le passage d'une étape programmée à la suivante est assujetti à deux conditions *sine qua non* :

- l'absence de toxicité excessive du traitement ou de survenue de complications contre-indiquant la poursuite de la stratégie thérapeutique initialement décidée. Une phase est débutée une fois seulement que le patient « a récupéré » de la phase précédente ;
- l'absence de rechute de la maladie qui justifierait, le cas échéant, la mise en place d'un traitement dit de rattrapage.

Le traitement de rattrapage est un traitement qui ne peut être mis en œuvre que pour certains patients pour lesquels le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

En effet, dans ce type de traitement, la dose-intensité est privilégiée pour tenter de maîtriser la prolifération tumorale au prix d'une iatrogénie qui peut être importante.

Intensification

Pour la plupart des hémopathies malignes, lorsque l'état général du patient le permet et quand les facteurs pronostiques de la maladie le justifient, une intensification thérapeutique peut être proposée.

L'objectif de cette phase d'intensification est potentiellement curateur, ou rend possible, à défaut, l'approfondissement de la réponse au traitement. En effet, si la phase d'induction et les blocs de consolidation permettent d'induire et maintenir la rémission complète, le risque de rechute de la maladie à plus ou moins long terme est réel.

L'intensification se déroule, en fonction des pathologies, immédiatement après la phase d'induction ou après un à deux blocs de consolidation.

Elle doit être programmée pour des raisons organisationnelles et médicales en amont, idéalement dès le diagnostic ou, à défaut, dès qu'elle est envisagée.

Cette phase d'intensification peut être suivie d'une phase de consolidation et/ou d'entretien (ou maintenance) dans certains cas particuliers.

Il existe deux modalités d'intensification thérapeutique en oncohématologie qui reposent sur de la thérapie cellulaire :

- l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui consiste en la réinjection intraveineuse de cellules souches autologues (CD34+) au patient. Ces cellules souches sont prélevées par cytaphérèse au patient lui-même pendant la phase d'induction. Par exemple, une autogreffe est en règle proposée aux patients de moins de 65 ans pris en charge pour un myélome multiple. Le schéma thérapeutique est alors le suivant :
  - traitement d'induction : réalisation de trois cycles consécutifs (j1 = j21) d'un traitement qui comprend bortézomib, thalidomide, dexaméthasone,
  - collection des cellules souches périphériques (CD34+) entre le deuxième et le troisième cycle de la chimiothérapie d'induction,
  - conditionnement par melphalan 200 mg/m^2 : chimiothérapie à dose-intensité maximale (dose très importante en une seule perfusion) qui a pour objectif d'induire une destruction totale des cellules hématopoïétiques périphériques et médullaires, tumorales ou non,
  - réinjection au patient de ses propres cellules (CD34+) le lendemain du conditionnement,
  - traitement de consolidation : réalisation de deux cycles consécutifs (j1 = j21) d'un traitement qui comprend bortézomib, thalidomide, dexaméthasone.Les principes généraux mentionnés plus haut restent vérifiés. Le passage d'une étape à la suivante n'est possible qu'après « récupération » de la phase précédente et en l'absence de progression ou rechute de la maladie ;
- l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une procédure plus complexe. Elle consiste en l'injection de cellules souches CD34+ au patient. Ces cellules proviennent d'un donneur apparenté ou non. Ce sont des cellules souches issues d'un prélèvement de moelle osseuse réalisé chez le donneur ou des cellules souches issues du sang périphérique du donneur après mobilisation par des facteurs de croissance granulocytaires. En l'absence de donneur compatible, des cellules de sang de cordon placentaire peuvent être utilisées.

Une allogreffe est proposée au patient en bon état général lorsque les facteurs pronostiques de la pathologie qu'il présente font craindre une insuffisance d'efficacité de la chimiothérapie « classique » (cytotoxiques ± anticorps monoclonaux). Elle peut être également proposée au patient qui a rechuté après un traitement de première ligne

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

et pour lequel une deuxième réponse a été obtenue à l'aide d'un traitement de rattrapage. Il est important de savoir qu'il est préférable de proposer une allogreffe quand le patient est en réponse au moins partielle de sa maladie. Une allogreffe en situation d'échec complet des traitements antérieurs est à éviter, voire à proscrire.

L'allogreffe est proposée à l'issue de la phase d'induction et d'un ou deux blocs de consolidation.

Elle est précédée d'un conditionnement qui consiste en l'administration successive pendant plusieurs jours de différentes chimiothérapies cytotoxiques et immunosuppressives. La destruction des cellules hématopoïétiques et immunitaires peut être totale ou non. Le conditionnement est alors désigné par le terme de myéloablatif ou non myéloablatif.

À l'issue du conditionnement, le greffon est alors injecté par voie intraveineuse au patient.

L'objectif thérapeutique de l'allogreffe est double : un objectif cytotoxique pour détruire les cellules malignes (et saines) et permettre aux cellules du greffon de coloniser la moelle osseuse du patient, un second objectif immunitaire grâce aux cellules souches du greffon qui, en se différenciant, vont pouvoir détruire par des réactions immunitaires les cellules résiduelles du patient (saines et tumorales) qui sont alors reconnues comme « étrangères » par les cellules du greffon.

Les complications de l'allogreffe, qui justifient que ses indications soient donc limitées, sont elles aussi doubles. En effet, le conditionnement cytotoxique entraîne une période d'aplasie longue qui expose le patient à des complications notamment infectieuses. En outre, si les réactions immunitaires liées au greffon peuvent être bénéfiques en éradiquant les cellules tumorales résiduelles, ces mêmes réactions peuvent aussi entraîner une réaction du greffon contre l'hôte (*graft versus host* [GVH]), c'est-à-dire que les cellules du greffon vont s'attaquer aux cellules saines du patient, et particulièrement les cellules hépatiques, cutanées et digestives.

Pour limiter le risque de GVH en postallogreffe, des thérapeutiques immunosuppressives sont donc instaurées mais exposent ainsi le patient à des risques infectieux.

Entretien ou maintenance

C'est une étape qui vient après l'induction et la consolidation évoquées *supra*. Elle a pour finalité de maintenir autant que possible la rémission complète. Elle consiste en l'administration itérative mensuelle ou bimestrielle de faibles doses de chimiothérapie (dans le cas des leucémies aiguës lymphoblastiques en particulier) ou d'anticorps monoclonaux (dans le cas des lymphomes indolents).

Elle est validée principalement dans deux situations :

- quand le risque de rechute ou l'évolutivité de la maladie ne justifient pas les risques encourus par le patient lorsqu'il est soumis à un protocole d'intensification ;
- quand le patient présente une contre-indication à une stratégie d'intensification (par auto- ou allogreffe).

Discussion

Les stratégies thérapeutiques en oncohématologie sont donc étroitement guidées par l'influence de deux variables, la dose et le temps, dont la maîtrise va conditionner la réussite. En effet, un des défis de l'oncohématologie est de pouvoir adapter l'agressivité de la prise en charge thérapeutique à l'agressivité de la maladie pour ne pas exposer inutilement les patients à des procédures thérapeutiques dont la toxicité est importante (allogreffe par exemple). L'objectif des essais cliniques en cours (par exemple GRAALL 2013 dans le traitement des LAL de l'adulte) est ainsi de valider différentes doses et intensités de stratégies thérapeutiques en fonction de nouveaux facteurs pronostiques (cliniques, biologiques, cytogénétiques ou de biologie moléculaire). L'identification de nouvelles cibles pharmacologiques et des thérapies sélectivement dirigées contre celles-ci est également une voie de recherche actuelle importante dans le domaine de l'oncohématologie pour offrir une alternative à la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle et à la thérapie cellulaire par auto- ou allogreffe.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 9

[1] Husson MC, Becker A. Médicaments anticancéreux : de la préparation à l'administration, optimisation. Cachan : Editions Médicales Internationales; 1995. p. 1519.

[2] Aparicio T. Cancer du côlon. Thésaurus national de cancérologie digestive. juillet 2011. http://www.snfge.org/tncd.

[3] « Cancer du poumon », recommandations Vidal, mise à jour : 20 mai 2014.

[4] « Cancer du sein », recommandations Vidal, mise à jour : 20 mai 2014.

[5] Droz JP, Boyle H, Culine S, et al. Le traitement du cancer du testicule. Bull Cancer 2013; 100(12) : 1319–32.

[6] Phelip JM, Bouché O, Conroy T, et al. Cancer colorectal métastatique. Thésaurus national de cancérologie digestive; février 2014. http://www.snfge.org/tncd.

[7] Borg C, Ligneau B, Trillet-Lenoir V. Intensification thérapeutique des carcinomes bronchopulmonaires à petites cellules. Bull Cancer 2001; 88(9) : 863–70.

[8] Souhami RL, Harper PG, Linch D, et al. High dose cyclophopshamide with autologous marrow transplantation for small cell carcinoma of bronchus. Cancer Chemother Pharmacol 1983; 10 : 205–7.

[9] Spitzer G, Fahra P, Valdivieso M, et al. High dose intensification therapy with autologous bone marrow support for limited small cell bronchogenic therapy with autologous bone marrow support for limited small cell bronchogenic carcinoma. J Clin Oncol 1986; 4 : 4–13.

[10] Humblet Y, Symann M, Bosly A, et al. Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small cell carcinoma of the lung : a randomized study. J Clin Oncol 1987; 5 : 1864–73.

[11] Gianni AM. Where do we stand with respect to the use of peripheral blood progenitor cells? Ann Oncol 1994; 5 : 781–4.

[12] Hryniuk W, et al. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy in stage II breast cancer. J Clin Oncol 1986; 4 : 1162–70.

[13] Bonadonna G, et al. Dose response effect of chemotherapy in breast cancer. N Engl J Med 1981; 339 : 10–5.

[14] Wood WC, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. N Engl J Med 1994; 330 : 1253–9.

[15] Bonneterre J, et al. Results of a randomized trial of adjuvant chemotherapy with FEC 50 VS FEC 100 in high risk node positive breast patients. Proc Am Soc Clin Oncol 1998. abstract 473.

[16] Roché H, Viens P, Biron P, et al. High-dose Chemotherapy for Breast Cancer : the french PEGASE experience. Cancer Control 2003; 10(1) : 42–7.

[17] Lotz JP, Curé H, Janvier M, et al. Intensive chemotherapy and autograft of hematopoietic stem cells in the treatment of metastatic cancer : results of the national protocol Pegase 04. Hematol Cell Ther 1999; 41(2) : 71–4.

[18] Lotz JP, Curé H, Janvier M, et al. High-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation for metatatic breast cancer patients : final results of the French multicentric randomised CMA/PEGASE 04 protocol. Eur J Cancer 2005; 41 : 71–80.

[19] Biron P, Durand M, Roché H, et al. Pegase 03 : a prospective randomized phase III trial of FEC with or without high-dose thiotepa, cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation in first-line treatment of metastatic breast cancer. Bone Marrow Transplant 2008; 41 : 555–62.

[20] Lewin J, Dickinson M, Voskoboynik M, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory germ cell tumors : Outcomes and prognostic variables in a case series of 17 patients. Intern Med J 2014; 44(8) : 771–8.

[21] Cai X, Fang JM, Xue P, et al. The role of IVS14+1 G>A genotype detection in the dihydropyridine dehydrogenase gene and pharmacokinetic monitoring of 5-fluorouracil in the individualized adjustment of 5-fluorouracil for patients with local advanced and metastatic colorectal cancer : a preliminary report. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 18 : 1247–58.

[22] Cai X, Cao W, Ding H, et al. Analysis of UGT1A*28 genotype and SN-38 pharmacokinetics for irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer : result from a multicenter, retrospective study in Shanghai. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139 : 1579–89.

[23] Kiyotari K, et al. Pharmacogenetics of tamoxifène : roles of drug metabolizing enzymes and transporters. Drug Metab Pharmacokinet 2012; 27(1) : 122–31.

[24] La revue *Prescrire*. mars 2013; tome 33 : 216–9. n° 353.

[25] Mrózek K, Bloomfield CD. Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006; 169–77.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Particularité des essais biomédicaux en cancérologie

CHAPITRE 10

A. Chaigneau, S. Pinel, S. Demirdjian

Introduction

Selon l'article R. 1121-1 du Code de la santé publique[1] (CSP), le terme d'essai clinique caractérise une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Conformément aux textes de lois européens et français encadrant les essais biomédicaux, de nombreux acteurs opèrent tout au long de l'essai. Chaque acteur joue un rôle défini dans le déroulement de l'essai, notamment le pharmacien dans le circuit du médicament expérimental. Ce dernier est en charge de la gestion des thérapeutiques expérimentales dans le but d'assurer le bon déroulement de l'essai clinique.

Phases d'un essai clinique

Le développement du produit en vue de l'obtention de l'AMM nécessite plusieurs étapes : une étape préclinique (chez l'animal, *in vitro*) et une étape clinique chez l'homme. Les essais cliniques se déroulent en quatre phases (figure e10.1).

Phase I

Elle correspond à la première administration chez l'homme (sur un petit nombre de patients) et se déroule dans des centres agréés par l'agence régionale de santé pour une durée de cinq ans.

En oncologie, la phase I est réalisée chez des patients atteints d'un cancer à un stade avancé, et non chez des volontaires sains, et pour lesquels aucune thérapeutique sur le marché n'a démontré une efficacité. Le patient doit également présenter un bon état général afin que les aggravations observées ne soient pas imputées à la maladie.

L'étude de phase I est une étude d'escalade de doses. L'objectif primaire est de déterminer le profil de sécurité et la tolérance des nouveaux médicaments afin d'évaluer la dose maximale tolérée (DMT) ainsi que les effets indésirables et d'établir la dose recommandée pour la phase II.

Les caractéristiques de pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la nouvelle molécule sont également étudiées.

Le critère de jugement est la survenue de dose limitante toxique (DLT).

Le National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) est une liste exhaustive d'effets indésirables graduée de 0 à 4. Un effet indésirable est considéré comme DLT quand au moins une des toxicités est inscrite sur cette liste, de grade 3 ou 4 et dont l'imputabilité du traitement est certain, probable ou possible.

La dose initiale est déterminée à partie des études précliniques (1/10e de la dose entraînant 10 % de décès chez l'animal).

La phase I peut être subdivisée en deux parties :

- la phase Ia, qui correspond à une escalade de dose jusqu'à obtention de la dose maximale tolérée ;
- suivie de la phase Ib dite d'expansion menée à la dose maximale tolérée définie en Ia.

Escalade de doses

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour la phase d'escalade de doses comme les suites de Fibonacci (tableau 10.1) ou par augmentation

[1] Article R. 1121-1 du Code de la santé publique, modifié par le décret n° 2006-477 du 16 avril 2006, art. 1, JORF 27 avril 2006.

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

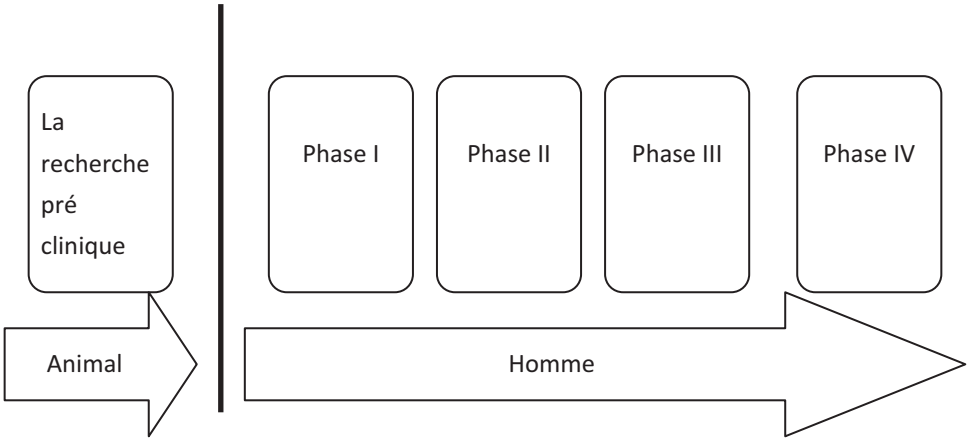


Figure e10.1 **Phases d'essai clinique.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 10.1 Suites de Fibonacci.

Paliers de doses	% augmentation	Exemple à partir d'une dose initiale de 1 mg/m²
1	-	1
2	100	2
3	67	3,3
4	50	5
5	40	7
6	33	9,33

constante (si suffisamment de préconnaissance sur la molécule).

Chaque sujet ne reçoit qu'une seule dose. Les patients recevant la même dose sont regroupés dans des cohortes (paliers de doses) dans lesquelles la fréquence d'apparition des DLT sera étudiée.

Attribution des doses

Différents schémas d'attribution des doses peuvent être utilisés. Ils peuvent être basés sur un algorithme (schéma classique détaillé figure e10.2) ou sur un modèle mathématique (comme le Continual Reassessment Method non détaillé dans cet ouvrage).

Le design traditionnel est le design « 3 + 3 » (figure e10.2). La règle d'escalade/désescalade est la suivante :

Trois patients sont traités à la même dose D. Deux cas de figures se présentent :

- 0 DLT est observée, alors trois autres patients pourront être traités à la dose D + 1 ;
- si 1 DLT est observée : trois nouveaux patients seront traités à la même dose :
  - si 0 DLT est observée sur ces trois nouveaux patients : un groupe de trois autres patients sera traité à la dose D + 1,
  - si 1 DLT est observée sur ces trois nouveaux patients (ou 2 DLT sur six patients traités) : la recherche de dose ne sera pas poursuivie.

Les patients seront traités au palier de dose inférieure qui correspond à la DMT.

La DMT est donc le palier de dose pour lequel, au plus, un patient d'une cohorte a présenté une DLT. C'est cette dose qui sera utilisée pour la phase Ib et la phase II.

Phase II

La phase II correspond à la phase de recherche d'efficacité et de tolérance de la molécule chez un nombre limité de patients. Elle permet d'étudier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la molécule et de définir un schéma posologique.

Certaines molécules, suite à la phase II, obtiennent une AMM conditionnelle pour les cas où la maladie traitée est qualifiée de grave et ne bénéficie pas de traitement de référence (ex : crizotinib [Xalkori®] dans le cancer du poumon).

Phase III

La phase III consiste en une étude comparative de la molécule étudiée au traitement de référence ou à un placebo s'il n'existe pas de traitement standard. La molécule étudiée dans la phase III peut être testée en monothérapie pour une indication donnée, qu'il s'agisse d'une nouvelle molécule ou d'une molécule connue ayant l'AMM dans une autre indication. Si la molécule a déjà une AMM pour une pathologie, elle peut également être testée en association dans une indication définie.

Cette étape permet de confirmer l'efficacité et la tolérance des molécules sur de grands effectifs. Cette phase se fait le plus souvent en aveugle et est randomisée de manière à limiter les biais d'interprétation. Cette méthode permet d'obtenir un haut niveau de preuve scientifique garantissant la qualité de l'essai réalisé.

Elle précède l'AMM de la molécule. La phase III correspond généralement à l'étude clinique pivot exposée dans le dossier de demande d'AMM de la molécule.

Phase IV

Cette phase correspond aux études de pharmacovigilance en post-AMM et s'adresse à un grand nombre de patients. Elle évalue le rapport bénéfice/risque et permet ainsi de déterminer les effets indésirables rares, tardifs ou inattendus.

Contexte réglementaire

Les essais cliniques sont encadrés par une réglementation stricte. Les textes législatifs fondamentaux de référence aux recherches biomédicales sont nombreux et évoluent constamment.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

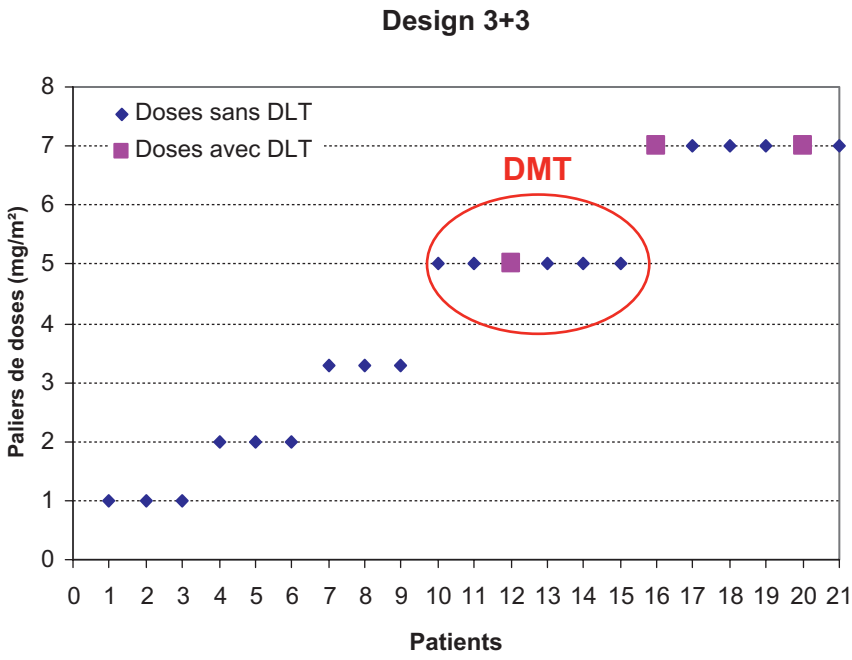


Figure e10.2 **Exemple de design « 3 + 3 ».**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

La directive européenne du 24 novembre 2006 fixe les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches sur les personnes portant sur des médicaments à usage humain. Ce texte constitue un guide qui établit les principes des bonnes pratiques cliniques pour les essais de médicaments, exposant les exigences en matière de planification, mise en place, conduite et archivage des données d'un essai de médicament, afin de garantir la qualité et la crédibilité des données, ainsi que la protection des droits et de l'intégrité des personnes qui y participent. Il définit les responsabilités du promoteur et de l'investigateur.

L'International Conference on Harmonisation (ICH) Guidelines for Good Clinical Practices est une initiative conjointe de l'industrie pharmaceutique et des autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des États-Unis. Il a pour objet l'harmonisation des procédures d'enregistrement du médicament. Le Canada, la Suisse et l'OMS sont associés à cette initiative en tant qu'observateurs.

Les participants sont l'Europe, le Japon et les États-Unis.

Caractéristiques des essais cliniques – méthodologie

Conformément à l'article R.1121-1 du Code de la santé publique et selon la loi n° 2004-2006, une recherche biomédicale portant sur un médicament est entendue comme tout essai clinique réalisé sur l'être humain d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques, ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à étudier la pharmacocinétique, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

Les essais thérapeutiques peuvent porter sur des nouvelles molécules mais également sur des dispositifs médicaux ou une technique chirurgicale ou encore des soins de support.

Le protocole de recherche clinique est le document de référence pour toute personne interagissant dans le protocole. Selon la directive 2001/20/CE, le protocole de recherche biomédicale est un document décrivant : les informations générales de l'essai, les justifications scientifiques, les objectifs, la conception, les méthodes de sélection et d'exclusion du patient, l'organisation d'un essai, les traitements étudiés, les démarches d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité, et les descriptions statistiques. Le protocole peut être en toutes circonstances modifié par l'intermédiaire d'amendements au protocole.

Différents modèles d'essai clinique existent en fonction de la méthodologie décrite dans le protocole et de la finalité attendue :

- l'essai monocentrique caractérise un essai clinique réalisé dans un seul centre ;
- l'essai multicentrique caractérise une recherche biomédicale réalisée simultanément par des investigateurs différents, situés dans des sites différents (au niveau national ou international) mais selon un protocole et des procédures identiques ;
- l'essai randomisé : le bras de traitement est attribué de façon aléatoire par tirage au sort, selon les modalités décrites dans le protocole ;
- l'essai en ouvert : le patient, le médecin et la pharmacie connaissent le traitement administré ;
- l'essai en aveugle/en insu :
  - on parle de double aveugle (ou double insu) lorsque dans un essai ni le patient ni le médecin investigateur ne connaissent la nature du traitement administré,
  - on parle de simple aveugle (ou simple insu) lorsque le patient ne connaît pas la nature du traitement administré alors que le médecin investigateur la connaît.

    La pharmacie est soit en ouvert soit en aveugle. Dans le cas où elle est en aveugle, des numéros de traitement sont attribués pour le patient.

    Dans les deux cas, une levée d'insu, procédure consistant à dévoiler le bras de randomisation du patient et permettant éventuellement de changer de bras de traitement, peut avoir lieu : soit au cours de l'essai par le promoteur à la demande de l'investigateur suite à la déclaration d'événements ou d'effets indésirables graves attendus ou inattendus, soit au cours d'une analyse intermédiaire s'il a été démontré une supériorité de l'efficacité significative d'une des molécules ;
- l'essai comparatif : un tirage au sort entre le traitement testé et le traitement de référence (ou placebo en l'absence de traitement démontré actif) est réalisé afin de déterminer le « bras » de traitement du patient ;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- l'essai randomisé en *cross-over* : l'essai comporte deux bras de traitement. Les patients sont inclus aléatoirement dans un bras de traitement pour une durée définie, puis changeront de bras pour une même durée. Le patient est alors son propre contrôle.

De nombreux intervenants industriels et hospitaliers interagissent ensemble afin de gérer et de suivre le bon déroulement de l'essai de la mise en place à la clôture. Chaque personne collaborant à l'essai joue un rôle précis, conformément à l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique (figure e10.3).

Promoteur

Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion ainsi que le financement.

Le promoteur peut être un industriel (laboratoire pharmaceutique français ou étranger), une société savante (ex : Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte [GELA], Fédération francophone de cancérologie digestive [FFCD]), une institution (ex : Centre de lutte contre le cancer, centre hospitalier universitaire, INCa, EORTC).

Le promoteur peut déléguer la gestion de l'essai à un prestataire.

Investigateur(s)

L'investigateur est la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu. Il s'agit pour les essais cliniques de médicaments d'un médecin qui doit justifier d'une expérience appropriée. Il est responsable de la conduite de la recherche.

- Investigateur principal : sur un même site, il est désigné un investigateur principal et des co-investigateurs.
- Investigateur coordonnateur : lorsque le promoteur confie la réalisation d'un essai clinique à plusieurs investigateurs (essais multicentriques), il désigne parmi ceux-ci un investigateur coordonnateur.
- Collaborateur de l'investigateur (ou co-investigateur) : personne désignée par l'investigateur, et à laquelle ce dernier délègue un certain nombre de ses fonctions dans le cadre de la recherche.

Pharmacien hospitalier

Le pharmacien hospitalier est la personne gérant le circuit du médicament destiné aux essais cliniques : validation pharmaceutique, préparation en respectant les bonnes pratiques de fabrication, dispensation, approvisionnement, stockage. Il a pour mission de veiller au bon respect de la confidentialité et au respect de la procédure en simple/double aveugle.

Il est également chargé de participer au développement du système d'assurance de qualité : systèmes et procédures mis en œuvre pour s'assurer que l'essai est réalisé et que les données sont recueillies selon les bonnes pratiques cliniques. L'évaluation de la qualité des données est apportée par des contrôles de qualité et les audits au cours de l'essai.

Attaché de recherche clinique

L'attaché de recherche clinique (ARC) est la personne mandatée par le promoteur, chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de la recherche biomédicale et le contrôle de sa qualité par le biais de monitoring. Le monitoring consiste donc à vérifier le déroulement d'une recherche biomédicale sur site. L'ARC doit s'assurer que les données sont recueillies et rapportées conformément au protocole, aux procédures opératoires standardisées, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Une délégation auprès de prestataires de service ARC-Contract Research Organization (CRO) est possible.

Certains centres disposent d'un ARC hospitalier. Son rôle est de suivre sur les sites hospitaliers les études cliniques, d'assurer la qualité des données, de respecter les protocoles en fonction des bonnes pratiques cliniques des projets de recherche clinique dont l'établissement est promoteur ou centre investigateur (prestataire). Il interagit avec les services impliqués dans les études (pharmacie, biologie, anapathologie, radiologie, équipes médicales, promoteur, etc.), et est le principal interlocuteur des patients inclus dans des études cliniques.

Patient

C'est la personne participant à une recherche biomédicale dont les droits sont définis selon la loi n° 2004-2006. Le médecin explique au patient le

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

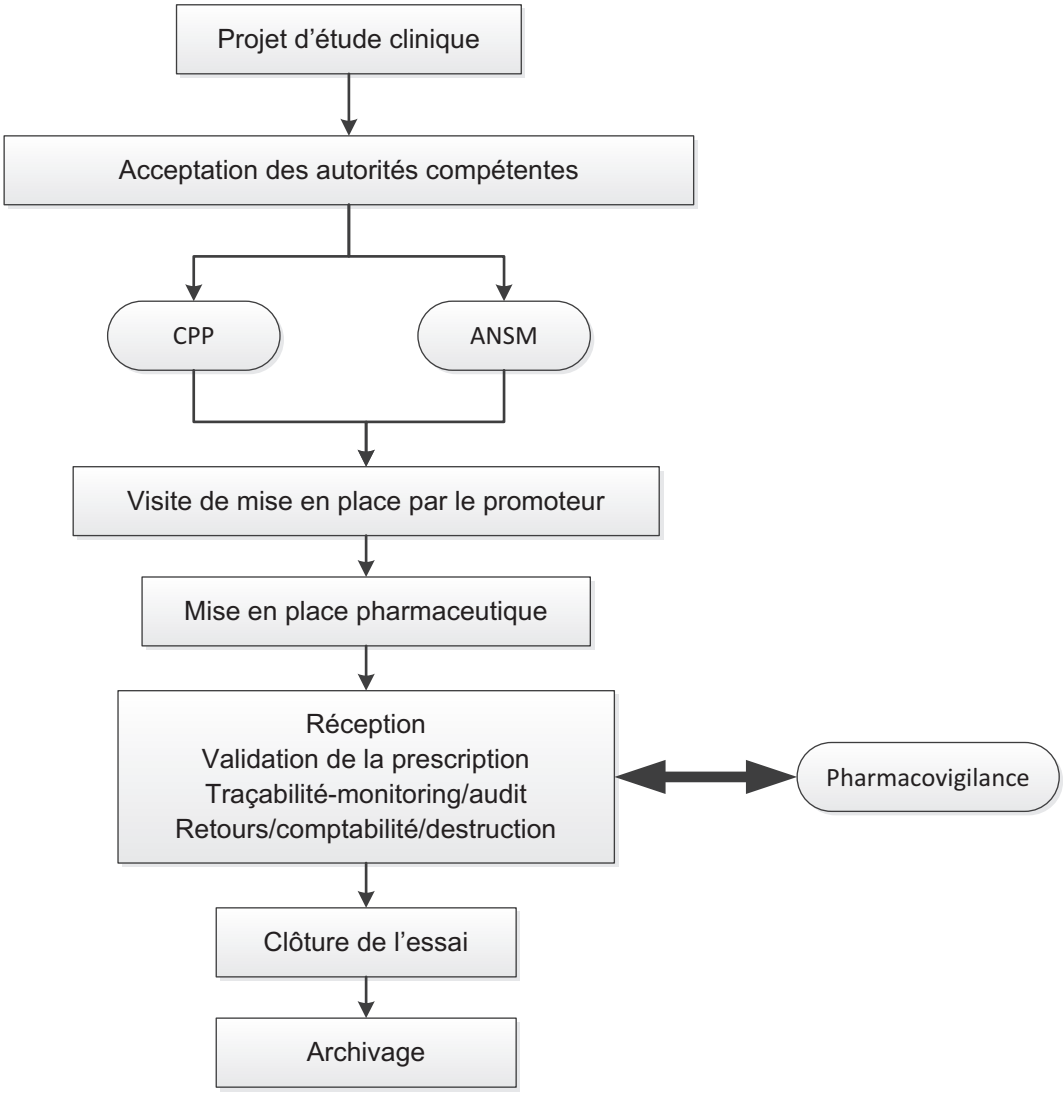


Figure e10.3 Relation et rôle des différents acteurs dans un essai clinique.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

but de l'essai clinique et lui remet la note d'information. Le patient, après une période de réflexion, s'il accepte de participer à un essai clinique, signe le formulaire de consentement et s'engage à respecter le protocole.

Cependant, la personne qui participe à la recherche biomédicale peut décider de se retirer de l'essai à tout moment, sans préjudice, en informant le médecin investigateur.

Mise en place d'un essai clinique en cancérologie

Toute recherche biomédicale nécessite au préalable l'autorisation des autorités compétentes, l'ANSM et l'avis favorable du CPP. Le promoteur doit souscrire une assurance, s'enregistrer sur la base européenne EudraCT pour European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (numéro d'enregistrement ou d'identification unique [n° EudraCT]).

La visite de mise en place de l'essai dans un établissement réunit le promoteur, l'investigateur, et toutes les personnes amenées à collaborer à des recherches biomédicales afin de mettre au point la logistique de l'essai dans le centre et d'officialiser le commencement de l'étude selon les bonnes pratiques cliniques.

Le médecin investigateur de l'essai doit informer le patient de la possibilité de participer à un essai biomédical. Le patient dispose d'un délai de réflexion avant la signature du consentement éclairé patient, qui se doit d'être libre, volontaire et révocable. Une période de sélection/*screening*, d'une durée variable en fonction des essais, se déroule à la suite de la signature. Seuls les patients répondant aux critères d'inclusion clinique, biologique et d'imagerie (mais à aucun critère d'exclusion) seront inclus.

Rôle du pharmacien hospitalier dans la gestion des essais cliniques de cancérologie

Tout au long de l'essai, la pharmacie est chargée de la gestion et de la traçabilité des médicaments thérapeutiques expérimentaux. Est défini comme médicament expérimental : « Tout principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant d'une AMM utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée ou utilisés dans une indication non autorisée ou en vue d'obtenir plus d'informations sur la spécialité autorisée. »

Réception

Le pharmacien a en charge de réceptionner les traitements et de les stocker dans une pièce à température contrôlée au sein de la pharmacie dont l'accès est restreint et réservé au personnel de la pharmacie. Il est chargé de vérifier la conformité des produits réceptionnés avec l'accusé de réception et le respect des conditions de température durant le transport.

Le promoteur approvisionne le centre, et le réapprovisionnement est essai-dépendant : soit par la pharmacie du centre par fax, mail ou courrier, ou par l'intermédiaire d'un système vocal ou Internet appelé *interactive voice response system* (IVRS) ou *interactive web response system* (IWRS), soit automatiquement par le promoteur.

Dispensation et traçabilité

La dispensation du traitement au patient fait suite à une prescription médicale du traitement sur une ordonnance nominative dédiée aux essais thérapeutiques signée par le médecin investigateur ou un des médecins co-investigateurs.

La prescription doit comporter le nom de l'essai, l'identification du patient, la taille, le poids, la surface corporelle, la séquence du protocole, le numéro de la cure, l'identification du médicament, la posologie et durée du traitement, l'identification claire du prescripteur et du service. Le pharmacien valide la prescription puis dispense ou prépare le produit à l'étude.

Lors de la dispensation au patient, le pharmacien doit veiller à la bonne compréhension de tous les éléments relatifs à son traitement ; il doit préciser et souligner les modalités d'administration, particulièrement lors de la première dispensation ou lors des adaptations de posologies.

En oncologie, les médicaments cytotoxiques injectables nécessitent une préparation pharmaceutique en respectant les bonnes pratiques de

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

fabrication (BPF). Seules les pharmacies à usage intérieur (PUI) ayant obtenu une autorisation pour cette activité peuvent réaliser ces préparations.

Les médicaments expérimentaux dispensés et préparés sont tracés avec leur numéro de lot, numéro de traitement s'il y a lieu, la péremption et la quantité.

La traçabilité permet de vérifier la balance entre les entrées et les sorties et donc le stock disponible et d'assurer la sécurité du patient.

Retours/comptabilité

À la fin de chaque cycle, et après une consultation médicale, le patient se doit de rapporter les boîtes des traitements vides, entamées ou pleines. Les traitements retournés sont comptabilisés par la pharmacie afin de suivre l'observance du patient dans l'essai.

Destruction

La destruction des traitements est réalisée après vérification de la comptabilité et après accord du promoteur lors du monitoring. Le pharmacien trace la destruction en rédigeant un certificat de destruction comportant la quantité, le lot et l'identification des unités.

Pharmacovigilance

De nombreux effets indésirables potentiels peuvent survenir suite à la prise de la molécule testée dans l'essai chez l'homme, ce qui entraîne généralement une diminution de la posologie si cela est autorisé par l'essai, ou un arrêt de la participation du patient à l'essai. Afin de surveiller ces potentiels effets indésirables, un système de pharmacovigilance est mis en place à chaque début d'essai biomédical. Les investigateurs se doivent de déclarer au promoteur tous les événements indésirables (effets indésirables attendus, effets indésirables inattendus, et effets indésirables graves) survenus au cours de la recherche.

- Un événement indésirable est toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
- Un effet indésirable est toute réaction nocive à un produit sur lequel porte la recherche ou tout événement indésirable dû à la recherche.
- Un événement indésirable grave est tout événement qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant d'un médicament quelle que soit la dose administrée.

Un effet indésirable grave inattendu est tout effet indésirable lié au médicament expérimental dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne concorde pas avec les informations du médicament expérimental contenues soit dans le résumé des caractéristiques produits (RCP) lorsqu'il est autorisé, soit dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé, soit dans le marquage CE dans le cas des dispositifs médicaux.

Le promoteur doit déclarer, en respectant les délais, toute pharmacovigilance à l'ANSM, au CPP et à la base de données d'EudraVigilance conçue pour la notification des effets indésirables survenant notamment dans les essais cliniques et régie par l'Agence européenne des médicaments.

Monitoring/audit/inspection

Le monitoring est une mission confiée par le promoteur à l'attaché de recherche clinique, consistant à surveiller le déroulement de l'essai clinique et à veiller au respect de la logistique décrite dans le protocole. Le moniteur doit vérifier la balance entre les traitements expérimentaux réceptionnés, dispensés et retournés, les conditions de stockage des traitements, et la mise à jour régulière des données recueillies concernant l'étude, conformément au protocole.

L'audit est réalisé par le promoteur ou par un prestataire auprès du centre. L'objectif d'un audit est d'évaluer, indépendamment des activités de suivi de la recherche ou de contrôle de qualité, les conditions de la réalisation de la recherche, la pertinence et l'efficacité des systèmes utilisés dans le cadre de cette recherche ainsi que le respect du protocole, des procédures opératoires standardisées applicables à la recherche, des présentes bonnes pratiques cliniques et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

L'inspection correspond à la visite de contrôle effectuée par les autorités compétentes de santé telles que l'ANSM, la FDA, et les autorités d'enregistrements notamment European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) sur le site et/ou chez le promoteur en vue de vérifier la qualité des données et le respect des bonnes pratiques cliniques. Elle est réalisée en général dans les centres incluant le plus grand nombre de patients lors du dépôt par le promoteur du dossier en vue d'une AMM.

Clôture de l'essai/archivage

Une date de fin d'étude en fonction des objectifs à atteindre et de la durée de l'essai est déterminée au début de l'essai. La fin de l'étude doit être déclarée à l'ANSM et au CPP. Suite à cette déclaration, l'ARC effectue une dernière visite au centre d'étude dite « visite de clôture » afin de clore l'étude et de rappeler les consignes d'archivage.

Une fois l'étude clôturée, le centre a obligation d'archiver pendant au minimum 15 ans les dossiers relatifs à l'étude.

Conclusion

L'évolution constante de la réglementation actuelle dans le cadre des essais biomédicaux, notamment en cancérologie, s'explique par un changement important des attentes et des techniques innovantes. Ces changements contribuent à développer et instaurer de nouvelles procédures, et à réajuster les rôles de chaque acteur, y compris celui du pharmacien.

La pharmacie, par la mise en place d'un système d'assurance qualité, permet de sécuriser la prise en charge des patients inclus dans les essais et garantit l'interprétation des données.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto e. Ils proposent des figures. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e10.1 Phases d'essai clinique.

Figure e10.2 Exemple de design « 3 + 3 ».

Figure e10.3 Relation et rôle des différents acteurs dans un essai clinique.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Les chimiothérapies en pratique

CHAPITRE 11

Référentiels et autorisation de mise sur le marché

D. Lévêque

Contexte

La chimiothérapie des cancers fait majoritairement appel à des associations médicamenteuses (« protocoles ») dont le concept remonte aux années 1960 avec le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique. Les protocoles (environ 160 utilisés en pratique courante) sont basés sur des données précliniques qui intègrent la complémentarité des mécanismes d'action des médicaments ou sur l'empirisme, et qui suggèrent une synergie ou une additivité en termes de cytotoxicité. Les associations incluent des médicaments ayant une AMM ou non pour la pathologie concernée. Elles font l'objet d'une validation clinique qui vise à mettre en évidence un gain d'activité significatif (survie globale) par rapport à la monothérapie, avec une tolérance acceptable. L'ajout d'un médicament à un protocole existant (stratégie *add on*) doit également démontrer un bénéfice clinique pour le patient. Les protocoles validés sont intégrés dans des référentiels (ou standards) qui permettent d'harmoniser la prise en charge des patients pour un cancer donné.

Les associations de médicaments sont la règle dans la prise en charge des cancers soulignant l'insuffisance d'activité des monothérapies et sont souvent le complément de stratégies locales (chirurgie, radiothérapie). La chimiothérapie seule administrée à visée curative (monothérapie ou association) n'intervient que dans très peu de types de cancers (environ cinq). La chimiothérapie à but non curatif (palliatif) peut faire appel à un seul médicament, les buts du traitement étant de prolonger la survie avec une bonne qualité de vie (c'est-à-dire que les effets indésirables de la chimiothérapie doivent être inférieurs en fréquence et sévérité aux symptômes de la maladie).

La prise en charge médicamenteuse des cancers est devenue très complexe suite à la meilleure compréhension de la biologie moléculaire tumorale. Ceci s'est traduit par la mise sur le marché de nombreux médicaments ou « thérapeutiques ciblées » (39 médicaments depuis 1997 dans le monde) avec des libellés d'AMM souvent restrictifs en termes d'indication clinique et par une reclassification d'entités histopathologiques (cancer du sein, cancers bronchiques). Les indications AMM des médicaments récents se sont également réduites, cela est lié au fait qu'elles reprennent les caractéristiques des essais pivot (ceux qui supportent la demande d'AMM ou d'extension d'AMM) en ce qui concerne le profil des patients (critères d'inclusion), la ligne de traitement (patients prétraités ou non) et le type d'association testée.

Par ailleurs, la recherche clinique a étendu l'utilisation de médicaments déjà commercialisés conduisant au développement de la chimiothérapie intensive dont le rationnel est une relation dose-effet, de l'administration autour d'une résection tumorale (appelée à tort chimiothérapie « néoadjuvante et adjuvante ») et de l'emploi de voies d'administration alternatives (sous-cutanée, locales).

Les autres caractéristiques de la chimiothérapie anticancéreuse (par rapport aux autres classes thérapeutiques) sont le prix prohibitif des médicaments récents et l'utilisation irrationnelle chez l'adulte (c'est-à-dire non prouvée cliniquement) de la taille (poids ou surface corporelle estimée) dans le calcul des posologies.

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Prescription hors autorisation de mise sur le marché

Parfois, l'oncologue prescrit un ou plusieurs médicaments anticancéreux en dehors des recommandations ou des AMM. Cette démarche est très souvent perçue comme préoccupante, notamment pour des raisons financières en lien avec le prix astronomique des médicaments anticancéreux récents. Ceci a conduit en France aux « contrats de bon usage des médicaments et des produits et prestations » qui formalisent les conditions de remboursement des médicaments bénéficiant d'une prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation. La conformité des utilisations remboursables est analysée au regard de référentiels (« fiches ou référentiels de bon usage ») qui peuvent intégrer des indications hors AMM jugées scientifiquement acceptables.

En fait, la question ne se pose pas uniquement en termes de « contrat de bon usage », ce qui exclut les anciens médicaments peu onéreux de la réflexion de même que les médicaments dispensés en ambulatoire (soit environ 70 % des agents disponibles). En fait, la prescription hors AMM soulève surtout des questions d'intérêt thérapeutique pour le patient, c'est-à-dire de pertinence clinique (activité significative avec une tolérance acceptable) étayée par un support bibliographique de bonne qualité scientifique et actualisé.

La prescription hors AMM en oncologie correspond au sens strict du terme à l'utilisation de médicaments anticancéreux dans conditions différentes de celles figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP ou annexe I du dossier d'AMM). La prescription hors AMM recouvre de très nombreux aspects (corollaire des spécificités de mise sur le marché des anticancéreux) et peut concerner un type (ou sous-type) de cancer, une population donnée, un type d'association, une ligne de traitement, une utilisation par rapport à une chirurgie, une posologie (expression de la dose, dose), des modalités d'administration (voie, fréquence, durée), une durée de traitement. L'utilisation hors AMM apparaît liée à la restriction d'indication, ce qui suggère (même si cela reste à démontrer) un potentiel d'utilisation hors AMM plus important avec les médicaments récents (par exemple, plus élevé avec le rituximab qu'avec le fluorouracile). Le potentiel hors AMM est également en relation avec les propriétés pharmacologiques du médicament (« spectre large » comme un médicament anti-angiogénique) ou lié à l'absence de sélectivité de l'agent (la cible tumorale concernée par l'AMM peut être présente dans un autre type de cancer).

Même si les anticancéreux apparaissent très nombreux (plus de 120 agents à ce jour, première classe thérapeutique en développement et première classe thérapeutique en chiffres d'affaires au niveau mondial), ils ne couvrent pas tous les besoins de prise en charge des 372 cancers actuellement connus. La prescription hors AMM peut traduire l'absence de médicament agréé pour un type de cancer, une contre-indication au traitement de référence liée à une comorbidité, l'anticipation d'une extension d'AMM ou un gain thérapeutique par rapport à la référence agréée, la volonté d'une stratégie ambulatoire ou d'hôpital de jour, une impasse thérapeutique sans possibilité de recours à un essai clinique ou à un médicament sous ATU.

D'une manière générale, la prescription hors AMM n'est pas illégale en France, mais elle engage la responsabilité du médecin et du pharmacien. Globalement, sa fréquence reste peu élevée (environ 7 % selon une étude française menée sur l'année 2002 en hôpital de jour) mais s'avère variable selon le type de cancer (faible dans le cancer du sein, élevée dans le cancer des voies biliaires) [1] ou selon l'agent anticancéreux (faible avec le trastuzumab, très prévalente avec la bendamustine ou la clofarabine). La prescription hors AMM peut être conjoncturelle (anticipation d'une extension d'AMM), ponctuelle (au regard d'un patient donné), ou récurrente (cas des protocoles établis avec des médicaments anciens comme l'étoposide dans les sarcomes ou l'oxaliplatine dans les cholangiocarcinomes ou bien de médicaments plus récents dont les AMM ne recouvrent pas les standards thérapeutiques comme la bendamustine indiquée en monothérapie et utilisée en association au rituximab dans les lymphomes non hodgkiniens ou la leucémie lymphoïde chronique).

En termes d'impact clinique, l'utilisation hors AMM est principalement utilisée dans des chimiothérapies à but palliatif ou non curatives (d'où l'importance de la qualité de vie pour le patient) [1], soit chez des patients multitraités

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

(parfois en dernière alternative), soit en première intention (oxaliplatine dans les cholangiocarcinomes et le pancréas, irinotécan dans le pancréas, bendamustine dans les lymphomes non hodgkiniens indolents) ; elle peut également intégrer une démarche curative (étoposide dans les sarcomes d'Ewing).

Du point de vue du laboratoire, la prescription hors AMM est une opportunité car elle permet d'accroître son chiffre de vente sans développer de nouveaux essais cliniques. Les stratégies d'extensions d'AMM des industriels sont variables et ne s'appliquent plus une fois la molécule génériquée ou bien lorsque l'utilisation hors AMM est bien acceptée. Le laboratoire n'engage pas sa responsabilité en cas d'utilisation hors AMM et est seulement astreint à ne pas communiquer en dehors des informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit. La stratégie des laboratoires consiste souvent à viser des cancers orphelins (de faible prévalence) car les coûts de développement sont réduits, les modalités de mise sur le marché facilitées (Europe, États-Unis), la concurrence souvent inexistante, et le potentiel d'utilisation hors AMM élevé [1].

Concernant le patient, l'utilisation hors AMM fait l'objet d'une information spécifique et doit conduire à un bénéfice clinique. *A contrario*, l'absence d'activité tumorale assortie d'effets indésirables sévères peut être jugée comme inacceptable. L'essentiel, comme l'énonçait un éditorial du *Lancet Oncology*, est de ne pas nuire au patient en cas d'utilisation hors AMM [2].

Rôle du pharmacien clinicien

Pour le pharmacien, la difficulté réside dans l'analyse de la prescription hors AMM sachant que les informations, par essence, ne figurent pas dans la monographie du produit. La première étape consiste à déterminer les circonstances qui ont conduit l'oncologue à prescrire hors AMM (pas d'alternative avec AMM, traitement AMM en deçà des standards, absence de médicament sous ATU ou inéligibilité à un essai clinique par exemple).

Dans le cas d'une utilisation récurrente, l'analyse est plus aisée car elle est souvent basée sur un rationnel scientifique cliniquement validé : référentiels régionaux ou interrégionaux de bonne pratique par exemple, indications hors AMM acceptées par des agences de régulation telle l'ANSM en France et appelées protocole temporaire de traitement (ou PTT) et à terme RTU, ou telle la FDA aux États-Unis et figurant dans la base DrugDex, AMM dans un autre pays. À ce titre, sur les 42 agents anticancéreux approuvés au niveau européen par l'EMA entre 1995 et 2008, une indication sur deux (soit 47 sur 100) présente une différence avec son homologue américaine (FDA) [3].

Dans le cas d'une prescription ponctuelle ou peu fréquente, le pharmacien doit analyser et éventuellement critiquer le rationnel pharmacologique et la pertinence clinique à travers des publications scientifiques de bonne qualité. En termes de recherche bibliographique, il faut se méfier du contenu des résumés qui souvent ne mentionnent pas les toxicités sévères et surestiment l'activité par rapport au texte intégral [4]. La difficulté réside dans ce qu'on peut appeler « bonne qualité » (type d'évaluation clinique, notoriété de la revue, résumé de congrès), sachant que l'évaluation clinique des médicaments anticancéreux disposant d'une AMM est souvent peu fournie car fréquemment associée à des pathologies orphelines (essais ouverts, peu de patients inclus, critères de jugement intermédiaires, AMM conditionnelle) [5]. D'une manière générale, comparés aux autres classes thérapeutiques, les essais en oncologie sont majoritairement non randomisés (63,9 % *versus* 22,7 %) [6]. Ceci signifie qu'il sera difficile d'obtenir des résultats de deux études randomisées en double aveugle (les standards cliniques théoriques lors d'un dépôt d'AMM). Par opposition, il est plus facile de définir les situations à risque ou les dérives qui peuvent amener le pharmacien, dans son rôle d'expert, à contester la prescription. En marge du coût, ces ordonnances à risque incluent les médicaments récents notamment avec un nouveau mécanisme d'action (manque de recul sur la molécule en termes de tolérance), les rationnels précliniques (parfois non validés cliniquement ou bien dangereux comme l'association ipilimumab-vémurafénib dans le mélanome [7]), l'utilisation postopératoire (adjuvante), la présence de contre-indications, l'absence de données cliniques ou bien des résultats peu concluants voire négatifs. Il est important de retenir que,

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

parfois, les modèles expérimentaux ne sont pas prédictifs de l'activité clinique [8]. Une certaine frénésie a conduit à simplifier la démarche thérapeutique à travers les « médicaments ciblés » ou la « médecine personnalisée » en associant la présence d'une cible (généralement une dérégulation enzymatique) dans une tumeur à une option de traitement hors AMM. Cette banalisation trouve également sa source dans la tolérance jugée acceptable alors que ces médicaments présentent des effets indésirables qui peuvent être sévères. Cette pratique doit être réservée à la recherche clinique. En fait, la réalité est beaucoup plus complexe et, au-delà d'un rationnel expérimental, l'utilisation hors AMM n'est concevable qu'en cas de validation clinique, voire si existence d'un biomarqueur qui puisse prédire l'activité.

Le rôle du pharmacien clinicien vis-à-vis des prescriptions hors AMM en oncologie va bien au-delà du suivi administratif du « contrat de bon usage ». Le bon usage s'applique à tous les médicaments quel que soit leur prix ou leur système de prise en charge. Le pharmacien doit analyser la prescription hors AMM en gardant à l'esprit le bénéfice clinique pour le patient.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 11

[1] Lévêque D. Off-label use of anticancer drugs. Lancet Oncol 2008 ; 9 : 1102–7.

[2] Off-label prescription : patient safety first. Lancet Oncol 2011 ; 12(9) : 825.

[3] Trotta F, Leufkens HGM, Schellens JHM, et al. Evaluation of oncology drugs at the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration : When differences have an impact on clinical practice. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 2266–72.

[4] Vera-Badillo FE, Shapiro R, Ocana A, et al. Bias in reporting of end points of efficacy and toxicity in randomized, clinical trials for women with breast cancer. Ann Oncol 2013 ; 24 : 1238–44.

[5] Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. JAMA 2011 ; 305 : 2320–6.

[6] Hirsch BR, Califf RM, Cheng SK, et al. Characteristics of oncology clinical trials. JAMA 2013 ; 10(173) : 972–9.

[7] Ribas A, Hodi FS, Callahan M, et al. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. New Engl J Med 2013 ; 368 : 1365–6.

[8] Lieu CH, Tan AC, Leong S, et al. From bench to bedside : lessons learned in translating preclinical studies in cancer drug development. J Natl Cancer Inst 2013 ; 105 : 1441–56.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Oncogériatrie

CHAPITRE 12

J.-L. Cazin, V. Servent

Introduction

L'oncogériatrie vise à garantir, par une approche pluridisciplinaire, un traitement du cancer adapté à l'état de santé du patient âgé aux différentes étapes de sa maladie.

Elle ne constitue pas, en tant que telle, une nouvelle spécialité médicale. S'appuyant sur une collaboration privilégiée entre oncologue et gériatre, elle implique également nombre d'autres professionnels de santé, dont le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine, pour une prise en charge optimale de la personne âgée atteinte de cancer.

L'oncogériatrie s'est développée et structurée en France *via* les Plans Cancer 1 (2003–2007) et 2 (2009–2013).

Mises en place dès 2006 sous l'impulsion de l'INCa, les unités de coordination en oncogériatrie (UCOG) ont pour mission de développer cette pratique et de la rendre actuellement accessible sur tout le territoire :

- en promouvant des décisions conjointes oncologues-gériatres ;
- en développant la recherche clinique sur cette population trop souvent exclue des protocoles de recherche et pour laquelle il y a peu de référentiels de prise en charge ;
- en soutenant la formation des professionnels ;
- en améliorant le parcours de soin, et notamment la coordination hôpital-domicile ;
- en développant l'information des patients et des familles [1, 2].

Cette volonté de développer l'oncogériatrie vient d'être réaffirmée à l'occasion du lancement du Plan Cancer 3 (2014–2019) [3]. Les réponses aux besoins spécifiques des personnes âgées trouvent leurs traductions dans les actions 2.16, 2.17 et 2.18. Recherche clinique, chimiothérapies orales, articulation ville-hôpital, aides à domicile, parcours de soin, établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) prennent en compte les spécificités plurielles de ces patients si singuliers.

Par ailleurs, l'oncologie, qu'elle soit chirurgicale, radiothérapique ou médicale, a considérablement évolué. Les pratiques diagnostiques et thérapeutiques innovantes, une fois validées, permettent de soigner avec plus de succès qu'auparavant. Elles peuvent être aujourd'hui proposées à une population trop longtemps confinée à l'abstention thérapeutique.

Par conséquent, l'oncogériatrie apparaît comme un enjeu majeur pour l'avenir si l'on tient compte de l'accroissement de l'espérance de vie et de l'augmentation de fréquence des pathologies cancéreuses avec l'âge.

Avant d'envisager les particularités de la prise en charge globale et médicamenteuse de la personne âgée confrontée à la malade cancéreuse, nous détaillerons successivement les données d'incidence, de prévalence, la problématique de définition de l'âge, et l'apport de l'évaluation gériatrique.

Incidence et prévalence

Tous sexes confondus, près d'un tiers des cancers sont aujourd'hui diagnostiqués après l'âge de 75 ans et 7 % concernent des patients de plus de 85 ans. D'après les projections démographiques, environ 50 % des patients auront plus de 75 ans en 2050 [4].

Le risque de décès liés au cancer est plus élevé chez ces sujets âgés. Ainsi, la survie relative à cinq ans pour les patients de plus de 75 ans diagnostiqués entre 1989 et 1997 est de 45 % chez les femmes (alors qu'elle est de 63 % tous âges confondus) et de 31 % chez les hommes (*versus* 44 % tous âges

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

confondus) [5]. Si l'effet délétère de l'âge sur le pronostic est variable selon les cancers, on le retrouve pour les cancers les plus fréquents. Cette augmentation du risque de décès chez les sujets âgés peut avoir plusieurs explications, non exclusives : une prise en charge plus tardive ou inadaptée (trop ou pas assez agressive), un plus mauvais état général les rendant plus vulnérables à la maladie cancéreuse, la présence de comorbidités. Il est en effet difficile, de par l'hétérogénéité de la population âgée, tant en termes de comorbidités que d'autonomie, d'établir des recommandations standardisées pour la prise en charge thérapeutique du cancer chez ces patients. Si certains peuvent être pris en charge comme des malades plus jeunes, il est indispensable pour les plus fragiles d'adapter les traitements et de mettre en œuvre des soins particuliers.

Une augmentation d'incidence des pathologies hématologiques avec l'âge a également été constatée (âge moyen de diagnostic du myélome : 72 ans). Celui-ci représente parfois un authentique facteur pronostique comme dans le cas de la leucémie myéloïde aiguë. Les leucémies aiguës des personnes âgées sont souvent associées à des anomalies cytogénétiques, à des résistances médicamenteuses et à une toxicité accrue de la chimiothérapie. Comme dans le cas des tumeurs solides, l'objectif en oncohématologie est également de mieux adapter les traitements aux personnes âgées.

Qu'est-ce qu'un patient âgé ?

Nous ne vieillissons pas tous de la même façon, ni à la même vitesse. La population âgée est très hétérogène ; il n'y a pas de consensus dans la définition de ce concept. Senior, personne âgée, troisième, quatrième âge, vieillard… s'attachent à des groupes de personnes différentes, sans référence cependant à un âge chronologique. Pour les médecins, et tenant compte de l'augmentation de l'espérance de vie, on parle de personne âgée à partir de 75 ans, mais cette définition recouvre également des réalités différentes en termes d'autonomie, d'espérance de vie individuelle, de pathologies associées et de conditions de vie.

Pour comprendre la diversité entre les personnes âgées, il faut s'interroger sur les mécanismes du vieillissement, résultat d'un déséquilibre progressif entre le stress ou agression sur les tissus, et les mécanismes de protection contre ce stress.

Universel, mais très individuel, le vieillissement de chaque personne est donc la résultante d'un phénomène de vieillissement physiologique d'une part, et la somme des agressions subies tout au long de sa vie par l'organisme (maladies, chocs psychologiques, pénibilité du travail, conditions d'hygiène et de nutrition, climat, etc.) d'autre part, auxquels s'ajoutent également des facteurs génétiques.

Plusieurs facteurs interviennent donc dans le fait qu'une personne vieillira plus vite qu'une autre et que certaines paraissent moins affectées très longtemps par les phénomènes de vieillissement.

Aux termes de « vieillissement » et de « personne âgée » s'associe la notion de fragilité, d'évidence clinique, mais qui reste difficile à définir [6]. Une abondante littérature fait état de cette difficulté, notamment dans l'aide à la décision thérapeutique et la prédiction d'une mauvaise tolérance aux traitements.

Le concept de fragilité est multidimensionnel : il dépasse largement les seules données médicales et l'affaiblissement du statut des organes. Il intègre des données subjectives (anxiété, sentiment de perte de contrôle, difficulté à communiquer) et des données environnementales : ressources sociales, familiales, accessibilité aux soins [7].

Évaluation gériatrique

C'est tout l'enjeu et l'intérêt de cette évaluation, réalisée depuis de nombreuses années par les gériatres, que de mettre en évidence la complexité multidimensionnelle de l'état de santé d'une personne âgée. Ceux-ci disposent d'outils validés et standardisés qui ont démontré leur capacité pronostique à identifier les patients âgés à haut risque, vulnérables ou fragiles, afin de leur proposer un schéma de traitement approprié.

Ces outils sont rassemblés dans une évaluation globale et standardisée : évaluation gériatrique multidimensionnelle (EGM) ou *comprehensive geriatric assessment* (CGA) des Anglo-Saxons. Ils explorent différents domaines indépendants :

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

statut fonctionnel, performances physiques, troubles cognitifs, troubles nutritionnels et dépressifs, polymédication, support social, pathologies associées ou comorbidités [8].

L'évaluation gériatrique :

- contribue à prédire l'espérance de vie et la tolérance aux traitements ;
- permet d'établir un plan de soins et d'aides prenant en compte l'ensemble des problèmes médicaux, psychologiques et sociaux du patient ;
- peut aider, dans le cadre du suivi sous traitement, à détecter toute altération de la santé, à repérer des situations où des interventions de type gériatrique sont utiles ;
- autorise la mise en place d'études cliniques concernant la population âgée par identification de groupes homogènes de patients.

Cette évaluation gériatrique multidimensionnelle est chronophage : 60 à 90 minutes. Elle est le plus souvent réalisée chez des patients ambulatoires à la demande des oncologues, avec l'aide d'une infirmière formée. Néanmoins, et ceci grâce aux UCOG, de nombreuses consultations de ce type sont actuellement accessibles dans les centres de cancérologie.

Les conclusions de cette évaluation sont adressées à l'oncologue référent, de préférence avant la RCP, mais également au médecin traitant du malade.

À partir de l'analyse des résultats des tests, de certaines données biologiques et de l'examen clinique du gériatre, il est proposé un plan d'actions de prise en charge et de suivi du patient. Il peut être formulé des réserves par rapport au projet thérapeutique envisagé, notamment en cas de maladies proprement gériatriques souvent méconnues par un examen clinique habituel : chutes à répétition, démence, perte d'autonomie, isolement, dépression, addiction…

Idéalement, le gériatre assiste à la RCP. Néanmoins, en pratique, ceci n'est pas toujours possible en raison du nombre de patients âgés, de RCP, et du temps gériatre disponible.

Des essais de RCP propres aux patients âgés sont également difficilement réalisables, compte tenu de la diversité des pathologies cancérologiques requérant des compétences multiples.

Cependant, tous les patients âgés atteints de cancer ne nécessitent pas une évaluation gériatrique multidimensionnelle. De nombreuses études ont ainsi cherché à mettre au point un outil de dépistage de la fragilité permettant de repérer les patients ayant besoin de cette évaluation gériatrique. Il s'agit d'outils simples à disposition de l'oncologue, dont certains ont été validés par rapport à l'EGM ou CGA. Ils présentent une valeur pronostique forte pour le déclin fonctionnel et la survie globale [9, 10].

En France, l'INCa a soutenu le projet ONCODAGE, étude multicentrique regroupant 1 650 personnes âgées atteintes de cancer. Le questionnaire G8 comprend huit items (tableau e12.1).

Un score inférieur à 14 constitue un argument pour une demande d'évaluation oncogériatrique. En cas de score supérieur ou égal à 14, les patients sont reconnus en bonne santé ou vigoureux et peuvent *a priori* bénéficier de la même prise en charge qu'un patient plus jeune.

Il convient néanmoins de pondérer cette affirmation en fonction du projet thérapeutique envisagé. En effet, des prises en charge complexes, lourdes, peuvent nécessiter un avis gériatrique, concernant notamment les aides à mettre en place et le suivi.

Des projets de suivi téléphonique des patients âgés sous chimiothérapie sont en cours d'évaluation.

Comment décider d'un traitement chez la personne âgée atteinte de cancer ?

Les principales questions qui guident la réflexion collégiale sont :

- ce patient va-t-il mourir du cancer ou avec le cancer ?
- son espérance de vie sera-t-elle raccourcie par le cancer ?
- le traitement va-t-il apporter plus d'avantages que d'inconvénients ? En d'autres termes, quel est le rapport bénéfice/risque ?
- quelle est l'autonomie de décision du patient ? Sa motivation pour le projet ?
- de quel soutien social et familial dispose-t-il ?
- quelles aides médicales ou autres permettraient d'améliorer la tolérance du traitement [11] ?

Les bénéfices du traitement du cancer s'évaluent en augmentation de la survie, maintien ou

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e12.1. Questionnaire G8 – ONCODAGE.

Questions	Score
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	
– Anorexie sévère	0
– Anorexie modérée	1
– Pas d'anorexie	2
Perte récente de poids (< 3 mois)	
– Perte de poids > 3 kg	0
– Ne sait pas	1
– Perte de poids entre 1 et 3 kg	2
– Pas de perte de poids	3
Indice de masse corporelle (IMC = [poids]/[taille]^2 en kg par m^2)	
Poids : … kg taille : … m	
– IMC < 19	0
– 19 ≤ IMC < 21	1
– 21 ≤ IMC < 23	2
– IMC ≥ 23	3
Motricité	
– Du lit au fauteuil	0
– Autonome à l'intérieur	1
– Sort du domicile	2
Problèmes neuropsychologiques	
– Démence ou dépression sévère	0
– Démence ou dépression modérée	1
– Pas de problème psychologique	2
Prend plus de 3 médicaments	
– Oui	0
– Non	1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	
– Moins bonne	0
– Ne sait pas	0,5
– Aussi bonne	1
– Meilleure	2
Âge	
– > 85 ans	0
– 80–85 ans	1
– < 80 ans	2

Le score est égal à la somme des scores obtenus pour chaque question. Pour un résultat inférieur ou égal à 14 : « une évaluation gériatrique est recommandée ».

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

amélioration de la qualité de vie et des fonctions, contrôle des symptômes liés au cancer. À cette liste, il convient d'ajouter le maintien du temps hors hôpital et la survie sans incapacité. Autant d'objectifs qui doivent être pris en compte, tout particulièrement dans les études cliniques.

Chirurgie

L'âge n'est pas le principal critère pour juger du risque opératoire, même s'il est nécessaire de prendre en considération les différences de physiologie, de réponse à l'anesthésie, au stress, et tout particulièrement les aspects nutritionnels de cette phase opératoire. Le statut fonctionnel, les comorbidités sont des facteurs pronostiques essentiels dans la décision opératoire [12]. Dans un certain nombre de tumeurs (sein, foie, etc.), le devenir des patients opérés n'est pas significativement différent des patients plus jeunes [13]. Des techniques chirurgicales moins invasives (laparoscopie, ganglion sentinelle, chirurgie ambulatoire) permettent un retour plus rapide au statut fonctionnel initial.

Plus encore que chez le patient plus jeune, les situations d'urgences chirurgicales sont facteurs de haut risque de complications et de mortalité péri-opératoire.

Radiothérapie

Elle peut être proposée à titre curatif, mais aussi palliatif, pour réduire un symptôme gênant.

La radiothérapie a connu un essor considérable grâce aux progrès technologiques et informatiques permettant un ciblage plus précis des volumes tumoraux et une épargne des volumes à risque [14]. Ces nouvelles techniques (tomothérapie, radiothérapie conformationnelle 3D avec modulation d'intensité du faisceau) apparaissent particulièrement indiquées chez les patients pour lesquels sont particulièrement redoutées les complications radiolésionnelles : mucite, œsophagite, iléite, cystite, rectite. Une prise en charge diététique est le plus souvent nécessaire.

Dans les situations palliatives, l'hypofractionnement et l'étalement de la radiothérapie peuvent constituer une alternative à la radiothérapie conventionnelle chez les malades âgés pour éviter des déplacements nombreux.

Chimiothérapie

Elle constitue l'une des modalités de traitement, rarement une thérapie isolée. Elle fait l'objet du paragraphe suivant.

Spécificités de la prise en charge par chimiothérapie chez le sujet âgé

La chimiothérapie est proposée en situation adjuvante, néoadjuvante ou métastatique.

En situation adjuvante ou néoadjuvante, l'objectif est d'augmenter le taux de guérison en réduisant le risque de récidive. Il convient d'évaluer l'espérance de vie du patient hors cancer, la tolérance potentielle de la chimiothérapie en fonction de l'état de santé du patient âgé (test de dépistage satisfaisant ou évaluation gériatrique). Des aides à l'évaluation de cette chimiotoxicité ont été développées, mais nécessitent encore d'être évaluées [15, 16].

En situation métastatique, l'objectif visé est l'amélioration ou le maintien de la qualité de vie du patient, en augmentant si possible sa survie. Plus encore que chez les patients plus jeunes, il est nécessaire d'être particulièrement attentif au maintien de l'autonomie, à la réduction des jours d'hospitalisation et au risque d'institutionnalisation.

Le malade

Il est essentiel de s'assurer de l'autonomie de décision du patient. Une information, la plus objective possible, est nécessaire. Le patient doit bien comprendre les objectifs du traitement, les avantages attendus, mais aussi les risques. Il doit aussi pouvoir exprimer sa préférence d'une abstention thérapeutique privilégiant notamment, en situation asymptomatique, la qualité de vie actuelle à une possible amélioration ultérieure. Ceci est particulièrement vrai pour les traitements chimiothérapiques, d'index thérapeutique étroit.

Pour améliorer la tolérance des traitements anticancéreux, de nombreux médicaments de support sont souvent nécessaires : corticothérapie, antiémétiques, antidiarrhéiques, facteurs de

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

croissance, dont la prescription est plus large chez la population âgée, en raison de réserves hématopoïétiques plus faibles. Les thérapies ciblées peuvent entraîner des troubles variés, induisant des demandes de conseils, notamment dermatologiques, aux pharmaciens. Enfin, la maladie cancéreuse est très souvent associée à des douleurs parfois importantes requérant des antalgiques souvent morphiniques, eux-mêmes responsables d'effets indésirables, particulièrement chez cette population fragile.

C'est dire la complexité de la prescription de thérapies spécifiques chez cette population à risque, la nécessaire évaluation préalable de sa faisabilité, d'un rapport risques/bénéfices favorable, de la motivation du patient, de la nécessité d'informations claires, adaptées au patient dans le cadre d'une prise en charge de plus en plus ambulatoire des pathologies cancéreuses.

La personne âgée sous chimiothérapie est plus exposée qu'un patient plus jeune à certaines complications : risque de myélosuppression plus sévère et prolongée, mucite, toxicité rénale, cardiaque et neuropathique.

La chimiothérapie majore également le risque d'infection, de déshydratation et de dénutrition, entraînant, en cascade : augmentation du risque de chute, perte d'autonomie, décompensation viscérale et institutionnalisation chez les plus fragiles. Ceci justifie une attitude préventive et un suivi particulier dont les modalités sont encore à valider (suivi téléphonique, nouvelles technologies) ; la place du gériatre est ici essentielle.

Les patients âgés sont très souvent polymédiqués et dénutris ; l'adhésion est un problème.

Ces patients sont très souvent polymédiqués, qu'il s'agisse de médicaments prescrits ou de médicaments utilisés sans prescription médicale (OTC) [17, 18]. Ils sont, de ce fait, très exposés aux événements indésirables, aux interactions médicamenteuses, à l'origine de coûts directs et indirects [19]. À ce tableau, il convient d'ajouter la pratique fréquente de l'automédication [20, 21]. La période postopératoire est un facteur supplémentaire à considérer. La réévaluation systématique des médicaments amenés par le patient, la suppression de molécules non indispensables ou redondantes, la recherche des interactions médicamenteuses constituent des préalables indispensables.

Les personnes âgées sont très souvent dénutries. Les raisons en sont multiples : mauvaises habitudes alimentaires, perte d'autonomie, dépression, isolement, polymédication, troubles cognitifs. La maladie cancéreuse et les traitements viennent souvent aggraver cette dénutrition. Or, la plupart des médicaments anticancéreux sont véhiculés sous forme conjuguée aux protéines ; l'obtention d'une albuminémie normale est donc un préalable indispensable avant de débuter un traitement. Une consultation avec des diététiciens, la prescription de compléments alimentaires s'avèrent souvent nécessaires.

L'adhésion est un écueil. Les prescriptions, complexes, nécessitent des explications renouvelées, le respect des contraintes horaires, voire le passage quotidien d'une infirmière. La place du pharmacien de proximité est ici essentielle ; elle doit se faire en collaboration étroite avec le prescripteur oncologue et le médecin traitant. À ce titre, l'apport du carnet de liaison est précieux : il concourt au développement de méthodes préventives, telle que l'éducation thérapeutique des patients (ETP), par essence pluriprofessionnelle. Des fiches destinées au patient et aux professionnels sont disponibles auprès des réseaux régionaux de cancérologie.

Pour exemple, la prise en charge du cancer du sein chez le patient âgé a fait l'objet d'une actualisation récente [22]. Ces recommandations spécifiques ont été conjointement publiées par l'International Society of Geriatric Oncology (SIOG) et l'European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). Concernant le médicament, les recommandations insistent sur les points suivants :

- prescription minutieuse, compte tenu des altérations de la pharmacocinétique liée à l'âge, des comorbidités (trastuzumab et cardiomyopathie, tamoxifène et maladie thromboembolique) et de la polymédication (5-fluorouracile et warfarine) ;
- évaluation de la fonction rénale pour les médicaments excrétés par les reins ou néphrotoxiques ;
- revue approfondie des médicaments, impliquant idéalement un pharmacien clinicien ;
- promotion active de l'observance au traitement ;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- surveillance étroite des événements indésirables, permettant une intervention rapide; le patient âgé ayant une faible réserve physiologique, ils peuvent se présenter de manière atypique, et une toxicité non traitée peut compromettre l'observance.

Les recommandations spécifiques à cette population, telles les *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) *senior adult oncology guidelines* [23] et les publications de la SIOG Chemotherapy Taskforce [24] sont des aides précieuses pour guider l'oncologue dans sa pratique quotidienne.

Les médicaments

Avec l'arrivée récente des thérapies ciblées, comme les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase, la prise en charge a été profondément modifiée. De très nombreuses molécules sont en développement.

Nous disposons actuellement d'une information encore limitée mais croissante sur la toxicité et l'utilisation de ces médicaments chez les patients les plus âgés [25].

Parmi les thérapies les mieux évaluées à ce jour, retenons:

- trastuzumab et cancers du sein surexprimant HER2;
- bévacizumab (anti-VEGF), cétuximab et panitumumab (anti-EGFR) et cancers du côlon métastatique;
- rituximab et lymphomes non hodgkiniens;
- bévacizumab, erlotinib et EGFR inhibiteurs et cancers du poumon;
- sorafénib, sunitinib, inhibiteurs de m-TOR, et cancers du rein métastatique.

Au cours des dernières années, l'oncologie a été marquée par le développement de molécules administrées par voie orale, qu'il s'agisse d'agents antiprolifératifs (capécitabine, vinorelbine, etc.) ou de thérapies ciblées [26]. Cette voie d'administration ne nécessitant ni mise en place d'une voie veineuse, ni hospitalisation, est généralement bien vécue par le patient âgé. Les médicaments requièrent bien entendu une surveillance stricte, car ils ne sont pas dénués d'effets indésirables. Leur activité antitumorale est soumise à d'éventuels troubles de l'absorption digestive, aux interactions médicamenteuses et à l'observance des patients. Cette moindre présence à l'hôpital nécessite de repenser la prise en charge à domicile avec une coordination ville-hôpital intégrant le médecin traitant, le pharmacien d'officine et un encadrement infirmier [27].

Le vieillissement se caractérise par une diminution de la réserve fonctionnelle de multiples organes susceptibles d'influencer la *pharmacocinétique* et la *pharmacodynamie* de nombreux médicaments, en particulier les agents de chimiothérapie [11]. Cependant, la littérature dispose de peu de données concernant les posologies et les schémas d'administration spécifiques dans cette population longtemps exclue des essais cliniques. Ainsi, en l'absence d'information, il peut être tentant de diminuer les doses, au risque de diminuer l'efficacité des traitements.

Toutes les phases pharmacocinétiques peuvent être modifiées chez les personnes âgées. Détaillons ici les données figurant sur le tableau e12.2.

Il est constaté une réduction de l'absorption par diminution de la motilité gastrique, de la vascularisation splanchnique, de la sécrétion des enzymes digestifs et de l'atrophie de la muqueuse digestive.

Une modification des liquides corporels et de la composition des tissus est notée, avec une réduction de la partie aqueuse et de la masse maigre associée à une augmentation de la masse graisseuse de l'organisme: ainsi, le volume de distribution (Vd) du médicament se modifie-t-il avec l'âge et a pour conséquences une augmentation du Vd pour les médicaments lipophiles et une diminution du Vd pour les médicaments hydrosolubles [28]. À ces changements physiologiques viennent parfois s'ajouter une modification de la concentration en globules rouges et/ou une hypoalbuminémie rendant certains médicaments particulièrement toxiques selon leur affinité de liaison. Dans ce cas, une prescription s'avère nécessaire: soit érythropoéïtine et/ou supplémentation ferrique intraveineuse, soit prise en charge nutritionnelle.

Le métabolisme hépatique diminue avec l'âge, en raison de la réduction de la perfusion hépatique. Il est de plus fréquemment constaté une diminution significative de l'activité du cytochrome 450 [29]. Les conséquences en sont d'autant plus importantes que les patients sont souvent polymédiqués, avec des interactions médicamenteuses (soit une toxicité, soit une réduction d'activité).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e12.2. Facteurs liés à l'âge influençant la pharmacocinétique (d'après [30–33]).

Absorption	– Facteurs contrôlables : interactions médicamenteuses (inhibiteurs de la pompe à protons), observance – Facteurs non contrôlables : réduction de la sécrétion acide, de la vitesse de vidange gastrique, du flux sanguin splanchnique, de la motilité gastro-intestinale, de la surface d'absorption, augmentation du pH gastrique, atrophie de la muqueuse digestive
Distribution	– Modifications de la composition corporelle (diminution du poids, modification du rapport masse grasse/masse maigre, de la teneur intracellulaire en eau) – Diminution de l'albuminémie – Anémie – Modification du volume de distribution (Vd) – Diminution de la concentration maximale (Cmax) – Augmentation de la demi-vie terminale (t 1/2)
Métabolisation	– Réduction de la masse et du flux sanguin hépatiques – Modifications de l'activité des cytochromes P450 – Interactions : médicaments-aliments (inhibiteurs du P450 : jus de pamplemousse), médicamenteuses (inhibiteurs ou inducteurs du P450 : phénobarbital)
Élimination	– Baisse du débit sanguin rénal – Réduction de la filtration glomérulaire, de la réabsorption tubulaire – Comorbidités

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

L'excrétion rénale est également fortement influencée par l'âge, avec une diminution du taux de filtration glomérulaire, surtout en cas de pathologies associées : hypertension artérielle, diabète, pathologies rénales… Ceci expose les personnes âgées à une accumulation de médicaments dans l'organisme et à un risque accru de toxicité. Il est donc essentiel de vérifier, chez la personne âgée, la fonction rénale ; le débit de filtration glomérulaire sera estimé par la formule MDRD (*modification of diet in renal disease study*). Les médicaments à tropisme rénal fort (dérivés du platine, capécitabine, méthotrexate) sont d'utilisation délicate chez les personnes âgées ; des réductions de dose adaptées à la clairance peuvent être proposées. Il convient de s'assurer d'une bonne hydratation et de vérifier l'absence d'autres médicaments néphrotoxiques.

Les données de la littérature concernant la pharmacodynamie sont encore plus rares ; celle-ci induira des variations de tolérance, d'efficacité, voire des résistances.

L'âge s'associe à une diminution des réserves en cellules souches compromettant la réparation des tissus agressés, réduction de l'hématopoïèse, fréquence et gravité des mucites, atteinte des phanères [26]. Aussi est-il recommandé d'utiliser plus largement les facteurs de croissance hématopoïétiques dès que le risque de neutropénie fébrile atteint 10 %.

L'augmentation du délai de réparation de l'ADN peut être responsable de décompensations d'organes : insuffisance cardiaque, neuropathie, etc.

Au-delà de ces atteintes, il est reconnu chez les personnes âgées et notamment les plus fragiles un phénomène de cascade générant des complications à la chaîne à l'occasion d'une pathologie ou d'un symptôme qui peut initialement sembler mineur, telle une infection ou une chute.

Conclusion

Le cancer représente l'une des principales causes de mortalité de la population âgée.

Même si la tolérance des traitements, et particulièrement la chimiothérapie, diminue avec l'âge, l'âge chronologique n'est pas un critère en soi pour refuser l'accès à un traitement carcinologique. En maîtrisant l'évolution tumorale, celui-ci peut apporter une amélioration de la qualité de vie et un bénéfice en survie.

L'évaluation gériatrique multidimensionnelle permet d'évaluer l'espérance de vie, les réserves fonctionnelles et les capacités à tolérer les traitements. C'est sur la base d'un traitement individualisé intégrant statut fonctionnel, morbidités, préférences du patient, que pourront se mettre en place un plan de traitement et des aides personnalisées.

L'oncogériatrie est une pratique essentielle, encore balbutiante, qui a besoin d'être diffusée. La recherche clinique et la formation de tous les professionnels permettront, dans un avenir qui se construit, de pouvoir offrir à nos aînés la meilleure des prises en charge. Il est également nécessaire de réfléchir sur des pratiques permettant d'accéder à un diagnostic plus précoce : l'OMS en a fait l'un de ses objectifs prioritaires.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto e. Ils proposent deux tableaux. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Tableau e12.1 Questionnaire G8 – ONCODAGE.

Tableau e12.2 Facteurs liés à l'âge influençant la pharmacocinétique (d'après [30–33]).

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 12

[1] Institut national du cancer (INCa) : http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogeriatrie/les-15-upcog#liste

[2] Institut national du cancer (INCa). Suivi du dispositif de prise en charge et de recherche clinique en oncogériatrie. État des lieux au 1er janvier 2015. Appui à la décision. 2015.

[3] Institut national du cancer (INCa). Plan cancer 2014–2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. In : 2014. p. 147.

[4] Grünfeld JP. Recommandations pour le Plan cancer 2009–2013 : pour un nouvel élan. Rapport au Président de la République ; 2009. http://www.plan-cancer.gouv.fr/

[5] Francim. Survie des patients atteints de cancer en France. Étude du réseau Francim. Paris : Springer-Verlag ; 2007.

[6] Saint-Jean O, Gisselbrecht M. L'offre institutionnelle gérontologique est-elle satisfaisante ? États des lieux et propositions de pistes d'amélioration. In : Institut national du cancer. État des lieux et perspectives en oncogériatrie. 2009. p. 339–51.

[7] Loones A, David-Alberola E, Jauneau P. La fragilité des personnes âgées : perceptions et mesures. CREDOC, Cahier de recherche 2008 ; 256.

[8] Albrand G. Prises en charge oncogériatriques du cancer du sein. Cah Ann Gérontol 2011 ; 3 : 26–32.

[9] Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, De Grève J, Conings G, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. J Clin Oncol 2014 ; 32(1) : 19–26.

[10] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients : the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. PLoS One 2014 ; 9(12).

[11] Balducci L, Exterman M. Management of cancer in the older person : a practical approach. Oncologist 2000 ; 5 : 224–37.

[12] Ramesh HS, Pope D, Gennari R, Audisio RA. Optimising surgical management of elderly cancer patients. World J Surg Oncol 2005 ; 3(1) : 17. 23.

[13] Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, Zbar AP, Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. Oncologist 2005 ; 10 : 262–8.

[14] Belkacémi Y. Place de la radiothérapie en oncogériatrie. In : Institut national du cancer. État des lieux et perspectives en oncogériatrie ; 2009. p. 183–95.

[15] Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients : the chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. Cancer 2012 ; 118 : 3377–86.

[16] Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer : a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 3457–65.

[17] Lichtman SM. Polypharmacy : geriatric oncology evaluation should become mainstream. J Clin Oncol 2015 ; 33(13) : 1422–4.

[18] Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. J Clin Oncol 2015 ; 33(13) : 1453–9.

[19] Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer : clinical implications and management. Lancet Oncol 2011 ; 12 : 1249–57.

[20] Tam-McDevitt J. Polypharmacy, aging and cancer. Oncology 2008 ; 22(9) : 1052–60.

[21] Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. Oncologist 2010 ; 15 : 507–22.

[22] Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, et al. In : Management of elderly patients with breast cancer : updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) ; 2012. p. e148–60. 13, www.thelancet.com/oncology

[23] Hurria A, Browner IS, Cohen HJ, Denlin CS, deShazo M, et al. Senior adult oncology : clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2012 ; 10(2) : 162–209.

[24] Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer C, Budman D, et al. International society of geriatric oncology chemotherapy taskforce : evaluation of chemotherapy in older patients - An analysis of the medical literature. J Clin Oncol 2007 ; 25(14) : 1832–43.

[25] Gonsalves W, Ganti AK. Targeted anti-cancer therapy in the elderly. Crit Rev Oncol Hem 2011 ; 78 : 227–42.

[26] Delbaldo C, Caillet P, Pouessel D, Paillaud E, Culine S. Spécificités de la prise en charge par chimiothérapie chez le sujet âgé. Prog Urol 2009 ; 19(Suppl 3) : S100–5.

[27] Rousseau F. Place de la chimiothérapie orale. Lettre Canc 2008 ; 17(110) : 483–6.

[28] Repetto L, Di Bartolomeo C. The use of chemotherapy in elderly cancer patients : dose adjusting, drug interactions and polypharmacy. In : Reed MW, Audisio RA, editors. Management of breast cancer in older women. Springer-Verlag ; 2010. p. 315–30.

[29] Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome-linked drug metabolism in humans : analysis of 226 subjects with equal pathologic conditions. Clin Pharmacol Ther 1997 ; 61 : 331–9.

[30] Carreca I, Balducci L. Cancer chemotherapy in the older cancer patient. Urol Oncol 2009 ; 27 : 633–42.

[31] Chatelut E. Utilisation des agents cytotoxiques chez les personnes âgées. In : Gérard S, Balardy L, Mourey L, Vellas B, Rainfray M, editors. Oncogériatrie : de la structuration de la filière de soins à la pratique clinique. Paris : Springer-Verlag ; 2011. p. 125–30.

[32] Lichtman SM. Pharmacology of aging and cancer : how useful are pharmacokinetic tests. In : Extermann M, editor. Cancer and aging. From bench to clinics. Karger ; 2013. p. 104–23.

[33] John V, Mashru S, Lichtman SM. Pharmacological factors influencing anticancer drug selection in the elderly. Drugs Aging 2003 ; 20(10) : 737–59.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Spécificités pharmacologiques en oncologie pédiatrique

CHAPITRE 13

L. Guerrini-Rousseau, D. Valteau-Couanet

Épidémiologie des tumeurs malignes de l'enfant

Les tumeurs malignes pédiatriques représentent 1 % de la totalité des cancers. La distribution et l'incidence annuelle des cancers de l'enfant de moins de 15 ans sont estimées par des registres nationaux : le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE) et le Registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE). Les données françaises sont comparables à celles rapportées par les autres registres occidentaux. Entre 2000 et 2004, 8 473 cancers pédiatriques ont été diagnostiqués chez les enfants âgés de moins de 15 ans, soit une incidence cumulée d'un cas sur 440 enfants [1]. L'épidémiologie des cancers des adolescents et adultes jeunes a été étudiée plus récemment à partir des registres de tumeurs de 11 départements français [2]. On observe environ 750 nouveaux cas par an en France dans la tranche d'âge des patients de 15 à 19 ans.

Bien que rares, les cancers constituent une cause de mortalité pédiatrique fréquente en Europe et aux États-Unis; deuxième cause de décès chez les moins de 15 ans et troisième chez les adolescents après les accidents et les suicides. L'amélioration du pronostic des enfants traités pour un cancer est liée à la grande chimiosensibilité de ces tumeurs et à la prise en charge de ces patients dans des centres spécialisés dont le travail en réseau a permis l'élaboration de protocoles améliorant régulièrement le pronostic. En outre, la maîtrise des toxicités liée aux progrès réguliers des soins associés a contribué à améliorer les résultats et la qualité de vie des patients en cours de traitement. La survie de ces enfants et adolescents s'est améliorée de manière très significative depuis de nombreuses années. On estime actuellement que la probabilité de survie à cinq ans des patients avec une pathologie maligne dépasse 80 % (figure e13.1) [3–5]. Le pronostic est différent selon l'âge de l'enfant, la localisation, l'extension, l'histologie et la biologie de la tumeur. Certaines pathologies restent de sombre pronostic, une meilleure connaissance génétique de ces tumeurs et le développement de thérapeutiques ciblées selon le concept de médecine de précision sont de nouvelles voies pour améliorer les taux de guérison.

Généralités sur les tumeurs malignes de l'enfant

Les tumeurs malignes de l'enfant se différencient de celles de l'adulte par leur localisation, leur histologie et leur évolution.

Caractéristiques histologiques

Un quart des tumeurs de l'enfant sont des tumeurs embryonnaires ou blastémateuses (néphroblastome, neuroblastome, rétinoblastome, médulloblastome), qui se caractérisent par des aspects cellulaires très indifférenciés suggérant que leur survenue est due à une anomalie de l'embryogenèse. Un même type histologique peut souvent toucher des sites anatomiques multiples, ce qui rend la classification topographique inadaptée chez l'enfant. Les cancers de l'enfant sont décrits selon une classification spécifique : International Classification of Childhood Cancer (ICCC-3), fondée à la fois sur le type histologique et le site primaire [6].

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

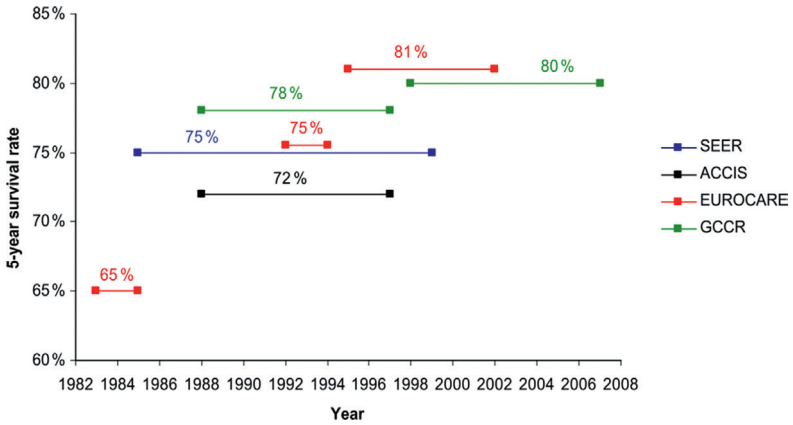


Figure e13.1 Taux de survie à cinq ans des enfants atteints de cancers (0–14 ans) à partir de différentes sources correspondant à différentes périodes (d'après [3]).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Variations d'incidence et de localisation tumorale

L'incidence des cancers varie de façon importante avec l'âge. Près de la moitié des cancers de l'enfant survient avant 5 ans. C'est au cours de la première année de vie que le taux d'incidence est le plus élevé. Avant 1 an, les tumeurs du système nerveux sympathique (31 %) sont les plus fréquentes, suivies par les tumeurs du système nerveux central (SNC) (15 %) et les leucémies (14 %). Entre 1 et 4 ans, les leucémies (37 %) prédominent avec les tumeurs du SNC (22 %), suivies par les neuroblastomes (11 %) et néphroblastomes (10 %). Entre 5 et 15 ans, les cancers les plus diagnostiqués sont les leucémies (26,5 % dont 80 % de leucémies aiguës lymphoblastiques), les tumeurs du SNC (26 %) et les lymphomes (18,5 %) [1] (figure e13.2).

L'incidence des cancers augmente de nouveau à l'adolescence (15–19 ans). Les tumeurs de l'adolescent se rapprochent des cancers de l'enfant, même si l'on observe dans cette tranche d'âge certaines tumeurs de type adulte. Les maladies hématologiques (42 %) prédominent : lymphome de Hodgkin (22 %), leucémie aiguë ou lymphome malin non hodgkinien [2]. On retrouve également des tumeurs des os et des tissus mous correspondant à des sarcomes plus ou moins bien différenciés (15 %). Les carcinomes et les tumeurs gonadiques deviennent beaucoup plus fréquents à l'adolescence.

Différences liées à l'évolution tumorale

Chez l'enfant, le diagnostic de tumeur maligne est rare mais il doit cependant être rapidement évoqué pour éviter tout retard de prise en charge. Les cancers de type pédiatrique sont caractérisés par la rapidité de leur évolution liée à une très forte proportion de cellules en division. Dès le diagnostic, une augmentation importante du volume tumoral peut être observée en quelques jours, comme dans le néphroblastome. Son retentissement sur les organes avoisinant définit parfois une urgence diagnostique et thérapeutique (compression médullaire d'un neuroblastome ou des cavités pyélocalicielles d'un néphroblastome). Contrairement à l'adulte où l'apparition de métastases correspond à l'évolution prolongée de la maladie, certaines tumeurs pédiatriques peuvent être d'emblée métastatiques, sans retard au diagnostic.

Caractéristiques particulières liées au terrain

L'enfant est un organisme en constante transformation où plusieurs dynamiques se mêlent : le développement et la structuration des différents organes (ontogenèse), la maturation des systèmes métaboliques et la croissance staturo-pondérale. Ces phénomènes physiologiques sont impliqués dans la pharmacologie des médicaments, ce qui peut avoir un impact sur le métabolisme des drogues et sur la tolérance de la chimiothérapie. Les phénomènes d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination des substrats sont différents chez l'enfant ; ils apparaissent et maturent au cours de la première année de vie [7, 8].

Modifications des phénomènes d'absorption

La biodisponibilité du principe actif dépend de la drogue, de la voie d'administration, de la forme galénique et des thérapeutiques éventuellement associées. Par voie orale, l'absorption d'un médicament est liée à sa capacité de résorption transmembranaire et à son métabolisme. Chez le nouveau-né, la vitesse de vidange gastrique est allongée, retardant l'absorption des médicaments par l'intestin grêle. Jusqu'à la fin du premier mois de vie, il existe une achlorhydrie relative qui entraîne une modification des phénomènes d'ionisation et une forte perturbation des phénomènes d'absorption. La résorption intestinale est diminuée, et la synthèse des acides biliaires est également réduite. La résorption des drogues est meilleure par voie intraveineuse où elle atteint 100 % de biodisponibilité. La voie rectale est parfois utilisée en pédiatrie permettant une bonne résorption à condition que les médicaments soient sous forme de solution. La voie intramusculaire est à éviter chez l'enfant car le phénomène de résorption est réduit et aléatoire chez le nouveau-né. La voie percutanée permet une résorption plus importante chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'adulte mais qui peut être variable en cas de fièvre.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

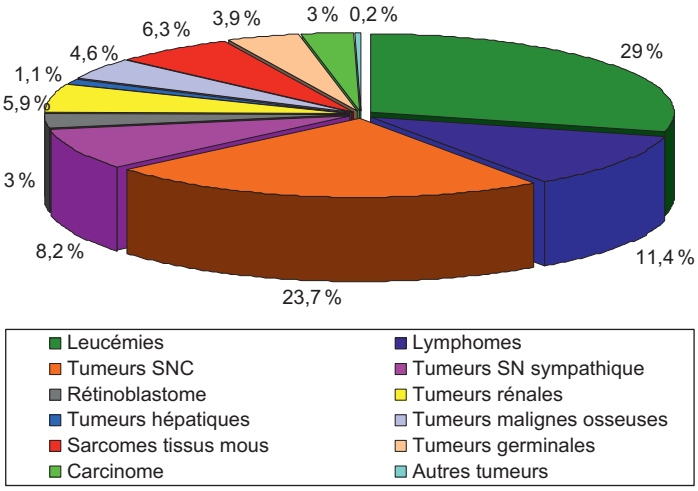


Figure e13.2 Répartition en fréquence des différents types de cancer de l'enfant de moins de 15 ans en France métropolitaine.
Schéma réalisé à partir des données du RNHE et du RNTSE entre 2004 et 2008.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Modifications des volumes de distribution

Dans la circulation systémique, la substance active peut se lier aux protéines plasmatiques (albumine, alpha-1 glycoprotéine, lipoprotéines). L'effet pharmacodynamique, lié à la distribution tissulaire de la forme libre, dépend de la répartition des compartiments dans l'organisme, de la vascularisation des différents organes, de la perméabilité membranaire et de la liaison aux protéines plasmatiques. Le contenu en eau de l'organisme diminue de 75 % chez le nouveau-né à terme, à 60 % à 1 an et jusqu'à 55 % chez un sujet adulte. La proportion des protéines plasmatiques atteint les valeurs de l'adulte à partir de l'âge de 1 an.

Ontogenèse des organes fortement impliqués dans les processus de métabolisme et d'élimination des médicaments

L'ontogenèse est un phénomène prépondérant chez l'enfant dont l'impact sur la pharmacocinétique des médicaments est majeur. Même si cette ontogenèse reste encore mal connue, il existe des modifications importantes des métabolismes hépatique et rénal au cours des premières semaines ou mois de vie. Le métabolisme participe à l'élimination des médicaments en les transformant en métabolites et en facilitant leur excrétion.

Les hépatocytes permettent la biotransformation et la neutralisation du pouvoir toxique de plus de 80 % des médicaments, principalement grâce aux cytochromes P450 et aux enzymes de conjugaison. Leur niveau d'expression et leurs activités conditionnent les concentrations du principe actif. Les fonctions métaboliques hépatiques ont une activité initialement faible à la naissance, puis elles subissent un processus de maturation variable selon les enzymes entre la naissance à l'âge de 5 ans.

La filtration glomérulaire est faible à la naissance (10-15 ml/min/m^2). Elle augmente progressivement par doublement durant les premières semaines de vie pour atteindre des valeurs proportionnellement égales à celles de l'adulte (70-80 ml/min/m^2) dans les cinq premiers mois. De même, la fonction tubulaire sécrétoire est altérée à la naissance et les valeurs retrouvées chez l'adulte sont atteintes chez l'enfant vers l'âge de 1 an. Cette maturation des fonctions rénales entraîne une augmentation du temps de demi-vie des médicaments qu'il faut prendre en compte pour éviter toute toxicité et surdosage médicamenteux.

La fonction rénale est évaluée en déterminant le débit de filtration glomérulaire par deux techniques différentes : l'estimation de la clairance à la créatinine selon la formule de Schwartz et la clairance isotopique à l'EDTA-51Cr [9] :

$$Cl_{créat}\left(ml/\min/1{,}73m^2\right)=\frac{F\times taille\left(cm\right)\times 88{,}4}{Créatininémie\left(\mu mol/l\right)}$$

F = 0,45 pour les enfants < 1 an

F = 0,55 pour garçons de 1 – 16 ans

F = 0,70 pour garçons de 16 – 21 ans

F = 0,55 pour filles de 1 – 21 ans

Agents anticancéreux et spécificités pédiatriques

Principes de la chimiothérapie

La majorité des pathologies malignes de l'enfant présente une forte sensibilité aux traitements cytotoxiques. Cette chimiosensibilité est attribuée au caractère proliférant de ces tumeurs et à leur capacité à entrer en apoptose. Pour beaucoup de tumeurs solides pédiatriques, la chimiothérapie est utilisée dès la preuve histologique du diagnostic chez un patient présentant une maladie mesurable localement et/ou au niveau métastatique. Cette chimiothérapie a deux objectifs : obtenir une régression éventuellement complète de la tumeur primitive ou en faciliter l'exérèse, et traiter les métastases à distance. La chimiothérapie tient une place majeure dans le traitement des cancers pédiatriques et participe pour une grande part aux succès thérapeutiques actuels. Elle pose également la question de sa toxicité à court et long terme, raison pour laquelle il est nécessaire de bien comprendre les particularités liées à la population pédiatrique.

Doses en oncologie pédiatrique

La chimiothérapie cytotoxique affecte le fonctionnement normal du cycle cellulaire et entraîne la mort par apoptose. Elle n'est pas spécifique des

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

cellules malignes. La toxicité sur les cellules saines conduit à limiter la dose lors de chaque administration ou la dose cumulée. L'index thérapeutique des agents cytotoxique est étroit. Définir la posologie optimale chez l'enfant est un enjeu majeur afin d'éviter un sous-dosage responsable d'une inefficacité du traitement, mais également un surdosage exposant à une toxicité mettant en jeu le pronostic vital. Les doses de chimiothérapie sont calculées habituellement en fonction du poids et de la taille de chaque individu. Chez l'enfant, ces données sont marquées par d'importantes variations liées à la croissance et des fluctuations entre les mesures, grevées d'un certain risque d'erreur, en particulier sur la mesure de la taille chez un enfant de moins de 1 an. La mesure du poids est fiable dès la naissance. La surface corporelle permet une normalisation des variables physiologiques interindividuelles. Ce n'est pas une mesure physique réelle mais une estimation obtenue à partir du poids et de la taille en utilisant des formules mathématiques. La clairance de la plupart des chimiothérapies est corrélée au poids, à la taille et à la surface corporelle, justifiant l'utilisation d'un de ces paramètres morphométriques pour calculer la dose. En pédiatrie, la chimiothérapie cytotoxique est prescrite en milligramme par mètre carré (mg/m^2), prenant en compte la surface corporelle du patient [10]. Plusieurs formules de calcul de la surface corporelle sont possibles, avec une préférence pour la formule de Mosteller (tableau 13.1) [11].

Chimiothérapie chez l'enfant de moins de 1 an

La tolérance de la chimiothérapie chez les enfants de moins de 1 an est moins bonne à dose équivalente que chez le patient plus âgé, probablement en rapport avec la maturation de nombreux processus physiologiques. L'attitude retenue est celle d'une réduction des posologies des traitements pour les enfants de moins de 1 an ou de moins de 10/12 kg [12]. Les évolutions du poids et de la surface corporelle en fonction de l'âge ne sont pas parallèles. En administrant une même dose en mg/m^2 quel que soit l'âge, on aboutit à un surdosage chez les jeunes enfants; alors qu'une dose en milligramme par kilogramme (mg/kg) chez les enfants les plus petits permet de réduire les posologies d'environ un tiers. Chez les enfants les plus jeunes, la prescription de la chimiothérapie se réalise en fonction du poids (mg/kg) et non plus en fonction de la surface corporelle du patient (mg/m^2) [13]. La conversion d'une dose en mg/m^2 en une dose en mg/kg se fait par la règle : 1 m^2 = 30 kg. Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour optimiser les doses de chimiothérapie chez les très jeunes enfants.

Tableau 13.1 Formules pour le calcul de la surface corporelle.

- Formule de Mosteller : $SC = \sqrt{(P \times T/3600)}$
- Formule de Dubois et Dubois :
$SC = 0{,}007184 \times 0{,}725\ T \times 0{,}425\ P$
- Formule sans la taille : $SC = (4P + 7)/(P + 90)$

SC : surface corporelle en mètre carré; P : poids corporel en kilogramme; T : taille en centimètre.

Chimiothérapie chez l'enfant obèse

L'obésité est associée à des modifications physiologiques pouvant altérer la pharmacologie des agents anticancéreux et entraîner un risque de surdosage ou de sous-dosage [14]. L'augmentation de la masse grasse modifie la distribution des médicaments en fonction de leur affinité pour le tissu adipeux et leur liaison aux protéines plasmatiques. Chez l'enfant, l'indice de masse corporelle (IMC) change physiologiquement avec l'âge. Les valeurs seuils de l'obésité sont définies par les valeurs d'IMC comprises entre 25 et 30 kg/m^2 chez les sujets plus âgés [15]. Habituellement, la surface corporelle est bornée à 2 m^2 au maximum, mais en pédiatrie il est impossible de définir une valeur de surface corporelle maximale fixe. Pour la plupart des agents cytotoxiques, il n'y a pas d'évaluation de pharmacocinétique disponible pour la population des sujets obèses. En leur absence, il est recommandé d'utiliser le poids corporel idéal plutôt que le poids réel pour calculer la dose de chimiothérapie adaptée. Le poids idéal d'un enfant obèse correspond au poids attendu pour la taille réelle de cet enfant tel qu'il est donné par les abaques [15].

Chimiothérapie intrathécale

Le SNC de l'enfant atteint 80 à 90 % du volume du cerveau de l'adulte vers l'âge de 4 à 6 ans [16].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Les doses de chimiothérapie intrathécale, comme le méthotrexate, nécessitent d'être adaptées pour les enfants les plus jeunes. Elles sont calculées en mg en fonction de l'âge et non en mg/m^2, car il n'y a pas de corrélation entre le volume du SNC et la surface corporelle.

Particularités liées aux voies d'administration en oncologie pédiatrique

Voie intraveineuse

Les erreurs de volume et de dilution des médicaments sont plus nombreuses chez l'enfant en raison des grandes variabilités de poids et de taille. Comme chez l'adulte, le solvant privilégié est le sérum glucosé 5 %, mais le volume injecté doit être adapté au poids de l'enfant pour éviter tout risque d'apport hydrique excessif. En cas de faible volume injecté, il faut considérer le volume des tubulures pour éviter les pertes de drogue.

Voie orale

Les difficultés sont liées aux formes galéniques disponibles qui sont peu adaptées aux enfants, en particulier les plus jeunes. Les chimiothérapies orales posent un problème d'administration chez les patients qui ne savent pas avaler les comprimés et la grande variabilité des doses nécessaires n'est pas facilement accessible (comprimés non sécables, posologie inadaptée). Des solutions sont apportées par les pharmaciens grâce à la réalisation de préparations magistrales des médicaments adaptées aux besoins pédiatriques, parfois sous forme de solution buvable. Des études complémentaires, en particulier de stabilité des drogues, sont nécessaires pour le développement de ces nouvelles formes galéniques.

Pharmacocinétique, pharmacogénétique et chimiothérapie

Connaître les voies métaboliques des médicaments est important pour identifier et/ou prévenir les interactions, puisque des phénomènes d'induction ou d'inhibition peuvent altérer de façon majeure l'effet des médicaments. Les données de pharmacocinétique de la majorité des agents anticancéreux chez l'enfant sont très différentes de celles retrouvées chez l'adulte et mettent en évidence une grande variabilité interindividuelle. L'étude de la pharmacocinétique permet l'adaptation indirecte de certains cytotoxiques en fonction de la filtration glomérulaire (carboplatine selon l'aire sous la courbe). Pour les chimiothérapies à haute dose qui nécessitent un support de cellules souches hématopoïétiques, la posologie des drogues est adaptée en fonction d'une pharmacocinétique chez les enfants de petit poids (busulfan, melphalan) [17–19].

La pharmacogénétique étudie l'influence du profil génétique sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux et de sa toxicité [20]. Par exemple, la présence d'un déficit en thiopurine méthyltransférase (TPMT) qui inactive de façon partielle par méthylation la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) permet d'expliquer une toxicité médullaire inhabituelle [21]. Même si leurs applications restent peu utilisées à l'heure actuelle, il est nécessaire de développer à la fois des études de pharmacocinétiques, en particulier pour les jeunes enfants, et les nouvelles thérapeutiques mais aussi des études de pharmacogénétique dans le but de mieux maîtriser l'utilisation des agents anticancéreux en pédiatrie et leurs conséquences sur le devenir de ces patients en croissance.

Conclusion

Pathologies rares, les cancers pédiatriques diffèrent de ceux rencontrés chez l'adulte et sont pris en charge dans des centres spécialisés selon des protocoles le plus souvent internationaux qui ont permis d'améliorer régulièrement leur pronostic. Ils sont caractérisés par leur forte chimiosensibilité. Le développement et la maturation de nombreux processus physiologiques chez l'enfant ont un impact sur la pharmacologie des agents cytotoxiques qui occupent une place centrale dans le traitement des tumeurs malignes pédiatriques. L'index thérapeutique des drogues étant étroit, la prescription des chimiothérapies nécessite d'être sécurisée. Les doses de chimiothérapie sont calculées en fonction de la surface corporelle ou du poids chez les patients les plus jeunes. Certaines spécificités pédiatriques sont à considérer, en particulier le volume de dilution ou la forme

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

galénique des médicaments qui doivent être adaptés à l'enfant. Cette prise en charge spécifique nécessite une collaboration de qualité entre pharmaciens et oncopédiatres.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent des figures. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e13.1 Taux de survie à cinq ans des enfants atteints de cancers (0–14 ans) à partir de différentes sources correspondant à différentes périodes (d'après [3]).

Figure e13.2 Répartition en fréquence des différents types de cancer de l'enfant de moins de 15 ans en France métropolitaine.
Schéma réalisé à partir des données du RNHE et du RNTSE entre 2004 et 2008.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 13

[1] Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, et al. Incidence of childhood cancer in France : National Children Cancer Registries, 2000–2004. Eur J Cancer Prev 2010 ; 19(3) : 173–81.

[2] Desandes E, Lacour B, Belot A, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000–2008. Pediatr Hematol Oncol 2013 ; 30(4) : 291–306.

[3] Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treat Rev 2010 ; 36(4) : 277–85.

[4] Lacour B, Goujon S, Guissou S, et al. Childhood cancer survival in France, 2000–2008. Eur J Cancer Prev 2014 ; 23(5) : 449–57.

[5] Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007 : results of EUROCARE-5-a population-based study. Lancet Oncol 2014 ; 15(1) : 35–47.

[6] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, et al. International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer 2005 ; 103(7) : 1457–67.

[7] McLeod HL, Relling MV, Crom WR, et al. Disposition of antineoplastic agents in the very young child. Br J Cancer Suppl 1992 ; 18 : S23–9.

[8] Veal GJ, Boddy AV. Chemotherapy in newborns and preterm babies. Semin Fetal Neonatal Med 2012 ; 17(4) : 243–8.

[9] Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976 ; 58(2) : 259–63.

[10] Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. Cancer Res 1958 ; 18(7) : 853–6.

[11] Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med 1987 ; 317(17) : 1098.

[12] Jones B, Breslow NE, Takashima J. Toxic deaths in the Second National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol 1984 ; 2(9) : 1028–33.

[13] Sharkey I, Boddy AV, Wallace H, et al. Body surface area estimation in children using weight alone : application in paediatric oncology. Br J Cancer 2001 ; 85((1) : 23–8. 6.

[14] Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet 2000 ; 39(3) : 215–31.

[15] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey. BMJ 2000 ; 320(7244) : 1240–3. 6.

[16] Bleyer WA, Dedrick RL. Clinical pharmacology of intrathecal methotrexate. I. Pharmacokinetics in nontoxic patients after lumbar injection. Cancer Treat Rep 1977 ; 61(4) : 703–8.

[17] Veal GJ, Nguyen L, Paci A, et al. Busulfan pharmacokinetics following intravenous and oral dosing regimens in children receiving high-dose myeloablative chemotherapy for high-risk neuroblastoma as part of the HR-NBL-1/SIOPEN trial. Eur J Cancer 2012 ; 48(16) : 3063–72.

[18] Vassal G, Tranchand B, Valteau-Couanet D, et al. Pharmacodynamics of tandem high-dose melphalan with peripheral blood stem cell transplantation in children with neuroblastoma and medulloblastoma. Bone Marrow Transplant 2001 ; 27(5) : 471–7.

[19] Nath CE, Shaw PJ, Montgomery K, et al. Population pharmacokinetics of melphalan in paediatric blood or marrow transplant recipients. Br J Clin Pharmacol 2007 ; 64(2) : 151–64.

[20] Boddy AV, Ratain MJ. Pharmacogenetics in cancer etiology and chemotherapy. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 1997 ; 3(7) : 1025–30.

[21] McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, et al. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2000 ; 14(4) : 567–72.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cancer et insuffisance rénale

CHAPITRE 14

M.-P. Kuzzay, J.-F. Tournamille

Importance du rein dans la fonction d'élimination

Le rein est le principal organe d'élimination et de protection vis-à-vis de substances endogènes ou exogènes toxiques pour l'organisme. Son fonctionnement représente un enjeu essentiel lors de l'administration de médicaments chez un patient, en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments cytotoxiques à marge thérapeutique étroite. Ceux-ci sont d'ailleurs parfois éliminés de façon majoritaire par la voie rénale. Compte tenu de leur toxicité, les anticancéreux sont principalement concernés à la fois par des effets délétères sur la fonction rénale et par les conséquences sur leur propre élimination.

Aux causes exogènes s'ajoutent les profils physiopathologiques des patients atteints de cancers, chez qui on observe souvent une atteinte préexistante de la fonction rénale d'origine multiple. Cela est d'autant plus vrai chez les sujets âgés et les insuffisants rénaux [1].

Ce qu'il faut retenir

Les patients atteints de cancer sont particulièrement exposés :
- à un risque élevé d'apparition d'effets indésirables rénaux iatrogènes (physiopathologie et médicaments néphrologiques) ;
- à un risque de surdosage de médicaments à faible index thérapeutique.

Anticancéreux et fonction rénale défaillante

Chez le patient cancéreux insuffisant rénal, l'enjeu de la prise en charge consiste à retrouver le même rapport bénéfice/risque que chez le patient normorénal. Ceci est d'autant plus délicat que ce sont des patients à haut risque d'insuffisance rénale iatrogène, ce qui impose d'éviter ou de limiter l'utilisation de médicaments néphrotoxiques. Parallèlement, ces patients nécessitent souvent une adaptation des posologies des anticancéreux, ce qui invite à utiliser des médicaments pour lesquels on dispose de recommandations pratiques précises.

Médicaments nécessitant une adaptation posologique

De nombreux médicaments anticancéreux nécessitent une adaptation posologique chez le patient insuffisant rénal [2]. Parmi les principales molécules utilisées, les **sels de platine** (**cisplatine**, **carboplatine** et **oxaliplatine**), le **méthotrexate** et les **anti-angiogéniques** (**bévacizumab**, **sunitinib**, **sorafénib**) font partie des anticancéreux à fort potentiel de néphrotoxicité. Le tableau 14.1 résume les mécanismes physiopathologiques impliqués et les mesures de prévention spécifiques associées à l'utilisation de ces molécules.

D'autres molécules ont également un effet délétère sur la fonction rénale :
- **oxazophorines : cyclophosphamide** et **ifosfamide** à forte dose. Une hyperhydratation est alors fortement recommandée ainsi qu'une protection vésicale systématique par mesna afin de prévenir la formation d'acroléine responsable de la survenue de cystite hématurique ;
- **nitrosourées : carmustine et streptozocine**. Leur utilisation au long cours semble favoriser la survenue d'une atteinte rénale tubulo-interstitielle ;

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 14.1 Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la toxicité rénale des principaux anticancéreux néphrotoxiques et mesures de prévention spécifiques associées.

Molécule	Mécanisme/hypothèse physiopathologique de l'atteinte rénale	Mesures préventives spécifiques
Bévacizumab	Inhibition du VEGF favorisant la vasoconstriction et donc l'hypertension artérielle (HTA)	Néant
Carboplatine	IRA (à fortes doses)	Hydratation par sérum physiologique
Cisplatine	Atteinte tubulaire pouvant aller jusqu'à la nécrose, hypokaliémie, hypomagnésémie => IRA dose-dépendante	Hydratation, supplémentation préventive en magnésium et potassium
Méthotrexate	Nécrose tubulaire aiguë, liée à la précipitation tubulaire du MTX et de ses métabolites	Alcalinisation urinaire, hyperhydratation, acide folinique
Oxaliplatine	Potentielle nécrose tubulaire aiguë	Adaptation posologique pour Cl_{Cr} < 15 ml/min

- bien qu'aucune adaptation posologique ne soit préconisée à l'heure actuelle, plusieurs patients traités par **gemcitabine** ont développé une microangiopathie thrombotique, à laquelle peut être associé un syndrome hémolytique et urémique signant une insuffisance rénale aiguë [3].

L'absence de données concernant de nombreux anticancéreux (**azacitidine**, **cétuximab**, **panitumumab**, **irinotécan**, **pémétrexed**, **éribuline**…) contraint aujourd'hui les prescripteurs à des ajustements posologiques « aléatoires » en fonction de la tolérance et de l'évolution de certaines données biologiques (créatinine, urée).

Mesures préventives générales

Le premier élément déterminant dans la prévention de la toxicité rénale des médicaments anticancéreux consiste en une évaluation précise du débit de filtration glomérulaire (DFG) du patient. Certaines mesures associées permettent de limiter la survenue de cette néphrotoxicité : hydratation adaptée (principalement pour les **oxazaphosphorines** et le **méthotrexate**), prise en charge optimale des nausées et vomissements afin d'éviter une déshydratation secondaire, éviter l'association avec d'autres médicaments néphrotoxiques, surveillance régulière de la fonction rénale et contrôle de la tension artérielle.

Médicaments adjuvants potentiellement utilisés en cancérologie et augmentant le risque d'insuffisance rénale

Le tableau 14.2 résume les principales classes thérapeutiques ou molécules qui ont un effet délétère sur le rein et le mécanisme d'atteinte rénale associé, ou qui ont une interaction avec un anticancéreux cytotoxique.

Association de médicaments néphrotoxiques

L'utilisation concomitante de thérapeutiques néphrotoxiques et d'anticancéreux pourvus d'effets indésirables rénaux augmente considérablement le risque d'atteinte rénale. L'existence de lésions rénales préexistantes expose davantage les patients à une insuffisance rénale iatrogène.

Association de médicaments augmentant les concentrations plasmatiques d'anticancéreux néphrotoxiques

L'association de plusieurs médicaments augmente les concentrations plasmatiques d'anticancéreux néphrotoxiques par (tableau 14.3) :

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 14.2 Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la toxicité rénale des principales classes thérapeutiques ou molécules hors cancérologie.

Mécanismes physiopathologiques de l'atteinte rénale et molécules concernées	
Association de médicaments néphrotoxiques	
Médicaments anticancéreux	**Médicaments non anticancéreux**
Sels de platine : cisplatine, carboplatine, oxaliplatine Antimétabolites : méthotrexate, pémétrexed Anti-angiogéniques : bévacizumab, sunitinib, sorafénib Oxazophorines : cyclophosphamide et ifosfamide à forte dose Nitrosourées : carmustine, lomustine, bendamustine, streptozocine Anti-EGFR : cétuximab, panitumumab Inhibiteurs de tyrosine kinase Autres : azacitidine, irinotecan, eribuline	Diurétiques, AINS, IEC, sartans, aliskirène, antibiotiques (aminosides, fluoroquinolones, glycopeptides, polymyxines, spectinomycine), antiviraux (aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, ténofovir, adéfovir, foscarnet), antifongiques (amphotéricine B), antiparasitaires (pentamidine), immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus), produits de contraste iodés, agents osmotiques (mannitol), normothymiques (lithium), biphosphonates
Augmentation des concentrations des anticancéreux néphrotoxiques	
Médicaments anticancéreux	**Inhibition cytochromes P450 (CYP450)**
Bendamustine (substrat CYP1A2) Ifosfamide, cyclophosphamide (substrats CYP3A4) Axitinib, dasatinib, erlotinib, géfitinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafénib, sunitinib, vatalanib (substrats CYP3A4) Trabectédine (substrat CYP3A4)	Inhibiteurs CYP450 (selon isoenzyme)
Médicaments anticancéreux	**Diminution de la sécrétion tubulaire**
Méthotrexate Pémétrexed Topotécan	IPP (oméprazole, esoméprazole), antihistaminiques H2, diurétiques de l'anse, antibiotiques (pénicillines et céphalosporines, sulfamides, triméthoprime, méropénem, doripénem, nitrofurantoïne, acide pipémidique, quinolones), certains antiviraux (oséltamivir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, famciclovir, adéfovir, zidovudine, lamivudine, emtricitabine, didanosine, ténofovir, stavudine), AINS (aspirine, sulfasalazine, mésalazine, olsalazine), certaines benzodiazépines (lorazépam et nitrazépam), mémantine, amantadine, sitagliptine, pramipexole, dapsone, diprophylline, acide mycophénolique, probénécide, acide para-aminosalicylique

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; EGFR : *epidermal growth factor receptor*; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons.

- inhibition de la métabolisation d'anticancéreux cytotoxiques (cytochromes P450) ;
- diminution de la sécrétion tubulaire (pompe H+/K+ATPase) :
  - inhibition,
  - compétition ;
- augmentation de la réabsorption tubulaire en diminuant le pH (méthotrexate) : forme non ionisée liposoluble réabsorbée, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques. Il existe peu de médicaments acidifiants (vitamine C, acide phosphorique et chlorure d'ammonium) qui ne présentent pas à ce jour de contre-indications en cas d'association. Les aliments présentant ces propriétés devront également être pris en considération (en cas de consommation excessive).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 14.3 Classification des maladies rénales chroniques (d'après [8]).

Stades MRC	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m²)
1	Pas d'insuffisance rénale [a]	≥90
2	Insuffisance rénale légère	60–89
3	Insuffisance rénale modérée	30–59
4	Insuffisance rénale sévère	15–29
5	Insuffisance rénale terminale	<15

MRC : maladie rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire.
[a] Atteinte rénale se manifestant par des anomalies histologiques ou/et biologiques ou/et morphologiques.

Comment évaluer la fonction rénale ?

Débit de filtration glomérulaire

Le DFG correspond au débit de sang filtré par le glomérule rénal par unité de temps. Il constitue à ce jour la meilleure évaluation de la fonction rénale [4, 5]. Un DFG normal varie entre 120 et 130 ml/min/1,73 m² en fonction de l'âge, du genre et de la taille, et décroît avec l'âge [5]. Une diminution de la valeur du DFG est un haut facteur prédictif d'insuffisance rénale, et conduit à une augmentation de la toxicité médicamenteuse par diminution de l'excrétion urinaire du médicament en question ou de ses métabolites actifs. Ceci est d'autant plus vrai que ces derniers sont éliminés majoritairement par voie urinaire.

La qualité de l'élimination rénale des médicaments est donc directement liée au DFG.

En 2005, les sociétés savantes américaines Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) et internationales Kidney Disease : Improving Global Outcomes (K/DIGO) ont préconisé une classification des maladies rénales chroniques fondée sur la valeur du DFG schématisée dans le tableau 14.3 [6, 7].

Différentes méthodes

Devant la complexité des méthodes basées sur l'utilisation de traceurs exogènes (clairance à l'inuline, au ^{51}Cr-EDTA ou à l'iothalamate), des alternatives utilisant le dosage de traceurs endogènes ont été développées. La créatinine représente aujourd'hui le biomarqueur le plus utilisé pour l'estimation du DFG, et par conséquent de la fonction rénale [8]. En pratique, l'estimation du DFG est réalisée à partir du dosage de la créatinine sérique. La figure e14.1 représente la relation entre le DFG et la créatinine sérique [9].

Formules les plus utilisées pour l'estimation de la clairance de la créatinine

De nombreuses formules prédictives visant à estimer le DFG ont été élaborées par les néphrologues. Nous ne citerons ici que les principales.

Formule de Cockcroft et Gault

Dans la formule de Cockcroft et Gault (CG), l'équation prend en compte l'âge, le poids, le sexe et la créatinine sérique [10]. Mais sa principale limite est justement l'importance donnée au poids et à l'âge.

> Chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) extrême (patients très maigres ou obèses), et chez les personnes âgées, on observe un écart parfois important entre les valeurs estimées (CG) et le DFG.

Formules *modification of the diet in renal disease*

La formule initialement proposée en 1999 est nommée *modification of the diet in renal disease-7* (MDRD-7) et comprend six variables [11]. Elle permettait d'obtenir la représentation graphique obtenue dans la figure e14.2 [12]. En 2000, Levey *et al.* ont publié une nouvelle formule simplifiée dite « abrégée » (MDRD « 186 ») qui ne comprend plus alors que quatre variables : la créatinine sérique, l'âge, le sexe et l'origine ethnique [13]. Plus récemment, une dernière modification a été réalisée

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

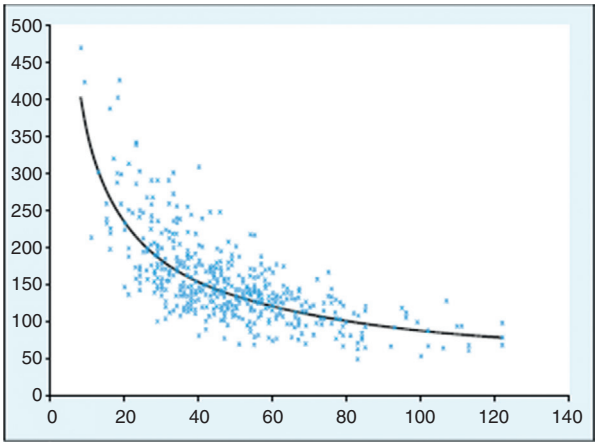


Figure e14.1 Relation entre le débit de filtration glomérulaire (en ml/min) et la créatinine sérique (en µmol/l) (d'après [6]).

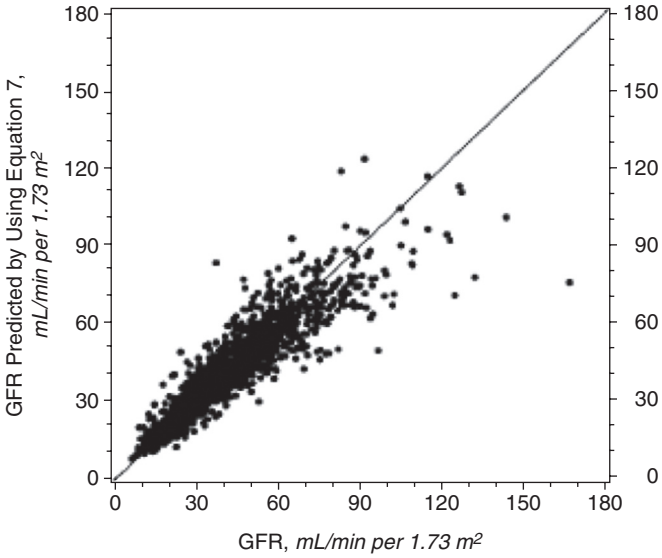


Figure e14.2 Relation entre le débit de filtration glomérulaire estimé par l'équation MDRD à six variables et le débit de filtration glomérulaire mesuré (d'après [12]).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

permettant d'utiliser cette formule avec une créatininémie standardisée sur la méthode de dosage de créatinine dite de référence. Le MDRD à quatre variables a donc été réexprimé (MDRD « 175 »), en intégrant une valeur de créatinine standardisée [14].

La formule MDRD donne une estimation automatique du DFG en l'indexant à la surface corporelle (unité en ml/min/1,73 m²), et permet ainsi de s'affranchir du poids.

MDRD = standard pour la détermination du statut rénal.

Équation *chronic kidney disease epidemiology collaboration*

Le principal atout de cette nouvelle équation *chronic kidney disease epidemiology collaboration* (CKD-EPI) serait d'améliorer les performances prédictives de la formule MDRD pour des DFG (estimés par MDRD) supérieurs à 60 ml/min/1,73 m² [15]. Cependant, cette évolution reste très limitée face à sa sophistication mathématique.

La performance des différentes formules d'estimation du DFG dépend fortement des populations dans lesquelles elles sont évaluées. L'âge, le sexe et l'IMC sont des facteurs déterminants dans les résultats obtenus, ainsi que l'ont notamment démontré Froissart *et al.* [16].

Cas particulier des doses prescrites en AUC (ml/min/m²)

Dans le domaine de la cancérologie, l'utilisation de la clairance selon CG est essentiellement imposée pour l'application des formules de détermination des doses de carboplatine (Calvert, Chatelut, etc.), alors que le statut d'insuffisance rénale contre-indiquant l'utilisation du cisplatine se fait *via* la formule MDRD. Les conséquences s'avèrent potentiellement lourdes sur la prise en charge des patients cancéreux, lorsque les protocoles choisis comportent des molécules pour lesquelles l'élimination rénale possède un réel impact sur la prescription (sels de platine notamment). La figure e14.3 illustre les écarts de dose de carboplatine obtenus pour une grande cohorte de patients répartis en sous-groupes d'IMC et d'âge, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale [17].

Plusieurs équipes scientifiques recommandent l'utilisation de la formule MDRD pour l'estimation du DFG des patients cancéreux, et notamment pour ceux traités par carboplatine. De façon globale, l'estimation du DFG des patients cancéreux s'avère plus précise en utilisant la formule MDRD, et davantage pour les patients insuffisants rénaux[18–20]. Or, on sait que la prévalence de l'insuffisance rénale en cancérologie est très importante, ainsi que l'ont démontré les études IRMA-1 et IRMA-2 [1, 21].

En dehors des patients cachectiques pour lesquels elle surestime le DFG, la formule MDRD doit être préférentiellement utilisée chez les patients cancéreux.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent des figures et des cas cliniques. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e14.1 Relation entre le débit de filtration glomérulaire (en ml/min) et la créatinine sérique (en µmol/l) (d'après [6]).

Figure e14.2 Relation entre le débit de filtration glomérulaire estimé par l'équation MDRD à six variables et le débit de filtration glomérulaire mesuré (d'après [12]).

Figure e14.3 Représentation des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC combinés à l'âge, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale (d'après [17]).

Annexe e14.1 Cas cliniques.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

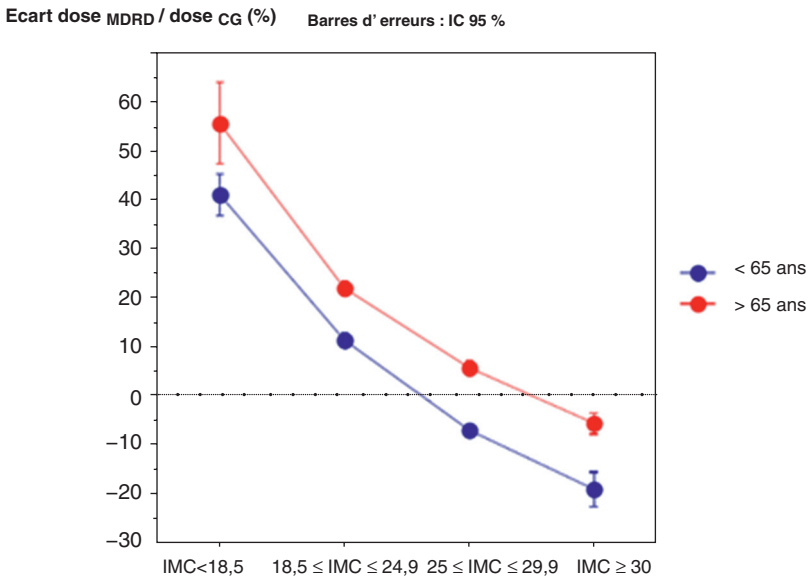


Figure e14.3 Représentation des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC combinés à l'âge, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale (d'après [17]).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e14.1 Cas cliniques

Cas clinique 1

Un homme de 62 ans est traité pour un carcinome pleural non à petites cellules par un protocole vinorelbine et cisplatine.

Questions

1/ Calculer l'estimation de son débit de filtration glomérulaire (DFG) par la formule de Cockcroft et Gault (CG) sachant qu'il pèse 98 kg et que sa créatiniémie est à 155 µmol/l. Dans quel stade d'insuffisance rénale se trouve-t-il ?
2/ Le patient reçoit alors une dose de 160 mg de cisplatine pour sa première cure. Avec la formule *modification of diet in renal disease* (MDRD), l'estimation de son DFG fournit une valeur de 40 ml/min/1,73 m^2 (IR modérée). Discuter du choix du protocole.

Réponses

1/ CG = 61 ml/min (insuffisance rénale [IR] légère).
2/ Le cisplatine étant contre-indiqué pour cette valeur de DFG (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2), il aurait dû être proposé au patient un protocole à base de carboplatine.
Un mois plus tard, son DFG évalué par CG est à 43 ml/min, et le protocole est modifié.

Cas clinique 2

Un homme de 68 ans est traité pour un cancer de la prostate par un protocole carboplatine et étoposide.

Questions

1/ Citer les trois principales formules de calcul de dose du carboplatine.
2/ Quelle est la particularité du calcul de dose du carboplatine par rapport au autres anticancéreux ?
3/ Indiquer les paramètres physiologiques susceptibles de générer une telle différence d'estimation du DFG, et donc de dose de carboplatine *in fine*.

Réponses

1/ Formules de Calvert, Egorin et Chatelut.
2/ Le carboplatine est le seul médicament anticancéreux dont la dose de chaque patient est individualisée à partir d'une valeur cible d'exposition optimale déterminée par le prescripteur (AUC cible) et la clairance d'élimination prédite pour le patient.
Il s'agit de sa première cure et l'estimation de son débit de filtration glomérulaire (DFG) par la formule de CG fournit une estimation à 127 ml/min, soit une dose de 450 mg de carboplatine calculée selon la formule de Calvert (*area under curve* [AUC] cible de 3 mg/ml/min). Si son DFG avait été estimé avec la formule MDRD, la valeur obtenue aurait été de 75 ml/min/1,73 m^2, et la dose de carboplatine de 300 mg (soit un tiers de dose en moins).
3/ Taille et poids du patient. Les caractéristiques morphologiques du patient sont les suivantes : 171 cm pour 132 kg (soit un IMC de 45,2 kg/m^2).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 14

[1] Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management : the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. Cancer 2007 ; 110(6) : 1376–84.

[2] Dumas M. Adaptation des doses d'anticancéreux injectables en cas d'insuffisance rénale. In : Anticancéreux utilisation pratique. Centre national hospitalier d'information sur le médicament. 7e éd. Dossier du CNHIM, 12. 2013. p. 1–598 34(5–6).

[3] Glezerman I, Kris MG, Miller V, et al. Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome : report of 29 cases from a single institution. Clin Nephrol 2009 ; 71(2) : 130–9.

[4] National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002 ; 39(Suppl 1) : 1–266.

[5] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003 ; 139(2) : 137–47.

[6] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005 ; 67(6) : 2089–100.

[7] Livio F, Biollaz J, Burnier M. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. Rev Med Suisse 2008 ; 4(181) : 2596–600.

[8] Dalton RN. Serum creatinine and glomerular filtration rate : perception and reality. Clin Chem 2010 ; 56(5) : 687–9.

[9] Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, et al. La créatinine : d'hier à aujourd'hui. Ann Biol Clin 2010 ; 68(5) : 531–43.

[10] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976 ; 16(1) : 31–41.

[11] Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994 ; 330(13) : 877–84.

[12] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999 ; 130(6) : 461–770.

[13] Levey AS, Greene TO, Kusel JW, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol 2000 ; 155A : 11 [Abstract A0828].

[14] Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006 ; 145(4) : 247–54.

[15] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m^2. Am J Kidney 2010 ; 56(3) : 486–95.

[16] Froissart M, Rossert J, Jacquot C, et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16(3) : 763–73.

[17] Kuzzay MP, Tournamille JF, Pointreau Y, et al. Étude de l'impact de l'utilisation de la formule MDRD pour l'estimation de la fonction rénale des patients traités par sels de platine. Thèse de DES de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités ; Sept 2012.

[18] Barraclough LH, Field C, Wieringa G, et al. Estimation of renal function - what is appropriate in cancer patients ? Clin Oncol 2008 ; 20(10) : 721–6.

[19] Holweger K, Lipp HP, Beijnen JH, et al. Evaluation of a non cystatin-C-based novel algorithm to calculate individual glomerular filtration rate in cancer patients receiving carboplatin. Cancer Chemother Pharmacol 2011 ; 68(3) : 693–701.

[20] Barry A, O'Cearbhaill R, Griffin D, et al. Evaluation of carboplatin dosage based on 4-variable modification of diet in renal disease equation. Ir J Med Sci 2009 ; 178(3) : 301–7.

[21] Launay-Vacher V, Janus N, Spano JP, et al. Impact of renal insufficiency on cancer survival : results of the IRMA-2 study. In : 2009 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Orlando (FL) ; 2009.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Conséquences de l'altération de la fonction hépatique

CHAPITRE 15

C. de Courtivron, D. Morel, A. Chaigneau

Après le diagnostic histologique de la tumeur, il est important de prendre en compte l'état des fonctions organiques des patients afin de déterminer le traitement le plus approprié en termes d'efficacité et de sécurité. L'état de la fonction hépatique chez des patients traités par des chimiothérapies anticancéreuses relève d'une certaine importance car nombre de traitements antitumoraux subissent un métabolisme hépatique. L'insuffisance hépatique peut affecter la pharmacocinétique des médicaments à différents niveaux et de façon plus ou moins prédictible.

L'insuffisance hépatique, c'est-à-dire une altération de fonction du foie, peut être provoquée par les différents symptômes : cholestase, stéatose, cytolyse ou inflammation hépatique. L'insuffisance hépatique affecte essentiellement deux paramètres : le flux sanguin hépatique et l'activité enzymatique des hépatocytes, et peut avoir des conséquences au niveau de la résorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des médicaments.

Toutefois, l'insuffisance hépatique ne se limite pas aux seules perturbations des fonctions hépatocytaires mais peut relever de situations plus complexes telles que la constitution d'une ascite consécutive à l'hypertension portale ou à une carcinose péritonéale ; dans ces deux situations l'épanchement liquidien aura des conséquences sur la protidémie et sur le volume de distribution des médicaments.

Conséquences sur l'absorption des xénobiotiques

Une substance captée par le foie peut être soit excrétée inchangée dans la bile, soit être soumise au métabolisme. Ainsi, la clairance hépatique résulte de deux clairances particulières, la clairance hépatique métabolique et la clairance de sécrétion biliaire [1].

Soit : $Cl_H = Q_H . E_H$ avec Cl_H : clairance hépatique ; Q_H : débit sanguin hépatique et E_H: coefficient d'extraction hépatique.

En cas d'insuffisance hépatique, les médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique présentent une biodisponibilité accrue, conséquence de la diminution de l'effet de premier passage hépatique, due à la baisse du flux sanguin hépatique. Par exemple, la biodisponibilité du propranolol (Avlocardyl®) chez l'insuffisant hépatique est majorée de 42 %.

Pour les traitements liposolubles administrés par voie orale, l'absorption intestinale est médiée par les sels biliaires selon trois mécanismes : diminution de la résistance de la barrière gastro-intestinale, modification du péristaltisme intestinal, solubilisation des substances par formation de micelles. Dans les situations de cholestase, un défaut de synthèse des sels biliaires peut donc être à l'origine d'une diminution de la résorption des médicaments liposolubles.

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Conséquences sur la distribution des xénobiotiques dans l'organisme

Au cours de la phase de distribution, les xénobiotiques sont présents dans le compartiment vasculaire et principalement représentés sous deux formes, l'une correspondant à la molécule libre, l'autre au xénobiotique lié aux protéines plasmatiques. Seule la forme libre du médicament est active pharmacologiquement. La forme liée est inactive pharmacologiquement et ne peut diffuser pour atteindre son lieu d'action. Cette inactivité n'est que temporaire car la forme liée et la forme libre sont en équilibre réversible. Au fur et à mesure de la disparition de la forme libre (par diffusion vers les tissus ou élimination), il y a passage de la forme liée vers la forme libre. Le pourcentage de cette liaison aux protéines plasmatiques est variable selon les molécules; en cancérologie, l'étoposide est l'un des exemples de molécules fortement liées avec un taux de liaison de 92 %. En cas d'insuffisance hépatique, la fonction de synthèse protéique étant altérée, la liaison aux protéines plasmatiques des médicaments est diminuée par manque de sites de liaison. Il en résulte une augmentation de la fraction libre. Ainsi, la fraction libre de la morphine augmente de 15 % en cas d'atteinte hépatique et celle du diazépam augmente de 210 % en cas de cirrhose [2].

Ces variations de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques sont dues : à l'hypoalbuminémie consécutive à la diminution de la fonction de synthèse du foie; à la formation d'albumine présentant des anomalies structurales (changement conformationnel, réduction du nombre de sites de fixation et de leur affinité), et à la compétition sur les sites de fixation entre substances endogènes (bilirubine) et substances médicamenteuses (propranolol, phénylbutazone, phénytoïne, etc.).

Une diminution de la fixation aux protéines plasmatiques des substances à clairance hépatique élevée n'entraîne pas de modification de ce paramètre mais est, par contre, à l'origine d'une augmentation de la distribution extravasculaire du xénobiotique qui, dans le cas des traitements anticancéreux, peut être source d'iatrogénie.

Conséquences sur le métabolisme des xénobiotiques

Le débit sanguin hépatique, la masse hépatocellulaire, la fonction hépatocytaire et les capacités métaboliques du foie sont perturbés en cas d'insuffisance hépatique (tableau 15.1).

La réduction de l'activité enzymatique se traduit essentiellement au niveau des réactions de phase I, les réactions de phase II étant, dans l'ensemble, peu touchées. Les fonctions de détoxification du foie sont donc diminuées. Les conséquences de ce type d'atteintes sont variables selon que le xénobiotique est directement pharmacologiquement actif ou présenté sous forme de prodrogue.

De plus, l'insuffisance de la sécrétion biliaire dans le tube digestif entraîne une rétention intrahépatique de la bile dont certains composants passent alors dans le sang, produisant un ictère.

Tableau 15.1 Modification du débit sanguin, de la masse hépatocellulaire et de la fonction hépatocytaire en cas d'atteinte hépatique.

Atteinte	Débit sanguin hépatique	Masse hépatocellulaire	Fonction hépatocytaire
Cirrhose :	↓	↔ ou ↑	↔
Modérée	↓↓	↓	↓
Sévère			
Hépatite aiguë :	↔ ou ↑	↔	↓
Virale	↔ ou ↓	↑ ↔ ou ↓	↓
Alcoolique			

↓ : diminué; ↔ : stable; ↑ : augmenté.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Le métabolisme des médicaments est diminué en cas d'insuffisance hépatocellulaire, à cause :

- de la réduction de l'activité enzymatique dépendante du cytochrome P450, par un mécanisme d'auto-inactivation d'une part ;
- et de l'augmentation de la synthèse du collagène participant à la fibrose hépatique d'autre part.

Conséquences sur l'élimination des xénobiotiques

L'excrétion rénale des médicaments est quantitativement peu modifiée chez les insuffisants hépatiques, mais l'excrétion biliaire subit d'importantes variations. La diminution de l'excrétion biliaire provient essentiellement de la réduction de la capture des molécules par les hépatocytes, de la réduction du transfert des médicaments et de leurs métabolites dans la bile, et secondairement, d'une altération du métabolisme par les hépatocytes. La cholestase est, en outre, à l'origine d'une baisse de l'excrétion biliaire de certains médicaments (comme l'ampicilline, la rifampicine, la spironolactone et certaines céphalosporines et pénicillines).

La clairance hépatique est dépendante de trois facteurs principaux : le débit sanguin hépatique, la fraction libre, et la clairance intrinsèque. Or, ces facteurs sont perturbés, parfois de manière contradictoire. Les répercussions du débit sanguin sur la clairance hépatique et le coefficient d'extraction sont mentionnées dans le tableau 15.2. Les médicaments peuvent être classés en deux groupes :

Tableau 15.2 Modifications de la clairance hépatique et du coefficient d'extraction en fonction du débit sanguin.

Débit sanguin	Coefficient d'extraction		Clairance hépatique
↑ ↓	Élevé	↔ ↔	↑ ↓
↑ ↓	Faible	↑ ↓	↔ ↔

↓ : diminué ; ↔ : stable ; ↑ : augmenté.

- pour les médicaments à clairance intrinsèque élevée (coefficient d'extraction hépatique supérieur à 0,7), comme par exemple la morphine, la clairance hépatique est peu sensible aux variations de clairance intrinsèque, mais reste dépendante du débit sanguin hépatique qui constitue le facteur limitant ;
- pour les médicaments à clairance intrinsèque faible (coefficient d'extraction hépatique inférieur à 0,3), comme par exemple de diazépam ou la warfarine, la clairance hépatique est limitée par la valeur de la clairance intrinsèque mais n'est pas influencée par le débit. Ces substances à « clairance intrinsèque dépendante » sont réparties en deux sous-groupes :
  - la clairance hépatique des substances à pourcentage de liaison protéique faible (inférieur à 30 %) qui est peu sensible aux variations du taux de fixation,
  - la clairance hépatique des substances à pourcentage de liaison protéique élevé (supérieur à 70 %) qui est très sensible aux variations du taux de fixation.

La diminution de la clairance hépatique, souvent observée, ne signe pas obligatoirement une diminution de la clairance totale du médicament et une augmentation de la demi-vie. En effet, certains médicaments présentent une clairance totale normale chez l'insuffisant hépatique par suite d'une « apparente compensation » de l'élimination hépatique par l'élimination rénale. Cette augmentation de la clairance rénale est souvent due à l'augmentation de la fraction libre et non à une réelle compensation des voies d'élimination. Par exemple, chez l'insuffisant hépatique, la clairance et la demi-vie plasmatique de l'étoposide sont inchangées par rapport à la population de référence [3].

D'après le tableau 15.3, la clairance totale des médicaments est souvent diminuée et leur demi-vie est souvent augmentée en cas de pathologie hépatique. Ainsi, le délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est allongé, et les concentrations à l'équilibre sont souvent augmentées. Par exemple, la clairance de l'irinotécan est diminuée d'environ 40 % chez les patients ayant une bilirubinémie totale comprise entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale. Chez ces patients, la posologie de 200 mg/m^2 d'irinotécan entraîne une exposition plasmatique comparable à celle observée chez les patients ayant

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 15.3 Variations des paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution, clairance, demi-vie) dans les atteintes hépatiques pour divers médicaments.

Médicaments	Pathologies hépatiques	Clairance	Volume de distribution	Demi-vie
Chloramphénicol	Cirrhose	↔ ou ↑	↑	↑
Lidocaïne	Cirrhose	↓	↑	↑
	Hépatite virale aiguë	↓	↑	↑
Propranolol	Cirrhose	↓	↑	↑
Diazépam	Hépatite virale aiguë	↓		↑
Paracétamol	Atteinte hépatique chronique			↑
Héparine	Cirrhose	↓	↑	↑
Warfarine	Hépatite virale aiguë	↔	↔	↔
Prednisone	Cirrhose	↔		↔

↓ : diminué ; ↔ : stable ; ↑ : augmenté.

des paramètres hépatiques normaux et recevant la posologie de 350 mg/m^2 [4].

En conclusion, les modifications de la pharmacocinétique dans les pathologies hépatiques dépendent d'une part de l'atteinte hépatique (type et degré de gravité), et d'autre part du médicament. Les travaux de pharmacocinétique chez l'insuffisant hépatique devraient donc, dans l'idéal, préciser la pathologie hépatique et être réalisés pour chaque médicament. L'adaptation de la posologie des médicaments à marge thérapeutique étroite dans l'insuffisance hépatique est souvent justifiée, mais les modalités de cette adaptation posologique sont encore assez mal définies et les doses administrées chez l'insuffisant hépatique répondent encore souvent à des règles empiriques.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent un cas clinique. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Annexe e15.1 Cas clinique.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e15.1 Cas clinique

Cas clinique 1

M. R., homme caucasien de 68 ans, 184 cm pour 92 kg, consulte pour la prise en charge d'un adénocarcinome du côlon gauche avec évolutivité hépatique synchrone. La tumeur est classée T3N1M1a, soit un stade IVA.
Après exérèse des lésions, il est décidé de débuter un protocole FOLFIRI :
- irinotécan 180 mg/m² en 90 minutes ;
- acide folinique 400 mg/m² en 2 heures, pendant l'irinotécan ;
- 5-fluorouracile (5-FU) 400 mg/m² en bolus juste après l'acide folinique, puis en continu à 2 400 mg/m² sur 46 heures.

Reprise à j15.
Le bilan hématologique, rénal et hépatique est normal.

Questions

1/ Quels sont les mécanismes d'action de l'irinotécan et du 5-FU ?
2/ Quel est le métabolisme de l'irinotécan ?
3/ Qu'est-ce que le syndrome de Gilbert ? Quelles en sont les conséquences pharmacologiques chez M. R. ? Quelles mesures sont à prendre ?
4/ Quelle(s) hypothèse(s) envisagez-vous ? Quelle est l'origine du prurit ?
5/ Discuter les conséquences sur la prise en charge du patient.

Réponses

1/ L'irinotécan est un agent antinéoplasique, dérivé semi-synthétique de la camptothécine. Il s'agit d'une prodrogue dont le métabolite actif est le SN38, inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I.
Le 5-FU est un antinéoplasique cytostatique de la classe des antimétabolites.
2/ L'irinotécan suit deux voies métaboliques. L'une des deux voies consiste à son catabolisme au niveau hépatique par le cytochrome P450 3A4, en APC et NPC (tous deux rendus inactifs par ouverture du noyau pipéridine).
La seconde voie, anabolique, donne naissance au composé actif, le SN38, par l'intermédiaire de la carboxylestérase 2 (CES2). Le SN38 est ensuite à son tour glucuronidé au niveau hépatique en SN38G par l'uridine diphosphate glucuronyltransférase (UGT), le rendant inactif, qui sera ensuite éliminé par sécrétion biliaire. Cette glucuronidation se fait majoritairement par l'UGT1A1, et minoritairement par l'UGT1A9 et 1A7 (Figure e15.1).
Suite à la première cure, le patient développe une neutropénie de grade 4, associée à une diarrhée de grade 3. Une étude du profil génétique du patient permet la découverte d'un syndrome de Gilbert.
3/ Dans la population générale, il existe un très grand polymorphisme du gène codant l'UGT1A1. Ceci implique une extrême variabilité interindividuelle du mécanisme de détoxification du SN38.
Le syndrome de Gilbert est un syndrome d'origine génétique défini par un déficit partiel de l'activité UGT1A1, dont la prévalence dans la population générale est de 10 %. Au sein de la TATA box du gène codant l'UGT1A1, l'allèle sauvage, noté UGT1A1*1, comporte six répétitions TAA, tandis que l'allèle muté, UGT1A1*28, en contient sept. Les sujets homozygotes 7/7 sont atteints de ce syndrome, entraînant un défaut de glucuronidation au niveau hépatique (notamment de la bilirubine libre en bilirubine glucuroconjuguée). L'activité de l'UGT1A1 est alors réduite d'environ 30 %. À l'état physiologique, ceci a pour simple traduction biologique une élévation modérée et fluctuante de la bilirubine non conjuguée.
Dans le cadre d'une administration d'irinotécan, ce syndrome a pour conséquence un défaut de glucuronidation du SN38 actif en métabolite inactif, donc un risque accru de cytotoxicité, principalement au niveau hématologique (provoquant des neutropénies de grades 3–4) et au niveau digestif.
Chez ce patient, les mesures à prendre sont :
baisse de la posologie d'irinotécan à 150 mg/m² ;
repousser la prochaine cure jusqu'à PNN > 1,5 g/l ;
surveillance hématologique accrue ;
surveillance hépatique accrue (hyperbilirubinémie libre).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

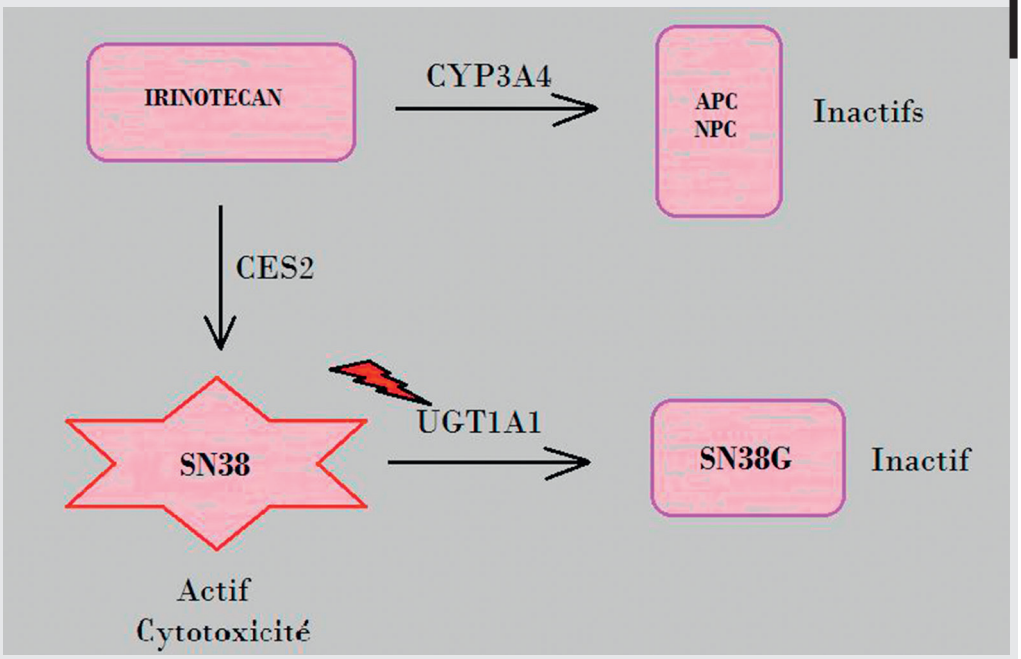


Figure e15.1

À la veille de la cure 4, le bilan hématologique est normal. Le patient présente néanmoins un prurit, une coloration jaune de la sclère oculaire, et son bilan hépatique est le suivant :
ASAT : 32 UI/l
ALAT : 34 UI/l
bilirubine totale : 48 µmol/l
bilirubine conjuguée : 40 µmol/l
PAL : 180 UI/l
γGT : 430 UI/l

4/ L'ictère clinique est confirmé biologiquement par une élévation de la bilirubine conjuguée (physiologiquement absente du plasma) sans augmentation de la bilirubine libre. Ici, c'est la conséquence directe de la cholestase (augmentation des PAL et γGT), et non du syndrome de Gilbert défini par un ictère à bilirubine non conjuguée.
Le prurit est la conséquence de la diminution de la sécrétion des acides biliaires, secondaire à l'obstruction des canaux d'élimination (augmentation de la concentration sanguine des acides biliaires).
L'étiologie la plus probable est donc une diminution de l'élimination biliaire due à l'obstruction des canaux biliaires.
L'échographie des voies biliaires permet d'affirmer le diagnostic de compression de la voie biliaire principale par envahissement tumoral.

5/ L'envahissement tumoral induit une compression de la voie biliaire, ce qui empêche l'élimination physiologique des dérivés glucuronoconjugués dans l'intestin. Ce syndrome induit une diminution de la sécrétion canaliculaire par l'hépatocyte, qui concerne à la fois l'irinotécan et le 5-FU, et ainsi expose à une toxicité dose-dépendante.
Il convient donc de diminuer les posologies d'environ 30 %.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 15

[1] Trouvin JH. Les clairances. In : Saux MC, Houin G, editors. Pharmacocinétique, Ellipses. 1990. p. 39–55.

[2] Bechtel P. Métabolisme. In : Saux MC, Houin G, editors. Pharmacocinétique, Ellipses. 1990. p. 31–8.

[3] Résumé des caractéristiques du produit Étoposide Teva® (révision 29/01/2007).

[4] Raymond E, Boige V, Faivre S, Sanderink GJ, Rixe O, Vernillet L, Jacques C, Gatineau M, Ducreux M, Armand JP. Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. J Clin Oncol 2002;20(21) : 4303–12.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cancer du sein

CHAPITRE 16

J.-F. Latour

Généralités

Épidémiologie du cancer du sein

Selon l'Inserm, il existe différents types de cancers du sein, les adénocarcinomes étant les plus courants (95 %). Les cancers du sein se développent à partir des canaux (cancers canalaires) et des lobules (cancers lobulaires) de la glande mammaire. Ils sont dits « in situ » lorsque les cellules cancéreuses sont confinées aux canaux et lobules, et « infiltrants » lorsque les cellules cancéreuses sont présentes dans les tissus qui les entourent. Dans ce dernier cas, les cellules malignes se propagent éventuellement dans les ganglions axillaires et dans l'organisme avec développement de métastases. Le cancer du sein peut survenir aussi chez l'homme, mais il est rare (environ 200 fois moins fréquent que chez la femme).

Incidence et mortalité du cancer du sein [1]

Le cancer du sein est un problème majeur de santé dans le monde avec environ 1 200 000 nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués et 400 000 décès en 2002. La prévalence est de plus de 4,4 millions de femmes. Les taux les plus élevés sont observés dans les pays industrialisés (Amérique du Nord, Australie, Europe de l'Ouest) et sont cinq fois plus élevés que dans les pays en voie de développement (Asie, Afrique). C'est le cancer le plus fréquent dans les pays développés, mais les taux augmentent dans les pays à faible incidence et notamment ceux adoptant un mode de vie « occidental ». Le taux de cancers du sein survenus par an dans le monde a presque doublé entre 1980 et 2005, passant de 56,8 à 101,5 pour 100 000 femmes, notamment dans les pays développés (Europe de l'Ouest, Amérique du Nord).

En France, le nombre de nouveaux cas de cancers du sein est estimé à 48 763 en 2012, au deuxième rang de l'ensemble des cancers derrière le cancer de la prostate et au premier rang des cancers féminins avec 34 % des cancers (le cancer du côlon se situant à 13 % et le cancer du poumon à 5 %).

En 2012, 11 886 décès annuels par cancer du sein ont été enregistrés, soit la première cause de décès par cancer chez la femme (18,9 %), l'estimation pour 2010 étant à un niveau équivalent. C'est une cause majeure de mortalité prématurée (avant 65 ans), et la première cause de décès chez la femme entre 45 et 64 ans (15 % de l'ensemble des décès et 26 % des décès par cancer en 2004) (Inserm). L'âge moyen au diagnostic en 2012 était de 63 ans, avec un taux d'incidence de 88,0 pour 100 000 femmes. Cette incidence tend cependant à diminuer depuis 2005, coïncidant avec la réduction massive de la prescription des traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause ainsi que la stabilisation de plusieurs facteurs de risque au cours des dernières années (âge tardif de la première grossesse par exemple) [4].

Le taux de mortalité en 2012 était de 15,7 pour 100 000 femmes (âge moyen au décès de 72 ans). Celui-ci diminue depuis 2000 grâce à l'amélioration des thérapeutiques, au diagnostic plus précoce lié à une meilleure surveillance clinique, et à l'effet bénéfique du dépistage par mammographie mais aussi au surdiagnostic produit par ce même dépistage [1, 2]. Les femmes atteintes de ce cancer ont aujourd'hui une grande probabilité de guérir. Dans un contexte de très forte augmentation du nombre de cas (de 21 211 cas en 1980 à 49 814 cas en 2005, soit un taux annuel moyen de + 2,42 %), les survies nettes des patientes diagnostiquées entre 1989 et 2004 sont de : 97 % à un an, 76 % à dix ans et 86 % à cinq ans (la survie à cinq ans était de 23,3 % pour le stade métastasique en 2010) [1, 3, 4]. La France

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

se situe parmi les pays européens ayant un taux d'incidence élevé mais un taux de mortalité relativement bas (taux standardisés de 101,5/100 000 et 17,7/100 000 en 2005).

Facteurs de risque de cancer du sein

L'étiologie n'est pas encore totalement connue, cependant plusieurs facteurs de risque sont établis : l'âge, les antécédents familiaux en rapport avec les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, les facteurs hormonaux, les antécédents d'hyperplasie atypique mammaire, l'exposition à des radiations ionisantes chez l'enfant ou l'adolescent, l'obésité et les facteurs alimentaires. Le rôle des contraceptifs oraux et des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause est débattu.

Âge

L'âge est un facteur de risque commun à tous les cancers.

Le cancer du sein est rare avant 30 ans (moins de 200 cas annuels en 2005), l'incidence augmentant de façon importante entre 25 et 50 ans (1 femme de 40 ans sur 720, 1 femme de 50 ans sur 370) pour atteindre un plateau entre 60 et 69 ans (1 femme sur 310), puis diminuer lentement après 80 ans [1].

Autres facteurs de risque [1]

Les différents facteurs de risque du cancer du sein, classés de façon à définir trois groupes de risque selon le niveau du risque relatif (RR), ont été définis [5].

Risque relatif de 2 au plus

RR de 2 au plus : risque de cancer sensiblement identique à celui « hors facteur ». Facteurs peu utiles dans une approche de prévention ou pour définir des groupes à risque de cancer du sein.

Ces facteurs sont les suivants : puberté précoce, ménopause tardive, nulliparité, première grossesse tardive, absence d'allaitement, obésité postménopausique [6, 7], traitement hormonal substitutif [8, 9], œstroprogestatifs [10–12], mastopathies proliferatives sans atypie cellulaire, alcool, niveau socioéconomique élevé, antécédents familiaux de cancer du sein après 50 ans chez un apparenté au premier degré ou quel que soit l'âge chez un apparenté au deuxième degré, polymorphismes de gènes mineurs.

Le tabac n'est pas un facteur de risque de cancer du sein, peut-être en raison de son effet antiœstrogénique [1, 13, 14]. Par ailleurs, un certain nombre de facteurs réduisant le risque ont été identifiés [1] : grossesses menées à terme (5 *versus* 0), allaitement (période d'au moins 12 mois), ovariectomie avant 40 ans (*versus* ménopause naturelle), activité physique [15, 16].

Risque relatif entre 2 et 4

RR entre 2 et 4 : risque de cancer modérément augmenté. Ces facteurs permettent de cibler des femmes pouvant justifier d'une surveillance spécifique (début du dépistage par mammographie avant 50 ans par exemple). Ces facteurs sont les suivants : densité nodulaire à la mammographie, mastopathies proliferatives avec cellules atypiques, irradiation thoracique (hautes doses), antécédents familiaux de cancer du sein (un apparenté au premier degré atteint avant 50 ans).

Risque relatif de plus de 4

RR de plus de 4 : le risque de cancer est notablement augmenté. Ces facteurs sont utiles pour cibler des femmes à haut risque de cancer du sein qui doivent bénéficier d'une prise en charge préventive spécifique et adaptée. Ces facteurs sont les suivants : mastopathies proliferatives avec cellules atypiques et antécédents familiaux de cancer du sein, antécédent personnel de carcinome lobulaire *in situ*, antécédent personnel de cancer du sein, antécédents familiaux de cancer du sein précoce : deux apparentés au premier degré atteints de cancer du sein avant 40 ans, prédisposition héréditaire (gènes majeurs : *BRCA1*, *BRCA2*, *p53*, *PTEN*).

Chez les femmes à très haut risque de cancer du sein (RR de plus de 20), la prévention chirurgicale est une option envisageable [17].

Dépistage du cancer du sein

En France, le dépistage du cancer du sein, organisé par les pouvoirs publics, est généralisé sur l'ensemble du territoire depuis 2004. Il concerne les femmes âgées de 50 à 74 ans, invitées à se faire dépister tous les deux ans (mammographie avec double lecture et examen clinique des seins), sans avance de frais [18]. Divers arrêtés ministériels (24 septembre 2001, 27 septembre 2001, 29 sep-

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

tembre 2006, 24 janvier 2008) fixent les contours des programmes nationaux de dépistages, dont celui du sein. Celui de 2008 introduit la mammographie numérique dans le programme de dépistage organisé du cancer du sein.

Le dépistage consiste à appliquer à des personnes asymptomatiques un test pour identifier celles qui sont probablement atteintes d'une maladie (résultat positif du test) et celles qui en sont probablement exemptes (résultat négatif). En cas de résultat positif, la personne doit bénéficier d'une vérification du diagnostic de la maladie. En cas de résultat négatif, il n'y a pas d'investigations complémentaires. La preuve du bénéfice du dépistage du cancer du sein a été apportée par les résultats de plusieurs études qui ont montré une réduction de la mortalité par cancer du sein (IARC Working Group). Ces résultats sont globalement convergents avec une réduction significative de la mortalité par cancer du sein chez les femmes de 50 à 69 ans de l'ordre de 20 à 40 % lorsqu'on leur propose un dépistage mammographique de bonne qualité. Ces résultats ne se retrouvent pas chez les femmes de moins de 50 ans [1].

L'InVS a publié les résultats 2006 avec réactualisation pour 2010 du programme national de dépistage généralisé organisé depuis 2004. Les taux de participation au dépistage publiés sont les suivants : 40,2 % en 2004 ; 44,8 % en 2005 ; 49,3 % en 2006 ; 50,8 % en 2007 ; 52,5 % en 2008 ; 52,3 % en 2009 ; 52,0 % en 2010 ; 52,7% en 2011 et 2012 ; 51,6 % en 2013. Selon l'InVS : « Pour 7,1 % des femmes dépistées en 2010, la mammographie était anormale et le bilan de diagnostic immédiat a confirmé l'anomalie pour 44,8 % de ces femmes soit 3,1 % des femmes dépistées ».

En 2013, le taux de participation France entière a été de 51,6 %, soit près de 2 500 000 femmes dépistées au cours de l'année.

Diagnostic

Diagnostic clinique

Ce diagnostic peut être réalisé soit pour des lésions infracliniques à la suite d'un dépistage, soit devant des signes d'appel cliniques. L'examen clinique va permettre de préciser : le volume et la symétrie du sein, l'aspect du mamelon, les éventuelles cicatrices, l'aspect des téguments, l'état du réseau veineux sous-cutané, la recherche d'adhérences et de rétractions cutanées. Une grande partie du diagnostic sénologique se résume à détecter par palpation la présence d'un nodule dominant et à le différencier d'une zone glandulaire plus ferme que le reste de la glande, la mammographie et l'échographie aidant à l'établissement du diagnostic. Deux données, en cas de cancer, modifient les indications thérapeutiques : la topographie, qui doit être précisée par la distance, en centimètres par rapport au mamelon, et en méridien horaire, et les dimensions appréciées en centimètres [19].

Enfin, la palpation des aires ganglionnaires doit permettre de préciser le nombre et le volume des ganglions, leur consistance, leur sensibilité et leur fixité aux plans périphériques.

Prélèvements percutanés

- Cytologie : réalisable sur un écoulement ou une lésion cutanée par ponction à l'aiguille fine. Le liquide est étalé sur la lame puis fixé pour un examen à la coloration de Papanicolaou, ou non fixé pour un examen au May-Grünwald-Giemsa [19].
- Biopsies percutanées : elles sont réalisées avec des aiguilles de diamètre 14 G et plus souvent 11 G (Mammotome®). Le guidage peut se faire par la palpation, l'échographie et la stéréotaxie. La fiabilité de la méthode est très grande. Si la cible a été atteinte, il est possible d'obtenir la plupart des éléments pronostiques (type histologique, grade de Scarff-Bloom-Richardson [SBR], étude des récepteurs hormonaux et du statut HER2).

Diagnostic radiologique

La mammographie et l'échographie associées à la clinique sont la base du diagnostic en amont, l'histologie restant ensuite indispensable en cas d'anomalie. L'exploration mammographique découvre des lésions non palpables qui représentent entre 25 et 35 % des cancers. Le nombre de mammographies anormales est environ dix fois plus élevé que le nombre de cancers. Il est nécessaire de mettre en œuvre une stratégie adaptée à cette situation pour éviter des exérèses chirurgicales de simples anomalies radiologiques sans aucune conséquence pour la santé des femmes dépistées [20].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Mammographie

C'est l'examen radiologique de première intention pour diagnostiquer les différentes affections de la glande mammaire. Elle nécessite une compression mammaire progressive et non douloureuse (objectif affiché !) et un étalement correct du sein. Elle va permettre de classer le bilan mammaire radiologique selon la classification « ACR » de l'American College of Radiology [21] qui va de ACR 1 (aucune anomalie) à ACR 6 (résultat de biopsie connu avec malignité prouvée).

Échographie

L'échographie a une sensibilité diagnostique insuffisante pour se substituer à la mammographie et ne peut pas être proposée comme moyen de dépistage de masse : en France, le taux de cancers détectés par l'échographie seule varie de 0,03-0,04 pour 1 000 femmes dépistées et représente 0,4 à 0,5 % de tous les cancers détectés. Néanmoins, elle rend d'immenses services en pratique quotidienne en sénologie, qu'il s'agisse de masses palpables ou d'opacités mammographiques infracliniques [22].

Imagerie par résonance magnétique

Cet examen nécessite une immobilisation correcte et l'injection d'un produit de contraste par voie intraveineuse. Les appareils modernes permettent l'accès à des biopsies guidées IRM pour des anomalies non vues sur le bilan standard mammographie-échographie. Les indications actuellement reconnues de façon consensuelle sont notamment : le dépistage des femmes à très haut risque (mutation génétique *BRCA1* et *BRCA2*) et haut risque de cancer mammaire [23], la recherche d'un cancer primitif mammaire devant une métastase de cancer du sein (mammographie normale), la suspicion de récidive après traitement conservateur : très bonne spécificité pour différencier une récidive d'une fibrose post-thérapeutique.

Imagerie interventionnelle

La biopsie guidée par imagerie avec des sensibilités et des spécificités élevées devrait désormais devenir le standard, évitant ainsi une biopsie chirurgicale ou un examen extemporané à visée diagnostique [24]. Selon le type d'anomalie dépistée, le mode de guidage (par échographie, stéréotaxie voire IRM ou scanographie) et le calibre de l'aiguille utilisée pour le prélèvement diffèrent.

Diagnostic biologique

Les analyses histologiques et immunohistochimiques sur les prélèvements obtenus par biopsie permettent d'analyser les récepteurs hormonaux ER (œstrogènes) et PR (progestérone), la surexpression de HER2, les marqueurs de prolifération cellulaire (Ki67) ; l'expression de certaines cytokératines permettant, en routine, de catégoriser les tumeurs.

Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques permettent de séparer les patientes en classes de pronostics différents [25–27]. C'est en fonction de celles-ci que sont proposés ou non des traitements adjuvants dont le but est de diminuer le risque de rechute [28]. Parmi ces facteurs, trois restent prépondérants malgré le dépistage et les progrès thérapeutiques : la taille tumorale et le statut ganglionnaire fournis par le pTNM, ainsi que le grade histologique. Un facteur prédictif permet lui de prévoir la réponse à un traitement ciblé [25–27, 29]. L'expression des récepteurs hormonaux, par exemple, prédit un effet favorable des anti-œstrogènes, comme le tamoxifène, ou est utilisée pour prescrire des anti-aromatases. La surexpression de HER2 et/ou son amplification dans les cancers du sein sont associées à une réponse aux thérapeutiques ciblant HER2 (anticorps ou inhibiteur de tyrosine kinase).

Classification TNM

Cette classification clinique évalue la taille tumorale (T), la palpation d'un ou plusieurs ganglions suspects ou envahis (N), et la présence clinique de métastases.

Classification pTNM

Classification histologique plus précise, elle est utilisée en pratique et obtenue après chirurgie.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

La taille (pT) de la tumeur est un facteur pronostique péjoratif dans toutes les études [25–27, 30]. Elle reste à 20 ans le facteur pronostique le plus important. Ce facteur qui est aussi corrélé à l'envahissement ganglionnaire est particulièrement intéressant chez les patientes dont les ganglions axillaires ne sont pas envahis : 66 % de survie à dix ans pour une tumeur comprise entre 20 à 50 mm de diamètre contre 79 % pour une tumeur de moins de 10 mm.

L'envahissement ganglionnaire (pN) régional est aussi un facteur pronostique indépendant. Cette évaluation est faite à partir d'un curage axillaire ou d'un ganglion sentinelle. La survie globale à dix ans est de 75 % pour les patientes sans envahissement ganglionnaire (N–) contre 25 % s'il y a au moins un ganglion envahi (N+), le pronostic dépendant aussi du nombre de ganglions envahis.

Grade histologique

Le grading histologique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), modifié par Ellis et Elston en 1991 constitue un facteur pronostique majeur malgré les problèmes de reproductibilité de lecture [25–27]. Les tumeurs sont classées en trois groupes, le grade I étant de bon pronostic, le grade III de mauvais pronostic.

Récepteurs hormonaux

L'expression du récepteur aux œstrogènes (ER) et du récepteur à la progestérone (PR) est associée à un bon pronostic dans les deux premières années qui suivent le diagnostic de cancer, mais ceci s'atténue avec le temps [25–27, 30]. Ces marqueurs sont en fait essentiellement des facteurs prédictifs de réponse aux thérapeutiques hormonales : 70 % de réponses au tamoxifène pour des tumeurs exprimant le récepteur aux œstrogènes contre 10 % si ce récepteur n'est pas exprimé.

C-erbB2 (HER2-neu)

Les patientes dont les tumeurs surexpriment HER2 et/ou ayant une amplification du gène ont une survie à dix ans significativement diminuée, mais leur pronostic s'est amélioré et rejoint celui des tumeurs luminales depuis l'utilisation des thérapeutiques ciblant HER2.

Stratégies thérapeutiques et traitements non médicamenteux

De nombreux référentiels nationaux et internationaux, basés sur une analyse critique et dynamique de la littérature, et décrivant les modalités de prise en charge des cancers du sein ont été publiés. En France, sous l'égide de l'INCa, les réseaux régionaux de cancérologie mettent à disposition des professionnels des recommandations de prise en charge utilisant ces données [31].

Le parcours thérapeutique d'une patiente atteinte de cancer du sein comprend une prise en charge chirurgicale initiale, la plupart du temps suivie immédiatement d'une radiothérapie, puis, dans un certain nombre de cas, un traitement médicamenteux complémentaire (chimiothérapie cytotoxique, hormonothérapie, ou traitement ciblé) dit « adjuvant ». Parfois, la chirurgie est précédée d'une chimiothérapie cytotoxique, dite « néoadjuvante », destinée à faciliter l'acte chirurgical en réduisant la taille de la tumeur initiale. Ce paragraphe est consacré à des généralités sur les prises en charge chirurgicales et radiothérapiques, le suivant traitant de l'utilisation actuelle des médicaments en situation néoadjuvante et adjuvante ainsi qu'en situation métastatique (dans ce dernier cas, les consensus et stratégies thérapeutiques sont beaucoup moins établis qu'en début de prise en charge).

Chirurgie

En 2014, la chirurgie, avec la radiothérapie, reste la base du traitement du cancer du sein. Une des avancées importantes dans cette prise en charge non médicamenteuse est, depuis les années 1990, représentée par les progrès importants en matière de thérapie locorégionale, la chirurgie conservatrice la plupart du temps associée à la radiothérapie se substituant à la mastectomie radicale historique [32].

L'objet premier du traitement chirurgical est d'assurer le contrôle locorégional de la maladie cancéreuse à côté d'objectifs secondaires que sont l'établissement d'un diagnostic histologique (si ce dernier n'a pas été fait en préopératoire), d'un pronostic et d'un projet thérapeutique. Il faut distinguer les cancers du sein opérables des cancers du sein localement avancés, inflammatoires et des

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

récidives. La chirurgie du cancer du sein a comme objectifs le traitement de la glande mammaire et le traitement des aires ganglionnaires.

Le choix de la technique (traitement conservateur ou mastectomie) tiendra compte des caractéristiques tumorales et du volume mammaire, la patiente participant à ce choix. Quelle que soit la technique utilisée, la chirurgie au niveau du sein doit assurer le contrôle de la maladie par une résection emportant toute la tumeur (résection *in sano*), au prix d'un résultat cosmétique satisfaisant pour la patiente [33]. En cas de mastectomie, une reconstruction mammaire peut être proposée à la patiente. Celle-ci est un procédé chirurgical qui, après l'ablation d'un sein, en restaure les contours. Il y a deux grands types d'interventions : celles qui utilisent une prothèse mammaire et celles qui utilisent les propres tissus de la patiente (reconstructions autologues) [34].

Chirurgie des aires ganglionnaires

Elle est indispensable pour stadifier la maladie, poser un pronostic, proposer un éventuel traitement adjuvant. La morbidité importante du traitement classique, le curage axillaire (notamment lymphœdème ou « gros bras ») expliquent le développement très rapide de la technique de biopsie du ganglion sentinelle, ce ganglion étant le premier relais lymphatique susceptible de recevoir une métastase en provenance d'une tumeur mammaire. Cette technique a fait l'objet d'une conférence de consensus en 2001 et 2006 et d'un rapport de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) publié en juin 2003 [33, 35–38]. Deux méthodes, isolées ou combinées, sont utilisées : la détection radioisotopique après injection d'une substance marquée au technétium 99 : Nanocis® injectée de 3 à 18 minutes avant l'acte chirurgical (mélange de sulfure de rhénium colloïdal et de 99mTc) ou Nanocoll® (nanocolloïdes technéciés d'albumine humaine) et la méthode colorimétrique qui fait appel à un traceur lymphotrope bleu (Bleu Patenté V®, Proveblue®), injecté 5 à 10 minutes avant la recherche du ganglion sentinelle.

Radiothérapie

Le risque de récidive locorégionale après mastectomie est estimé à 20 %. Une étude de synthèse publiée en 2000 montre que la radiothérapie post-mastectomie réduit le risque de récidives locorégionales d'environ deux tiers [39], mais sans mise en évidence de bénéfice sur la survie du fait d'une surmortalité liée à la toxicité, en particulier cardiaque [40]. Depuis 1997, trois études randomisées [41–43] conduites avec des techniques modernes d'irradiation ont mis en évidence une amélioration non seulement du contrôle local, de la survie sans maladie, mais également de la survie globale chez des patientes présentant au moins un ganglion envahi. La nécessité de la radiothérapie adjuvante après tumorectomie est également bien établie. D'autres études ont comparé la tumorectomie seule à la tumorectomie suivie d'une irradiation postopératoire [44, 45]. Dans les différentes séries, le taux de récidives locales est globalement divisé par trois grâce à la radiothérapie postopératoire. Les critères de sélection des différentes études sont larges et on s'attache actuellement à rechercher un sous-groupe de patientes qui pourrait ne pas bénéficier de la radiothérapie post-tumorectomie [40]. La dose standard utilisée est de 50 Gy en 25 fractions sur cinq semaines [46].

Stratégies thérapeutiques et traitements médicamenteux

Traitements néoadjuvants

La chimiothérapie néoadjuvante (ou préopératoire) a été une avancée thérapeutique considérable avec des conséquences importantes pour le traitement locorégional de la maladie [47, 48]. De nombreuses études [49–53] ont établi que cette façon d'administrer la chimiothérapie était désormais un standard pour les patientes avec un cancer du sein localement avancé et une alternative intéressante à la chimiothérapie adjuvante d'une tumeur opérable de dimension importante.

Les protocoles de chimiothérapie actuellement recommandés en situation néoadjuvante sont listés ci-après ; ils sont quasiment identiques à ceux utilisés en situation adjuvante [54]. Pour le détail des cycles (doses, administrations) et des références bibliographiques des différents protocoles, se reporter aux « Dossier du CNHIM » [55] (les toxicités, effets indésirables et prises en charge particulières des médicaments concernés sont détaillés plus loin).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- Tumeurs HER2-négatif :
  - 4 cycles de « AC » (doxorubicine-cyclophophamide) puis 4 cycles de docétaxel
  - ou cycles de « TAC » (docétaxel-doxorubicine-cyclophophamide)
  - ou cycles de « FEC 100 » (5-fluorouracile-épirubicine-cyclophosphamide) puis 3 cycles de docétaxel
- Tumeurs HER2-positif :
  - 4 cycles de « AC » (doxorubicine-cyclophophamide) puis 4 cycles de trastuzumab-docétaxel
  - ou 3 cycles de « FEC 100 » (5-fluorouracile-épirubicine-cyclophosphamide) puis 3 cycles de trastuzumab-docétaxel
  - ou 6 cycles de « TCH » (doxorubicine-carboplatine-trastuzumab) si contre-indication aux anthracyclines

Traitements adjuvants

Statistiquement, la survie des malades opérées d'un cancer du sein est significativement améliorée par des traitements médicamenteux de classes thérapeutiques très différentes : antihormones, cytotoxiques, anticorps monoclonaux.

De façon schématique :

- l'hormonothérapie réduit le risque relatif de décès de 34 % dans la population où les tumeurs expriment des récepteurs hormonaux (70 % des cas environ des cancers du sein) ;
- la chimiothérapie associant anthracyclines et taxanes, un peu moins active chez la personne âgée, réduit le risque de décès de 50 % avant l'âge de 50 ans et de 34 % entre 50 et 69 ans ;
- le trastuzumab, anticorps anti-HER2, réduit le risque de décès de 30 % quand l'oncogène c-erbB2 est fortement exprimé dans les cellules tumorales (15 % des cas environ de cancer du sein).

La décision thérapeutique de prescrire un traitement adjuvant pour une malade donnée repose sur l'estimation de son risque statistique de récidive et de décès et sur le bénéfice attendu. La gestion des différentes toxicités et effets indésirables de ces médicaments doit être une préoccupation permanente. En pratique, si tout le monde s'accorde pour proposer un traitement adjuvant quand le risque de récidive et/ou de décès est jugé élevé, et de ne pas proposer de traitement si le risque est très faible, le seuil entre risque « élevé » et risque « faible » est subjectif, parfois différent d'une équipe à l'autre, et il existe des cas limites où la décision est prise au cas par cas, en concertation multidisciplinaire et partagée avec la patiente [56]. Un test génomique *in vitro*, Oncotype DX®, a été mis en 2012 à disposition des cliniciens : il permet d'estimer le risque de récidive et de prédire le bénéfice potentiel d'une chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein localisé « ER positif » et « HER2 négatif » [57].

Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un modèle de thérapie ciblée, la cible moléculaire étant le couple estradiol-récepteur d'estradiol qui induit la prolifération tumorale. Deux types de traitement sont utilisés : l'inhibition du récepteur de l'estradiol par le tamoxifène utilisable avant et après la ménopause, et la déplétion estrogénique par suppression de la fonction ovarienne chez la femme non ménopausée ou les inhibiteurs de l'aromatase après la ménopause. Seules les tumeurs exprimant des récepteurs d'estradiol dites « ER + » et/ou de progestérone dites « PR + » bénéficient de l'hormonothérapie [56].

Administration de tamoxifène durant cinq ans

Le tamoxifène se lie au récepteur d'estrogène où il est en compétition avec l'estradiol. Dans certains tissus, le tamoxifène peut avoir un effet estrogénique expliquant certains effets indésirables spécifiques. Après la ménopause, on lui préfère les inhibiteurs d'aromatase.

Le tamoxifène administré pendant cinq ans réduit de 40 % le risque relatif de récidive et de 34 % le risque relatif de décès. Le gain absolu à quinze ans est de 9,2 % chez plus de 10 000 malades randomisées : 25,6 % de décès dans le groupe tamoxifène contre 34,8 % dans le groupe contrôle (méta-analyse sur données individuelles) [58].

Suppression de la fonction ovarienne avant la ménopause

Le blocage de la fonction ovarienne supprime la principale source d'estradiol chez la femme non ménopausée, réduisant l'estradiolémie à des taux postménopausiques. Dans les essais randomisés, la fonction ovarienne a été supprimée de façon variable, par ovariectomie, radiothérapie ovarienne

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

ou administration temporaire d'agoniste de LH-RH (durée variant de deux à cinq ans selon les études). La fonction ovarienne peut également être supprimée du fait de la chimiothérapie, ce qui dépend du type de chimiothérapie et de l'âge des patientes (environ 60 % d'aménorrhée pour les associations avec anthracyclines [59, 60]).

La méta-analyse de 2005 montre que l'ovariectomie réduit le risque relatif de décès de 12,9 % [57] : avec un recul de vingt ans, on observe 44,1 % de décès dans le groupe ovariectomie contre 57 % dans le groupe témoin ; la suppression de la fonction ovarienne par agoniste de LH-RH a un effet similaire à la castration. Sur le plan de la tolérance, la suppression de la fonction ovarienne entraîne des symptômes similaires à ceux de la ménopause chez plus de la moitié des malades : symptômes vasomoteurs, sueurs, sécheresse vaginale, altération de la libido et de l'activité sexuelle, prise de poids, sentiment de vieillissement, fatigabilité, céphalées, douleurs, nausées/vomissements, arthralgies, troubles de l'humeur [56, 61, 62].

Au total, le traitement hormonal de référence avant la ménopause est le tamoxifène, la castration peut être une option en cas de contre-indication au tamoxifène [56].

Inhibiteurs de l'aromatase après la ménopause

Les anti-aromatases inhibent l'enzyme qui transforme, par aromatisation du cycle A, les molécules androgéniques en estrogènes (testostérone en 17β-estradiol et androstènedione en estrone). Chez la femme ménopausée, le taux d'estradiol sérique naturellement bas est ainsi réduit de plus de 90 % (avant la ménopause, ces médicaments ne sont pas suffisamment puissants pour abaisser le taux d'estradiol circulant) [56]. Trois médicaments ont fait l'objet d'importantes études randomisées permettant de les positionner, notamment vis-à-vis du tamoxifène, dans la stratégie adjuvante en situation postménopausique : exémestane, létrozole et anastrozole.

- Études s'adressant aux malades ayant déjà pris deux à trois ans de tamoxifène adjuvant [63–65].
- Études s'adressant aux malades ayant déjà pris cinq ans de tamoxifène adjuvant [66, 67].
- Inhibiteurs de l'aromatase en première intention : anastrozole *versus* tamoxifène [68] et létrozole *versus* tamoxifène [69, 70]. Ces études démontrent qu'un inhibiteur d'aromatase réduit le taux de récidive par rapport au tamoxifène.

Hormonothérapie en situation adjuvante

Au total, pour l'hormonothérapie en situation adjuvante, il est recommandé d'administrer, avant la ménopause, du tamoxifène pendant cinq ans et, après la ménopause, un inhibiteur d'aromatase d'emblée pendant cinq ans, pour une réduction de risque relatif de décès de 35 % environ [56].

Chimiothérapie

Seule une méta-analyse de tous les essais de chimiothérapie adjuvante, présentée par Peto en communication orale en 2007 au congrès San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) permet d'avoir une idée globale de l'effet de la chimiothérapie tant les essais randomisés sont nombreux, leurs schémas variés et leurs résultats hétérogènes [56].

Cette mise à jour démontre le bénéfice en survie de trois groupes chronologiques de chimiothérapie, les associations de type « CMF » (cyclophosphamide-méthotrexate-5-fluorouracile) sans anthracyclines [71–73], les associations avec anthracyclines [74, 75], et plus récemment les associations à base de taxanes [76, 77] :

- les chimiothérapies de type CMF améliorent la survie globale par rapport au groupe contrôle sans chimiothérapie : mortalité à dix ans de 32,2 % contre 36,4 % (années 1970) ;
- les chimiothérapies avec anthracyclines améliorent la survie globale par rapport au CMF : mortalité à dix ans de 27 % contre 31,3 % (années 1980) ;
- les chimiothérapies avec taxanes améliorent la survie globale par rapport aux schémas sans taxanes : mortalité à dix ans de 25,9 % contre 31 % (depuis 1992).

En l'absence d'études comparatives directes, il est impossible de dégager du lot un protocole supérieur aux autres [56].

Exemples du référentiel du réseau régional Rhône-Alpes (décembre 2013) [54] :

- Tumeurs HER2-négatif :
  - 6 cycles de « TAC » (docétaxel-doxorubicine-cyclophophamide)
  - ou 3 cycles de « FEC 100 » (5-fluorouracile-épirubicine-cyclophosphamide), puis 3 cycles de docétaxel

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

  - ou 4 cycles de « TC » (docétaxel-cyclophosphamide)
- Tumeurs HER2-positif
  - 4 cycles de « AC » (doxorubicine-cyclophophamide), puis 12 cycles de trastuzumab-paclitaxel hebdomadaire, puis trastuzumab seul (12 mois de traitement par trastuzumab)
  - ou 4 cycles de « AC » (doxorubicine-cyclophophamide), puis 4 cycles de trastuzumab-docétaxel, puis trastuzumab seul (12 mois de traitement par trastuzumab)
  - ou 6 cycles de « TCH » (doxorubicine-carboplatine-trastuzumab) à discuter si contre-indication aux anthracyclines

Deux options à justifier dans le dossier médical :

- 3 cycles de « FEC 100 » (5-fluorouracile-épirubicine-cyclophosphamide), puis 3 cycles de trastuzumab-docétaxel, puis trastuzumab seul (12 mois de traitement par trastuzumab)
- ou 4 cycles de « TC » (docétaxel-cyclophosphamide) plus trastuzumab, puis trastuzumab seul (12 mois de traitement par trastuzumab)

Thérapie ciblée par le trastuzumab

Le rôle proliératif de l'oncogène HER2 dans certaines formes de cancer du sein, et l'efficacité thérapeutique du trastuzumab, anticorps monoclonal recombinant dirigé contre la protéine transmembranaire HER2, ont complètement rénové le traitement des cancers du sein. Associé à la chimiothérapie adjuvante, le trastuzumab apporte un bénéfice significatif en survie sans récidive et en survie globale, ceci quel que soit le schéma d'administration [56, 78–80]. Quand le trastuzumab est donné précocement, le bénéfice semble meilleur. La durée d'administration recommandée est actuellement d'un an (*cf.* protocoles listés ci-dessus). L'utilisation du trastuzumab sans chimiothérapie, seule ou en association à une hormonothérapie, n'est pas validée en adjuvant. Le trastuzumab est efficace quels que soient l'âge, la présence ou non de récepteurs hormonaux, la taille tumorale, le degré d'envahissement ganglionnaire, y compris dans les cas à faible risque de rechute. En conclusion, le trastuzumab est recommandé en association à la chimiothérapie en cas de surexpression de HER2, pour une réduction de risque relatif de décès de 30 % environ [56].

Traitement du cancer du sein métastatique

Généralités [81]

Le cancer du sein métastatique est une maladie considérée comme incurable puisque quasiment toutes les malades meurent des conséquences de la maladie ou de son traitement. La survie des patientes est très variable d'un individu à l'autre et peut s'échelonner de quelques semaines pour les formes les plus agressives, à plusieurs années pour les formes lentement évolutives (qui sont souvent hormonosensibles). En pratique, il est actuellement très difficile de prédire pour une patiente donnée (au moment du diagnostic de la maladie métastatique) quelles seront précisément l'évolution de la maladie et la survie de la personne dans les 6 à 36 mois suivants. Le cancer du sein est une pathologie fréquemment sensible aux manipulations hormonales. Ainsi, la prise en charge thérapeutique des femmes présentant un cancer du sein métastatique repose souvent sur l'hormonothérapie. La chimiothérapie (agents cytotoxiques classiques) et les nouvelles « thérapeutiques ciblées » permettent d'augmenter la survie des patientes. Mais la prise en charge des malades doit être multidisciplinaire, englobant tous les aspects du traitement palliatif (traitement de la douleur, des troubles psychologiques, des complications osseuses ou neurologiques, etc.)[81].

Hormonothérapie

Entre 70 et 80 % des cancers du sein surexpriment les récepteurs aux œstrogènes et/ou les récepteurs à la progestérone (tumeurs RH+). Parmi ceux-ci, près de 60 % répondront à une première ligne d'hormonothérapie métastatique (pour les femmes dont les tumeurs ne sont pas RH+, le taux de réponse à un traitement hormonal est inférieur à 10 %). Les méta-analyses ayant comparé l'utilisation de l'hormonothérapie ou de la chimiothérapie en première ligne métastatique du cancer du sein ne retrouvant pas de différence en termes de survie globale, l'option thérapeutique de l'hormonothérapie première a donc parfaitement sa place dans la prise en charge thérapeutique initiale.

Suppression ovarienne

La suppression de la fonction ovarienne (qu'elle soit temporaire ou définitive), qui permet d'obtenir 40 %

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

de taux de réponses, reste la première arme thérapeutique hormonale à utiliser chez une patiente préménopausée présentant un cancer du sein métastatique. Elle est réalisée en utilisant préférentiellement des analogues de la LH-RH, généralement associés au tamoxifène[82] ou préférentiellement à un inhibiteur d'aromatase de troisième génération, ce qui permet d'obtenir, en première ligne, des taux de réponses supérieurs à 60 %.

Les médicaments utilisés sont :

- le **tamoxifène** (anti-œstrogène périphérique commercialisé dans les années 1970) ;
- les **inhibiteurs d'aromatase de troisième génération**, disponibles depuis le milieu des années 1990 :
  - **anastrozole** et **létrozole**, qui agissent par inhibition compétitive de l'aromatase,
  - **exémestane**, qui réalise une liaison covalente destructrice avec l'aromatase.

Chacune de ces trois molécules a montré qu'elle était supérieure aux autres traitements hormonaux en termes de survie sans progression et de survie globale, en première ligne de traitement chez des patientes ménopausées[83]. Avec des taux de réponses comparables et une toxicité moindre au niveau des effets indésirables thromboemboliques, ces molécules représentent le traitement de référence du cancer du sein métastatique, en monothérapie pour les femmes ménopausées ou en association avec une suppression ovarienne pour les femmes préménopausées.

Autres traitements antihormonaux

On peut avoir recours aux progestatifs de synthèse (acétate de mégestrol et médroxyprogestérone), à un œstrogène de synthèse (estramustine) ou un anti-œstrogènes de synthèse (fulvestrant [Faslodex®]). En raison d'effets indésirables plus marqués (prise de poids et risque thromboembolique accru), ils sont utilisés en troisième ligne de traitement, après échec des inhibiteurs d'aromatase et du tamoxifène.

Chimiothérapie

La plupart des agents cytotoxiques sont actifs dans le cancer du sein métastatique. Il n'y a pas véritablement de consensus pour établir une chimiothérapie standard en première ligne. Les choix thérapeutiques dépendent du taux de réponse espéré, des toxicités redoutées, des traitements déjà reçus (notamment lors de la chimiothérapie adjuvante) et de la volonté de la malade de recevoir un traitement plus ou moins agressif [81].

Le choix de la chimiothérapie dépend du sous-type de cancer : les cancers RH + qui ne répondent pas (ou plus) aux traitements hormonaux, les cancers qui surexpriment le récepteur membranaire HER2 et les tumeurs dites « triples négatives », RH négatif- (ER- et PR-) et HER2 négatif. Deux catégories de médicaments sont utilisées : les agents cytotoxiques « classiques » et molécules cytostatiques ciblées. Les principaux agents cytotoxiques utilisés sont les suivants.

Anthracyclines

Les anthracyclines sont des molécules de référence dans le traitement des cancers du sein métastatiques depuis plus de 30 ans. Les deux seules utilisées actuellement en routine sont la **doxorubicine**, disponible depuis la fin des années 1970, et l'**épirubicine** (ou 4' épidoxorubicine) apparue en 1982. Elles sont très efficaces en monochimiothérapie, les taux de réponse étant de l'ordre de 40 à 50 % (une méta-analyse publiée en 1998 portant sur six études comparant l'épirubicine à la doxorubicine a toutefois montré que les patientes avaient une survie supérieure quand elles étaient traitées par doxorubicine) [81]. Depuis la fin des années 1990, deux formes liposomales de la doxorubicine sont disponibles : une pegylée directement utilisable (Caelyx®) et l'autre nécessitant une préparation à une température de 60° pour inclure la doxorubicine dans les liposomes (Myocet®) [84].

Poisons du fuseau

Taxanes

Les taxanes ont été développés au début des années 1990 et se sont rapidement imposés comme des molécules de référence dans le cancer du sein métastatique. Deux molécules sont actuellement disponibles, le **paclitaxel** et le **docétaxel**. En monochimiothérapie, les taux de réponse vont de 30 à 60 % selon les études. Il existe un bénéfice de survie globale pour les patientes traitées avec des chimiothérapies à base de taxanes [85]. Ceux-ci peuvent être utilisés en monothérapie ou en polychimiothérapie (en association avec les anthracyclines, la capécitabine ou la gemcitabine).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Depuis 2013 est disponible une nouvelle forme galénique de **paclitaxel dans une formulation de nanoparticules** liées à l'albumine (**Abraxane®**).

Vinca-alcaloïdes

Les vinca-alcaloïdes sont également des poisons du fuseau microtubulaires qui agissent, eux, en inhibant la polymérisation de la tubuline. La seule molécule utilisée et intéressante dans le traitement du cancer du sein métastatique est la **vinorelbine**. Son activité est équivalente à celle des autres molécules majeures utilisées dans cette pathologie. Utilisée en monochimiothérapie en première ligne métastatique, la vinorelbine permet d'obtenir des taux de réponse de 35 à 44 %. Après échec des anthracyclines et des taxanes, la vinorelbine permet encore d'obtenir des taux de réponse de près de 35 % [86].

Éribuline

L'éribuline a été commercialisée en 2012 (Halaven®). Ce médicament est un inhibiteur de la dynamique des microtubules n'appartenant pas à la famille des taxanes mais à la classe des agents antinéoplasiques de type halichondrine. L'éribuline mésylate est un analogue de synthèse à structure simplifiée de l'halichondrine B, une substance isolée de l'éponge marine *Halichondria okadai*. Elle inhibe la phase de croissance des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement et piège la tubuline dans des agrégats non productifs (*cf.* résumé des caractéristiques du produit). La place de ce médicament reste à préciser eu égard à son apparition très récente.

Antimétabolites

Jusqu'aux années 2000, la place des antimétabolites dans le traitement des cancers du sein métastatiques était relativement annexe, les deux molécules « historiques », le **5-fluorouracile** et le méthotrexate permettant des taux de réponse de 26 à 34 % en monochimiothérapie [81]. En 2002, a été commercialisée une molécule qui a pris une place importante dans l'arsenal thérapeutique, la **capécitabine**, que l'on peut considérer comme une « prodrogue » du 5-fluorouracile, administrée par voie orale, assez peu fréquente pour les cytotoxiques classiques. Des taux de réponse de 15 à 30 % ont été obtenus chez des patientes déjà prétraitées par taxanes et/ou anthracyclines [87]. Le profil favorable d'efficacité/toxicité et la facilité d'utilisation de la capécitabine font de cette dernière un traitement de choix du cancer du sein métastatique.

Autres agents cytotoxiques

Les agents alkylants, en particulier le cyclophosphamide, permettent des taux de réponse de 20 à 30 % en monochimiothérapie. Le cyclophosphamide est intégré dans des associations de chimiothérapies « FEC », « TAC ». Les sels de platine (cisplatine et surtout carboplatine) ne sont pas d'un usage fréquent dans le cancer du sein. Il semble cependant que leur efficacité soit particulière dans certaines formes de cancer du sein, notamment les tumeurs triples négatives. La gemcitabine permet d'obtenir des taux de réponse de près de 30 % après échec des anthracyclines. Elle peut également être utilisée en polychimiothérapie. Son profil de tolérance étant excellent, ce médicament est souvent utilisé après échec de plusieurs lignes de chimiothérapie.

Utilisation des cytotoxiques « classiques »

En conclusion sur l'utilisation des cytotoxiques « classiques », notamment anthracyclines, taxanes et capécitabine, il apparaît que ces médicaments améliorent vraisemblablement la survie des patientes, mais leur administration en association n'est probablement pas supérieure, en termes de survie, à leur administration successive (après chaque rechute) en monochimiothérapie. La durée optimale d'une chimiothérapie reste encore mal définie, plusieurs études randomisées mettent en évidence une amélioration significative de la survie sans progression lorsque la chimiothérapie est administrée sans interruption (jusqu'à progression). La toxicité de ces molécules, notamment les anthracyclines ou le docétaxel, limite *de facto* leur durée d'utilisation [81].

Thérapies ciblées (anticorps monoclonaux ou inhibiteurs de tyrosine kinase oraux)

Trastuzumab : anticorps monoclonal anti-HER2

Le trastuzumab (Herceptin®) occupe une place à part dans l'arsenal thérapeutique dont nous disposons pour traiter les cancers du sein métastatiques.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

HER2/c-erbB2 est un gène codant pour un récepteur transmembranaire du même nom. Ce gène est amplifié dans 15 à 20 % des cancers du sein et est associé à un mauvais pronostic. Les patientes, dont la tumeur surexprime HER2, présentent des maladies plus agressives, plus souvent hormonorésistantes et chimiorésistantes. Il a été montré, dès le début des années 1990, que ce gène était directement impliqué dans l'agressivité de ces tumeurs et, rapidement, il est apparu que la protéine (surexprimée) constituait une cible thérapeutique de choix. L'efficacité du trastuzumab chez les patientes surexprimant HER2 est ainsi remarquable : alors que les taux de réponse en monothérapie sont modestes (26 %), un essai randomisé (portant sur 469 patientes) a montré qu'en première ligne de traitement, le trastuzumab permettait d'augmenter la survie sans progression de près de trois mois et la survie médiane de cinq mois (malgré le fait que la majorité des patientes a bénéficié d'un *cross-over*) [81, 88]. L'association trastuzumab-taxanes est devenue le traitement standard de la première ligne métastatique du cancer du sein [89]. Leurs toxicités cardiaques respectives contre-indiquant l'association anthracyclines-trastuzumab, les anthracyclines gardent tout de même une place privilégiée pour le traitement des patientes dont les tumeurs surexpriment HER2, mais leur utilisation est maintenant relayée aux échecs des thérapies ciblées anti-HER2.

Une nouvelle présentation galénique permettant des **injections sous-cutanées** (s.c.) **de trastuzumab** est disponible depuis septembre 2014 (Herceptin® sous-cutané).

Pertuzumab : anticorps monoclonal anti-HER2 « élargi »

Mis sur le marché début 2014, le pertuzumab (Perjeta®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible spécifiquement le domaine de dimérisation extracellulaire (sous-domaine II) de la protéine récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et, ainsi, bloque l'hétérodimérisation ligand-dépendante de HER2 avec d'autres récepteurs de la famille des HER, dont EGFR, HER3 et HER4. En conséquence, pertuzumab inhibe l'activation des voies de signalisation intracellulaire ligand-dépendantes par deux voies majeures d'activation, la voie MAP (*mitogen-activated protein*) kinase et la voie PI3K (*phosphoinositide 3kinase*). L'inhibition de ces voies d'activation conduit respectivement à un arrêt de la prolifération cellulaire et à une apoptose. De plus, pertuzumab est un médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). Ce médicament est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (*cf.* résumé des caractéristiques du produit). La place de ce médicament reste à préciser eu égard à son apparition très récente.

Trastuzumab emtansine : anticorps monoclonal anti-HER2 conjugué

Mis sur le marché en octobre 2104, le trastuzumab emtansine (Kadcyla®) permet d'associer l'efficacité et le ciblage du trastuzumab avec le pouvoir cytotoxique d'une chimiothérapie délivrée au niveau de la cellule cancéreuse. Le trastuzumab emtansine (ou TDM-1) est un conjugué anticorps-médicament. Il bloque le récepteur HER2 et délivre une chimiothérapie directement à l'intérieur des cellules ciblées. L'emtansine est trop toxique pour être utilisée seule ; ce mode de délivrance très ciblé permet d'utiliser ses propriétés cytotoxiques (antimitotique inhibiteur des microtubules). Il est indiqué, en monothérapie, dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patientes doivent avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin (*cf.* résumé des caractéristiques du produit). La place de ce médicament reste à préciser eu égard à son apparition très récente.

Bévacizumab : anticorps monoclonal anti-VEGF

Parmi les nombreuses indications cancérologiques du bévacizumab (Avastin®), une récente concerne le cancer du sein métastatique (2011) : ce médicament, en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patientes adultes atteintes de cancer du sein métastatique.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Ce médicament cible la néoangiogenèse tumorale en bloquant l'action du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et n'a qu'une activité modeste en monothérapie : 9 % de réponse. Récemment, plusieurs études de phase III ont randomisé, en première ligne métastatique, l'association chimiothérapie et bévacizumab. Celle-ci est supérieure, en termes de réponse objective et de survie sans progression, comparée à la chimiothérapie seule[90]. Ces résultats appréciables en termes de réponse antitumorale sont à mettre en balance avec le profil de toxicité particulier du bévacizumab : hypertension artérielle, protéinuries sévères, céphalées, neuropathies sensitives, et des retards à la cicatrisation. Les événements indésirables graves sont moins fréquents mais certains peuvent engager le pronostic vital des patientes : accidents ischémiques cérébraux, maladies thromboemboliques, perforations ou hémorragies digestives.

Lapatinib : inhibiteur de tyrosine kinase anti-HER2

Le lapatinib (Tyverb®), disponible depuis 2008, est une petite molécule administrable par voie orale susceptible d'inhiber l'activité tyrosine kinase de HER2 et de HER1/EGFR. Les données précliniques ont montré l'absence de résistance croisée entre le trastuzumab et le lapatinib. Pour cette raison, le lapatinib est développé comme une thérapeutique de recours en cas d'échec d'un traitement par trastuzumab, chez des patientes ayant une tumeur surexprimant HER2. Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (erbB2) :

- en association à la capécitabine chez les patientes ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane, et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique ;
- en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée.

Évérolimus : inhibiteur de mTOR

L'évérolimus (Afinitor®), commercialisé en 2010, est un inhibiteur sélectif de mTOR (*mammalian target of rapamycin*, cible de la rapamycine chez les mammifères). mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains. L'évérolimus se lie à la protéine intracellulaire FKBP-12 formant un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complex-1 (mTORC1). Une nouvelle AMM en 2013 stipule une indication sénologique : médicament indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récidive ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.

Conclusion sur les stratégies en situation métastatique

Le cancer du sein métastatique étant une maladie incurable, les effets indésirables et la toxicité des traitements font partie des éléments déterminants de la décision thérapeutique. La bonne tolérance de l'hormonothérapie et la possibilité d'obtenir parfois des réponses d'excellente qualité, sans aucune toxicité cumulative, font préférer le traitement hormonal quand la maladie est hormonosensible. En cas de bonne réponse à la première ligne (actuellement une anti-aromatase associée à une suppression ovarienne si la patiente n'est pas ménopausée), une deuxième ligne est prescrite lors de l'évolution. Cette deuxième ligne peut être du tamoxifène (si la patiente n'a pas déjà progressé sous cette molécule alors qu'elle le prenait en adjuvant) ou du fulvestrant ou un progestatif. Si possible, en cas de maladie lentement évolutive, une troisième ligne est réalisée avant de débuter la chimiothérapie. La chimiothérapie est prescrite d'emblée seulement quand les récepteurs hormonaux de la tumeur sont négatifs ou que l'on se trouve face à une maladie rapidement évolutive. Dans ce dernier cas, une hormonothérapie d'« entretien » peut être introduite après l'obtention d'une réponse à la chimiothérapie. Il est évident que ces traitements améliorent sensiblement les symptômes des malades, ce qui se traduit par une amélioration de la qualité de vie et ce malgré la toxicité liée au traitement. L'oncologue médical recherche toujours le médicament ou les associations permettant un rapport efficacité/toxicité optimal pour une patiente donnée [35].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Gestion pratique des traitements médicamenteux

Le pharmacien, au-delà de son rôle institutionnel dans la validation globale des traitements anticancéreux dans le cadre référentiel local, régional et national, est de plus en plus sollicité au niveau individuel de chaque patient pour la gestion des effets indésirables, des interactions médicamenteuses potentielles, de la délivrance des médicaments de support. Une dimension supplémentaire de son rôle auprès des patients, que ce soit en pratique hospitalière ou officinale, se développe rapidement au fil des mises sur le marché de plus en plus nombreuses et fréquentes d'anticancéreux administrés par voie orale. Ces médicaments, très souvent disponibles d'emblée en ville, sont majoritairement des molécules ciblées nécessitant une première délivrance qui doit être particulièrement approfondie avec remise de documents explicatifs, dans l'idéal au patient lui-même, mais souvent en pratique à l'entourage « aidant ». Le pharmacien doit s'assurer de la bonne compréhension des informations transmises. Les médicaments utilisés dans le cancer du sein le sont donc dans ce contexte.

L'objet de cette dernière partie que l'on trouvera en annexe est de faire ressortir les grands types de problèmes majeurs liés à l'utilisation des différents médicaments (cytotoxiques, hormonothérapie et médicaments ciblés), les détails molécule par molécule étant, par exemple, listés dans un ouvrage tel que la dernière édition du « Dossier du CNHIM » qui leur est consacrée [91]. Les cas cliniques présentés ensuite sont des cas réels, choisis pour illustrer les grands types de stratégies exposés plus haut ; ils illustrent par ailleurs les problèmes pratiques rencontrés au fil du temps.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils proposent des cas cliniques et des informations supplémentaires. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Annexe e16.1 Cas cliniques.

Annexe e16.2 Effets indésirables majeurs des médicaments utilisés dans le cancer du sein.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e16.1 Cas cliniques

Cas clinique 1

▶ Âge de la patiente : 64 ans. Date de début d'affection : mars 2010.

▶ Récepteurs hormonaux : ER- PR-/HER2- : patiente « triple négatif ».

Patiente opérée en 2010 par tumorectomie curage axillaire pour un carcinome canalaire infiltrant de 16 mm, SBR3, RH- HER2-. 2 N+ sur 16 en axillaire droit. Chimiothérapie adjuvante par 3 FEC 100 + 3 docétaxel, suivie de radiothérapie externe adjuvante.

En février 2012, récidive dans le sein droit traitée par mastectomie mettant en évidence un carcinome canalaire infiltrant bifocal de 3 mm 5 mm, SBR3 (mitoses 3) HER2-, RH-. Présence d'emboles vasculaires.

Trois mois après cette chirurgie, rechute métastatique traitée par paclitaxel hebdomadaire associé à du bévacizumab, rapidement arrêté du fait de complication hémorragique.

Seconde ligne de chimiothérapie par capécitabine de novembre 2012 à janvier 2013. Cette chimiothérapie sera arrêtée du fait d'une progression lésionnelle et d'un syndrome main-pied de grade III.

Troisième ligne de chimiothérapie par Myocet®, envisageable avec un contrôle échographique cardiaque (avril 2013). Inefficacité du Myocet® et, surtout, mauvaise tolérance.

Options pour la suite : chimiothérapie par vinorelbine hebdomadaire (25 mg/m², 3 semaines sur 4). Une autre solution pourrait être une chimiothérapie par Endoxan® *per os* (50 mg/j en continu) associée à du méthotrexate *per os* (2,5 mg 2 jours/semaine).

Cas clinique 2

▶ Âge de la patiente : 37 ans. Date de début d'affection : janvier 2008.

▶ Récepteurs hormonaux : ER+ PR+/HER2-.

Quatre mois après son accouchement est aperçue une tuméfaction du sein droit, opérée le 31 janvier 2008. Tumeur T1, N1, M0 traitée par tumorectomie + curage (ER+, PR+, HER2-). Traitement adjuvant par radiothérapie + 6 cures de chimiothérapie (3 FEC 100 – 3 docétaxel). Puis traitement par tamoxifène pendant deux ans. En juillet 2010 rechute locale nécessitant une mastectomie. La tumeur est toujours ER+ et HER2 négatif. Il n'est pas réalisé une nouvelle chimiothérapie ni de radiothérapie ; un traitement par létrozole + Zoladex® est mis en place. Le létrozole est mal toléré, il est rapidement remplacé par de l'aromasine qui est également mal tolérée et finalement arrêtée en août 2012 après deux ans de prise. Poursuite du Zoladex® seul. Rechute osseuse (vertébrale) en août 2013 traitée par radiothérapie dorsolombaire. Début d'une hormonothérapie de première ligne métastatique par Faslodex® en association avec le Zoladex®.

Douleurs chroniques gérées par Efferalgan codéiné®. Addition à l'hormonothérapie d'un traitement par Xgeva® (dénosumab) pour améliorer le contrôle osseux.

Janvier 2014 : arrêt du Faslodex®, mal toléré. Réintroduction d'un traitement par analogues de la LH-RH (Décapeptyl® 11,25, une injection tous les 3 mois). Reprise de l'aromasine associée à l'Afinitor® qui a maintenant son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication : 10 mg par jour. On explique bien à la patiente les effets secondaires liés à ce traitement, en particulier le risque d'aphte et le risque pulmonaire.

Mai 2014 : l'état général est très correct. Il n'y a pas de toxicité chronique liée à ce traitement. L'examen clinique est sans particularité. On considère donc que le traitement a actuellement un très bon rapport efficacité/toxicité et on le poursuit sans changement.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cas clinique 3

▶ Âge de la patiente : 44 ans. Date de début d'affection : mai 2004.

▶ Récepteurs hormonaux : ER+ PR+/HER2 + .

Carcinome canalaire infiltrant SBR2, CRB2+, récepteurs hormonaux positifs, métastatique au niveau hépatique et ganglionnaire. Diagnostic initial en mai 2004, à l'âge de 32 ans, d'une tumeur du sein bilatérale avec atteinte hépatique d'emblée.

La patiente a reçu 9 cures de chimiothérapie par docétaxel-épirubicine suivies d'une chirurgie en septembre 2004 comprenant tumorectomie du sein gauche, curage axillaire gauche et hépatectomie. L'intervention a été suivie d'un an et demi de traitement adjuvant par trastuzumab associé à du létrozole pris en continu jusqu'en avril 2012, date à laquelle a été diagnostiquée une récidive hépatique et ganglionnaire sous-claviculaire gauche. À cette date, une chimiothérapie par docétaxel-épirubicine a été reprise pour trois cures suivies de trois mois de paclitaxel hebdomadaire avec, au terme, une progression de la maladie.

Le traitement a été modifié pour du tamoxifène pendant deux mois qui a été inopérant, puis de la capécitabine prise à la dose de 1250 mg/m^2 matin et soir pendant deux mois avec, de même, un échappement tumoral.

La patiente est en cours de chimiothérapie par éribuline j1-j8 toutes les trois semaines depuis le début du mois d'avril 2013. On voit la patiente pour discuter d'une participation éventuelle à une étude clinique de phase 1. Il est entendu que si l'éribuline était efficace avec une stabilisation ou une réduction des lésions hépatiques, la patiente poursuivrait ce traitement, et on n'envisagerait l'essai clinique qu'en cas d'échec.

Cas clinique 4

▶ Âge de la patiente : 44 ans. Date de début d'affection : fin 2007.

▶ Récepteurs hormonaux : ER- PR-/HER2 + .

Suite à la naissance de son premier enfant en avril 2007, la patiente qui allaitait a senti une boule dans le sein droit fin 2007. Biopsie montrant un carcinome canalaire infiltrant de 25 mm ER-, PR-, HER2+. Traitée par chimiothérapie néoadjuvante : 3 FEC 100, 3 docétaxel + trastuzumab. Traitement par trastuzumab poursuivi pour six mois au total.

Tout va bien jusqu'en décembre 2011 où sont mises en évidence des métastases hépatiques, osseuses, et pulmonaires. Chimiothérapie par docétaxel + trastuzumab qui permet une très bonne réponse partielle.

Mai 2012 : poursuite de trastuzumab seul en traitement d'entretien.

Septembre 2012 : découverte de métastases cérébrales et d'une méningite carcinomateuse. Début d'un traitement par capécitabine associée à une étude clinique prévoyant des injections intrathécales de trastuzumab, avec une bonne réponse partielle cérébroméningée et une stabilité de la maladie systémique. Maintien jusqu'en février 2013 quand survenue d'une nouvelle poussée évolutive cérébrale. La patiente débute alors un traitement par Dépocyte® intrathécal qui est très mal toléré et doit être interrompu rapidement. Un traitement par bévacizumab-vinorelbine est alors instauré qui permet de contrôler sensiblement la situation. Le traitement comprend également une radiothérapie de la queue de cheval et de l'encéphale, il y a environ trois mois. Depuis, la situation est à peu près stabilisée.

Novembre 2013 : depuis environ deux mois, et malgré la radiothérapie cérébrale, il existe une nouvelle aggravation symptomatique avec des troubles moteurs et sensitifs du membre inférieur droit, une hypoesthésie en selles, un syndrome cérébelleux, sans qu'il n'y ait par ailleurs d'aggravation franche des lésions sur l'IRM. Cette aggravation symptomatique semble être liée à une diminution des corticoïdes qui sont passés de 100 à 20 mg, avec une diminution assez rapide de 60 à 20 mg d'équivalent méthylprednisolone en deux mois.

Dans un deuxième temps, il nous semble qu'une possibilité serait de reprendre un traitement à visée anti-HER2, soit par trastuzumab soit, surtout, par lapatinib.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e16.2 Effets indésirables et interactions médicamenteuses des médicaments utilisés dans le cancer du sein

Effets indésirables majeurs des médicaments utilisés dans le cancer du sein

Médicaments cytotoxiques

Ce sont les plus anciennement connus, en relation avec leur mode d'action cytotoxique systémique « aveugle » atteignant toutes les cellules, qu'elles soient cancéreuses ou saines. Les tissus sains sont d'autant plus atteints que leurs cellules ont un renouvellement rapide, c'est notamment le cas de celles de la moelle osseuse hématopoïétique : les problèmes de déplétion des lignées globulaires blanches, rouges et plaquettaires sont le quotidien du suivi des patients, avec utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques. En matière de prise en charge des cancers du sein, nous nous focaliserons sur les anthracyclines, taxanes et la capécitabine. Pour ce qui concerne la toxicité hématologique, notons toutefois que si l'aplasie fébrile est rare avec les protocoles standard (2 % des cas environ), elle reste bien évidemment une complication grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital : elle est plus fréquente avec les taxanes en association aux anthracyclines (jusqu'à 25 % pour l'association Taxotère® [T], doxorubicine [A] et cyclophosphamide [C]).

Anthracyclines

Les principales toxicités sont hématologiques, digestives et cardiaques. La toxicité cardiaque (myocardiopathie et insuffisance cardiaque congestive) est très spécifique à cette classe de médicaments et nécessite de ne pas dépasser une certaine dose cumulée (correspondant au seuil au-delà duquel le risque de toxicité cardiaque devient inacceptable). Une surveillance de la fonction ventriculaire gauche (FEV) est nécessaire avant toute administration d'anthracycline, ceci fait partie des prérequis à vérifier lors de chaque prescription. Ce seuil se situe autour de 550 mg/m^2 pour la doxorubicine et de 900 mg/m^2 pour l'épirubicine.

Taxanes

En toxicité immédiate, les taxanes sont souvent à l'origine de réactions allergiques, d'où des prémédications à base de corticoïdes et d'antihistaminiques (ces problèmes sont dus aux excipients de solubilisation nécessaires pour ces molécules lipophiles, le crémophore notamment, et non à la molécule elle-même). La toxicité limitante du paclitaxel est hématologique et neurologique : les neuropathies sensitives périphériques peuvent devenir irréversibles si une diminution des doses n'est pas réalisée. La toxicité limitante du docétaxel est également hématologique, ses toxicités extrahématologiques sont relativement différentes de celles du paclitaxel : il existe des risques de colites graves, de lésions cutanées, unguéales et phanériennes, ainsi que des neuropathies périphériques et des rétentions hydriques (les lésions unguéales peuvent être limitées par utilisation de moufles et chaussettes réfrigérantes).

Capécitabine

Les toxicités sont avant tout extrahématologiques, en particulier cutanées (syndrome main-pied) et digestives (à type de diarrhée). En revanche, la capécitabine n'entraîne pas d'alopécie. Environ 25 % des doses de capécitabine sont revues à la baisse pour mauvaise tolérance : il est important que la patiente soit bien informée sur les problèmes du syndrome main-pied et de diarrhée pour alerter immédiatement le prescripteur en cas de problème.

Médicaments d'hormonothérapie

Ces effets indésirables, bien que plus « bénins » que ceux des cytotoxiques, doivent être bien appréhendés au niveau de leur risque/bénéfice et de leur tolérance en raison de la durée très longue des traitements.

Tamoxifène

Dans l'ensemble bien toléré, il accroît les bouffées de chaleur, provoque des troubles gynécolo-

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

giques (saignements vaginaux, pertes vaginales, polypes utérins, kystes ovariens), accroît le risque de cancer de l'endomètre et le risque thromboembolique, et augmente significativement le risque d'accident vasculaire cérébral [1].

Anastrozole

Il entraîne significativement moins d'effets indésirables que le tamoxifène. Notamment, il induit significativement moins de cancers de l'endomètre, d'événements thromboemboliques, d'accidents vasculaires cérébraux, de pertes vaginales et d'hémorragies vaginales. En revanche, il provoque plus de fractures osseuses (11,0 % *versus* 7,7 %) et plus d'arthralgies (35,6 % *versus* 29,4 %). Les arthralgies sont en pratique quotidienne une source très fréquente de plainte de la part des patientes [2].

Létrozole

Dans un essai randomisé [3], le létrozole a, comparativement au tamoxifène, entraîné plus de complications considérées comme sérieuses (113 contre 92 sur une cohorte totale de 4 457 patientes). Notamment, sous létrozole, les fractures et les arthralgies sont plus fréquentes que sous tamoxifène.

Thérapies ciblées

Trastuzumab

Il est globalement très bien toléré avec cependant un risque d'insuffisance cardiaque symptomatique qui varie selon les études de 0,6 % à 4,1 % et qui est le plus souvent réversible. Le risque d'insuffisance cardiaque est corrélé à l'administration préalable d'anthracyclines (leur administration simultanée est contre-indiquée). Une surveillance de la FEV est donc requise. La première perfusion doit être réalisée en 90 minutes sous surveillance, la durée de l'administration pouvant être ensuite réduite à 30 minutes en cas de bonne tolérance (prudence liée à l'utilisation d'une protéine étrangère, en l'occurrence un anticorps monoclonal).

Lapatinib et évérolimus

Ces deux «petites molécules» administrées par voie orale ont des toxicités décrites comme «très fréquentes», avec des degrés de sévérités variables : digestives (nausées, vomissements), cutanées (rash, syndrome main-pied, dermatite acnéiforme) et fatigue. Ces effets indésirables sont fréquemment rencontrés avec les nombreuses molécules orales de ce type indiquées dans les autres affections cancéreuses, disponibles en ville et devant faire l'objet d'une dispensation appropriée. Il faut enfin noter des effets pulmonaires, décrits comme fréquents, à l'utilisation d'évérolimus : toux, dyspnée, épanchement pleural.

Interactions médicamenteuses cliniquement significatives des médicaments utilisés dans le cancer du sein

Elles font l'objet d'un article très détaillé de la revue « Dossier du CNHIM » [4].

Très schématiquement, il convient de s'assurer d'éviter, en fonction de l'ensemble des médicaments reçus par un patient particulier, de se trouver dans une des situations suivantes, contre-indiquant une association éventuelle (ceci implique d'avoir une connaissance exhaustive des substances médicamenteuses ou non, prescrites ou non, absorbées par le patient) :

- interactions entre médicaments anticancéreux et adjuvants ;
- interactions entre médicaments anticancéreux, adjuvants et médicaments non indiqués pour le traitement du cancer (anti-infectieux, prise de tisane de millepertuis, anti-inflammatoires notamment).

Pour les médicaments utilisés dans le cancer du sein, deux médicaments relativement peu utilisés doivent retenir l'attention (ce qui ne dispense pas d'une analyse approfondie de l'ensemble des traitements) :

- contre-indications concernant le méthotrexate (protocole « CMF ») avec les AINS, l'aspirine, la triméthoprime contenue dans le cotrimoxazole, le probénécide notamment ;
- contre-indications concernant l'évérolimus : millepertuis, BCG, stiripentol. Pour ce dernier médicament, les nombreuses autres interactions recensées s'expliquent par le fait qu'il est un substrat du cytochrome P450 3A4 et de la glycoprotéine P (PgP).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Il est à noter que le docétaxel ainsi que l'évérolimus sont déconseillés avec le jus de pamplemousse (dans les deux cas, augmentation de la toxicité par modification de la biodisponibilité).

Références

[1] Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. J Gen Intern Med 2003 ; 18(11) : 937–47.

[2] Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008 ; 9(1) : 45–53.

[3] Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer : update of study BIG 1–98. J Clin Oncol 2007 ; 25(5) : 486–92.

[4] Fusier I, Husson MC. Interactions cliniquement significatives. Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Anticancéreux utilisation pratique 7e éd. Dossier du CNHIM 2013 ; 12 ; 34(5–6) : 116–35.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 16

[1] Lasset C, Bonadona V. Épidémiologie du cancer du sein. In : Les Maladies du Sein. 2e éd Paris : Elsevier Masson ; 2011.

[2] Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst 2010 ; 102 : 605–13.

[3] Institut national du cancer. Dépistage des cancers du sein et surdiagnostic (11/09/2013) http://www.e-cancer.fr/depistage/depistage-du-cancer-du-sein/espace-grand-public/avantages-et-inconvenients-du-depistage.

[4] Inserm. http : //www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancer-du-sein ; 2014.

[5] MacMahon B. Epidemiology and the causes of breast cancer. Int J Cancer 2006 ; 118 : 2373–8.

[6] Cleary MP, Grossmann ME, Ray A. Effect of obesity on breast cancer development. Vet Pathol 2010 ; 47(2) : 202–13.

[7] Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer : The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006 ; 295 : 629–42.

[8] Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk : impact of different treatments. The European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). Int J Cancer 2011 ; 128(1) : 144–56. 1.

[9] Campagnoli C, Ambroggio S, Lotano MR, Peris C. Progestogen use in women approaching the menopause and breast cancer risk. Maturitas 2009 ; 62 : 338–42.

[10] Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Lancet 1996 ; 347 : 1713–27.

[11] Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives. Lancet 1996 ; 347 : 1713–27.

[12] Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology – and hormone receptor – defined invasive breast cancer. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 1260–8.

[13] Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, et al. Dietary patterns and breast cancer risk : a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010 ; 91 : 1294–302.

[14] Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women : a pooled analysis of cohort studies. JAMA 1998 ; 279 : 535–40.

[15] Brody JG, Moysich KB, Humblet O, et al. Environmental pollutants and breast cancer : epidemiologic studies. Cancer 2007 ; 109 : 2667–711.

[16] Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. Eur J Cancer 2010 ; 46 : 2593–604.

[17] Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010 ; 11 : CD002748.

[18] Institut national du cancer. Dépistage du cancer du sein : www.e-cancer.fr/depistage/depistage-par-organe/cancer-du-sein.

[19] Raulic A. Diagnostic et bilan pré-thérapeutique du cancer du sein. In : Les Maladies du Sein. 2e éd Paris : Elsevier Masson ; 2011.

[20] Peix M, Guerin N. Techniques radiologiques d'exploration mammaire. In : Les Maladies du Sein. 2e éd Paris : Elsevier Masson ; 2011.

[21] ACR BI-RADS. Mammographie. française basée sur la 4e éd. 2e éd américaine ; 2004.

[22] Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA 2008 ; 299 : 2151–63.

[23] Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. Radiology 2008 ; 246 : 58–70.

[24] Kinkel K, Tardivon A. Directive européenne sur l'interventionnel mammaire : version française de la Société européenne d'imagerie du sein (EUSOBI). Imagerie de la femme 2008 ; 18 : 83–8.

[25] Hayes DF. Prognostic and predictive factors revisited. Breast 2005 ; 14(6) : 493–9.

[26] Lonning PE. Breast cancer prognostication and prediction : are we making progress ? Ann Oncol 2007 ; 18(Suppl 8) : VIII3–7.

[27] Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008 ; 107(3) : 309–30.

[28] Treilleux I. Facteurs pronostiques des cancers du sein. In : Les Maladies du Sein. 2e éd Paris : Elsevier Masson ; 2011.

[29] Mauriac L, Debled M, MacGrogan G. When will more useful predictive factors be ready for use ? Breast 2005 ; 14(6) : 617–23.

[30] Michaelson JS, Silverstein M, Sgroi D, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. Cancer 2003 ; 98(10) : 2133–43.

[31] Réseau Espace Santé-Cancer Rhône Alpes. Référentiel Régional Rhône Alpes. Décembre 2013.

[32] Sledge WG, Mamounas EP, Hortobagyi CN, et al. Past, present and future challenges in breast cancer treatment. J Clin Oncol 2014 ; 32(19) : 1979–86.

[33] Mignotte H. Chirurgie des cancers du sein opérables d'emblée. In : Les Maladies du Sein. 2e éd Paris : Elsevier Masson ; 2011.

[34] Delay E. Reconstruction mammaire après mastectomie. In : Les Maladies du Sein. 2e éd Paris : Elsevier Masson ; 2011.

[35] Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, et al. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

breast April 19-22, 2001, Philadelphia. Cancer 2002 ; 94(10) : 2542–51.
[36] ANAES. Rapport d'étape : la technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. ANAES. octobre 2002.
[37] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005 ; 23 (30) : 7703–20.
[38] Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. Consensus Conference Committee. proceedings of the consensus conference on breast conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. Cancer 2006 ; 107(2) : 242–50.
[39] Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer : an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2000 ; 355(9217) : 1757–70.
[40] Sunyach MP. Radiothérapie des cancers du sein. In : Les Maladies du Sein. 2e éd Paris : Elsevier Masson ; 2011.
[41] Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 1997 ; 337(14) : 949–55.
[42] Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1997 ; 337(14) : 956–62.
[43] Overgaard M. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen : Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 2003 ; 353 : 1641–8.
[44] Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren H, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer : a randomized trial. J Clin Oncol 1999 ; 17(8) : 2326–33.
[45] Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma : long-term results of a randomized trial. Ann Oncol 2001 ; 12(7) : 997–1003.
[46] Réseau Espace Santé-Cancer Rhône-Alpes. Référentiel Régional Rhône-Alpes. Indications de radiothérapie 2013 ; 31 : .
[47] Sledge WG, Mamounas EP, Hortobagyi CN, et al. Past, present and future challenges in breast cancer treatment. J Clin Oncol 2014 ; 32(19) : 1979–86.
[48] Fisher B, Mamounas EP. Preoperative chemotherapy : A model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 537–40.
[49] Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer : Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 2483–93.
[50] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 2672–85.
[51] Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide : Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 4165–74.
[52] Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 2019–27.
[53] Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. J Natl Cancer Inst 1990 ; 82 : 1539–45.
[54] Réseau Espace Santé-Cancer Rhône-Alpes. Référentiel Régional Rhône Alpes. Protocoles de chimiothérapie en situation néoadjuvante. Décembre 2013 ; 22.
[55] Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Anticancéreux utilisation pratique 7e éd. Dossier du CNHIM 2013 ; 34(5-6) : 1–598 12.
[56] Guastalla JP, Tredan O, Ray-Coquard I. Traitements adjuvants des cancers du sein. In : Les Maladies du Sein. 2e éd Paris : Elsevier Masson ; 2011.
[57] Nerich V, Curtit E, Bazan F, et al. Évaluation économique de l'utilisation en routine du test Oncotype DX® dans la prise en charge des cancers du sein en Franche-Comté. Bull Cancer 2014 ; 101 : 681–9.
[58] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. Lancet 2005 ; 365(9472) : 1687–717.
[59] Roche H, Kerbrat P, Bonneterre J, et al. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients : 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial. Ann Oncol 2006 ; 17(8) : 1221–7.
[60] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005 ; 352(22) : 2302–13.
[61] Baum M, Hackshaw A, Houghton J, et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer : results from the ZIPP study. Eur J Cancer 2006 ; 42(7) : 895–904.
[62] Berglund G, Nystedt M, Bolund C, Sjoden PO, Rutquist LE. Effect of endocrine treatment on sexuality

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

in premenopausal breast cancer patients : a prospective randomized study. J Clin Oncol 2001 ; 19(11) : 2788–96.
[63] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004 ; 350(11) : 1081–92.
[64] Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. Ann Oncol 2006 ; 17(suppl 7) : vii10–4.
[65] Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen : combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005 ; 366(9484) : 455–62.
[66] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003 ; 349(19) : 1793–802.
[67] Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients : results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J Natl Cancer Inst 2007 ; 99(24) : 1845–53.
[68] Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008 ; 9(1) : 45–53.
[69] The Breast International Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005 ; 353(26) : 2747–57.
[70] Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer : update of study BIG 1-98. J Clin Oncol 2007 ; 25(5) : 486–92.
[71] Fisher B, Carbone P, Economou SG, et al. 1-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer : A report of early findings. N Engl J Med 1975 ; 292 : 117–22.
[72] Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976 ; 294 : 405–10.
[73] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer : An overview of 61 randomized trials among 28,896 women – Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. N Engl J Med 1988 ; 319 : 1681–92.
[74] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy : 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1992 ; 339 : 71–85.
[75] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer : An overview of the randomised trials – Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998 ; 352 : 930–42.
[76] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 976–83.
[77] Mackey JR1, Martin M, Pienkowski T, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer : 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. Lancet Oncol 2013 ; 14 : 72–80.
[78] Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer : Final results of the FinHer Trial. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 5685–92.
[79] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer : Joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 3366–73.
[80] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer. N Engl J Med 2011 ; 365 : 1273–83.
[81] Bachelot T, Tredan O. Cancers du sein métastatiques. In : Les Maladies du Sein. 2e éd Paris : Elsevier Masson ; 2011.
[82] Klijn JG, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer : a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 343–53.
[83] Gibson L, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; 4. CD003370.
[84] O'Brien ME, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004 ; 15 : 440–9.
[85] Ghersi D, et al. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2005 ; 93 : 293–301.
[86] Udom DI, et al. Two weekly vinorelbine : administration in patients who have received at least two prior chemotherapy regimes for advanced breast cancer. Eur J Cancer 2000 ; 36 : 177–82.
[87] Fumoleau P, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline - and taxane - pretreated metastatic breast cancer. Eur J Cancer 2004 ; 40 : 536–42.
[88] Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a mono-

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

clonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001 ; 344 : 783–92.
[89] Marty M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment : the M77001 study group. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 4265–74.
[90] Miller K, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007 ; 357 : 2666–76.
[91] Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Anticancéreux utilisation pratique 7e éd. Dossier du CNHIM 2013 ; 34(5-6) : 1–598. 12.
[92] Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. J Gen Intern Med 2003 ; 18(11) : 937–47.
[93] Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008 ; 9(1) : 45–53.
[94] Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer : update of study BIG 1-98. J Clin Oncol 2007 ; 25(5) : 486–92.
[95] Fusier I, Husson MC. Interactions cliniquement significatives. Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Anticancéreux utilisation pratique 7e éd. Dossier du CNHIM 2013 ; 34(5-6) : 116–35. 12.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cancers bronchiques

CHAPITRE 17

J.-L. Cazin, E. Dansin

Épidémiologie – prévention

Le cancer du poumon est la quatrième cause de cancer en Europe. Il représente la première cause de mortalité par cancer avec 353 000 décès en 2012 [1]. Le nombre de décès par cancer du poumon en Europe pourrait passer de 370 000 en 2015 à 390 000 en 2020 [2].

Les autres cancers thoraciques (thymomes, mésothéliomes, tumeurs germinales, lymphomes, sarcomes pulmonaires, etc.) ne sont pas abordés dans ce chapitre portant essentiellement sur les cancers bronchiques.

En France, avec 39 500 nouveaux cas par an, le cancer bronchique est le quatrième cancer en termes d'incidence globale (second chez l'homme : 27 500, et troisième chez la femme : 12 000) et, avec 29 100 décès, le premier en termes de mortalité (premier chez l'homme : 21 000, et troisième chez la femme : 8 100) [3].

Dans la majorité des cas, les cancers du poumon sont des cancers non à petites cellules (CNPC). À côté de ceux-ci, on décrit les cancers à petites cellules, en baisse au plan épidémiologique et dont le pronostic reste effroyable.

Ce chapitre se concentre principalement sur les CNPC, souvent diagnostiqués à un stade métastatique et de pronostic également très péjoratif.

Le taux de survie à cinq ans, tous stades confondus, est de l'ordre de 15 à 20 %, mais il tombe à 5 % si le cancer est diagnostiqué à un stade métastatique.

La prise en charge thérapeutique du CNPC a profondément changé au cours de la dernière décennie avec le développement de thérapies moléculaires ciblées.

La prévention primaire se situe à trois niveaux : tabagisme (intensification de la lutte), situations professionnelles (protection des salariés vis-à-vis de l'amiante, des goudrons et des solvants organiques), environnement (diesel).

Les essais de dépistage du cancer bronchique s'étaient jusqu'en 2011 révélés négatifs. En 2011, la publication du National Lung Screening Trial Research Team a bouleversé la question du dépistage en raison de ses résultats positifs [4]. Cet essai portait sur 53 454 patients et randomisait les patients entre une radiographie thoracique par an pendant trois ans et un scanner thoracique peu irradiant (*low dose*) au même rythme. Le sevrage tabagique était encouragé chez tous les patients. Chez ces patients à risque (âge, tabagisme), la pratique des scanners a permis une réduction de la mortalité par cancer bronchique de 20 %. À ce jour, un tel dépistage n'a pas encore été mis en place à large échelle en France, mais la situation pourrait évoluer, compte tenu des bénéfices potentiels majeurs démontrés par l'étude nord-américaine et des résultats d'essais complémentaires allant dans le même sens [5].

Diagnostic

Le cancer bronchique a la réputation d'être peu symptomatique et cela peut contribuer à un diagnostic tardif. S'il est vrai que les signes fonctionnels et/ou généraux sont peu spécifiques (toux, expectoration, amaigrissement, etc.), les données de la littérature témoignent du contraire. Une négligence par le patient et/ou une prise en compte minorée peuvent aboutir à un diagnostic tardif. La toux est pourtant présente dans 10 à 60 % des cas, une dyspnée majorée dans 10 à 40 %. Peuvent être également rencontrés : douleurs thoraciques, hémoptysie, anorexie, dysphonie, dysphagie, douleur osseuse, hippocratisme digital, ganglion sus-claviculaire, pleurésie, hépatomégalie. D'où l'importance d'une vigilance en cas de survenue de ces différents signes cliniques chez un sujet à risque de par son tabagisme et/ou son exposition professionnelle.

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Le diagnostic *biologique* de cancer bronchique n'est pas possible : aucun marqueur n'est à ce jour validé.

L'objectif du diagnostic *paraclinique* est de déterminer, selon la classification TNM, le stade de la maladie. Le stade TNM « clinique » (*c*TNM) est le principal facteur pronostique et l'élément décisionnel majeur pour l'élaboration du projet thérapeutique.

Le bilan d'extension fait appel au scanner thoraco-abdominal, à la tomographie par émission de positons (TEP) et à l'IRM cérébrale. La fibroscopie bronchique est essentielle pour documenter la lésion sur le plan histologique. À ce jour, d'autres techniques diagnostiques peuvent être mises en œuvre (échographie endobronchique, ponction sous scanner, thoracoscopie, etc.). Ces différentes méthodes, plus ou moins invasives, dépendent de la topographie lésionnelle (périphérique ou centrale), des comorbidités du patient, de la présentation clinique et du plateau technique disponible. En cas de stade localisé, un bilan d'opérabilité est réalisé : exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), diffusion libre du CO (DLCO) ± VO_2 max, échocardiographie, scintigraphie V/P… Des recommandations sont régulièrement émises par les sociétés savantes et les instances sanitaires pour coordonner ces démarches diagnostiques.

Dans près de 40 % des cas, le CNPC s'avère métastatique avec, comme localisations secondaires les plus fréquentes, les os (incidence au diagnostic : 10–15 %), le cerveau (10–22 %), le foie (10–15 %), ou les surrénales (3–8 %).

La classification TNM (voir tableau e17.1, tableau e17.2, tableau e17.3) permet d'établir le stade du cancer bronchique et sa répartition en stade localisé (20 %), localement avancé (40 %) et métastatique (40 %) avec des taux de survies relatives à cinq ans respectifs de 53 %, 24 % et 4 % [6].

L'examen anatomopathologique permet une distinction entre :

- cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) dans 80 % des cas, répartis principalement en adénocarcinomes (40–60 %), carcinomes épidermoïdes (30–40 %) ou à grandes cellules (10–20 %) ;
- cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) : 15–20 % des cas.

Les facteurs pronostiques sont liés au patient (âge, sexe, *performance status*) et à la tumeur (histologie, stade, statut moléculaire). Selon ces éléments, une large étude française a déterminé un score pronostique permettant de prévoir la probabilité de décès à un, deux et quatre ans [7].

Traitements – stratégies thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques sont élaborées selon le stade de la maladie et reposent sur les recommandations et référentiels suivants [8–10]. Une mise en œuvre ne peut s'envisager qu'après une discussion multidisciplinaire (RCP des plans cancer) et une consultation d'annonce (*cf.* chapitre 35 « Approche psychologique avec le patient atteint de cancer »).

Stade I

La chirurgie est le traitement de référence. Cette chirurgie s'effectue dans des centres autorisés (seuils d'activité, revue de mortalité et de survie). Un curage ganglionnaire médiastinal est systématiquement associé à la résection pulmonaire. Le bilan d'opérabilité ventilatoire et cardiovasculaire est une étape essentielle, compte tenu des comorbidités fréquemment rencontrées chez les patients atteints de CNPC : bronchite chronique, emphysème, coronaropathie, artérite, etc. Les techniques chirurgicales évoluent vers des abords thoraciques et des résections plus limitées (vidéochirurgie, chirurgie robotisée, segmentectomie, bronchoplastie, etc.). Ces évolutions visent à épargner le parenchyme pulmonaire, sans concéder sur l'objectif de résections complètes, diminuer les douleurs postopératoires et réduire la durée d'hospitalisation. En cas d'inopérabilité ou de refus du patient, la radiothérapie stéréotaxique donne des résultats supérieurs à ceux de la radiothérapie conformationnelle.

Stade II

La chirurgie associée à la chimiothérapie adjuvante constitue le traitement de référence. La chimiothérapie néoadjuvante représente une alternative à la chimiothérapie adjuvante. En cas d'inopérabilité ou de refus du patient, une radiothérapie associée ou non à une chimiothérapie est possible.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e17.1 Classification UICC TNM des cancers bronchiques, éditions 2009 et 2015 (d'après [6, 33]).

T	Tumeur primitive
TX	Tumeur qui ne peut être évaluée, ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
T1a	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension (**T1a 2015** : tumeur de moins de 1 cm)
T1b	Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension (**T1b 2015** : entre 1 et 2 cm)
T1c 2015	Entre 2 et 3 cm
T2	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : • atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène • invasion de la plèvre viscérale • présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilaire sans atteindre l'ensemble du poumon
T2a	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension (**T2a 2015** : entre 3 et 4 cm)
T2b	Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension (**T2b 2015** : entre 4 et 5 cm)
T3	Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou le péricarde pariétal ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe (**T3 2015** : entre 5 et 7 cm)
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint (**T4 2015** : supérieur à 7 cm)

N	Adénopathies régionales
NX	Les ganglions ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct
N2	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous-carinaires
N3	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires homo- ou controlatéraux

M	Métastase à distance
MX	La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
M1a	Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
M1b	Métastase à distance (**M1b 2015** : métastase extrathoracique unique dans un organe)
M1c 2015	Métastases extrathoraciques multiples

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e17.2 Classification UICC stades des cancers bronchiques, 2009 (d'après [6]).

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e17.3 Classification UICC stades des cancers bronchiques, 2015 (d'après [33]).

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA1	T1a	N0	M0
Stade IA2	T1b	N0	M0
Stade IA3	T1c	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
Stade IIB	T1a	N1	M0
Stade IIB	T1b	N1	M0
Stade IIB	T1c	N1	M0
Stade IIB	T2a	N1	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
Stade IIB	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1a	N2	M0
Stade IIIA	T1b	N2	M0
Stade IIIA	T1c	N2	M0
Stade IIIA	T2a	N2	M0
Stade IIIA	T2b	N2	M0
Stade IIIA	T3	N1	M0
Stade IIIA	T4	N0	M0
Stade IIIA	T4	N1	M0
Stade IIIB	T1a	N3	M0
Stade IIIB	T1b	N3	M0
Stade IIIB	T1c	N3	M0
Stade IIIB	T2a	N3	M0
Stade IIIB	T2b	N3	M0
Stade IIIB	T3	N2	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
Stade IIIC	T3	N3	M0
Stade IIIC	T4	N3	M0
Stade IVA	Tout T	Tout N	M1a
Stade IVA	Tout T	Tout N	M1b
Stade IVB	Tout T	Tout N	M1c

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Stade III

La place de la chirurgie dans ce stade reste discutée et s'intègre le plus souvent dans une stratégie multimodale comme chimiothérapie précédant ou succédant à la résection avec ou sans radiothérapie postopératoire. La stratégie thérapeutique en cas d'atteintes ganglionnaires médiastinales prouvées (N2) est discutée au cas par cas.

Pour les stades III non éligibles à la chirurgie, une chimioradiothérapie est préconisée selon des modalités séquentielles ou concomitantes en fonction principalement de l'état général et des comorbidités des patients.

Stade IV

La stratégie thérapeutique dépend du *performance status*, des comorbidités et de l'histologie. Le choix thérapeutique doit maintenant aussi intégrer le statut mutationnel, principalement EGFR ou ALK. De nouveaux biomarqueurs moléculaires viendront très probablement guider les options thérapeutiques futures et préfigurent de la médecine personnalisée [11]. Globalement, la survie est passée de quatre mois dans les années 1970 (soins de support exclusifs) à 12–14 mois dans les années 2000 (chimiothérapies à base de platine + bévacizumab) et à 20–24 mois (traitement oral visant spécifiquement la voie oncogénique EGFR).

Après la démonstration, en 2002, d'une équivalence en termes de survie des différents protocoles de chimiothérapies (effet plateau des combinaisons cisplatine/paclitaxel, cisplatine/gemcitabine, cisplatine/docétaxel et carboplatine/paclitaxel), un tournant majeur dans la prise en charge des CBNPC a été franchi avec l'identification de patients atteints de carcinomes présentant des anomalies moléculaires : mutations, translocations, amplifications [12, 13]…

L'identification des mutations du gène codant pour l'EGFR date de 2004 [14, 15]. Ceci a ouvert l'ère de la médecine personnalisée dans les cancers bronchiques.

À la suite de cette découverte marquante des mutations EGFR, de nouvelles anomalies moléculaires ont été identifiées dans le CNPC métastatique, et elles ont été suivies d'avancées sur le plan thérapeutique.

À titre d'exemple, on peut citer le modèle de la voie oncogénique ALK dans les CBNPC métastatiques.

Les réarrangements de ALK, oncogène issu d'une fusion anormale de gènes codant pour des kinases au niveau du chromosome 2, déjà connus pour certains types de lymphomes, neuroblastomes et tumeurs myofibroblastiques, ont été mis en évidence dans le CBNPC par Soda [16]. Ces réarrangements (ou translocations) ALK sont identifiés au niveau tumoral par immunohistochimie et/ou FISH. La translocation EML4-ALK est observée chez 4 % des adénocarcinomes (database biomarqueurs France). Il s'agit principalement de sujets non fumeurs, d'un âge inférieur à celui de la population habituelle des cancéreux bronchiques.

Le crizotinib, thérapie ciblée orale, a été le premier agent inhibiteur de ALK ayant démontré une efficacité patente chez les patients atteints de CBNPC réarrangés ALK. Les taux de réponse sous crizotinib sont respectivement de 61 %, 65 % et 74 % selon que cet agent est administré en troisième, deuxième ou première ligne de traitement [17–19]. Malheureusement, après un contrôle de la maladie sous crizotinib compris entre 8 et 11 mois, un échappement thérapeutique apparaît.

De nouveaux inhibiteurs de ALK, dits de deuxième génération, sont déjà disponibles et/ou en développement (céritinib, alectinib, AP26113…) et permettent d'obtenir des allongements significatifs de survie [20].

Le crizotinib et autres inhibiteurs de ALK présentent des toxicités spécifiques (visuelles, hépatiques, cardiaques, endocriniennes, etc.) à connaître pour prévenir les patients et/ou les aider à gérer ces effets indésirables afin d'optimiser l'observance et la sécurité des soins (voir tableau e17.4, tableau e17.5).

Dans ce contexte évolutif et favorable en termes de connaissances sur l'oncogenèse bronchique, de thérapies ciblées et de progrès en survie, trois éléments doivent toutefois être soulignés :

- ces caractéristiques moléculaires ne concernent qu'une minorité de patients caucasiens (10–20 %) ;
- des résistances acquises sous thérapies ciblées sont responsables d'une progression de la maladie. Le moment de survenue de cet échappement thérapeutique survient de façon variable selon l'anomalie moléculaire et le traitement spécifique correspondant, mais inéluctable : mutation T790M pour les lésions EGFR mutées, mutation L1196M pour les lésions réarrangées ALK [21] ;
- le développement des techniques de plus en plus sensibles de détection d'anomalies cytomoléculaires

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e17.4 Principaux effets iatrogènes : prévention et conduite à tenir.

	Prévention	Conduite à tenir
Diarrhée	– Mesures hygiénodiététiques – Éviter caféine, boissons glacées, laitages, fruits et légumes crus, épices, céréales, pain complet et alcool – Boire au moins 2 litres par jour en dehors des repas : eau, bouillons, infusions… – Privilégier aliments pauvres en fibres et en résidus : riz, pâtes, carottes, bananes, fromages à pâte cuite…	En l'absence de retentissement sur l'état général : – réhydratatation orale – manger souvent des petites quantités – diosmectite – lopéramide – racécadotril Si retentissement sur l'état général (si vomissement ou syndrome fébrile associé) : – contacter le médecin traitant pour évaluer le niveau de gravité et évaluer la nécessité ou non d'une hospitalisation – réhydratation orale – traitement symptomatique (lopéramide) – réduction des doses ; voir avec l'oncologue – surveillance de la kaliémie
Nausées – vomissements	– Mesures hygiénodiététiques – Boire lentement au moins 2 litres d'eau par jour en dehors des repas – Privilégier les envies du malade, les liquides et aliments froids et peu odorants – Éviter les aliments frits, gras, épicés – Manger lentement – Fractionner en plusieurs repas légers – Se reposer après le repas, de préférence en position assise	– En cas de vomissements, se rincer la bouche à l'eau froide et attendre une à deux heures avant de manger – Réhydratation – Traitement antiémétique symptomatique *Si molécules émétisantes* – Nausées anticipatoires : – prévention : anxiolytique/doxylamine – traitement : métoclopramide – traitement anxiolytique – sophrologie, relaxation – j1, j2 et j3 suivant la cure : – prévention : sétron ± aprépitant ± corticoïde – traitement : métoclopramide *Si retentissement sur l'état général (ou syndrome fébrile associé) :* contacter le médecin traitant pour évaluer le niveau de gravité en fonction du terrain

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

	Prévention	Conduite à tenir
Réactions cutanéomuqueuses : sécheresse, rash, acné, folliculite	– Photoprotection – Éviter parfums et crèmes sur les zones atteintes ; ne rien appliquer sans avis médical – Éviter produits allergisants, alcooliques – Utiliser des produits sans savon ; tamponner pour sécher – Hydratation : utilisation quotidienne d'un « syndet » et d'une - crème émolliente – Prévention de la folliculite : corticoïde local (visage y compris)	– Arrêt immédiat si éruption bulleuse – Folliculite : traitement éventuel par cyclines (avec photoprotection active)
Toxicité unguéale : paronychies (pseudopanaris), crevasses, ongles incarnés, pousse des cils, pilosité…	– Hygiène : porter des gants pour le ménage – Couper les ongles au carré, pas trop court – Éviter les chocs au niveau des doigts et des orteils – Soins : manucures, pédicures, soins esthétiques	– Compresse de povidone iodée – Clobétasol une fois par jour jusqu'à guérison – Éviter les traumatismes : port de chaussures larges et confortables, semelles en gel – Antibiotique local ou général sur prescription médicale
Toxicité générale : asthénie, inappétence, anorexie	– Privilégier les activités indispensables et agréables ; se faire aider pour les autres tâches – Aménager le domicile – Manger lentement, en plusieurs repas quotidiens ; ne pas manger seul, soigner la présentation – - Prudence si conduite de véhicule	– Traiter les comorbidités : insuffisance cardiaque, respiratoire… – Prise en charge psychologique – Adapter l'alimentation : compléments nutritionnels, prise en charge diététicienne
Toxicité oculaire : sécheresse oculaire, troubles de la vision, douleur	– Éviter les atmosphères sèches et/ou enfumées – Fractionner le travail sur écran	– Lavage oculaire au sérum physiologique – Collyre vitamine A – Larmes artificielles – Si absence d'amélioration ou douleurs ou perte d'acuité visuelle : avis d'un ophtalmologue
Toxicité hépatique : ictère, douleur abdominale (hors diarrhée), décoloration des urines	– Bilan hépatique de référence – Suivi biologique hépatique	– Arrêt de traitement si troubles majeurs – Penser aux interactions médicamenteuses
Toxicité cardiaque : bradycardie, arythmie	– Bilan cardiaque – Attention aux bêtabloquants	– Surveillance stricte – Arrêt de traitement si apparition d'une insuffisance cardiaque
Toxicité pulmonaire : dyspnée, toux, fièvre	– Facteurs de risque : tabagisme, affection pulmonaire interstitielle préexistante – Bilan pulmonaire régulier, plus fréquent si infections respiratoires, chimiothérapie, radiothérapie…	– Recherche d'une pneumopathie interstitielle – Arrêt de traitement si confirmation

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e17.5 Inhibiteurs du récepteur de l'EGFR et de ALK utilisés par voie orale (AMM) : recommandations spécifiques.

DCI	Géfitinib ITK-EGFR	Erlotinib ITK-EGFR	Afatinib ITK-EGFR	Crizotinib Anti-ALK
Spécialité	Iressa® comprimé pelliculé (250 mg)	Tarceva® comprimé (25 mg, 100 mg, 150 mg)	Giotrif® comprimé pelliculé (20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg)	Xalkori® gélule (200 mg, 250 mg)
Posologie	250 mg/jour en une prise au long cours jusqu'à progression et/ou intolérance Administration toujours au même moment de la journée ; sans influence des repas	150 mg/jour (réduction possible par paliers de 50 mg), en une seule prise Une heure avant ou deux heures après un repas	40 mg/jour (augmentation possible jusqu'à 50 mg/jour) en une prise, sans nourriture, jusqu'à progression ou intolérance Aucune nourriture au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise	250 mg matin et 250 mg soir (réduction possible jusqu'à 250 mg/j) sans influence des repas, jusqu'à progression ou intolérance.
Si oubli de prise	Administration impossible si moins de 12 heures avant la prochaine prise Pas de double dose pour compenser	Pas de double dose pour compenser	Pas d'administration si dose suivante prévue dans les 8 prochaines heures Pas de double dose pour compenser	Pas d'administration si dose suivante prévue dans les 6 prochaines heures Pas de double dose pour compenser

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

(cellules tumorales circulantes, ADN tumoral circulant, microARN…) permettra à moyenne échéance d'envisager des diagnostics et des suivis dans les échantillons sanguins (notion de biopsies liquides) et non plus uniquement, comme à présent, sur du matériel tumoral tissulaire. Dans le cancer bronchique où l'accès aux lésions reste toujours difficile pour le diagnostic et encore plus le suivi, ces procédés moins invasifs représenteront une avancée majeure.

Critères de choix dans la prise en charge des stades métastatiques

Le tableau 17.6 et le tableau 17.7 détaillent les paramètres liés au patient et à la tumeur pouvant intervenir dans la décision stratégique; les caractéristiques des principaux protocoles utilisés figurent en annexe de ce chapitre (voir annexe e17.2).

Tableau 17.6 Critères de choix thérapeutiques dans les carcinomes bronchiques métastatiques. Paramètres liés au patient.

	Options thérapeutiques de première ligne	Options thérapeutiques de seconde et troisième lignes
PS 0–1	Polychimiothérapie à base de cisplatine[a] : cisplatine-pémétrexed ou cisplatine-docétaxel ou cisplatine-vinorelbine ou cisplatine-gemcitabine Évaluer éligibilité au bévacizumab (critères histologiques, radiologiques, cliniques…)	Monochimiothérapie (docétaxel, pémétrexed)[b] ou ITK-EGFR (erlotinib) ou monochimiothérapie (docétaxel)-ITK-multicibles (*ninténadib*) ou monochimiothérapie (docétaxel)-AC anti-VEGFR2 (*ramucirumab*)
PS 2–3	Monochimiothérapie (vinorelbine, pémétrexed) ou carboplatine-pémétrexed	ITK-EGFR (erlotinib)
Sujet âgé	Carboplatine-paclitaxel[c] ou monochimiothérapie (vinorelbine, gemcitabine)	ITK-EGFR (erlotinib)
Comorbidités **Insuffisance rénale**	Protocole à base de carboplatine	ITK-EGFR ou docétaxel[b] Éviter pémétrexed
Comorbidités **Neuropathie**	Éviter platines-taxanes	Éviter taxanes
Comorbidités **Insuffisance cardiaque**	Éviter cisplatine vue l'hyperhydratation associée	Monochimiothérapie (docétaxel, pémétrexed)[b] ou ITK-EGFR (erlotinib)
Hémorragies et/ou traitements anticoagulants	Éviter anti-angiogénique (bévacizumab ou ITK-multicibles)	
Orientation vers un traitement à domicile	Vinorelbine orale	Privilégier ITK-EGFR
Attente du patient **Crainte d'une alopécie**	Éviter taxanes	Privilégier ITK-EGFR
Doute sur adhésion/ observance ou isolement médicosocial	Privilégier voie i.v.	Éviter la voie orale

PS : *performance status*; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase; EGFR : *epidermal growth factor*; AC : anticorps; VEGFR : *vascular endothelial growth factor receptor*; i.v. : intraveineuse.

[a,b,c] Voir exemples de protocoles de chimiothérapie en annexe.
(Molécule) : agent disposant d'une AMM (en 2015).
(*Molécule*) : agent ne disposant pas d'une AMM (en 2015).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 17.7 Critères de choix thérapeutiques dans les carcinomes bronchiques métastatiques. Paramètres liés à la tumeur.

Caractéristiques biocliniques (incidence en %)	Options thérapeutiques de première ligne	Options thérapeutiques de seconde et troisième lignes
Histologie épidermoïde (30 %–40 %)	Privilégier polychimiothérapie sans pémétrexed[a]	Privilégier monochimiothérapie hors pémétrexed[b] ou ITK-EGFR
Histologie non épidermoïde (60 %–70 %)	Privilégier polychimiothérapie avec pémétrexed ± bévacizumab[a]	Privilégier monochimiothérapie par pémétrexed[b] ou ITK-EGFR
Réponse/stabilité (30 %–40 %)	Après une polychimiothérapie[a]	Privilégier une maintenance (monochimiothérapie)[b]
Mutation activatrice EGFR (9,5 %)[32]	Privilégier ITK-EGFR (géfitinib, erlotinib, afatinib)	Privilégier polychimiothérapie ± bévacizumab[a]
Statut EGFR sauvage (90 %)	Privilégier polychimiothérapie ± bévacizumab[a]	Privilégier monochimiothérapie[b]
Résistance acquise T790M sous TKI-EGFR (50 %–60 %)		Privilégier polychimiothérapie ± bévacizumab[a] ou ITK-EGFR de troisième génération (*AZD9291*, *CO-1686*) ?
Translocation ALK+ (3,7%)[32]	Privilégier anti-ALK (*crizotinib*)	Crizotinib (si non utilisé en première ligne) Privilégier polychimiothérapie avec pémétrexed[a] Place des anti-ALK deuxième génération (*céritinib*, *alectinib*, *AP26113*) ?
Statut KRAS muté (27 %)[32]	Privilégier polychimiothérapie ± bévacizumab[a] Place des anti-MEK (*sélumetinib, tramétinib*…) ?	Privilégier monochimiothérapie[b]
Mutation HER2 (<1 %)[32]	Privilégier polychimiothérapie ± bévacizumab[a]	Place des anti-HER2 injectables (*trastuzumab*) ou oraux (*afatinib*, *nératinib*…) ?
Mutation BRAF (V600E) (<2 %)[32]	Privilégier polychimiothérapie ± bévacizumab[a]	*Dabrafénib* ? *Vémurafenib* ?

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; EGFR : *epidermal growth factor* ; AC : anticorps ; VEGFR : *vascular endothelial growth factor receptor.*
[a,b] Voir exemples de protocoles de chimiothérapie en annexe.
(Molécule) : agent disposant d'une AMM (octobre 2014).
(*Molécule*) : agent ne disposant pas d'une AMM (octobre 2014).

Effets iatrogènes : prévention et conduite à tenir

Dans le CNPC présentant des mutations activatrices du gène codant pour le récepteur de l'EGF (EGFR), les inhibiteurs de l'EGFR ont représenté une avancée thérapeutique majeure.

Dans le tableau e17.4 sont récapitulés les effets indésirables le plus souvent rencontrés sous inhibiteurs du récepteur de l'EGFR [22–24]. Comparés à ceux des chimiothérapies conventionnelles administrées par voie veineuse, ces effets indésirables sont inédits. Ils peuvent être temporaires ou permanents et sont d'apparition plus ou moins rapide. Si les fréquences et les

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

intensités respectives varient en fonction des médicaments considérés, les principales toxicités sont retrouvées en commun pour géfitinib, erlotinib et afatinib. Une surveillance accrue sera appliquée aux malades âgés (*cf.* chapitre 5 « Thérapeutiques du cancer »).

Le message à transmettre au patient se situe à quatre niveaux :

- les effets indésirables décrits dans le tableau e17.4 peuvent ne pas se déclarer chez lui, mais leur prévention demeure primordiale ;
- des informations sur les moyens de prévention, de limitation ou de prise en charge des symptômes doivent lui être fournies ;
- la survenue d'effets indésirables peut amener l'oncologue médical à modifier les posologies initiales, voire à changer de molécule ;
- des effets indésirables rares et non mentionnés peuvent apparaître, et leur signalement rapide à l'équipe soignante est essentiel.

Conseils aux patients

La chimiothérapie conventionnelle intraveineuse occupe encore une part majeure dans le traitement du cancer bronchique, mais les thérapies orales prennent une place de plus en plus importante au fur et à mesure du développement des thérapies ciblées (les « nib »). À cette occasion, il convient quand même de rappeler que tous les traitements oraux ne sont pas pour autant des thérapies ciblées.

Il persiste des indications pour les cytotoxiques oraux classiques comme cyclophosphamide, étoposide, vinorelbine, topotécan… Dans ce cas, les précautions et les risques liés à une chimiothérapie conventionnelle sont aussi de mise, comme numération/formule préalable, contrôle de la température, action rapide en cas de neutropénie fébrile.

Avec les thérapies ciblées, la voie orale a connu un nouvel essor. Ce mode d'administration répond à une attente des patients pour qui la préservation de l'autonomie, le maintien à domicile, la réduction des séjours hospitaliers sont des objectifs majeurs. Cette option orale impose aux praticiens et aux pharmaciens rigueur et responsabilités renforcées, et aux patients vigilance, adhésion et observances particulières. Le traitement oral ne peut être imposé, mais proposé après informations adaptées et prise en compte de paramètres multiples comme le niveau de compréhension, la présence d'un environnement de qualité, les aptitudes d'observance, une polymédication orale préexistante ou non, une capacité de réaction en cas de problèmes et/ou d'effets indésirables… Ces impératifs présument bien d'une nécessaire sélection des candidats aux traitements oraux et soulignent l'importance d'une information claire, comprise et intégrée. Le rôle du pharmacien est ici primordial.

Une attitude très pédagogique du pharmacien est en effet indispensable s'agissant de la dispensation des anticancéreux oraux. L'adage « voie orale, voie royale » n'est en effet pas valable dans toute son acceptation ; de toute évidence, c'est plutôt l'expression « voie orale : oui, mais… » qui prévaut. Envisageons-en les aspects théoriques et pratiques.

Sur un plan théorique, les anticancéreux oraux présentent des *atouts* certains : caractère novateur de leurs mécanismes d'action [25], facilité d'administration comparée aux voies parentérales (pas de préparation, absence de complications liées à un abord veineux : stress, douleurs, infections, extravasations, thromboses, épargne du capital veineux). Le bénéfice est également indéniable en termes de préférence des patients : confort, amélioration de la qualité de vie, poursuite d'activités professionnelles et sociales, traitement ambulatoire, réduction de la fréquence des trajets domicile-hôpital.

Ils sont cependant associés à des *limitations* qu'il est indispensable de bien connaître, parmi lesquelles la variabilité pharmacodynamie/pharmacocinétique liée à la phase d'absorption, la variabilité de l'exposition au médicament due à la variabilité de la biodisponibilité, les interactions médicaments-médicaments et médicaments-aliments, génératrices potentielles d'effets indésirables graves, les schémas posologiques très souvent complexes : prises fréquentes, adaptations parfois difficiles à réaliser. Citons également les autres contraintes que sont :

- les *a priori*, les croyances de certains patients (perception d'une moindre efficacité de cette voie d'administration comparée à une voie parentérale, sentiment d'abandon par l'équipe soignante au passage à la voie orale, de perte de chance) ;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- le risque de banalisation du médicament de par la forme pharmaceutique (de plus en plus de patients n'ont pas bénéficié antérieurement de l'administration de chimiothérapies par voie parentérale et peuvent ne pas appréhender les rapports bénéfices/risques si particuliers des anticancéreux) ;
- le traitement au long cours lié au caractère chronique du cancer, donc la notion de maladie constamment présente et sa charge psychologique chez le patient, sa famille et ses proches ;
- l'inadaptation des présentations, avec toutefois de substantiels progrès réalisés ces dernières années par les industriels.

Une autre des problématiques essentielles est l'acquisition de nouvelles responsabilités par le malade, synonyme d'autonomie ; l'administration lui est en effet complètement transférée [26]. L'adhésion au traitement repose sur une participation active et résulte des trois composantes que sont l'acceptation, la persistance et l'observance [27]. Une excellente observance au traitement est indispensable, impactant directement efficacité et tolérance [28, 29]. Les motivations et les freins du malade à cette observance sont essentiels à connaître. En effet, des risques de surobservance et de sous-observance existent, intentionnels (« si un peu est bon pour moi, davantage doit être meilleur », « j'ai peur de la toxicité »), ou non, ce d'autant plus que l'âge du patient augmente. En cela, les carnets de suivi constituent une aide incontestable en termes de traçabilité et de coordination ville-hôpital (médecins, pharmaciens, infirmières).

Connaissant ces idées-forces, le pharmacien intègre naturellement l'expression de « patient partenaire », appréhende mieux l'importance de l'accompagnement du malade et apporte les conseils au bon usage de l'ensemble des médicaments utilisés (prescriptions et automédication, anticancéreux et soins de support). Pour cela, un espace de confidentialité est bien entendu indispensable, au sein duquel il exerce son rôle d'acteur de proximité et d'expert. En s'impliquant dans la prévention et le traitement des effets indésirables, en luttant contre l'iatrogénèse par une analyse approfondie de l'ordonnance, en proposant des plans de prise personnalisés, en sensibilisant le patient à l'observance, en s'intégrant dans le réseau ville-hôpital (dossier pharmaceutique), il pratique au quotidien une pharmacie clinique de qualité [30]. De cette manière, il participe à la sécurisation de l'utilisation des chimiothérapies orales voulue par le Plan cancer 2014–2019 [31].

Au plan pratique, le pharmacien peut utiliser avec profit les différents outils d'information à sa disposition (*cf.* chapitre 2 « Sources d'information en cancérologie »), disposer des fiches destinées au patient et des fiches destinées aux professionnels de santé, formalisées et élaborées par les réseaux régionaux de cancérologie. Des recommandations d'*ordre général* (voir annexe e17.3) seront données au malade, accompagnées de *recommandations spécifiques* de la molécule considérée (voir tableau e17.5).

Le tableau e17.5 résume les principales caractéristiques des thérapies ciblées orales disponibles en oncologie thoracique avec AMM. Ce tableau est amené à évoluer puisque de nouvelles molécules sont soit en phase d'études cliniques très avancées, soit sous statut d'ATU et/ou déjà disponibles à l'étranger : céritinib LDK378, alectinib, nintédanib, nécitumumab et ramucirumab.

Les interactions médicamenteuses sont très nombreuses : médicaments inducteurs enzymatiques (par exemple CYP3A4), inhibiteurs enzymatiques, induisant une augmentation du pH gastrique (anti-acides, IPP, anti-H2), modifiant le taux sérique de l'anticancéreux… Elles peuvent induire une augmentation de la toxicité et/ou une réduction de l'efficacité. Ces interactions n'ont pas été reprises ici ; elles doivent être étudiées au cas par cas, en consultant des bases de données dédiées (*cf.* chapitre 2 « Sources d'information en cancérologie »).

Une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients contre-indique l'utilisation de ces médicaments.

La prévention des effets iatrogènes et la conduite à tenir sont détaillées *supra* dans le paragraphe « Effets iatrogènes : prévention et conduite à tenir ».

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Ce qu'il faut retenir

- Le nombre de cas de cancers bronchiques explosera dans les prochaines années : accroissement du tabagisme féminin, facteurs cancérigènes environnementaux. C'est un enjeu de santé publique.
- Le renforcement de la lutte contre le tabagisme et la mise en œuvre du dépistage organisé représentent deux enjeux majeurs qui diminuent significativement la mortalité par cancer bronchique.
- Les RCP et les retombées translationnelles rapides (transfert des données fondamentales vers la clinique) ont contribué à l'amélioration de la prise en charge du cancer bronchique.
- L'identification de biomarqueurs moléculaires justiciables de traitements spécifiques a constitué une avancée majeure dans la prise en charge des patients.
- Les cancers bronchiques sont l'un de ceux ayant bénéficié du développement récent d'un nombre très significatif de molécules, permettant la transition d'un traitement standard à la médecine individualisée. Des résistances acquises sous thérapies ciblées sont cependant observées; leur contournement représente un défi majeur.
- Le bon usage des thérapies ciblées, principalement orales, est essentiel. L'éducation du patient sur l'utilisation optimale de ces médicaments à marge thérapeutique étroite est déterminante. Leur sortie rapide de la réserve hospitalière est devenue la règle, associée à un passage très rapide en officine.
- La levée de l'inhibition des mécanismes immunitaires induits par la tumeur (immunothérapie) représente une voie thérapeutique en pleine expansion.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto . Ils proposent des tableaux, un cas clinique et des informations supplémentaires. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Tableau e17.1 Classification UICC TNM des cancers bronchiques, éditions 2009 et 2015 (d'après [6, 33]).

Tableau e17.2 Classification UICC stades des cancers bronchiques, 2009 (d'après [6]).

Tableau e17.3 Classification UICC stades des cancers bronchiques, 2015 (d'après [33]).

Tableau e17.4 Principaux effets iatrogènes : prévention et conduite à tenir.

Tableau e17.5 Inhibiteurs du récepteur de l'EGFR et de ALK utilisés par voie orale (AMM) : recommandations spécifiques.

Annexe e17.1 Cas clinique.

Annexe e17.2 Exemples de protocoles de chimiothérapie dans les cancers bronchiques.

Annexe e17.3 Inhibiteurs du récepteur de l'EGFR et de ALK utilisés par voie orale (AMM) : recommandations générales.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e17.1 Cas clinique

Cas clinique 1

Femme de 58 ans présentant une toux quinteuse traînante depuis plusieurs semaines en dehors de tout contexte infectieux. Les traitements symptomatiques successifs se sont révélés inefficaces. Cette patiente n'a jamais fumé et n'est pas exposée à des aérocontaminants. La patiente, ancienne secrétaire médicale, ne signale aucune comorbidité. Elle demeure en bon état général, hormis une fatigue inhabituelle et une légère baisse d'appétit depuis deux mois environ. Son examen clinique est négatif. La radiographie thoracique révèle une opacité lobaire supérieure droite. Le scanner thoracique confirme une lésion ventrale supérieure droite et une adénopathie paratrachéale droite (Figure e17.1). La lésion évoque un cancer bronchique.

Questions

1/ L'absence de tabagisme permet-elle d'écarter cette hypothèse de cancer bronchique ?

2/ Quels seront les objectifs du bilan, et quel(s) examen(s) complémentaire(s) préconiser ?

3/ Cette absence de tabagisme orientera-t-elle une recherche biologique complémentaire ?

4/ Sachant qu'une thérapie ciblée orale a été proposée à la patiente, quels sont les principaux conseils à délivrer ?

Réponses

1/ L'absence de tabagisme ne permet nullement d'écarter un cancer bronchique chez cette patiente. Les signes fonctionnels et généraux, ainsi que les aspects en imagerie, doivent absolument faire évoquer en premier lieu un cancer bronchique.

2/ Le bilan médical aura un double objectif : **déterminer la nature histologique** de cette lésion en privilégiant les examens les moins invasifs et les plus contributifs possibles (notion de rapport bénéfice/risque). L'endoscopie bronchique permet de biopsier

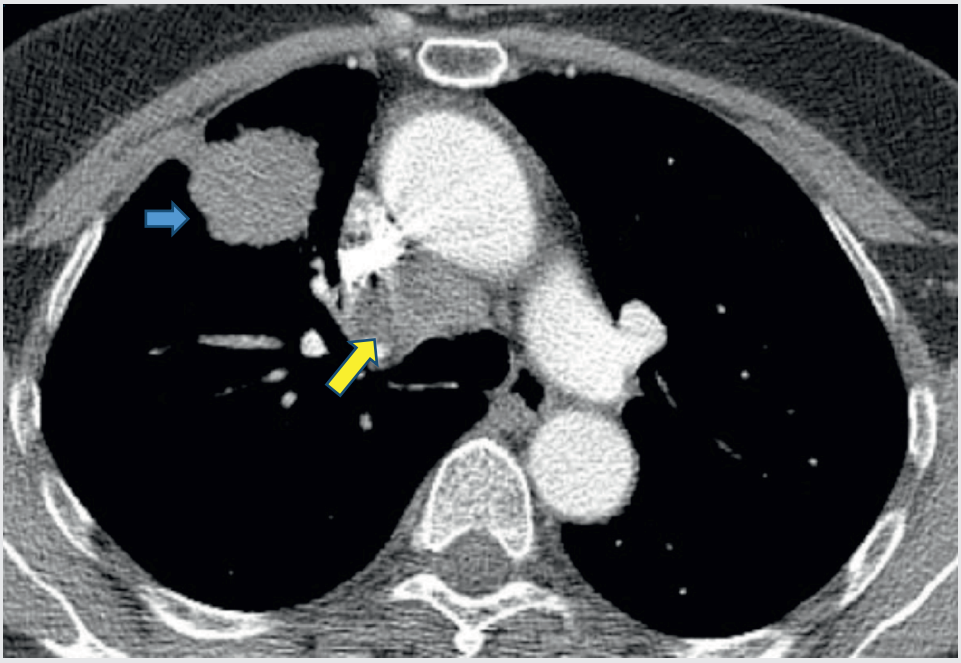


Figure e17.1 Scanner thoracique : masse ventrale supérieure droite (flèche bleue), adénopathie médiastinale paratrachéale droite (flèche jaune).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

la lésion et de pratiquer une ponction de l'adénopathie médiastinale. L'échographie endobronchique (EBUS) permet de ponctionner l'adénopathie médiastinale en conditions optimisées. En cas d'endoscopie négative, une ponction sous scanner de la lésion pourrait être réalisée ;

déterminer le stade tumoral TNM. Le bilan d'extension comporte un scanner abdominal, une TEP et une imagerie cérébrale (IRM ou scanner injecté). Le stade TNM va conditionner le pronostic et aussi la prise en charge thérapeutique.

3/ L'absence de tabagisme incite à documenter la lésion sur le plan moléculaire. Le profil clinique incite à rechercher une mutation EGFR ou un réarrangement ALK compte tenu des thérapies ciblées disponibles (inhibiteurs de EGFR : géfitinib, erlotinib, afatinib ou inhibiteurs de ALK : crizotinib, céritinib, alectinib…).

4/ Le rôle du pharmacien est central dans l'accompagnement et l'information du patient en cas de traitement oral. Les conseils, adaptés au type d'agent prescrit, porteront aussi sur le respect de la posologie et des modalités de prise, la prévention et gestion des effets indésirables, la prise en compte des interactions médicamenteuses possibles. La collaboration avec l'oncologue contribue à la qualité de la prise en charge du patient et à son adhésion au traitement oral.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e17.2 Exemples de protocoles de chimiothérapie dans les cancers bronchiques

Exemples de protocoles de chimiothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CNPC)

Cisplatine-pémétrexed ± bévacizumab

Indication préférentielle : première ligne des CNPC non épidermoïdes

DCI	Dose	Voie	Rythme
Cisplatine	75–80 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21
Pémétrexed	500 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21
± Bévacizumab	7,5 mg/kg j1	i.v.	j1 = j21

Points clés :

- associer une pré- et une posthydratation pour prévenir la toxicité rénale du cisplatine et un protocole antiémétique systématique ;
- associer une supplémentation vitaminique (B_9, B_{12}) pour le pémétrexed ;
- durée de perfusion du bévacizumab de 90 minutes pour la première cure (C1), de 60 minutes pour C2, de 30 minutes pour C3 et suivantes.

Cisplatine-vinorelbine

Indications préférentielles : première ligne toute histologie et chimiothérapie adjuvante

DCI	Dose	Voie	Rythme
Cisplatine	75–80 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21
Vinorelbine	30 mg/m² j1, j8	i.v.	j1 = j21

Points clés : associer une pré- et une posthydratation pour prévenir la toxicité rénale du cisplatine et un protocole antiémétique systématique.

Cisplatine-docétaxel

Indications préférentielles : première ligne toute histologie et chimiothérapie préopératoire

DCI	Dose	Voie	Rythme
Cisplatine	75–80 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21
Docétaxel	75 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21

Points clés :

- associer une pré- et une posthydratation pour prévenir la toxicité rénale du cisplatine et un protocole antiémétique systématique ;
- associer une prémédication à base de corticoïdes.

Cisplatine-gemcitabine

Indications préférentielles : première ligne des CNPC épidermoïdes

DCI	Dose	Voie	Rythme
Cisplatine	75–80 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21
Gemcitabine	1 250 mg/m² j1, j8	i.v.	j1 = j21

Points clés : associer une pré- et une posthydratation pour prévenir la toxicité rénale du cisplatine et un protocole antiémétique systématique.

Docétaxel monothérapie

Indication préférentielle : deuxième ou troisième ligne des CNPC de toute histologie

DCI	Dose	Voie	Rythme
Docétaxel	75 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21

Point clé : associer une prémédication à base de corticoïdes.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Pémétrexed monothérapie

Indications préférentielles : deuxième ou troisième ligne des CNPC non épidermoïde ou maintenance après réponse ou stabilité sous première ligne à base de platine/pémétrexed

DCI	Dose	Voie	Rythme
Pémétrexed	500 mg/ m^2 j1	i.v.	j1 = j21

Point clé : associer une supplémentation vitaminique (B_9, B_{12}) pour le pémétrexed.

Paclitaxel-carboplatine

Indication préférentielle : première ligne chez le sujet âgé

DCI	Dose	Voie	Rythme
Paclitaxel	90 mg/m^2 j1, j8, j15	i.v.	j1 = j29
Carboplatine	AUC6 (Calvert) j1	i.v.	j1 = j29

Point clé : associer une prémédication à base de corticoïdes, dexchlorphéniramine et cimétidine.

Exemple de protocole de chimiothérapie dans les cancers bronchiques à petites cellules (CPC)

Cisplatine-étoposide

Indication préférentielle : première ligne des CPC métastatiques, en association avec la radiothérapie chez les CPC localisés

DCI	Dose	Voie	Rythme
Cisplatine	75–80 mg/m^2 j1	i.v.	j1 = j21
Étoposide	100-120 mg/m^2 j1, j2, j3	i.v.	j1 = j21

Points clés : associer une pré- et une post-hydratation pour prévenir la toxicité rénale du cisplatine et un protocole antiémétique systématique.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e17.3 Inhibiteurs du récepteur de l'EGFR et de ALK utilisés par voie orale (AMM) : recommandations générales

- Respectez strictement la posologie prescrite pour ce médicament administré par voie orale (dose, rythme, durée) : elle est individuelle. Pas de modification de posologie ou d'arrêt sans avis du médecin prescripteur : gestion des toxicités et/ou adaptation de posologie, risque de flambée tumorale en cas d'arrêt brutal.
- Conservez les médicaments dans leur emballage d'origine à l'abri de l'humidité ; respectez la température de conservation.
- Signalez l'ensemble des médicaments que vous utilisez. Pas de nouveau médicament sans avis médical.
- Évitez la consommation de pamplemousse et de millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- Fumer et consommer de l'alcool sont à déconseiller pendant le traitement.
- Lavez-vous soigneusement les mains, avant et après chaque manipulation.
- Avalez le médicament avec un grand verre d'eau, sans l'ouvrir, le casser, le couper, le mâcher, le sucer, le croquer, ni l'écraser.
- En cas de vomissements, attendez la prise suivante et signalez-le.
- Ne jetez ni l'emballage, ni le médicament avec les ordures ménagères ; apportez-les à votre pharmacien.
- Ne laissez pas les médicaments à portée des enfants.
- Pensez à emmener vos médicaments et votre ordonnance lors de vos déplacements. Prudence si conduite de véhicule.
- Évoquez une méthode contraceptive avec l'équipe médicale.
- Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.
- Évitez l'exposition prolongée au soleil. Protection indispensable : écran total, lunettes, chapeau, vêtements protecteurs.
- Contactez sans délai le médecin en cas de symptôme inhabituel par sa durée ou son intensité : troubles respiratoires, éruption cutanée, etc.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 17

[1] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe : estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49(6) : 1374–403.

[2] Globocan 2012 IARC WHO : estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Default.aspx

[3] Ouvrage collectif édité par l'INCa. La situation du cancer en France en 2012. Collection État des lieux et des connaissances; 2012. Boulogne-Billancourt.

[4] The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365 : 395–409.

[5] Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Mennecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic : is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from french experts on behalf of the french intergroup (IFCT) and the groupe d'oncologie de langue française (GOLF). Ann Oncol 2013; 24(3) : 586–97.

[6] Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. The IASLC lung cancer staging project : proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thor Oncol 2007; 2(8) : 706–14.

[7] Blanchon F, Grivaux M, Asselain B, Lebas FX, Orlando JP, Piquet J, et al. 4-year mortality in patients with non-small-cell lung cancer : development and validation of a prognosis index. Lancet Oncol 2006; 7(10) : 829–36.

[8] Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. Panel members 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer : early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25(8) : 1462–74.

[9] Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. Panel members 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer : non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Ann Oncol 2014; 25(8) : 1475–84.

[10] Institut national du cancer (INCa). Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiel national de RCP; 2015. p. 35 Boulogne-Billancourt.

[11] Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers : a heterogeneous set of diseases. Nat Rev Cancer 2014; 14(8) : 535–46.

[12] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346(2) : 92–8.

[13] Shtivelman E, Hensing T, Simon GR, Dennis PA, Otterson GA, Bueno R, et al. Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer. Oncotarget 2014; 5(6) : 1392–433.

[14] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350(21) : 2129–39.

[15] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004; 304(5676) : 1497–500.

[16] Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007; 448(7153) : 561–6.

[17] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Lafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer : updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol 2012; 13(10) : 1011–9.

[18] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013; 368(25) : 2385–94.

[19] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014; 371(23) : 2167–77.

[20] Lovly CM, Shaw AT. Molecular pathways : resistance to kinase inhibitors and implications for therapeutic strategies. Clin Cancer Res 2014; 20(9) : 2249–56.

[21] Tartarone A, Lazzari C, Lerose R, Conteduca V, Improta G, Zupa A, et al. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors gefitinib/erlotinib and to ALK inhibitor crizotinib. Lung Cancer 2013; 81(3) : 328–36.

[22] Groupe de travail bas normand Thécitox. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. In : Potentiel d'action Éditions; 2011. p. 68.

[23] Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes : http://www.sante.gouv.fr/le-bon-usage-des-chimiotherapies-orales.html/.

[24] Réseau Régional de Cancérologie - Onco Nord-Pas-de-Calais : http://www.onco-npdc.fr/.

[25] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer : the next generation. Cell 2011; 144 : 646–74.

[26] Regnier-Denois V, Poirson J, Soum Pouyalet F, Chauvin F. La chimiothérapie par voie orale :

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

représentations et pratiques des oncologues et des patients. Psycho-oncology 2009 ; 3 : 168–75.

[27] Huiart L, Bardou VJ, Giorgi R. L'adhésion thérapeutique aux traitements oraux : enjeux en oncologie – l'exemple du cancer du sein. Bull Cancer 2013 ; 100(10) : 1007–15.

[28] World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action ; 2003. p. 194. Genève.

[29] Despas F, Roche H, Laurent G. Observance des médicaments anticancéreux. Bull Cancer 2013 ; 100(5) : 473–84.

[30] Neuss MN, Polovich M, McNiff K, Esper P, Gilmore TR, LeFebvre KB, et al. 2013 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards including standards for the safe administration and management of oral chemotherapy. J Oncol Pract 2013 ; 9(2 Suppl) : 5 s–13 s.

[31] Plan cancer 2014–2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France ; 2014. p. 147.

[32] Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, Rouquette I, Ouafik L, Mosser J, et al. Biomarkers (BM) France : results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. J Clin Oncol 2013 ; 31(suppl ; abstr 8000).

[33] Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2015 ; 10(7) : 990–1003.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cancers urologiques

CHAPITRE 18

V. Nerich, A. Thiery-Vuillemin

Ce chapitre dédié aux cancers urologiques traite des cancers de la prostate, de la vessie, du rein et des tumeurs germinales du testicule.

Cancer de la prostate

Généralités

Épidémiologie

C'est le cancer masculin le plus fréquent en France, avec environ 71 000 nouveaux cas estimés en 2011, représentant 34 % de l'ensemble des cancers incidents masculins [1]. L'incidence est très faible avant 50 ans, puis augmente progressivement avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans. On estime qu'un tiers des hommes de plus de 70 ans et la moitié des hommes de plus de 80 ans en sont atteints, même si la maladie reste infraclinique.

Le cancer de la prostate constitue la troisième cause de décès par cancer chez l'homme, après les cancers du poumon et colorectal, avec environ 8 700 décès estimés en 2011. Au cours des dix dernières années, sa mortalité a diminué alors que son incidence a fortement augmenté. Cette tendance s'explique par un vieillissement de la population, un dépistage individuel par le dosage de l'antigène spécifique prostatique ou PSA (*prostatic specific antigen*) sérique plus courant et l'amélioration des moyens diagnostiques et thérapeutiques [2].

Facteurs de risque

Outre l'âge, l'ethnie est un facteur de risque ; plus fréquent chez les sujets noirs américains et antillais, le cancer de la prostate est plus rare chez les sujets asiatiques [3]. Les formes héréditaires et familiales représentent respectivement environ 5 % et 10 % des cas. L'alimentation et le mode de vie semblent jouer un rôle. En revanche, l'ypertrophie bénigne (ou adénome) de la prostate n'est pas un facteur de risque.

Histoire naturelle

Le cancer se développe le plus souvent dans la zone périphérique de la prostate. La tumeur est alors palpable au toucher rectal et le plus souvent asymptomatique initialement. Progressivement, elle envahit par contiguïté la capsule prostatique, l'urètre, les vésicules séminales et le trigone vésical. Cet envahissement peut être alors responsable de symptômes tardifs tels qu'une dysurie, une rétention urinaire, une compression des méats urétraux, avec urétérohydronéphrose. La tumeur peut progresser dans d'autres organes à distance pour former des métastases principalement ganglionnaires (les adénopathies peuvent alors comprimer les vaisseaux à l'origine d'une thrombophlébite d'un membre inférieur ou un uretère à l'origine d'une urétérohydronéphrose), osseuses (touchant préférentiellement le bassin et les vertèbres) et, plus rarement, pulmonaires et hépatiques.

Dépistage

Le dépistage repose sur le toucher rectal et le dosage du PSA sérique. Il n'est pas recommandé de façon systématique à tous les hommes de la population française [3]. À ce jour, l'intérêt chez les patients présentant des facteurs de risque est controversé [4, 5].

Diagnostics clinique et biologique, et suivi

Circonstances de découverte

Le cancer de la prostate peut être découvert de manière fortuite lors d'un dépistage, être mis en

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

évidence chez un patient suivi pour une hypertrophie bénigne de la prostate ou se révéler d'emblée à un stade avancé et être symptomatique. Les métastases principalement osseuses peuvent révéler le cancer dans 10 % des cas [3].

Diagnostic

Il repose initialement sur le toucher rectal et le dosage du PSA sérique [3]. Le toucher rectal, indispensable, permet de percevoir la prostate, à la face antérieure du rectum, ainsi que d'éventuelles anomalies et d'en apprécier la consistance et le volume. Normal, il n'élimine toutefois pas un cancer de la prostate et ne dispense pas d'un dosage du PSA sérique, et inversement. Le PSA est une glycoprotéine sécrétée par les cellules épithéliales prostatiques, marqueur spécifique de la prostate mais non du cancer de la prostate. Ses valeurs sériques peuvent varier individuellement en fonction de l'âge et en cas de prostatite, de sondage vésical, d'endoscopie, de prise d'un inhibiteur de la 5-alpha réductase.

Les biopsies prostatiques (6 à 12 carottes), réalisées par voie transrectale, sont obligatoires pour confirmer le diagnostic et préciser les caractères histopronostiques du cancer [6].

L'interrogatoire du patient ainsi que l'examen clinique et le bilan biologique permettent de rechercher la présence de signes cliniques ou de complications et d'évaluer son état général (antécédents personnels et familiaux, comorbidités associées) pour en apprécier notamment l'espérance de vie. L'ensemble des données recueillies oriente vers le choix d'examens complémentaires pour le bilan d'extension (IRM, voire scanner abdominopelvien, scintigraphie osseuse).

Anatomopathologie

Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome, multifocal et hétérogène. Le degré de différenciation (d'agressivité) des cellules tumorales variant du grade histologique 1 (cellules bien différenciées) au grade histologique 5 (cellules indifférenciées), permet d'établir le score de Gleason, somme des deux grades histologiques les plus représentés [7]. Un score 5 ou 6 caractérise une tumeur bien différenciée, de bon pronostic, alors qu'un score 8, 9 ou 10 caractérise une tumeur peu différenciée, de mauvais pronostic, d'évolution plus rapide.

Stadification

La classification TNM permet de définir le type de cancer : localisé (T1/T2, N0, M0), localement avancé (T3/T4, N0-X, M0), avec atteinte ganglionnaire (tous T, cN1/pN1, M0), métastatique (tous T, tous N, M1) (tableau 18.1) [8]. Elle s'appuie soit sur la clinique : examens, biopsies prostatiques (classification clinique ou cTNM), soit sur la pièce opératoire (classification pathologique ou pTNM).

Tableau 18.1 Classification TNM du cancer de la prostate (d'après [8]).

T – Tumeur primitive
TX : tumeur primitive non évaluée
T0 : tumeur primitive non retrouvée
T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie
T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué
T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué
T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux des PSA
T2 : tumeur limitée à la prostate
T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes
T2c : tumeur atteignant les deux lobes
T3 : extension au-delà de la capsule
T3a : extension extracapsulaire uni- ou bilatérale
T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne)
N – Envahissement des ganglions régionaux
NX : ganglions régionaux non évalués
N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
N1 : atteinte ganglionnaire régionale
N1 mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)
M – Métastases à distance
MX : métastases à distance non évaluées
M0 : absence de métastase à distance
M1 : métastases à distance
M1a : atteinte des ganglions non régionaux
M1b : atteinte osseuse
M1c : autres sites

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Pronostic

La classification de D'Amico permet d'estimer le risque de progression des formes non métastatiques : faible, intermédiaire, élevé (ou haut risque) (tableau 18.2) [9]. Outre le stade TNM, le score de Gleason et la valeur du PSA, le nombre de biopsies positives et franchissement capsulaire sont des facteurs pronostiques de progression. Tous stades confondus, les taux de survie relative à un et cinq ans sont respectivement de 94 % et 80 %, faisant du cancer de la prostate un cancer de bon pronostic [1].

Suivi

Il a pour objectif de détecter une éventuelle récidive biologique des formes localisées ou localement avancées, et d'évaluer les éventuels effets indésirables du traitement afin de les prendre en charge (incontinence, dysurie, dysfonction érectile, fatigue, douleur, etc.). Il est uniquement clinique et biologique [7]. Les examens radiologiques ne sont réalisés qu'en cas de suspicion de récidive. La définition de la récidive biologique dépend du type de traitement locorégional initialement réalisé (exemple après prostatectomie totale : PSA > 0,2 ng/ml confirmé à 2 dosages successifs). En cas de forme métastatique, des examens complémentaires (IRM, scintigraphie osseuse, etc.) peuvent être réalisés.

Traitements

Les différentes options thérapeutiques sont la surveillance active, les traitements locorégionaux avec la chirurgie (prostatectomie totale associée ou non à un curage ganglionnaire), la radiothérapie externe et la curiethérapie interstitielle, et les traitements systémiques avec l'hormonothérapie et la chimiothérapie [7].

La surveillance active, quand elle est proposée sous couvert d'une surveillance cadrée et rigoureuse, a pour objectif d'éviter des surtraitements liés à l'augmentation des diagnostics de cancers latents ou peu évolutifs.

Le cancer de la prostate est un cancer hormono-dépendant dont la croissance des cellules tumorales est stimulée par la testostérone (d'origine testiculaire pour 95 % et surrénalienne pour 5 %). Le traitement par hormonothérapie permet d'induire une suppression androgénique (ou castration chimique) qui provoque l'apoptose des cellules. Différentes molécules ont fait la preuve de leur efficacité dans les formes avancées ou métastatiques : les analogues ou agonistes de la LH-RH, les antagonistes de la LH-RH, et les anti-androgènes périphériques (tableau e18.3) [7]. Les estrogènes ne sont quasiment plus utilisés (estramustine [Estracyt®] et diéthylstilbestrol [Distilbène®]). Une testostéronémie totale inférieure à 0,50 ng/l sous suppression androgénique est nécessaire. Moins de 20 % des patients présentent une résistance primaire. Alors que son intérêt sur la survie est controversé, le blocage androgénique complet permet une amélioration plus rapide des douleurs osseuses. Il associe une inhibition de la sécrétion testiculaire de testostérone *via* un analogue de la LH-RH/Gn-RH et une inhibition des effets biologiques des androgènes rémanents *via* un anti-androgène. Il est toutefois de moins en moins prescrit. L'hormonothérapie peut être prescrite de manière continue ou intermittente. Son efficacité peut s'épuiser avec le temps ; le cancer devient alors résistant à la castration.

La chimiothérapie à base de docétaxel, associée systématiquement à de la prednisone, est le premier traitement à avoir amélioré la survie globale de patients ayant une forme métastatique résistant à la castration [10] (tableau e18.3 en annexe).

Tableau 18.2 Classification de D'Amico [9].

Risque de progression	TNM	Score de Gleason	Valeur du PSA (ng/ml)	Survie sans récidive biologique à cinq ans après prostatectomie
Faible	≤ T2a et	≤ 6 et	≤ 10	90 %
Intermédiaire	T2b ou	7 ou	10–20	70 %
Élevé	≥ T2c ou	≥ 8 ou	> 20	50 %

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e18.3 Médicaments utilisés dans le cancer de la prostate et prévention des effets iatrogènes (Thériaque®, RCP).

Principe actif ou DCI	Nom de spécialité	Posologie et mode d'administration	Principales contre-indications (en dehors de l'hypersensibilité)	Principales interactions médicamenteuses	Principaux effets indésirables et prévention
Hormonothérapie					
Analogues de la LH-RH/Gn-RH = agoniste de la LH-RH					
Goséréline	Zoladex®	3,6 mg × 1/mois ou 10,8 mg × 1/3 mois par voie s.c. au niveau de la paroi abdominale antérieure			Bouffées de chaleur, céphalées Perte de la libido, impuissance Anorexie, vomissements, diarrhée ou constipation, asthénie Prise de poids, myalgies, œdème, peau grasse Perte musculaire, de masse osseuse Syndrome dépressif, troubles neuropsychique Réactions au site d'injection Syndrome « flare-up »
Leuproréline	Enantone LP® Eligard LP®	3,75 mg × 1/mois ou 11,25 mg × 1/3 mois par voie i.m. ou s.c.			
Triptoréline	Decapeptyl LP®	3 ou 3,75 mg × 1/mois par voie i.m. ou s.c.			
Antagoniste de la LH-RH/Gn-RH					
Degarelix	Firmagon®	240 mg en 2 injections de 120 mg par voie s.c. Puis 80 mg × 1/mois par voie s.c.		Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou capables d'induire des torsades de pointe (antiarythmiques, méthadone, antipsychotiques, etc.) → *précaution d'emploi*	Bouffées de chaleur, prise de poids Réactions au site d'injection Augmentation des transaminases Effet sur intervalle QT/QTc → *prudence en cas d'antécédent ou si facteur de risque de torsade de pointe*

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Principe actif ou DCI	Nom de spécialité	Posologie et mode d'administration	Principales contre-indications (en dehors de l'hypersensibilité)	Principales interactions médicamenteuses	Principaux effets indésirables et prévention
Anti-androgènes					
Cyprotérone acétate (stéroïdien)	Androcur®	200 à 300 mg/jour	Existence ou antécédents d'accidents thromboemboliques Affections hépatiques sévères, tuberculose Dépression chronique sévère Diabète sévère	Millepertuis → *association déconseillée* Inducteurs enzymatiques → *précautions d'emploi : surveillance clinique, adaptation des posologies de la cyprotérone* Antidiabétiques oraux → *précautions d'emploi : prévenir le patient, surveillance glycémique renforcée, adaptation posologie des antidiabétiques oraux si besoin pendant et après arrêt de la cyprotérone*	Céphalées Prise de poids → *surveillance* Impuissance Aggravation d'une insuffisance veineuse, risque thromboembolique accru → *surveillance régulière* Rares mais nécessitant l'arrêt du traitement : hépatite cytolytique, troubles visuels (diplopie, trouble de la vision)
Bicalutamide (non stéroïdien)	Casodex®	50 mg × 1/jour en continu *Adaptation possible : 150 mg/jour (hors AMM)*		<u>Communs</u> – Antivitamines K (potentialisation) → *surveillance renforcée de l'INR* – <u>Spécifiques – nilutamide</u> – Alcool → *à déconseiller en raison de l'effet antabuse* – Phénytoïne, propranolol, diazépam, théophylline → *adaptation de leur posologie si besoin raison d'une potentialisation de leur effet liée à une réduction de leur métabolisme hépatique par le nilutamide*	<u>Communs</u> – Bouffées de chaleur, gynécomastie – Nausées, vomissements → *antiémétiques si besoin* – Thrombopénie, anémie → *surveillance biologique* – Rares mais nécessitant l'arrêt du traitement : hépatites, pneumopathies – <u>Spécifiques</u> – Bicalutamide : prurit, asthénie, diarrhées – Nilutamide : troubles de la vision des couleurs et de l'accommodation à l'obscurité, baisse de la libido, impuissance
Nilutamide (non stéroïdien)	Anandron®	300 mg/jour (1 ou plusieurs prises) pendant 1 mois Puis 150 mg × 1/jour en continu	Insuffisance hépatique sévère		

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Principe actif ou DCI	Nom de spécialité	Posologie et mode d'administration	Principales contre-indications (en dehors de l'hypersensibilité)	Principales interactions médicamenteuses	Principaux effets indésirables et prévention
Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes					
Abiratérone	Zytiga®	1 000 mg × 1/jour en continu en dehors des repas En association avec 10 mg/jour de prednisone ou prednisolone [a] en continu	Insuffisance hépatique sévère Hypertension artérielle non contrôlée	Médicaments activés ou métabolisés par CYP2D (méto-, propranolol, venlafaxine, halopéridol, rispéridone, codéine, oxycodone et tramadol) → *précautions d'emploi* Inhibiteurs (kétoconazole, téli-, clarithromycine, atazanavir) et inducteurs puissants du CYP 3A4 → *associations à éviter ou à utiliser avec précaution*	Œdème périphérique Angor, arythmie, fibrillation auriculaire → *prudence si antécédent de maladie cardiovasculaire* Augmentation des enzymes hépatiques, hypokaliémie → *surveillance régulière* Hyperglycémie → *surveillance régulière* Hypertension artérielle → *surveillance régulière* Infections du tractus urinaire → *corticoïdes (↓ incidence + gravité)*
Inhibiteur des récepteurs des androgènes (anti-androgène de deuxième génération)					
Enzalutamide	Xtandi®	160 mg en 1 prise (4 capsules) en continu Capsules à avaler entières pendant ou en dehors des repas		Inducteurs enzymatiques	Céphalées, bouffées de chaleur → *hydratation correcte, antalgique de palier I si besoin* Risque de convulsions → *prudence chez les patients avec antécédents et/ou prenant des médicaments abaissant le seuil épileptogène*

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Principe actif ou DCI	Nom de spécialité	Posologie et mode d'administration	Principales contre-indications (en dehors de l'hypersensibilité)	Principales interactions médicamenteuses	Principaux effets indésirables et prévention
Chimiothérapie					
Docétaxel	Docetaxe® Taxotere®	75 mg/m² par voie i.v. toutes les 3 semaines – *Maximum* : 10 cycles En association avec 10 mg/jour de prednisone [a] ou prednisolone [a] en continu *Adaptation possible du schéma et/ou de la posologie en fonction du profil de tolérance*	Insuffisance hépatique sévère Polynucléaires neutrophiles < 1 500 mm³ Vaccin amaril	Vaccins vivants atténués (sauf vaccina amaril) → *à déconseiller*	Neutropénie, anémie, thrombopénie → *surveillance biologique à chaque cycle, traitement préventif ou curatif par facteur de croissance si besoin* Hypersensibilité → *prévention de l'hyperméabilité capillaire par corticoïdes systématiquement avant chaque cure pendant 3 jours* Rétention hydrique → *à surveiller pendant la perfusion* Neuropathie périphérique sensitive avec paresthésies Hypotension, asthénie, nausées, vomissement, diarrhées, typhlite, stomatites, atteintes cutanées, unguéale, alopécie → *à surveiller, traitement symptomatique si besoin*
Cabazitaxel	Jevtana®	25 mg/m² par voie i.v. toutes les 3 semaines En association avec 10 mg/jour de prednisone [a] ou prednisolone [a] en continu Adaptation possible de la posologie en fonction du profil de tolérance		Inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP 3A4	

i.m. : intramusculaire ; s.c. : sous-cutané ; i.v. : intraveineuse.
[a] Ne pas oublier de prendre en compte l'iatrogénie médicamenteuse (ex : insuffisance surrénalienne).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Deux nouvelles hormonothérapies ont démontré leur efficacité dans cette situation (tableau e18.3). La première, l'abiratérone (indiquée en préchimiothérapie chez des patients peu symptomatiques ou en post-chimiothérapie par docétaxel), est un inhibiteur enzymatique modulant le métabolisme des stéroïdes. La seconde, l'enzalutamide (indiquée en postchimiothérapie par docétaxel), est un anti-androgène périphérique de deuxième génération.

Le radium 223, nouvelle thérapie de type irradiation métabolique ciblant l'os, est désormais disponible en France. Il permet d'améliorer la survie des patients ayant une maladie avec des métastases osseuses uniquement (Thériaque®).

Critères de choix thérapeutiques

Prise en charge thérapeutique initiale

Elle est fonction de l'étendue du cancer au moment du diagnostic (tableau 18.4) [7]. La classification de D'Amico est un critère fondamental lors du choix du traitement locorégional des tumeurs non métastatiques. Le traitement des formes localisées, sous réserve d'une espérance de vie de minimum 10 ans, est à visée curative. La guérison est définie par un taux de PSA sérique indétectable c'est-à-dire inférieur à 0,1 ng/ml pendant 5 à 7 ans après chirurgie ou inférieur à 0,5 ng/ml pendant 10 à 15 ans après radiothérapie externe. La discussion avec le patient est un élément fondamental du choix du traitement. Le traitement des formes avancées est à visée palliative. L'objectif étant de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie. La chimiothérapie, indiquée en première ligne métastatique, est le docétaxel.

Échec ou récidive après prise en charge thérapeutique initiale

Après une prostatectomie totale, une radiothérapie de la loge prostatique peut être proposée en cas de récidive biologique et une hormonothérapie en cas de récidive métastatique. Le traitement de rattrapage locorégional post-irradiation est plus compliqué et discuté. Après échec d'une hormonothérapie, une nouvelle hormonothérapie est justifiée en l'absence de résistance à la castration. Lorsque le cancer devient résistant à la castration, le traitement repose principalement sur les hormonothérapies de deuxième génération (abiratérone, enzalutamide) et les chimiothérapies à base de taxane (docétaxel, cabazitaxel). Le cabazitaxel (remboursé en sus des GHS) est indiqué chez les patients ayant été prétraités par docétaxel.

Tableau 18.4 Prise en charge initiale du cancer de la prostate en fonction de son étendue au moment du diagnostic (d'après [14]).

Étendue au moment du diagnostic	Prise en charge thérapeutique initiale
Cancer de la prostate localisé à faible risque de progression	Choix à faire entre différents traitements de référence : – chirurgie (prostatectomie totale ± curage ganglionnaire) ± radiothérapie externe et/ou hormonothérapie – radiothérapie externe – curiethérapie interstitielle – surveillance active
Cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire de progression	Choix à faire entre différents traitements de référence : – chirurgie (prostatectomie totale + curage ganglionnaire) ± radiothérapie externe et/ou hormonothérapie – radiothérapie externe *Autre possibilité à discuter en RCP : curiethérapie ± hormonothérapie courte (6 mois)*
Cancer de la prostate à risque élevé de progression Cancer de la prostate localement avancé	Traitement de référence : hormonothérapie + radiothérapie externe *Autre possibilité à discuter en RCP : prostatectomie totale étendue sans préservation des bandelettes neurovasculaires précédée d'un curage ganglionnaire ± radiothérapie ± hormonothérapie*
Cancer de la prostate métastatique	Traitement de référence : hormonothérapie de longue durée *Autres possibilités à discuter en RCP : abstention-surveillance, radiothérapie palliative et/ou antalgique, chimiothérapie, biphosphonates, dénosumab*

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

D'autres chimiothérapies peuvent être discutées au cas par cas : mitoxantrone, carboplatine plus étoposide, cyclophosphamide, etc.

Soins de support

Le dénosumab (Xgeva®) ou un bisphosphonate est indiqué dans la prévention des complications osseuses liées aux métastases osseuses. La prise en charge de la douleur doit être adaptée à la situation clinique.

Prévention des effets iatrogènes

Les principaux effets indésirables précoces et tardifs de la prostatectomie totale, de la radiothérapie externe et de la curiethérapie interstitielle sont présentés dans le tableau 18.5 [3].

Les principales contre-indications, interactions médicamenteuses et effets indésirables de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie sont présentés dans le tableau e18.3. Il est important de noter que la stimulation initiale des récepteurs de la LH-RH par les agonistes de la LH-RH conduit à une augmentation de la production de *follicle stimulating hormone* (FSH), LH et testostérone. Il s'en suit un possible syndrome « flare-up », responsable d'un pic de testostéronémie, deux à trois jours après leur première injection et durant approximativement une semaine. Cela peut conduire à une croissance des cellules tumorales avec un risque accru de douleurs, de compressions médullaires et de rétention urinaire. La prévention du syndrome « flare-up » repose sur la prescription systématique d'un anti-androgène pendant trois semaines, à débuter huit jours avant l'agoniste LH-RH, ou d'un antagoniste de LH-RH.

Cancer de la vessie

Généralités

Épidémiologie

Le cancer de la vessie est le septième cancer en termes d'incidence, avec environ 11 000 nouveaux cas, et la cinquième cause de décès par cancer avec environ 4 700 décès estimés en 2011 [1]. Il est plus fréquent chez l'homme. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans [11].

Facteurs de risque

Le tabac et l'exposition professionnelle à des carcinogènes chimiques sont les principaux facteurs de risque [11]. L'exposition au cyclophosphamide est associée à un risque potentiel de cancer de la vessie.

Histoire naturelle

La tumeur initialement superficielle va envahir progressivement le muscle vésical. L'extension va se poursuivre, de manière ascendante, vers les ganglions lymphatiques pelviens et iliaques. L'évolution métastatique viscérale est préférentiellement pulmonaire, osseuse, hépatique. Les atteintes cérébrales sont rares.

Tableau 18.5 Principaux effets indésirables précoces et tardifs des traitements non médicamenteux du cancer de la prostate.

Traitement non médicamenteux	Effets indésirables précoces	Effets indésirables tardifs
Prostatectomie totale	Incontinence urinaire (→ importance de la rééducation) Dysfonction érectile Perte de l'éjaculation	Sténose de l'anastomose vésico-urétrale
Radiothérapie externe	Troubles anorectaux inflammatoires (souvent résolutifs) Dysurie, pollakiurie, impériosité mictionnelle (souvent résolutives)	Rectite ou cystite radique Dysfonction érectile Incontinence urinaire, pollakiurie
Curiethérapie interstitielle	Urétrite Dysurie Troubles rectaux	Dysfonction érectile Incontinence urinaire

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Dépistage

Il n'existe pas de dépistage organisé. Le dépistage peut être toutefois envisagé en cas d'intoxication tabagique ou d'exposition professionnelle à des carcinogènes chimiques. Il repose sur la recherche d'une hématurie microscopique par une bandelette urinaire.

Diagnostics clinique et biologique, et suivi

Circonstances de découverte

Une hématurie macroscopique, souvent terminale, indolore, révèle le cancer dans 80 % des cas [11]. Toute persistance de symptômes d'irritation vésicale (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) présents dans 20 % des cas, en l'absence d'infection urinaire concomitante ou de lithiase, doit faire évoquer le diagnostic.

Diagnostic

Il repose initialement sur l'interrogatoire (à la recherche de facteurs de risque), l'examen clinique (avec palpation sus-pubienne et touchers pelviens), habituellement normal pour les stades précoces, ainsi que la réalisation d'une échographie de l'appareil urinaire par voie sus-pubienne, d'une cytologie urinaire et d'une cystoscopie. L'examen histologique des copeaux de résection transurétrale de vessie (RTUV) permet de confirmer le diagnostic. Le bilan d'extension par tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est réalisé systématiquement en cas de tumeur infiltrant le muscle vésical. L'ensemble des données cliniques et biologiques recueillies oriente vers le choix d'autres examens complémentaires pour le bilan d'extension (scintigraphie osseuse). En cas d'exposition professionnelle, une déclaration de maladie professionnelle devra être faite par le médecin.

Anatomopathologie

Il s'agit classiquement d'un carcinome urothélial. Les carcinomes épidermoïdes, plus rares, sont retrouvés chez les patients ayant des antécédents d'inflammation chronique de la vessie ou d'infection à *Schistosoma haematobium*.

Stadification

La classification TNM est une classification clinique utilisée à visée préthérapeutique. La classification pTNM est une classification histopathologique réalisée à partir des prélèvements de résection endoscopique et/ou sur la pièce de cystectomie [12]. Elle permet de distinguer les tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) ou superficielles (pT1a, pTis, pT1) et les tumeurs de vessie avec infiltration du muscle (TVIM) ou invasives (≥ pT2). En fonction du grade cellulaire (faible potentiel de malignité, bas grade, haut grade) défini par la classification OMS 2004 le risque de récidive et progression des TVNIM peut être estimé : faible, intermédiaire, élevé [13].

Pronostic

Les taux de survie à cinq ans des TVNIM et TVIM sont respectivement supérieurs à 80 % et inférieurs à 50 % [11]. Près de 60 à 70 % des TVNIM récidivent après une prise en charge initiale, principalement au cours de la première année, et pour 10 à 20 % des cas la récidive infiltre le muscle ou la progression est métastatique [12].

Suivi

Il a pour objectif de détecter les effets indésirables liés au traitement et une éventuelle récidive ou progression métastatique le plus précocement possible. Pour les TVNIM, les examens de suivi sont réalisés en fonction du risque de récidive et de progression de la maladie : cystoscopie quel que soit le risque, cytologie urinaire et urotomodensitométrie si risque intermédiaire ou élevé. Pour les TVIM, le suivi comprend un examen clinique, un bilan biologique (ionogramme, créatinémie) et une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.

Le cancer de la vessie est un facteur de risque de maladie thromboembolique. Il est recommandé après cystectomie de mettre en place un traitement préventif par héparine de bas poids moléculaire pendant quelques semaines.

Traitements et critères de choix thérapeutiques

Les différentes options thérapeutiques sont la chirurgie (RTUV, cystectomie partielle ou totale),

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

la chimiothérapie (mitomycine C, cisplatine), l'immunothérapie (bacille de Calmette et Guérin [BCG]) et la radiothérapie.

La prise en charge thérapeutique initiale est fonction de l'étendue du cancer au moment du diagnostic (tableau 18.6) [12]. Elle repose sur la chirurgie : RTUV avec traitement complémentaire fonction du risque de récidive et progression en cas de TVNIM, et cystectomie totale précédée par une chimiothérapie néoadjuvante en cas de TVIM. En cas de TVNIM, les instillations endovésicales d'immunothérapie (BCG) ou de chimiothérapie (mitomycine C) permettent de réduire le risque de récidive et progression. Elles sont indiquées en cas de risque de récidive et progression intermédiaire ou élevé. L'administration postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C réduirait le risque de 10 à 40 % [14]. La chimiothérapie néoadjuvante indiquée dans les TVIM est proposée à des patients en bon état général et avec une bonne fonction rénale. Les deux protocoles le plus souvent utilisés sont : MVAC intensifié et gemcitabine-cisplatine (tableau 18.7).

La prise en charge du cancer de la vessie métastatique repose sur la polychimiothérapie à base de cisplatine de type MVAC ou gemcitabine-cisplatine (tableau 18.7) [15–17]. La monochimiothérapie est à privilégier chez les sujets fragilisés ou après échec d'une chimiothérapie à base de cisplatine. En cas de progression, une deuxième ligne de chimiothérapie, à base de platine (si tumeur encore sensible au platine) sera indiquée. Le seul traitement de deuxième ligne ayant prouvé son efficacité dans une étude de phase III randomisée *versus* placebo est un poison du fuseau de deuxième génération : la vinflunine Javlor® (Thériaque®). Toutefois, en raison de son profil de tolérance, la vinflunine est peu utilisée.

Tableau 18.6 Prise en charge thérapeutique du cancer de la vessie (d'après [12]).

Cancer de la vessie	Prise en charge thérapeutique
TVNIM	*Premier temps du traitement* : – résection transurétrale de vessie (RTUV) – instillation postopératoire précoce systématique de mitomycine C dans les six premières heures, ou au plus tard dans les 24 heures qui suivent RTUV *Deuxième temps du traitement*, fonction du risque de récidive et progression : – risque faible : surveillance – risque intermédiaire : → traitement de référence : chimiothérapie endovésicale (pas de consensus sur la durée et la fréquence des instillations) : mitomycine C 40 mg hebdomadaire pendant 8 semaines ± entretien mensuel → alternative ou en cas d'échec : 6 instillations endovésicales hebdomadaires de BCG, suivies d'une évaluation vésicale, puis 3 instillations hebdomadaires après 6 semaines d'arrêt, puis entretien pour une durée de 3 ans selon la tolérance – risque élevé : → traitement de référence : indication d'une seconde résection avant instillations endovésicales de BCG (induction, puis entretien en fonction de l'évaluation vésicale)
TVIM	Traitement de référence : chimiothérapie néoadjuvante puis cystectomie totale + curage ganglionnaire pelvien étendu et bilatéral *Alternatives possibles* : – cystectomie totale + curage ganglionnaire pelvien étendu et bilatéral sans chimiothérapie préalable (la chimiothérapie adjuvante n'est pas un standard) – RTUV + radiochimiothérapie concomitante (lésion unique < 30 mm, absence de carcinome *in situ* vésical associé, RTVU complète avec diagnostic définitif de lésion pT2) – RTUV (sujet âgé dont l'espérance de vie est courte)
Métastatique	Traitement de référence : polychimiothérapie à base de cisplatine

BCG : bacille de Calmette et Guérin ; TVIM : tumeurs de vessie avec infiltration du muscle ; TVNIM : tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle ; RTUV : résection transurétrale de vessie.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 18.7 Protocoles de chimiothérapies indiqués dans le cancer de la vessie.

Protocoles	Molécules	Posologie et schéma d'administration	Intercure
MVAC	Méthotrexate Vinblastine Adriamycine Cisplatine	30 mg/m² à j1, j15 et j22 3 mg/m² à j2, j15 et j22 30 mg/m² à j2 70 mg/m² à j2	28 jours
MVAC intensifié	Méthotrexate Vinblastine Adriamycine Cisplatine	30 mg/m² à j1 3 mg/m² à j2 30 mg/m² à j2 70 mg/m² à j2	14 jours
Gemcitabine-cisplatine [a]	Gemcitabine Cisplatine	1 000 mg/m² à j1, j8 et j15 70 mg/m² à j2	28 jours
	ou		
	Gemcitabine Cisplatine	1 250 mg/m² à j1, j8 70 mg/m² à j2	21 jours
Gemcitabine-carboplatine [a]	Gemcitabine Carboplatine	1 250 mg/m² à j1, j8 AUC5, j2	21 jours
Vinflunine	Vinflunine	320 mg/m²	21 jours

[a] Possibilité d'une monothérapie par un sel de platine ou gemcitabine.

Prévention des effets iatrogènes

Les principales contre-indications et effets indésirables du traitement du cancer de la vessie sont présentés dans le tableau 18.8. L'efficacité de la mitomycine C est optimisée en réduisant la diurèse huit heures avant l'instillation et en alcalinisant les urines par du bicarbonate. Les effets indésirables du BCG peuvent être limitants et conduire à une adaptation de posologie ou à un arrêt du traitement. L'administration de polychimiothérapie de type MVAC est faite sous couvert de facteurs de croissance G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*).

Soins de support

Le dénosumab (Xgeva®) ou un bisphosphonate est indiqué dans la prévention des complications osseuses liées aux métastases osseuses. La prise en charge de la douleur doit être adaptée à la situation clinique. Des dérivations des voies urinaires peuvent être proposées en cas de syndromes obstructifs.

Cancer du rein

Généralités

Épidémiologie

Le cancer du rein est le sixième cancer en termes d'incidence, avec environ 11 000 nouveaux cas, et la septième cause de décès par cancer avec environ 3 800 décès estimés en 2011 [1]. Il est plus fréquent chez l'homme. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans [18].

Facteurs de risque

Le tabac, l'obésité, l'hypertension artérielle et la dialyse depuis plus de trois ans (qui favorise une dysplasie multikystique) sont les principaux facteurs de risque [18, 19]. Les formes familiales héréditaires, de type maladie de von Hippel-Lindau liée à la mutation du gène *VHL* (von Hippel-Lindau), représentent 1 à 2 % des cas de cancer du rein. Elles sont à distinguer des formes sporadiques.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 18.8 Principaux effets indésirables précoces et tardifs des traitements non médicamenteux du cancer de la vessie.

Traitement	Principales contre-indications (en dehors de l'hypersensibilité)	Effets indésirables et prévention
Cystectomie	Selon bilan d'opérabilité	Sténose urétéro-intestinale, dilatation du haut appareil urinaire → surveillance par l'imagerie Dysfonction érectile (si atteintes des bandelettes vasculo-nerveuses) → traitement si besoin
BCG	Immunodépression ou déficit immunitaire congénital ou acquis causé par une pathologie concomitante Tuberculose évolutive Antécédent de radiothérapie de la vessie Perforation de la vessie Infection urinaire aiguë	Cystite avec pollakiurie, dysurie, hématurie, fuites urinaires (généralement résolutif) → traitement symptomatique Douleurs pelviennes ou rénales, constipation, prostatite granulomateuse symptomatique épididymite, orchite, abcès rénal → traitement symptomatique Rares mais graves : fièvre > 38,5 °C, syndrome grippal, douleurs musculaires, asthénie, arthralgie, signes allergiques, rash cutané → Si fièvre > 38,5 °C au-delà de 48 heures ou > 39,5 °C au-delà de 12 heures → traitement par ofloxacine
Mitomycine C	Hématurie Perforation vésicale Sondage traumatique	Effets locaux : cystite avec pollakiurie, dysurie, hématurie, urétrite (généralement résolutif) → traitement symptomatique
Chimiothérapie à base de cisplatine	Pathologie cardiorespiratoire contre-indiquant une hyperhydratation Altération de la fonction rénale État général et comorbidités	Rénale : insuffisance rénale par nécrose tubaire dose dépendante → hyperhydratation, surveillance de la fonction rénale, ionogramme Leucopénie, thrombopénie, anémie → administration d'érythropoïétine, facteurs de croissance G-CSF Nausées, vomissements → administration systématique d'antiémétiques Hypersensibilité : rash, choc, bronchospasme, urticaire → administration préventive ou curative d'antihistaminiques ou de corticoïdes Acouphènes, surdité → audiogramme Neuropathies périphériques et neurosensitives → surveillance
Radiothérapie		Cystite radique (pollakiurie, impériosités) (généralement résolutive mais pouvant être tardive) Rectite radique (diarrhées et faux besoins généralement résolutifs, rectorragies tardives) → régime + traitement symptomatique Dyspareunie Grêle radique (diarrhées) tardif

BCG = Bacille de Calmette et Guérin.

Histoire naturelle

Dans sa variante la plus fréquente, à cellules claires, le cancer du rein se développe à partir des cellules du néphron du tubule proximal par l'activation des voies de l'hypoxie. L'oncogène majeur de cette activation est le gène *VHL* dont l'inactivation aboutit à l'expression constitutive de la protéine HIF (*hypoxia inductible factor*), avec

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

surexpression des gènes proangiogéniques. Les tumeurs rénales ont tendance à avoir un tropisme vasculaire avec présence de thrombitumoraux (au niveau des veines rénale et cave inférieure). L'extension va se poursuivre de manière ascendante vers les ganglions hilaires et rétropéritonéaux. L'évolution métastatique viscérale est principalement pulmonaire, osseuse, hépatique et cérébrale.

Dépistage

Il n'existe pas de dépistage organisé. Le dépistage est recommandé dans les formes héréditaires de cancer du rein. Il repose sur la tomodensitométrie et la recherche de la mutation causale du gène *VHL*.

Diagnostics clinique et biologique, et suivi

Circonstances de découverte

Le cancer du rein peut être découvert de manière fortuite lors d'une échographie ou d'une tomodensitométrie abdominale (60 % des cas), ou dans le cadre d'un dépistage [18]. Une hématurie (indolore, spontanée, récidivante), une douleur du flanc et/ou une palpation d'une masse lombaire peuvent révéler le cancer tout comme une métastase.

Diagnostic

Il repose initialement sur l'interrogatoire, l'examen clinique (à la recherche de la triade symptomatique), l'échographie abdominale, la tomodensitométrie abdominale injectée, et un bilan biologique (hémogramme, créatinémie avec évaluation de la fonction rénale au minimum). L'examen de la pièce opératoire ou de la biopsie percutanée permet de confirmer le diagnostic. L'ensemble des données recueillies oriente vers le choix d'examens complémentaires pour le bilan d'extension à la recherche de métastases présentes au diagnostic chez 25 % des patients (tomodensitométrie thoracique, scintigraphie osseuse, IRM cérébrale).

Anatomopathologie

Il s'agit dans 85 % des cas d'un carcinome à cellules rénales avec différents sous-types histologiques : à cellules claires (70 à 80 %), papillaire (10 à 15 %), chromophobe (5 %), indifférencié/non classé (5 %) [18]. Les carcinomes à cellules claires semblent avoir un pronostic plus défavorable que les autres carcinomes à cellules rénales.

Stadification

La classification TNM permet de définir le stade : I (T1, N0, M0), II (T2, N0, M0), III (T3, N0, M0 et T1-3, N1, M0), IV (T4, N0-1, M0, tous T, N2, M0 et tous T, N, M1) [1]. On distingue classiquement les formes localisées et les formes métastatiques.

Pronostic

Tous stades confondus, le taux de survie relative à cinq ans est de 63 % [18]. Près de 40 % des formes localisées au diagnostic initial vont récidiver ou devenir métastatique. La classification Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) permet de prédire la survie des patients ayant une maladie métastatique en fonction de leur appartenance à un groupe pronostique (bon, intermédiaire, mauvais) (tableau 18.9) [20].

Suivi

Il a pour objectif de détecter une éventuelle récidive locale ou à distance et d'évaluer les effets indésirables du traitement afin de les prendre en charge. Il repose sur l'examen clinique, la réalisation d'un bilan biologique (créatinémie, avec évaluation de la fonction rénale) et l'imagerie.

Tableau 18.9 Survie des patients ayant un cancer du rein en fonction du groupe pronostique (d'après [20]).

Groupe pronostique	Survie médiane (mois)	Survie à un an (%)	Survie à cinq ans (%)
Bon	30	71	31
Intermédiaire	14	42	7
Mauvais	5	12	0

Parmi 6 : indice de Karnofsky 1,5 fois la valeur normale, hémoglobinémie > 13 g/dl chez l'homme ou > 11,5 g/dl chez la femme, calcémie corrigée > 10 mg/dl, intervalle entre le diagnostic et le début du traitement systémique < 1 an, nombre de sites métastatiques > 1.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Traitements et critères de choix thérapeutiques

Les différentes options thérapeutiques sont la chirurgie (néphrectomie, métastasectomie), les traitements systémiques par immunothérapie ou thérapies ciblées, ainsi que la surveillance active et la radiothérapie (tableau e18.10) [1].

Prise en charge thérapeutique initiale

Elle est fonction de l'étendue du cancer au moment du diagnostic. La néphrectomie (partielle ou totale, selon la taille, la localisation et le stade de la tumeur) est le traitement standard des formes localisées [21]. Potentiellement curable, elle augmente toutefois le risque d'insuffisance rénale. Il est donc préférable de favoriser la chirurgie conservatrice de type néphrectomie partielle. L'extension locale augmente le risque de rechute. L'intérêt d'un traitement adjuvant est en cours d'évaluation (mars 2014). La surveillance active est réservée uniquement aux patients ayant une tumeur inférieure à 40 mm ou ne pouvant être opérés en raison de leur âge (>75 ans) et présentant des comorbidités élevées. Les traitements focaux de type radiofréquence ou cryothérapie peuvent se discuter chez des patients non opérables mais nécessitant une prise en charge thérapeutique.

Dans les formes métastatiques, la néphrectomie doit être discutée; la chirurgie ayant un impact sur la survie globale des patients n'ayant pas reçu de thérapies ciblées. Actuellement, la question de la néphrectomie à l'ère des thérapies ciblées est explorée par l'étude randomisée de phase III multicentrique CARMENA. En l'absence de néphrectomie, le traitement systémique par thérapies ciblées est le traitement de référence. La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques du cancer du rein, et notamment la meilleure compréhension des voies pro-oncogéniques telles que la voie VHL-angiogenèse a permis de révolutionner la prise en charge médicamenteuse des formes métastatiques avec l'avènement des thérapies ciblées. On distingue deux principales classes thérapeutiques : les anti-angiogéniques (axitinib, bévacizumab, pazopanib, sorafénib, sunitinib) et les inhibiteurs sélectifs de la tyrosine kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (évérolimus, temsirolimus). Les traitements de première ligne recommandés chez les patients ayant un pronostic bon ou intermédiaire sont : sunitinib, pazopanib et l'association bévacizumab plus interféron alfa. À ce jour, l'immunothérapie seule de type cytokine – aldesleukine (Proleukin®) ou interféron alfa-2a (Roféron®) – constitue une alternative thérapeutique, notamment chez les patients ayant un site métastatique et un bon état général. Elle reste toutefois peut prescrite. Le traitement de première ligne recommandé chez les patients ayant un mauvais pronostic est le temsirolimus.

Échec ou récidive après prise en charge thérapeutique initiale

En cas d'échec des cytokines, les inhibiteurs de tyrosine kinase sont proposés : axitinib, pazopanib, sorafénib, sunitinib. En cas d'échec des anti-angiogéniques de première intention, l'évérolimus ou l'axitinib constituent un traitement de deuxième ou troisième ligne.

Soins de support

Le dénosumab (Xgeva®) ou un bisphosphonate est indiqué dans la prévention des complications osseuses liées aux métastases osseuses. Le risque d'ostéonécrose mandibulaire est augmenté lors de l'association avec les anti-angiogéniques. La prise en charge de la douleur doit être adaptée à la situation clinique.

Prévention des effets iatrogènes

Les principales contre-indications, interactions médicamenteuses et effets indésirables de l'interféron alfa-2a et des thérapies ciblées sont présentés dans le tableau e18.10. De manière générale, les anti-angiogéniques ne sont pas indiqués en cas de syndrome hémorragique, de chirurgie récente ou d'hypertension artérielle non contrôlée; la vigilance est accrue en cas de terrain cardiovasculaire ou si présence de métastase cérébrale non traitée. La surveillance de la fonction hépatique est indispensable avec les inhibiteurs de tyrosine kinase. L'interféron alfa-2a a un profil de tolérance nécessitant un suivi rapproché des patients afin d'adapter, si besoin, le schéma posologique. Les thérapies ciblées sont de petites molécules administrées par

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e18.10 Médicaments utilisés dans le cancer du rein et prévention des effets iatrogènes (Thériaque®, RCP).

Principe actif ou DCI	Nom de spécialité	Posologie et mode d'administration	Principales contre-indications (en dehors de l'hypersensibilité)	Principales interactions médicamenteuses	Principaux effets indésirables et prévention
Immunothérapie					
Interféron alfa 2a	Roféron	9 MUI × 3/semaine par voie s.c. *Adaptation posologique possible selon tolérance*	Affection cardiaque sévère ou non compensée Insuffisance rénale, hépatique ou médullaire sévère Antécédents d'épilepsie et/ou d'atteinte du SNC Troubles thyroïdiens préexistants non contrôlés	Salicylés et corticoïdes → *inhibition potentielle de l'interféron alfa 2a*	– Fréquents, dose-dépendants – Syndrome pseudogrippal pendant 72 heures → *prémédication systématique par paracétamol 1 g, injection à faire le soir* – Neutropénie, thrombocytopénie → *bilan biologique mensuel* – Troubles visuels, rétinopathies → *surveillance régulière* – Anorexie, diarrhées, nausées, vomissements → *hydratation suffisante* – Irritabilité, dépression → *surveillance neurologique régulière* – Dysthyroïdies (arrêt du traitement) → *bilan thyroïdien tous les 3 mois*

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Principe actif ou DCI	Nom de spécialité	Posologie et mode d'administration	Principales contre-indications (en dehors de l'hypersensibilité)	Principales interactions médicamenteuses	Principaux effets indésirables et prévention
Thérapies ciblées – Anti-angiogéniques					
Bévacizumab	Avastin®	10 mg/kg toutes les deux semaines	Insuffisance cardiaque congestive	Communs Inhibiteurs puissants du CYP 3A4/5 [a] → *à éviter et, si nécessaire, réduire la posologie de la thérapie ciblée* Inducteurs du CYP 3A4/5 [b] → *à éviter et, si nécessaire, adapter la posologie de la thérapie ciblée* Spécifiques Inhibiteurs de la pompe à protons → *risque de diminution de l'absorption du pazopanib et du sorafénib* *Pazopanib et antivitamines K → surveillance renforcée de l'INR* *Pazopanib et substrats CYP 2C9, 2B6, et 2C8 → précautions d'emploi*	Communs – Asthénie – Constipation, diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales → *traitement symptomatique* – Hypertension artérielle → *surveillance régulière, arrêt ou instauration d'un traitement antihypertenseur si besoin selon la thérapie ciblée* – Thrombopénie (sauf bévacizumab), anémie (sauf bévacizumab, pazopanib), leucopénie (sauf axitinib) → *bilan biologique mensuel* – Syndrome mains-pieds, dysesthésies, rash, sécheresse de la peau, prurit, érythème, inflammation des muqueuses → *traitement symptomatique* – Hypothyroïdie (sauf bévacizumab) → *surveillance régulière de la TSH* Spécifiques – Hémorragies, épistaxis (bévacizumab, axitinib, sunitinib) → *surveillance régulière* – Troubles de la cicatrisation – Thromboses veineuses et embolies (bévacizumab, axitinib, pazopanib) → *prudence si antécédent, surveillance et arrêt si besoin* – Protéinurie (bévacizumab, pazopanib) → *surveillance régulière* – Augmentation des enzymes hépatiques (pazopanib, sorafénib) → *surveillance biologique régulière, adaptation de posologie si besoin (pazopanib)* – Céphalées, sensations vertigineuses (axitinib, sunitinib) – Dépression (sorafénib) – Douleurs des extrémités, arthralgies, myalgies (sunitinib) – Risque de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (axitinib) → IRM systématique en cas de céphalées, convulsions, confusion, cécité – Mucite, dysphonies (axitinib) – Coloration des cheveux grise (pazopanib) – Perte de poids, perte de l'appétit (bévacizumab, axitinib) – Perforation gastro-intestinale (bévacizumab) → *arrêt immédiat et définitif*
Axitinib	Inlyta®	5 mg × 2/jour en continu initialement, puis 7 mg × 2/jour après 14 jours, puis 10 mg × 2/jour si bonne tolérance *Adaptation posologique possible selon tolérance – maximum : 20 mg/jour*	Hémorragie récente ou métastase cérébrale non traitée		
Pazopanib	Votrient®	800 mg × 1/jour en continu à distance des repas *Adaptation posologique possible selon tolérance et si insuffisance hépatique modérée*	Insuffisance hépatique sévère		
Sorafenib	Nexavar®	400 mg × 2/jour en continu en dehors des repas *Adaptation posologique possible selon tolérance*	/		
Sunitinib	Sutent®	Schéma 4/2 : 50 mg × 1/jour pendant 4 semaines toutes les 4 semaines Schéma continu : 37,5 mg × 1/jour en continu *Adaptation posologique fréquente selon tolérance par palier de 12,5 mg/jour*	Insuffisance hépatique sévère		

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Principe actif ou DCI	Nom de spécialité	Posologie et mode d'administration	Principales contre-indications (en dehors de l'hypersensibilité)	Principales interactions médicamenteuses	Principaux effets indésirables et prévention
Thérapies ciblées – Inhibiteurs sélectifs mTOR					
Évérolimus	Afinitor®	10 mg × 1/jour en continu, en dehors des repas Adaptation posologique possible selon tolérance ou suivi thérapeutique pharmacologique → 5 mg × 1/jour, voire 5 mg × 1 jour sur 2		Inhibiteurs puissants du CYP 3A4/5 [a] → à éviter, et si nécessaire réduire la posologie de la thérapie ciblée Inducteurs du CYP 3A4/5 [b]→ à éviter, et si nécessaire, adapter la posologie de la thérapie ciblée	– Thrombopénie, anémie, leucopénie → bilan biologique mensuel – Hyperglycémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie → bilan biologique mensuel – Déshydratation, constipation, diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales → traitement symptomatique – Anorexie, perte de poids – Insomnie – Dyspnée, toux, hémoptysie, pneumopathie non infectieuse → surveillance respiratoire régulière – Syndrome mains-pieds, dysesthésies, rash, sécheresse de la peau, prurit, érythème, → traitement symptomatique
Temsirolimus	Torisel®	25 mg/semaine par voie i.v.			

DCI : dénomination commune internationale ; i.v. : intraveineuse ; mTOR : *mammalian target of rapamycin* ; s.c. : sous-cutanée ; SNC : système nerveux central : TSH : thyroid-stimulating hormone ; INR : *international normalized ratio*.

[a] Ritonavir, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse.

[b] Phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, dexaméthasone, millepertuis.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

voie orale (à l'exception du bévacizumab) et ont un métabolisme hépatique à l'origine d'un risque d'interactions médicamenteuses important. Leurs effets indésirables sont modérés mais possiblement graves. À long terme, ils sont peu connus. Une surveillance régulière des patients s'avère indispensable pour s'assurer du bon usage de ces traitements. Elle pourrait être améliorée par la réalisation d'un suivi thérapeutique pharmacologique. Toutefois, l'adaptation de la dose administrée en fonction de l'exposition pharmacologique mesurée n'est pas un standard.

Tumeurs germinales du testicule

Généralités

Épidémiologie

Le cancer du testicule est une pathologie rare avec environ 2 300 nouveaux cas estimés en 2011, représentant 1 % de l'ensemble des cancers incidents masculins [1]. Il est associé à une très faible mortalité (0,1 %). Le pic d'incidence varie en fonction du sous-type histologique, entre 15 et 35 ans pour les tumeurs germinales non séminomateuses et entre 35 et 45 ans pour les tumeurs germinales séminomateuses [22].

Facteurs de risque

Les antécédents de cryptorchidie (risque relatif 5 à 10 fois), personnels ou familiaux de cancer du testicule de premier degré et l'infertilité sont les principaux facteurs de risque [22].

Histoire naturelle

Les tumeurs germinales du testicule (95 % des cas de cancer du testicule) (TGT) sont dérivées des cellules de la lignée germinale bloquées durant leur maturation. Elles se développeraient durant la période fœtale avec la transformation des cellules germinales primordiales en cellules précancéreuses pendant leur migration ou après l'arrivée des cellules dans les gonades. Après transformation en cellules tumorales invasives, elles vont progresser localement en s'étendant aux structures testiculaires adjacentes. Rapidement, les cellules tumorales germinales vont atteindre la circulation générale par voie lymphatique. Le drainage lymphatique des testicules s'effectue le long des vaisseaux spermatiques, et les premiers relais ganglionnaires atteints sont les ganglions lomboaortiques. L'extension va se poursuivre de manière ascendante vers les ganglions supradiaphragmatiques. Au-delà des relais ganglionnaires rétropéritonéaux, toute atteinte ganglionnaire est considérée comme métastatique. L'évolution métastatique viscérale est préférentiellement pulmonaire, hépatique et cérébrale. Les atteintes osseuses sont plus rares.

Diagnostics clinique et biologique, et suivi

Circonstances de découverte

Il s'agit le plus souvent d'une augmentation de volume testiculaire avec palpation d'une masse scrotale ou d'une découverte fortuite lors de la réalisation d'une échographie [23]. Une douleur est présente chez environ 20 % des patients.

Diagnostic

Il associe l'interrogatoire du patient, des examens cliniques, radiologiques et biologiques, et une orchidectomie [23]. L'interrogatoire du patient permet de rechercher des antécédents familiaux ou personnels, des facteurs de risque et des comorbidités. L'examen clinique repose sur la palpation testiculaire bilatérale, associée à un examen général à la recherche d'une masse abdominale, d'une gynécomastie ou de ganglions sus-claviculaires en lien avec une maladie avancée. Avec une sensibilité proche de 100 %, l'échographie testiculaire permet de faire le diagnostic positif de tumeur testiculaire. Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est réalisée systématiquement pour l'évaluation lymphonodale rétropéritonéale et la détection de métastases pulmonaires ou d'adénopathies médiastinales. Un dosage systématique de quatre marqueurs sériques (augmentés chez un patient sur deux) est recommandé avant et après l'orchidectomie : α-fœtoprotéine (produite par les cellules vitellines), hCG (gonadotrophine chorionique humaine) totale, β-hCG, lactate déshydrogénase. Réalisée par voie inguinale, l'orchidectomie est un geste diagnostic mais également thérapeutique, réalisé de manière

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

systématique sauf exception. Un prélèvement de sperme pour cryoconservation au Centre d'études et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS) doit être proposé systématiquement au patient, si possible avant même l'orchidectomie.

Anatomopathologie

Les TGT sont composées de deux entités différentes du point de histologique, pronostique et thérapeutique : les tumeurs germinales séminomateuses ou séminomes (40 % des cas, de meilleur pronostic) (TGS) et les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS). Il existe quatre types de TGNS, classés par ordre de fréquence décroissante : carcinome embryonnaire, tumeurs du sac vitellin, choriocarcinome, tératome. Dans 50 à 80 % des cas, les TGT sont constituées d'un double contingent séminomateux et non séminomateux. Ces tumeurs mixtes ont un pronostic fonction du contingent le plus agressif. Les α-fœtoprotéines ne sont jamais positives en cas de séminome pur.

Stadification

La classification American Joint Committee on Cancer (AJCC) permet, en s'appuyant sur la classification TNM, de définir le stade : I pour les formes localisées (pT1-4, N0, M0, Sx-0-1), II pour les formes avec envahissement ganglionnaire régional (pT1-4, N1-3, M0, Sx-0-1), III pour les formes avec envahissement métastatique viscéral ou ganglionnaire à distance (tous M1 ou pT1-4, N1-3, M0, S2-3) [22]. Chez les patients métastatiques (dès le stade II), la classification International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) permet de définir trois groupes pronostiques : bon, intermédiaire, mauvais [24]. Elle s'appuie sur plusieurs facteurs pronostiques tels que la valeur des marqueurs sériques, l'extension ganglionnaire et métastatique, et l'histologie. Il n'existe pas de séminome de mauvais pronostic.

Pronostic

Tous stades confondus, les taux de survie spécifique à cinq et dix ans sont respectivement de 95 % et 93 %, faisant du cancer du testicule un cancer potentiellement curable [1]. Les TGS sont de meilleur pronostic que les TGNS. La survie globale à cinq ans des patients métastatiques varie de 48 % à 92 % en fonction du sous-type histologique et du groupe pronostic [22].

Suivi

Il repose classiquement sur la réalisation d'un examen clinique, du dosage des marqueurs sériques et d'un suivi radiologique (TDM, échographie ou radiographie) qui peut varier suivant les recommandations des sociétés savantes. Le rythme de surveillance est fonction du stade et du traitement [22].

Traitements et critères de choix thérapeutiques

Les différentes options thérapeutiques sont la chirurgie (orchidectomie), la chimiothérapie et la radiothérapie (tableau 18.11) [22].

Prise en charge thérapeutique initiale

L'orchidectomie, geste thérapeutique curateur, est indiquée quel que soit le stade, sauf exception. Elle est associée à une rémission complète chez 70 à 80 % des patients de stade I. Après orchidectomie, la prise en charge thérapeutique complémentaire est fonction du stade et de l'histologie de la tumeur (tableau 18.11 et tableau e18.12). Pour le stade I, plusieurs options thérapeutiques sont possibles : surveillance active (TGS et TGNS), chimiothérapie adjuvante (TGS et TGNS), radiothérapie adjuvante (TGS) et lymphadénectomie rétropéritonéale (TGNS). La discussion avec le patient est alors un élément fondamental du choix du traitement. Le risque de métastases infracliniques des TGS et TGNS de stade I peut modifier l'attitude thérapeutique. La prise en compte du risque de récidive peut également orienter l'attitude thérapeutique. Pour les tumeurs métastatiques, la polychimiothérapie à base de platine a permis d'améliorer le pronostic des patients, les TGT étant très chimiosensibles, même à des stades avancés. Il y a un bénéfice à adapter la chimiothérapie à la cinétique des marqueurs sériques dans le cadre des tumeurs de mauvais pronostic. Chez les patients ayant une TGT métastatique avec une menace du pronostic vital, la chimiothérapie est réalisée en première intention et doit être débutée en

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 18.11 Prise en charge initiale des tumeurs germinales du testicule en fonction du stade selon la classification AJCC.

Stade	Tumeurs germinales séminomateuses	Tumeurs germinales non séminomateuses
I	Choix à faire entre différents traitements de référence après orchidectomie : • surveillance active recommandée en cas de compliance du patient • radiothérapie para-aortique 20 Gy en cas d'indication de traitement adjuvant • chimiothérapie : 1 cure de carboplatine AUC7 en cas d'indication de traitement adjuvant	Après orchidectomie, choix du traitement adapté au risque : • faible risque : surveillance active en cas de compliance du patient (sinon : chimiothérapie adjuvante par 2 cures de BEP ou LDNRP de stadification) • haut risque : chimiothérapie : 2 cycles de BEP (sinon : surveillance ou LDNRP de stadification)
IIa ou IIb	Traitement de référence après orchidectomie : • radiothérapie para-aortique 30 Gy ± chimiothérapie de sauvetage selon le schéma du groupe pronostique IGCCCG Stade IIb : • chimiothérapie postopératoire ou première : 3 cycles de BEP (intercure : 21 jours) ou 4 cycles d'EP (intercure : 21 jours) si contre-indication à la bléomycine	Traitement de référence après orchidectomie en cas de marqueurs élevés : • chimiothérapie postopératoire ou première selon le schéma du groupe pronostique IGCCCG
III	Traitement de référence après orchidectomie : • chimiothérapie postopératoire ou première : → groupe pronostique IGCCCG bon : 3 cycles de BEP ou 4 EP (intercure : 21 jours) → groupe pronostique IGCCCG intermédiaire : 4 cycles de BEP (intercure : 21 jours) ou 4 cycles de VIP en cas de contre-indication (intercure : 21 jours)	Traitement de référence après orchidectomie : • chimiothérapie postopératoire ou première : → groupe pronostique IGCCCG bon : 3 cycles de BEP (intercure : 21 jours) ou 4 cycles d'EP (intercure : 21 jours) si contre-indication à la bléomycine → groupe pronostique IGCCCG intermédiaire : 4 cycles de BEP (intercure : 21 jours) ou 4 cycles de VIP en cas de contre-indication → groupe pronostique IGCCCG mauvais : 4 cycles de BEP (intercure : 21 jours) si bonne décroissance des marqueurs

AJCC : American Joint Committee on Cancer ; BEP : bléomycine-étoposide-platine (cisplatine) ; EP : étoposide-platine ; IGCCCG : International Germ Cell Cancer Collaborative Group ; LDNRP : lymphadénectomie rétropéritonéale.

urgence, l'orchidectomie étant alors réalisée à la fin de la chimiothérapie. La chirurgie des masses résiduelles doit être discutée pour les stades II et III.

Échec ou récidive après prise en charge thérapeutique initiale

Les récidives sous surveillance d'une TGS ou TGNS de stade I dépendront du stade de la maladie au moment de la rechute [22]. Dans le cas d'une maladie métastatique, après récidive ou échec d'une première ligne de chimiothérapie, les protocoles standards à base de cisplatine de type TIP, VIP et VeIP permettent d'obtenir une rémission à long terme dans 50 % des TGS et dans 15 à 40 % des TGNS (fonction du nombre de facteurs pronostiques). Des études soulignent l'intérêt d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches pour certains patients en rechute.

Prévention des effets iatrogènes

Les principales contre-indications et les principaux effets indésirables de la chimiothérapie indiqués dans le traitement des TGT sont présentés dans le tableau e18.12.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e18.12 Chimiothérapies utilisées dans les tumeurs germinales du testicule et prévention des effets iatrogènes (Thériaque®, RCP).

Principe actif	Protocole(s)	Schéma [a]	Principales contre-indications (en dehors de l'hypersensibilité, polynucléaires neutrophiles < 1 500/mm³, infection concomitante, grave et non contrôlée)	Principaux effets indésirables et prévention
Bléomycine	BEP	(B)EP Bléomycine : 30 mg à j1, j8 et j15 Étoposide : 100 mg/m²/j de j1 à j5 Platine = cisplatine : 20 mg/m²/j de j1 à j5 TIP Taxol® = paclitaxel : 175 mg/m²/j à j1 Ifosfamide : 1 200 mg/m²/j de j1 à j5 Platine = cisplatine : 20 mg/m²/j de j1 à j5 Uromitexan : 1 500 mg/m²/j de j1 à j5 VeIP Velbe® = vinblastine : 0,11 mg/kg/j à j1 et j2 Ifosfamide : 1 200 mg/m²/j de j1 à j5 Platine = cisplatine 20 mg/m²/j de j1 à j5 Uromitexan : 1 500 mg/m²/j de j1 à j5 VIP Vépéside® = étoposide : 75 mg/m²/j de j1 à j5 Ifosfamide : 1 200 mg/m²/j de j1 à j5 Platine = cisplatine : 20 mg/m²/j de j1 à j5 Uromitexan : 1 500 mg/m²/j de j1 à j5 *Adaptation posologique possible selon tolérance* *Adaptation posologique possible en fonction de la clairance à la créatinémie pour : bléomycine, cisplatine, étoposide, ifosfamide*	Insuffisance respiratoire sévère	Communs – Hypersensibilité : rash, choc, bronchospasme, urticaire, dyspnée → *administration préventive ou curative d'antihistaminiques ou de corticoïdes* – Thrombopénie, anémie, leucopénie (sauf bléomycine) → *surveillance biologique régulière, traitement par érythropoïétine ou facteur de croissance si besoin* – Nausées, vomissements → *prévention systémique d'antiémétiques* – Stomatite, mucite (sauf cisplatine) → *hygiène buccale* Spécifiques – Pulmonaire (bléomycine) → *bilan respiratoire et radiologique avant et après chaque cure, ne pas dépasser la dose maximale cumulative de 300 mg, arrêt définitif en cas de toxicité* – Insuffisance rénale par nécrose tubaire dose dépendante (cisplatine) → *hyperhydratation, surveillance de la fonction rénale, ionogramme, administration préventive d'amifostine si besoin* – Cystite hémorragique (ifosfamide) → *hydratation par voie orale ou parentérale, alcalinisation des urines, administration systématique d'uromitexan* – Neuropathies périphériques et neurosensitives (cisplatine, paclitaxel) → *surveillance régulière* – Arthralgies, myalgies, paresthésies (paclitaxel, vinblastine) → *surveillance régulière* – Hyperpigmentation, photosensibilité, érythème, syndrome de Raynaud (bléomycine) → *éviter toute exposition au soleil* – Acouphènes, surdité (cisplatine) → *audiogramme* – Rétinopathie (cisplatine) → *surveillance* – Constipation (bléomycine, vinblastine), diarrhées (paclitaxel), anorexie (bléomycine) → *traitement symptomatique* – Hépatique (paclitaxel) → *surveillance biologique régulière des enzymes et de la bilirubine*
Cisplatine	BEP EP TIP VeIP VIP		Pathologie cardiorespiratoire contre-indiquant une hyperhydratation Insuffisance rénale	
Étoposide	BEP EP VIP			
Ifosfamide	TIP VeIP VIP		Insuffisance rénale Infection urinaire aiguë ou non contrôlée, cystite hémorragique, atonie vésicale, obstruction bilatérale des voies excrétrices urinaires Insuffisance médullaire sévère	
Paclitaxel	TIP		Insuffisance hépatique sévère	
Vinblastine	VeIP			

NFS : numération de la formule sanguine.
[a] Variantes possibles non présentées.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Conseils au patient

La prise en charge des cancers urologiques est pluridisciplinaire (urologue, cancérologue, médecin traitant, pharmaciens hospitaliers et d'officine, etc.) nécessitant une coordination entre les différents professionnels de santé. L'observance thérapeutique est primordiale. Les posologies et les modalités d'administration des traitements doivent être respectées, d'autant plus avec l'avènement de traitements « oraux » (thérapies ciblées, hormonothérapie). La conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissement (ne pas reprendre la dose ni doubler la dose suivante) doit être rappelée au patient, tout comme en cas de survenue d'un effet indésirable (mesures préventives ou curatives, signalement au médecin, etc.).

Ce qu'il faut retenir

- Les cancers urologiques regroupent les tumeurs des organes génitaux (prostate, testicule, verge) et les tumeurs des voies urinaires basses (vessie, urètre), des uretères et du rein.
- Il n'existe pas de programme de dépistage organisé de ces cancers en France. Toutefois, le dépistage individuel du cancer de la prostate par le dosage du PSA sérique s'est répandu.
- Le diagnostic repose sur l'interrogatoire des patients et la réalisation d'examens cliniques et radiologiques. L'anatomopathologie de la biopsie ou de la pièce de résection de la tumeur permet de confirmer le diagnostic. Le bilan d'extension à la recherche de métastases est indispensable, orienté par les éléments préalablement recueillis.
- La prise en charge thérapeutique initiale dépend du stade de prise en charge. Pour les formes localisées, la chirurgie/radiothérapie est recommandée alors que les traitements systémiques (hormonothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées) le sont pour les formes avancées.
- Le suivi des patients, tout au long de l'histoire de la maladie, permet de détecter une éventuelle récidive locale ou à distance, une progression métastatique, et d'évaluer les éventuels effets indésirables du traitement afin de les prendre en charge et d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

Les règles de bon usage des thérapies ciblées doivent être connues des patients : se laver soigneusement les mains avant et après chaque prise, ne pas couper, mâcher, croquer ou écraser les comprimés, ne pas laisser à la portée de tous les traitements, ramener à l'officine les médicaments et emballages non utilisés. Il est important de limiter l'automédication avec les thérapies ciblées en raison du risque important d'interactions médicamenteuses. Une contraception efficace doit être assurée tout au long du traitement.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto e. Ils proposent des tableaux et un cas clinique. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Tableau e18.3 Médicaments utilisés dans le cancer de la prostate et prévention des effets iatrogènes (Thériaque®, RCP).

Tableau e18.10 Médicaments utilisés dans le cancer du rein et prévention des effets iatrogènes (Thériaque®, RCP).

Tableau e18.12 Chimiothérapies utilisées dans les tumeurs germinales du testicule et prévention des effets iatrogènes (Thériaque®, RCP).

Annexe e18.1 Cas clinique.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e18.1 Cas clinique

Cas clinique 1

En février 2007, suite à des biopsies de la prostate réalisées dans le cadre d'un suivi d'une hypertrophie bénigne de la prostate et d'une augmentation du *prostate specific antigen* (PSA) à 15 ng/ml, le diagnostic de cancer est posé chez M. X. âgé alors de 67 ans. Une prostatectomie totale est réalisée. L'anatomopathologie de la pièce opératoire est en faveur d'un adénocarcinome peu différencié avec un score de Gleason de 9 (5 + 4).

Questions

1/ Quelle est la prise en charge thérapeutique initiale de ce cancer de la prostate ?

En janvier 2011, M. X. présente des douleurs intenses osseuses au niveau du bassin. L'oncologue médical suspectant une progression métastatique prescrit une IRM et une scintigraphie osseuse qui confirment la présence de métastases osseuses rachidiennes et du bassin sans signe de gravité radiologique. Le taux de PSA est mesuré à 150 ng/ml. Un traitement par leuproréline Enantone LP® une injection par voie sous-cutanée de 11,25 mg/3 mois et dénosumab Xgeva® une injection par voie sous-cutanée de 120 mg/mois est débuté. Le PSA diminue jusqu'à 3 ng/ml en mai 2012. En juillet 2012, l'oncologue médical ajoute bicalutamide Casodex® un comprimé de 50 mg/jour devant une augmentation du PSA à 15 ng/ml.

2/ Commentez ce traitement

En mars 2013, le cancer progresse sur le plan osseux ; le patient est très symptomatique, le taux de PSA est mesuré à 42 ng/ml. M. X. est alors traité par docétaxel 75 mg/m² toutes les trois semaines par voie intraveineuse et prednisolone Solupred® 1 comprimé de 5 mg matin et soir. Après 10 cycles de chimiothérapie, les lésions osseuses sont stables en nombre mais fixent moins à la scintigraphie osseuse ; le taux de PSA est mesuré à 4 ng/ml. L'oncologue médical propose une pause thérapeutique acceptée par M. X.

3/ Commentez ce nouveau traitement.

En février 2014, face à une progression objectivée par TDM et scintigraphie osseuse et un taux de PSA à 22 ng/ml, il est décidé d'instaurer un traitement par acétate d'abiratérone (Zytiga®) 4 comprimés de 250 mg/jour en une prise en association avec prednisolone Solupred® un comprimé de 5 mg matin et soir. En juillet 2014, la maladie est stable, le taux de PSA est mesuré à 2,4 ng/ml.

4/ Commentez cette nouvelle ligne de traitement.

Réponses

1/ La prise en charge thérapeutique initiale d'un cancer de la prostate est fonction de son étendue au moment du diagnostic (*cf.* Tableau 18.4). La classification de D'Amico est un critère fondamental lors du choix du traitement locorégional des tumeurs non métastatiques. Elle repose principalement sur la chirurgie, la radiothérapie, la curiethérapie et l'hormonothérapie.

2/ Le cancer de la prostate est un cancer hormono-dépendant. Le traitement par hormonothérapie permet d'induire une suppression androgénique (ou castration chimique) qui provoque l'apoptose des cellules cancéreuses :

leuproréline Enantone LP® une injection par voie sous-cutanée de 11,25 mg/3 mois :

analogue de la LH-RH/Gn-RH (ou agoniste de la LH-RH),

surveillance et gestion des effets indésirables de type bouffées de chaleur, céphalées, perte de la libido, impuissance, asthénie, troubles digestifs, prise de poids, myalgies, perte musculaire, ostéoporose, syndrome dépressif, troubles neuropsychiques, syndrome métabolique,

syndrome « flare-up » responsable d'un pic de testostéronémie deux à trois jours après leur première injection et durant approximativement une semaine. Cela peut conduire à une croissance des cellules tumorales avec un risque accru de douleur, de compressions médullaires et de rétention urinaire. La prévention de ce syndrome repose sur la prescription systématique d'un anti-androgène pendant trois semaines à débuter huit jours avant l'agoniste LH-RH ou d'un antagoniste de LH-RH ;

bicalutamide Casodex® un comprimé de 50 mg/jour :

anti-androgène non stéroïdien,

intérêt de l'introduction → blocage androgénique complet (association d'une inhibition de la sécrétion testiculaire de testostérone *via* un analogue de la LH-RH/Gn-RH et d'une inhibition des effets biologiques des androgènes rémanents *via* un anti-androgène),

interactions médicamenteuses avec les antivitamines K (potentialisation) → surveillance renforcée de l'INR,

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

surveillance et gestion des effets indésirables de type bouffées de chaleur, gynécomastie, nausées et vomissement (→ antiémétique si besoin), diarrhées, thrombopénie, anémie (→ surveillance biologique), prurit, asthénie ; en cas d'hépatite (→ surveillance biologique hépatique) et/ou de pneumopathie, le traitement doit être arrêté ;
dénosumab Xgeva® une injection par voie sous-cutanée de 120 mg/1 mois :
indication : prévention des complications osseuses liées aux métastases osseuses ;
sans oublier : soins de support dont la prise en charge de la douleur qui doit être adaptée à la situation clinique.
3/ Le docétaxel est indiqué en association à la predniso(lo)ne dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.
Prévention de l'iatrogénie médicamenteuse :
▶ hématologique (neutropénie, anémie, thrombopénie) → surveillance biologique à chaque cycle, traitement préventif ou curatif par facteur de croissance si besoin ;
▶ hypersensibilité → prévention de l'hyperméabilité capillaire par corticoïdes systématiquement avant chaque cure pendant 3 jours ;
▶ neuropathie périphérique sensitive avec paresthésies ;
▶ hypotension, asthénie, nausées, vomissement, diarrhées, typhlite, stomatites, atteintes cutanées, unguéale, alopécie → à surveiller, traitement symptomatique si besoin.
4/ L'abiratérone est indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez un patient dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. Il est désormais également indiqué chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
▶ Modalité d'administration : à prendre avec de faibles doses de predniso(lo)ne, en une seule prise quotidienne, à ne pas prendre avec de la nourriture.
▶ Prévention de l'iatrogénie médicamenteuse avec des effets indésirables liés ou non à un hyperminéralocorticisme :
– œdème périphérique, hypokaliémie, hypertension artérielle, hyperglycémie → surveillance régulière ;
– angor, arythmie, fibrillation auriculaire → prudence si antécédent de maladie cardiovasculaire ;
– augmentation des enzymes hépatiques → surveillance régulière ;
– infections du tractus urinaire → corticoïdes (↓ incidence + gravité).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 18

[1] Institut national du cancer – La situation du cancer en France en 2012; Janvier 2013. http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012.

[2] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique 2008 ; 6(3) : 159–75.

[3] Institut national du cancer – Guide – Affection Longue Durée – Cancer de la prostate ; Janvier 2012. http : //www.e-cancer.fr/.

[4] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009 ; 360(13) : 1310–9.

[5] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009 ; 360(13) : 1320–8.

[6] Andren O, Garmo H, Mucci L, Andresson SO, Johansson JE, Fall K. Incidence and mortality of incidental prostate cancer : a Swedish registred-based study. Br J Cancer 2009 ; 100 : 170–3.

[7] Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : cancer de la prostate. Prog Urol 2013 ; 23(Suppl 2) : S69–101.

[8] Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors. 7th Edition UICC International Union Against Cancer, Wiley-Blackwell ; 2009. p. 243–8.

[9] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998 ; 280 : 969–74.

[10] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004 ; 351(15) : 1502–12.

[11] Institut national du cancer – Guide – Affection Longue Durée – Cancer de la vessie ; Mai 2010. http : //www.e-cancer.fr/.

[12] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : cancer de la vessie. Prog Urol 2013 ; 23(Suppl 2) : S105–25.

[13] Eble J. World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon : IARC Press ; 2004.

[14] Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C : results of a randomized phase III trial. J Natl Cancer Inst 2001 ; 93(8) : 597–604.

[15] Dogliotti L, Cartenì G, Siena S, Bertetto O, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium : results of a randomized phase 2 trial. Eur Urol 2007 ; 52(1) : 134–41.

[16] Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors. J Clin Oncol 2001 ; 19(10) : 2638–46.

[17] Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer : results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000 ; 18(17) : 3068–77.

[18] Institut national du cancer – Guide – Affection Longue Durée – Cancer du rein de l'adulte ; Juin 2010. http : //www.e-cancer.fr/.

[19] Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006 ; 176(6 Pt 1) : 2353–8.

[20] Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002 ; 20(1) : 289–96.

[21] Patard JJ, Baumert H, Bensalah K, Bernhard JC, Bigot P, Escudier B, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : cancer du rein. Prog Urol 2013 ; 23(Suppl 2) : S177–204.

[22] Durand X, Rigaud J, Avancès C, Camparo P, Fléchon A, Murez T, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : tumeurs germinales du testicule. Prog Urol 2013 ; 23(Suppl 2) : S145–60.

[23] Institut national du cancer – Guide – Affection Longue Durée – Cancers du testicule – tumeurs germinales ; Mai 2011. http : //www.e-cancer.fr/.

[24] International Germ Cell Consensus Classification : a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol 1997 ; 15(2) : 594–603.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cancers colorectaux

CHAPITRE 19

D. Bichard, S. Limat

Généralités

Le cancer colorectal (CCR) est une tumeur maligne de la muqueuse du côlon et/ou du rectum. Le développement de la tumeur provient dans 80 % des cas d'un adénome (polypes présents à la surface du côlon ou du rectum). C'est le troisième cancer le plus fréquent avec près de 42 000 nouveaux cas par an après le cancer de la prostate et le cancer du sein [1]. Il représente surtout la deuxième cause de décès par cancer en France avec environ 17 700 décès estimés en 2012 [2]. Les hommes sont plus touchés que les femmes (sex-ratio : 1,5) [1]. Bien que les tendances récentes montrent une diminution depuis 2000, les taux d'incidence et de mortalité par cancer colorectal varient considérablement selon les pays. Pour exemple, il y a dix fois plus de cancers colorectaux aux États-Unis qu'en Afrique. Les principales causes de cette pathologie sont génétiques et environnementales. Selon l'importance de ces facteurs, trois niveaux de risque sont décrits et vont conditionner les mesures de dépistage à mettre en œuvre.

Risque moyen

Ce niveau est défini comme étant celui des personnes de plus de 50 ans sans facteur de prédisposition connu. Environ 80 % des CCR surviennent dans ce contexte. Les facteurs environnementaux, dont l'alimentation, vont jouer un rôle essentiel [3]. La littérature recense plusieurs facteurs protecteurs et favorisants (tableau 19.1).

Au niveau des médicaments, les traitements hormonaux substitutifs diminuent de près de 20 % le risque de développer un cancer colorectal d'après une méta-analyse [4,5]. En jouant notamment sur l'inflammation, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont montré un effet protecteur mais modéré sur le risque de cancer colorectal [6,7]. Néanmoins, il est prématuré de recommander l'usage de ces médicaments dans le seul but de prévenir le cancer colorectal.

Tableau 19.1 Facteurs favorisants et protecteurs du cancer colorectal.

Facteurs favorisants	Excès d'apport calorique Obésité Sédentarité Graisses animales Viandes rouges Produits céréaliers raffinés (*pâtes*, *riz*, *pâtisseries*, *pain*) Alcool et tabac
Facteurs protecteurs	Activité physique Absence de surpoids Fibres alimentaires (*fruits*, *légumes*) Calcium Antioxydants

Risque élevé

Ce groupe à risque est représenté par les personnes ayant une prédisposition génétique : antécédent familial de cancer ou d'adénome chez un parent proche ou ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) : rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn. Ces personnes ont un risque 1,5 à 3 fois supérieur au risque moyen, elles représentent un peu moins de 20 % des cancers colorectaux.

Risque très élevé

Ce groupe à risque représente les personnes atteintes de maladies héréditaires graves comme la polypose adénomateuse familiale (PAF) et

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

le syndrome de Lynch. Plus de 75 % de ces personnes développeront un cancer colorectal au cours de leur vie. Ici, la prédisposition génétique joue un rôle exclusif dans la survenue du cancer colorectal. Ce groupe à risque représente 2 à 3 % des cancers colorectaux.

Dépistage

Les mesures de dépistage mises en œuvre diffèrent selon les groupes à risque.

Pour la population générale (risque moyen), le dépistage s'appuie dans un premier temps sur la recherche de saignements occultes dans les selles. Dès l'âge de 50 ans, un courrier est envoyé aux assurés sociaux afin d'inviter les personnes à retirer un test (Hemoccult®, et plus récemment test immunologique) auprès de leur médecin traitant. L'avantage de ce test est qu'il se réalise à domicile. Une fois les prélèvements de selles effectués, il suffit de déposer le test dans une boîte aux lettres. La lecture du test se fait en laboratoire d'analyses. Dans plus de 97 % des cas, le résultat est négatif. Toutefois, dans la mesure où une lésion cancéreuse ne provoque pas tout le temps des saignements, il est impératif de répéter ce test tous les deux ans. Lorsque le test est positif, le patient est invité à passer une coloscopie afin d'identifier l'origine du saignement détecté par le test. Il est admis qu'en cas de test positif, la coloscopie révèle dans 40 % des cas une lésion néoplasique, 10 % des cas un cancer, et 30 % des cas un adénome (dans 20 % des cas, la coloscopie est normale). Dans les années à venir, le Plan cancer 2014–2019 prévoit le remplacement du test Hemoccult® dans le dépistage organisé par des tests sanguins immunologiques [8].

Pour les personnes à risque élevé, le dépistage passe directement et systématiquement par la coloscopie. En fonction du profil du patient (antécédent familial ou MICI), le début et le rythme de surveillance sont différents. Il est recommandé de débuter la surveillance dès l'âge de 45 ans (ou cinq ans avant l'âge du diagnostic de cancer colorectal chez le parent atteint). Le rythme de surveillance est alors de deux à cinq ans (selon profil patient).

Enfin, pour les personnes à risque très élevé, les modalités de dépistage sont identiques à celles du groupe à risque élevé, mais ici le dépistage débute alors très tôt (10 à 30 ans), et il est fonction du type de pathologie génétique. La surveillance s'effectue ensuite tous les ans voire tous les deux ans.

Diagnostic clinique et biologique

Il n'y a pas de signes cliniques spécifiques ou révélateurs du cancer colorectal. Lorsqu'il est symptomatique, plusieurs signes peuvent apparaître : troubles digestifs (douleurs abdominales, constipation, vomissements, etc.), asthénie, perte de poids, ou bien présence de sang dans les selles. Dans certains cas, une occlusion intestinale peut également survenir lorsque la tumeur est suffisamment grosse pour obstruer les voies digestives basses. Mais souvent le diagnostic se fera à la suite d'une coloscopie (souvent réalisée dans le cadre du dépistage) qui a amené à une biopsie d'un polype ou adénome. Seule l'analyse anatomopathologique de l'échantillon peut conclure sur la malignité de la lésion prélevée et poser le diagnostic de cancer. Le praticien recherchera alors l'existence de lésion à distance et réalisera un bilan d'extension. Ce bilan est classiquement composé d'échographies ou d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien puisque ce sont les régions les plus touchées par les lésions secondaires. Pour le cancer du rectum, l'examen clinique comporte un toucher rectal. Une IRM peut avoir sa place dans la recherche de lésions extrarectales.

Certains marqueurs tumoraux peuvent être recherchés au moment du diagnostic mais leur intérêt réside surtout dans le suivi du traitement. Ainsi, l'antigène carcinoembryonnaire (ACE), l'antigène tumoral 19-9 (CA 19-9) et l'antigène tumoral 125 (CA 125) sont les plus recherchés.

Les résultats de ces examens permettront de classer le cancer par stade. Ces stades sont basés sur la classification TNM (tableau 19.2). Auparavant utilisées mais sources de confusion, les classifications de Dukes et Astler-Coller sont abandonnées et ne doivent plus être utilisées.

Plus le cancer est diagnostiqué tôt, meilleur est le pronostic. L'espérance de vie à cinq ans du cancer colorectal est de 65 % tous stades confondus. De plus, il existe une bonne corrélation entre l'existence ou non d'une récidive trois ans après la chirurgie et la survie à cinq ans. Néanmoins, le pronostic du cancer colorectal dépendra de plusieurs facteurs. Le plus important d'entre eux est

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 19.2 Classification par stade du cancer colorectal.

STADE	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2		
Stade II	T3, T4		
Stade IIA	T3		
Stade IIB	T4a		
Stade IIC	T4b		
Stade III	Quel que soit T	N1, N2	
Stade IIIA	T1, T2	N1	
	T1	N2a	
Stade IIIB	T3a, T4a	N1	
	T2, T3	N2a	
	T1, T2	N2b	
Stade IIIC	T4a	N2a	
	T3, T4a	N2b	
	T4b	N1, N2	
Stade IV	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a

l'envahissement des cellules cancéreuses dans le tissu digestif (reflété par le stade TNM du cancer). Ainsi, les tumeurs présentes seulement sur la muqueuse du côlon ou du rectum auront un meilleur pronostic que celles qui ont traversé la paroi musculaire ou qui se sont propagées vers d'autres organes. D'autres facteurs permettent d'évaluer le pronostic comme l'atteinte des ganglions lymphatiques (notamment en nombre), la présence d'une occlusion ou perforation intestinale, le grade (agressivité de la tumeur) ou encore le type de tumeur (les tumeurs de type médullaire sont de meilleur pronostic que les tumeurs de type carcinome en bague, mucineux, ou à petites cellules).

Avec les avancées scientifiques en matière de biochimie et de génétique, de nouveaux paramètres permettent d'affiner le pronostic. Il est également possible de prédire la réponse à certaines molécules de chimiothérapie à l'aide de ces marqueurs. Le statut K-RAS (muté ou sauvage) conditionne l'efficacité des thérapies anti-EGFR. Un statut BRAF muté sera de mauvais pronostic. Enfin, le statut MSS ou MSI est devenu un facteur pronostique et prédictif important. Au niveau cellulaire, le cancer est majoritairement associé à une accumulation de mutations chromosomiques sur les cellules du côlon (dues aux agressions diverses et aux erreurs naturelles de réplication cellulaire lors du renouvellement tissulaire). La tumeur a donc le statut MSS pour « stabilité microsatellitaire ». Dans le restant des cas (15 %), il existe une réparation déficiente des chromosomes. La tumeur a le statut MSI pour « instabilité microsatellitaire ». Les tumeurs MSI sont de meilleur pronostic que les tumeurs MSS puisque le risque de métastases ganglionnaires à distance est plus faible. De plus, les tumeurs MSS répondent mieux aux chimiothérapies notamment à base de 5-FU que les tumeurs MSI.

À l'avenir, d'autres facteurs viendront s'ajouter comme le taux d'infiltration lymphocytaire. L'absence de lymphocyte autour de la tumeur est de mauvais pronostic indépendamment de son statut TNM.

Traitements

La prise en charge du cancer colorectal sera conditionnée par plusieurs facteurs : présence de métastases, localisation du cancer, état général du patient, etc. En situation non métastatique, les chances de guérison sont élevées. La survie à cinq ans en cas de maladie métastatique est inférieure à 5 % (tableau 19.3).

Chirurgie de la lésion primitive

La chirurgie de la tumeur est la seule thérapeutique capable d'amener à une situation de guérison. Une résection est donc souvent la première stratégie appliquée en l'absence de contre-indication locale. L'objectif de la chirurgie est de réaliser l'ablation de la tumeur du côlon en obtenant des marges de la paroi du côlon saines (> 5 cm) et un curage ganglionnaire satisfaisants. La qualité de l'exérèse chirurgicale est un facteur pronostique démontré de récidive locale et de survie. Selon la localisation de la tumeur, le geste chirurgical ne sera pas le même (laparotomie ou cœlioscopie). Le chirurgien retire le segment du côlon où se trouve la tumeur ainsi qu'une partie du mésocôlon (tissu graisseux qui contient les vaisseaux sanguins et les ganglions). Nous parlerons alors d'hémicolectomie droite ou gauche, ou

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 19.3 Survie à cinq ans selon le stade du cancer colorectal.

	Stade I	Stade IIA	Stade IIB	Stade IIIA	Stade IIIB	Stade IIIC	Stade IV
Survie à 5 ans (%)	93,2	84,7	72,2	83,4	64,1	44,3	< 5 %

encore de sigmoïdectomie (figure e19.1). Dans certains cas, la totalité du côlon peut être retirée (colectomie totale).

Une fois la portion du côlon atteinte enlevée, le chirurgien réalise une anastomose permettant de reformer le conduit intestinal et de rétablir la continuité digestive.

Dans le cas d'une localisation rectale de la tumeur, sa distance vis-à-vis de l'anus va conditionner le type d'intervention. Nous distinguons alors les tumeurs du haut rectum (distantes de 10 à 15 cm de l'anus), les tumeurs du moyen rectum (5 à 10 cm de l'anus), et les tumeurs du bas rectum (moins de 5 cm) (figure e19.2).

La continuité digestive est rétablie par une couture entre le côlon et l'anus, sauf dans les tumeurs du bas rectum où la couture du côlon au périnée n'est pas possible. Lorsque la tumeur s'est propagée aux organes voisins de la cavité du pelvis (vessie, prostate, ovaires, vagin, etc.), le chirurgien enlève également les organes touchés ainsi que les ganglions lymphatiques régionaux.

Chirurgie des métastases

Au diagnostic, le cancer colorectal peut se présenter d'emblée métastatique (20 % des patients). En effet, le drainage veineux du côlon et du premier tiers supérieur du rectum par la circulation portale conduit directement au foie, site privilégié lors de la maladie métastatique. Les deux derniers tiers du rectum vont quant à eux drainer dans la veine cave inférieure, ce qui augmente le risque de dissémination au niveau pulmonaire (deuxième site métastatique préférentiel). En cas de métastases isolées (sur un même organe), la chirurgie des métastases (notamment hépatique) est très souvent indispensable pour obtenir une guérison [9]. La « résécabilité » complète des métastases hépatiques (MH) conditionne directement le pronostic car une ablation incomplète des MH n'augmente pas la survie. Il existe de nombreux facteurs de pronostic : nombre de métastases inférieur à 4, diamètre inférieur à 5 cm, absence de localisation extrahépatique, etc.

Jusqu'à peu, la prise en charge se déroulait exclusivement par la chirurgie de la tumeur primitive suivie d'une chimiothérapie adjuvante puis d'une résection hépatique (si toutes les métastases étaient résécables). La prise en charge des MH était ainsi retardée puisqu'elle commençait à la mise en place de la chimiothérapie adjuvante et pouvait durer plusieurs mois (complications postopératoires, radiochimiothérapie néoadjuvante plus ou moins longue, etc.). Les MH initialement résécables risquaient de progresser et de devenir inaccessibles chirurgicalement, diminuant alors les chances de guérison de façon importante. C'est ainsi qu'est née la notion de « traitement inversé ».

Désormais, les équipes débutent plus volontiers par une chimiothérapie qui va agir aussi bien sur la lésion primaire que sur les lésions secondaires. De plus, l'utilisation des molécules comme l'irinotécan et l'oxaliplatine a permis d'augmenter les réponses des MH à la chimiothérapie de plus de 50 % par rapport à l'ancien régime folinate 5-fluorouracile (5-FU) (voir ci-dessous) [10]. Ainsi, certaines MH initialement non résécables le deviennent. Ensuite, la prise en charge chirurgicale de la tumeur primitive peut être envisagée. De nombreux auteurs ont évalué l'intérêt d'une chirurgie en un temps (chirurgie des MH et de la tumeur primitive en même temps) ou en deux temps. La résection simultanée offre l'avantage de ne différer aucun des deux sites cancéreux. Le taux de morbi-mortalité par rapport à une prise en charge séquentielle est similaire chez les patients jeunes et possédant des MH [11]. Pour les patients avec des comorbidités, une prise en charge séquentielle est préférable. Sur le long terme, les deux stratégies ont les mêmes résultats.

Radiofréquence

Il est possible d'utiliser la technique de radiofréquence pour détruire les petites localisations secondaires qu'elles soient hépatiques ou pulmonaires (moins de 3 cm). Cette technique consiste à utiliser des électrodes par voie percutanée qui propagent un courant électrique de haute

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Figure e19.1 Chirurgie colorectale.
Source : INCa

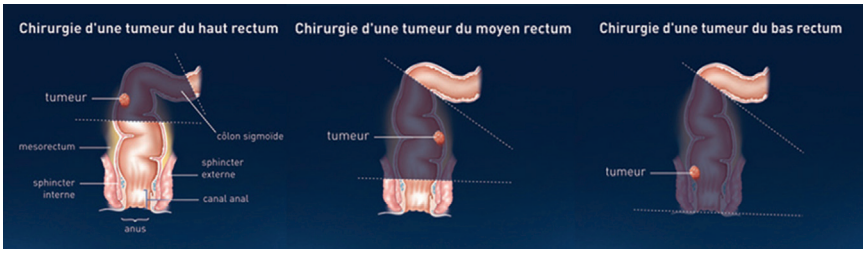


Figure e19.2 Chirurgie du rectum.
Source : INCa

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

fréquence capable de détruire la tumeur par la chaleur produite. L'intervention est réalisée sous guidage par imagerie. La radiofréquence a montré de très bons résultats et a toute sa place dans la stratégie médicochirurgicale.

Cas des métastases intrapéritonéales

La prise en charge de ces lésions secondaires se déroule souvent en deux étapes. Tout d'abord, le chirurgien réalise l'exérèse quasi complète de la carcinose péritonéale (macroscopiquement décelable). Puis, pour la carcinose résiduelle microscopique, la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) va permettre de mettre en contact des anticancéreux (la plupart du temps oxaliplatine) avec les nodules de carcinose. Les surfaces du péritoine vont baigner dans la chimiothérapie afin d'être exposées à des concentrations élevées d'anticancéreux qu'il serait impossible d'atteindre avec la voie intraveineuse classique. L'action des cytotoxiques est potentialisée par l'hyperthermie de la solution et facilite la pénétration cellulaire par augmentation de la perméabilité (en pratique, un bain de 30 à 60 min à 42–43 °C est souvent pratiqué). À des températures plus élevées, il existe un risque de nécrose de l'intestin grêle.

Radiothérapie

La radiothérapie complète également l'arsenal thérapeutique du cancer colorectal mais uniquement pour les cancers à localisation rectale. C'est une méthode de traitement locorégional utilisant les radiations pour détruire les cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules saines. Elle est utilisée dans les situations de cancers du bas et moyen rectum jugés d'emblée non résécables. En fonction de la réponse à la radiothérapie, une chirurgie de la tumeur est alors ou non envisagée. La radiothérapie a également sa place dans la prise en charge des tumeurs rectales localement avancées (stades II à III) en néoadjuvant (préopératoire) mais aussi en situation adjudante (postopératoire) dans certaines situations. En néoadjuvant, il existe deux principales stratégies :

- 25 Gy en 5 séances sur 5 jours, avec chirurgie 10 jours après ;
- 45 Gy en 5 semaines (4 à 5 séances par semaine), avec chirurgie 4 à 6 semaines plus tard.

En adjuvant, le schéma est quasiment identique : 45 Gy en 5 semaines (4 à 5 séances par semaine) au moins 6 semaines après la chirurgie.

Actuellement, les cliniciens se retrouvent vite limités par des doses qui deviennent néfastes et mal tolérées par les patients. Mais de nouvelles techniques sont évaluées afin d'augmenter l'efficacité et la tolérance des rayons. Ainsi, la voie de recherche la plus prometteuse actuellement correspond à l'injection de nanoparticules qui vont se loger spécifiquement dans les cellules cancéreuses. Ces nanoparticules ont la propriété de capter les radiations. Cette méthode permet l'augmentation des doses de radiations (effet sur l'efficacité) sans pour autant toucher les cellules voisines et donc limiter les effets indésirables.

Chimiothérapie

5-Fluorouracile/lévofolinate

Depuis la fin des années 1950, le traitement du cancer colorectal métastatique reposait quasiment uniquement sur une seule molécule, le 5-fluorouracile (5-FU). Son mécanisme d'action est double puisque le 5-FU agit comme inhibition de la thymidilate synthétase (enzyme essentielle à la synthèse de l'ADN) mais aussi comme leurre chimique en se substituant à la base nucléotidique uracile empêchant ainsi la synthèse des protéines cellulaires. Utilisé seul, il apporte un taux de réponse de 10 à 15 % pour une survie d'environ dix mois (stade IV). Ensuite, la molécule a été combinée au lévofolinate (LV) pour stabiliser l'interaction entre le 5-FU et la thymidilate synthétase, doublant ainsi le taux de réponse à la chimiothérapie. Longtemps administré en bolus (régime Mayo), le 5-FU a ensuite été utilisé en perfusion continue (régime De Gramont). L'exposition des cellules cancéreuses et la dose tolérable délivrée au patient sont plus importantes. Le protocole De Gramont (LV5FU2) est devenu un standard en Europe dans les schémas adjuvants et métastatiques avec un taux de réponse plus important (32 % au lieu de 14 %), une survie sans progression plus élevée (28 au lieu de 22 semaines) et une meilleure tolérance.

Certains patients ne tolèrent pas le 5-FU même à des doses réduites. Cette intolérance est causée par une déficience enzymatique, la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Ce déficit empêche l'inactivation du 5-FU et augmente de façon drastique

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

les toxicités. Un autre inhibiteur de la thymidilate synthétase n'impliquant pas la DPD, le raltitrexed, permet de s'affranchir du 5-FU.

Enfin, le 5-FU s'utilise aussi de façon plus souple grâce au développement de sa prodrogue, la capécitabine. Cette molécule administrée par voie orale va permettre la mise en place de traitements d'entretien ou de maintenance à base de 5-FU. Elle s'adresse donc aux patients âgés ou fragiles mais aussi chez ceux qui désirent une prise en charge plus simple.

Irinotécan et oxaliplatine

La prise en charge du cancer colorectal a subi sa première révolution avec l'arrivée dans les années 1990 de l'irinotécan et de l'oxaliplatine dans l'arsenal thérapeutique.

L'irinotécan est un inhibiteur de la topoisomérase I, enzyme qui empêche la fermeture ou la réparation de l'ADN (blocage de la réplication cellulaire). L'irinotécan ajouté au protocole LV5FU2 permet un taux de réponse et une survie globale significativement plus importants permettant d'atteindre 18 mois de survie dans la maladie métastatique [12]. Le protocole FOLFIRI est un protocole majeur et l'un des plus utilisés à l'heure actuelle (hors situation adjuvante où l'ajout de l'irinotécan au LV5FU2 n'a pas apporté de gains sur les survies sans progression et globale).

L'oxaliplatine est une molécule de la classe des alkylants. Elle va agir directement sur l'ADN en créant des liaisons fortes intra- et interbrins ayant pour conséquence un blocage de la synthèse et la réplication de l'ADN. Associée au LV5FU2 (protocole FOLFOX), l'oxaliplatine permet d'augmenter le taux de réponse à la chimiothérapie et la survie de façon significative (selon les études, la survie globale atteint désormais 20 mois) [12]. Le FOLFOX s'est rapidement imposé dans les stratégies de prise en charge du cancer colorectal (adjuvant et métastatique).

De nombreuses études ont évalué ces protocoles et leur place dans la stratégie thérapeutique dans la maladie métastatique. Bien qu'ils soient indispensables dans la prise en charge globale, il n'y a pas d'avantage à choisir tel ou tel protocole en première ligne métastatique [13]. Néanmoins, l'utilisation de FOLFIRI en deuxième ligne entraîne une survie sans progression et un taux de réponse plus faible [13]. De plus, une proportion plus importante de patients a pu bénéficier d'une résection des métastases en cas de FOLFOX en première ligne [13].

Enfin, une équipe a évalué l'association de ces deux molécules dans le même protocole (FOLFOXIRI). Ce protocole agressif permet d'accroître la résécabilité des métastases hépatiques et d'atteindre des survies proches de 23 mois au prix d'une toxicité non négligeable. Les neuropathies périphériques et neutropénies sont beaucoup plus fréquentes par rapport à un protocole avec une seule de ces molécules. Le FOLFOXIRI est donc indiqué chez des patients jeunes, capables de supporter ces effets indésirables, et pour lesquels la stratégie agressive va permettre d'entrevoir une guérison par un meilleur recours à la chirurgie hépatique notamment.

L'irinotécan et l'oxaliplatine se sont rapidement imposés comme des molécules indispensables à la prise en charge du cancer colorectal métastatique. Cette légitimité n'est pas remise en cause aujourd'hui bien que de nouvelles molécules efficaces mais surtout très bien tolérées soient apparues depuis 2003. Depuis cette date, le traitement du cancer colorectal métastatique s'est ouvert aux biothérapies ou « thérapies ciblées ».

Bévacizumab

La première molécule de nouvelle génération fut le bévacizumab. Cet anticorps monoclonal est dirigé contre le VEGF qui est un facteur angiogénique puissant et très spécifique. C'est un facteur clé dans la régulation de l'angiogenèse (figure e19.3) [14]. Les masses tumorales ne peuvent croître sensiblement sans vascularisation. La formation de nouveaux vaisseaux sanguins est indispensable à la création de métastases pour que les cellules cancéreuses aient un accès direct au compartiment sanguin. De plus, il a été observé un lien entre l'agressivité de la maladie cancéreuse colorectale et l'expression du VEGF. Le VEGF représente donc une cible thérapeutique intéressante. L'efficacité du bévacizumab a été confirmée par les résultats de deux grandes cohortes BRITE et First BEAT [15,16]. Récemment, une méta-analyse a repris toutes les études évaluant le bévacizumab. Dans la maladie métastatique, l'ajout du bévacizumab aux chimiothérapies conventionnelles (FOLFOX ou FOLFIRI) augmente la survie sans progression, le taux de réponse et la survie globale, qu'il soit utilisé en première ou deuxième ligne métastatique [17].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

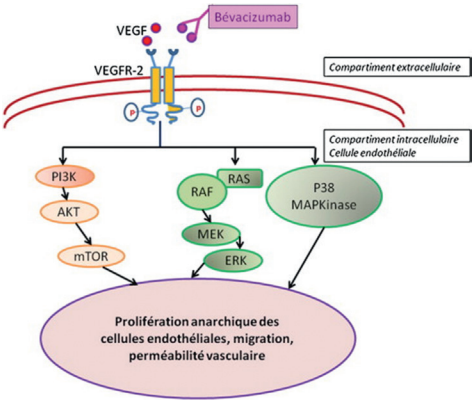


Figure e19.3 Mécanisme d'action du bévacizumab (d'après [14]).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cétuximab et panitumumab

Dans le même temps, une autre cible médicamenteuse s'est montrée digne d'intérêt : le récepteur du facteur de croissance épidermoïde EGFR (ou HER-1). Cette protéine transmembranaire fait partie de la famille des récepteurs associés aux tyrosines kinases. Son activation par un ligand entraîne une activation des voies responsables de la prolifération et de la survie cellulaire (figure e19.4) [14]. Les cellules du cancer colorectal surexpriment ce récepteur dans 60 à 82 % des cas. Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique (contrairement au panitumumab qui est humanisé) dirigé contre le récepteur à l'EGF, bloquant ainsi les voies de signalisation en aval. Contrairement au bévacizumab, le cétuximab a d'abord été évalué en situation de recours après plusieurs lignes de chimiothérapies en échec. Les patients qui avaient présenté une éruption cutanée (effet indésirable spécifique au cétuximab) avaient une survie médiane plus importante. Ensuite, au fil des études, la place du cétuximab a été évaluée de plus en plus précocement dans la stratégie thérapeutique avec des résultats sur la survie très intéressants [18]. De plus, ces résultats étaient valables pour les patients dont le statut K-RAS était sauvage et concernaient uniquement des patients surexprimant le récepteur à l'EGF. La place du cétuximab dans les premières lignes de traitement se discute aujourd'hui selon certains paramètres (statut K-RAS et B-RAF, type de fluoropyrimidine associé, type de chimiothérapie associé, utilisation du bévacizumab dans les autres lignes, etc.).

Le panitumumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé aussi contre le récepteur à l'EGF, n'a pas montré de résultats plus intéressants par rapport au cétuximab. Mais en raison de son coût plus important, il est utilisé principalement en cas de choc allergique au cétuximab pour les patients qui ont une stratégie thérapeutique à base d'anti-EGFR.

Nouvelles thérapies ciblées (aflibercept, régorafénib)

Très récemment, de nouvelles molécules sont venues étoffer l'arsenal thérapeutique dans le cancer colorectal métastatique. L'aflibercept est un « VEGF Trap » (protéine de fusion recombinante qui agit comme un récepteur soluble qui se lie au VEGF). Cette molécule est pour l'instant recommandée en deuxième ligne métastatique après échec d'une thérapie par FOLFOX associé au bévacizumab. Le régorafénib est, quant à lui, un inhibiteur de protéine kinase inhibant l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) et le microenvironnement tumoral (PDGFR, FGFR).

L'association de thérapies ciblées qui ont un mécanisme d'action différent avait toutes les promesses d'avoir de très bons résultats sur la réponse tumorale et la survie des patients. Mais deux études ont révélé que la combinaison d'un anti-VEGF et d'un anti-EGFR était responsable d'une majoration significative de la toxicité et d'une diminution de la médiane de survie sans progression. C'est pourquoi l'association de ces deux voies n'est pas recommandée pour une même ligne de traitement. Néanmoins, ces molécules sont devenues incontournables au cours de la prise en charge thérapeutique. Ainsi dans la maladie métastatique, l'utilisation successive de ces traitements permet d'améliorer significativement la survie et la qualité de vie des patients.

Stratégies thérapeutiques

Le traitement du cancer colorectal métastatique est complexe. Les principaux arbres décisionnels sont décrits dans la figure e19.5 [19]. Il y a de très nombreux paramètres à prendre en compte pour choisir la bonne stratégie pour le patient (âge, statut OMS du patient, possibilité de résection des métastases hépatiques, profil de tolérance acceptable pour le patient, etc.) (voir tableau e19.4 et tableau e19.5). Ceci souligne le rôle essentiel des réunions de concertation pluridisciplinaire pour déterminer le traitement adapté à chaque patient. Le cancer colorectal se chronicise de plus en plus. Les nouvelles techniques chirurgicales et l'arrivée des biothérapies ont permis d'améliorer significativement la survie globale d'un malade atteint d'un cancer colorectal métastatique. Ainsi, elle était de quatre mois environ il y a 50 ans, alors qu'elle est de plus de deux ans de nos jours.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

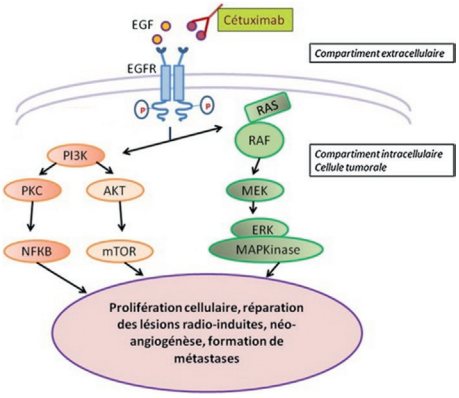
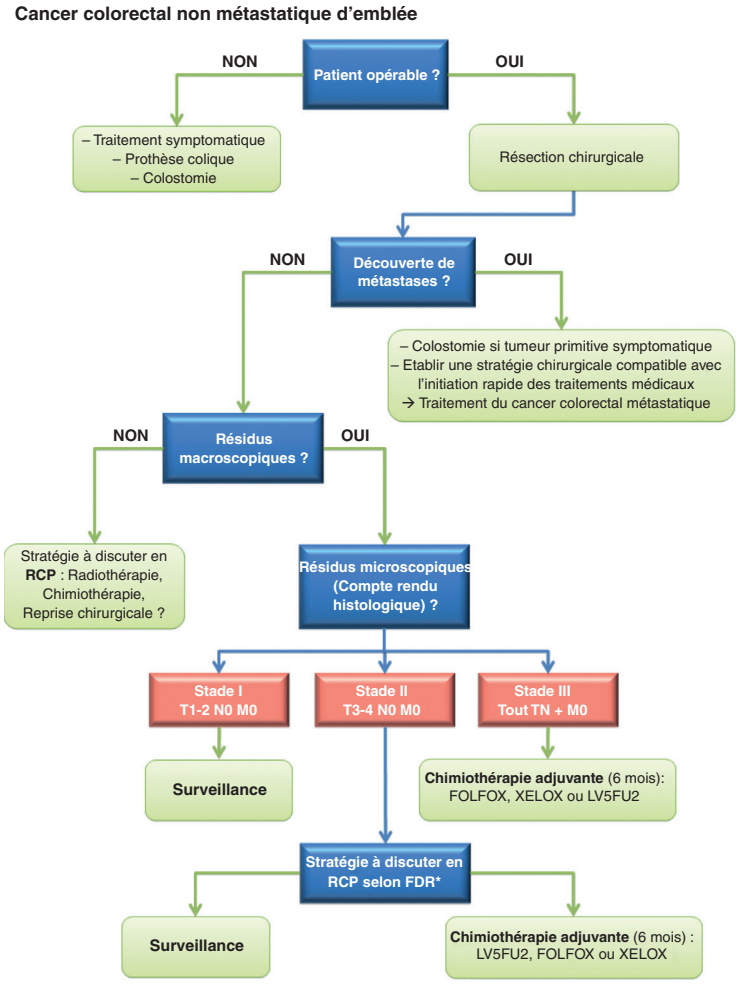


Figure e19.4 Mécanisme d'action du cétuximab (d'après [14]).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.



*FDR (facteurs de risques) : Tumeur peu différenciée, Stade T4, nombre de ganglions < 12, emboles vasculaires, statut MSS)

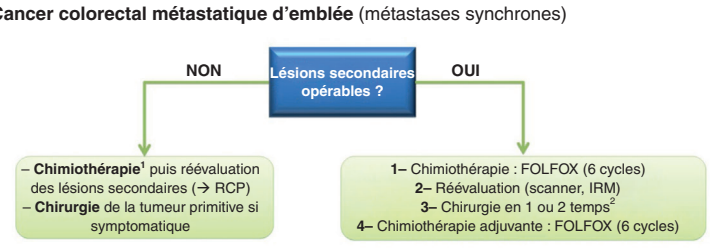


Figure e19.5 Principales stratégies thérapeutiques dans la prise en charge médicochirurgicale du cancer colorectal (d'après [19]).

[1] Chimiothérapie de métastases potentiellement opérable :

- FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX (stratégie agressive pour patients en bonnes conditions)
- FOLFIRI-cétuximab (si K-RAS non muté)
- FOLFOX-cétuximab ou panitumumab (si K-RAS non muté)
- FOLFIRI-bévacizumab (stopper bévacizumab 6 semaines avant chirurgie)
- FOLFOX-bévacizumab (stopper bévacizumab 6 semaines avant chirurgie)
- XELOX-bévacizumab (stopper bévacizumab 6 semaines avant chirurgie)

Si contre-indication au 5-fluorouracile :

- raltitrexed-oxaliplatine (TOMOX)
- cétuximab/irinotécan (si K-RAS non muté)

[2] Stratégie 1 temps : exérèse de la tumeur primitive et des métastases dans le même temps opératoire.
Stratégie 2 temps : exérèse de la tumeur primitive puis chimiothérapie pendant deux à trois mois (FOLFOX 6 cures) puis exérèse des métastases.
N.B. : la stratégie inversée est à discuter (chimiothérapie puis chirurgie des métastases puis chimiothérapie puis chirurgie lésion primitive).

Prise en charge des métastases métachrones (qui apparaissent au décours de la prise en charge) : elle est globalement similaire à celle mise en place dans le cadre de métastases synchrones. L'objectif sera de rendre résécables ces lésions secondaires sous traitement avec la chimiothérapie. Les traitements comporteront un protocole de chimiothérapie standard (FOLFOX, FOLIFIRI, etc.) associé à un anti-VEGF ou anti-EGFR. Selon la réponse et l'historique de la prise en charge, l'oncologue choisira le protocole idéal en termes de tolérance et d'efficacité. Il est possible de maintenir un traitement anti-VEGF malgré une progression/échec de la première ligne.

Tableau e19.4 Principaux protocoles de chimiothérapies utilisés dans le cancer colorectal.

Protocoles	Posologies	Rythme
À base de 5-FU		
LV5FU2 simplifié	H0 Acide folinique 400 mg/m² (ou acide L-folinique 200 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml G5 %H2 5-fluorouracile 400 mg/m² en bolus H2 5-fluorouracile 2 400 mg/m² en perfusion continue de 46 heures	Toutes les 2 semaines
Xeloda®	Capécitabine 1 250 mg/m² *per os* matin et soir (dose quotidienne totale 2 500 mg/m²) À prendre à la fin du petit-déjeuner et du dîner	2 semaines sur 3
À base de raltitrexed		
Tomox®	H0 raltitrexed 3 mg/m² en 15 minutes dans 50 ml de NaCl 0,9 % ou G5 % H1 oxaliplatine 130 mg/m² en 2 heures dans 250 ml de G5 %	Toutes les 3 semaines
Tomiri®	H0 raltitrexed 3 mg/m² en 15 minutes dans 50 ml de NaCl 0,9 % ou G5 % H1 irinotécan 180 mg/m² en 90 min dans 250 ml de NaCl 0,9 % ou G5 %	Toutes les 3 semaines
À base d'irinotécan		
FOLFIRI	H0 irinotécan 180 mg/m² en 90 min dans 250 ml de NaCl 0,9 % ou G5 % (perfusion en Y avec l'acide folinique) H0 acide folinique 400 mg/m² (ou acide L-folinique 200 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml G5 % (perfusion en Y avec l'irinotécan) H2 5-fluorouracile 400 mg/m² en bolus H2 5-fluorouracile 2 400 mg/m² en perfusion continue de 46 heures	Toutes les 2 semaines
À base d'oxaliplatine		
FOLFOX4 simplifié	H0 oxaliplatine 85 mg/m² en 2 heures dans 250 ml de G5 % (en Y de l'acide folinique)H0 acide folinique 200 mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml de G5 % H2 5-fluorouracile 400 mg/m² en bolus H2 5-fluorouracile 2 400 mg/m² en perfusion continue de 46 heures	Toutes les 2 semaines
Xelox®	Oxaliplatine 130 mg/m² en 2 heures dans 250 ml de G5 % Capécitabine 2 000 mg/m²/jour *per os* (à repartir matin et soir), 2 semaines sur 3 (j1 à j14)	Toutes les 3 semaines
Association irinotécan et oxaliplatine		
FOLFOXIRI	H0 irinotécan 165 mg/m² en 90 min dans 250 ml de NaCl 0,9 % ou G5 % H2 oxaliplatine 85 mg/m² en 2 heures dans 250 ml de G5 % (en Y de l'acide folinique)H2 acide folinique 400 mg/m² (ou acide L-folinique 200 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml G5 % H4 5-fluorouracile en perfusion continue 3 200 mg/m² sur 48 heures	Toutes les 2 semaines
FOLFIRINOX	H0 oxaliplatine 85 mg/m² en 2 heures dans 250 ml de G5 % H2 irinotécan 180 mg/m² en 90 min dans 250 ml de NaCl 0,9 % ou G5 % (perfusion en Y avec l'acide folinique)H2 acide folinique 400 mg/m² (ou acide L-folinique 200 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml G5 % H4 5-fluorouracile bolus 400 mg/m² en 10 minutes H4 5-fluorouracile 2 400 mg/m² en perfusion continue de 46 heures	Toutes les 2 semaines

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Protocoles	Posologies	Rythme
Thérapies ciblées (associées aux différents protocoles conventionnels de chimiothérapie)		
Bévacizumab	5 mg/kg en 90 min dans 100 ml de NaCl 0,9 % (si tolérance bonne : en 60 min puis 30 min)	Toutes les 2 semaines
Cétuximab	Dose de charge : 400 mg/m^2 en 2 heures dans 250 ml de NaCl 0,9 % Dose d'entretien : 250 mg/m^2 en 1 heure dans 250 ml de NaCl 0,9 % (ou 500 mg/m^2 tous les 14 jours)	Toutes les semaines
Panitumumab	6 mg/kg en 60 min dans 100 ml de NaCl 0,9 % (doses > 1 g : dans 150 ml de NaCl 0,9 %)	Toutes les 2 semaines
Aflibercept	4 mg/kg en 60 min dans 100 ml de NaCl 0,9 %	Toutes les 2 semaines
Régorafénib	160 mg/jour (en une prise) de j1 à j21	Toutes les 4 semaines

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e19.5 Effets indésirables des principales molécules utilisées dans le cancer colorectal.

DCI	Toxicité(s) spécifique(s)	Contre-indication	Remarques – Prévention des effets indésirables	
Oxaliplatine	Neurologique : neuropathie périphérique (>50 % des patients) (paresthésies, sensibilité au froid), douleurs oculaires et musculaires, spasmes	Hypersensibilité Insuffisance rénale sévère Neuropathie sensitive périphérique	En cas de paresthésies persistantes entre 2 cycles ou de gênes fonctionnelles : réduire la dose de 25 % En cas d'hypersensibilité (sans choc) : allonger le temps d'administration	
Capécitabine	Cutanée : syndrome main-pied Digestive : diarrhées, stomatite Hépatique : hyperbilirubinémie, élévation des transaminases et phosphatases alcalines Cardiaque : douleur angineuse	Hypersensibilité Déficit en DPD Insuffisance rénale et hépatique sévère Traitement par sorivudine	Adaptation à la clairance rénale (Clr)	Clr < 30 ml/min = contre-indication 30 < Clr < 50 ml/min = réduction de 75 % de la dose Clr > 50 ml/min : pas de réduction de dose
			Syndrome main-pied	Utilisation de crème émolliente et kératolytique, gants et semelles molletonnées pour limiter les pressions Réduction de 25 % de la dose ou arrêt du traitement peuvent être envisagés
5-FU	Cutanée : desquamation palmoplantaire, photosensibilisation Digestive : diarrhées, stomatite Neurologique : ataxie cérébelleuse, encéphalite Cardiaque : angor, douleurs angineuses, insuffisance cardiaque, infarctus	Hypersensibilité	Association déconseillée : warfarine (augmentation du risque hémorragique) Insuffisance hépatique : diminution des doses de 30 à 50 % Il est conseillé de ne pas dépasser 1 g/m²/j pour prévenir la toxicité cardiaque Mesures de réhydratation pour prévenir les diarrhées Protection du bras perfusé contre la lumière pour prévenir photosensibilisation. Si exposition au soleil, conseiller l'utilisation d'un écran total	
Raltitrexed	Hématologique : leucopénie, thrombopénie, anémie Digestive : diarrhée sévère, mucite, stomatite Rénale : insuffisance rénale fonctionnelle aiguë Cutanée : éruptions, desquamation, sueurs Reproduction : diminution de la fertilité masculine (réversible en 3 mois)	Insuffisance rénale (<25 ml/min) et hépatique sévère Antécédents d'une toxicité digestive et myélotoxicité secondaire au traitement	Adaptation à la clairance rénale (Clr) :	Clr < 25 ml/min = contre-indication 25 < Clr < 50 ml/min = réduction de 50 % de la dose
			Adaptation en fonction de la toxicité digestive et hématologique : (G = grade)	Myélotoxicité G3 ou toxicité digestive G2 : réduction de 25 % de la dose Myélotoxicité G4 ou toxicité digestive G3 : réduction de 50 % de la dose Toxicité digestive G4 : arrêt du traitement
			Mesures de réhydratation pour prévenir les diarrhées (hydratation i.v. avec recours à l'acide folinique 25 mg/m²/6 h)	

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

DCI	Toxicité(s) spécifique(s)	Contre-indication	Remarques – Prévention des effets indésirables	
Irinotécan	Hématologique : leucopénie (réversible) Digestive : diarrhées aiguës et retardées, crampes Pulmonaire : pneumopathie Hépatique : hyperbilirubinémie, élévation des transaminases et phosphatases alcalines	Hypersensibilité Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) Bilirubine > 3 LSN [a] Millepertuis	Adaptation fonction hépatique	Bilirubine entre 1,5 et 3 fois la LSN [a] : diminution de 40 % des doses
			Diarrhées précoces : sulfate d'atropine 0,25 à 0,5 mg s.c. en curatif	
			Diarrhées retardées : prévention par du lopéramide dès la sortie de l'hôpital pour une durée de 5 jours environ	
			Syndrome cholinergique à la perfusion (hypotension, sudation, etc.) : réversible, prévenu par sulfate d'atropine 0,25 mg s.c.	
Bévacizumab	Cardiovasculaire : HTA, thromboses, infarctus, insuffisance cardiaque congestive Rénale : protéinurie, syndrome néphrotique Hématologique : épistaxis, hémorragies Digestive : perforation digestive, fistule Cutanées : dermatite exfoliante, sécheresse, décoloration, retard à la cicatrisation Centrale : syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) (troubles de la vision, céphalées, épilepsie)	Hypersensibilité Grossesse – allaitement Antécédent (moins de 6 mois) d'AVC, IDM, angor instable, insuffisance cardiaque congestive, arythmie sévère, troubles de la coagulation	Surveillance	Tension artérielle et protéinurie (bandelette urinaire) avant traitement Tension artérielle durant le traitement (2 à 3 fois par semaine)
			Devant le risque hémorragique, de perforation digestive et de retard de cicatrisation, le délai entre chirurgie et le début du traitement doit être de 28 jours En cas de diagnostic de SLPR, le traitement doit être arrêté définitivement En cas de protéinuries récidivantes ou apparition d'un syndrome néphrotique : arrêt définitif du traitement par bévacizumab	
Cétuximab	Générale : asthénie Cutanée : xérose, prurit, sécheresse, rash acnéiforme non suppurant (folliculaire ou pustuleux), abcès, cellulite, onycholyse Pulmonaire : pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire	Hypersensibilité Grossesse – allaitement Statut K-RAS muté	Risque d'hypersensibilité à la première perfusion : augmenter la durée de perfusion + prémédication indispensable (antihistaminique H1 et corticoïdes) En cas de réaction sévère : interruption du traitement sans réintroduction (à traiter en urgence par corticoïdes, bronchodilatateurs, oxygène et catécholamines) Il est recommandé d'utiliser des crèmes émollientes et écran total pour prévenir la sécheresse cutanée et le risque de photosensibilisation En cas d'abcès surinfectés, des antibiotiques sont à discuter en association à un drainage des abcès	

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

DCI	Toxicité(s) spécifique(s)	Contre-indication	Remarques – Prévention des effets indésirables	
Panitumumab	Cutanée : dermatite acnéiforme, prurit, érythème, sécheresse Pulmonaire : toux, dyspnée, syndrome de détresse respiratoire, Générale : asthénie, réaction à la perfusion (hypotension, bronchospasme, dyspnée, frissons) Digestive : nausées et vomissements, diarrhées Oculaire : sécheresse, conjonctivite, prurit, larmoiement, risque de kératite grave	Hypersensibilité Pneumopathie interstitielle ou fibrose pulmonaire	Mesures de réhydratation pour prévenir les diarrhées Traitement antiémétique éventuel Risque de surinfection cutanée qui peut imposer l'arrêt du traitement Limiter les expositions solaires et utiliser vêtements et écran total Un traitement par larmes artificielles peut être conseillé pour limiter la sécheresse oculaire	
Aflibercept	Cardiovasculaire : HTA, thromboses Hématologique : hémorragie, neutropénie Digestive : perforation digestive, diarrhée Rénale : protéinurie, syndrome néphrotique Centrale : syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) (troubles de la vision, céphalées, épilepsie)	Hypersensibilité	Surveillance	Tension artérielle et protéinurie (bandelette urinaire) avant traitement Tension artérielle durant le traitement (2 à 3 fois par semaine)
			Devant le risque hémorragique, de perforation digestive et de retard de cicatrisation, le délai entre chirurgie et le début du traitement doit être de 28 jours En cas de diagnostic de SLPR, le traitement doit être arrêté définitivement En cas de protéinuries récidivantes ou apparition d'un syndrome néphrotique : arrêt définitif du traitement par aflibercept	
Régorafénib	Hépatique : élévation des transaminases et phosphatases alcalines Hématologique : hémorragie Digestive : perforation digestive, fistule Cardiovasculaire : HTA, ischémie cardiaque/infarctus Centrale : syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) (troubles de la vision, céphalées, épilepsie) Cutanées : retard de cicatrisation, syndrome main-pied	Hypersensibilité Antécédent (moins de 6 mois) d'AVC, IDM, angor instable, insuffisance cardiaque congestive, arythmie sévère, troubles de la coagulation	Syndrome main-pied	Utilisation de crème émolliente et kératolytique, gants et semelles molletonnées pour limiter les pressions Réduction de 25 % de la dose ou arrêt du traitement peuvent être envisagés
			Surveillance	Tension artérielle et protéinurie (bandelette urinaire) avant traitement Tension artérielle durant le traitement (2 à 3 fois par semaine) Bilan hépatique avant et pendant le traitement (ASAT, ALAT et bilirubine)
			En cas de diagnostic de SLPR, le traitement doit être arrêté définitivement	

[a] LSN : Limite supérieure à la normale.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Ce qu'il faut retenir

- Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent et le deuxième cancer en termes de mortalité en France.
- Le dépistage organisé doit être systématiquement encouragé dans la population générale.
- L'espérance de vie à cinq ans du cancer colorectal est de 65 % tous stades confondus.
- La survie à cinq ans dans le cancer colorectal métastatique est inférieure à 5 %.
- Seul le recours à la chirurgie permettra d'obtenir une guérison (dans les stades non métastatiques).
- La stratégie de prise en charge va dépendre de plusieurs facteurs intrinsèques à la maladie et au patient et associera chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie (pour les localisations rectales).
- Les nouvelles techniques chirurgicales et l'arrivée des biothérapies ont considérablement modifié la prise en charge thérapeutique de la maladie métastatique.
- Dans les stades métastatiques, le recours successif aux différents protocoles (anticancéreux classiques + thérapies ciblées) permet d'améliorer la survie et la qualité de vie du patient.
- Les traitements mis en place ne sont pas dénués d'effets indésirables qu'il conviendra de surveiller de façon rigoureuse.
- Les conseils donnés au patient sont primordiaux et doivent être donnés systématiquement afin d'améliorer la qualité de vie et l'observance du patient.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent des figures et des tableaux. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e19.1 Chirurgie colorectale. *Source : INCa*

Figure e19.2 Chirurgie du rectum. *Source : INCa*

Figure e19.3 Mécanisme d'action du bévacizumab (d'après [14]).

Figure e19.4 Mécanisme d'action du cétuximab (d'après [14]).

Figure e19.5 Principales stratégies thérapeutiques dans la prise en charge médicochirurgicale du cancer colorectal.

[1] Chimiothérapie de métastases potentiellement opérable :
- FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX (stratégie agressive pour patients en bonnes conditions)
- FOLFIRI-cétuximab (si K-RAS non muté)
- FOLFOX-cétuximab ou panitumumab (si K-RAS non muté)
- FOLFIRI-bévacizumab (stopper bévacizumab 6 semaines avant chirurgie)
- FOLFOX-bévacizumab (stopper bévacizumab 6 semaines avant chirurgie)
- XELOX-bévacizumab (stopper bévacizumab 6 semaines avant chirurgie)

Si contre-indication au 5-fluorouracile :
- raltitrexed-oxaliplatine (TOMOX)
- cétuximab/irinotécan (si K-RAS non muté)

[2] Stratégie 1 temps : exérèse de la tumeur primitive et des métastases dans le même temps opératoire.
Stratégie 2 temps : exérèse de la tumeur primitive puis chimiothérapie pendant deux à trois mois (FOLFOX 6 cures) puis exérèse des métastases.
N.B. : la stratégie inversée est à discuter (chimiothérapie puis chirurgie des métastases puis chimiothérapie puis chirurgie lésion primitive).

Prise en charge des métastases métachrones (qui apparaissent au décours de la prise en charge) : elle est globalement similaire à celle mise en place dans le cadre de métastases synchrones. L'objectif sera de rendre résécables ces lésions secondaires sous traitement avec la chimiothérapie. Les traitements comporteront un protocole de chimiothérapie standard (FOLFOX, FOLIFIRI, etc.) associé à un anti-VEGF ou anti-EGFR. Selon la réponse et l'historique de la prise en charge, l'oncologue choisira le protocole idéal en termes de tolérance et d'efficacité. Il est possible de maintenir un traitement anti-VEGF malgré une progression/échec de la première ligne.

Tableau e19.4 Principaux protocoles de chimiothérapies utilisés dans le cancer colorectal.

Tableau e19.5 Effets indésirables des principales molécules utilisées dans le cancer colorectal.

Annexe e19.1 Cas clinique.

Annexe e19.2 Prévention des effets indésirables.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e19.1 Cas clinique

Cas clinique 1

Une femme de 53 ans vient consulter car elle se plaint d'une fatigue excessive, d'une dyspnée à l'effort. Elle signale qu'elle a récemment perdu du poids. Les antécédents personnels sont : hypertension artérielle (HTA) modérée et tabac (plus de 20 ans). Elle signale que son père est décédé d'un cancer du côlon à l'âge de 48 ans.

L'examen clinique est sans particularité. La biologie révèle une anémie à 7,4 g/dl et un taux de fer sérique bas. Le médecin demande une coloscopie qui retrouve une tumeur du côlon droit. L'examen anatomopathologique de la tumeur confirme un adénocarcinome lieberkühnien mucineux.

Questions

1/ Quel(s) autre(s) examen(s) doi(ven)t être demandé(s) ? Pourquoi ?

2/ Au scanner, il est retrouvé une petite lésion au niveau hépatique d'origine a priori cancéreuse. La lésion est résécable d'emblée. Quelle est l'attitude thérapeutique à adopter ?

3/ Quelques semaines après la chirurgie, la patiente se plaint de picotements dans le bout des doigts. Que suspectez-vous ? Quelle peut être votre attitude ?

4/ Le traitement est mal supporté par la patiente. Il est décidé de passer à un protocole de type capécitabine pour terminer la chimiothérapie adjuvante. Quels sont les conseils à donner ?

Réponses

1/ Un bilan d'extension complet, à savoir prise de sang pour recherche de marqueurs tumoraux (ACE + CA 125 + CA 19-9), une échographie hépatique ou un scanner thoracoabdominal pour rechercher d'éventuelles lésions secondaires. De par sa localisation (circulation portale), le cancer colorectal peut être métastatique, notamment au niveau hépatique et pulmonaire.

2/ La tumeur primitive est symptomatique, et il existe une métastase hépatique résécable d'emblée. La stratégie est donc de débuter une chimiothérapie par FOLFOX 6 cycles puis d'aller à la chirurgie. Ici, la patiente est jeune et a un bon état général. Il n'y a qu'une seule lésion hépatique, c'est pourquoi la chirurgie un temps peut être indiquée (colectomie droite et hépatectomie dans le même geste opératoire). Après la chirurgie, il est recommandé d'effectuer une chimiothérapie adjuvante, toujours par FOLFOX si bonne réponse en préopératoire, 6 cures.

3/ La patiente est actuellement traitée par FOLFOX en adjuvant. Ce protocole de chimiothérapie comporte de l'oxaliplatine, agent alkylant qui peut avoir comme toxicité spécifique une neuropathie périphérique. Cette neuropathie se traduit par des paresthésies et une sensibilité au froid. Il n'y a pas de traitement spécifique. Si l'effet indésirable n'est pas supportable le temps des 6 cures, il est conseillé de réduire les doses d'oxaliplatine de 25 % dans un premier temps. Si cela ne suffit pas, un arrêt de l'oxaliplatine doit être envisagé.

4/ La capécitabine est la prodrogue du 5-FU qui est bien tolérée dans la majorité des cas. Néanmoins, il peut survenir un effet indésirable cutané : le syndrome main-pied. Il peut être prévenu par une hydratation intense de la peau (crèmes émollientes) et en évitant les frottements et les contacts avec des produits agressifs. De plus, une protection solaire doit être conseillée.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e19.2 Prévention des effets indésirables

Les toxicités communes à l'ensemble des chimiothérapies ne sont pas détaillées dans ce chapitre (voir chapitre général). Les toxicités spécifiques sont détaillées dans le Tableau e19.5.

- **Mucites** (**5-FU**, **capécitabine**) : une bonne hygiène buccale est indispensable : brossage régulier des dents avec une brosse souple et bains de bouche antalgiques et anti-infectieux (si patient à risque). Le recours à des antalgiques de paliers 2 à 3 est possible. Si la mucite interfère avec l'alimentation, prévenir son médecin.
- **Neuropathie périphérique** (**oxaliplatine**) : il n'y a pas de mesures particulières à adopter. Selon la sévérité de l'effet indésirable, une baisse ou un arrêt du traitement doit être envisagé. Un traitement par antiépileptiques (pregabaline ou gabapentine) ou antidépresseurs (amitryptiline) ou par tramadol peut être indiqué.
- **Hypertension artérielle** (**bévacizumab**, **aflibercept**, **régorafénib**) : la tension artérielle doit être suivie avant et pendant un traitement. Dans la majorité des cas, l'hypertension artérielle est contrôlée par la prescription d'antihypertenseurs. En cas de contrôle insuffisant, le traitement peut être stoppé.
- **Protéinurie** (**bévacizumab**, **aflibercept**) : chez des patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle, le risque de protéinurie est accru. Cette protéinurie peut évoluer vers le syndrome néphrotique dans le pire des cas. C'est pourquoi une surveillance par bandelette urinaire est recommandée avant et pendant le traitement.
- **Syndrome cholinergique** (**irinotécan**) : dans sa phase aiguë, il se traduit par l'apparition de diarrhées précoces qui peuvent être prévenues par l'administration de sulfate d'atropine (0,25 à 0,5 mg en sous-cutané). Dans le cas de diarrhées retardées (> 24 heures), il est souvent indispensable d'utiliser du lopéramide 2 mg toutes les 2 heures après une première selle molle et jusqu'à un arrêt complet des selles pendant 12 heures.
- **Toxicité cutanée** (**anti-EGFR**, **capécitabine**) : il faut éviter l'exposition solaire (ou la prévenir par l'utilisation de vêtements longs et de crèmes solaires), limiter l'utilisation d'eau chaude notamment sur le visage et l'utilisation d'un rasoir mécanique.
  - *Folliculite acnéiforme* : selon le grade de la folliculite, il faudra conseiller les crèmes émollientes ou l'utilisation de doxycycline ou de dermocorticoïdes dans les cas les plus sévères.
  - *Xérose cutanée* : il est très important de bien hydrater la peau (crèmes émollientes, savon surgras, etc.).
  - *Paronychie* : les soins pédicures doivent être non traumatisants. La coupe ne doit pas être trop courte, et l'utilisation de chaussures confortables est recommandée.
  - *Syndrome main-pied* (*ou syndrome d'érythème palmoplantaire*) : c'est un syndrome spécifique de la capécitabine qui touche la paume des mains et la plante des pieds (et aussi les plis du corps). Il se traduit par des enflures, rougeurs, picotements, une sécheresse cutanée importante et/ou des douleurs. Il faut bien hydrater la peau dès le début du traitement en utilisant des crèmes hydratantes et émollientes de façon abondante. Il faut également éviter le contact avec des produits agressifs et les frictions des zones concernées (favoriser les vêtements amples et chaussures confortables, tapoter plutôt que frotter pour se sécher la peau). Une protection solaire est fortement recommandée (protection FPS 30 minimum).
- **Patients traités par radiothérapie** : les effets indésirables vont être variables selon les patients et le protocole utilisé mais les plus fréquents vont concerner les organes proches de la région irradiée (intestin grêle, vessie, utérus, ovaires, prostate, etc.). Ainsi, il n'est pas rare d'observer des troubles digestifs (ténesmes, diarrhées, incontinence), des troubles urinaires (cystite avec pollakiurie, brûlures mictionnelles voire hématuries) et des épidermites (type « coup de soleil », démangeaisons, etc.). Ces effets indésirables peuvent être prévenus par un régime alimentaire sans résidu, l'utilisation d'antidiarrhéiques, d'antalgiques et d'antibiotiques en cas d'ECBU positif. Pour les irritations cutanées, l'utilisation de crèmes est vivement conseillée. Les hommes traités peuvent rencontrer des troubles sexuels de type impuissance (irradiation du bulbe pénien). D'autres effets indésirables sont plus tardifs comme les « vessies radiques » ou les « grêles

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

radiques». Ils se traduisent par une diminution de la capacité vésicale avec des ulcérations sur les muqueuses atrophiques. Le «grêle radique» se présente comme un tableau d'entérite chronique (douleurs intestinales, diarrhées ou une alternance diarrhée/constipation) pouvant se compliquer d'hémorragies, de fistules ou même de perforations.

Conseils au patient : éviter les frottements sur les zones irradiées : vêtements amples et souples en matière naturelle (coton ou soie). Les produits irritants sont à proscrire. Lors de la toilette, il est conseillé de se laver à l'eau tiède et préférer les savons surgras. La peau doit être séchée sans frotter mais par tamponnement sur les zones traitées.

Conseil officinal

Malgré la pathologie, l'activité physique doit être maintenue tout en l'adaptant aux possibilités du patient (au minimum une marche rapide de 30 minutes par jour). L'alimentation doit comporter des fruits et légumes grâce à leurs minéraux, vitamines et leurs molécules antioxydantes. La consommation d'alcool, de viandes rouges, grillades et charcuterie (riches en acides gras saturés) est déconseillée. Les apports en sucre sont également à éviter.

Enfin, le soutien psychologique est à ne pas négliger. L'orientation des patients vers une aide psychothérapeutique ou vers une association de patients est à garder à l'esprit.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 19

[1] INCa. Épidémiologie des cancers en France métropolitaine - Incidence et mortalité. [En ligne]. Disponible sur : http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/22-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html. [Consulté le 12/02/2014].

[2] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. Rev Epidemiol Sante Publique 2008 ; 56(3) : 159–75.

[3] Boutron-Ruault M-C. Diet and colorectal carcinogenesis : clues for primary prevention. Gastroentero Clin Biol 1998 ; 22(3 Suppl) : S12–20.

[4] Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer : a review and meta-analysis. Am J Med 1999 ; 106(5) : 574–82.

[5] Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004 ; 350(10) : 991–1004.

[6] Benamouzig R, Chaussade S. Chemopreventive agents in colorectal cancer. Rev Prat 2003 ; 53(20) : 2213–4.

[7] Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. N Engl J Med 2003 ; 348(10) : 879–80.

[8] INCa. Plan Cancer 2014-2019. [En ligne]. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer. [Consulté le 13/02/2014].

[9] Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol 2009 ; 27(22) : 3677–83.

[10] De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000 ; 18(16) : 2938–47.

[11] Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. Surgery 2004 ; 136(3) : 650–9.

[12] Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer : a North American Intergroup Trial. J Clin Oncol 2006 ; 24(21) : 3347–53.

[13] Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004 ; 22(2) : 229–37.

[14] Rivera S, Quéro L, Wong Hee Kam S, Maylin C, Deutsch E, Hennequin C. Targeted therapies and radiation therapy in non-small cell lung cancer. Cancer Radiother 2011 ; 15(6-7) : 527–35.

[15] Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer : the BEAT study. Ann Oncol 2009 ; 20(11) : 1842–7.

[16] Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer : results from a large observational cohort study (BRiTE). J Clin Oncol 2008 ; 26(33) : 5326–34.

[17] Welch S, Spithoff K, Rumble RB, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer : a systematic review. Ann Oncol 2010 ; 21(6) : 1152–62.

[18] Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol 2011 ; 29(15) : 2011–9.

[19] Oncolor/Carol/Oncolie. Référentiels interrégionaux (Alsace, Franche-Comté et Lorraine) de bonnes pratiques en cancérologie digestive. [En ligne]. Disponible sur : http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:C%C3%B4lon. [Consulté le 25/11/2015].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cancer des voies aérodigestives et supérieures

CHAPITRE 20

R.-P. Desmaris, C. Chenailler, A. Gaudin

Généralités

Les cancers des voies aérodigestives et supérieures (VADS) regroupent une grande diversité de tumeurs, orientant sur des stratégies thérapeutiques distinctes. Les cancers épidermoïdes de l'oropharynx, l'hypopharynx, du larynx et de la cavité buccale représentent en France plus de 90 % des cancers des VADS et sont corrélés à la consommation de tabac et d'alcool. Les adénocarcinomes sont situés principalement au niveau des sinus, de l'ethmoïde et des fosses nasales et ont comme principaux facteurs de risque l'exposition professionnelle aux poussières de bois ou de cuir. Ils représentent environ 1 % des cancers des VADS. Les carcinomes indifférenciés du nasopharynx (*undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type*, UCNT) sont principalement liés au virus d'Epstein-Barr (EBV) ou à une origine géographique (Méditerranée, Asie du Sud-Est) et représentent environ 1 % des cancers des VADS.

Épidémiologie

En France, les cancers des VADS se situent au cinquième rang des cancers les plus fréquents, tous sexes confondus [1]. En 2012, ils représentaient près de 15 000 nouveaux cas de cancers et 4 000 décès [2]. L'âge moyen au diagnostic est estimé à environ 71 ans pour les cancers du larynx et 63 ans pour les autres cancers des VADS [1]. Ces cancers sont principalement masculins (80 % des nouveaux cas en 2008), bien que l'incidence chez cette population ait fortement diminué depuis 1980. Elle est en revanche en augmentation chez la femme. La baisse de la mortalité chez l'homme est assez liée à celle de l'incidence des cancers des VADS. En revanche, chez la femme, on constate une légère diminution de la mortalité sur la période de 1980 à 2012 qui pourrait être expliquée par les progrès thérapeutiques mais aussi par la contamination plus fréquente par le virus du papillome humain (*human papilloma virus*, HPV) dans les cancers de l'oropharynx et de la langue, ces cancers ayant un meilleur pronostic. Dans le même temps, chez la femme, l'augmentation de l'incidence des cancers VADS serait probablement due à l'augmentation de la consommation du tabac.

Les différentes localisations des cancers des VADS (figure e20.1) présentent des profils épidémiologiques et évolutifs sensiblement différents :

- les cancers des cavités nasales et paranasales (liés à une exposition professionnelle ou environnementale) font l'objet d'un diagnostic souvent tardif et d'une extension préférentiellement locale. La chirurgie est à privilégier autant que possible et le risque évolutif est essentiellement local ;
- les cancers du nasopharynx (liés à l'infection à EBV, à la génétique ou à l'alimentation) ont un diagnostic souvent tardif lié à la présence de lésions endocavitaires avec des extensions locales, ganglionnaires et viscérales. La prise en charge comprend habituellement la chimiothérapie et la radiothérapie. Le risque évolutif correspond à des récidives locales et/ou ganglionnaires et/ou des métastases ;
- les cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx liés principalement à l'alcool et au tabac font l'objet d'un diagnostic souvent tardif, étroitement lié à l'environnement socioculturel, avec des extensions locales et ganglionnaires. La stratégie thérapeutique comprend la

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

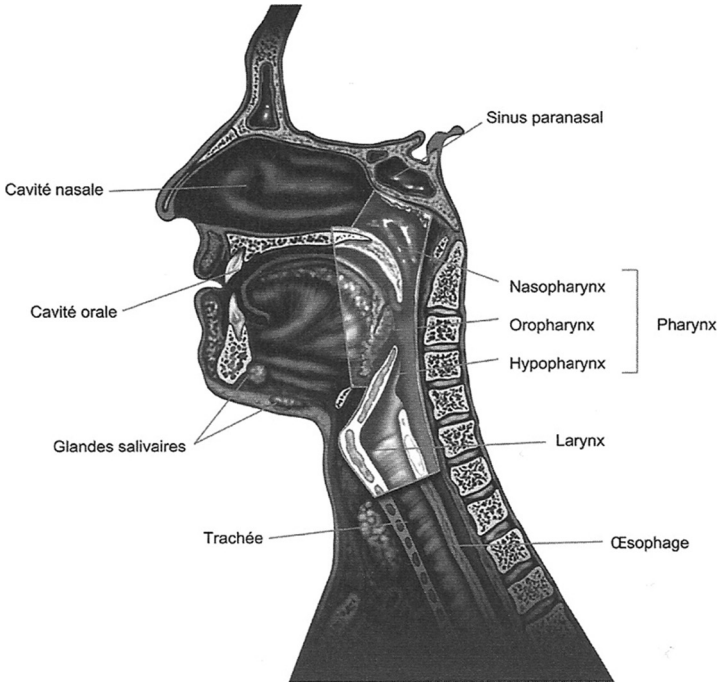


Figure e20.1 **Schéma des voies aériennes supérieures.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

chirurgie et/ou la radiothérapie et/ou la chimiothérapie. Le risque évolutif comprend des récidives locales et/ou ganglionnaires et/ou des métastases ainsi qu'un cancer secondaire.

Prévention primaire éventuelle

Le tabac et l'alcool sont les deux principaux facteurs de risque de ces cancers, l'action des deux se renforçant mutuellement (plus de 90 % des patients atteints d'un cancer des VADS sont doublement exposés). Un mauvais état buccodentaire, l'infection par le virus du papillome humain ou le virus d'Epstein-Barr, l'inhalation régulière de poussières de bois constituent également des facteurs classiques favorisant le développement de ces cancers.

Prévention secondaire (dépistage)

Il n'existe pas aujourd'hui en France de politique nationale de dépistage de ces cancers dans la population générale ou ciblée, par exemple pour la population alcoolo-tabagique. En effet, les modalités d'une stratégie efficace permettant de diminuer la mortalité pour ces cancers n'ont pas encore pu être définies. Ce point fait actuellement l'objet de recherches dans le cadre d'essais cliniques. Par exemple, l'étude DepistORL (étude en cours d'analyse, inclusions fermées) évalue la pertinence de la mise en place d'une consultation oto-rhino-laryngologie (ORL) standardisée de dépistage systématique (une fois par an) chez une population à risque, ayant une intoxication alcoolo-tabagique [3].

Diagnostics clinique et biologique, bilans d'extension [4]

Les cancers des VADS sont initialement paucisymptomatiques. Le diagnostic doit être évoqué devant tout symptôme ORL unilatéral et persistant (douleur buccale ou cervicopharyngée, odynophagie, dysphagie, dysphonie, dyspnée, otalgie réflexe, etc.), en particulier devant une adénopathie cervicale isolée (masse cervicale dure, fixée ou douloureuse).

L'examen clinique inclut une inspection et une palpation endobuccales, une otoscopie et l'examen des aires ganglionnaires. Il est suivi :

- d'un examen endoscopique avec biopsie, incluant la recherche d'une tumeur synchrone (œsophagienne, bronchique) ;
- d'une imagerie (TDM et/ou IRM) qui permet d'apprécier l'extension tumorale locale et d'analyser l'ensemble des aires ganglionnaires cervicales ;
- de bilans systématiques au niveau dentaire et biologique (en particulier hépatique, rénal, numération et formule sanguine, ionogramme, albuminémie), ainsi que des évaluations de comorbidités, notamment cardiovasculaires et nutritionnelles initiales.

Classification

Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

Les tumeurs de la cavité buccale, du pharynx (sous-divisé en oropharynx et hypopharynx), et du larynx (sous-divisé en trois sous-sites, supraglottique, glottique et sous-glottique) présentent un schéma global en commun de classification des stades T et N [5] (tableau 20.1).

Cependant, chacune de ces localisations comprend, en plus, des spécificités de classification tenant compte des types anatomiques. Par exemple, le stade T4a d'une tumeur de la cavité orale comprend une atteinte de l'os cortical, des muscles profonds et ou extrinsèques de la langue, du sinus maxillaire, de la peau de la face. Alors que le stade T4a du larynx sous-glottique comprend une atteinte des cartilages de la thyroïde/cricoïde, des tissus en dehors du larynx (trachée, œsophage, muscles de la langue, etc.).

Carcinome nasopharyngé

La classification des tumeurs du nasopharynx est spécifique, tant sur le plan du stade T (individualiser l'extension locale, notamment à la base du crâne) que du stade N (ganglions rétropharyngés inclus, taille allant d'emblée jusqu'à 6 cm) et du regroupement en stades [5] (tableau 20.2).

Traitements – stratégie thérapeutique

Le pronostic des cancers des VADS est d'abord fonction de la localisation. Les stades précoces sont curables, mais la récidive locale est la

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 20.1 Classification TNM de la cavité buccale et du pharynx.

T0	Absence de tumeur primitive
T1	Tumeur ≤ 2 cm de plus grand diamètre
T2	Tumeur > 2 cm mais ≤ 4 cm de plus grand diamètre
T3	Tumeur > 4 cm de plus grand diamètre
T4	Adapté à chaque site selon l'envahissement des structures adjacentes
N0	Pas de signes d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3 cm dans son plus grand diamètre
N2a	Métastase unique dans un seul ganglion homolatéral > 3 cm mais ≤ 6 cm
N2b	Métastases homolatérales multiples toutes ≤ 6 cm
N2c	Métastases bilatérales ou controlatérales multiples toutes ≤ 6 cm
N3	Métastase dans un ganglion > 6 cm dans son plus grand diamètre

Stade global	Stade T	Stade N	Stade M
0	Tis[a]	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IV A	T4a	N0, 1	M0
	T1-3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IV B	T4b	N0, 2	M0
	tout T	N3	M0
IV C	tout T	tout N	M1

[a] Tis : tumeur *in situ.*

Tableau 20.2 Classification TNM des tumeurs du nasopharynx.

T0	Absence de tumeur primitive
T1	Tumeur limitée au nasopharynx ou extension à l'oropharynx ou aux cavités nasales sans extension parapharyngée
T2	Tumeur avec extension parapharyngée
T3	Tumeur envahissant la base du crâne ou les sinus paranasaux
T4	Tumeur avec extension intracrânienne ou envahissement de nerfs crâniens, de la fosse infratemporale ou de l'espace masticateur
N0	Absence de ganglion métastatique
N1	Un ganglion cervical unilatéral ≤ 6 cm dans son plus grand diamètre (sus-claviculaire exclus) et/ou ganglions rétropharyngés uni ou bilatéraux ≤ 6 cm
N2	Ganglions cervicaux bilatéraux ≤ 6 cm dans son plus grand diamètre au-dessus du creux sus-claviculaire
N3a	Ganglion > 6 cm dans son plus grand diamètre
N3b	Ganglion étendu au creux sus-claviculaire

Stade global	Stade T	Stade N	Stade M
0	Tis[a]	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0, 1	M0
III	T1-2	N2	M0
	T3	N0, 1, 2	M0
IV A	T4	N0, 1, 2	M0
IV B	Tout T	N3	M0
IV C	Tout T	Tout N	M1

[a] Tis : tumeur *in situ.*

première cause d'échec, survenant le plus souvent au cours des deux premières années. Les deuxièmes localisations métachrones sont fréquentes. Le traitement, défini dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), repose sur la chirurgie et/ou la radiothérapie et/ou la chimiothérapie, en veillant à minimiser le risque de séquelles fonctionnelles locales (troubles de la déglutition, de la phonation et respiratoires). Deux tiers des cas se présentent à un stade avancé de la maladie, et la survie sans progression, malgré des progrès indéniables, reste alors inférieure à 50 % à trois ans. Actuellement, la prise en charge est partagée entre la nécessité, d'une part, d'identifier les cas où une attitude thérapeutique moins agressive est possible sans altérer le pronostic et, d'autre part, les situations où une intensification

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

thérapeutique est susceptible d'améliorer la survie tout en limitant les toxicités et en préservant la fonction physiologique [6].

Modalités curatives de première intention

Il faut systématiquement conseiller l'arrêt du tabac et/ou de l'alcool aux patients concernés et leur mettre à disposition les aides possibles pour obtenir le sevrage, si besoin en faisant appel aux équipes spécialisées. La poursuite du tabac diminue l'efficacité de la radiothérapie, et la consommation de l'alcool en aggrave la toxicité. Une prise en charge buccodentaire est fondamentale afin de remettre en état la sphère ORL, avec une consultation stomatologique et la confection de gouttières de fluoration (en vue de la radiothérapie). La stratégie thérapeutique est discutée selon la topographie et le stade de la tumeur mais aussi en fonction de l'état général du patient et de son choix éclairé. Les deux modalités curatives de première intention sont la chirurgie et/ou la radiothérapie (associées ou non à la chimiothérapie). La chirurgie est généralement la prise en charge de référence des tumeurs de la cavité buccale, et la radiothérapie pour les tumeurs du cavum. Dans le cas de certains cancers localement évolués du larynx et de l'hypopharynx (T3/T4 ou N+), afin d'éviter la laryngectomie totale, le concept de « préservation d'organe » pourra être proposé. Il correspond aux techniques associant chimiothérapie d'induction, puis en cas de bonne efficacité, une radiochimiothérapie concomitante. L'objectif est alors la conservation des différentes fonctions physiologiques du larynx (protection des voies aériennes supérieures avec une déglutition sans fausse route et sans sonde d'alimentation, une respiration et une phonation sans trachéotomie). Ce concept est discuté pour chaque patient, notamment selon la probabilité d'extension de la tumeur et la capacité du patient à recevoir une thérapeutique intensive.

Modalités de la chirurgie

La chirurgie peut être réalisée par voie externe ou par voie endoscopique au laser. La chirurgie carcinologique doit permettre une exérèse complète de la tumeur avec des marges de sécurité (résection en tissu sain) tout en visant au maximum à préserver la fonction de l'organe atteint. Le curage ganglionnaire peut être plus ou moins étendu, uni- ou bilatéral, fonctionnel ou radical selon le siège de la tumeur primitive et le stade de la maladie. Selon la topographie et l'étendue de la résection, une reconstruction est souvent nécessaire à l'aide de lambeaux pédiculés ou libres microanastomosés. Une trachéotomie provisoire et/ou une alimentation par sonde entérale peuvent être nécessaires. Les patients atteints de cancer des VADS peuvent être aussi considérés comme inopérables en raison de leur état général précaire, incompatible avec une anesthésie générale et une chirurgie mutilante. Dans ces cas, un traitement adapté par radiothérapie, radiochimiothérapie, voire protocole de chimiothérapie d'induction (suivie de radiothérapie) sera proposé.

Modalités de la radiothérapie

La radiothérapie est une thérapeutique majeure dans la prise en charge des cancers de la tête et du cou, avec le plus souvent un objectif curateur. Elle concerne la tumeur (ou le lit tumoral si elle est réalisée en postopératoire) et/ou les aires ganglionnaires cervicales.

- Radiothérapie en traitement principal : une radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité est la technique de choix. Elle délivre une dose de 65 à 70 Gy en 6,5 à 7 semaines, à raison d'une séance par jour, 5 jours par semaine. En cas de haut risque de rechute locorégionale, une chimiothérapie complémentaire (potentialisation de la radiothérapie) peut être associée en concomitance de la radiothérapie.
- Radiothérapie réalisée après une chirurgie : elle est indiquée selon le stade, la localisation tumorale initiale et la qualité de l'exérèse. Il est recommandé de ne pas dépasser le délai de 7 semaines après la chirurgie pour l'initier. Elle délivre une dose de 50 à 65 Gy en 5 à 6,5 semaines, à raison d'une séance par jour, 5 jours par semaine.
- Curiethérapie : pour des cancers de la cavité buccale, une curiethérapie postopératoire dite « de barrage » (c'est-à-dire avec un surdosage local) peut être proposée. Cette technique peut être évoquée aussi pour certaines tumeurs accessibles, de petit volume et bien limitées, des

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

lèvres, de la face, de la cavité buccale à distance des arcades dentaires ou de l'oropharynx.

Modalités de la chimiothérapie et des thérapies ciblées

Les modalités de prise en charge doivent être individuellement envisagées dans le cadre d'une RCP, en tenant compte du stade de la tumeur lors de la rechute, de sa résécabilité, des traitements précédemment reçus, du rapport bénéfice/risque attendu pour chacune des options et des choix du patient.

Carcinomes non métastatiques

Chimiothérapie d'induction (tumeurs opérables)

Dans le cadre d'une stratégie curative, le traitement systémique peut comporter un traitement néoadjuvant. Il s'agit d'une chimiothérapie d'induction des tumeurs opérables qui permet de favoriser un traitement optimal local et de traiter les éventuelles micrométastases. Il précède la chirurgie qui reste l'élément central du traitement. Le bénéfice en survie globale de cette stratégie n'a pas été formellement démontré en cas de tumeur opérable d'emblée mais elle paraît intéressante dans les tumeurs d'évolution rapide et/ou dont la faisabilité du geste chirurgical est limitée. La préservation laryngée est une des indications les plus consensuelles en France permettant de combiner la chimiothérapie d'induction puis une radiothérapie en cas de bonne réponse ou une chirurgie dans le cas contraire.

Historiquement l'association cisplatine/5-fluorouracile (PF) a été initialement utilisée [7]. L'essai clinique du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 99-11 a comparé trois schémas (chimiothérapie d'induction par PF puis radiothérapie *versus* radiochimiothérapie par cisplatine *versus* radiothérapie seule) et a montré un avantage en terme de survie sans laryngectomie pour les deux bras comprenant de la chimiothérapie.

L'avènement des taxanes avec l'essai randomisé de phase III [8] a permis de montrer la supériorité de la chimiothérapie d'induction par l'association docétaxel-cisplatine-5-fluorouracile (protocole DCF ou TPF) au schéma PF, si le patient est éligible compte tenu des nombreuses toxicités attendues (neutropénies, diarrhées, atteinte des phanères, alopécie).

Chimiothérapie adjuvante

Cette stratégie permet de détruire les éventuelles micrométastases après l'acte chirurgical d'un carcinome d'emblée opérable. Un traitement complémentaire par radiochimiothérapie (association cisplatine/radiothérapie) peut être proposé en cas de risque élevé de rechute (présence d'une effraction capsulaire et/ou marges de résection insuffisantes) [9].

Tumeurs localement avancées inopérables

La radiochimiothérapie concomitante est le traitement de référence. Elle est plus efficace que la radiothérapie seule et ce notamment d'après la méta-analyse MACH-NC qui a mis en évidence un bénéfice global en survie à cinq ans de 4 à 8,9 % avec un schéma platine/5-fluorouracile radio-concomitant *versus* radiothérapie seule, selon la localisation tumorale [10].

L'alternative à cette radiochimiothérapie est le traitement par radiothérapie associé au cétuximab. L'ajout d'une thérapie ciblée anti-HER1/EGFR a montré un bénéfice en termes de survie globale *versus* radiothérapie seule dans un essai randomisé en 2006 dont l'actualisation confirme ce maintien de bénéfice en survie à cinq ans [11, 12].

Une chimiothérapie d'induction avant radiochimiothérapie concomitante peut éventuellement être proposée chez des patients sélectionnés, notamment avec le schéma DCF (appelé encore TPF) qui a montré un meilleur pronostic de survie par rapport à un schéma sans taxane [13].

Carcinomes métastatiques ou en rechute

Récidives locorégionales

Les récidives locorégionales peuvent faire l'objet d'une réirradiation après chirurgie. C'est aussi le cas des seconds cancers primitifs en terrain irradié. Le traitement de référence est le schéma de « Vokes ». Il s'agit d'un protocole comportant une irradiation en *split course* avec chimiothérapie à base de 5-fluorouracile et d'hydroxycarbamide concomitante postrésection. Le contrôle local et la survie sans récidive sont améliorés *versus* une surveillance d'après l'essai clinique GORTEC 99-01. Cette stratégie thérapeutique nécessite cependant une prise en charge longue (temps chirurgical, délais de cicatrisation sur 4

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

à 8 semaines, puis radiochimiothérapie s'étalant sur 11 semaines) et ne modifie pas le taux de survie globale [14].

Situations métastatiques

La prise en charge des tumeurs récurrentes, en l'absence de possibilité de chirurgie ou de radiothérapie et des situations métastatiques, est palliative. L'objectif est de prolonger la survie des patients mais également de réduire la symptomatologie liée à la maladie (douleur, difficulté d'alimentation, troubles du langage…), tout en maintenant la meilleure qualité de vie possible. Les soins de support ont à ce stade une importance toute particulière et doivent être combinés à un éventuel traitement spécifique lorsqu'il est possible.

La prise en charge des patients métastatiques peut être synthétisée dans le tableau 20.3.

Le standard historique est la chimiothérapie avec du méthotrexate en monothérapie (8 % de réponse objective et une survie globale de 5,6 mois). Néanmoins, les associations platine/5-fluorouracile sont intéressantes en taux de réponse (de l'ordre de 32 % mais sans augmentation de la survie globale) et peuvent donc lui être substituées chez les patients conservant un état général satisfaisant [15]. Les taxanes ont également été proposés en monothérapie avec des taux de réponse de l'ordre de 20 à 40 %, avec un niveau de preuves moindre car il s'agit essentiellement de phases II, sans bénéfice notable sur la survie. Les associations taxanes-platines ont également été testées avec un niveau d'efficacité semblable au schéma PF [16, 17], mais ces médicaments ne disposent pas actuellement d'une AMM dans cette indication. Le cétuximab a ensuite été ajouté à la chimiothérapie PF (essai « EXTREME »), permettant une amélioration significative de la survie globale médiane de 7,4 mois à 10,1 mois [18]. Cette étude a permis d'obtenir la mise sur le marché du cétuximab en première ligne dans les carcinomes épidermoïdes récidivants et/ou métastatiques de la tête et du cou associé à un sel de platine.

Le statut KRAS n'est en revanche pas un biomarqueur validé comme dans les pathologies digestives. En effet, il ne permet pas d'identifier les patients pour lesquels un traitement par cétuximab serait bénéfique [19].

Soulignons également l'étude de phase II TPEx, qui a été conçue pour proposer une alternative au schéma « EXTREME » en première ligne, et où le 5-FU est remplacé par le docétaxel. Les patients recevaient jusqu'à quatre cycles, puis, en cas de réponse ou de stabilisation, une injection de cétuximab à 500 mg/m^2 tous les 14 jours jusqu'à progression ou toxicités limitantes. Outre son efficacité, ce protocole est plus court qu'un schéma EXTREME (4 mois *versus* 6 mois), et le nombre de jours de traitement par cycle est également moindre (3 jours *versus* 8 jours). Enfin, l'entretien par cétuximab est réalisé tous les 15 jours *versus* hebdomadaire dans le schéma EXTREME. Ces résultats sont donc très encourageants en termes de tolérance, de taux de réponse et de survie, laquelle dépasse enfin l'année, ce qui permet de considérer le schéma TPEx comme une alternative en première ligne de rechute ou métastatique. Une large phase II comparant le schéma TPEx *versus* EXTREME a débuté courant 2014.

En deuxième ligne, lors d'une rechute métastatique, les options thérapeutiques sont limitées, et la décision de traiter le patient par chimiothérapie

Tableau 20.3 Prise en charge des patients métastatiques.

État patient	Première ligne	Deuxième ligne
OMS 0-1	Chimiothérapie à base de platines et fluorouracile + cétuximab	Cétuximab (hors AMM) Taxane (hors AMM) Méthotrexate ou Soins de support
OMS 2	Chimiothérapie ou soins de support	Monochimiothérapie ou soins de support
OMS 3–4	Soins de support	Soins de support

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

doit être faite après évaluation du rapport bénéfice/risque, qui est spécifique à chaque patient. Ainsi des soins de support exclusifs peuvent également être proposés si l'état du patient est trop dégradé (échelle d'évaluation de l'OMS niveaux 3–4). L'inclusion dans un essai clinique doit cependant être discutée en l'absence de critères d'exclusion. Seul le méthotrexate comporte actuellement une indication validée en plus des soins de support.

Conclusion

Les cancers des voies aérodigestives correspondent essentiellement à des carcinomes épidermoïdes. La prise en charge du patient atteint par ce type de cancer nécessite une évaluation et une réévaluation régulière des comorbidités ainsi que de son état nutritionnel par l'équipe médicale. Les avancées récentes permettent en phase précoce d'avoir une approche de chimiothérapie renforcée pour certains patients et de positionner les thérapies ciblées dans la stratégie thérapeutique. Le développement de nouvelles thérapies ciblées, et l'identification de biomarqueurs pertinents font partie des attentes fortes des cliniciens. Il est établi que les patients HPV positifs ont des tumeurs de meilleur pronostic que ceux HPV négatifs, et le statut HPV du patient est désormais un élément de stratification dans les essais cliniques. Néanmoins, l'implication du phénotype HPV positif reste à préciser dans la sensibilité aux thérapies ciblées inhibitrices d'EGFR [20, 21].

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto e. Ils proposent une figure, un cas clinique et des informations supplémentaires. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e20.1 Schéma des voies aériennes supérieures.

Annexe e20.1 Cas clinique.

Annexe e20.2 Médicaments utilisés et protocoles de chimiothérapie.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e20.1 Cas clinique

Cas clinique 1

M. W., 63 ans, est hospitalisé en juillet 2006 pour prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un carcinome avancé du sinus. L'évolution a été progressive sur un an, avec des douleurs pharyngées. L'examen clinique révèle des adénopathies cervicales bilatérales de plus de 3 cm. Le patient présente une consommation alcoolotabagique (tabagisme 60 paquets/année arrêté en 2004, consommation d'alcool toujours actuelle), mais pas de signes de dénutrition. L'indice de performance OMS est évalué entre 0 à 1 à l'initiation. Le bilan d'extension se révèle négatif. Le patient est coopérant avec la stratégie thérapeutique proposée.

Le traitement d'initiation comprend 2 cures d'induction docétaxel-cisplatine-5-FU (DCF) puis une pharyngolaryngectomie totale compte tenu de l'avancement de la maladie, un évidement radical droit, un évidement radical modifié gauche, une lobectomie thyroïdienne droite, et la pose de prothèse phonatoire, le 11 septembre 2006.

Questions

1/ Sur quels médicaments repose le protocole DCF ?

L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire indique un carcinome épidermoïde bien différencié de 3 cm sur 3,5 cm, avec une limite d'exérèse à moins de 1 mm des berges. La classification est évaluée à T4N2cM0.

2/ Quel est l'objectif de ce protocole ?

3/ Décrivez la prise en charge thérapeutique complémentaire.

4/ Quels sont les éléments cliniques et biologiques à prendre en compte avant sa réalisation ?

Le patient bénéficie ensuite d'une surveillance clinique et biologique régulière. Le 24 juillet 2013, une récidive métastatique pulmonaire est découverte. Le patient présente un indice de performance OMS évalué à 1. Il est décidé un traitement par 4 cures de TPEx. Au cours de la première cure réalisée le 20 août 2013, l'équipe soignante constate 30 minutes après le début de l'injection du premier médicament, le cétuximab (un quart de la dose a été administré), une tachycardie avec sueurs et rougeurs diffuses sur tout le corps, ainsi qu'un bronchospasme (sécrétions abondantes mousseuses lors de l'aspiration).

5/ Quelles peuvent être les causes de cette réaction ?

Une prise en charge en réanimation est mise en place. L'administration du cétuximab est immédiatement arrêtée. Le patient bénéficie d'un remplissage rapide par sérum physiologique type chlorure de sodium 0,9 % et d'une injection d'adrénaline avec surveillance des constantes cardiorespiratoires. La régression des signes cliniques chez le patient est immédiate, la rémission est obtenue après 30 minutes. Dans un second temps, des prélèvements sanguins à visée diagnostique d'une allergie sont réalisés. Le débit d'administration du cétuximab a bien respecté les recommandations de vitesse maximale. Le reste du protocole TPEx n'est pas administré ce jour-là. Une déclaration de pharmacovigilance est réalisée. Une nouvelle ligne thérapeutique est décidée, elle comprend la planification de 4 cures de carboplatine 300 mg/m^2 j1 = j21 en association avec paclitaxel 80 mg/m^2 j1, j8, j15 = j21.

6/ Ce traitement fait-il partie des standards de prise en charge ?

Après la réalisation de 3 cures, une réponse métabolique partielle est obtenue, montrant une bonne efficacité du traitement. Le carboplatine a cependant été à l'origine d'une aplasie fébrile suite à la première cure nécessitant l'ajout de facteurs de croissance et il a été finalement arrêté après la troisième cure pour neutropénie résiduelle. Le traitement est actuellement poursuivi par du paclitaxel hebdomadaire seul j1, j8, j15 = j28 dans l'attente d'un nouveau TEP-scan prévu pour évaluation.

Réponses

1/ Le protocole DCF est le traitement d'induction pour les tumeurs localement avancées inopérables et comprend :

- docétaxel à 75 mg/m^2 i.v., j1 = j21
- cisplatine à 75 mg/m^2 i.v., j1 = j21
- 5-fluorouracile à 750 mg/m^2/j sur 5 jours i.v., j1 = j21

2/ Les deux cures d'induction ont permis d'amener une régression suffisante pour envisager un évidement chirurgical conservateur du côté gauche (masse ganglionnaire mobile à gauche) mais non suffisante du côté droit (masse fixée).

3/ Traitement par cisplatine 100 mg/m^2 j1 = j22 = j43 concomitant à la radiothérapie postopératoire car il y a suspicion de résection incomplète du fait de marges limites d'exérèse.

4/ Il faut vérifier l'absence de neurotoxicité et ototoxicité résiduelles suite à l'induction DCF,

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

et vérifier la bonne fonction rénale. La radiothérapie entraîne des effets secondaires, en particulier une hyposialie, majorant le risque de caries dentaires, qui, en situation de zone irradiée peuvent entraîner une infection de l'os (ostéoradionécrose), voire une fracture spontanée de la mâchoire. Un traitement préventif comportant une bonne hygiène buccodentaire et une application de gouttières porte gel fluoré doit être effectué tous les jours à vie.

5/ Il faut vérifier que le débit d'administration du cétuximab a respecté les mentions officielles (maximum 10 mg/min). Une allergie au cétuximab dès sa première administration est à envisager, cet effet indésirable ayant déjà été décrit et fait et fait l'objet de publications[1]. Une immunisation médiée par une IgE anti- galactose-alpha-1,3-galactose, oligosaccharide présent sur la partie Fab de l'anticorps cétuximab est décrite. Une hypothèse d'immunisation croisée avec de la nourriture animale suspectée, mais non démontrée, pouvant expliquer l'occurrence allergique dès la première administration du médicament (et après avoir écarté un éventuel défaut qualité de préparation ou de lot).

6/ Les standards de traitement en situation de rechute métastatique sont : 1) le protocole EXTREME, 2) le protocole TPEx voire selon l'état clinique 3) le méthotrexate. Le patient est considéré comme allergique au cétuximab suite à sa première administration, les protocoles EXTREME et TPEx ne sont donc plus envisageables. Le patient a un bon indice de performance OMS, un protocole fondé sur une association platine-taxane est donc envisageable, le méthotrexate pouvant ainsi être conservé en cas de deuxième rechute métastatique.

Référence

[1] Grandvuillemin A, Disson-Dautriche A, Miremont-Salamé G, et al. Réseau des centres régionaux de pharmacovigilance français : Cetuximab infusion reactions : French pharmacovigilance database analysis. J Oncol Pharm Pract 2013 ; 19(2) : 130–7.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e20.2 Médicaments utilisés et protocoles de chimiothérapie

Le choix du protocole tient compte de son profil de toxicité et des éventuelles comorbidités et de l'état général du patient. Les sels de platine, le 5-fluorouracile, le docétaxel, le cétuximab (thérapie ciblée) et le méthotrexate sont les principales molécules utilisées, ainsi que toute autre molécule proposée dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Protocole DCF (ou TPF)

DCI	mg/m²	4 cycles	Voie
Docétaxel	75	j1 = j21	i.v.
Cisplatine	75	j1 = j21	i.v.
5-Fluorouracile	750	j1 à j5 = j21	i.v.

- Rythme : toutes les 3 semaines.
- Indications : en traitement d'induction pour la préservation d'organe (larynx, hypopharynx). En traitement d'induction pour les tumeurs localement avancées inopérables.
- Alternative : un schéma sans docétaxel peut être envisagé en cas de contre-indication. Dans ce cas, la posologie du cisplatine sera portée à 100 mg/m² à j1 et celle du 5-fluorouracile à 1 000 mg/m²/j pendant 5 jours sur 3 cycles j1 = j21[1].

Cisplatine radioconcomitant

DCI	mg/m²	4 cycles	Voie
Cisplatine	100	j1 = j22 = j43	i.v.

- Rythme : toutes les 3 semaines.
- Indications : traitement concomitant à la radiothérapie pour les tumeurs en place localement avancées. Traitement concomitant à la radiothérapie postopératoire en cas de résection incomplète ou avec ganglion(s) en rupture capsulaire.

Cétuximab radioconcomitant

DCI	mg/m²	4 cycles	Voie
Cétuximab	400 250	j1 j8 hebdomadaire (7 injections)	i.v.

- Rythme : toutes les semaines. À débuter une semaine avant la radiothérapie.
- Indications : traitement concomitant à la radiothérapie pour les tumeurs en place localement avancées non opérables.

Protocole VOKES

DCI	mg/m²	4 cycles	Voie
5-Fluorouracile	800	j1 à j5 j1 = j15	i.v.
Hydroxycarbamide	1 000 mg DT [a]	H-2 avant radiothérapie j1 à j5 j1 = j15	*Per os*
Hydroxycarbamide	500 mg DT [a]	H+10 après radiothérapie j1 à j5 j1 = j15	*Per os*

[a] DT : dose totale.

- Rythme : toutes les 2 semaines.
- Indications : récidive locorégionale après chirurgie.

Protocole EXTREME

DCI	mg/m²	4 cycles	Voie
Cétuximab	400 250	j1 j8, j15	i.v.
Cisplatine	100	j1 = j21	i.v.
5-Fluorouracile	1 000	j1 à j4 = j21	i.v.

- Rythme : toutes les 3 semaines.
- Indications : schéma de référence en première ligne de rechute locorégionale non opérable ou métastatique.

Protocole TPEx

DCI	mg/m²	4 cycles	Voie
Cétuximab	400 250	j1 j8, j15	i.v.
Cisplatine	75	j1 = j21	i.v.
Docétaxel	75	j1 = j21	i.v.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- Rythme : toutes les 3 semaines.
- Indications : schéma alternatif en première ligne de rechute locorégionale non opérable ou métastatique. Schéma suivi d'une maintenance par cétuximab 500 mg/m² j1 = j15 jusqu'à progression ou intolérance.

Protocole cisplatine et 5-fluorouracile

DCI	mg/m²	4 cycles	Voie
Cisplatine	100	j1 = j21	i.v.
5-Fluorouracile	1 000	j1 à j4 = j21	i.v.

- Rythme : toutes les 3 semaines.
- Indications : schéma alternatif en première ligne de rechute locorégionale non opérable ou métastatique.
- Alternative : le cisplatine peut être remplacé par du carboplatine 300 mg/m² j1 = j28 en cas d'intolérance ou de contre-indication[2].

Méthotrexate

DCI	mg/m²	3 cycles	Voie
Méthotrexate	20 à 40	j1, j8, j15 = j28	i.m.

- Rythme : toutes les 4 semaines.
- Indications : schéma de référence en deuxième ligne de rechute locorégionale non opérable ou métastatique.

Prévention des effets iatrogènes

L'apparition d'un effet indésirable ne contre-indique pas nécessairement la réalisation d'une nouvelle cure mais peut nécessiter un ajustement de dose. Les principaux symptômes devant faire évoquer une toxicité médicamenteuse en cancérologie des VADS concernent :

- les troubles digestifs (anorexie, diarrhées, nausées, vomissements, mucite) ;
- les troubles rénaux (nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en 4 à 6 semaines, ou insuffisance rénale chronique) ;
- les troubles auditifs (hypo-acousie, bourdonnements) ;
- les troubles neurologiques (neuropathies) ;
- les troubles hématologiques (neutropénie, anémie et thrombopénie) ;
- les affections cutanées et des phanères.

Les mucites et stomatites sont des effets secondaires extrêmement fréquents en cancérologie des VADS. Leur incidence est d'environ 40 % lors de chimiothérapie et systématique en cas de radioconcomitance. Cette complication engendre douleurs, problèmes nutritionnels, risque d'hospitalisation intercurrente en cas d'aphagie, surcroît d'infection systémique par destruction de la barrière muqueuse, risque d'interruption du traitement spécifique de la maladie.

Le traitement préventif consiste à identifier les facteurs favorisants (hygiène et état buccodentaire initial, xérostomie préexistante liée à la radiothérapie antérieure, etc.). Il faut informer le patient de cette complication pour qu'il puisse adhérer aux mesures préventives, assurer un état buccodentaire satisfaisant avant et pendant le traitement (soins dentaires en amont, hygiène et bains de bouche tout au long du traitement), prévoir la confection de gouttières fluorées en vue des séances de radiothérapies, réaliser un bilan nutritionnel avant le début du traitement, adapter les doses de chimiothérapie en cas de mucites de grade IV lors des cycles suivants.

Le syndrome palmoplantaire (ou érythrodysesthésie palmoplantaire) est caractérisé par l'apparition d'un œdème, de douleurs, d'érythème et, dans quelques cas, d'une desquamation de la peau, des mains et des pieds, et peut devenir douloureux et invalidant. Il s'agit d'une toxicité fréquente avec l'emploi du 5-fluorouracile et des taxanes, qui peut être prévenue par le lavage fréquent des mains et des pieds, l'application de glycérine et de bains à base de chlorhexidine, la réduction de la dose ou l'espacement des cures de chimiothérapie lors des prochains cycles en cas de toxicités limitantes.

La prise en charge des VADS nécessite fréquemment l'emploi de sels de platine. La fonction rénale du patient doit être régulièrement évaluée au cours du traitement pour limiter le risque d'insuffisance rénale aiguë. Le traitement préventif repose sur l'élimination au maximum

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

de médications associées néphrotoxiques (AINS, antibiothérapies néphrotoxiques…), le contrôle systématique de la clairance à la créatinine, la correction des troubles ioniques préexistants (hypomagnésémie, hypocalcémie), la réalisation d'une hyperhydratation encadrant l'administration du cisplatine (pour des doses > 50 mg/m^2). Le cisplatine est responsable d'une neurotoxicité à partir d'une dose cumulative de 400 mg/m^2. Cette neuropathie périphérique est un facteur limitant car elle peut devenir invalidante. Cette toxicité est lentement dégressive à l'arrêt du traitement. Une atteinte cochléaire est fréquente après administration de cisplatine. Sur le plan symptomatique, on note des bourdonnements d'oreille, une hypoacousie, parfois des otalgies. L'audiogramme révèle une baisse de l'acuité auditive prédominant sur les aigus. La prescription de tout médicament ototoxique est déconseillée (aminosides). Il s'agit d'une toxicité dose-dépendante et limitante qui doit être recherchée avant l'administration de chaque cycle.

L'administration d'anticorps monoclonaux (cétuximab) dans la prise en charge des VADS a entraîné une évolution de la surveillance des patients par le clinicien. Une toxicité cutanée, potentiellement sévère et aggravée en cas de radiothérapie concomitante, est très fréquente et nécessite la prise en charge par un spécialiste en dermatologie. Par ailleurs, des hypersensibilités sont fréquemment observées et potentiellement graves et ce, dès la première perfusion. L'administration doit être étroitement surveillée par le clinicien (jusqu'à une heure après la fin de la perfusion). Une prémédication doit être systématiquement prescrite (anti-histaminique H1 en perfusion intraveineuse et corticoïde) et un équipement de réanimation disponible.

Références

[1] The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991 ; 324 : 1685–90.

[2] Forastiere A, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head. Journal of Clinical Oncology 1992 ; 10 : 1245–51.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 20

[1] Rapport INCa - La situation du cancer en France en 2012. http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012, consulté le 27/01/2014.

[2] Institut de Veille Sanitaire – Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides. Synthèse. Publié le 01/07/2013.

[3] Étude DepistORL, http://www.gustaveroussy.fr/depistorl/etude.htm, consulté le 27/01/2014.

[4] Haute Autorité de santé et Institut national du cancer – Guide affection longue durée (ALD), cancer des voies aérodigestives supérieures, novembre 2009.

[5] Classification TNM du cancer – Manuel American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7e édition - http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/oropharyngeal/HealthProfessional/page3, consulté le 27/01/2014.

[6] Thariat J, Jegoux F, Pointreau Y, et al. Advances in head and neck cancers on behalf of the French Intergroup ORL and GORTEC. Bull Cancer 2013 ; 100 : 983–97.

[7] The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group -Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N EnglJMed 1991 ; 324 : 1685–90.

[8] Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009 ; 101 : 498–506.

[9] Thariat J, Ang KK, Allen PK, et al. Prediction of neck dissection requirement after definitive radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 ; 82 : e367–74.

[10] Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : a comprehensive analysis by tumour site. Radiother Oncol 2011 ; 100 : 33–40.

[11] 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.

[12] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol 2010 ; 11 : 21–8 Erratum in : Lancet Oncol. 2010 ; 11 : 14.

[13] Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Meta-analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-Cisplatin-Fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancer group. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 2854–60.

[14] Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of post operative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head en neck cancer carcinoma. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 5518–23.

[15] Forastiere A, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head. J Clin Oncol 1992 ; 10 : 1245–51.

[16] Schrijvers D, Vermorken JB. Role of Taxoids in Head and Neck Cancer. Oncologist 2000 ; 5 : 199–208.

[17] Schrijvers D, Vermorken JB. Taxanes in the treatment of head and neck cancer. Curr Opin Oncol 2005 ; 17 : 218–24.

[18] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1116–27.

[19] Licitra L, Störkel S, Kerr KM, et al. Predictive value of epidermal growth factor receptor expression for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with head and neck and colorectal cancer : analysis of data from the EXTREME and CRYSTAL studies. Eur J Cancer 2013 ; 49 : 1161–8.

[20] Psyrri A, Gouveris P, Vermorken JB. Human papillomavirus-related head and neck tumors : clinical and research implication. Curr Opin Oncol 2009 ; 21 : 201–5.

[21] Burtness B, Bauman JE, Galloway T. Novel targets in HPV-negative head and neck cancer : overcoming resistance to EGFR inhibition. Lancet Oncol 2013 ; 14 : 302–9.

[22] Grandvuillemin A, Disson-Dautriche A, Miremont-Salamé G, et al. The Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance Français : Cetuximab infusion reactions : French pharmacovigilance database analysis. J Oncol Pharm Pract 2013 ; 19(2) : 130–7.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 09, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cancers gynécologiques

CHAPITRE 21

V. Nerich, E. Kalbacher

Ce chapitre dédié aux cancers gynécologiques traite des cancers de l'ovaire, de l'endomètre (corps de l'utérus) et du col de l'utérus.

Cancer de l'ovaire

Généralités

Épidémiologie

Chez la femme, il est le huitième cancer (17e tous sexes confondus) en termes d'incidence avec environ 4 600 nouveaux cas, et la quatrième cause de décès par cancer (13e tous sexes confondus), après les cancers du sein, du côlon et du poumon, avec environ 3 200 décès estimés en 2011 [1]. L'âge moyen au diagnostic est de 68 ans.

Facteurs de risque

Il existe une prédisposition génétique dans 10 % des cas, le cancer de l'ovaire est lié souvent à une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* [2].

Histoire naturelle

Dans sa variante la plus fréquente, le cancer se développe à partir des cellules de l'épithélium de l'ovaire. L'extension va se poursuivre de manière ascendante vers les ganglions, le péritoine et sa cavité. L'atteinte péritonéale peut s'étendre à la plèvre par continuité. L'évolution métastatique viscérale est principalement pulmonaire, hépatique et, à une phase plus avancée, cérébrale.

Dépistage

Il n'existe pas de dépistage organisé.

Diagnostics clinique et biologique, et suivi

Circonstances de découverte

Le cancer de l'ovaire doit être suspecté devant une masse annexielle découverte dans le cadre d'un suivi gynécologique ou d'une échographie abdominopelvienne ou endovaginale [2].

Les symptômes abdominopelviens sont très variés et ne sont jamais spécifiques : simple inconfort abdominal, douleurs abdominopelviennes, augmentation du volume abdominal (due à une masse annexielle ou de l'ascite), nausées et vomissements (dus à un syndrome occlusif), compression abdominopelvienne, dyspnée (en rapport avec un épanchement pleural), altération de l'état général, etc. Tous les symptômes d'installation récente et perdurant depuis plusieurs semaines doivent conduire à une consultation médicale.

Diagnostic

Dans 75 % des cas, il est posé à un stade avancé (III ou IV). Il est souvent tardif. Il repose sur l'interrogatoire (antécédent personnel et familial de cancer, symptômes et comorbidités), l'examen gynécologique (touchers vaginal et rectal), abdominal et des aires ganglionnaires, le poids, et le dosage sérique du marqueur CA (*carbohydrate antigen*) 125 [2] (www.oncologik.fr). Le CA 125 est une glycoprotéine marqueur tumoral dont la sensibilité et la spécificité sont insuffisantes pour l'utiliser comme seul marqueur dans le dépistage du cancer de l'ovaire. Ses valeurs sériques peuvent être augmentées en cas de maladies digestives ou génitales non cancéreuses. L'échographie abdominopelvienne sus-pubienne et endovaginale est l'examen de première intention. Elle peut être complétée par une IRM pelvienne et/ou une TDM (thoraco)-abdomino-pelvienne. L'examen de la

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

pièce opératoire, ou de la biopsie cœlioscopique permet de confirmer le diagnostic et d'établir le grade et le type histologique du cancer. Une consultation oncogénétique est indiquée chez les patients de moins de 70 ans.

Anatomopathologie

Il s'agit dans 90 % des cas d'une tumeur épithéliale de type adénocarcinome séreux, le plus fréquent, mucineux, endométrioïde, à cellules claires, à cellules transitionnelles, mixte ou indifférencié [2] (OMS). Les tumeurs non épithéliales (germinales, des cordons sexuels, sarcome, etc.) ont une prise en charge et un pronostic qui diffèrent des tumeurs épithéliales. Elles ne sont pas traitées dans ce chapitre.

Stadification

La classification des tumeurs épithéliales repose sur la classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique de 2002 (FIGO) (tableau 21.1). Le grade de différenciation est de trois types : 1 (tumeurs bien différenciées, les moins agressives, se développant lentement), 2 (intermédiaires) et 3 (tumeurs peu différenciées, les plus agressives, se développant rapidement) (OMS).

Pronostic

Il est sombre en raison du diagnostic tardif, le plus souvent à un stade avancé. Le taux de survie à cinq ans est fonction du stade FIGO. Il est compris entre 84 % pour les cancers de stade I et 22 % pour les cancers de stade IV (tableau 21.1). Tous stades confondus, le taux de survie à cinq ans est de 45 % [2].

Suivi

Il a pour objectif de détecter une éventuelle récidive locale ou à distance et d'évaluer les éventuels effets indésirables du traitement afin de les prendre en charge. Il est adapté en fonction du risque de récidive et de l'histologie; il repose sur l'examen clinique réalisé tous les quatre à six mois les cinq premières années, complété par un dosage régulier du marqueur CA 125 et une imagerie (TDM thoraco-abdomino-pelvienne ou TEP-scan) en cas de signes cliniques de récidive. Il est préconisé de réaliser une mammographie annuelle.

Tableau 21.1 Classifications FIGO 2002 et TNM 2009 du cancer de l'ovaire.

Stades FIGO	Classification TNM 2009	Taux de survie à 5 ans
I	T1 : tumeur limitée aux ovaires	84 %
IA	*T1a : tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte*	
IB	*T1b : tumeurs des deux ovaires, capsules intactes*	
IC	*T1c : rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal*	
II	T2 : tumeur ovarienne étendue au pelvis	59 %
IIA	*T2a : extension à l'utérus et/ou aux trompes*	
IIB	*T2b : extension aux autres organes pelviens*	
IIC	*T2c : extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal*	
III	T3 et/ou N1 : métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales	35 %
IIIA	*T3a : métastases péritonéales microscopiques*	
IIIB	*T3b : métastases péritonéales macroscopiques < 2 cm*	
IIIC	*T3c et/ou N1 : métastases péritonéales > 2 cm et/ou adénopathies métastatiques régionales*	
IV	M1 : métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)	22 %

Traitement et critères de choix thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique du cancer de l'ovaire repose sur la chirurgie et la chimiothérapie.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Prise en charge thérapeutique initiale

Elle est fonction de la classification FIGO et du grade de la tumeur [3]. Réalisée uniquement dans des établissements de santé disposant d'une autorisation, la chirurgie carcinologique gynécologique est la pierre angulaire de la prise en charge (www.oncologik.fr). Son type est fonction du stade :

- I à IIIb : annexectomie bilatérale avec hystérectomie totale, complétée par une omenctomie totale, une lymphadénectomie pelvienne et aortique infrarénale bilatérale ;
- IIIc : résection tumorale macroscopiquement complète ;
- IV : à adapter selon la localisation métastatique et sa résécabilité.

Si la résection complète ne peut être obtenue d'emblée, la chimiothérapie néoadjuvante est indiquée. La chirurgie d'intervalle, après trois à quatre cures, est envisagée pour réaliser une résection complète. Elle sera complétée par une chimiothérapie adjuvante. Les principaux critères de non résécabilité sont : une carcinose péritonéale étendue d'emblée inextirpable, plus de trois segments digestifs atteints, une carcinomatose diffuse du mésentère, une atteinte majeure du hile hépatique et/ou du hile splénique. La chirurgie des stades avancés est lourde et généralement associée à des complications fréquentes, principalement digestives et rénales [2]. Elle peut être complétée en peropératoire par de la chimiothérapie intrapéritonéale à base de platine (cisplatine) ; cette dernière n'est pas à ce jour un standard en France.

Une chimiothérapie complémentaire est indiquée chez les patientes ayant un cancer de stade IA de grade 3, ou à partir du stade IC, ou en cas d'histologie de mauvais pronostic (adénocarcinome à cellules claires), en raison d'un bénéfice en termes de survie sans progression et de survie globale à cinq ans par rapport à l'absence de traitement complémentaire [4,5]. Elle n'est pas recommandée pour les stades IA ou IB de grade 1, et est discutée dans les stades IA ou IB de grade 2. Chez les patientes ayant une forme évoluée et non résécable, ou une forme métastatique, la chimiothérapie est indiquée. Le schéma recommandé repose sur l'association carboplatine (AUC5)-paclitaxel (175 mg/m^2), administrée toutes les trois semaines pendant six cures. Le bévacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 15 mois) est indiqué en association au carboplatine-paclitaxel chez les patientes ayant un cancer avancé de stade FIGO IIIb, IIIc ou IV, sur la base des résultats des études pivots GOG-0218 et ICON7. Le bénéfice s'exprime surtout chez les patientes à haut risque (stade III réséqué de manière suboptimale ou stade IV de patientes ne pouvant pas bénéficier de chirurgie) en termes de survie sans progression et survie globale : 16,0 *versus* 10,5 mois ($p < 0,05$) et 39,7 *versus* 30,3 mois ($p < 0,05$) (HR = 0,78 [0,63 – 0,97]) en faveur du bras bévacizumab. Il s'agit de la première thérapie ciblée (remboursée en sus des GHS) indiquée dans le traitement du cancer de l'ovaire (tableau 21.2).

Prise en charge thérapeutique après récidive locorégionale ou métastatique

Une reprise chirurgicale peut être envisagée et proposée dès lors que les métastases sont résécables, peu nombreuses (< 3 lésions), l'ascite absente ou peu abondante (< 500 ml), la chirurgie initiale étant en résection complète et la patiente en bon état général [6]. Une chimiothérapie est indiquée pour toute maladie localement évoluée ou métastatique. Le choix du protocole est guidé par le temps écoulé par rapport à la fin de la chimiothérapie à base d'un sel de platine qui permet de définir trois groupes : 1/platine sensible si la rechute est supérieure à 12 mois ; 2/platine partiellement sensible si rechute dans les 6 à 12 mois ; 3/platine résistante ou réfractaire si rechute dans les moins de 6 mois ou progression sous traitement (tableau 21.3) [3]. La doxorubicine liposomale pégylée, le topotécan, la trabectédine et le bévacizumab sont des molécules remboursées en sus des GHS. Chez les patientes non préalablement traitées par bévacizumab (ou autres inhibiteurs du VEGF ou autres agents ciblant le récepteur du VEGF) et dont la tumeur est sensible aux sels de platine, le bévacizumab en association au carboplatine et à la gemcitabine est indiqué en première récidive [7]. La survie sans progression est améliorée : 12,4 *versus* 8,4 mois (HR = 0,48 [0,39 – 0,61], $p < 0,05$). Ce bénéfice en termes de survie sans progression est également observé chez les patientes résistant aux sels de platine : 6,7 *versus* 3,4 mois

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 21.2 Protocoles de chimiothérapies indiqués dans le cancer de l'ovaire (www.oncologik.fr).

Protocoles	Molécules	Posologie et schéma d'administration	Intercure
Première ligne (en l'absence de contre-indication)			
Carboplatine-paclitaxel	Carboplatine Paclitaxel Ou Carboplatine Paclitaxel	AUC5 à j1 175 mg/m² à j1 AUC5 à j1 80 ou 90 mg/m² à j1, j8, j15	21 jours Pour 6 cycles
Bévacizumab-carboplatine-paclitaxel	Bévacizumab Carboplatine Paclitaxel	15 mg/kg à j1 AUC5 à j1 175 mg/m² à j1	21 jours Pour 6 cycles
Suivi de bévacizumab en entretien jusqu'à progression ou jusqu'à 15 mois *maximum* ou jusqu'à toxicité inacceptable	Bévacizumab	15 mg/kg à j1	21 jours
Deuxième ligne (en l'absence de contre-indication)			
Bévacizumab-carboplatine-gemcitabine	Bévacizumab Carboplatine Gemcitabine	15 mg/kg à j1 AUC4 à j1 1 000 mg/m² à j1, j8	21 jours
Carboplatine-paclitaxel	Carboplatine Paclitaxel Ou Carboplatine Paclitaxel	AUC5 (ou AUC4 [a]) à j1 175 mg/m² (ou 135 mg/m² [a]) à j1 AUC5 (ou AUC4 [a]) à j1 80 mg/m² à j1, j8, j15	21 jours Pour 6 cycles
Carboplatine-gemcitabine	Carboplatine Gemcitabine	AUC4 à j1 1 000 mg/m² à j1, j8	21 jours
Carboplatine-cyclophosphamide	Carboplatine Cyclophosphamide	AUC5 à j1 600 mg/m² à j1	21 jours
Cisplatine-paclitaxel	Cisplatine Paclitaxel	75 mg/m² à j1 175 mg/m² (ou 135 mg/m² [a]) à j1	21 jours Pour 6 cycles
Doxorubicine LP-carboplatine	Doxorubicine LP Carboplatine	30 mg/m² à j1 AUC5 (ou AUC4 [a]) à j1	28 jours
Doxorubicine LP-trabectédine	Doxorubicine LP Trabectédine	40 mg/m² à j1 1,1 mg/m² à j1	21 jours
Doxorubicine LP	Doxorubicine LP	40 mg/m² à j1	28 jours
Topotécan	Topotécan	2,5 ou 4,0 mg/m² à j1 1,5 mg/m² à j1, j2, j3, j4, j5	7 jours 21 jours
Gemcitabine	Gemcitabine	1 000 mg/m² à j1, j8, j15	28 jours

LP : liposomale pégylée.
[a] Si sujet âgé.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 21.3 Prise en charge de la récidive du cancer de l'ovaire selon la sensibilité aux sels de platine.

Platine résistante	Platine partiellement sensible	Platine sensible
Monochimiothérapie	**Polychimiothérapie**	**Polychimiothérapie à base de platine**
Options : Doxorubicine LP Topotécan Gemcitabine Paclitaxel Alternatives :	Standard : Bévacizumab-carboplatine-gemcitabine Carboplatine-doxorubicine LP Alternative : Trabectédine + doxorubicine LP	Standard : Bévacizumab-carboplatine-gemcitabine Carboplatine-doxorubicine LP Alternatives : Carboplatine-paclitaxel Carboplatine-gemcitabine
Étoposide, capécitabine, cyclophosphamide, ifosfamide, vinorelbine, melphalan		*Si allergie au carboplatine :* *Cisplatine + paclitaxel* *Cisplatine + gemcitabine* *Trabectédine + doxorubicine LP*

LP : liposomale pégylée.

($p < 0{,}05$) [8]. Il n'y a pas de bénéfice en termes de survie globale. En situation de récidive d'un cancer de l'ovaire platino-sensible, l'association doxorubicine liposomale pégylée-trabectédine réduit le risque de progression de la maladie de 27 % (HR = 0,73 [0,56 – 0,95], $p < 0{,}05$) [9].

Soins de support

En cas de carcinose péritonéale, des ponctions d'ascite évacuatrice peuvent être faites. L'état nutritionnel de la patiente devra être évalué et pris en charge tout au long de l'évolution de la maladie. La prise en charge de la douleur doit être adaptée à la situation clinique.

Prévention des effets iatrogènes

Les principaux effets indésirables du traitement du cancer de l'ovaire sont présentés dans le tableau 21.4. Les patientes dont la tumeur est sensible au platine, traitées par carboplatine-paclitaxel, ont un risque accru de neurotoxicité, de réactions hypersensibles et d'alopécie. La toxicité de l'association carboplatine-doxorubicine liposomale pégylée est moindre, mais les mucites et le syndrome main-pied sont plus importants [10]. Le schéma « 5 jours toutes les 3 semaines » de topotécan est plus efficace mais plus toxique que le schéma « hebdomadaire ».

Tableau 21.4 Principales complications des traitements du cancer de l'ovaire.

Traitement	Principaux effets indésirables
Chirurgie carcinologique complète	Thromboemboliques, infectieux, digestifs, urinaires, épanchements pleuraux
Chimiothérapie	Hématologiques : neutropénie, thrombopénie, anémie → facteurs de croissance, érythropoïétine à visée prophylactique ou curative Digestifs : nausées, vomissements → antiémétiques à visée prophylactique dès la première cure ou curative ; diarrhées Stomatites → soins de bouche Autres : alopécie, cardiologique si anthracycline Réactions allergiques : flush, hyper- ou hypotension, dyspnée, fièvre, frissons, douleurs abdominales, dorsales, rash cutané, nausées, vomissement → prévention par des corticoïdes (taxanes, sels de platine) Nausées, vomissement Neuropathies périphériques Alopécie

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cancer de l'endomètre

Généralités

Épidémiologie

C'est le cancer gynécologique le plus fréquent en France. Chez la femme, il est le quatrième cancer en termes d'incidence (12e cancer tous sexes confondus), avec environ 6 800 nouveaux cas, et la cinquième cause de décès par cancer (15e tous sexes confondus) avec environ 2 100 décès estimés en 2011 [1]. Il survient généralement après la ménopause. L'âge moyen au diagnostic est de 68 ans [11].

Facteurs de risque

L'exposition à un climat œstrogénique prolongé (premières règles précoces, ménopause tardive, infertilité, nulliparité, obésité notamment abdominale, traitement par tamoxifène) est le principal facteur de risque [11]. Le diabète et l'hypertension artérielle sont les facteurs associés. Les formes héréditaires représentent 5 % des cancers de l'endomètre ; le syndrome *hereditary non-polyposis colorectal cancer* (HNPCC)/Lynch, maladie héréditaire autosomique dominante, est associé à un risque accru de cancer de l'endomètre mais également de cancer colorectal.

Histoire naturelle

Généralement hormono-dépendant, il se développe à partir de l'endomètre, muqueuse tapissant l'intérieur de l'utérus (HAS, 2010). Lors de la ménopause, l'endomètre s'atrophie. Toutefois, en cas d'hyperœstrogénie, relative ou absolue, endogène ou exogène, sans progestérone, il s'hypertrophie. La prolifération cellulaire peut évoluer vers une hyperplasie, de différents grades de sévérité, pouvant elle-même évoluer vers une lésion précancéreuse, puis vers un cancer *in situ* et/ou invasif. L'extension du cancer de l'endomètre est avant tout locale en surface (col de l'utérus) et/ou en profondeur (dans le myomètre, puis vers le péritoine sous la forme d'une carcinose péritonéale), et au niveau de l'appareil génital (vagin, ovaires, trompes), de la vessie et du rectum. L'extension lymphatique est proportionnelle à l'envahissement du myomètre, suivant la voie satellite de l'artère utérine, vers les ganglions des chaînes iliaques. Les métastases à distance sont peu fréquentes et tardives (osseuses, pulmonaires, ganglionnaires, hépatiques, cérébrales).

Dépistage

Il n'existe pas de dépistage organisé.

Diagnostics clinique et biologique, et suivi

Circonstances de découverte

Le cancer de l'endomètre doit être suspecté devant des métrorragies postménopausiques (qui doivent faire l'objet d'un bilan étiologique *via* une exploration endo-utérine pour biopsies) et évoqué devant des symptômes non spécifiques tels que des métrorragies spontanées et/ou des leucorrhées.

Diagnostic

Dans 70 % des cas, il est posé à un stade localisé. Il repose sur l'interrogatoire (antécédents personnels et familiaux, recherche du syndrome de HNPCC/Lynch, facteurs de risque, comorbidités, symptômes), l'examen gynécologique, abdominal et des aires ganglionnaires. Il est complété par une échographie abdominopelvienne (muqueuse utérine suspecte si supérieure à 5 mm chez une femme ménopausée) et une échographie endovaginale (mise en évidence de lésions au niveau de l'endomètre et d'éventuelles extensions locales aux myomètre, col de l'utérus, annexes). Il est confirmé par l'examen anatomopathologique (histologie et grade de la tumeur) des biopsies tissulaires de l'endomètre (dirigées ou non par l'hystéroscopie diagnostique).

La biopsie, non guidée, a un intérêt chez les patientes symptomatiques, un prélèvement à l'aveugle étant peu probant. Faite *via* la canule de Novak, elle n'a de valeur que si elle ramène un tissu tumoral ; dans le cas contraire, un curetage biopsique est indispensable. Il est alors réalisé sous anesthésie lors d'une hystéroscopie qui permet la visualisation de la lésion tout en précisant le siège et en dirigeant le prélèvement. Le bilan d'extension repose sur l'IRM pelvienne et des aires ganglionnaires lomboaortiques qui est l'examen de référence, indispensable pour déterminer le stade du cancer et orienter la stratégie thérapeutique.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Anatomopathologie

Il s'agit dans plus de 90 % des cas d'une tumeur épithéliale avec différents sous-types histologiques : adénocarcinomes endométrioïdes, mucineux, séreux, à cellules claires, à cellules mixtes (plus de 10 % de la tumeur est composée d'un autre type histologique), carcinome indifférencié, etc. Ces tumeurs épithéliales répondent à la classification histologique suivante :

- type 1 : tumeurs endométrioïdes, souvent associées à une hyperplasie endométriale, exprimant le plus souvent les récepteurs hormonaux, de grade 1, 2 ou 3 ;
- type 2 : tumeurs séreuses ou séreuses papillaires à cellules claires, mixtes, carcinosarcome, survenant le plus souvent sur un endomètre atrophique, de haut grade ou peu différenciées, de moins bon pronostic (www.oncologik.fr).

Les tumeurs non épithéliales sont diversifiées et rares : sarcomes, etc.

Stadification

Elle est réalisée au décours du bilan initial selon la classification TNM et en postopératoire selon la classification FIGO (tableau 21.5)[12, 13]. Le grade histopronostique est subdivisé en trois :

Tableau 21.5 Classifications FIGO et TNM du cancer de l'endomètre [12,13].

Stades FIGO	Description	Classification TNM	Survie globale à 5 ans
I	Tumeur limitée au corps utérin	T	88 à 92 %
IA	*Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre*	*T1a*	
IB	*Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre*	*T1b*	
II	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	T2	69 à 86 %
III	Extension locale et/ou régionale comme suit :	T3 et/ou N1	6 à 42 %
IIIA	*Séreuse et/ou annexes*	*T3a*	
IIIB	*Envahissement vaginal et/ou paramétrial*	*T3b*	
IIIC	*Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux*	*N1*	
IIIC1	*Ganglions pelviens*		
IIIC2	*Ganglions para-aortiques ± ganglions pelviens*		
IV	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	T4 et/ou M1	< 5 %
IVA	*Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale*	*T4*	
IVB	*Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux*	*M1*	

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

1 (tumeurs bien différenciées, les plus fréquentes), 2 (tumeurs moyennement différenciées), 3 (tumeurs faiblement différenciées ou indifférenciées). La différenciation est corrélée au pronostic. Les carcinomes à cellules claires et séreux papillaires sont des tumeurs de haut grade par définition.

Pronostic

L'envahissement du myomètre, le grade élevé, la présence d'emboles vasculaires et les sous-types histologiques séreux (10 % des cancers de l'endomètre mais plus de 30 % des décès associés au cancer de l'endomètre) ou à cellules claires sont les facteurs histopronotiques. Classiquement, les cancers endométrioïdes bien différenciés évoluent lentement et sont donc de bon pronostic, alors que les tumeurs peu différenciées ou de type 2 ont un pronostic plus défavorable. Tous stades confondus, la survie relative à cinq ans est de 76 % [11]. Elle est de 95 % pour le stade localisé. Les données de survie globale à cinq ans sont présentées dans le tableau 21.5.

Suivi

Il repose sur les examens gynécologiques (exploration de la totalité du vagin, touchers pelviens), abdominal et des aires ganglionnaires. Les examens d'imagerie et de biologie n'ont pas de place systématique. La fréquence de suivi dépend du stade : tous les quatre à six mois les trois premières années (stade I et II), ou les cinq premières années (stade III), puis annuellement. Elle est également adaptée selon les facteurs histopronostiques. Les métrorragies et/ou les douleurs pelviennes sont les signes les plus fréquents de récidive.

Traitement et critères de choix thérapeutiques

Les différentes options thérapeutiques sont la chirurgie, la radiothérapie externe (pelvienne et/ou des aires lomboaortiques), la curiethérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie (progestatifs et anti-œstrogènes).

Prise en charge thérapeutique initiale

Elle dépend de la classification de la tumeur TNM et FIGO et est adaptée en fonction de l'âge et des comorbidités de la patiente (figure e21.1) (www.oncologik.fr).

Pour les patientes ayant une tumeur de stade I, II ou IIIa, la chirurgie première est le traitement de référence.

Elle consiste en une hystérectomie totale (c'est-à-dire comprenant une résection du col de l'utérus) avec salpingo-ovariectomie bilatérale. Selon le type histologique, le degré de différenciation, le stade TNM au bilan préopératoire, elle peut être complétée par un curage pelvien et/ou lomboaortique et/ou une omentectomie (résection de l'épiploon). Il existe différentes techniques chirurgicales, fonction du stade de la tumeur, de l'état général de la patiente et de l'équipe chirurgicale : cœlioscopie plus ou moins vaginale, laparotomie, chirurgie robot-assistée. Les résultats anatomopathologiques de la chirurgie et le statut TNM postopératoire déterminent les traitements complémentaires si nécessaires, en fonction de l'atteinte locorégionale et des facteurs pronostiques (figure e21.1). Ainsi, en cas d'atteinte du col sur la pièce d'hystérectomie totale, une curiethérapie sera réalisée. Une radiothérapie adjuvante est recommandée en postopératoire en cas de stade I à haut risque de récidive, II ou III. Une chimiothérapie adjuvante sera discutée en cas de tumeur de type II.

Pour les patientes ayant une tumeur de stade IIIb, la radiothérapie externe associée à une chimiothérapie est recommandée. Pour les patientes ayant une tumeur de stade IIIc, la chirurgie ou la radiochimiothérapie concomitante est à discuter au cas par cas. Pour les patientes ayant une tumeur de stade IV, le traitement systémique est recommandé : soit l'hormonothérapie chez les patientes exprimant les récepteurs hormonaux et ayant une maladie lentement évolutive et peu symptomatique, soit la chimiothérapie chez les patientes ayant une tumeur de type I de grade 3 ou de type II, ou rapidement évolutive.

La chimiothérapie doit donc être discutée en RCP : 1) en postopératoire pour les tumeurs de stade II de type 2 ou présentant un envahissement ganglionnaire lombo-aortique ; 2) en association à la radiothérapie externe (de type séquentiel ou concomitant) pour les tumeurs de stades IIIb et IIIc ; 3) pour les tumeurs de stade IV. L'inclusion dans un essai thérapeutique est à privilégier dans la mesure où seule le cisplatine a une AMM. Dans le cas contraire, la chimiothérapie repose sur la carboplatine et le paclitaxel, mais

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

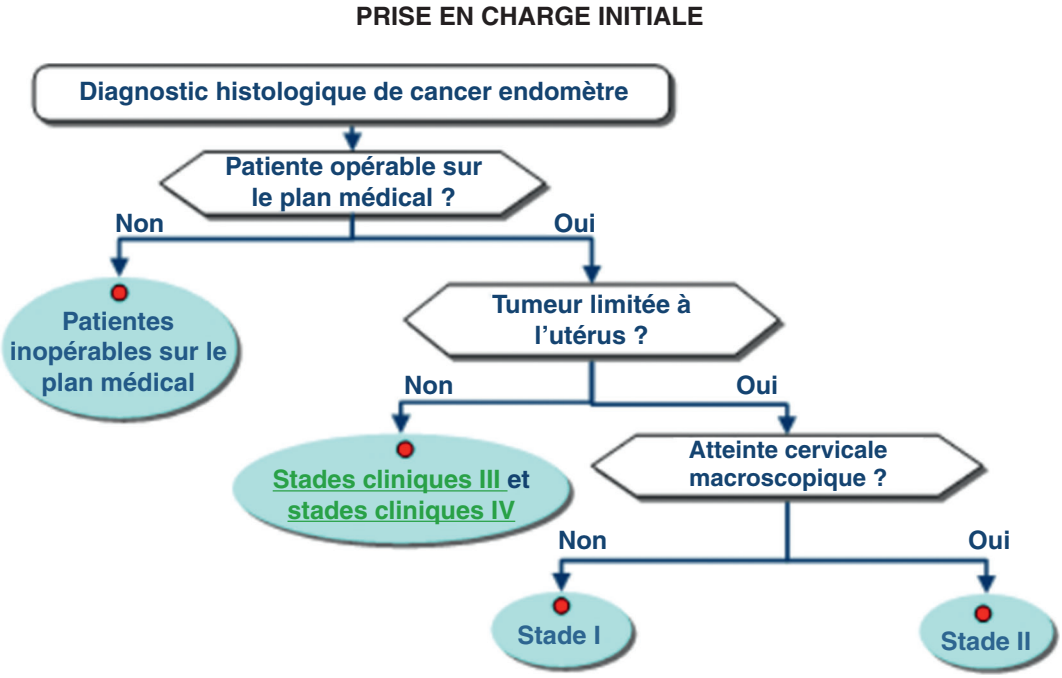


Figure e21.1 **Prise en charge thérapeutique initiale du cancer de l'endomètre.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

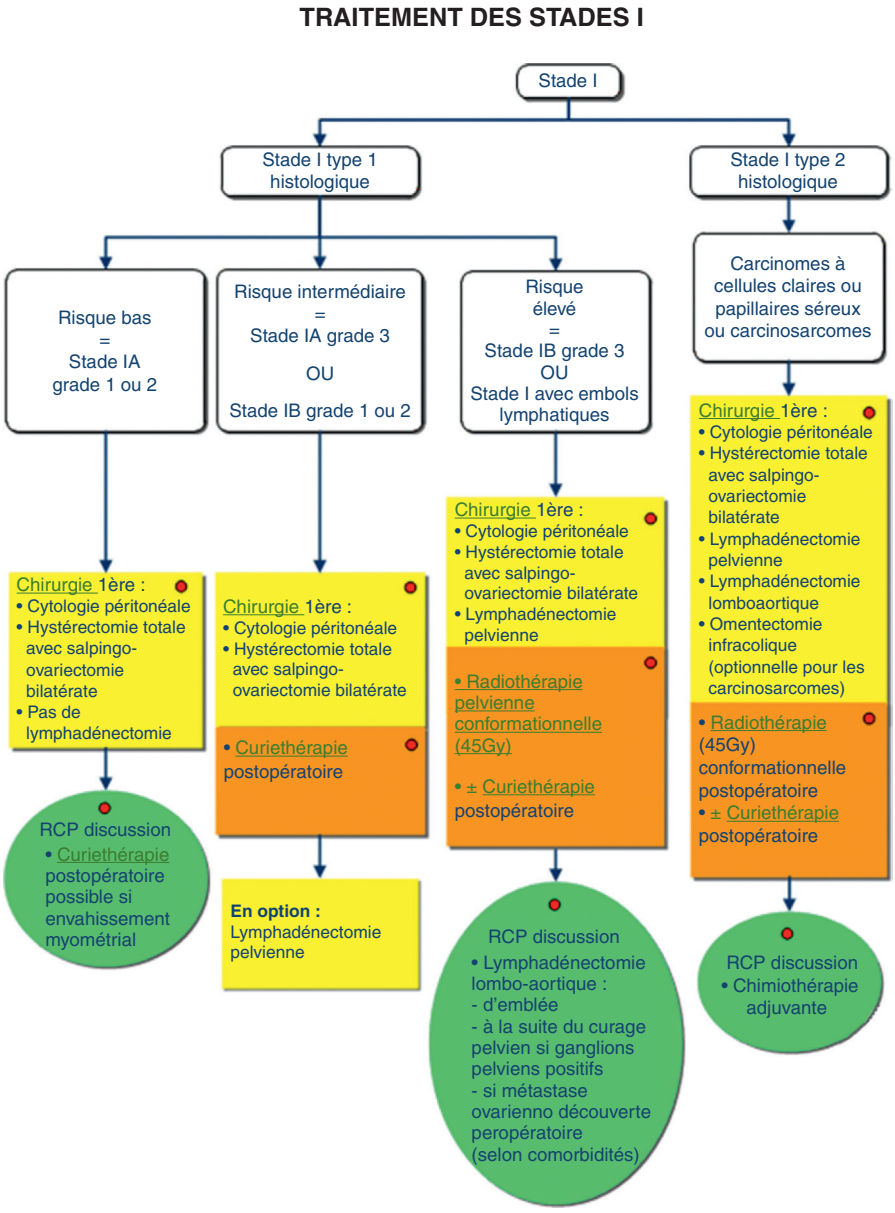


Figure e21.1 Suite.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

TRAITEMENT DES STADES II

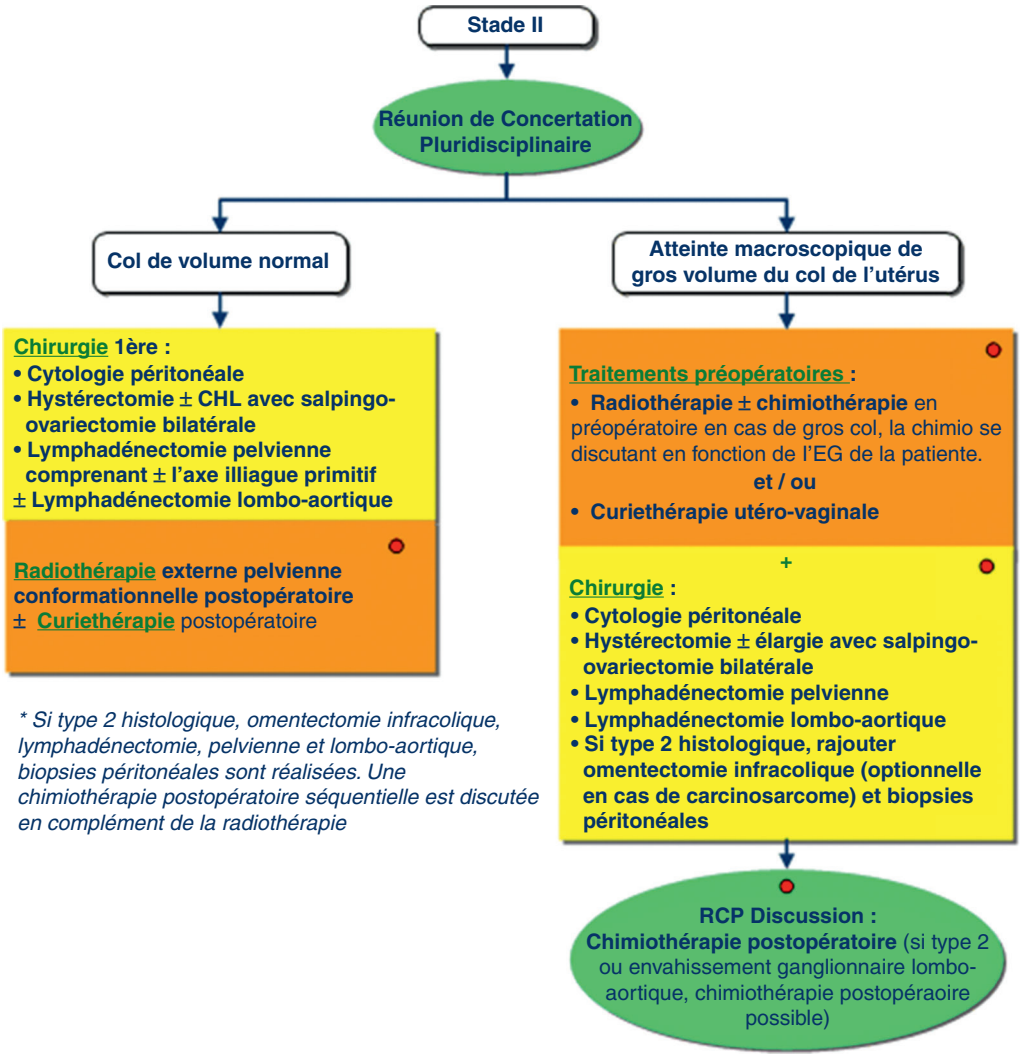


Figure e21.1 Suite.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

TRAITEMENT DES STADES III

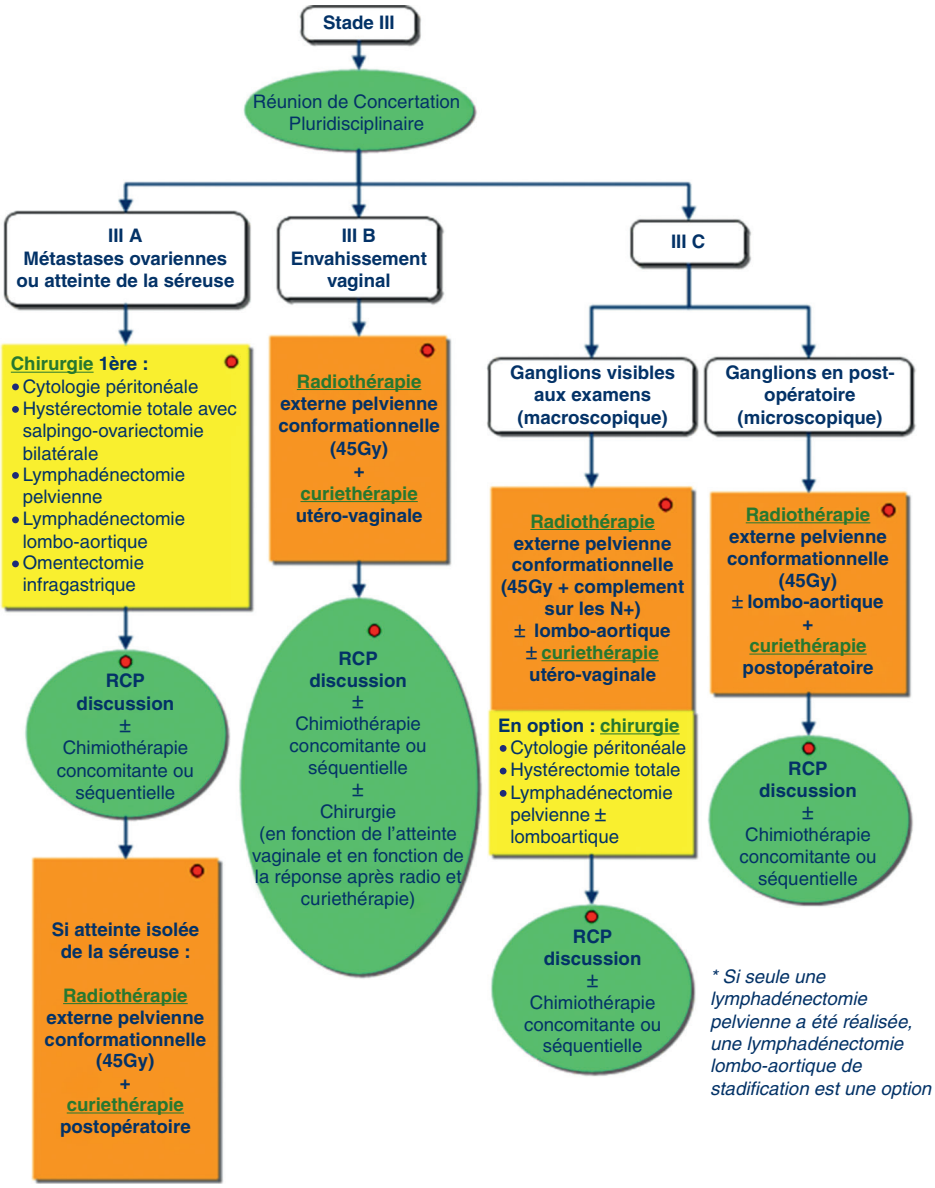


Figure e21.1 **Suite.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

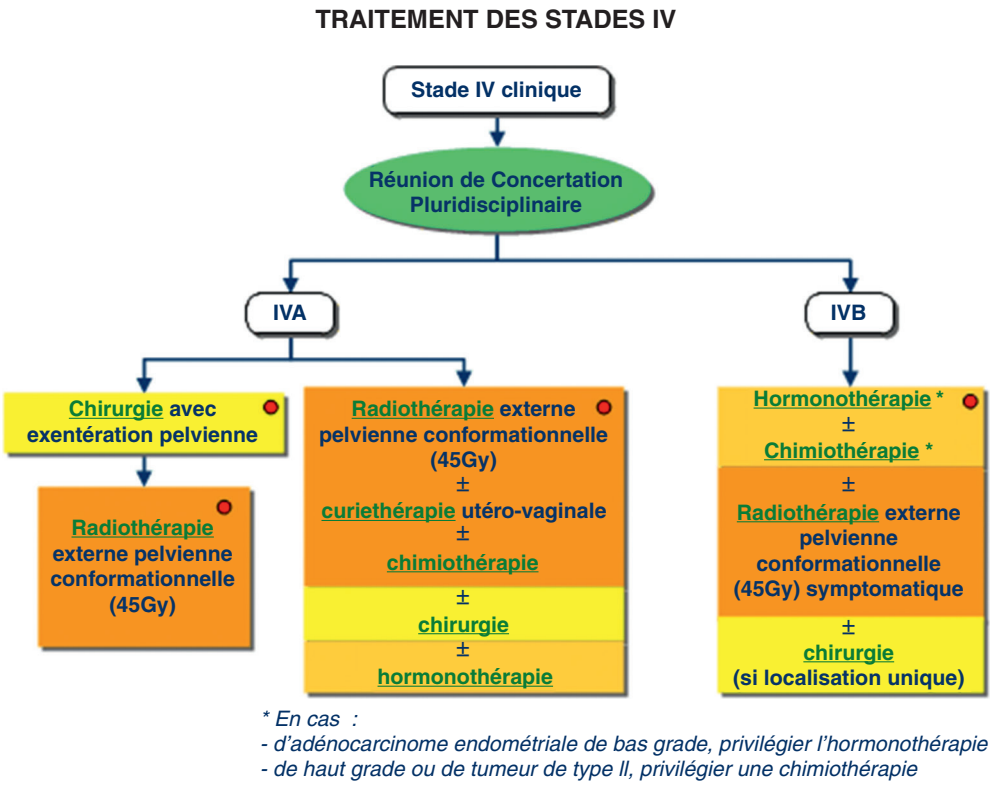


Figure e21.1 Suite.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

d'autres molécules peuvent être utilisées : cisplatine, doxorubicine, ifosfamide pour les carcinosarcomes utérins (tableau 21.6) (www.oncologik.fr). La polychimiothérapie est à privilégier chez les patientes non fragiles. L'association cisplatine plus doxorubicine présente une toxicité hématologique qui peut être limitante.

La seule hormonothérapie ayant une AMM dans l'indication du cancer de l'endomètre est l'acétate de médroxyprogestérone (Farlutal®) (500 mg/jour en continu par voie orale). En pratique, il est peu utilisé, un autre progestatif lui est préféré : le mégestrol (Mégace®) (160 mg/jour en continu par voie orale), voire un anti-aromatase de type létrozole (Fémara®) (2,5 mg/jour en continu par voie orale). Les analogues de la LH-RH sont une option thérapeutique.

Prise en charge thérapeutique après récidive locorégionale ou métastatique

En situation de récidive locale, la chirurgie et la radiothérapie peuvent être discutées, toute comme une hormonothérapie de deuxième ligne. Une chimiothérapie peut être indiquée en cas de maladie agressive rapidement évolutive ou non hormono-dépendante (tableau 21.6). Les sels de platine peuvent être réintroduits après discussion au cas par cas.

Soins de support

Le dénosumab (Xgeva®) ou un bisphosphonate est indiqué dans la prévention des complications osseuses liées aux métastases osseuses. La prise en charge de la douleur doit être adaptée à la situation clinique.

Prévention des effets iatrogènes

Les principales complications des différents traitements sont présentées dans le tableau 21.7.

Cancer du col de l'utérus

Généralités

Épidémiologie

Chez la femme, il est le douzième cancer en terme d'incidence (22e cancer tous sexes confondus),

Tableau 21.6 Protocoles de chimiothérapies indiqués dans le cancer de l'endomètre.

Protocoles	Molécules	Posologie et schéma d'administration	Intercure
Radiochimiothérapie			
Cisplatine	Cisplatine	20 ou 40 mg/m² à j1	7 jours
En situation adjuvante			
Carboplatine-paclitaxel	Carboplatine Paclitaxel	AUC5 à j1 175 mg/m² à j1	21 jours Pour 4 à 6 cycles
Cisplatine-doxorubicine	Cisplatine Doxorubicine	50 mg/m² à j1 60 mg/m² à j1	21 jours Pour 4 à 6 cycles
En première ligne métastatique			
Carboplatine-paclitaxel	Carboplatine Paclitaxel	AUC5 à j1 175 mg/m² à j1	21 jours Pour 6 cycles
Cisplatine-doxorubicine-paclitaxel	Cisplatine Doxorubicine Paclitaxel	50 mg/m² à j1 45 mg/m² à j1 160 mg/m² à j1	21 jours Pour 6 cycles
En deuxième ligne métastatique (options)			
Doxorubicine	Doxorubicine	50 mg/m²	21 jours
Paclitaxel	Paclitaxel	90 mg/m²	7 jours

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 21.7 Principales complications des traitements du cancer de l'endomètre.

Traitement	Principales complications
Hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale	Hémorragies, infection, événements thromboemboliques Blessures vésicales, urétérales, digestives
Radiothérapie externe	Vaginales, urinaires (cystite) → traitement symptomatique Diarrhées → régime pauvre en résidu, traitement symptomatique Crises hémorroïdaires → traitement symptomatique Nausées, vomissements en cas d'irradiation lombo-aortique → traitement symptomatique
Chimiothérapie	Hématologiques : neutropénie, thrombopénie, anémie → facteurs de croissance, érythropoïétine à visée prophylactique ou curative Digestifs : nausées, vomissements → antiémétiques à visée prophylactique ou curative Stomatites → soins de bouche Autres : alopécie, cardiologique si anthracycline

avec environ 2 800 nouveaux cas, et la douzième cause de décès par cancer (18e tous sexes confondus) avec environ 1 000 décès estimés en 2011 [1]. Les pics d'incidence et de mortalité se situent respectivement à 40 et 50 ans [14]. Depuis 20 ans, les taux d'incidence et de mortalité par cancer au col de l'utérus sont en constante diminution en raison principalement du dépistage.

Facteurs de risque

L'infection génitale persistante à HPV est le principal facteur de risque de cancer du col de l'utérus mais non suffisant. Elle est retrouvée dans près de 100 % des cas avec deux principaux génotypes impliqués dans 70 % des cas : HPV16 et HPV18. Certains facteurs vont favoriser la persistance de l'infection ; ils sont soit liés à l'hôte (précocité des rapports sexuels, multiplicité des partenaires sexuels) soit exogènes (tabagisme, co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou une autre infection sexuellement transmissible, traitements immunosuppresseurs).

Histoire naturelle

Le plus souvent asymptomatique initialement, l'infection génitale à HPV devient persistante dans 20 % des cas. Elle se traduit alors par des lésions histologiques précancéreuses appelées néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) de différents grades (CIN1 [légères], CNI2 [modérées], CNI3 [sévères]). Ces lésions peuvent régresser spontanément vers un épithélium normal, persister ou évoluer vers un cancer du col de l'utérus invasif en une dizaine/quinzaine d'années. L'extension est principalement locale, et locorégionale (métastases ganglionnaires iliaques), puis à distance. Les principales métastases sont : pulmonaires, osseuses, hépatiques. Elles sont rares au diagnostic initial. Les récidives locorégionales ou métastatiques surviennent généralement dans les deux ans suivant le diagnostic, seulement 10 % surviennent après cinq ans [14].

Dépistage

Il repose sur le frottis cervico-utérin (FCU), test cytologique à effectuer tous les trois ans (après deux FCU annuels normaux) chez les femmes de 25 à 65 ans. Le FCU permet de dépister le cancer à un stade précoce et de le prévenir en détectant les lésions histologiques précancéreuses (CNI1, CNI2, CNI3).

Remarque

À ce jour, deux vaccins sont commercialisés : Gardasil® et Cervarix®.

Gardasil® est un vaccin indiqué à partir de 9 ans pour la prévention :

- des lésions génitales précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin et du cancer du col de l'utérus dus aux HPV6, 11, 16 et 18;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- des verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.

Cervarix® est un vaccin indiqué à partir de l'âge de 9 ans pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus aux HPV16 et 18.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande :

- la vaccination des jeunes filles entre 11 et 14 ans, et que toute opportunité, y compris le rendez-vous vaccinal de 11-14 ans, soit mise à profit pour initier la vaccination ou pour compléter un schéma vaccinal incomplet;
- un âge de rattrapage limité à 20 ans (c'est-à-dire 19 ans révolus), la vaccination étant d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées au risque de l'infection HPV (www.ansm.sante.fr).

Diagnostics clinique et biologique, et suivi

Circonstances de découverte

Le cancer du col de l'utérus peut être découvert de manière fortuite lors d'un dépistage ou évoqué devant des symptômes non spécifiques et tardifs : métrorragies spontanées ou provoquées lors des rapports sexuels, dyspareunies, leucorrhées, douleurs pelviennes, parfois une dysurie, un ténesme (en cas d'extension pelvienne) ou des douleurs lombaires (par compression urétérale) [14].

Diagnostic

Il repose sur l'interrogatoire (antécédent médical, suivi gynécologique, date et résultats du dernier FCU, facteurs de risque, symptômes) et les examens gynécologiques (examen au spéculum, touchers vaginal et rectal), abdominal et des aires ganglionnaires. Il est confirmé par l'examen anatomopathologique des biopsies cervicales ou d'une pièce de conisation. Le bilan est complété par une IRM pelvienne et lomboaortique, une TEP-TDM dès lors que la lésion est supérieure à 2 cm.

Anatomopathologie

Il s'agit principalement de carcinomes : 80 à 90 % de carcinomes épidermoïdes et 10 à 20 % d'adénocarcinomes [14]. Rarement, il s'agit de sarcomes, mélanomes, ou de lymphomes dont la prise en charge, spécifique, n'est pas détaillée dans ce chapitre. Contrairement au cancer de l'endomètre, celui du col de l'utérus n'est pas hormono-dépendant.

Stadification

La classification FIGO, fondée sur l'examen clinique, permet de définir le stade du cancer : I (localisation stricte au col de l'utérus), II (extension extra-utérine mais sans atteinte de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin), III (cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet), et IV (invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne).

Pronostic

Le stade de la tumeur et la présence de métastases ganglionnaires sont les principaux facteurs pronostiques. Les taux de survie relative à cinq ans sont de 84 à 93 %, 73 à 75 %, 59 à 68 % et 35 % respectivement pour les stades I, II, III et IV [14].

Suivi

Il a pour objectif de détecter une récidive locale ou à distance, les effets indésirables du traitement, et d'améliorer la qualité de vie, notamment sexuelle. Post-thérapeutique, il se fait tous les quatre à six mois pendant deux ans, puis tous les six mois pendant trois ans, puis annuellement. Il repose sur l'interrogatoire, les examens cliniques et gynécologiques et le toucher rectal. Le FCU est réalisé systématiquement et régulièrement en cas de traitement conservateur. L'imagerie n'a pas de place systématique. En cas de récidive locale ou à distance, des examens complémentaires peuvent être réalisés.

Pour les cancers épidermoïdes, le dosage du *squamous cell carcinoma* (SCC) peut être utile pour le suivi ultérieur.

Traitement et critères de choix thérapeutiques

Les différentes options thérapeutiques sont la chirurgie, la radiothérapie externe (pelvis et/ou lomboaortique), la curiethérapie et la chimiothérapie seule ou association.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Prise en charge thérapeutique initiale

Elle est fonction de la classification histologique et du stade du cancer épithélial de l'endomètre (figure e21.2) (www.oncologik.fr). Le traitement chirurgical est le traitement de référence ; il consiste en une hystérectomie totale (soit une ablation de l'utérus en totalité) ou une colpohystérectomie totale (soit une hystérectomie totale et une ablation du tiers supérieur du vagin) associée ou non à une annexectomie bilatérale (selon l'âge) et une lymphadénectomie pelvienne.

La radiochimiothérapie concomitante a démontré une efficacité supérieure à la radiothérapie seule dans la prise en charge initiale du cancer du col de l'utérus avancé [15, 16]. La chimiothérapie consiste alors à l'utilisation de cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire pendant cinq à six semaines (tableau 21.8).

La chimiothérapie est également indiquée dans les formes métastatiques. L'utilisation d'un sel de platine est recommandée mais il n'y a pas de standard. La polychimiothérapie, à base d'un sel de platine, est à privilégier chez les patientes non fragiles. L'ajout de bévacizumab à une chimiothérapie améliore significativement la survie globale des patientes (17,0 *versus* 13,3 mois ; HR = 0,71 [0,54 – 0,95], $p < 0,05$), la survie sans progression et le taux de réponse [17]. L'association bévacizumab-cisplatine-paclitaxel pourrait devenir le traitement de référence en première ligne du cancer du col de l'utérus avancé.

Prise en charge thérapeutique après récidive locorégionale ou métastatique

Il n'existe pas de standard mais des recommandations tenant compte de l'altération de la fonction rénale et de l'état général. La chimiothérapie

Tableau 21.8 Protocoles de chimiothérapies indiqués dans le cancer du col de l'utérus.

Protocoles	Molécules	Posologie et schéma d'administration	Intercure
Radiochimiothérapie concomitante – 5 à 6 administrations			
Cisplatine	Cisplatine	40 mg/m² à j1	7 jours
Cisplatine-gemcitabine	Cisplatine Gemcitabine	40 mg/m² à j1 125 mg/m² à j1	7 jours
Chimiothérapie métastatique ou en rechute			
Cisplatine-5-fluorouracile	Cisplatine 5-fluorouracile	100 mg/m² à j1 5 000 mg/m² de j1 à j5 en continu	21 jours
Cisplatine-gemcitabine	Cisplatine Gemcitabine	50 mg/m² à j1 1 000 mg/m² à j1 et j8	21 jours
Cisplatine-topotécan	Cisplatine Topotécan	50 mg/m² à j1 0,75 mg/m² à j1, j2, j3	21 jours
Carboplatine-paclitaxel	Carboplatine Paclitaxel	AUC5 à j1 175 mg/m² à j1	21 jours
Bévacizumab-cisplatine-paclitaxel [a]	Bévacizumab Cisplatine Paclitaxel	15 mg/kg à j1 50 mg/m² à j1 175 mg/m² à j1	21 jours
Paclitaxel	Paclitaxel	90 mg/m² à j1	7 jours
Topotécan	Topotécan	4 mg/m²	7 jours
Cisplatine seul	Cisplatine	50 à 100 mg/m² à j1	21 jours

[a] Hors autorisation de mise sur le marché.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

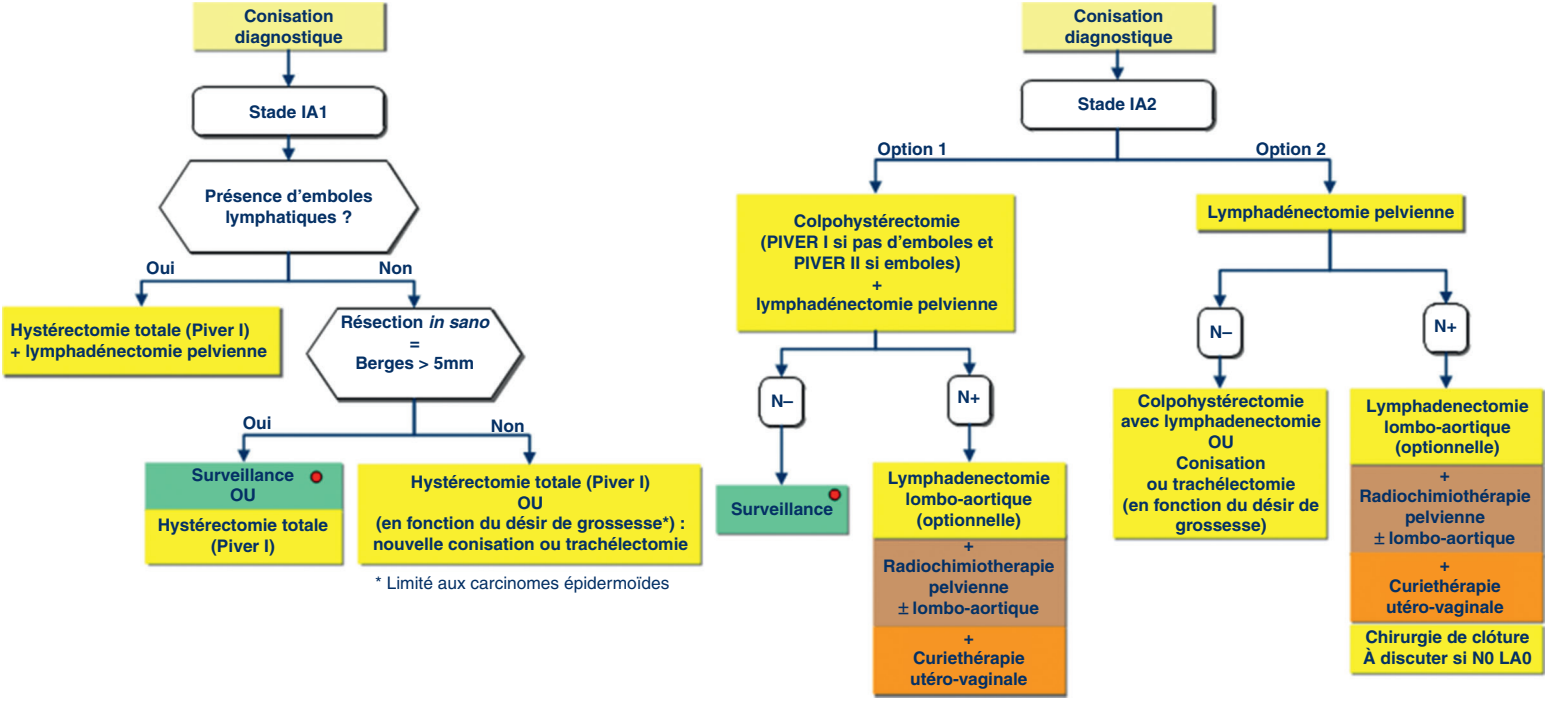


Figure e21.2. Prise en charge thérapeutique initiale du cancer du col de l'utérus.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

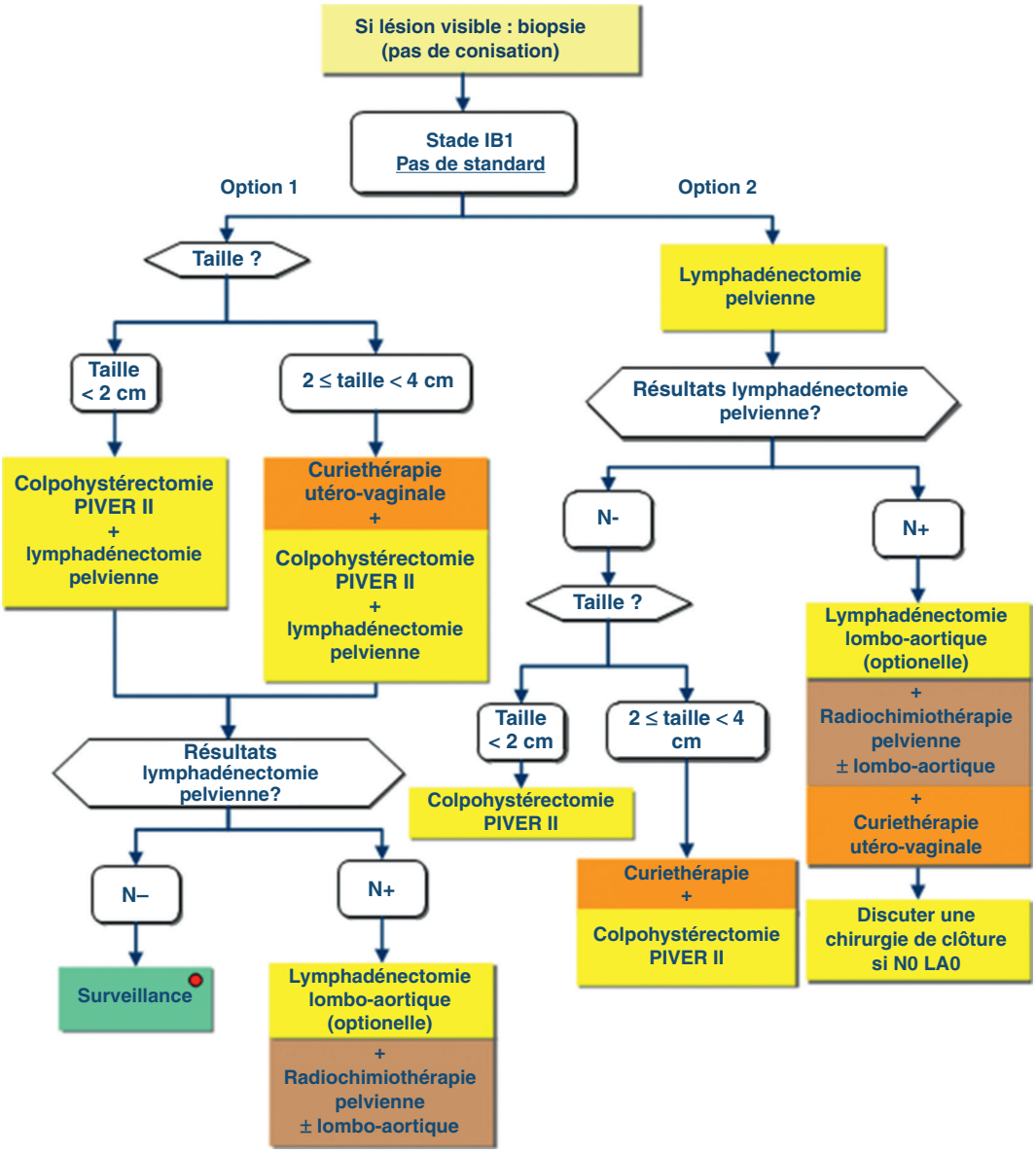
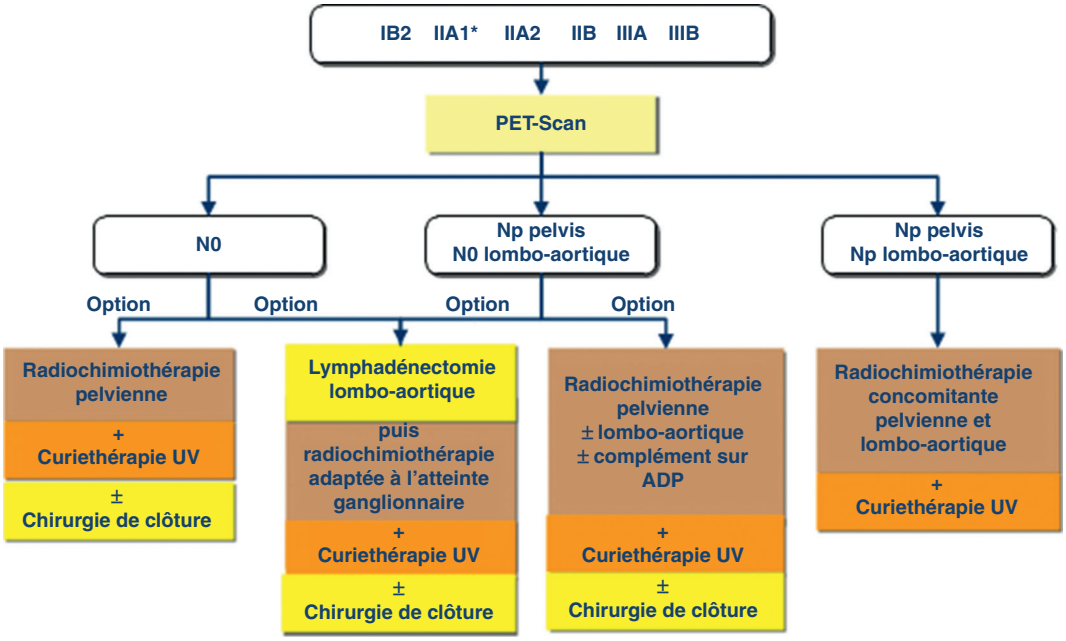


Figure e21.2 **Suite.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.



** IIA1 < 2 cm : une curiethérapie UV suivie d'une chirurgie peut s'envisager*

Figure e21.2 **Suite.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

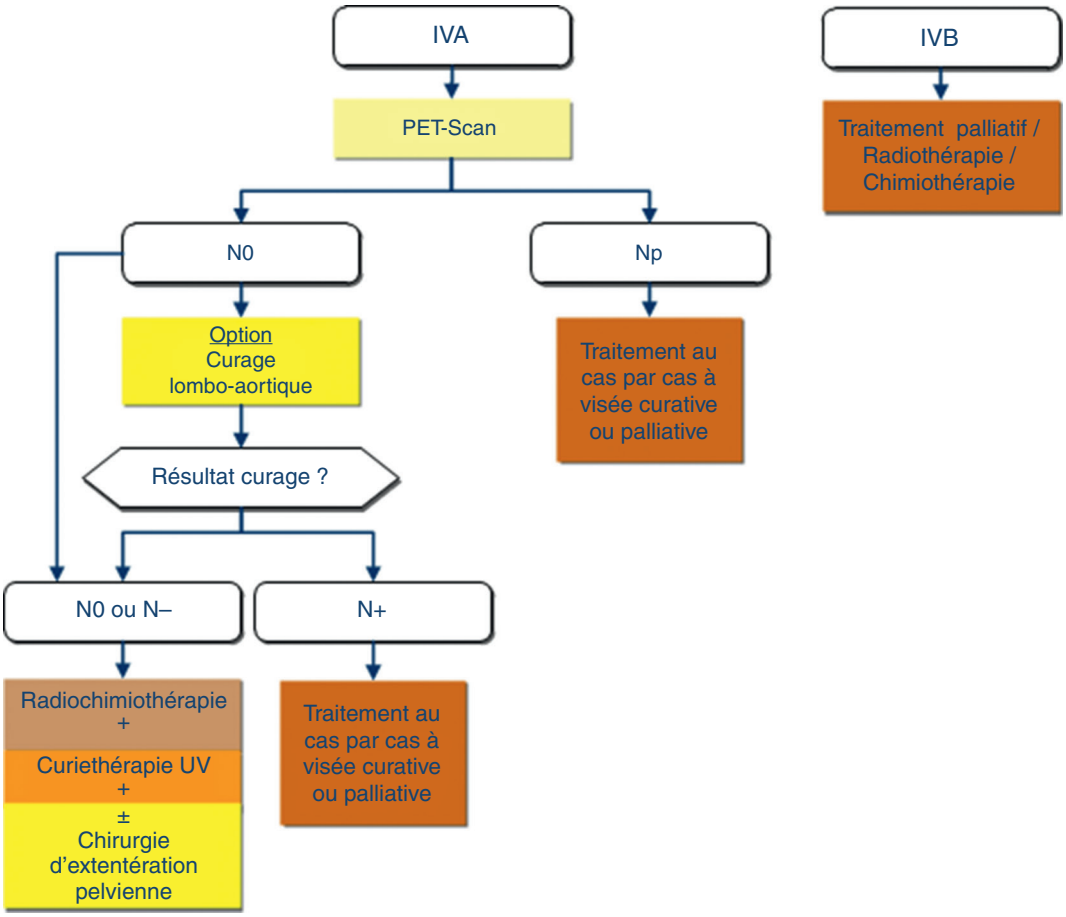


Figure e21.2 Suite.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

est indiquée en l'absence de contre-indication (tableau 21.8). Les sels de platine peuvent être réintroduits au cas par cas. La monothérapie est à privilégier chez les patientes fragiles.

Soins de support

Des interventions des voies urinaires (sondes JJ) peuvent être nécessaires en cas de syndromes obstructifs et d'insuffisance rénale.

Prévention des effets iatrogènes

Cf. paragraphes supra « Prévention des effets iatrogènes ».

Ce qu'il faut retenir

- Les principaux cancers gynécologiques sont les cancers de l'ovaire, de l'endomètre et du col de l'utérus.
- Il existe un programme de dépistage organisé uniquement du cancer du col de l'utérus.
- Le diagnostic repose sur l'interrogatoire des patientes et la réalisation d'examens gynécologiques, cliniques et radiologiques. L'anatomopathologie de la biopsie ou de la pièce de résection de la tumeur permet de confirmer le diagnostic. Le bilan d'extension à la recherche de métastases est indispensable, orienté par les éléments préalablement recueillis.
- La prise en charge thérapeutique initiale dépend du stade de prise en charge. Pour les formes localisées, la chirurgie est le plus souvent le traitement de référence associée à une chimiothérapie (cancer de l'ovaire) ou à une radiochimiothérapie externe et/ou curiethérapie (utérus). Pour les formes avancées, les chimiothérapies à base de sels de platine sont recommandées. Le bévacizumab est une thérapie ciblée ayant démontré une efficacité dans les cancers de l'ovaire et du col de l'utérus métastatiques.
- Le suivi des patientes tout au long de l'histoire de la maladie permet de détecter une éventuelle récidive locale ou à distance, une progression métastatique, et d'évaluer les éventuels effets indésirables du traitement afin de les prendre en charge et d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

Conseils aux patientes

La prise en charge des cancers gynécologiques est pluridisciplinaire (gynécologue, cancérologue, médecin traitant, pharmaciens hospitaliers et d'officine, etc.), nécessitant une coordination entre les différents professionnels de santé. La prise en charge est principalement hospitalière. L'ajout de bévacizumab à une chimiothérapie est associé à une augmentation des effets indésirables (hypertension artérielle, saignement, protéinurie, etc.), dont la surveillance doit être accrue et la prise en charge adaptée et suivie. La prévention des nausées et des vomissements notamment dus aux sels de platine est primordiale ; les traitements de secours doivent être rappelés en cas de nausées et/ou vomissements. La surveillance biologique des fonctions rénale et hématologique est indispensable. La prise en charge des douleurs doit être adaptée. Quelques mesures hygiénodiététiques sont à rappeler aux patientes au décours de leur cancer, notamment chez les femmes ménopausées : éviter le surpoids, pratiquer une activité physique régulière, etc.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto e. Ils proposent des figures et un cas clinique. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e21.1 Prise en charge thérapeutique initiale du cancer de l'endomètre.

Figure e21.2 Prise en charge thérapeutique initiale du cancer du col de l'utérus.

Annexe e21.1 Cas clinique.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e21.1 Cas clinique

Cas clinique 1

En mars 2010, Mme Y., âgée de 65 ans, consulte son médecin traitant pour des douleurs abdominales accompagnées d'une augmentation du volume de l'abdomen. Une échographie abdominopelvienne est réalisée et met en évidence une masse ovarienne droite suspecte et de l'ascite. Le marqueur CA 125 est mesuré à 120 UI/ml. Un interrogatoire complet, un examen clinique et gynécologique et une tomodensitométrie thoracoabdominopelvienne complètent le bilan. Le diagnostic de cancer de l'ovaire est confirmé par l'anatomopathologie des biopsies péritonéales et de l'annexectomie faites lors de la cœlioscopie diagnostique. Il s'agit d'un adénocarcinome séreux de stade IIIC.

Questions

1/ Quelle est la prise en charge thérapeutique initiale de ce cancer de l'ovaire ?
Une chimiothérapie de type carboplatine-paclitaxel est débutée en avril 2010. Une évaluation de la réponse au traitement est programmée après 3 cures par tomodensitométrie.
2/ Commentez ce protocole de chimiothérapie. Quels sont les principaux effets indésirables ?
Après 3 cures de chimiothérapie, l'ascite a quasiment disparu et le marqueur CA 125 est mesuré à 10 UI/ml. Une chirurgie carcinologique est réalisée en mai 2010. Elle est complétée par 3 cures de chimiothérapie qui se terminent en juillet 2010. En mars 2014, face à une élévation du marqueur CA 125 et l'apparition de douleurs abdominales, une récidive du cancer de l'ovaire est suspectée, confirmée par un scanner. L'oncologue médical décide d'instaurer une nouvelle ligne de chimiothérapie.
3/ Est-il licite de reproposer un protocole de chimiothérapie avec un sel de platine ? Est-il licite d'introduire une thérapie ciblée de type bévacizumab ?

Réponses

1/ La prise en charge thérapeutique initiale est fonction de la classification FIGO, du grade de la tumeur, de l'extension péritonéale ganglionnaire. Elle repose sur la chirurgie carcinologique gynécologique, pierre angulaire de la prise en charge, et la chimiothérapie.

2/ La chimiothérapie de type carboplatine-paclitaxel est le traitement standard :
- carboplatine AUC 5 - j1 = j21
- paclitaxel 175 mg/m^2 - j1 = j21 ou 80 mg/m^2 à j1, j8 et j15 - j1 = j21

Les principaux effets indésirables sont :
- hématologiques : neutropénie, thrombopénie, anémie → facteurs de croissance, érythropoïétine à visée curative ;
- digestifs : nausées, vomissements → antiémétiques à visée prophylactique dès la première cure ou curative ; diarrhées ;
- stomatites → soins de bouche ;
- neuropathies périphériques, paresthésies ;
- réactions allergiques : flush, hyper- ou hypotension, dyspnée, fièvre, frissons, douleurs abdominales, dorsales, rash cutané, nausées, vomissement → prévention par des corticoïdes et polaramine avant le paclitaxel ;
- alopécie.

Sans oublier :
- soins de support : prise en charge de la douleur, nutritionnelle ;
- évaluation régulière de la qualité de vie ;
- si besoin : aides psychologiques, sociales, etc.

3/ La chimiothérapie est indiquée pour toute maladie localement évoluée ou métastatique. La récidive survenant au-delà de 12 mois après l'instauration du sel de platine, il est licite de le réintroduire[1].
Chez les patientes non préalablement traitées par du bévacizumab et dont la tumeur est sensible aux sels de platine, le bévacizumab en association au carboplatine et à la gemcitabine est indiqué en première récidive[2] :
- bévacizumab 15 mg/kg – carboplatine AUC 4 – gemcitabine 1 000 mg/m^2 (+ j8) - j1 = j21 – 6 cycles ;
- puis bévacizumab 15 mg/kg (j1 = j21) en entretien jusqu'à progression ou jusqu'à toxicité inacceptable.

Sans oublier : une reprise chirurgicale peut être envisagée et proposée à Mme Y. dès lors que les métastases sont résécables, peu nombreuses (<3 lésions), l'ascite absente ou peu abondante (<500 ml), la chirurgie initiale était en résection complète et la patiente en bon état général[3].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références

[1] Recommandations de Saint Paul de Vence – Premières recommandations sur le cancer de l'ovaire. www.arcagy.org ; Mars 2012.

[2] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012;30(17) : 2039–45.

[3] Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer : the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer 2011;21(2) : 289–95.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 21

[1] Institut national du cancer – La situation du cancer en France en 2012. Janvier 2013. http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012.

[2] Haute Autorité de santé – Guide – Affection Longue Durée – Cancer de l'ovaire. Janvier. http://www.has-sante.fr; 2010.

[3] Recommandations de Saint Paul de Vence – Premières recommandations sur le cancer de l'ovaire. Mars. www.arcagy.org; 2012.

[4] Elit L, Chambers A, Fyles A, Covens A, Carey M, Fung MF. Systematic review of adjuvant care for women with Stage I ovarian carcinoma. Cancer 2004; 101(9) : 1926–35.

[5] Winter-Roach B, Hooper L, Kitchener H. Systematic review of adjuvant therapy for early stage (epithelial) ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2003; 13(4) : 395–404.

[6] Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer : the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer 2011; 21(2) : 289–95.

[7] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012; 30(17) : 2039–45.

[8] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer : The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2014; 32(13) : 1302–8.

[9] Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, Tjulandin S, Kong B, Roy M, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. Ann Oncol 2010; 22(1) : 49–58.

[10] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010; 28(20) : 3323–9.

[11] Haute Autorité de santé – Guide – Affection Longue Durée – Cancer de l'endomètre. http://www.has-sante.fr; Décembre 2010.

[12] Union internationale contre le cancer (UICC) – TNM : classification des tumeurs malignes. 7e édition Ed. Wiley-Blackwell; 2009.

[13] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009; 105(2) : 103–4.

[14] Haute Autorité de santé – Guide – Affection Longue Durée – Cancer invasif du col utérin. http://www.has-sante.fr; Janvier 2010.

[15] Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Ste-vens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999; 340 : 1137–43.

[16] Peters 3rd WA, Liu PY, Barrett 2nd RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000; 18(8) : 1606–13.

[17] Tewari KS, Sill MW, Long 3rd HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med 2014; 370(8) : 734–43.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Mélanome

CHAPITRE 22

C. Mateus, F. Lemare, C. Robert

Le mélanome a longtemps bénéficié de l'image d'un cancer particulier au pronostic très péjoratif du fait de sa forte capacité à produire des métastases. En pratique, les cellules cancéreuses se développent à partir des mélanocytes normaux produisant alors un mélanome *de novo* ou sur un nævus préexistant. L'arrivée récente de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur l'utilisation de thérapies ciblées et sur l'immunothérapie modifie considérablement le pronostic de cette pathologie. En effet, alors qu'il s'agissait jusqu'il y a peu de temps de l'un des cancers les moins sensibles aux traitements cytotoxiques classiques, le mélanome est aujourd'hui le principal modèle de développement de nouvelles thérapeutiques qui seront progressivement appliquées à d'autres cancers.

Épidémiologie et facteurs de risque

Avec environ 9780 nouveaux cas estimés en France en 2011, dont 52 % survenant chez la femme, le mélanome se situe au neuvième rang des cancers tous sexes confondus. Il représente 2,7 % de l'ensemble des cancers. Cette situation cache cependant une situation très variable d'un pays à l'autre. Ainsi, les pays avec le plus grand nombre de nouveaux cas sont la Nouvelle-Zélande (35,1 nouveaux cas pour 100000 personnes chez les hommes et 32,8 chez les femmes en 2002), l'Australie et les États-Unis. En Europe, les taux de nouveaux cas sont globalement plus élevés dans les pays du nord que dans les pays du sud.

L'incidence du mélanome a augmenté au cours des cinquante dernières années dans la plupart des populations à peau blanche. En France, les derniers chiffres d'incidence laissent entrevoir un ralentissement, en particulier chez la femme, sans doute grâce à l'amélioration du dépistage et la prise de conscience des cancers de la peau de la part de la population générale.

Parmi les facteurs de risque identifiés, l'exposition au soleil et aux ultraviolets dans les cabines de bronzage n'est plus à démontrer. Il est notamment estimé que plus de deux tiers des mélanomes sont liés à l'exposition au soleil. Pour l'exposition aux rayons ultraviolets dans le cadre de cabines de bronzage, les données épidémiologiques montrent que le fait d'avoir été exposé au moins une fois dans sa vie à un appareil émettant des UV artificiels entraîne une augmentation de 15 % du risque de développer un mélanome cutané (IARC Working group, 2007). Par ailleurs, le risque de mélanome augmente de 75 % quand l'utilisation d'appareils de bronzage artificiel débute avant l'âge de 35 ans (IARC Working group, 2007). Toutefois, ces risques sont également influencés par des facteurs de risque individuels, notamment les personnes à la peau claire (phototypes 1 ou 2) qui présentent un risque plus élevé que les personnes dont la peau est mate.

Diagnostic

Comme pour l'ensemble des cancers, le mélanome est une pathologie polymorphe allant du mélanome cutané primitif, dont l'exérèse peut être réalisée lors d'un acte local au cabinet du dermatologue, jusqu'à des atteintes métastatiques polyviscérales dont la prise en charge thérapeutique est beaucoup plus complexe.

On classe les mélanomes selon les scores TNM publiés en 2009 par l'American Joint Committee On Cancer (tableau 22.1).

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 22.1 Classification TNM de l'UICC et de l'AJCC.

Stades	Critères
Stade 0	Tumeur *in situ*
Stade IA	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, sans ulcération et mitoses < 1/mm^2 (pT1a), N0, M0
Stade IB	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm^2 (pT1b), N0, M0 Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), N0, M0
Stade IIA	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), N0, M0 Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), N0, M0
Stade IIB	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), N0, M0 Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0
Stade IIC	Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), N0, M0
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0
Stade IIIB	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), M0 Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeurs avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3), M0
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

AJCC : American Joint Committee on Cancer ; UICC : Union internationale contre le cancer ; M : métastase ; N : ganglion ; p : stade déterminé par l'examen anatomopathologique ; T : tumeur initiale.

La situation la plus fréquente est représentée par les mélanomes de stade 1 ou stade 2. Bien qu'il s'agisse de mélanomes dont l'exérèse pourra être effectuée simplement, il est nécessaire d'accompagner ce geste d'un bilan d'extension clinique : examen de la totalité du revêtement cutané à la recherche d'un autre mélanome ou d'un ganglion régional palpable. En effet, dès que la barrière dermoépidermique a été franchie, tout mélanome est susceptible de se compliquer de métastases ganglionnaires régionales ou à distance. Ce risque dépend notamment d'éléments anatomopathologiques, dont l'indice de Breslow qui mesure l'épaisseur tumorale maximale d'un mélanome (le risque étant d'autant plus important que l'épaisseur est importante), et le nombre de mitoses pour les mélanomes de moins de 1 mm, ainsi que du caractère ulcéré ou non du mélanome. Lorsque le mélanome est fin, moins de 1 mm, le risque métastatique est faible. La HAS et l'INCa ont défini en 2012 un guide de prise en charge du mélanome qui, pour les stades I, IIa et IIb, ne prévoit qu'un bilan d'extension relativement léger avec échographie des aires lymphatiques régionales et un suivi trimestriel ou semestriel. En revanche, pour les maladies de stade IIC (plus de 4 mm d'épaisseur avec ulcération), les patients présentent un risque métastatique plus élevé, il est donc possible de compléter ce bilan par un scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral. Cet examen peut être remplacé par une TEP (qui ne remplace cependant pas le scanner cérébral).

En complément, une recherche de ganglion sentinelle peut être réalisée chez les patients présentant un mélanome de plus de 1 mm d'épaisseur. Cependant, bien qu'il soit clairement établi que l'envahissement de ce ganglion soit un facteur péjoratif, cette recherche n'est pas considérée comme un standard thérapeutique en France dans la mesure où aucune étude n'a clairement établi le fait que l'évidement ganglionnaire, qui est la procédure mise en place en cas de positivité, a une réelle influence sur la survie globale des patients.

Mélanomes de stade III

Dans 5 à 15 % des cas, ce diagnostic est porté lors de la découverte d'une adénopathie sans que le mélanome primitif ne puisse être retrouvé [1]. Le bilan d'extension comportera systématiquement

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

un scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral ou une TEP pour exclure toute métastase distante. Cet examen sera répété tous les trois à six mois.

Mélanomes de stade IV

Le diagnostic est régulièrement posé dans le cadre d'une surveillance d'un mélanome à risque de récidive. Parfois, le diagnostic est porté au stade IV d'emblée, et on ne trouve pas de mélanome primitif. Le diagnostic d'une métastase de mélanome impose un bilan complet par un scanner du corps entier, éventuellement complété d'une TEP.

Traitements

Mélanomes de stade I et II

L'exérèse représente la principale mesure thérapeutique. Elle devra être réalisée en prenant soin d'appliquer une « marge de sécurité » qui doit être d'au moins 5 mm de part et d'autre de la cicatrice initiale pour les mélanomes *in situ*, et de 1 cm pour les mélanomes invasifs de Breslow inférieurs à 1 mm, de 1 à 2 cm pour les mélanomes de 1,01 à 2 mm, de 2 cm pour les mélanomes de 2,01 à 4 mm, et de 2 à 3 cm pour les mélanomes supérieurs à 4 mm d'épaisseur. Les patients dont l'indice de Breslow est supérieur à 1,5 mm pourront recevoir par ailleurs un traitement adjuvant par interféron alpha à la posologie de 3 MUI trois fois par semaine pendant 18 mois. Ce traitement diminue le risque de récidive [2]. Cependant, malgré les problèmes de tolérance associés à ce traitement, syndrome grippal et modification de l'humeur entre autres, il ne modifie pas la survie globale des patients, ce qui tend à limiter son utilisation.

Mélanomes de stade III

La première mesure thérapeutique consiste en une lymphadénectomie large visant à curer le système lymphatique de la zone atteinte. L'analyse anatomopathologique associée à cette intervention est primordiale car elle permettra de déterminer le risque de métastases.

Ce traitement chirurgical pourra être complété par un traitement adjuvant à base d'interféron alpha à posologie plus importante que les stades I ou II (schéma dit de Kirkwood, 20 M/m^2/jour i.v. 5 j/7 1 mois puis 10 M/m^2 s.c. × 3/semaine 11 mois) ou interféron alpha pégylé (PEG n'a pas d'AMM en France). Du fait des posologies élevées, la tolérance de ces traitements est modeste, et nombre de patients abandonnent précocement le traitement. Ce phénomène est d'autant plus important que dans cette situation, comme pour les stades moins évolués, l'effet du traitement sur la survie globale n'est pas significatif.

Mélanomes de stade IV

Le traitement de ces maladies a reposé pendant des années sur l'emploi de dacarbazine ou de fotémustine. Depuis le début des années 2010, ce traitement a été profondément remanié.

Inhibiteurs de B-RAF

B-RAF est un proto-oncogène qui présente une mutation activatrice chez environ 50 % des patients. Chez les patients porteurs de cette mutation, deux traitements administrés par voie orale, le vémurafénib ou le dabrafénib, administrés en deux prises quotidiennes permettent de changer l'histoire de la maladie. Ainsi, là où les traitements cytotoxiques classiques permettent d'obtenir une survie sans progression de l'ordre de 2,5 mois et une survie globale de moins d'un an, ces traitements permettent de porter ces durées respectivement à 6,7 mois et 15 à 18 mois [3]. Bien que globalement bien tolérés, les principaux effets indésirables concernent des troubles dermatologiques tels que des kératoses pilaires, des papillomes, des verrues ou une photosensibilisation pour le vémurafenib. Cependant, les cellules non porteuses de la mutation B-RAF peuvent réagir de façon paradoxale au traitement, pouvant conduire à l'apparition de carcinomes épidermoïdes, nævus atypiques, voire dans certains cas de nouveaux mélanomes.

En l'état actuel des connaissances, la radiosensibilisation induite par ces traitements impose de contre-indiquer la radiothérapie concomitante.

La combinaison d'un anti-BRAF avec un anti-MEK (dabrafénib + tramétinib, ou vémurafénib + cobimétinib) a maintenant démontré sa supériorité par rapport à un anti-BRAF seul [4, 5]. Les durées de survie sans progression sont quasiment

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

doublées, autour de dix mois, et les survies globales proches de deux ans avec ces combinaisons qui sont plutôt mieux tolérées que les monothérapies, avec notablement moins d'induction de cancers cutanés (mois de 5 % des patients).

Immunothérapie

L'immunothérapie représente le deuxième progrès thérapeutique majeur chez les patients atteints de mélanome métastatique. À l'inverse du traitement par inhibiteur de BRAF, il n'existe pas de biomarqueur prédictif de l'efficacité de ce type de traitement. La première molécule à avoir obtenu une AMM dans cette indication est l'ipilimumab qui est un anticorps monoclonal anti-CTLA4. Ce traitement agit en inhibant le récepteur CTLA4 et permet ainsi de restaurer le potentiel cytotoxique des lymphocytes T. Contrairement au traitement par inhibiteur de BRAF, la réponse au traitement se manifeste souvent tardivement, et le médicament est administré en quatre injections intraveineuses à la posologie de 3 mg/kg toutes les trois semaines avant de pouvoir mesurer le bénéfice clinique qui survient chez seulement 15 à 20 % des patients. Mais, le plus souvent, les réponses observées sont durables [6]. Ce traitement s'accompagne malheureusement d'environ 20 à 25 % d'effets indésirables sévères. Ces effets relèvent d'un mécanisme auto-immun dont les manifestations sont principalement digestives avec une symptomatologie proche de la maladie de Crohn. Il sera important notamment d'être vigilant quant à la gestion de ces effets, car contrairement à ce qui est classiquement observé avec les traitements anticancéreux, les diarrhées survenant sous ipilimumab ne seront pas toujours contrôlées par le lopéramide mais, dans les cas rebelles, un traitement par corticoïdes systémiques, voire infliximab, sera nécessaire. Des atteintes endocriniennes avec insuffisance hypophysaire, des hépatites auto-immunes, des atteintes cutanées variables, en général peu sévères, sont également fréquemment rapportées.

Dans le domaine de l'immunothérapie, deux autres traitements (nivolumab et pembrolizumab) sont actuellement disponibles sous le statut d'ATU. Ces molécules renforcent la cytotoxicité des lymphocytes T en bloquant le récepteur PD1 qui est distinct du CTLA4. Le pembrolizumab s'administre par voie intraveineuse à la posologie de 2 mg/kg toutes les trois semaines, le nivolumab est, quant à lui, administré à la posologie de 3 mg/kg toutes les deux semaines. Au-delà de ces différences de rythme d'administration, ces deux traitements présentent une meilleure efficacité et une meilleure tolérance que l'ipilimumab, avec des réponses objectives et le plus souvent durables chez 30 à 40 %, et des effets secondaires de grade 3 et 4, essentiellement de type auto-immun chez 12 à 14 % des patients.

Tout récemment, le pembrolizumab a démontré sa supériorité par rapport à l'ipilumumab [7] et est maintenant accessible en première ligne dans le cadre de l'ATU.

La combinaison de l'ipilimumab et du nivolumab donne des résultats cliniques très encourageants avec des réponses de bonne qualité chez plus de 55 % des patients, mais au prix d'une toxicité élevée, avec des effets adverses sévères chez plus de 50 % des patients.

Un essai de phase III comparant ces différents régimes d'immunothérapie, ipilimumab *versus* nivolumab, *versus* les deux associés, a très récemment confirmé la supériorité du nivolumab dans ces situations [8].

Conclusion

Depuis trois à quatre ans, la prise en charge thérapeutique du mélanome est totalement bouleversée par l'arrivée de nouveaux traitements. D'autres médicaments plus efficaces seront bientôt disponibles. Pour les thérapies ciblées, ce sont les combinaisons anti-BRAF et anti-MEK qui remplaceront les monothérapies par vémurafénib ou dabrafénib. Pour l'immunothérapie, les anticorps anti-PD1 peuvent être combinés à l'anti-CTLA4. Le défi des prochaines années portera très vraisemblablement sur deux points principaux qui seront économiques et cliniques. Le financement et l'accès à ces traitements, notamment lorsqu'ils seront utilisés en association ou de façon séquentielle, constituent d'ores et déjà un problème pour les patients traités en première ligne par inhibiteurs de B-RAF

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

chez qui le traitement par anti-CTLA4 n'est à ce jour pas remboursé. Sur le plan clinique, la définition de la meilleure séquence d'utilisation de ces innovations et l'amélioration de la prise en charge des effets indésirables auto-immuns sont les questions prioritaires.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 22

[1] Prens SP, van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, et al. Outcome after therapeutic lymph node dissection in patients with unknown primary melanoma site. Ann Surg Oncol 2011 ; 18 : 3586–92.

[2] Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 1998 ; 351 : 1905–10.

[3] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011 ; 364 : 2507–16. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma : a multicentre, open-label, hase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012 ; 380 : 358–65.

[4] Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. N Engl J Med 2015 ; 372 : 30–9.

[5] Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 2014 ; 371 : 1867–76.

[6] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010 ; 363 : 711–23.

[7] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015 ; 372 : 2521–32.

[8] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015 ; 372 : 2006–17.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Sarcomes

CHAPITRE 23

N. Penel, J.-L. Cazin

Généralités

Les sarcomes, tumeurs malignes conjonctives, sont hétérogènes, de localisation ubiquitaire, et rares (4 500 cas par en France). Ils peuvent être diagnostiqués à tout âge ; dans la majorité des cas aucun facteur favorisant n'a été mis en évidence.

Schématiquement, on distingue les sarcomes des tissus mous (60 %), les tumeurs stromales gastro-intestinales (30 %), et les sarcomes osseux (10 %) ; ces derniers ne seront pas abordés ici.

En France, la prise en charge des patients est structurée autour de deux réseaux d'expertise labellisés par l'INCa :

- le Réseau de référence en pathologie des sarcomes (RRePS) [1] ;
- le Réseau de référence clinique, (NetSarc) [2].

Les RCP sont ainsi organisées à l'échelon régional, interrégional et national [3].

Sarcomes des tissus mous

Diagnostics clinique et biologique

Ils comprennent une cinquantaine de types histologiques différents. La classification actuelle (OMS, 2013) est une classification morphologique, les liposarcomes ayant l'aspect du tissu adipeux, les synovialosarcomes ayant l'aspect du tissu synovial [4]. Les sarcomes des tissus mous sont gradés de I à III (grading de la Fédération nationale de centres de lutte contre le cancer). Le grade III est associé au potentiel métastatique le plus élevé (tableau 23.1).

Le diagnostic des sarcomes à génétiques simples fait appel de plus en plus souvent à une confirmation par biologie moléculaire. Par exemple : mise en évidence de l'amplification de MDM2 par FISH pour les liposarcomes *lipoma-like* ou mise en évidence du transcrit de fusion spécifique pour les sarcomes avec translocations spécifiques : synovialososarcome, liposarcome myxoïde, rhabdomyosarcome alvéolaire ou embryonnaire.

Le bilan d'une tumeur localisée comprend : une biopsie écho- ou scannoguidée, une imagerie de la tumeur primitive (IRM pour les lésions des membres ou de la paroi du tronc ; un scanner pour les lésions axiales), et un scanner thoracique. La biopsie doit être transmise à l'état frais au laboratoire d'anatomopathologie pour permettre les analyses en biologie moléculaire.

Traitements – critères de choix thérapeutiques [5, 6]

Les tumeurs localisées sont traitées par une exérèse chirurgicale large, si possible conservatrice, et suivie dans la majorité des cas d'une radiothérapie adjuvante. Pour les tumeurs localisées, la place de la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante n'est pas recommandée. Les deux facteurs pronostiques principaux des sarcomes des tissus localisés sont la taille tumorale et la qualité de la chirurgie. Pour les patients ayant bénéficié d'une exérèse large, le risque de rechute locale est inférieur à 5 %, et le risque de rechute métastatique de l'ordre de 40 % à cinq ans ; le site le plus fréquent est représenté par les poumons.

La chimiothérapie est indiquée en situation métastatique. La première ligne de chimiothérapie repose sur la doxorubicine. Lorsque les métastases ne sont pas accessibles à une chirurgie curative, et si la tumeur primitive n'est pas contrôlée, on s'oriente vers une monochimiothérapie par doxorubicine. Dans le cas contraire, une association doxorubicine-ifosfamide, voire doxorubicine-ifosfamide-dacarbazine, se distingue avant une exérèse des métastases résiduelles. Toutefois, toutes les études randomisées

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 23.1 Grading des sarcomes des tissus mous.

Trois composants	Calcul du grade
Différenciation tumorale Score 1 = sarcome reproduisant à un tissu adulte très proche du tissu normal Score 2 = sarcome dont le type histologique est certain Score 3 = sarcome embryonnaire, synovialosarcome, sarcome à cellules claires, sarcome épithélioïde, sarcome alvéolaire des parties molles, sarcome indifférencié et sarcome dont le type histologique est incertain	Grade I = score 2–3
Index mitotique (un champ = 0,1734 mm²) Score 1 = 0 à 9 mitoses pour dix champs Score 2 = 10 à 19 mitoses pour dix champs Score 3 = plus de 19 mitoses pour dix champs	Grade II = score 4–5
Nécrose tumorale Score 0 = pas de nécrose Score 1 = moins de 50 % de nécrose Score 2 = plus de 50 % de nécrose	Grade III = score 6–8

ayant comparé monothérapie *versus* association n'ont pas mis en évidence de bénéfice formel en termes de survie globale. Au stade métastatique, le facteur pronostique principal est l'état général. La survie médiane de ces patients est de 18 mois.

Il n'y a pas de traitement consensuel de deuxième ligne. Il existe de très nombreuses études de phase II ayant mis en évidence une relative activité ou inactivité de multiples médicaments. Le niveau de preuve est assez limité. Trois études randomisées ont une certaine importance :

- une étude de phase II comparant la trabectédine (1,5 g/m²/3 semaines) à un schéma hebdomadaire a montré la supériorité du schéma par trois semaines en termes de survie sans progression pour les léïomyosarcomes et liposarcomes ;
- une étude de phase II randomisée a montré la supériorité de l'association gemcitabine-dacarbazine contre la dacarbazine seule en termes de survie globale ;
- le pazopanib a été comparé à un placebo (pour tous les sarcomes, liposarcomes exclus) ; il existe une augmentation significative de la survie sans progression mais sans avantage de survie globale.

Début 2014, cinq médicaments (quatre chimiothérapies i.v. et un anti-angiogénique *per os*) bénéficient d'une AMM pour la prise en charge des sarcomes : doxorubicine, ifosfamide, dacarbazine, trabectédine et pazopanib. Les critères de choix sont : l'état général, les comorbidités et le type histologique (tableau 23.2 et tableau 23.3).

Tumeurs stromales gastro-intestinales [7]

Diagnostics clinique et biologique

Il s'agit de sarcomes développés aux dépens de la paroi du tube digestif (essentiellement estomac [60 %], mais aussi œsophage, intestin grêle [30 %], côlon, rectum). La majorité des *gastro-intestinal stromal tumours* (GIST) surviennent de manière sporadique ; il existe de rares formes familiales (dont la triade de Carney). Ces tumeurs représentent 1 % des cancers du tube digestif. La majorité des GIST sont liées à une mutation somatique, soit du gène *c-kit* (essentiellement sur les exons 11 et 9), soit de PDGFR-α.

Traitements – critères de choix thérapeutiques

Les tumeurs localisées sont traitées par une exérèse chirurgicale large. Il existe un risque de rechute métastatique, essentiellement hépatique ou péritonéal. Le risque de rechute est apprécié par la localisation anatomique, le compte mitotique et la taille tumorale (tableau 23.4). Pour les GIST à risque intermédiaire ou élevé de rechute, un traitement adjuvant de trois ans par imatinib peut se discuter.

En situation métastatique, les inhibiteurs de récepteurs à tyrosine kinase (imatinib, sunitinib, régorafénib) ont profondément modifié la survie de ces patients. Avant l'arrivée de l'imatinib, la survie médiane était de six mois ; elle dépasse actuellement quatre ans. Trois molécules ont l'AMM : imatinib, sunitinib et régorafénib. Les types de mutations de Kit et de PDGFR-α influencent la sensibilité aux différents traitements (tableau 23.5).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 23.2 Médicaments ayant l'AMM pour la prise en charge des sarcomes des tissus mous (d'après [9, 10]).

DCI	Doxorubicine	Ifosfamide	Dacarbazine	Trabectédine	Pazopanib
Spécialités	Adriblastine°, poudre pour solution injectable (10 mg, 50 mg, 150 mg) Adriblastine°, solution pour perfusion (10 mg/5 ml, 50 mg/25 ml) Doxorubicine ACC, solution pour perfusion (10 mg/5 ml, 50 mg/25 ml, 200 mg/100 ml) Doxorubicine ACT, poudre pour solution injectable (10 mg, 50 mg) Doxorubicine ACT, solution pour perfusion (50 mg/25 ml, 200 mg/100 ml) Doxorubicine DKT, poudre pour solution injectable (10 mg, 50 mg) Doxorubicine EBW, solution pour perfusion (10 mg/5 ml, 50 mg/25 ml, 100 mg/50 ml, 200 mg/100 ml) Doxorubicine EG, solution pour perfusion (10 mg/5 ml, 50 mg/25 ml) Doxorubicine TVC, solution pour perfusion (10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, 200 mg/100 ml)	Ifosfamide EG°, solution pour perfusion (25 ml à 40 mg/ml, 50 ml à 40 mg/ml) Holoxan°, poudre pour solution injectable (1 000 mg, 2 000 mg)	Déticène°, poudre pour solution injectable (100 mg)	Yondelis°, poudre pour solution injectable (0,25 mg, 1 mg)	Votrient°, comprimé pelliculé (200 mg, 400 mg)
Année d'obtention de l'AMM	1980	2000	2002	2007	2013
Indications	Première ligne métastatique Toutes histologies	Deuxième ligne Toutes histologies	Deuxième ligne Toutes histologies	Après échec ou intolérance doxorubicine et ifosfamide Toutes histologies	Après échec d'une chimiothérapie Autres histologies que liposarcomes
Contre-indications	Insuffisance cardiaque Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale	Pancytopénie	Insuffisance hépatique Insuffisance rénale	HTA non contrôlée
Effets indésirables particuliers	Alopécie Cardiopathie cumulative	Insuffisance rénale Cystite hématurique Encéphalopathie	Photosensibilisation Toxicité hématologique	Toxicité hépatique Toxicité rénale Rhabdomyolyse	HTA Hépatotoxicité

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n'est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 23.3 Protocoles classiques de prise en charge des sarcomes des tissus mous.

Protocole doxorubicine			
DCI	**Dose**	**Voie**	**Rythme**
Doxorubicine	75 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21

Point clé : maximum 6 cures.

Protocole doxorubicine-ifosfamide – 3 jours			
DCI	**Dose**	**Voie**	**Rythme**
Doxorubicine	20 mg/m² j1, j2, j3	i.v.	j1 = j21
Ifosfamide	2 500 mg/m² j1, j2, j3	i.v.	j1 = j21

Point clé : prescription associée de mesna pour limiter le risque de cystite hématurique de l'ifosfamide.

Protocole doxorubicine-ifosfamide – 1 jour			
DCI	**Dose**	**Voie**	**Rythme**
Doxorubicine	60 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21
Ifosfamide	5 000 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21

Point clé : prescription associée de mesna pour limiter le risque de cystite hématurique de l'ifosfamide.

Protocole doxorubicine-dacarbazine – 3 jours			
DCI	**Dose**	**Voie**	**Rythme**
Doxorubicine	20 mg/m² j1, j2, j3	i.v.	j1 = j21
Dacarbazine	300 mg/m² j1, j2, j3	i.v.	j1 = j21

Protocole doxorubicine-dacarbazine – 1 jour			
DCI	**Dose**	**Voie**	**Rythme**
Doxorubicine	60 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21
Dacarbazine	750 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21

Protocole trabectédine			
DCI	**Dose**	**Voie**	**Rythme**
Trabectédine	1,5 mg/m² j1	i.v.	j1 = j21

Point clé : la corticothérapie réduit la survenue de toxicité

Protocole pazopanib			
DCI	**Dose**	**Voie**	**Rythme**
Pazopanib	800 mg/j	Orale	Long cours

Point clé : interactions médicamenteuses.

Prévention des effets iatrogènes – conseils aux patients

Le pharmacien participe à la prise en charge du malade présentant un sarcome et à la prévention de l'iatrogénèse. Bénéficiant d'une formation continue lui permettant une mise à jour régulière des connaissances, il est à même de prodiguer les conseils appropriés.

Avec la transmission de ces informations nécessaires au bon usage des médicaments, il insiste sur l'importance de respecter scrupuleusement les posologies prescrites par l'oncologue médical : sous-observance (inefficacité) et sur-observance (toxicités) sont à éviter absolument. Un plan de prise personnalisé est réalisé.

Une attention toute particulière est portée sur la connaissance de l'ensemble des traitements

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 23.4 Pronostic des GIST.

Mitose	Taille (cm)	Localisation et risque (pourcentage de risque de rechute)			
≤5 per 50		**Estomac**	**Duodénum**	**Intestin grêle**	**Rectum**
	≤2	Non décrit (0)	Non décrit (0)	Non décrit (0)	Non décrit (0)
	de 2 à 5	Très faible (1,9)	Faible (4)	Faible (8)	Faible (8)
	de 5 à 10	Faible (3,6)	Modéré (24)	Données insuffisantes	Données insuffisantes
	>10	Modéré (10)	Élevé (52)	Élevé (34)	Élevé (57)
>5 per 50	≤2	Non décrit	Élevé	Données insuffisantes	Élevé (54)
	de 2 à 5	Modéré (16)	Élevé (73)	Élevé (50)	Élevé (52)
	de 5 à 10	Élevé (55)	Élevé (85)	Données insuffisantes	Données insuffisantes
	>10	Élevé (86)	Élevé (90)	Élevé (86)	Élevé (7)

Tableau 23.5 Médicaments ayant l'AMM pour la prise en charge des GIST (d'après [9, 10]).

DCI **Spécialités**	Imatinib Glivec®, comprimé pelliculé (100 mg, 400 mg)	Sunitinib Sutent®, gélule (12,5 mg, 25 mg, 50 mg)	Régorafénib Stivarga®, comprimé pelliculé (40 mg)
Administration	*Per os* 400 mg/jour au long cours Possibilité de passer à 800 mg/jour en cas d'échec de 400 mg/jour	*Per os* 50 mg/jour pendant 4 semaines/6	*Per os* 160 mg/jour pendant 3 semaines/4
Année d'obtention de l'AMM	2002	2006	2013
Indications	GIST métastatique ou en situation adjuvante (risque élevé ou intermédiaire)	En situation métastatique, après échec ou intolérance de l'imatinib	En situation métastatique, après échec ou intolérance de l'imatinib et du sunitinib
Contre-indications	Hypersensibilité	Hypersensibilité	Hypersensibilité
Effets indésirables particuliers	Dyspepsie-diarrhée Rash Hypothyroïdie Insuffisance cardiaque	Dyspepsie-épigastralgie-diarrhée Syndrome main-pied Hypertension artérielle	Syndrome main-pied Diarrhée Syndrome hémorragique Hypertension artérielle
Remarques	Plus actif en cas de mutation de l'exon 11 de Kit (65 % des cas) Moins actif en cas de mutation de l'exon 9 de Kit (10 % des cas), de mutation de PDGRα (5 % des cas) ou en l'absence de mutation de Kit ou PDGRα (10 % des cas)	Plus actif en cas de mutation de l'exon 9	Activité non liée aux types de mutations de c-kit et PDGFRα Actif sur les GIST « sauvages » (sans mutation de c-kit ou PDGFRα)

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

dont bénéficie le malade : anticancéreux, soins oncologiques de support (SOS), médicaments liés à d'autres pathologies, automédication. L'analyse pharmaceutique de ceux-ci permet de prévenir les risques majeurs (contre-indications, interactions) et les effets indésirables.

Des fiches pratiques à destination des patients et des professionnels de santé, élaborées collégialement sous l'égide des réseaux régionaux de cancérologie, constituent une aide très utile. Elles synthétisent pour chaque spécialité les données suivantes : indications AMM, conditions de prescription et de délivrance, présentations et caractéristiques, posologie, interactions (médicaments-médicaments, médicaments-aliments), effets indésirables (prévention et conduite à tenir), conseils à donner au patient [8].

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 23

[1] Réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères sarcomes – GIST – desmoïdes : https://rreps.sarcomabcb.org/home.htm.

[2] Réseau de référence clinique des sarcomes des tissus mous, des os et des viscères sarcomes – GIST – desmoïdes : https://netsarc.sarcomabcb.org/home.htm.

[3] Gouin F, Lacroix H. Le réseau de prise en charge des sarcomes en France. Bull Cancer 2010 ; 97(6) : 621–5.

[4] The Liddy Shriver Sarcoma Initiative : http://sarcoma-help.org/reviews/who-classification-sarcomas.html.

[5] von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM, Casper ES, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2012 : Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2012 ; 10(8) : 951–60.

[6] ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014 ; 25(Suppl 3) : 102–12. iii.

[7] Reichardt P, Blay JY, von Mehren M. Towards global consensus in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. Expert Rev Anticancer Ther 2010 ; 10(2) : 221–32.

[8] Thécitox. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Potentiel d'action Ed. 2011.p 65.

[9] Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Anticancéreux : utilisation pratique 7e éd. Dossier du CNHIM 2013 ; 12(5–6) : 1–598. 34.

[10] Base de données Thériaque : http://www.theriaque.org/.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire)

CHAPITRE 24

M. Boulin

Généralités

Le cancer primitif du foie ou carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur épithéliale maligne développée à partir des cellules parenchymateuses hépatiques ; pour cette raison, les cellules tumorales ont des caractéristiques histologiques ressemblant à celles des hépatocytes. Le CHC représente 85–90 % de l'ensemble des tumeurs du foie (le reste étant représenté par les tumeurs secondaires hépatiques [métastases du cancer colorectal surtout]) avec une prédominance masculine en raison de la fréquence supérieure des hépatopathies chroniques chez les hommes [1].

Le CHC se caractérise par un pronostic très péjoratif avec un ratio mortalité/incidence de 0,95 en 2012 au niveau mondial (746 000/782 000), le situant au troisième rang de la mortalité par cancer dans le monde après les cancers colorectaux et du poumon [2]. Dans les pays développés, l'incidence du CHC est en constante augmentation. En France, en 2012, 8 332 nouveaux cas de CHC ont été diagnostiqués et 8 050 décès ont été relevés, représentant environ 13 % de la mortalité par cancer [2]. L'augmentation du nombre de cas en France peut être expliquée d'une part par le pic de cancers dus aux infections virales C contractées 20 à 30 ans auparavant, d'autre part par l'amélioration des traitements des complications cirrhotiques (infections, hémorragies), et enfin par la forte augmentation des stéatoses hépatiques non alcooliques (NASH) associées au syndrome métabolique. À noter que l'obésité, dont la fréquence est passée de 8,6 % en 1997 à 13 % en 2006, est devenue un « nouveau » facteur de risque du CHC. En France, le sex-ratio homme/femme est de 5,2, et l'âge moyen au diagnostic est de 68 ans [3].

Dans 80–90 % des cas, le CHC survient chez des patients cirrhotiques. Les facteurs de risque de développement d'une cirrhose sont viraux (hépatites B et C), toxiques (alcool, aflatoxine B1, chique de Bétel), pathologiques (NASH, hémochromatose héréditaire), ou plus rarement en lien avec une anomalie de l'immunité telle qu'une cirrhose biliaire ou une hépatite auto-immune [1]. En France, les causes principales du CHC sont l'intoxication alcoolique chronique, les hépatites virales, et la stéatose hépatique non alcoolique [3].

Diagnostic, classification

Le diagnostic actuel d'un CHC repose sur les critères suivants : CHC prouvé par cytologie ou histologie ou diagnostiqué selon les caractéristiques suivantes [4] : si nodule inférieur à 1 cm, augmentation de taille durant un suivi par échographie tous les trois mois ; si nodule supérieur à 1 cm, diagnostic de CHC en présence d'une image typique (nodule hypervascularisé à la phase artérielle avec *wash-out* à la phase portale ou tardive) ; dans les autres cas, biopsie hépatique.

La classification dite de Barcelone ou Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) est la classification de référence du CHC [4]. Elle définit quatre stades de A à D. Son rôle pronostique a été validé à partir de différentes études. Elle a l'avantage de prendre en compte non seulement les caractéristiques de la tumeur, l'état de la fonction hépatique (en intégrant le score de Child-Pugh avec ces trois stades :

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

A [≤6 points], B [7-9 points] et C [≥10 points]) (voir tableau 24.1), mais aussi l'état général du patient (tableau 24.2).

Stratégies thérapeutiques

La classification BCLC est d'autant plus utilisée que lui a été associé un algorithme du même nom qui propose les stratégies thérapeutiques optimales en fonction des stades de la maladie (figure e24.1). L'utilisation de l'algorithme BCLC est actuellement recommandée par les principales sociétés savantes européenne (European Association for the Study of the Liver, EASL) et américaine (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) pour la prise en charge des patients atteints d'un CHC [4]. La dernière version de l'algorithme a été publiée en novembre 2012 (figure e24.1) [4].

Carcinome hépatocellulaire à un stade très précoce/précoce

Chez les patients présentant un CHC à un stade très précoce, à savoir un nodule unique inférieur ou égal à 2 cm avec une cirrhose compensée (Child A) et sans hypertension portale et en l'absence d'envahissement vasculaire, les chances de succès thérapeutiques après résection sont proches de 100 % [4]. Des études de cohorte montrent que chez ces patients, la survie après résection ou après destruction percutanée par radiofréquence est très proche [4]. La destruction percutanée par radiofréquence est une technique de radiologie interventionnelle consistant à détruire la tumeur/nodule par la chaleur.

Tableau 24.1 Classification de Child-Pugh.

Critères	1 point	2 points	3 points
Bilirubinémie (µmol/l)	<35	35–50	>50
Ascite	Absente	Modérée	Tendue, réfractaire aux diurétiques
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée	Sévère
Albuminémie (g/l)	>35	28–35	<28
Taux de prothrombine (%)	>50	40–50	<40

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du total des points : classe A (5–6 points), survie à un an 100 %; classe B (7–9 points), survie à un an 80 %; classe C (10–15 points), survie à un an 45 %. La cirrhose décompensée correspond à une classe B ou C.

Tableau 24.2 Classification Barcelona Clinic Liver Cancer.

Stade		PS	Morphologie tumorale	Okuda	Fonction hépatique
Stades précoces	A1	0	Unique, < 5 cm	I	Pas d'hypertension portale, bilirubine normale
	A2	0	Unique, < 5 cm	I	Hypertension portale, bilirubine normale
	A3	0	Unique, < 5 cm	I	Hypertension portale, hyperbilirubinémie
	A4	0	3 lésions, < 3 cm	I–II	Child-Pugh A-B
Stade intermédiaire	B	0	Multinodulaire	I–II	Child-Pugh A-B
Stade évolué	C	1–2	Invasion vasculaire, métastases	I–II	Child-Pugh A-B
Stade terminal	D	3–4	Indifférente	III	Child-Pugh C

Stades A et B, tous les critères doivent être remplis; stades C et D, un seul critère suffit.
La classification d'Okuda prend en compte la bilirubinémie, la présence d'ascite, la taille tumorale et l'albuminémie.
PS : *performance status.*

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

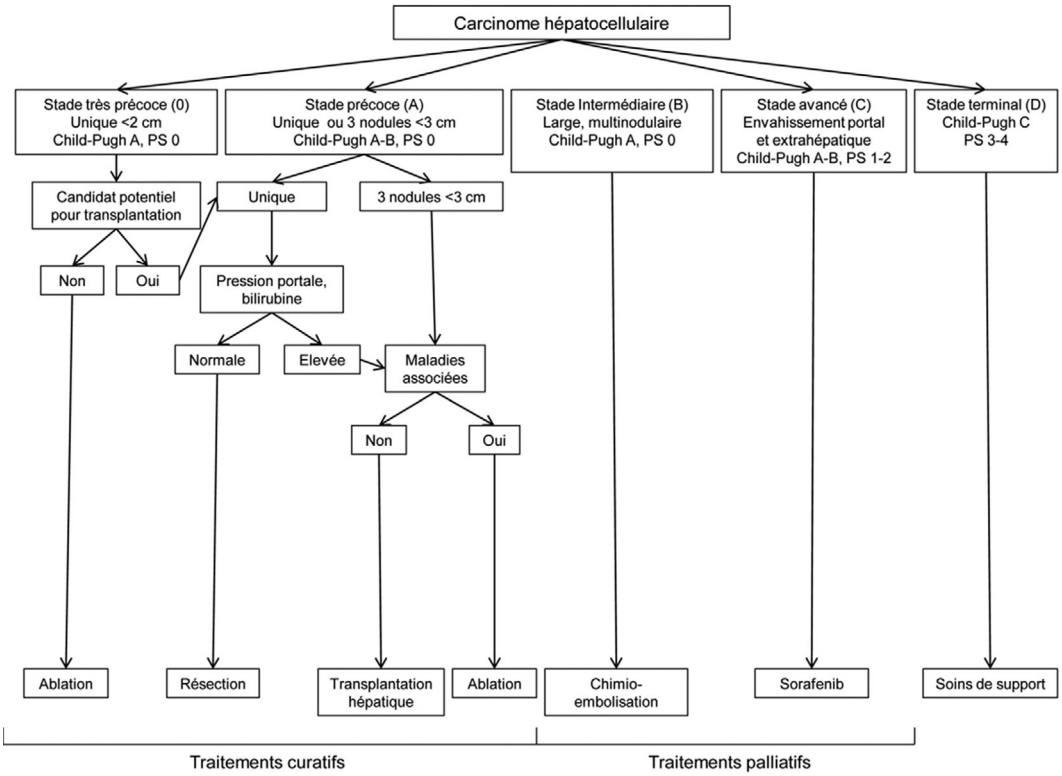


Figure e24.1 Algorithme Barcelona Clinic Liver Cancer de traitement du carcinome hépatocellulaire (d'après [4]).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Elle se déroule au cours d'une hospitalisation sous anesthésie générale. Le radiologue positionne une aiguille métallique dite de radiofréquence au centre de la tumeur/nodule, la destruction se faisant sur une sphère de quelques centimètres de diamètre. Cette technique présente l'avantage d'épargner les cellules saines au-delà du diamètre de radiofréquence. Elle occasionne généralement peu d'effets indésirables au premier rang desquels des douleurs à traiter par des dérivés morphiniques. Des complications graves peuvent cependant survenir : hémorragies au niveau du foie ou des organes à proximité, estomac, côlon, nécessitant éventuellement une intervention chirurgicale.

Le stade précoce correspond au stade A de la classification BCLC. Il correspond aux patients en bon état général (PS 0), présentant un nodule unique ou trois nodules mesurant chacun moins de 3 cm. Chez ces patients, aucun essai randomisé de grande ampleur n'a comparé les différentes options thérapeutiques à savoir la résection, la transplantation hépatique et la destruction percutanée [4]. La résection et la destruction percutanée permettent d'obtenir un taux de survie de 70 % à cinq ans chez ces patients avec une fonction hépatique préservée. Ce taux baisse à 50 % en cas d'hypertension portale et/ou de CHC multifocal chez les patients réséqués ou ayant eu une radiofréquence [4]. La destruction percutanée a une efficacité moindre quand la tumeur excède 3 cm ou quand deux nodules sont ciblés [4].

La transplantation hépatique permet d'obtenir des taux de survie de l'ordre de 70 % quel que soit l'état de la fonction hépatique des patients, et même s'il existe un envahissement vasculaire microscopique et/ou des nodules satellites, le risque de récidive est moindre comparé aux patients ayant eu une résection ou une radiofréquence [4]. La limite majeure à la transplantation hépatique est le manque de greffons, allongeant les délais et donc le risque de progression de la maladie. Durant cette période, il est couramment pratiqué une radiofréquence ou une chimioembolisation (CHE) chez les patients, sans qu'aucun essai n'ait réellement prouvé l'efficacité de cette stratégie à grande échelle [4].

Concernant la destruction percutanée, il est actuellement recommandé de pratiquer la radiofréquence plutôt que l'alcoolisation (destruction par l'alcool) [4]. La radiofréquence a démontré qu'elle permettait d'obtenir une meilleure efficacité initiale que l'alcoolisation.

Carcinome hépatocellulaire à un stade intermédiaire

Le stade intermédiaire B de la classification BCLC comprend l'ensemble des patients chez lesquels un des trois traitements curatifs précédents, résection, transplantation ou radiofréquence, ne peut être réalisé en raison d'une tumeur trop grosse et/ou multifocale. Ces patients sont asymptomatiques et présentent une fonction hépatique préservée (Child A ou B7). Le traitement recommandé chez ces patients est la CHE [4]. Cette recommandation repose sur les résultats d'essais randomisés de phase III et de deux méta-analyses ayant démontré que cette procédure augmente significativement la survie des patients de stade B comparativement aux soins de support et à la chimiothérapie i.v. [5–8].

La CHE est une technique de radiologie interventionnelle locorégionale qui associe l'injection intra-artérielle d'un agent anticancéreux (le plus souvent doxorubicine, cisplatine ou épirubicine) à l'aide d'un vecteur (lipiodol ou microsphères d'embolisation chargeables), complétée par une occlusion artérielle par des agents d'embolisation lorsque le lipiodol est utilisé comme vecteur. Dans ce dernier cas, on parle de CHE conventionnelle ou lipiodolée. Lorsque les microsphères chargeables sont utilisées, elles assurent à la fois une fonction de vecteur et d'agent d'embolisation ; on parle alors de CHE avec microsphères chargées. La technique était souvent limitée par le passé à une embolisation artérielle seule ou à une chimiothérapie intra-artérielle (i.a.) avec ou sans lipiodol. Ces différentes techniques ont souvent été confondues et regroupées sous le terme générique de CHE.

Par rapport à une administration i.v. classiquement utilisée pour les chimiothérapies, l'avantage théorique de la CHE est double : augmenter la concentration locale et le temps de rémanence de l'agent anticancéreux dans le tissu tumoral pour augmenter ses effets thérapeutiques, et limiter la diffusion de l'agent anticancéreux en dehors du foie, et ainsi sa toxicité systémique. De plus, l'embolisation des artères nourricières du CHC contribue à l'efficacité de la procédure en induisant une nécrose tumorale liée à l'ischémie.

Si la CHE est pratiquée mondialement depuis de nombreuses années, il existe une hétérogénéité majeure dans les pratiques selon les centres,

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

notamment en termes de : agent anticancéreux, dose, vecteur, agent d'embolisation, modalités de préparation et administration, fréquence et nombre de cures. La survie des patients traités par CHE reste faible (< 30 % à trois ans), et il n'existe aucun consensus sur la procédure optimale. Très empirique, la technique de CHE est largement perfectible. Quelle que soit la technique, il est cependant recommandé actuellement de ne pas répéter les séances de CHE selon un intervalle fixe de 6 semaines-2 mois (comme cela était généralement pratiqué, environ 4 séances par an), mais d'évaluer par IRM la réponse après chaque séance afin de retraiter ou non (en cas de réponse complète ou, à l'inverse, en cas de progression) le patient. Cette recommandation est fondée sur le résultat d'études n'ayant pas montré d'amélioration des réponses avec le nombre de cures mais en revanche une augmentation des toxicités [4].

Il est important de noter que chez les patients de stade intermédiaire, l'embolisation seule (c'est-à-dire sans injection d'agent anticancéreux) permet d'obtenir des réponses tumorales intéressantes mais sans preuve d'impact positif sur la survie des patients [4]. Par ailleurs, toujours chez ces patients non résécables ni métastatiques, une chimiothérapie intra-artérielle (i.a.) sans embolisation n'a jamais démontré d'efficacité antitumorale notable ni *a fortiori* d'amélioration sur la survie. Enfin, une des thérapeutiques intéressantes à l'avenir est la radioembolisation avec des microsphères chargées à l'Yttrium 90. Trois études de phase II ont démontré l'efficacité antitumorale de ce traitement. Cette technique n'ayant à ce jour pas été comparée à la CHE, son intérêt thérapeutique réel reste inconnu.

Carcinome hépatocellulaire à un stade avancé

Pour les patients présentant un CHC avancé (c'est-à-dire avec envahissement portal et/ou métastatique et/ou avec un état général PS 1 ou 2), de très nombreux traitements ont été testés depuis quelques décennies. La chimiothérapie i.v. ou i.a. avec un seul ou plusieurs agents anticancéreux a démontré qu'elle n'était pas efficace mais en revanche toxique [4]. Il y a quelques années, de nouveaux espoirs ont été placés dans les thérapies ciblées à un moment où l'angiogenèse a été identifiée comme une des cibles privilégiées pour limiter la progression et la dissémination tumorale [9]. Le CHC est un cancer très vascularisé, et des concentrations élevées de marqueurs angiogéniques comme le *vascular endothelial growth factor* ont été associées à une mauvaise survie chez les patients atteints de cette pathologie [10]. Différents agents ont été testés, mais à ce jour seul le sorafénib a prouvé qu'il augmentait significativement la survie des malades atteints d'un CHC de stade avancé. Ce médicament est un inhibiteur de tyrosine kinase qui bloque la voie RAF/MEK/ERK et les récepteurs VEGFR 2 et PDGFR-β [11].

Après avoir démontré une activité antitumorale sur des modèles expérimentaux puis au cours d'une étude de phase II avec un effectif important, le sorafénib a été testé *versus* placebo au cours d'un essai de phase III multicentrique randomisé en double aveugle ayant inclus 602 patients européens [12]. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison de la différence d'efficacité observée entre les deux bras de traitement. La médiane de survie globale des patients traités par sorafénib était 10,7 mois *versus* 7,9 mois chez les patients du bras placebo (HR 0,69 ; IC : 95 % [0,55 - 0,88] ; $p < 0{,}001$). Les conclusions de l'essai SHARP ont été confirmées avec les résultats d'un essai de phase III méthodologiquement comparable dans une population asiatique [13]. Le sorafénib est actuellement le seul traitement recommandé chez les patients atteints d'un CHC de stade avancé [4]. Un essai de phase III randomisé publié en novembre 2013 comparant le sunitinib au sorafénib a montré que le sunitinib était significativement moins efficace et plus toxique que le sorafénib chez les patients atteints d'un CHC avancé [14]. Dans cet essai ayant inclus 1 074 patients recevant quotidiennement 37,5 mg de sunitinib ou 400 mg × 2 de sorafénib, la médiane de survie globale était de 7,9 mois dans le groupe sunitinib *versus* 10,2 mois dans le groupe sorafénib (HR : 1,30 ; IC : 95 % [1,13 - 1,50] ; $p = 0{,}001$). Le brivanib, double inhibiteur des récepteurs VEGF et FGF semble avoir une efficacité comparable à celle du sorafénib comme traitement du CHC avancé [15]. En 2016, le brivanib ne possède aucune indication officielle en France.

En France, le sorafénib est notamment « indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire » à la posologie de 800 mg par jour [16]. Considérant cette indication comme insuffisamment précise, compte tenu des critères d'inclusion

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

et des résultats de l'essai SHARP, un groupe de travail PRODIGE-Association française pour l'étude du foie (AFEF) a retenu comme indication du sorafénib : « traitement palliatif du CHC non éligible pour un traitement spécifique (transplantation, résection chirurgicale, destruction percutanée, chimioembolisation), ou en récidive après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A ». Cette recommandation a été reprise par la Commission de la transparence de la HAS en mars 2008 [17] et écrite telle quelle dans le Thésaurus national de cancérologie digestive – carcinome hépatocellulaire version du 29 novembre 2011 (version en vigueur en 2014) [18]. Une attention particulière doit être portée au bon usage du sorafénib exposé dans le texte de recommandation du groupe de travail PRODIGE-AFEF et dans le résumé des caractéristiques du produit. Bien que dans l'essai SHARP, l'administration de sorafénib n'ait été interrompue qu'en cas de progression symptomatique, la majorité des experts sont en faveur de l'arrêt du traitement lorsqu'il est constaté une progression tumorale avérée en imagerie, et recommandent en ce cas l'inclusion dans un essai de traitement de deuxième ligne.

Prévention des effets iatrogènes

Contre-indications et associations déconseillées

Chimioembolisation

Elle est contre-indiquée en cas de fonction hépatique décompensée (à partir Child B8), d'encéphalopathie, d'ascite, d'anomalies vasculaires (thrombose de la veine porte, shunts portosystémiques, flux hépatofuge), de métastases extrahépatiques, de numération plaquettaire supérieure à 50 000/l, d'insuffisance rénale avec créatininémie inférieure à 150 µmol/l, d'allergie aux produits de contraste iodés et de grossesse. Il est également obligatoire de respecter un délai minimum d'un mois entre deux séances de CHE.

Spécifiquement, concernant les agents anticancéreux les plus utilisées pour la CHE, il existe une contre-indication pour les anthracyclines (l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 50 %) et une contre-indication pour le cisplatine (l'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min). Il est déconseillé d'utiliser une anthracycline en cas d'insuffisance coronarienne et le cisplatine en cas d'atteinte auditive et de pathologie cardiorespiratoire contre-indiquant une hyperhydratation.

Sorafénib

Il n'existe aucune contre-indication au produit hormis l'hypersensibilité à celui-ci.

Posologie et adaptation posologique

Chimioembolisation

Concernant l'agent anticancéreux, la dose maximale par perfusion i.v. est la dose à ne pas dépasser. À titre d'exemple, il est possible d'administrer 150 mg de doxorubicine par séance de CHE (calquée sur une dose i.v. de 75 mg/m^2 pour un patient de 2 m^2). En pratique, étant donné la nature locale de l'injection, les doses employées, quel que soit l'agent anticancéreux, sont des doses fixes non basées sur la surface corporelle du patient. Comme il n'a jamais été prouvé de supériorité d'un agent anticancéreux par rapport à un autre, les doses employées sont le plus souvent arbitraires, dérivées de résultats d'essais cliniques ayant testé les molécules par voie i.v. dans d'autres pathologies cancéreuses. Parmi les agents anticancéreux les plus utilisés, les doses les plus fréquemment administrées par séance de CHE sont 50 à 100 mg pour la doxorubicine et l'épirubicine, 100 mg pour le cisplatine. Dans certains centres utilisant une anthracycline, la dose utilisée est logiquement adaptée à la bilirubinémie du patient en raison de leur métabolisme hépatique (75 mg si bilirubinémie totale comprise entre 1,5 et 3 mg/dl, 50 mg si bilirubinémie totale > 3 mg/dl ou > 50 µmol/l).

Concernant le lipiodol (Lipiodol UltraFluide® 4,8 g d'iode par ampoule de 10 ml), le volume maximal à injecter au cours d'une séance de CHE est de 15 ml. Au-delà, il existe entre autres un risque démontré de passages des gouttelettes huileuses dans l'arbre bronchique avec détresse respiratoire potentiellement très sévère. En cas d'utilisation de microsphères d'embolisation

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

comme vecteur pour l'agent anticancéreux, il est également indispensable de respecter les quantités suivantes à utiliser : pour HepaSphere® 25 à 50 UI (contenu de 1 ou 2 flacons) ; pour DC Bead® 2 à 4 UI (contenu de 1 ou 2 flacons) ; pour Embozene Tandem® 2 à 4 ml (contenu de 1 ou 2 seringues de 2 ml ou de 1 seringue de 3 ml).

Outre l'adaptation de la dose de l'agent anticancéreux, il est licite d'adapter la quantité de microsphères à la taille de la tumeur à cibler sans dépasser les quantités maximales de microsphères. Il n'y a en revanche aucun intérêt à réduire le volume de lipiodol. En cas de patient fragile (volumineuse tumeur, Child B7), il est licite afin de limiter la toxicité de la procédure de ne réaliser qu'une chimiothérapie i.a. lipiodolée sans embolisation, cette dernière majorant le risque de survenue d'effets indésirables graves.

Sorafénib

La posologie du sorafénib dans le traitement du CHC est de 800 mg par jour (400 mg matin et soir soit 2 cp à 200 mg matin et soir). Il est recommandé d'administrer le médicament en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés en entier avec un verre d'eau.

Une interruption temporaire ou une diminution de la posologie de sorafénib peut s'avérer nécessaire en cas de suspicion d'effets indésirables liés au médicament. Si une diminution de la dose s'avère nécessaire, la posologie de sorafénib sera ramenée à 2 cp de 200 mg une fois par jour. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child B si utilisé chez ces patients), d'insuffisance rénale même sévère (pas de données en cas de dialyse) et chez les patients de plus de 65 ans (pour rappel, l'âge moyen au diagnostic en France est de 68 ans).

Interactions médicamenteuses

Chimioembolisation

En raison de la nature même du geste (risque d'hémorragie, hématome sévère au point de ponction fémorale), un traitement par antivitamine K (AVK) doit être arrêté 5 jours avant la CHE (avec relais par héparine de bas poids moléculaire [HBPM] ou héparine calcique). La metformine (en raison de l'injection d'un produit de contraste iodé lipiodol ou non ionique au cours de la CHE) doit être arrêtée au moins la veille puis reprise le lendemain de la CHE.

Les contre-indications et associations déconseillées médicamenteuses « classiques » des agents anticancéreux, dont les anthracyclines et le cisplatine, sont à respecter avec la CHE même si les doses injectées sont généralement plus faibles que celles utilisées par voie i.v. : vaccins vivants atténués ; immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus ; phénytoïne.

Concernant les microsphères d'embolisation une fois chargées avec l'agent anticancéreux (par liaison d'un groupement amine protoné (+) des anthracyclines avec un groupement sulfonate ou carboxylate (–) greffés sur les microsphères), il est contre-indiqué de les mettre en contact avec un produit de contraste ionique, en raison du risque de déchargement des microsphères ; l'ajout par le radiologue interventionnel d'un volume de produit de contraste donc non ionique environ équivalent à celui de la solution de microsphères chargées étant obligatoire pour permettre une diffusion fluide au sein du cathéter et bien visualiser la perfusion. Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses particulières avec le lipiodol, hormis une précaution d'emploi avec le furosémide en raison du risque accru de déshydratation/insuffisance rénale, sachant que la fonction rénale est surveillée avant et après la CHE.

Sorafénib

La principale interaction concerne l'association à un médicament ayant comme le sorafénib la propriété d'allonger l'espace QT/QTc (association déconseillée) : alfuzosine, amantadine, amiodarone, amitryptilline, arsenic, azithromycine, chloroquine, chlorpromazine, ciprofloxacine, cisapride, citalopram, clarithromycine, clomipramine, clozapine, crizotinib, dasatinib, disopyramide, dompéridone, érythromycine, flécaïnide, fluconazole, fluoxétine, foscavir, halofantrine, halopéridol, itraconazole, kétoconazole, lévofloxacine, méfloquine, méthadone, moxifloxacine, nilotinib, octréotide, olanzapine, paroxétine, pentamidine, pimozide, posaconazole, propafénone,

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

quétiapine, quinine, quinidine, rispéridone, salbutamol, salméterol, sertraline, sotalol, tacrolimus, vémurafénib. Si l'association ne peut être évitée, il est nécessaire de renforcer la surveillance par électrocardiogramme (ECG) et bilan électrolytique (potassium, magnésium, calcium).

Les autres interactions médicamenteuses du sorafénib sont liées à son métabolisme hépatique oxydatif principalement médié par le CYP3A4, ainsi qu'à sa propriété d'inhiber la protéine de transport glycoprotéine P (PgP). En pratique, il faut associer avec prudence le sorafénib avec un des inducteurs enzymatiques suivants (baisse d'efficacité du sorafénib) : aprépitant, bosentan, carbamazépine, éfavirenz, étravirine, fosphenytoïne, lopinavir, millepertuis, nelfinavir, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, ritonavir, rufinamide. N'ayant pas été mise en évidence cliniquement à ce jour, l'interaction sorafénib-inhibiteur enzymatique reste en revanche théorique. Le sorafénib doit aussi être utilisé avec prudence avec tous les substrats de la PgP (risque d'augmentation des concentrations plasmatiques des substrats) : ciclosporine, ciprofloxacine, daunorubicine, dexaméthasone, digoxine, diltiazem, dompéridone, doxorubicine, érythromycine, évérolimus, fexofénadine, hydrocortisone, imatinib, inhibiteurs de protéase, ivermectine, lopéramide, lovastatine, ondansétron, paclitaxel, posaconazole, pravastatine, quinidine, rifampicine, simvastatine, tacrolimus, vérapamil.

Enfin, deux associations potentielles avec le sorafénib constituent une précaution d'emploi : la néomycine *per os* (diminution exposition sorafénib) et la warfarine (augmentation INR par diminution de son métabolisme au niveau du CYP2C9).

Effets indésirables

Chimioembolisation

En termes de toxicité, la mortalité liée à la CHE trois semaines après le traitement est estimée à 2–3 % d'après les données de 37 essais cliniques ayant inclus au total 2 858 patients [19]. Les causes les plus fréquentes de décès liés à la CHE sont une décompensation hépatique aiguë, une rupture de la tumeur, un saignement digestif haut ou un sepsis. Le syndrome postembolisation caractérisé par la présence transitoire de douleurs abdominales et fièvre survient chez plus de la moitié des patients. Ce syndrome, fréquemment associé à une augmentation des transaminases, persiste rarement au-delà de 72 heures. Il nécessite cependant une surveillance étroite du patient avec prise en charge de la douleur et potentiellement une prolongation de l'hospitalisation. Les effets indésirables de la CHE sont principalement dus à l'ischémie du parenchyme hépatique sain induite par la procédure. L'ischémie cause ou aggrave une insuffisance hépatique chez le patient cirrhotique : encéphalopathie, ascite, baisse du taux de prothrombine, élévation de la bilirubinémie, dégradation du score de Child. La fréquence réelle des décompensations hépatiques liées à la CHE est difficile à évaluer en raison de l'hétérogénéité des définitions employées dans les études. Elle reste *a priori* inférieure à 10 %. Les autres complications plus rares mais graves de la CHE sont l'abcès hépatique, la cholécystite ischémique, la sténose/nécrose des voies biliaires, les saignements digestifs et une dégradation de la fonction rénale. La toxicité hématologique de la CHE est généralement modérée en raison des doses faibles d'agents anticancéreux comparativement à celles utilisées par voie i.v. [19]. Les nausées et vomissements des patients sont bien pris en charge par des sétrons.

Sorafénib

On estime que 80 % des patients traités par sorafénib présenteront au moins un effet indésirable lié au traitement [12] : diarrhées (environ 40 %), syndrome main-pied et fatigue (environ 20 %), alopécie et rashs/desquamations (environ 15 %). Parmi ces effets, les diarrhées et le syndrome main-pied peuvent être sévères (grade 3) chez environ 8 % des patients [12].

Les effets indésirables graves les plus importants du sorafénib sont : infarctus du myocarde/ischémie myocardique, perforation gastro-intestinale, hépatite, hémorragie et hypertension artérielle/crise hypertensive. La fréquence de leur survenue reste cependant inférieure à 1 % pour chacun [12].

Conseils au patient

Toutes les mesures qui visent à ralentir l'évolution de la cirrhose, à « prévenir » la survenue d'un CHC

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

sont majeures. Il est par exemple indispensable d'arrêter la consommation d'alcool chez le patient cirrhotique, être le plus observant possible vis-à-vis des traitements antiviraux des hépatites B et C étant donné le bénéfice escompté.

Parmi les conseils généraux pour les patients atteints de CHC traités par CHE ou sorafénib, il faut éviter au maximum l'automédication en raison des nombreuses interactions graves avec le sorafénib notamment, mais aussi en raison de la cirrhose/insuffisance hépatique sous-jacente. Une attention particulière doit être mentionnée avec les triptans (risque cardiovasculaire majeur en raison de leur moindre métabolisme), les AINS (majoration du risque hémorragique déjà présent chez le cirrhotique), le paracétamol (dont la prise à dose inférieure aux doses usuelles peut conduire à des décompensations œdémato-ascitiques, encéphalopathies, dégradation du score de Child, etc.) et le millepertuis (inefficacité du sorafénib).

Chez les patients traités par CHE, les conseils suivants sont à prodiguer. Premièrement, signaler tout effet indésirable survenant dans le mois suivant le geste, et ce quel que soit le symptôme. Les douleurs abdominales, fièvres, saignements peuvent être les premiers signes d'une complication potentiellement très grave (pour rappel, la mortalité liée au geste est de 2-3 %) : abcès hépatique, cholécystite ischémique, infection des voies biliaires/sepsis, ulcère/hémorragie digestive, insuffisance rénale… sachant que ces complications peuvent survenir jusqu'à un mois après la CHE. Deuxièmement, il est fondamental de rappeler au patient de ne pas prendre à son domicile de metformine la veille de la CHE ; il pourra reprendre la metformine 24 heures après la CHE. Un traitement par AVK doit être arrêté 5 jours avant la CHE avec un relais par HBPM ou héparine calcique. En revanche, les traitements antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, etc.) n'ont pas besoin d'être arrêtés avec la CHE. Enfin, il est important de rappeler au patient que son médecin traitant, voire gastro-entérologue/oncologue, pourra adapter à sa demande un traitement antalgique, les douleurs abdominales post-CHE pouvant nécessiter des morphiniques pendant plusieurs semaines.

Chez les patients traités par sorafénib, il faut rappeler les conseils de prise : en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses (si repas riche en graisses, les comprimés de sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas). Les comprimés ne doivent pas être broyés mais avalés en entier avec un verre d'eau. Il faut bien dire au patient de présenter toutes ses ordonnances et/ou de signaler tous ses traitements médicamenteux à son médecin gastroentérologue/oncologue en raison des nombreuses interactions médicamenteuses sévères avec le sorafénib.

En vue de limiter la gêne occasionnée par les diarrhées, les conseils hygiénodiététiques usuels sont à rappeler au patient (notamment ne pas oublier de s'hydrater). Il faut lui recommander l'utilisation de lopéramide, et de contacter son médecin spécialiste si plus de quatre selles liquides quotidiennes. Le syndrome main-pied est à reconnaître au plus vite chez le patient. Avec le sorafénib, il se caractérise par : hyperkératose digitale et plantaire sur zones de pression ou d'appui, renouvellement épidermique sous-jacent et desquamation en lambeaux ou fragmentée donnant parfois un aspect craquelé. En vue de limiter la survenue du syndrome main-pied ou de sa gravité, les mesures médicamenteuses suivantes sont efficaces préventivement puis en fonction de la gravité des lésions : crèmes émollientes comme Dexeryl®, Cold Cream®, de topiques cicatrisants à base de vitamine A (Avibon®) ou de beurre de karité (Cicaplast Baume B5®), de cérat de Galien (préparation magistrale à visée thérapeutique), de dermocorticoïdes forts (Diprosone®) voire très forts (Dermoval®, Diprolène®), enfin de kératolytiques sous surveillance d'un dermatologue : à base d'acide salicylique (Akerat 30®) ou vaseline salicylée 30 % ou à base d'urée concentrée (Xerial 50 Extreme®). Outre ces mesures médicamenteuses, les autres mesures suivantes sont également efficaces :

- soins podologiques : protection des zones de frictions, utilisation d'orthèses siliconées, répartition des points de pression (semelles orthopédiques) ;
- soins de pédicure : détersion douce des zones d'hyperkératose ou callosités en dehors des phases inflammatoires ;
- toilette au savon surgras ;
- bains de mains et de pieds tièdes de 15 minutes.

Les conseils concernant la prévention et la prise en charge des diarrhées et du syndrome main-pied sont particulièrement importants en raison de leur fréquence sous sorafénib, de leur gravité

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

potentielle directe et imposant une baisse de dose de 50 % voire un arrêt temporaire mais également au regard de la grande efficacité de ces mesures. Il est également recommandé au patient de surveiller sa tension artérielle, surtout en début de traitement par sorafénib (risque d'hypertension).

Ce qu'il faut retenir

- Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde.
- La classification et l'algorithme Barcelona Clinic Liver Cancer sont les références pour définir respectivement, le stade du CHC et les stratégies thérapeutiques optimales correspondantes.
- La chimioembolisation est le traitement recommandé chez les patients de stade intermédiaire B. Cette technique de radiologie interventionnelle consiste en l'injection intra-artérielle d'un agent anticancéreux à l'aide d'un vecteur (lipiodol ou microsphères d'embolisation), complétée par une occlusion artérielle lorsque le lipiodol est utilisé. Si la technique permet d'atteindre une médiane de survie > 50 % à deux ans, elle reste très empirique, largement perfectible et non dénuée de risques (2-3 % de mortalité).
- Le sorafénib, inhibiteur multikinase oral est le traitement recommandé chez les patients de stade avancé C. Il permet d'atteindre une médiane de survie supérieure à 10 mois chez les patients. Il doit être prescrit à une posologie de 400 mg matin et soir en continu jusqu'à progression, à prendre en dehors des repas. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses potentiellement sévères avec le sorafénib (allongement du QT, inefficacité en cas de prise de millepertuis…). De nombreux conseils sont à prodiguer aux patients sous sorafénib afin de limiter la survenue et la gravité du syndrome main-pied et des diarrhées, notamment ; ces deux effets indésirables altérant la qualité de vie de ces patients en situation palliative et restreignant potentiellement l'utilisation du sorafénib.
- De nombreux conseils généraux et médicamenteux doivent être donnés à tous les patients atteints d'un CHC, d'autant que leur fonction hépatique est souvent altérée, au premier rang desquels l'abstinence vis-à-vis de l'alcool et les dangers de la prise de paracétamol et d'AINS.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto e. Ils proposent une figure et un cas clinique. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e24.1 Algorithme Barcelona Clinic Liver Cancer de traitement du carcinome hépatocellulaire (d'après [4]).

Annexe e24.1 Cas clinique.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : http://www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e24.1 Cas clinique

Cas clinique 1

En 2012, lors d'une échographie abdominale pour bilan biologique hépatique perturbé, on a découvert chez Mme G., 65 ans, trois nodules de carcinome hépatocellulaire (3,5 cm, 3 cm et 2 cm dans deux lobes du foie). Elle a comme antécédents des tassements vertébraux ostéoporotiques, une hypertension artérielle (HTA) et une hépatite virale C génotype 1b découverte en 1999 traitée par une bithérapie interféron-ribavirine peu efficace et mal tolérée.

Son bilan clinique au diagnostic est le suivant : état général PS 0, poids 65 kg stable, appétit conservé, pas d'anorexie, pas de douleur abdominale, abdomen souple sans masse palpée, pas d'ascite ni d'ictère ni d'astérixis, pas de douleur thoracique, pas de dyspnée, bruits du cœur réguliers, sans souffle perçu, pas d'œdèmes des membres inférieurs, pas de signe de thrombose veineuse profonde.

Son bilan biologique et d'imagerie complémentaire est le suivant : Hb 14 g/dl, plaquettes 100 000/µl, leucocytes 4 400/µl, kaliémie 3,3 mmol/l, créatinine 57 µmol/l, ASAT 120 UI/l (3 N), ALAT 123 UI/l (2 N), gamma-GT 340 UI/l (6 N), phosphatases alcalines 165 UI/l (1,3 N), bilirubine totale 17 µmol/l, albumine 33 g/l, TP 100 %. Échographie cardiaque transthoracique : FEVG conservé, VG hypertrophique insuffisance aortique, non significative. Scanner thoracique : RAS. IRM hépatique : pas d'anomalie hormis les 3 nodules de CHC.

Mme G. est retraitée depuis peu (ancienne chimiste), elle vit avec son mari. Son traitement actuel est : MicardisPlus® 80 mg/12,5 mg 1 le matin.

Questions

1/ Quelle est *a priori* l'étiologie du CHC de la patiente ?

2/ La fonction hépatique de la patiente est-elle considérée comme préservée ? Quel est le stade du CHC de la patiente ?

3/ Quel traitement de première intention recevra-t-elle *a priori* ?

4/ Quel est l'objectif de ce traitement ? Quelle est la durée de ce traitement ?

Un an et demi après le début du traitement de son CHC, la patiente a présenté une évolution métastatique (métastases costales). Elle reste en très bon état général (hormis douleurs costales), et son bilan hépatique reste comparable à celui au diagnostic.

5/ Quelle stratégie sera alors adoptée *a priori* ?

6/ Quels conseils principaux prodiguer à la patiente au début de ce nouveau traitement ?

Réponses

1/ Infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), la bithérapie conventionnelle à l'époque n'ayant pas été efficace.

2/ Oui, score de Child = A6 (6 points dont 1 pour absence d'ascite, 1 pour absence d'ictère, 1 pour TP > 50 %, 1 pour bilirubinémie < 35 µmol/l et 2 points pour albuminémie comprise entre 28 et 35 g/l [*cf.* tableau 24.1]). La patiente présente un CHC de stade intermédiaire B selon la classification BCLC (pas de symptômes, 3 nodules = multinodulaire, pas d'envahissement vasculaire ni métastases, fonction hépatique préservée Child A-B [*cf.* tableau 24.2]).

3/ Au stade intermédiaire B, le traitement recommandé est la chimioembolisation (CHE). C'est le seul traitement ayant prouvé qu'il augmentait la survie de ces patients. Il pourra être réalisé chez la patiente (créatinine et plaquettes correctes) avec une anthracycline, n'ayant pas de contre-indication cardiologique.

4/ L'objectif thérapeutique est ici palliatif : allonger la survie de la patiente (au-delà de 3 ans) en même temps que sa qualité de vie. Il est possible d'obtenir une réponse complète pour la patiente = nécrose/dévascularisation complète des nodules après une ou une plusieurs séances, donc il se peut que le traitement soit unique.

5/ Dès lors qu'est apparue ici une métastase extrahépatique (10 % dans le CHC), la patiente passe à un stade avancé (stade C selon la classification BCLC). Le seul traitement recommandé à ce stade est le sorafénib prescrit à la posologie de 400 mg matin et soir en continu jusqu'à progression à l'imagerie. Le traitement est une « bonne » indication chez la patiente en bon état général avec une fonction hépatique préservée.

6/ L'observance est fondamentale, elle conditionne l'efficacité de ce traitement qui se prend bien en continu. Il est indispensable de rappeler les conseils de prise du sorafénib : en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses (si repas riche en graisses, les comprimés de sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant, ou 2 heures

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

après le repas). Les comprimés ne doivent pas être broyés mais avalés en entier avec un verre d'eau. Il faut inciter la patiente à limiter sa consommation d'alcool. Il faut bien lui dire de présenter toutes ses ordonnances et/ou de signaler tous ses traitements médicamenteux à son médecin traitant/gastroentérologue/oncologue en raison des nombreuses interactions médicamenteuses sévères avec le sorafénib. Il faut également lui rappeler les dangers de l'automédication toujours en raison des nombreuses interactions graves avec le sorafénib notamment, mais aussi en raison de sa cirrhose/insuffisance hépatique sous-jacente. Ainsi, il faut lui contre-indiquer la prise de millepertuis (inefficacité du sorafénib). Vis-à-vis de ses douleurs costales, elle peut au stade actuel de sa cirrhose compensée prendre du paracétamol (fortement déconseillé voire contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée) mais éviter les AINS (majoration du risque hémorragique). En cas de douleurs plus sévères, elle pourra par exemple recevoir sans souci du néfopam même avec l'évolution de sa cirrhose. La patiente doit être sensibilisée au risque d'élévation de sa tension artérielle, surtout au début du traitement (patiente déjà hypertendue).

En vue de limiter la gêne occasionnée par les diarrhées fréquentes avec le sorafénib, les conseils hygiénodiététiques usuels sont à prodiguer à la patiente (notamment ne pas oublier de s'hydrater), lui recommander l'utilisation de lopéramide et, enfin, contacter son médecin spécialiste si plus de 4 selles liquides quotidiennes. Les symptômes du syndrome main-pied sont à apprendre à la patiente. Avant de débuter et au début du traitement, il faut dire à la patiente de s'appliquer une crème émolliente de type Dexeryl®, Cold Cream® et de pratiquer des soins podologiques et de pédicure. Si malgré le traitement préventif, des lésions apparaissent, il faut bien dire à la patiente d'aller voir son médecin spécialiste au plus vite pour un traitement topique curatif et ainsi éviter des lésions graves, douloureuses, une baisse des doses voire un arrêt temporaire du sorafénib.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 24

[1] Nordenstedt H, White DL, El Serag H. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis 2010 ; 42(Suppl 3) : 206–14.

[2] International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012 : Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [Consulté le 24 février 2014].

[3] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality In France over the period 1980–2005. Rev Epidemiol Sante Publique 2008 ; 56 : 159–75.

[4] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2012 ; 379 : 1245–55.

[5] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial ethiodized oil chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002 ; 35 : 1164–71.

[6] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. Lancet 2002 ; 359 : 1734–9.

[7] Camma C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : meta-analysis of randomized control trials. Radiology 2002 ; 224 : 47–54.

[8] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma : chemoembolization improves survival. Hepatology 2003 ; 37 : 429–42.

[9] Llovet JM, Bruix J. Molecular therapies in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2008 ; 48 : 1312–27.

[10] Schoenleber SJ, Kurtz DM, Talwalkar JA, Roberts LR, Gores GJ. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma : systematic review and meta-analysis. Br J Cancer 2009 ; 100 : 1385–92.

[11] Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. Cancer Res 2006 ; 66 : 11851–8.

[12] Llovet JM, Ricci C, Mazzafero V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008 ; 359 : 378–90.

[13] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009 ; 10 : 25–34.

[14] Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer : Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 4068–76.

[15] Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma : results from the randomized phase III BRISK-FL study. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 3517–24.

[16] Vidal Dictionnaire. Edition ; 2013.

[17] Haute Autorité de santé. Commission de la Transparence. Nexavar. Avis du 5 mars 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct5225_nexavar_.pdf [Consulté le 25 février 2014].

[18] Thésaurus national de cancérologie digestive – Carcinome hépatocellulaire. Version du 29 novembre 2011. http://www.tncd.org/ [Consulté le 26 février 2014].

[19] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma : which technique is more effective ? A systematic review of cohort and randomized studies. Cardiovasc Intervent Radiol 2007 ; 30 : 6–25.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tumeurs cérébrales, gliomes malins

CHAPITRE 25

M. Petit, O. Chinot, S. Honoré

Généralités et épidémiologie

L'incidence des cancers primitifs du système nerveux central (SNC) a été estimée en France à 4491 en 2009 [1]. Elle a augmenté au cours des dernières décennies, notamment pour les tumeurs survenant chez les personnes âgées. Les cancers du SNC représentent environ 2 % des tumeurs malignes de l'adulte et sont un peu plus fréquents chez l'homme. Le pic de fréquence se situe aux alentours de 60 ans. Ce sont globalement des cancers de mauvais pronostic, parmi les types les plus redoutés des cancers, non seulement par leur histoire naturelle et leur résistance thérapeutique, mais aussi en raison des répercussions directes sur les capacités fonctionnelles, les fonctions cognitives et la qualité de vie des patients. Le nombre de décès estimé en 2009 était de 2984.

Les gliomes sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes mais incluent des tumeurs de types histologiques et de grades de malignité très différents. En France, approximativement 3000 à 4000 nouveaux gliomes sont diagnostiqués [2], données rapportées par l'INCa en 2011. Les autres tumeurs cérébrales primitives et/ou secondaires (métastases d'autres cancers) ne seront pas traitées dans ce chapitre.

Classification et physiopathologie des gliomes

Les gliomes sont classés en deux grandes catégories selon la classification de l'OMS [3] : les gliomes de bas grade et les gliomes de haut grade. Pour les gliomes dits de bas grade, il convient de séparer d'emblée les gliomes de grade I ou astrocytomes pilocytiques des gliomes de grade II qui progressent très souvent vers une forme plus agressive de haut grade. La forme la plus commune et la plus maligne des gliomes de haut grade est appelée glioblastome multiforme (GBM). Ces GBM peuvent être soit des tumeurs d'emblée agressives, appelées GBM *de novo* ou primitifs, soit des tumeurs correspondant à une progression d'une forme initialement de plus faible grade, appelées GBM secondaires. On retrouve quatre grades histologiques définis par des degrés croissants d'indifférenciation, d'anaplasie et d'agressivité. La classification tient également compte de l'origine cellulaire, astrocytaire ou oligodendrocytaire. La future classification de l'OMS (2016) prendra aussi en compte certaines anomalies moléculaires, tels le statut mutationnel d'IDH1 et celui de la codélétion 1p/19q (voir *infra*).

Gliomes de bas grade

Le grade I (représenté principalement par l'astrocytome pilocytique) correspond à des tumeurs bénignes observées principalement chez l'enfant, à croissance lente, et bien circonscrites. Selon la localisation, une ablation chirurgicale ou une biopsie peut être recommandée. Une exérèse complète est potentiellement curative.

Le grade II regroupe les tumeurs gliales à croissance lente, mais, contrairement aux tumeurs de grade I, leurs limites sont imprécises. Ces tumeurs progressent habituellement dans le temps vers un grade supérieur. Les entités tumorales appartenant à ce groupe sont les astrocytomes diffus, les oligodendrogliomes, et les oligoastrocytomes de grade II.

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Gliomes de haut grade

Le grade III correspond à des tumeurs malignes : les foyers de cellules anaplasiques se développent activement et plus rapidement que dans les tumeurs de bas grade et sont associés à une néoangiogenèse. On retrouve dans ce groupe principalement les astrocytomes anaplasiques, les oligodendrogliomes anaplasiques et les oligoastrocytomes anaplasiques.

Le grade IV ou glioblastome multiforme représente environ 70–80 % des cas de gliomes malins et est caractérisé histologiquement par une cellularité, une activité mitotique, une prolifération vasculaire et une nécrose importantes.

Le glioblastome et les autres gliomes de grade II-III sont des formes très invasives infiltrant le parenchyme cérébral environnant mais restant généralement confinées au SNC et ne métastasant pas.

La future classification de l'OMS, attendue en 2016, prenant en compte les anomalies à la fois fréquentes et à fort impact pronostique, distinguera, en particulier au sein des gliomes de grade II et III, trois groupes : gliome sans mutation d'IDH1 (pronostic le plus défavorable), gliome avec IDH1 muté (pronostic intermédiaire), gliome avec IDH1 muté et codélétion 1p/19q (pronostic beaucoup plus favorable et plus grande chimiosensibilité).

Facteurs de risque

Les gliomes malins surviennent au cours d'un processus multi-étapes impliquant des altérations génétiques séquentielles et cumulatives, résultant de facteurs intrinsèques et environnementaux. Les gliomes sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes, ainsi que dans les populations blanches plutôt que noires.

Les rayonnements ionisants, et notamment des antécédents d'irradiation cérébrale thérapeutique pendant l'enfance, correspondent à un facteur de risque environnemental établi pour le développement de gliome [1]. La plupart des études sur les rayonnements utilisés dans les procédures de diagnostic ne montrent aucun risque élevé de développement de gliomes [1], à l'exception d'une étude rétrospective chez les enfants avec le développement d'une tumeur cérébrale pour un patient sur 10 000 dans les dix ans suivant une exposition [4]. Le risque de survenue de gliome n'a pas été relié à l'heure actuelle à l'exposition aux téléphones portables ni à aucun autre type de champs électromagnétiques. Le glioblastome peut exceptionnellement être dû à une exposition à certains carcinogènes chimiques d'origine professionnelle : nitrosoguanidine et nitrosourées. Dans de rares cas, le diagnostic de gliome est observé dans le cadre de syndromes héréditaires bien définis (neurofibromatose, syndrome de Li-Fraumeni) ; d'authentiques formes familiales sont aussi identifiées, là aussi exceptionnelles. Dans tous les cas, la présence d'un facteur de risque n'est observée que dans 5 % des cas environ.

Présentation clinique

Les tumeurs cérébrales peuvent être révélées par des manifestations cliniques variables qui dépendent de la localisation et du volume de la lésion, et de la cinétique de croissance tumorale. Il peut s'agir de :

- signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) : céphalées inhabituelles et persistantes (typiquement réveillant en deuxième partie de nuit), nausées matinales, vomissements (classiquement au réveil et soulageant les céphalées), troubles de la vigilance, troubles visuels ;
- crises épileptiques focales ou généralisées ;
- signes déficitaires focaux : déficits moteurs, sensitifs, atteinte des paires crâniennes, troubles du langage, troubles visuels (diplopie, baisse de l'acuité et altération du champ visuel) ;
- troubles cognitifs : troubles attentionnels et mnésiques, modifications de la personnalité, troubles de l'humeur ou du caractère, ralentissement idéomoteur.

Diagnostic

Évaluation clinique

L'interrogatoire du patient ou de ses proches permet de préciser notamment l'anamnèse, les

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

antécédents personnels, notamment tumoraux et neurochirurgicaux, les traitements antérieurs et les antécédents familiaux. Il recherche les symptômes pouvant évoquer un processus intracrânien ou une hypertension intracrânienne. Le bilan initial sera clinique et devra préciser l'état général et fonctionnel (notamment avec l'indice de Karnofsky [IK], le contexte familial, social et professionnel).

Imagerie à visée diagnostique

L'IRM cérébrale, réalisée sans puis avec injection de produit de contraste (gadolinium), est l'examen de référence pour confirmer le syndrome de masse et orienter vers un diagnostic. La place de la TDM est limitée aux patients ayant une contre-indication à l'IRM, ou au défaut d'accès à l'IRM en situation d'urgence (signes HTIC, état de mal épileptique, etc.). La TDM sera ensuite systématiquement complétée par une IRM.

Biologie

Aucun stigmate de la maladie n'est détectable dans le sang. Dans le cadre préopératoire ou préthérapeutique, le bilan biologique comportera notamment l'ionogramme, le bilan d'hémostase préopératoire, la numération formule sanguine, la glycémie ainsi que la fonction rénale et hépatique.

Prise en charge diagnostique spécialisée

Pour affirmer le diagnostic, il est nécessaire de réaliser un prélèvement tissulaire le plus représentatif possible de la tumeur. Les indications exceptionnelles de « non-biopsie » sont prises et justifiées en RCP, notamment pour certaines localisations (tumeurs du tronc cérébral) ou sur terrain particulier (sujet âgé, contre-indication à l'anesthésie). Le diagnostic de certitude est fondé sur l'anatomopathologie. Les résultats des examens cliniques, radiologiques, biologiques, histologiques et moléculaires sont discutés par l'équipe spécialisée en RCP afin de vérifier la concordance diagnostique des données et de proposer une prise en charge thérapeutique.

Facteurs pronostiques

Le pronostic est déterminé par un ensemble de facteurs relevant de la tumeur (grade, statut mutationnel du gène *IDH1*, présence d'une codélétion 1p19q, statut de méthylation du promoteur MGMT) et du patient (âge, état fonctionnel).

Gliomes de grade II

La médiane de survie évolue de 2 à 9 ans en fonction des facteurs pronostiques. Le pronostic est lié à la lésion (histologie, diamètre et éventuelle extension controlatérale), à l'âge du patient et à la présence ou non d'un déficit neurologique [5]. Ces facteurs pronostiques sont complétés par d'autres critères essentiels comme la vitesse de croissance de la lésion et les facteurs biologiques moléculaires (codélétion 1p19q, mutation *IDH1*).

Gliomes de grade III

Le pronostic est très fortement influencé, indépendamment des facteurs cliniques et radiologiques, par la codélétion 1p19q : si elle est présente, la médiane de survie est doublée (7 ans environ *versus* 3 ans). Les facteurs biologiques moléculaires IDH1 et MGMT influent également sur le pronostic.

Glioblastomes

La médiane de survie évolue de 9 à 15 mois en fonction des facteurs pronostiques que sont notamment l'âge du patient, l'indice de Karnofsky et l'opérabilité (exérèse/biopsie). La codélétion 1p/19q n'est pas observée, et la mutation du gène *IDH1* est observée dans environ 5 % des cas. La méthylation du promoteur du gène de la MGMT représente un facteur non seulement de bon pronostic, indépendamment du traitement, mais aussi prédictif de réponse au témozolomide en première ligne [6].

Stratégies thérapeutiques

La stratégie thérapeutique des tumeurs cérébrales est guidée par les facteurs pronostiques mentionnés ci-dessus. La prise en charge peut faire appel à

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

la chirurgie, à la radiothérapie et à la chimiothérapie, diversement combinées. Seules les principales modalités de traitement des gliomes de haut grade sont présentées.

Prise en charge chirurgicale initiale

Une évaluation neurochirurgicale doit être réalisée pour apprécier l'opérabilité de la lésion. Celle-ci est influencée par des critères liés au malade (âge, comorbidités…) et à la tumeur (grade présumé, localisation). Le geste chirurgical initial vise d'une part à fournir le tissu adéquat pour l'analyse histologique et la caractérisation moléculaire de la tumeur et, d'autre part, quand cela est possible, à diminuer l'effet de masse pour améliorer les fonctions neurologiques et à réaliser une cytoréduction optimale de la tumeur. L'exérèse doit être la plus complète possible, mais en respectant les fonctions ; l'acte chirurgical peut être guidé par des techniques appropriées (chirurgie éveillée pour les gliomes de grade II, estimation des limites tumorales par fluorescence pour les gliomes de haut grade). Si le bénéfice d'une exérèse macroscopiquement satisfaisante est probable, bien que non encore prouvé, le bénéfice d'une chirurgie partielle est incertain. Dans le cas des tumeurs inopérables, une biopsie stéréotaxique sera réalisée pour permettre l'obtention du diagnostic histologique.

Traitement adjuvant de première ligne des glioblastomes

Le choix du traitement de première ligne au décours de la chirurgie dépend de l'âge et de l'état fonctionnel.

Pour les patients âgés de moins de 70 ans et en bon état fonctionnel (IK ≥ 60), le traitement standard repose sur une radiothérapie adjuvante combinée à une chimiothérapie par témozolomide. Le schéma dit « Stupp » associe une radiothérapie à la dose de 60 Gy en 30 fractions et 6 semaines (5 séances par semaine) et le témozolomide 75 mg/m^2 administré par voie orale, du premier au dernier jour de la radiothérapie (samedi et dimanche inclus). Après un mois de repos, une monothérapie adjuvante par témozolomide à la posologie de 150 mg/m^2/jour (premier cycle) puis 200 mg/m^2/jour (cycles suivants sous réserve d'une bonne tolérance) pendant 5 jours tous les 28 jours, pour un total de 6 cycles [7]. La poursuite du témozolomide au-delà de 6 cycles est discutée ; elle peut être particulièrement considérée en cas de résidu tumoral sur les IRM de contrôle. Ce schéma permet d'augmenter la survie médiane à 14,6 mois *versus* 12 mois, avec la radiothérapie seule.

Pour les patients avec un âge inférieur ou égal à 70 ans et présentant un état général altéré (IK < 70), il n'y a pas de traitement de référence ; la stratégie thérapeutique (notamment de type chimiothérapie exclusive) est discutée en RCP.

Chez les sujets âgés et en bon état fonctionnel, le traitement de référence repose sur une radiothérapie exclusive selon un schéma accéléré [8]. Récemment, il a été proposé de limiter l'indication de cette radiothérapie aux patients porteurs d'un glioblastome avec absence de méthylation du promoteur MGMT ou dont le statut n'est pas connu [9, 10]. Les patients présentant des tumeurs avec une méthylation du promoteur du MGMT pourraient être traités par une monothérapie de témozolomide (5 jours sur 28) jusqu'à progression ou pour 12 mois.

Enfin, pour les patients âgés présentant un état fonctionnel altéré, une chimiothérapie exclusive par témozolomide peut être proposée [11].

Au décours de la radiochimiothérapie concomitante, particulièrement dans les 3 mois suivant la fin de cette radiothérapie, 10–30 % des patients présentent une augmentation transitoire de la taille tumorale et un effet de masse qui correspondent plus aux effets de la radiothérapie qu'à un échec thérapeutique [12]. Ce processus, appelé pseudoprogression, qui a pu être associé à une évolution plus favorable, pose un problème de diagnostic différentiel difficile *versus* une progression réelle qui exigerait un changement de traitement. La pratique courante en cas de suspicion de pseudoprogression dans les 1–3 mois post-radiothérapie, est de poursuivre le témozolomide et de recontrôler l'IRM de façon rapprochée. Les nouveaux critères d'évaluation du contrôle tumoral prennent en compte ces phénomènes [13].

Le bévacizumab ajouté à la radiochimiothérapie par témozolomide a démontré, dans deux grands essais randomisés (avec « cross-over » important), une augmentation de la survie sans progression (PFS) de 3–4 mois, mais pas la survie globale [14, 15]. Ce gain en PFS est associé à un bénéfice clinique documenté [15], cependant discuté [14]. En conséquence,

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

l'adjonction de bévacizumab au traitement standard ne fait pas l'objet d'un consensus mais peut constituer une option thérapeutique, en particulier pour certaines formes inopérables ou chez des patients symptomatiques (en cas de déficit lié à la tumeur et non à l'acte chirurgical).

Le Gliadel® possède également une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de première ligne des glioblastomes. Ce sont des polymères biodégradables contenant de la carmustine, implantés dans la cavité tumorale après résection de la tumeur. Cependant, aucune étude comparative ne permet d'évaluer le bénéfice du Gliadel® en complément du traitement standard.

Traitement adjuvant de première ligne des gliomes anaplasiques (grade III OMS)

Dans ce groupe qui inclut les astrocytomes, les oligoastocytomes et les oligodendrogliomes anaplasiques, il existe maintenant un consensus pour considérer que le traitement complémentaire est dépendant du statut de codélétion 1p19q, et ce indépendamment du sous-type histologique.

Gliomes anaplasiques sans codélétion 1p19q

Si l'intérêt d'une chimiothérapie, en complément de la radiothérapie standard, n'a pas été formellement établi, la stratégie la plus consensuelle est de traiter ces gliomes comme les glioblastomes par radiochimiothérapie concomitante et adjuvante avec témozolomide. Un essai européen en cours, CATNON, conduit par l'EORTC, vise à préciser la place et les modalités optimales de l'adjonction du témozolomide à la radiothérapie.

Gliomes anaplasiques avec codélétion 1p19q

Ces tumeurs particulièrement chimiosensibles sont associées à une survie médiane de l'ordre de 6-7 ans. Récemment, l'analyse à long terme des deux essais randomisés, européen (EORTC) et américain (RTOG), qui testaient tous deux le bénéfice de l'adjonction d'une polychimiothérapie par PCV (procarbazine, CCNU [lomustine], vincristine avec des modalités un peu différentes) en complément d'une radiothérapie pour les patients atteints d'un gliome anaplasique, a mis en évidence un gain de survie majeur (survie médiane portée de 7 à 14 ans) associé au PCV pour les tumeurs avec codélétion 1p19q [16, 17]. L'amplitude de ce résultat et sa confirmation dans les deux essais constituent des arguments solides pour proposer le schéma PCV en complément de la radiothérapie dans ces tumeurs.

Prise en charge des récidives

Glioblastomes

Après le traitement de première ligne, la quasi-totalité des patients atteints d'un glioblastome présentent une progression après une survie sans progression médiane de l'ordre de 7 mois. Les options thérapeutiques restent limitées en nombre et en efficacité. Le choix de traitement doit être individualisé et l'inclusion dans des essais cliniques fortement considérée. Toutefois, dans une proportion importante de cas (25 à 50 % selon les études), le traitement se limitera à des soins palliatifs.

La résection chirurgicale peut être envisagée dans 10–20 % des cas environ si elle peut être associée à une exérèse attendue de bonne qualité et si le délai depuis le diagnostic initial est suffisamment long (environ de plus de 9 mois). Une réirradiation peut être proposée là aussi pour des patients très sélectionnés présentant une tumeur de volume limité en récidive tardive.

L'efficacité des traitements oncologiques systémiques est limitée : on estime qu'une thérapeutique est intéressante dans ce cadre si elle est associée à un taux de réponse objective de plus de 5–10 % et/ou un taux de survie sans progression à six mois de plus de 20 %. À l'exception du bévacizumab, aucune des nouvelles molécules testées dans ce cadre n'a prouvé un signal d'activité solide. Les options de chimiothérapie de sauvetage, accessibles mais limitées, comprennent la réadministration de témozolomide, d'une efficacité discutée, les autres agents alkylants tels que les nitrosourées (carmustine et lomustine, procarbazine), les sels de platine. Les schémas posologiques métronomiques de témozolomide sont une autre option de traitement de sauvetage avec un profil de toxicité favorable, ce qui peut être particulièrement utile dans la progression tumorale précoce après radiothérapie ou pour les patients qui ont terminé le témozolomide adjuvant [18–20]. L'intérêt

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

d'une administration semi-continue de témozolomide (c'est-à-dire 7 jours on /7jours off, 21 jours sur 28) *versus* le schéma standard de 5 jours n'est cependant pas établi.

L'activité associée au bévacizumab pour les patients porteurs d'un glioblastome en récidive se compare favorablement avec des contrôles historiques [21], avec un taux de réponse de 30–40 %, un taux de survie sans progression à six mois de 42 % (en monothérapie) confirmé par de nombreuses études ultérieures [22]. Ce taux de réponse est associé, de plus, à une amélioration fonctionnelle qui n'avait jamais été décrite auparavant. Ces données ont justifié l'octroi d'une AMM accélérée et conditionnelle par la FDA et dans de nombreux pays. Cependant, l'absence d'étude comparative dans ce cadre de récidive ne permet pas de juger du bénéfice en survie, ce qui a motivé l'avis négatif de l'EMA en 2009. Une étude de phase III conduite par l'EORTC et comparant lomustine *versus* lomustine et bévacizumab (avec là aussi un *cross-over* important) conforte le gain de PFS associé au bévacizumab mais sans bénéfice sur la survie. Comme pour les autres cancers, aucune des études réalisées à ce jour ne permet d'identifier clairement les patients susceptibles de bénéficier plus particulièrement de cette molécule, bien que plusieurs pistes sérieuses soient actuellement testées. L'accès à ce traitement, qui constitue le seul progrès thérapeutique reconnu dans les glioblastomes depuis dix ans, est incertain en Europe.

Après échec du témozolomide et du bévacizumab, le pronostic est très réservé, et la médiane de survie est de trois à quatre mois, sans option thérapeutique fermement établie.

Classification des médicaments utilisés

Chimiothérapie cytotoxique

- Médicaments alkylants :
  - témozolomide (triazène) ;
  - carmustine et lomustine (chloréthylnitrosourée, agents bifonctionnels) ;
  - procarbazine (triazène).
- Agents antimicrotubules (poison du fuseau : vinca-alcaloïdes) : vincristine.

Thérapeutique ciblée antiangiogénique

- Bévacizumab : anticorps monoclonal (IgG1 anti-VEGF).

Mécanisme d'action des médicaments et pharmacocinétique

Voir le tableau 25.1 et le tableau 25.2.

Témozolomide (Témodal®)

Le témozolomide est un agent alkylant appartenant à la famille des triazènes. Il affecte la synthèse de l'ADN par alkylation. Il s'agit d'un promédicament, il n'est actif qu'après métabolisation par une conversion chimique à pH physiologique en MTIC : mono-méthyl triazénoïmidazole carboxamide, qui donnera des radicaux méthyles par l'intermédiaire de l'ion méthyldiazonium. L'alkylation se fera principalement en position O6 et N7 de la guanine. Le mécanisme principal de résistance implique l'O-alkylguanine-DNA-alkyl transférase et le système de réparation des bases de l'ADN (réparation des lésions). L'administration se fait par voie orale à jeun.

Bévacizumab (Avastin®)

Il s'agit d'un anticorps IgG1 monoclonal humanisé qui se fixe spécifiquement au VEGF circulant et en inhibe l'activité biologique. De ce fait, la fixation du VEGF sur ses récepteurs est diminuée, neutralisant ainsi l'activité biologique du VEGF, permettant une réduction de la vascularisation des tumeurs.

Carmustine (Gliadel®, Bicnu®) et lomustine (Belustine®)

La carmustine est un agent alkylant bifonctionnel appartenant à la classe de chloréthylnitrosourée. À pH physiologique, elle se décompose en hydroxyde diazonium, responsable de l'alkylation, et en isocyanate, responsable de la carbamoylation des protéines. L'alkylation se fait préférentiellement en

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 25.1 Paramètres pharmacocinétiques pour le témozolomide, le bévacizumab et la carmustine.

	Témozolomide	Bévacizumab	Carmustine
Biodisponibilté	100 % (LCR/plasma) = 30 %		(LCR/plasma) = 50 %
Absorption	Rapide Tmax = 0,5 à 1,5 h		
Demi-vie	1,8 h	20 jours	
Clairance plasmatique moyenne (l/h)	11,67	0,2	
Métabolisation			Dégradation microsomale hépatique en métabolites inactifs Copolymère excipient de Gliadel® est éliminé en 3 semaines
Élimination	5 à 10 % urinaire		70 % urinaire en 4 jours 10 % pulmonaire (CO_2)
Liaison aux protéines plasmatiques	10 à 20 %		

Tableau 25.2 Paramètres pharmacocinétiques des médicaments utilisés dans le cadre du schéma PCV.

Protocole PCV	Procarbazine	Lomustine	Vincristine
Biodisponibilté	70–100 % Fort passage dans le LCR en 90 min	70 % Fort passage dans le LCR en 30 min	Diffusion réduite dans le LCR
Absorption			
Demi-vie	7 min		
Clairance plasmatique moyenne (l/h)			
Métabolisation	Métabolisation hépatique Métabolisation érythrocytaire	Dégradation microsomale hépatique par cyt P450 en métabolites actifs	Métabolisation hépatique par le cyt P450 CY3A
Élimination	55 % urinaire à 6 h sous forme inactive et, 70 % en 24 h 5 % urinaire sous forme inchangée 10-20 % pulmonaire	60 % en 2 jours	80 % biliaire 20 % urinaire
Liaison protéines plasmatiques			Forte : 75 %

position N7 et O6 de la guanine, ce qui aboutit à des lésions de type pontage intra-/interbrins de l'ADN et de pontages ADN-protéines. Le mécanisme de résistance est basé sur la réparation des lésions de l'ADN par une augmentation de l'activité de l'O6-alkylguanine-ADN-alkyltransférase.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Procarbazine (Natulan®)

La procarbazine est un agent alkylant appartenant à la famille des triazènes. Il affecte la synthèse de l'ADN par alkylation (lésions intercaténaires), c'est-à-dire en formant des adduits covalents avec l'ADN. Il s'agit d'un promédicament, il n'est actif qu'après métabolisation en azoprocarbazine qui donnera des radicaux méthyles par l'intermédiaire de l'ion méthyl-diazonium.

Vincristine (Oncovin®)

La vincristine est un agent antimicrotubule dit «poison du fuseau» appartenant à la famille des vinca-alcaloïdes (alcaloïde de la pervenche); c'est un inhibiteur de la polymérisation de la tubuline, perturbant les propriétés dynamiques des microtubules entraînant des effets antiprolifératifs et anti-invasifs.

Posologies des médicaments

Voir le tableau 25.3.

Tableau 25.3 Posologies dans la prise en charge des gliomes.

Témozolomide	Administration *per os* à jeun Concomitante à la radiothérapie : 75 mg/m²/jour Adjuvant : 150–200 mg/m² pendant 5 jours tous les 28 jours Calendriers métronomiques : 50 mg/m²/jour 75 mg/m²/jour (21/28 jours) 150 mg/m²/jour (7/14 jours)
Bévacizumab	Administration en i.v. lente 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 15 mg/m² toutes les 3 semaines
Carmustine	Bicnu® est une forme i.v. qui s'administre en 1 à 2 heures Monothérapie : 200 mg/m² toutes les 6–8 semaines/dose max. cumulée 1 200 mg/m² Polychimiothérapie : 150 mg/m² toutes les 6–8 semaines Gliadel® correspond à un implant cérébral, placé dans la cavité chirurgicale après exérèse de la tumeur : en fonction de la taille cavité, 8 implants maximun
PCV	Procarbazine 60 mg/m²/jour (8–21/56 jours) *per os* Lomustine 110 mg/m²/jour (1/56 jours) *per os*, prise unique, le soir au coucher ou 3 h après le repas Vincristine 1,4 mg/m²/jour (8 et 29/56 jours). Administration en i.v. stricte dans la tubulure de la perfusion, en 1 min, voir 5–10 min si dilution dans une poche de 50 ml. La voie intrarachidienne est interdite : risque mortel

Effets indésirables et prises en charge

Voir le tableau 25.4.

Traitements symptomatiques et suivi des complications

Corticostéroïdes

Le traitement symptomatique dépend *in fine* de l'efficacité des thérapies antitumorales spécifiques. Les corticostéroïdes peuvent temporairement soulager les symptômes neurologiques causés par un œdème péritumoral. La dexaméthasone est souvent utilisée en raison de sa faible activité minéralocorticoïde. Les doses initiales sont généralement de 12 à 32 mg/j en une ou deux doses le matin; compte tenu de la biodisponibilité élevée, l'administration par voie orale et voie intraveineuse est similaire. Cependant, les effets indésirables des corticostéroïdes peuvent être importants et gênants, justifiant leur prise en charge adaptée ainsi qu'une réévaluation très régulière de la dose minimum nécessaire en termes de contrôle des symptômes et de confort. Si un lymphome du SNC est suspecté, les corticostéroïdes ne doivent pas être utilisés avant la réalisation d'une biopsie [23].

Épilepsie

Les antiépileptiques sont indiqués chez les patients présentant des crises, mais la prophylaxie

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 25.4 Effets indésirables et principales prises en charge.

Témozolomide	Toxicité hématologique : - leuconeutropénie G3-G4, envisager la prophylaxie de pneumocystis - thrombocytopénie G3-G4 Nausées et vomissements G1-G2 (nécessite une prémédication par des antagonistes 5-HT3) Alopécie G1 Réactivation d'hépatite B (dépistage avant l'initiation du traitement recommandé, prophylaxie recommandée si des signes sérologiques d'un contact antérieur existent, par exemple, entecavir 0,5 mg/jour) Élévation des enzymes hépatiques (généralement bénigne et réversible) Rash (habituellement gérable avec des antihistaminiques et corticostéroïdes en prémédication)
Bévacizumab	Hypertension G1-G4 (habituellement gérable avec des antihypertenseurs classiques, ECG au préalable et surveillance de la pression artérielle avant/après perfusion et au cours du traitement) Protéinurie G1-G4 (nécessite un suivi mensuel avec une analyse d'urine ou ratio créatinine urine/plasma, le plus souvent bénigne, mais peut évoluer vers un syndrome néphrotique, thrombotique, microangiopathies, et insuffisance rénale) Événements thromboemboliques veineux (gérables avec anticoagulant, composés héparine de bas poids moléculaire préféré) Événements thromboemboliques artériels (exigeant généralement un arrêt définitif) Retard de cicatrisation des plaies (suivi de la cicatrisation des plaies de craniotomie conseillé ; les chirurgies électives appellent à l'arrêt du médicament pendant un mois) Réaction à la perfusion (bénigne, habituellement gérable) Tumeur saignement (rare, généralement constitué d'un constat asymptomatique à l'IRM) Hématotoxicité G1-G4, rare mais souvent utilisé en combinaison avec d'autres agents ; gestion de la thrombocytopénie conseillée
Carmustine	Hématotoxicité : leucopénie G2-G3 et thrombopénie G3-G4 fréquentes et parfois graves : nadir très retardé (5–6 semaines), nécessite surveillance NFS Hypersensibilité G2 : perfusion lente Nausées, vomissement G1 Alopécie G1 Fibrose pulmonaire (nécessite un test de la fonction pulmonaire basale avant l'initiation du traitement et le suivi de la dose cumulée)
PCV	Régime globalement assez toxique Profil de toxicité similaire à la carmustine Stérilité
Lomustine	Profil de toxicité similaire au témozolomide ; mais toxicité plaquettaire cumulée Syndrome sérotoninergique possible (exige un régime alimentaire faible en tyramine, éviter la précipitation des médicaments et l'alcool)
Vincristine	Neuropathie périphérique fréquente, nécessite un plafonnement des doses à 2 mg Véinite G2 : rinçage de la veine nécessaire Alopécie G2

primaire n'est pas nécessaire chez les patients qui n'ont jamais connu une crise. Le lévétiracétam est l'antiépileptique préféré, compte tenu de son profil de toxicité excellent et de l'absence d'interactions avec la plupart des agents de chimiothérapie [24]. Toutefois, un ajustement de doses est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Les autres antiépileptiques non inducteurs enzymatiques hépatiques peuvent être utilisés, tels que le topiramate, la lamotrigine, l'acide valproïque,

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

et le lacosamide. Si possible, les inducteurs enzymatiques puissants tels que la phénytoïne, la carbamazépine, et le phénobarbital doivent être évités car ils peuvent diminuer l'efficacité de certains agents chimiothérapeutiques et sont souvent des critères de non-inclusion dans les essais cliniques.

Événements thromboemboliques

La thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sont fréquentes et nécessitent une surveillance active. Chaque fois que nécessaire, un traitement anticoagulant peut être utilisé; des composés de bas poids moléculaire de l'héparine sont préférés à la warfarine.

Si les options de traitement actif ont été épuisées, les soins palliatifs peuvent être jugés préférables par le médecin et/ou le patient. Le maintien à domicile est possible et souvent souhaitable en fonction des structures disponibles et des aidants. La place des aidants est déterminante dans le contexte d'impact fonctionnel, de troubles de la communication, du comportement et de la vigilance. Il est recommandé d'anticiper cette étape quand le patient est encore conscient et, au mieux, dès le début de la prise en charge.

Le recours à des équipes spécialisées en coordination avec le médecin traitant doit être envisagé dès que la situation le nécessite, avec un souci d'anticipation pour le soulagement des symptômes physiques (douleur, déficits fonctionnels, nutrition, etc.), et la prise en compte des souffrances psychologiques, sociofamiliales et existentielles.

Une aggravation clinique peut être causée par la progression de la tumeur mais d'autres causes incluent le saignement de la tumeur, justifiant une gestion appropriée de la thrombocytopénie, des crises convulsives, une infection, des effets indésirables des diverses thérapeutiques en cours, une mauvaise tolérance de la décroissance des corticostéroïdes, et des troubles métaboliques et électrolytiques. Une progression doit donc être documentée, et, le cas échéant, les autres causes d'aggravation prises en charge.

Conseils au patient et éducation thérapeutique

Le souci de la qualité de vie du patient et de sa famille doit être permanent pendant toute la durée de la maladie et influer sur les choix thérapeutiques. La qualité de vie doit faire l'objet d'une évaluation initiale spécialisée (fonctionnelle, neuropsychologique, motrice, psychologique, sociale et gériatrique), puis de réévaluations tout au long de la prise en charge, et doit être prise en compte lors des adaptations thérapeutiques oncologiques ou symptomatiques. Une évaluation des conditions de vie et une réflexion sur l'avenir professionnel et le reclassement doivent être réalisées. En outre, une information sera fournie au patient et à sa famille sur :

- les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants sociaux (consultations externes, équipes mobiles, rééducation fonctionnelle, unités de soins palliatifs, réseaux…). L'information sera donnée au moment opportun à la personne malade et à ses proches;
- les organismes, dont les associations de patients, pouvant soutenir les patients et leur entourage et les aider à faire connaître et faire valoir leurs droits.

La participation à des séances de rééducation et à un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) ne doit pas être négligée du fait de la survie réputée courte de ces patients. L'ETP vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'autosoins et d'adaptation et à prévenir les complications évitables. Elle contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches. L'éducation thérapeutique doit aider le patient à développer des compétences qui lui permettent de comprendre sa maladie et ses symptômes, les traitements et leurs effets indésirables éventuels, d'améliorer l'observance d'un traitement ambulatoire, en particulier du témozolomide et/ou des traitements permettant soulager les symptômes de la maladie; de faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique,

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

limitation de la conduite automobile, etc.) ; d'impliquer son entourage dans la gestion de la maladie et de ses symptômes, des traitements et des répercussions qui en découlent, de la possibilité de participer à un essai thérapeutique, etc.

Les patients en âge de procréer ont besoin d'une contraception, et une discussion autour de la cryopréservation des gamètes doit être envisagée.

Ce qu'il faut retenir

- La prise en charge des patients atteints de gliomes malins est complexe en raison de l'impact fonctionnel de la maladie et des difficultés rencontrées dans l'évaluation du contrôle tumoral. Cette prise en charge fait actuellement appel à la chirurgie, la radiothérapie, et a un nombre limité de médicaments comme le témozolomide, les nitrosourées, la vincristine et le bévacizumab.
- Les décisions cliniques et thérapeutiques doivent suivre les recommandations, et l'inclusion dans les essais cliniques appropriés est fortement recommandée.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 25

[1] Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, et al. Brain Tumor Epidemiology. Brain tumor epidemiology : consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium Cancer 2008 ; 113(7) : 1953–68 (suppl).

[2] Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, Bessaoud F, Bauchet F, Attaoua R, Fabbro-Peray P, Fabbro M, Kerr C, Taillandier L, Duffau H, Figarella-Branger D, Costes V, Bauchet L. Société Française de Neuropathologie (SFNP), Société Française de Neurochirurgie (SFNC) ; Club de Neuro-Oncologie of the Société Française de Neurochirurgie (CNO-SFNC) ; Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF). French brain tumor database : 5-year histological results on 25 756 cases. Brain Pathol 2011 ; 21(6) : 633–44.

[3] The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Louis David N, Ohgaki Hiroko, Wiestler Otmar D, Cavenee Webster K, Burger Peter C, Jouvet Anne, Scheithauer Bernd W. Paul Kleihues. Acta Neuropathol 2007 ; 114(2) : 97–109.

[4] Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours : a retrospective cohort study. Lancet 2012 ; 380(9840) : 499–505.

[5] Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB. European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group ; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. J Clin Oncol 2002 ; 20(8) : 2076–84.

[6] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 2005 ; 352(10) : 997–1003.

[7] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups ; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005 ; 352(10) : 987–96.

[8] Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, Guillamo JS, Jadaud E, Colin P, Bondiau PY, Meneï P, Loiseau H, Bernier V, Honnorat J, Barrié M, Mokhtari K, Mazeron JJ, Bissery A, Delattre JY. Association of French-Speaking Neuro-Oncologists. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. N Engl J Med 2007 ; 356(15) : 1527–35.

[9] Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, AbaciogluU Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R, Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG). Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years withglioblastoma : the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012 ; 13 : 916–26.

[10] Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M. NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly : the NOA-08randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012 ; 13(7) : 707–15.

[11] Gállego Pérez-Larraya J, Ducray F, Chinot O, Catry-Thomas I, Taillandier L, Guillamo JS, Campello C, Monjour A, Cartalat-Carel S, Barrie M, Huchet A, Beauchesne P, Matta M, Mokhtari K, Tanguy ML, Honnorat J, Delattre JY. Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status : an ANOCEF phase II trial. J Clin Oncol 2011 ; 29(22) : 3050–5.

[12] de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, SillevisSmitt PA, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. Neurology 2004 ; 63(3) : 535–7.

[13] Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas : response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010 ; 28(11) : 1963–72.

[14] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, Jeraj R, Brown PD, Jaeckle KA, Schiff D, Stieber VW, Brachman DG, Werner-Wasik M, Tremont-Lukats IW, Sulman EP, Aldape KD, Curran Jr. WJ, Mehta MP. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 2014 ; 370(8) : 699–708.

[15] Chinot OL1, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 2014 ; 370(8) : 709–22.

[16] Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma : long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol 2013 ; 31(3) : 337–43.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

[17] van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma : long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol 2013 ; 31(3) : 344–50.

[18] Omuro A, Chan TA, Abrey LE, et al. Phase II trial of continuous low-dose temozolomide for patients with recurrent malignant glioma. Neuro Oncol 2013 ; 15(2) : 242–50.

[19] Perry JR, Bélanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma : RESCUE study. J Clin Oncol 2010 ; 28(12) : 2051–7.

[20] Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. J Clin Oncol 2007 ; 25(22) : 3357–61.

[21] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009 ; 27(28) : 4733–40.

[22] Chinot OL. Bevacizumab-based therapy in relapsed glioblastoma : rationale and clinical experience to date. Expert Rev Anticancer Ther 2012 ; 12(11) : 1413–27.

[23] Bühring U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Küker W. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. Neurology 2001 ; 57(3) : 393–6.

[24] Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, et al. Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy : seizure control, safety, and quality of life. J Neuro Oncol 2011 ; 104(1) : 205–14.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Lymphomes

CHAPITRE 26

M.-A. Opsomer, P. Fagnoni

Relecture : Pr J.-N. Bastie

Introduction

La moelle osseuse est le lieu essentiel de l'hématopoïèse myéloïde avec la production de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Du côté lymphoïde, il y a une séparation assez précoce dans la différenciation avec une production de lymphocytes T et de lymphocytes B.

À chacune de ces étapes, toute anomalie peut conduire à différentes pathologies néoplasiques hématologiques que l'on peut séparer de façon très schématique en pathologies « myéloïdes » ou « lymphoïdes » et selon que la manifestation est aiguë ou chronique. On distingue ainsi les leucémies aiguës myéloïdes, les leucémies aiguës lymphoblastiques, les syndromes myéloprolifératifs qui sont les pathologies chroniques de la lignée myéloïde, et les syndromes lymphoprolifératifs au niveau lymphoïde. Ces derniers peuvent se diviser en quatre grands types : leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), myélomes multiples (MM) et enfin lymphomes de Hodgkin (LH) ou non hodgkiniens (LMNH) comportant plus de dix entités différentes (figure e26.1).

Lymphome malin hodgkinien

Généralités

Le lymphome de Hodgkin porte le nom de l'anatomopathologiste britannique qui a découvert et donné son nom à cette maladie en 1832. Également appelé « cancer des ganglions », cette maladie se caractérise par un envahissement ganglionnaire par des cellules d'origine lymphoïde B.

Épidémiologie

L'incidence française de cette hémopathie, en constante diminution depuis plusieurs années, varie entre 20 et 25 nouveaux cas par an et par million d'habitants. Elle occupe respectivement le 20e rang des cancers chez l'homme et le 21e rang chez la femme. Légèrement plus fréquente chez la femme que chez l'homme, on note deux pics d'incidence au cours de la vie : le premier chez l'adulte jeune (30 ans), et le second chez le sujet de plus de 75 ans. Au total, elle représente entre 10 et 15 % des lymphomes nouvellement diagnostiqués. L'espérance de vie à cinq ans est de l'ordre de 90 % (légèrement meilleure chez la femme que chez l'homme).

Clinique et diagnostic

L'un des premiers signes cliniques est l'apparition d'adénopathies périphériques, le plus souvent indolores et localisées au niveau cervical, axillaire et parfois inguinal. Ces adénopathies sont accompagnées dans 30 % des cas par divers signes généraux : fièvre (> 38 °C et continue), sueurs nocturnes abondantes, amaigrissement (> 10 % de poids).

Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique d'un ganglion (après exérèse chirurgicale ou ponction-biopsie radioguidée) mettant en évidence la présence de cellules de Hodgkin (mononucléées) et les cellules Reed-Sternberg (multinucléées). L'immunophénotypage fait souvent apparaître des cellules CD15+, CD30+ et, dans un cas sur deux LMP+ (marqueur du génome du virus d'Epstein-Barr laissant à penser que ce virus joue un rôle dans le développement de cette maladie). Une classification histologique en quatre sous-types est possible (classification OMS 2008), mais elle n'impacte pas les stratégies thérapeutiques. Le bilan d'extension réalisé par TEP-scan permet

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

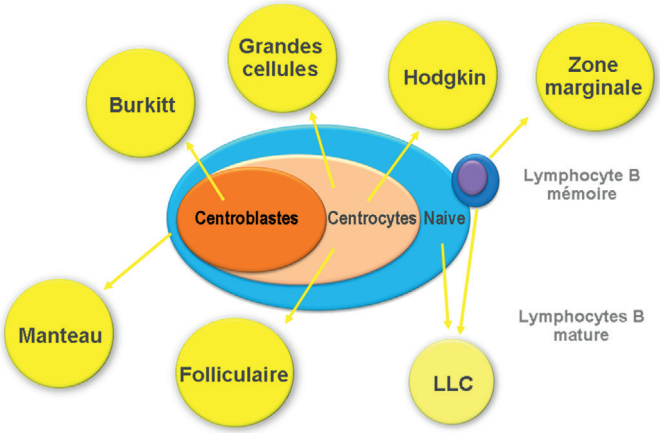


Figure e26.1 **Très grande diversité des lymphomes.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

de faire le bilan d'extension initial et de suivre la réponse au traitement. Associés à des dosages biologiques (notamment des LDH et de la VS), avec prise en compte des signes généraux, de l'importance de l'atteinte ganglionnaire, d'un envahissement splénique et d'une atteinte viscérale, ces éléments permettent de classer la maladie en quatre stades (classification d'Ann Arbor modifiée selon Cotswolds, voir tableau 26.1) qui conditionnent la stratégie thérapeutique.

Tableau 26.1 Classification d'Ann Arbor modifiée selon Cotswolds.

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (IIn)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
Stade IV	Atteinte extraganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : • masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) • masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint

Facteurs pronostiques et survie

La survie à cinq ans est de 93,5 % pour les patients diagnostiqués avant l'âge de 45 ans. Le facteur pronostique principal est le stade au diagnostic ainsi que la présence d'adénopathies de plus de 6 cm au diagnostic. Les autres facteurs pronostiques sont repris par le score pronostique international (Hodgkin's IPS) de Hasenclever (tableau 26.2).

Le score va de 0 (meilleur pronostic) à 7. Un patient n'ayant aucun de ces facteurs a une chance de survie à cinq ans de 84 %. Le pronostic décroît ensuite en fonction du nombre de facteurs présents ; la survie à cinq ans est de 42 % pour les patients ayant cinq de ces facteurs.

Traitements

La chimiothérapie tient une place importante dans le traitement du lymphome de Hodgkin, quel que soit son stade. Le choix du protocole de chimiothérapie tient compte de l'âge, des comorbidités, du risque de stérilité et de ménopause précoce, de complications pulmonaires et cardiaques et du risque de second cancer. Aujourd'hui, la radiothérapie n'est plus le traitement de base de cette maladie, ses indications sont plus limitées, et elle intervient en complément de la chimiothérapie.

Il existe deux traitements de référence internationaux pour le lymphome de Hodgkin au stade précoce ou avancé. La chimiothérapie type ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) puis radiothérapie est instaurée pour les stades I et II. Une chimiothérapie exclusive type ABVD ou BEACOPP (bléomycine, étoposide,

Tableau 26.2 Score pronostique international de Hasenclever.

	0 point	1 point
Âge	< 45 ans	≥ 45 ans
Sexe	Féminin	Masculin
Stade	III	IV
Leucocytes	< 15 000/µl	≥ 15 000/µl
Lymphocytes	> 600/µl ou < 8 %	< 600/µl ou < 8 %
Albumine	> 4,0 g/dl	< 4,0 g/dl
Hémoglobine	> 10,5 g/dl	< 10,5 g/dl

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) est instaurée pour les stades III et IV.

Une cure de chimiothérapie ABVD, la plus répandue et réalisée en hôpital de jour, est administrée en deux temps (j1 et j15). Deux à quatre cures sont nécessaires pour les stades localisés (stades I/II), six à huit pour les stades disséminés (stades III/IV).

Instaurée par le groupe allemand d'étude de Hodgkin (German Hodgkin Study Group), une cure de chimiothérapie BEACOPP associe par voie intraveineuse la bléomycine (à j8), l'étoposide (de j1 à j3), la doxorubicine (à j1), le cyclophosphamide (à j1), la vincristine (à j1) et par voie orale la procarbazine (de j1 à j7) et la prednisone (de j1 à j15) en cures de 21 jours. Utilisée dans les formes disséminées, cette polychimiothérapie est plus intense que l'ABVD et présente une toxicité hématologique (cytopénie), gonadique et infectieuse. Six cycles sont nécessaires, cependant chez les patients de plus de 40 ans l'intensité du traitement peut être limitante.

La radiothérapie peut être utilisée dans les LH à un stade précoce ou en cas de réponse partielle aux cures de chimiothérapie. Mise en œuvre un mois après le début de la chimiothérapie, l'irradiation est préconisée à la dose de 30 Gy sur les territoires initialement atteints. Elle dure environ trois à quatre semaines, à raison de cinq séances hebdomadaires.

Une nouvelle molécule, le brentuximab védotin (Adcetris®), est utilisée dans le traitement du Hodgkin CD30 positif confirmé histologiquement, réfractaire ou récidivant, après échec d'au moins deux lignes antérieures de polychimiothérapies et d'une greffe autologue de cellules souches (*autologous stem cell transplantation* [ASCT]) ou en cas de contre-indication à l'ASCT.

Le brentuximab védotin est un médicament à base d'anticorps conjugués composé d'un anticorps monoclonal anti-CD30 (IgG1 chimérique recombinante produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois) lié de façon covalente à la monométhylauristatine E (MMAE), agent antimicrotubule. La dose recommandée est de 1,8 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les trois semaines. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Les patients qui obtiennent au moins une stabilisation de la maladie doivent recevoir un minimum de 8 cycles et un maximum de 16 cycles (soit approximativement un an) (figure e26.2).

Dans moins de 20 % des cas, le patient peut être réfractaire ou rechuter à distance. Le caractère réfractaire primaire est défini par une régression des masses tumorales inférieure à 50 % après quatre à six cycles de chimiothérapie ou progression de la maladie pendant la phase d'induction, ou dans les 90 jours suivant la dernière chimiothérapie de première ligne. La rechute est une nouvelle progression du lymphome de Hodgkin après rémission complète. La probabilité maximale de survenue est dans les trois années suivant le traitement d'induction.

En cas de maladie réfractaire ou de première rechute, un protocole de chimiothérapies de rattrapage « hautes doses » suivies d'une intensification thérapeutique avec une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est proposé (traitement de référence). Schématiquement, on distingue les combinaisons à base de BEAM et les nouvelles combinaisons avec la vinorelbine ou la gemcitabine, le plus souvent associées à de la radiothérapie. Il n'y a pas d'indication d'intensification de la chimiothérapie avec autogreffe en première ligne.

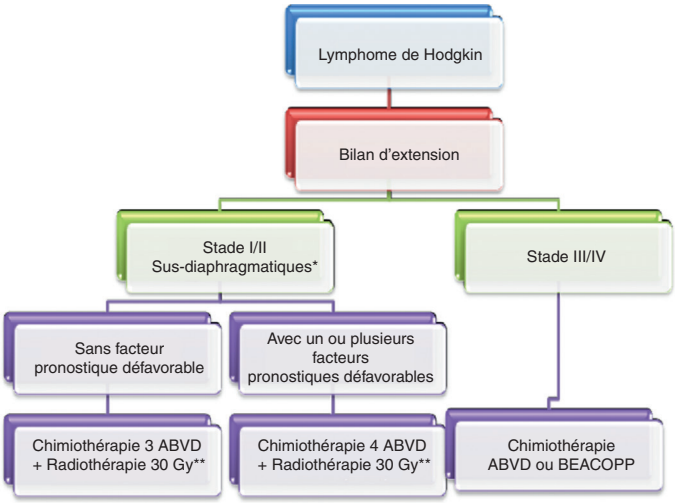
Effets indésirables

La tolérance est plutôt bonne. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie, la diarrhée (si irradiation de l'appareil digestif), l'apparition d'érythème en fin de traitement, ou encore les nausées et vomissements si le volume d'irradiation est important. Ils sont repris dans le tableau 26.3. La toxicité hématologique du BEACOPP est plus sévère que celle de l'ABVD. Les fonctions respiratoires doivent être évaluées avant l'instauration et tout au long du traitement à cause de la toxicité pulmonaire de la bléomycine.

Par ailleurs, le patient doit être informé du risque important de complications tardives, particulièrement chez les sujets jeunes nécessitant une surveillance clinique prolongée. À long terme, les complications les plus fréquentes sont de type :

- thyroïdien (hypothyroïdie chez plus de 50 % des patients, cancer) suite à l'irradiation cervicale lors de la radiothérapie, pouvant survenir plusieurs années après le fin du traitement et justifiant une surveillance régulière et prolongée de la TSH ;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.



** La stratégie pour les stades I/II sous-diaphragmatiques est adaptée au cas par cas.*
*** Sur les territoires initialement atteints*

Figure e26.2 Lymphome de Hodgkin. Stratégies thérapeutiques en fonction du stade selon les critères de l'EORTC.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 26.3 Lymphome de Hodgkin – effets indésirables aigus les plus fréquents de la chimiothérapie.

Effets indésirables	Conduite à tenir
Nausées Vomissements, constipation (plus fréquente que les diarrhées)	Prescription systématique d'antiémétiques Conseils alimentaires, laxatifs
Anémie Neutropénie fébrile (à partir de j9–j10 après BEACOPP) Thrombopénie (surtout après BEACOPP)	• Prescription de facteurs de croissance à discuter par l'équipe spécialisée • Si T° > 38,5 °C : recherche d'un foyer infectieux, hémogramme et prescription d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre si PNN < 0,5 g/l. Hospitalisation à discuter au cas par cas avec l'équipe spécialisée
Douleurs osseuses sous G-CSF	Prescription de paracétamol, d'AINS
Alopécie	Prescription d'une prothèse capillaire
Anorexie	Conseils diététiques, compléments nutritifs oraux
Pigmentation cutanée (bléomycine)	Éviter l'exposition solaire (préventif)
Asthénie	Maintien d'une activité physique adaptée
Mucite (sous BEACOPP)	Soins locaux, antalgiques, nutrition

- cardiaque (coronaropathies, insuffisance cardiaque), conséquence de la radiothérapie et de l'utilisation d'anthracyclines (dose-dépendant) lors de la chimiothérapie ;
- cancers secondaires : les myélodysplasies et leucémies secondaires surviennent entre 3 et 10 ans après la fin du traitement (risque plus important avec le protocole BEACOPP). Les cancers du sein sont la conséquence de la radiothérapie au niveau des glandes mammaires (fréquence d'autant plus élevée que la patiente a été traitée jeune), d'où la nécessité d'un suivi jusqu'à 10 ans après la fin du traitement. Le risque de cancer du poumon est un autre problème majeur, avec un effet du tabac délétère dans cette population.

Enfin, compte tenu des risques tératogènes des traitements, une contraception efficace doit être proposée aux patients (hommes et femmes). De plus, afin de préserver la fertilité, des mesures anticipatives (cryoconservation du sperme ou de tissu ovarien) peuvent être proposées.

Lymphome malin non hodgkinien

Lymphome B diffus à grandes cellules

Généralités

Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) représente la forme la plus fréquente des LNH mais est hétérogène tant sur le plan histologique que clinique.

Épidémiologie

On estime à environ 4 000 le nombre de nouveaux cas en France en 2012, dont 60 % survenant chez l'homme. La médiane d'âge de survenue d'un LBDGC est de 69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme. L'incidence des LBDGC reste stable entre 1995 et 2012. Plus de 60 % des LBDGC sont dits « agressifs » ou de « haut grade » par opposition aux lymphomes folliculaires dits « indolents ».

Clinique et diagnostic

Dans plus de 75 % des cas, le LBDGC est révélé devant une atteinte ganglionnaire (adénopathies superficielles persistantes non douloureuses et non inflammatoires), avec possibilité de manifestations cliniques extraganglionnaires (atteintes ORL, digestives, osseuses, neurologiques, cutanées ou testiculaires). En dehors de ces signes sont fréquemment observés des signes généraux à type de sueurs nocturnes profuses, fièvre et amaigrissement. Une hépatomégalie ou une splénomégalie en dehors d'un contexte connu peuvent être retrouvées. Un hémogramme permet de rechercher une lymphocytose de plus de 4 g/l ou des cellules lymphoïdes atypiques circulantes même en l'absence d'hyperlymphocytose. Il est aussi réalisé pour éliminer toute cause infectieuse ou systémique causale. L'immunophénotypage révèle un

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

CD20+. Le diagnostic est confirmé par l'analyse anatomopathologique de la biopsie scannoguidée du site atteint. Aucun traitement par corticoïdes ne doit être prescrit avant cet examen du fait de la corticosensibilité des LNH. Par ailleurs, la TEP est systématiquement réalisée lors du bilan initial et à la fin du traitement, mais de plus en plus lors de l'évaluation à mi-parcours de la chimiothérapie. Le principal intérêt de la TEP au niveau du bilan initial d'un patient atteint d'un lymphome non hodgkinien est de constituer un examen de base auquel les examens ultérieurs pourront être comparés dans l'optique d'évaluer la réponse au traitement.

La TEP au [18 F]-fluorodésoxyglucose (FDG) couplée au scanner s'est imposée comme l'examen d'une grande utilité afin de déterminer l'extension initiale mais surtout la réponse au traitement. L'intérêt est en effet de faire la distinction entre tumeur active (l'avidité des cellules lymphomateuses pour le FDG) et masse fibreuse. Cet examen permet également de découvrir des atteintes non visibles aux explorations conventionnelles, comme par exemple au niveau osseux. L'étendue de la maladie est appréciée selon la classification d'Ann Arbor (tableau 26.4).

Facteurs pronostiques et survie

Le facteur pronostique est défini selon plusieurs déterminants : l'âge du patient, le score immunohistochimique dont le score de Hans, le bilan d'extension de la maladie (les stades III et IV sont de mauvais pronostic), et le taux de LDH. L'index pronostique international (IPI, voir tableau 26.5) tient compte de cinq variables préthérapeutiques (âge, nombre de localisations extraganglionnaires, stade, indice de performance et taux de LDH), permettant de déterminer le pronostic du malade et le traitement administré. Quatre groupes IPI sont définis de la sorte : faible risque (0 facteur), faible risque intermédiaire (1 facteur), haut risque intermédiaire (2 facteurs), haut risque (3 facteurs ou plus). Les trois dernières variables permettent de déterminer le traitement à proposer au patient qu'il soit âgé de moins ou plus de 60 ans, c'est l'IPI adapté à l'âge (*age-adjusted international prognostic index* [aaIPI]). La survie est inversement corrélée au score IPI (tableau 26.6).

Tableau 26.4 Classification d'Ann Arbor.

Stades	Localisations
Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
Stade IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères (moelle osseuse, poumon, foie…)

Tableau 26.5 Facteurs pronostiques du score IPI.

Facteurs pronostiques défavorables	
Âge	≥60 ans
Localisations extraganglionnaires	≥2
Stade d'Ann Arbor[a]	>2
Taux sérique de LDH[a]	> normale
Indice de performance selon l'Eastern Cooperative Oncolgy Group (ECOG)[a]	≥2

[a] Variable permettant de déterminer le traitement à proposer au patient qu'il soit âgé de moins ou plus de 60 ans : IPI adapté à l'âge ou *age-adjusted international prognostic index* (aaIPI).

Traitements

Les options thérapeutiques sont définies en fonction de l'histologie, du stade de la maladie, de l'état général et de l'avis du patient. Elles tiennent compte des recommandations actuelles du Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA), nouvellement renommé Lymphoma Study Association (LySA). Le traitement de référence – adapté selon l'état général et l'âge du patient – repose sur une immunochimiothérapie et l'autogreffe de CSP. Les protocoles en fonction de l'âge et des scores pronostiques sont décrits dans le tableau 26.7.

Chez les patients de moins de 60 ans porteurs d'une maladie de bon pronostic (aaIPI = 0), l'immunopolychimiothérapie est le traitement de référence. Elle associe six cures de type R-CHOP21 (cyclophosphamide 750 mg/m^2, adriamycine 50 mg/m^2 [antérieurement appelée hydroxydaunorubicine], vincristine 1,4 mg/m^2 et prednisone 40 mg/m^2) associées à un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab à la posologie de 375 mg/m^2 au j1 de chaque cycle. La fréquence des cures est tous les 21 jours (figure e26.3).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

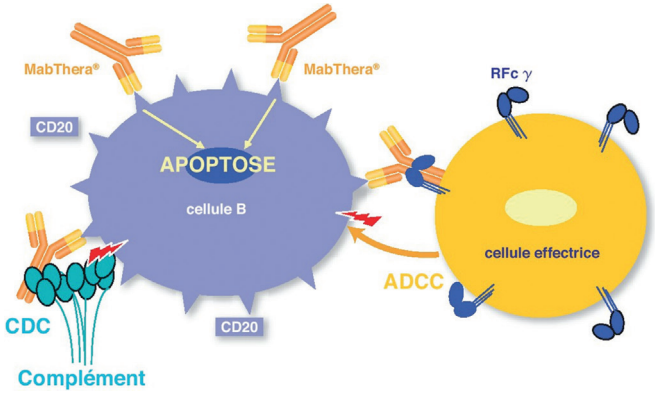


Figure e26.3 **Mécanisme d'action du rituximab.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 26.6 Score IPI et survie.

		≤60 ans		>60 ans	
Nombre de facteurs	**Risque**	**Fréquence**	**Survie à 5 ans**	**Fréquence**	**Survie à 5 ans**
0	Faible	22 %	83 %	18 %	56 %
1	Intermédiaire faible	32 %	69 %	31 %	44 %
2	Intermédiaire haut	32 %	46 %	35 %	37 %
3	Haut	14 %	32 %	16 %	21 %

Tableau 26.7 Stratégies thérapeutiques en fonction du type de LNH.

LNH	Abstention thérapeutique	Chimiothérapie	Immunothérapie	Radiothérapie	Greffe de CSH
LNH agressifs					
B	–	□	□	–	○
T	–	□	–	○	○
LNH B folliculaires					
Faible masse tumorale	□	□	□	□	–
Forte masse tumorale	–	□	□	○	○

□ : modalité thérapeutique de référence (sauf si contre-indication) ; ○ : modalité thérapeutique pouvant être discutée selon les situations.

Les patients de moins de 60 ans porteurs d'un aaIPI de 1 sont traités par R-ACVBP (rituximab 375 mg/m^2, adriamycine 75 mg/m^2, cyclophosphamide 1 200 mg/m^2, vindésine 2 mg/m^2, bléomycine 10 mg/m^2 et prednisone 60 mg/m^2) tous les 14 jours à raison de quatre cures. Ce traitement, plus intense que le R-CHOP, est suivi de deux cures de méthotrexate haute dose (3 g/m^2) et d'une consolidation séquentielle.

Enfin, pour les patients avec un aaIPI supérieur ou égal à 2, de moins de 60 ans, le traitement de référence repose sur une phase d'induction de quatre cures de R-ACVBP (ou R-CHOP) aux mêmes posologies que pour une aaIPI égale à 1, suivie de deux cures de méthotrexate à haute dose, puis d'une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (CSP), conditionnée le plus souvent par une chimiothérapie de type BEAM (BCNU, étoposide, aracytine et melphalan).

La place de l'autogreffe de CSP est centrale. En effet, les résultats de la chimiothérapie seule sont relativement décevants avec moins de 50 % de taux de guérison dans ces formes avancées alors que la chimiothérapie à fortes doses suivie d'autogreffe de CSP a démontré de meilleurs résultats d'abord chez les patients en rechute, puis en première ligne chez les patients avec un aaIPI défavorable. L'étude GELA LNH 87-2 et l'étude GOELAMS 072 ont confirmé la supériorité de l'intensification thérapeutique et de la greffe autologue en première ligne de traitement. Dans cette dernière étude, 197 patients âgés de 15 à 60 ans avec un aaIPI inférieur ou égal à 2 (faible, intermédiaire/faible et intermédiaire/élevé) ont été randomisés entre une chimiothérapie par CHOP (4 cures) ou un schéma plus intensif associant deux cures de CEEP (cyclophosphamide, épirubicine, vindésine et prednisone). Les patients en réponse (au moins partielle) ont par la suite été randomisés entre quatre cures de CHOP supplémentaires ou intensification avec autogreffe de CSP. Les résultats montrent une meilleure survie sans événements à cinq ans pour l'autogreffe comparée à la chimiothérapie. Enfin, depuis 2014,

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

un nouvel anti-CD20, l'obinituzumab (GA101) est étudié dans un vaste programme clinique englobant de multiples études de phase III, notamment dans le LBDGC.

Par ailleurs, une prophylaxie méningée doit être proposée en présence de localisation ORL, testiculaire, mammaire ou médullaire ou en présence d'une atteinte de plus de deux sites extraganglionnaires. Les patients avec un aaIPI supérieur à 1 bénéficient d'une injection intrathécale de méthotrexate à la dose de 15 mg (4 fois au j1 de chaque cure).

Chez les patients entre 60 et 80 ans avec un aaIPI égal à 0, le schéma thérapeutique est le même que chez les patients jeunes, soit six cures de R-CHOP21. Pour un aaIPI supérieur à 0, en raison de la toxicité plus sévère du R-ACVBP, les patients bénéficient de huit cures de R-CHOP21.

Les patients de plus de 80 ans gardant un bon état général sont soignés avec une optique curatrice, à raison de six cures de R-miniCHOP21, dont la posologie des différents cytostatiques est revue à la baisse. Si l'état général du patient est mauvais, la prise en charge reste palliative.

La place de la radiothérapie est débattue, le plus souvent réservée aux formes localisées ayant obtenu une réponse complète après chimiothérapie.

Enfin, à l'heure actuelle, 30 % des LBDGC rechutent ou deviennent réfractaires au traitement. Les stratégies thérapeutiques de deuxième ligne sont lourdes. La chimiothérapie intraveineuse type R-DHAP, indiquée chez les patients de moins de 70 ans, associe rituximab 750 mg/m^2, dexaméthasone 40 mg, aracytine $2 \times 2\,000$ mg/m^2 ou $2 \times 1\,000$ mg/m^2 si les patients ont plus de 60 ans et cisplatine 100 mg/m^2. Un schéma type R-GEMOX, rituximab 750 mg/m^2, gemcitabine 100 mg/m^2 est préconisé chez les patients de plus de 70 ans. Les effets indésirables sont classiques, essentiellement liés à l'hématotoxicité du traitement.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables aigus lors d'une prise en charge par immunothérapie sont :

- toxicité digestive (nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, diarrhées) ;
- toxicité hématologique (lignée(s) touchée(s) variant selon les molécules) ;
- toxicité muqueuse (mucite) ;
- toxicité cutanée (prurit, rash) ;
- alopécie ;
- toxicité neurologique (neuropathie périphérique à la fois sensorielle et motrice) ;
- accès fébriles ;
- infections bactériennes, virales ;
- réactions liées à la perfusion, angio-œdème ;
- toxicité cardiaque (troubles du rythme, décompensation cardiaque) ;
- asthénie.

Concernant les effets indésirables de la radiothérapie associée, les doses délivrées étant le plus souvent modérées, les effets indésirables restent mineurs. On rencontrera éventuellement :

- mucite et/ou xérostomie en cas d'irradiation des cavités ORL ;
- diarrhée en cas d'irradiation de la cavité abdominale ;
- érythrodermie en fin de traitement ;
- fatigue ;
- nausées et/ou vomissements (en cas de volume d'irradiation important) ;
- pancytopénie transitoire (si une partie du territoire hématopoïétique est irradiée).

Enfin, compte tenu des risques tératogènes des traitements, une contraception efficace doit être proposée aux patients (hommes et femmes). De plus, afin de préserver la fertilité, des mesures anticipatives (cryoconservation du sperme ou de tissu ovarien) peuvent être proposées.

Lymphome folliculaire

Généralités

Représentant 25 à 30 % des lymphomes non hodgkiniens, le lymphome folliculaire (LF) est caractérisé par une prolifération lymphoïde de petites cellules clivées B organisées en nodules. Il fait partie des lymphomes dits « indolents » évoluant sur plusieurs années. La classification OMS fait la distinction entre deux grades en fonction de la richesse en grandes cellules dans les nodules. La survie globale à cinq ans varie entre 50 et 90 % en fonction des facteurs pronostiques.

Épidémiologie

Avec 2 530 nouveaux cas estimés en 2012 dont 52 % survenant chez l'homme, le LF se situe parmi les hémopathies lymphoïdes les plus fréquentes.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

La médiane d'âge de survenue d'un LF est de 64 ans chez l'homme et de 66 ans chez la femme. Très peu de cas sont diagnostiqués avant 35 ans. En France, l'incidence des LF est en augmentation dans les deux sexes entre 1995 et 2012.

Clinique et diagnostic

Le LF est avant tout une maladie ganglionnaire habituellement révélée par des adénopathies superficielles indolores, de taille fluctuante ou d'augmentation progressive avec le temps (pouvant toucher n'importe quel territoire ganglionnaire), plus rarement par des symptômes lies à la présence d'adénopathies profondes. Dans certains cas, la maladie se manifeste par des douleurs abdominales ou lombaires en rapport avec une masse rétropéritonéale volumineuse, éventuellement compressive et pouvant alors s'accompagner d'œdèmes des membres inférieurs ou d'ascite. Des formes extraganglionnaires avec atteinte digestive ou cutanée notamment sont possibles mais beaucoup plus rares. Il y a un risque de transformation en lymphome à grandes cellules sur le long terme.

La biopsie ganglionnaire reste l'examen diagnostique de référence. On retrouve les marqueurs des lymphocytes B tels que le CD20+, le CD10+ ou encore le CD5−. Une translocation t(14:18) est retrouvée dans plus de 80 % des cas, responsable d'une hyperexpression de la protéine BCL2 (immunohistochimie). Le bilan d'extension est calqué sur celui des autres lymphomes.

Facteurs pronostiques et survie

Les facteurs pronostiques sont le critère dit de « forte masse tumorale », c'est-à-dire un ganglion supérieur à 7 cm de diamètre ou plus de 3 ganglions de plus de 3 cm de diamètre, syndrome compressif, splénomégalie symptomatique, et le *follicular lymphoma international prognostic index* (FLIPI-1) supérieur ou égal à 3 (tableau 26.8).

Si le FLIPI est égal à 0 ou 1, le lymphome est qualifié de « bas risque », avec une survie globale à cinq ans de 91 %. Si le FLIPI-1 supérieur ou égal à 3, le patient est dit « à haut risque » (tableau 26.9).

Traitements et effets indésirables

Les patients asymptomatiques et avec une faible masse tumorale (20 à 30 % des patients) relèvent habituellement d'une abstention thérapeutique avec surveillance régulière. Lorsqu'un traitement s'avère nécessaire – critères dits de « forte masse tumorale » –, le traitement de référence repose sur une immunochimiothérapie adaptée selon l'état général du patient. Le traitement standard fait appel à la chimiothérapie par R-CHOP (mêmes posologies que pour le LBDGC), plus rarement par R-CHVP (cyclophosphamide 600 mg/m^2, doxorubicine 25 mg/m^2, étoposide 60 mg/m^2, et prednisone 40 mg/m^2). En cas de réponse à l'issue de la chimiothérapie d'induction (6 cures), un traitement d'entretien par rituximab en monothérapie est poursuivi pendant deux ans à raison d'une injection tous les deux mois.

Historiquement, les alkylants *per os* tels que le chlorambucil étaient utilisés en monochimiothérapie. De nombreux essais sont en cours chez les patients en rechute. Des résultats récents mettent en évidence la place du lénalidomide dans l'arsenal thérapeutique de deuxième ligne mais nécessitent d'être confirmés.

Chez les patients de bon pronostic, un traitement peu toxique, à base d'anticorps monoclonaux seuls, nus ou radiomarqués peut être

Tableau 26.8 Facteurs pronostiques du score FLIPI.

Facteurs pronostiques défavorables	
Âge	≥ 60 ans
Nombre de nodules	> 4
Stade d'Ann Arbor	> 2
Taux sérique de LDH	> normale
Taux d'Hb	< 12 g/dl

Tableau 26.9 Score pronostique des lymphomes folliculaires FLIPI et survie.

Nombre de facteurs	Risque	Fréquence	Survie à 5 ans
0–1	Faible	36 %	71 %
2	Intermédiaire	37 %	51 %
3–5	Élevé	27 %	36 %

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

proposé. Plusieurs essais testent actuellement l'effet d'un traitement précoce par anticorps sur le contrôle de la maladie, selon le schéma suivant : quatre injections hebdomadaires de rituximab, puis une phase d'entretien (une injection tous les deux à trois mois pour une durée limitée – généralement deux ans – ou jusqu'à progression).

Les principaux effets indésirables des traitements sont repris dans le tableau e26.15.

Leucémie lymphoïde chronique

Généralités

La leucémie lymphoïde chronique est définie par une accumulation de petits lymphocytes B monoclonaux, de morphologie mature, dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate). Elle fait partie des tumeurs à cellules lymphoïdes B matures de la classification OMS. Dans moins de 10 % des cas, la LLC peut se transformer en lymphome de haut grade de malignité, appelé syndrome de Richter.

Épidémiologie

On estime à 4500 le nombre de nouveaux cas en France en 2012, dont 60 % survenant chez l'homme. La LLC est une maladie du sujet âgé, plus de 44 % des cas sont observés chez les plus de 75 ans (40 % chez l'homme, 49 % chez la femme). L'âge médian des patients au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. L'augmentation des cas incidents de 130 % entre 1980 et 2012 est équivalente entre les sexes et s'explique par une augmentation de l'espérance de vie à la naissance (85 ans chez la femme, 78 ans chez l'homme en 2009) et un accès facilité aux outils diagnostiques. Son évolution est chronique, mais avec une survie qui peut varier de moins de 1 an à plus de 20 ans. Elle reste incurable pour une large majorité des patients.

Clinique et diagnostic

Le syndrome tumoral est souvent absent au moment de la découverte de la maladie mais peut se manifester par des adénopathies superficielles, bilatérales, symétriques et de taille modeste. Le diagnostic est basé sur une hyperlymphocytose sanguine supérieure à 5 g/l. C'est pour cela que devant une hyperlymphocytose supérieure à 5 g/l isolée depuis plus de trois mois, l'évocation d'une LLC doit être envisagée.

Le frottis sanguin montre des petits lymphocytes et très fréquemment des ombres de Gumprecht (noyaux de lymphocytes).

L'immunophénotypage affirme le diagnostic avec la présence de marqueurs B (CD19 et CD20), les marqueurs CD5 et CD23. Le score du Royal Marsden Hospital (RHM) ou le score de Matutes s'appuient sur ces marqueurs (tableau 26.10).

Si le score est supérieur à 4, le diagnostic de LLC est retenu.

La réalisation d'un hémogramme, d'une biopsie ganglionnaire est inutile pour poser le diagnostic.

Deux diagnostics différentiels doivent être évoqués :

- la « lymphocytose B monoclonale », correspondant souvent à un état « pré-LLC » est diagnostiquée par une lymphocytose inférieure à 5 g/l et l'absence de syndrome tumoral ganglionnaire ;
- le « lymphome lymphocytique » est diagnostiqué par une lymphocytose inférieure à 5 g/l et la mise en évidence d'une ou plusieurs adénopathies.

Facteurs pronostiques et survie

Les facteurs pronostiques les plus usités sont : la lymphocytose, les adénopathies… Deux classifications existent pour déterminer le pronostic de la pathologie : la classification de Rai (stades 0 à IV, voir tableau 26.11) et la classification de Binet (stades A à C, voir tableau 26.12).

Traitements et effets indésirables

La stratégie thérapeutique est fonction du stade de LLC déterminé par la classification de Binet.

Tableau 26.10 Éléments diagnostiques du score RHM.

	0 point	1 point
CD5	–	+
CD23	–	+
Expression de l'Ig de surface	Forte	Faible
Marqueur Fmc7	+	–
Expression du CD79b	Forte	Faible

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e26.15 Principales toxicités des anticancéreux.

	Effets indésirables spécifiques	Contre-indications spécifiques	Prévention iatrogénie
Rituximab	Hypersensibilité (prurit, rash, fièvre, frisson, œdème, etc.)	Antécédents de réaction anaphylactique aux protéines de souris	Prémédication par antihistaminiques et corticoïdes Pour la première cure, débit par palier 50 mg/h puis augmentation toutes les 30 min si bonne tolérance de 50 mg/h jusqu'à un maximum de 400 mg/h
Vincristine	Neuropathies périphériques cumulatives et réversibles à l'arrêt du traitement Toxicité oculaire	Neuropathie périphérique sévère	Traitement symptomatique par antidépresseurs tricycliques, carbamazépine, gabapentine
Doxorubicine	Toxicité cardiaque	Insuffisance cardiaque sévère/ troubles du rythme	Bilan cardiaque (EEG, Doppler, FEVG pendant et après traitement)
Bléomycine	Toxicité pulmonaire (dose cumulée maximum de 400 mg) Toxicité digestive Alopécie Cutanée	Insuffisance respiratoire sévère	Surveillance pulmonaire (radio, EFR)
Méthotrexate	Neurotoxicité (IT ou forte dose), la forme la plus commune est l'arachnoïdite chimique caractérisée par des nausées, céphalées, raideurs méningées, syndrome fébrile Syndrome d'intoxication (« syndrome de l'homme-homard ») associant épidermolyse, aplasie médullaire, toxicités sur le SNC et médullaire	Insuffisance respiratoire chronique Insuffisances rénale et hépatique sévères	Hyperhydratation et alcalinisation des urines Surveillance méthotrexatémie dans les 24 heures suivant le début de la perfusion (< 15 µmol/l) Prévention par du folinate de calcium i.v. Antidote : Voraxaze® (ATU nominative) administration dans les 96 heures suivant le début de la perfusion si la méthotrexatémie des 42 heures reste supérieure à 10 µm avec insuffisance rénale
Cyclophosphamide	Toxicité excréto-urinaire des oxazaphosphorines (cyclophosphamide et ifosfamide)	Cystite hémorragique, insuffisance médullaire	Hydratation boisson alcaline (type eau de Vichy), utilisation de mesna (protecteur vésical)
Oxaliplatine **Carboplatine**	Néphrotoxicité Ototoxicité	Insuffisance rénale sévère	Hyperhydratation, surveillance créatininémie Audiogramme

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 26.11 Classification de Rai.

Pronostic	Stade	Facteurs pronostiques	Survie médiane
Bon	Stade 0	Lymphocytose sanguine isolée	> 12 ans
Intermédiaire	Stade I	Stade 0 + adénopathies	8 ans
Intermédiaire	Stade II	Stade 0 et I avec splénomégalie et/ou hépatomégalie	6 ans
Mauvais	Stade III	Stade 0 et Hb < 11 g/dl ; syndrome tumoral facultatif	2 ans
Mauvais	Stade IV	Stade 0 et plaquettes < 100 g/l ; syndrome tumoral facultatif	2 ans

Tableau 26.12 Classification de Binet.

Pronostic	Stades	Aires lymphoïdes palpables	Hémoglobine < 10 g/dl et plaquettes < 100 g/l	Survie médiane
Bon	Stade A	< 3 aires	Non	> 15–20 ans
Intermédiaire	Stade B	≥ 3 aires	Non	5–8 ans
Mauvais	Stade C	Indifférent	Oui	< 4 ans

Au stade A, une simple surveillance clinique (avec recherche de ganglions) et biologique (avec réalisation d'un hémogramme) est réalisée deux fois par an. Devant l'apparition de critères d'évolutivité, la surveillance est renforcée avec mise en place ou non d'un traitement.

Au stade B, chez les patients de moins de 65 ans, le traitement de première ligne repose sur le protocole mensuel R-FC associant un anticorps monoclonal anti-CD20 le rituximab ou Mabthera® à la dose de 375 mg/m² à la première cure puis 500 mg/m² et de deux anticancéreux oraux, la fludarabine et le cyclophosphamide, sur trois jours aux posologies respectives de 40 et 250 mg/m². La durée du traitement est de six cycles de 28 jours. Au stade B ou stade C, chez les patients de plus de 65 ans, le choix thérapeutique se fait entre quatre cycles de R-FC ou un traitement *per os* par chlorambucil, de moins bonne efficacité mais mieux toléré.

Les options thérapeutiques dans le traitement de deuxième ligne reposent sur :

- l'injection intraveineuse de bendamustine à la dose de 100 mg/m² à j1 et j2 tous les 28 jours (maximum 6 cycles) ;
- l'injection sous-cutanée de Mabcampath® (sous ATU nominative) trois fois par semaine pendant 12 semaines à la dose de 30 mg.

Un nouveau médicament, l'ibrutinib, est en cours de développement dans plusieurs hémopathies dont la LLC. L'ibrutinib est le premier inhibiteur puissant et covalent de la tyrosine kinase de Bruton administré par voie orale. Il est indiqué chez des patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée. Ce médicament est actuellement prescrit en ATU et est accompagné d'un protocole d'utilisation thérapeutique. La posologie recommandée pour le traitement de la LLC est de 420 mg (trois gélules) une fois par jour. La posologie doit être adaptée en cas en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4. Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. Un suivi de la numération formule sanguine avec taux de plaquettes et examens sériques (créatinine, ASAT, ALAT, LDH et bêta-2-microglobuline) est nécessaire.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les risques d'infections dues à la myélotoxicité et l'hématotoxicité des traitements ainsi qu'un risque d'hypogammaglobulinémie rendant le patient sensible aux infections bactériennes et réactions virales (voir également le tableau e26.15).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétique est réservée aux patients jeunes présentant une LLC évolutive de mauvais pronostic, sous réserve d'un donneur compatible.

Lymphome à cellules du manteau

Généralités

Le lymphome du manteau (LM) est une entité de description récente, représentant 8 % des lymphomes. Il est caractérisé par une prolifération cellulaire tumorale de cellules B dans une région du ganglion lymphatique appelée « zone du manteau », d'où son nom.

Épidémiologie

On estime à 659 le nombre de nouveaux cas de LM en France en 2012, dont 75 % survenant chez l'homme, pour un âge médian de 74 ans. Le pronostic est plus péjoratif que pour les autres formes de lymphomes puisque les réponses prolongées sont rares et la maladie récidive ou devient réfractaire au traitement chez la plupart des patients. Actuellement, le taux de survie à cinq ans est de l'ordre de 50 % pour les lymphomes de stade avancé et de 70 % pour les premiers stades. Les médianes de survie globale rapportées se situent généralement entre trois et cinq ans.

Clinique et diagnostic

Dans la mesure où ce lymphome est indolore et difficilement décelable sur un examen sanguin, il est diagnostiqué à des stades relativement tardifs. La clinique associe des adénopathies périphériques, de localisation le plus souvent abdominale et rarement médiastinale. Les atteintes médullaires et digestives (60 % des cas) sont très fréquentes. Une fièvre et une altération de l'état général peuvent se présenter. Le diagnostic différentiel avec une LLC peut s'avérer problématique lorsque le lymphome est leucémisé d'emblée.

Le diagnostic est posé à partir d'une biopsie ganglionnaire révélant la présence de cellules tumorales. Un examen immunohistochimique, phénotypique, ainsi que la mise en évidence de l'expression anormale de la cycline D1 (ou de la translocation t(11;14) par FISH ou cytogénétique classique) est nécessaire au diagnostic. Le bilan d'extension est réalisé à l'aide de l'imagerie (échographie, scanner, IRM) et d'un examen médullaire (biopsie ostéomédullaire). Des examens endoscopiques doivent être réalisés pour dépister des atteintes digestives.

Facteurs pronostiques

Comme le lymphome folliculaire avec le FLIPI ou encore le lymphome B diffus à grandes cellules avec l'IPI, le pronostic du lymphome à cellules du manteau est évalué avec le MIPI (*mantle cell lymphoma international prognostic index*) (tableau 26.13). Le score calculé repose sur les quatre critères suivants : l'âge, l'ECOG, le taux de LDH sérique et le taux de leucocytes.

En fonction des points attribués par critères, trois niveaux de risque existent :

- faible risque : score MIPI ≤ 3 ;
- risque intermédiaire : score MIPI égal à 4 ou 5 ;
- haut risque : 6 ≤ score MIPI ≤ 11.

Traitements et effets indésirables

Le traitement de première ligne chez les patients ne pouvant pas bénéficier d'une autogreffe est de huit cycles de R-CHOP21 suivis d'un traitement d'entretien pendant deux ans avec injection de rituximab seul tous les deux mois, si le patient est en réponse partielle voire complète à l'issue des huit cycles. À l'heure actuelle, des essais cliniques sont en cours avec notamment l'utilisation du rituximab en sous-cutané. Pour les patients les plus jeunes, le traitement standard repose sur une intensification thérapeutique ou autogreffe. Cette autogreffe est précédée d'une immunochimiothérapie alternant

Tableau 26.13 Facteurs pronostiques du score MIPI.

Points	Âge (années)	ECOG	LDH sérique (U/l)	Leucocytes (g/l)
0	< 50	0–1	< 0,67	< 6,7
1	50–59	–	0,67–0,99	6,7–9,99
2	60–69	2–4	1,00–1,49	10,0–14,99
3	≥ 70	–	≥ 1,50	≥ 15,0

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

R-CHOP et aracytine (DHAP : dexaméthasone, aracytine, cisplatine) et constitue le standard thérapeutique en Europe.

La rechute reste tôt ou tard inévitable. Le traitement de seconde ligne comporte des agents de chimiothérapie non encore utilisés lors du traitement de première ligne avec généralement des dérivés de platine (R-ICE : rituximab, VP16, carbopatine et ifosphamide), de bendamustine en association au rituximab, ou encore du bortézomib. Chaque schéma peut être utilisé tel quel ou adapté en fonction des circonstances cliniques (comorbidités, état général du malade).

Un nouveau médicament, l'ibrutinib, est en cours de développement dans plusieurs hémopathies dont le lymphome à cellules du manteau (en rechute ou réfractaire). Ce médicament est actuellement prescrit en ATU et est accompagné d'un protocole d'utilisation thérapeutique. La posologie recommandée dans cette indication est de 560 mg (4 gélules) une fois par jour. Pour plus d'informations sur ce médicament, voir le paragraphe « Traitement des LLC ».

Les principaux effets indésirables des traitements sont repris dans le tableau e26.15.

Lymphome de la zone marginale

Généralités

Le lymphocyte à l'origine de ces lymphomes de la zone marginale (LZM) est une cellule particulière qui est dite « mémoire ». Les lymphocytes B mémoires sont stockés dans la zone marginale ganglionnaire, et c'est donc à partir de cette zone que diffusent les lymphocytes B anormaux.

Parmi les lymphomes de la zone marginale, on distingue trois maladies bien distinctes : les lymphomes spléniques, les lymphomes ganglionnaires et les lymphomes associés aux muqueuses (*mucosa associated lymphoid tissu* [MALT]).

Épidémiologie

On estime à 1 772 le nombre de nouveaux cas de LZM en France en 2012, dont 49 % survenant chez l'homme. L'âge médian du diagnostic est de 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes.

Clinique et diagnostic

Pour les lymphomes de la zone splénique de la zone marginale, ils se manifestent essentiellement par une splénomégalie, parfois une pancytopénie.

Pour les lymphomes de la zone marginale ganglionnaires, la clinique n'a pas de particularité par rapport aux autres lymphomes de bas grade. L'association à l'infection par le virus de l'hépatite C est fréquente.

Pour les lymphomes de MALT et contrairement aux autres lymphomes, l'atteinte des ganglions lymphatiques est rare. Les cellules anormales infiltrent un ou plusieurs organes, le plus souvent l'estomac (lymphome de MALT gastrique). La maladie peut atteindre les poumons, la peau ou encore l'œil. *Helicobacter pylori* peut être à l'origine des lymphomes de MALT gastriques (80 % des cas).

Le diagnostic est confirmé sur biopsie où l'on retrouve les marqueurs classiques des lymphocytes B, le CD20+, CD5– et CD10–. Un bilan d'extension classique est également réalisé comme pour les autres formes de lymphomes.

Facteurs pronostiques et survie

Ces lymphomes ont une très faible évolutivité. Lorsque le lymphome est isolé, le taux de survie à dix ans, après traitement, est d'environ 75 %. Il n'y a pas d'index pronostique pour cette catégorie de lymphomes non hodgkiniens.

Traitements et effets indésirables

Pour les lymphomes de la zone splénique de la zone marginale, le traitement classique était la splénectomie. Aujourd'hui, le rituximab seul ou en association avec la fludarabine *per os* est le traitement de référence.

Pour les lymphomes de MALT gastriques *H. pylori*+, un traitement éradicateur classique doit être initié et permet d'obtenir une rémission du lymphome dans un grand nombre de cas.

En cas d'échec ou dans les formes *H. pylori*–, une chimiothérapie par rituximab et chlorambucil *per os* est initiée. Il n'y a pas aujourd'hui de consensus sur la stratégie thérapeutique à conduire.

Les principaux effets indésirables des traitements sont repris dans le tableau e26.15.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Lymphome de Burkitt

Généralités – épidémiologie

Il s'agit d'un lymphome agressif, rare chez l'adulte en Europe (< 5 %). En revanche, il existe sous forme endémique en Afrique noire pour laquelle le virus d'Epstein-Barr est associé dans 100 % des cas. La forme sporadique européenne est associée à ce virus dans 40 % des cas. Le lymphome de Burkitt est très fréquent chez les sujets atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH+).

Clinique et diagnostic

Le lymphome de Burkitt se caractérise par une prolifération rapide et agressive, et on retrouve au diagnostic une forte masse tumorale notamment de localisation abdominale. L'atteinte neuroméningée est systématiquement recherchée. Le taux de LDH est élevé, et il peut exister un syndrome de lyse spontanée à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë. Les marqueurs des lymphocytes B retrouvés sont le CD20+, le CD10+ Bcl2–. Les marqueurs de l'EBV sont exprimés dans 40 % des cas.

Facteurs pronostiques

Les différents facteurs sont l'âge, la masse tumorale et les différents sites atteints, notamment une localisation médullaire ou neuroméningée. Les formes localisées peuvent être guéries dans 90 % des cas, les formes diffuses dans plus de 70 % des cas. Les rechutes après un an sont rares mais de pronostic très péjoratif.

Traitement et effets indésirables

Le traitement doit être progressif afin d'éviter le syndrome de lyse tumorale, restant la première cause de morbidité et de mortalité initiale. Après avoir écarté ce risque, le traitement est très intensif et dure entre quatre et six mois avec des cures de chimiothérapies à fortes doses et fréquentes. Les protocoles suivent des schémas dérivés de ceux utilisés en pédiatrie.

La première phase est dite de réduction selon le protocole COP (vincristine, cyclophosphamide, prednisolone, méthotrexate et hydrocortisone).

Vient ensuite la phase d'induction, le patient reçoit une polychimiothérapie lourde, type COPADEM (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, doxorubicine, hydrocortisone, acide folinique et méthotrexate). Un essai clinique, le LMBA 02, testait l'utilisation du rituximab à j0 et j6 (R-COPADEM).

Une prophylaxie méningée par méthotrexate injection intrathécale est systématiquement effectuée.

Les principaux effets indésirables des traitements sont repris dans le tableau e26.15.

Ce qu'il faut retenir

▶ Les lymphomes, prolifération maligne du tissu lymphoïde, constituent une famille complexe et hétérogène de tumeurs/hémopathies malignes, dont la classification évolue régulièrement. Leur gravité et leur pronostic sont variables.

▶ Un lymphome peut être découvert d'une façon fortuite ou à la suite d'un tableau non spécifique comme : altération de l'état général, fatigue, perte de poids, fièvre inexpliquée. Dans d'autres cas, les lymphomes se manifestent par une atteinte des organes. Des ganglions volumineux sont un symptôme fréquent. *In fine*, le diagnostic repose sur l'examen immunohistochimique de la biopsie de l'organe atteint, complété d'un bilan d'extension (scanner, IRM).

▶ Le traitement des lymphomes varie selon la lésion, son agressivité, l'âge du patient et les symptômes. Dans certains lymphomes de faible malignité (lymphome folliculaire dit « indolent »), il n'existe pas d'indication de traitement : le patient est surveillé régulièrement. En cas d'atteinte ganglionnaire par un lymphome de haute malignité, la chimiothérapie est le traitement de référence. Dans le cas de la maladie de Hodgkin, le traitement associe la radiothérapie à la chimiothérapie.

▶ On distingue essentiellement les deux pathologies les plus fréquentes suivantes : le lymphome B diffus à grandes cellules et la leucémie lymphoïde chronique.

Lymphome B diffus à grandes cellules

▶ Plus fréquent chez la femme que chez l'homme, le LBDGC est caractérisé par deux pics d'incidence : vers 30 ans de bon pronostic (survie à 5 ans de 90 %) et vers 75 ans de

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

pronostic péjoratif. C'est l'hémopathie maligne la plus fréquente chez l'adulte jeune. Caractérisé par des adénopathies périphériques, il s'acccompagne de sueurs nocturnes abondantes, de fièvre et d'un amaigrissement le plus souvent. À l'examen de la biopsie, on retrouve des cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg confirmant le diagnostic.

▶ Il existe 4 stades de LH (Ann Arbor) déterminants dans le choix de la stratégie thérapeutique : la chimiothérapie type ABVD puis radiothérapie est instaurée pour les stades I et II. Une chimiothérapie exclusive type ABVD ou BEACOPP est instaurée pour les stades III et IV.

Leucémie lymphoïde chronique

▶ Pathologie du sujet âgé, la LLC touche majoritairement les hommes. D'évolution chronique, la survie est variable allant de moins de 1 an à plus de 20 ans. Dans moins de 10 % des cas, la LLC peut se transformer en lymphome de haut grade de malignité appelé syndrome de Richter.

▶ L'hyperlymphocytose sanguine persistante (>3 mois) doit faire évoquer une LLC, cependant l'immunophénotypage pose le diagnostic. La stratégie thérapeutique est fonction du stade de LLC déterminé par la classification de Binet, qui distingue trois stades de LLC. D'une simple surveillance pour le stade A aux cures de R-FC pour les stades B et C, la LLC reste incurable chez la plupart des patients.

▶ L'introduction des anticorps monoclonaux a bouleversé les différentes stratégies des lymphomes : les traitements de première ligne associent le plus souvent une polychimiothérapie couplée à une immunothérapie. Le tableau e26.14 et le tableau e26.15 en annexe présentent les principaux protocoles et principales toxicités associées aux traitements de ces pathologies.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent des figures, des tableaux et un cas clinique. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e26.1 Très grande diversité des lymphomes.

Figure e26.2 Lymphome de Hodgkin. Stratégies thérapeutiques en fonction du stade selon les critères de l'EORTC.

Figure e26.3 Mécanisme d'action du rituximab.

Tableau e26.14 Principaux protocoles.

Tableau e26.15 Principales toxicités des anticancéreux.

Annexe e26.1 Cas cliniques.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e26.14 Principaux protocoles.

Protocoles	médicaments	Dose	Voie	Jour
Lymphome hodgkinien				
ABVD	Doxorubicine	25 mg/m²	i.v.	1 et 15
Tous les 28 jours	Bléomycine	10 mg/m²	i.v.	1 et 15
	Vinblastine	6 mg/m²	i.v.	1 et 15
	Dacarbazine	375 mg/m²	i.v.	1 et 15
BEACOPP	Bléomycine	10 mg/m²	i.v.	8
Tous les 21 jours	Étoposide	100 mg/m²	i.v.	1-3
	Doxorubicine	25 mg/m²	i.v.	1
	Cyclophosphamide	650 mg/m²	i.v.	1
	Vincristine	1,4 mg/m² (max : 2 mg)	i.v.	8
	Procarbazine	100 mg/m²	p.o.	1–7
	Prednisone	40 mg/m²	p.o.	1–14
Lymphome malin non hodgkinien				
R-ACVBP	Rituximab	375 mg/m²	i.v.	1
Tous les 15 ou 21 jours	Doxorubicine	75 mg/m²	i.v.	1
	Cyclophosphamide	1 200 mg/m²	i.v.	1
	Vindésine	2 mg/m²	i.v.	1 et 5
	Bléomycine	10 mg	i.v.	1 et 5
	Prednisone	60 mg/m²	p.o.	1–5
	Méthotrexate	15 mg	i.t.	2
R-CHOP	Rituximab	375 mg/m²	i.v.	1
Tous les 21 jours	Cycplophosphamide	750 mg/m²	i.v.	1
	Doxorubicine	50 mg/m²	i.v.	1
	Vincristine	1,4 mg/m² (max : 2 mg)	i.v.	1
	Prednisone	60 mg/m²	p.o.	1–5
BEAM	Carmustine (= BCNU ou Bicnu)	300 mg/m²	i.v.	1
	Étoposide	200 mg/m²	i.v.	2–4
	Cytarabine	200 mg/m²/12 heures	i.v.	2–4
	Melphalan	140 mg/m²	i.v.	5
R-DHAP	Rituximab	375 mg/m²	i.v.	1
Tous les 21 ou 28 jours	Cytarabine	2 000 mg/m²/12 heures	i.v.	1–2
	Cisplatine	100 mg/m²	i.v.	1
	Dexaméthasone	40 mg dose totale	p.o.	1–4
R-GEMOX	Rituximab	375 mg/m²	i.v.	1
Tous les 15 jours	Gemcitabine	1 000 mg/m²	i.v.	1
	Oxaliplatine	100 mg/m²	i.v.	1
R-CHVP	Rituximab	375 mg/m²	i.v.	1
Tous les 28 jours	Cycplophosphamide	600 mg/m²	i.v.	1
	Doxorubicine	25 mg/m²	i.v.	1
	Étoposide	100 mg/m²	i.v.	1
	Prednisone	40 mg/m²	p.o.	1–5

(*Suite*)

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e26.14 Suite.

Protocoles	médicaments	Dose	Voie	Jour
R-FC	Rituximab	375 mg/m²	i.v.	1
Tous les 21 jours	Fludarabine	40 mg/m²	p.o.	1–3
	Cyclophosphamide	300 mg/m²	p.o.	1–3
R-ICE	Rituximab	375 mg/m²	i.v.	1
Tous les 21 jours	Ifosfamide	2 000 à 5 000 mg/m²	i.v.	2
	Carboplatine	AUC5 selon la formule de Calvert	i.v.	2
	Étoposide	100 mg/m²	i.v.	1–3
COP	Cyclophosphamide	750 mg/m²	i.v.	1
	Vincristine	1,2 mg/m² (max : 2 mg)	i.v.	1
	Prednisone	40 mg/m²	p.o.	1–3
R-COPADEM	Rituximab	375 mg/m²	i.v.	1
	Cyclophosphamide	500 mg/m²	i.v.	2–4
	Vincristine	1,4 ou 1,5 mg/m² (max : 2 mg)	i.v.	1
	Doxorubicine	60 mg/m²	i.v.	2
	Méthotrexate	3 000 mg/m²	i.v.	1
	Prednisone	100 mg/m²	p.o.	1–4
	Méthotrexate	15 mg	i.t.	2

i.v. : intraveineuse ; p.o. : *per os* ; i.t. : intrathécal.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e26.1 Cas cliniques

Cas clinique 1

M. X., 50 ans, est pris en charge pour lymphome B diffus à grandes cellules. Le stade IPI est de 1. Une chimiothérapie de type R-CHOP est décidée. La première cure comprend :

- granisétron 3 mg i.v. ;
- rituximab 375 mg/m² i.v. ;
- cyclophosphamide 750 mg/m² i.v. ;
- mesna 250 mg/m² i.v. à H0 ;
- mesna 800 mg *per os* à H4 et H8 ;
- doxorubicine 50 mg/m² i.v. ;
- vincristine 1,4 mg/m² (max 2 mg) i.v. ;
- cortancyl 60 mg/m² *per os* pendant 5 jours.

Questions

1/ Quelle fonction organique doit être systématiquement évaluée avant le début d'un tel protocole ?

2/ Expliquer l'intérêt et le schéma d'utilisation du mesna (Uromitexan®) ?

Dès le premier jour, un traitement par rasburicase (Fasturtec®) 15 mg/jour est instauré de façon concomitante.

3/ Quelle est son indication ? Pourquoi est-il justifié dans ce cas ?

Une semaine après cette cure, le patient est réhospitalisé. Il présente une hyperthermie depuis la veille (38,5 °C). Aucun foyer infectieux apparent. Le taux de PN est de 0,5 g/l. Le traitement suivant est instauré : céfotaxime 1 g × 3 et tobramycine 210 mg par jour.

4/ Y a-t-il un risque à court terme sans traitement ? Commentez le traitement instauré.

La seconde cure de chimiothérapie est réalisée normalement à j21. À la sortie d'hospitalisation de jour, la prescription suivante est réalisée : pegfilgrastim (Neulasta®) 6 mg, 1 ampoule dans 3 jours.

5/ Quel est l'intérêt de ce traitement ? Quels sont les effets indésirables attendus ?

Réponses

1/Évaluation de la fonction cardiaque du fait de la cardiotoxicité des anthracyclines (ici doxorubicine).

2/ Le mesna est indiqué dans la prévention de la toxicité vésicale des oxazaphosphorines. Le schéma posologique est fonction de la dose de l'oxazaphosphorine (ifosfamide toute dose et cyclophosphamide dès 600 mg/m²/j).

Après une perfusion concomitante de courte durée inférieure ou égale à 4 heures de mesna et d'oxazaphosphorine à habituellement 1/3 de 100 % de la dose du cytostatique, il convient : d'administrer en fin de perfusion une première dose orale de mesna au double de la dose i.v. et une deuxième dose équivalente 4 heures plus tard (biodisponibilité de la forme orale 50 %).

3/ Protection rénale en regard du risque de syndrome de lyse tumorale : la chimiothérapie étant très active sur les cellules cancéreuses, se manifestant entre autres par une hyperuricémie pouvant conduire à une insuffisance rénale aiguë. La rasburicase est un agent uricolytique puissant qui catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoïne, substance hydrosoluble, facilement excrétée par le rein, dans les urines.

4/ Le patient présente une neutropénie fébrile. Il s'agit d'une urgence thérapeutique (avec risque vital potentiel). Le traitement instauré est une antibiothérapie large spectre associant une céphalosporine de troisième génération et un aminoside.

5/ Il s'agit d'un facteur de croissance hématopoïétique de la lignée blanche (G-CSF). L'un de ses avantages est d'être en injection unique SC par cure. L'objectif est d'éviter la survenue de neutropénies fébriles. L'effet indésirable le plus ressenti par les patients consiste en des douleurs osseuses.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cas clinique 2

M. M., 67 ans, est adressé par son médecin pour une fatigue, révélée de manière progressive depuis deux ans. Le patient travaille comme musicien avec de nombreux déplacements et concerts fréquents. Il ne présente pas de signes généraux ni de symptomatologie infectieuse.
À l'examen clinique : l'état général est conservé, l'examen abdominal est normal et il n'y a pas d'adénopathie.
La NFS montre des leucocytes à 24, 4 g/l (neutrophiles 25 % lymphocytes 70 %, monocytes 3 %), l'hémoglobine 13,7 g/dl et plaquettes 182 g/l. Sur le frottis sanguin, de nombreux petits lymphocytes d'aspect mature sont retrouvés.

Questions

1/ Quel est le diagnostic le plus probable ?
L'immunophénotypage révèle une population monoclonale de lymphocytes B (CD19+ et CD20+) avec expression du CD5+, CD23+, CD79b– et FMC7–. L'expression d'une immunoglobuline de surface monotypique est faible.
2/ Quel est l'intérêt de cet examen ?
3/ Quelle est la stratégie thérapeutique envisagée ?
Progressivement, on a vu augmenter le nombre de GB et surtout apparaître une discrète splénomégalie et des adénopathies sus- et sous-diaphragmatiques. Le patient dit avoir perdu 2 à 3 kg sans faire de régime. Les plaquettes sont à 137 g/l, les lymphocytes à 31 g/l et l'Hb à 0,78 g/dl. Le ionogramme et le bilan d'hémolyse sont normaux.
4/ Quelle est la stratégie thérapeutique envisagée ? Détailler le mode d'action.
Mise en place d'un traitement par R-FC (première ligne stade C, sujet > 65 ans) : rituximab i.v. (anti-CD20) + fludarabine (antimétabolite du type analogue nucléotidique des bases puriques) et cyclophosphamide (agent alkylant du type moutarde azotée) *per os*.
5/ Quelle prophylaxie est associée au traitement ?

Réponses

1/ Suspicion de syndrome lymphoprolifératif chronique chez un patient de plus de 60 ans, de type LLC de stade A selon la classification de Binet :
▶ hyperlymphocytose > 5 g/l (avec petits lymphocytes matures) ;
▶ Hb > 10 g/dl, plaquettes > 100 g/l et moins de 3 aires palpables : stade A.
2/ Affirmer le diagnostic, calcul du score de Matutes (= 5) en faveur ici d'un syndrome lymphoprolifératif B type LLC.
3/ Simple surveillance de la NFS tous les trois mois, pas d'indication de traitement au stade A.
4/ Classement en stade C selon Binet et indication de traitement (faible perte de poids, 2 aires ganglionnaires atteintes, anémie).
5/ Hypo-uricémiant + hydratation abondante à débuter *avant* le traitement pour prévenir le risque de lyse tumorale à l'induction.
▶ Allopurinol inhibiteur de la xanthine-oxydase :
– dose maximale pour une dose par voie orale : 300 mg ;
– dose maximale journalière par voie orale : 600 mg.
▶ Antiémétiques type sétron.
▶ Anti-infectieux.
▶ Valaciclovir : prophylaxie d'une infection herpétique.
▶ Cotrimoxazole : prophylaxie d'une infection bactérienne.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 26

[1] Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas : implications for clinical practice and translational research. In : Hematology Am Soc Hematol Educ Program ; 2009. p. 523–31.

[2] Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998 ; 339 (21) : 1506–14.

[3] HAS, Recommandations juillet 2013. Guide lymphome de Hodgkin classique de l'adulte.

[4] Institut national du cancer. Lymphomes de Hodgkin. Questions d'actualités. Rapport intégral. Collection avis & recommandations. Boulogne Billancourt : INCa ; 2012. http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/.

[5] Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma : A multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2011 ; 12 : 460–8.

[6] A predictive model for aggressive non-Hodgkin'slymphoma. The International Non-Hodgkin's LymphomaPrognostic Factors Project. N Engl J Med 1993 ; 329 : 987–94.

[7] Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Non-Hodgkin's lymphomas. J Natl Compr Canc Netw 2010 ; 8 : 288–334.

[8] HAS Actes et prestations ALD - Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte Collection Outils de bonnes pratiques/Guides ALD/Parcours de soins Médecins traitants mars 2012.

[9] Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positon emission tomography for response assessment of lymphoma consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 579–86.

[10] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995 ; 333 : 1540–5.

[11] The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor. N Engl J Med 1993 ; 329 : 987.

[12] Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma : Final analysis of the prospective LNH 87-2 protocol : a Goupe d'étude des lmphomes de l'adulte Study. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 3025–30.

[13] Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1287–95.

[14] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004 ; 104 (5) : 1258–65.

[15] Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed survival of patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8447–52.

[16] Hiddemann W, Buske C, Dreyling M, et al. Treatment Strategies in Follicular Lymphomas : Current Status and Future Perspectives. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 6394–9.

[17] Monnereau ARL, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes. Synthèse. In : Institut de veille sanitaire 2013. 2013. p. 8.

[18] Hallek, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of CLL : a report from the international workshop on CLL updating the national cancer institute – working group 1996 guidelines. Blood 2008 ; 111 : 5446–56.

[19] Dighiero G. CLL : biology and prognosis. In : ASH educational program. 2005p. 278. Furman RR. Prognostic factors and stratification in CLL. In : ASH Education Program ; 2010. p. 77–81.

[20] Hoster, et al. Blood 2008 ; 111 (12) : 5761.

[21] Coman T. Lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute : quels traitements pour quels malades ? Hématologie 2010 ; 16 (3) : 244–52.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Myélome multiple

CHAPITRE 27

X. Armoiry, G. Aulagner

Le myélome multiple (MM) est une maladie néoplasique rare d'étiologie inconnue caractérisée par une prolifération plasmocytaire siégeant classiquement dans la mœlle osseuse et induisant une surproduction d'immunoglobulines monoclonales [1]. Cette affection est aussi appelée maladie de Kahler du nom du médecin autrichien, Otto Kahler (1849–1893), qui le premier en publia la description en 1889.

Épidémiologie

Le MM représente 10 % des hémopathies malignes [2–5]. D'après les données du réseau Francim, le nombre de nouveaux cas survenus en France est de l'ordre de 3 000 par an [6]. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 4 pour 100 000 pour l'homme, et de 2,5 pour 100 000 pour la femme. Dans l'Union européenne, le nombre de nouveaux cas de MM diagnostiqués chaque année est estimé à 33 000, avec environ 20 000 décès annuels dus à la maladie [7]. L'âge médian des patients au moment du diagnostic est compris entre 63 et 70 ans [6], moins de 2 % des patients étant touchés avant 40 ans [1].

Physiopathologie

Le MM est une pathologie d'étiologie inconnue. Il a été suggéré que le développement du MM pouvait être lié à certains facteurs de risque tels que l'exposition à des radiations ionisantes, l'exposition professionnelle (produits chimiques utilisés dans l'agriculture, l'industrie du textile ou du pétrole, les métaux), ou l'exposition à des produits chimiques (formaldéhyde, benzène ou autres) [8]. Cependant, le rôle de ces différents agents n'a pas pu être établi de façon formelle. En outre, l'hypothèse selon laquelle la population des survivants des bombes atomiques au Japon avait un risque majoré de survenue de MM semble réfutée [9].

Avant l'apparition d'un MM, il peut exister un état clinique précancéreux appelé gammapathie monoclonale de signification indéterminée (*monoclonal gammapathy of undetermined significance* ou MGUS). Ces gammapathies monoclonales bénignes sont beaucoup plus fréquentes que les cas de myélome puisque 1 % de la population de plus de 50 ans est concernée. Elles sont caractérisées par [2] :

- la présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique ;
- un taux plus faible de plasmocytes dans la moelle osseuse en comparaison du MM ;
- une absence de lésions osseuses.

Les protéines urinaires de Bence-Jones, qui sont souvent retrouvées dans le cas d'un MM, sont absentes dans cette situation. Chez au moins 50 % des patients, des translocations primaires impliquant des régions codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines sur le chromosome 14 (zone 14q32) sont retrouvées au niveau des cellules clonales. La délétion du chromosome 13 est également présente chez 50 % des patients présentant ce type de gammapathie [5].

Le mécanisme précis de transformation d'une gammapathie monoclonale bénigne à celui de MM n'est pas clairement identifié. Des modifications génétiques secondaires (mutations RAS/p53, translocations secondaires…), des changements au niveau du microenvironnement de la moelle osseuse (processus d'angiogenèse), ou le rôle de cytokines sont souvent évoqués [2, 3].

Les patients présentant une gammapathie monoclonale de signification indéterminée ont un risque annuel de progression en myélome ou autres affections malignes de 1 % [10, 11], l'évolution s'effectuant sur plusieurs dizaines d'années.

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Le développement de lésions ostéolytiques dans le MM est lié à plusieurs mécanismes [2] :

- augmentation de l'activation des ostéoclastes : cet effet est en lien avec une surexpression du ligand RANK (*receptor activator of nuclear factor-KB*) ou RANKL, impliqué dans l'ostéoclastogénèse, probablement sous l'effet d'une surélévation des taux de protéines inflammatoires macrophagiques 1α (MIP-1α) ;
- diminution des taux d'ostéoprotégérine, protéine soluble sécrétée par les ostéoblastes et les cellules stromales, se liant au RANKL et antagonisant sa liaison à RANK [12].

Diagnostic clinique et biologique

Diagnostic clinique

Les signes cliniques du MM [13] sont très variés et peuvent apparaître du fait de la tumeur elle-même, de la toxicité de facteurs sécrétés par la tumeur ou de la réponse propre de l'hôte.

Douleurs et fractures osseuses

Les lésions osseuses sont généralement multiples et induisent une symptomatologie pouvant motiver une consultation médicale. Les douleurs osseuses induites sont souvent persistantes, d'aggravation progressive, résistant aux antalgiques usuels, insomniantes.

Le processus physiopathologique au niveau des os peut également se manifester par des fractures spontanées notamment vertébrales ou au niveau des côtes. Les lésions osseuses apparaissent sous forme de géodes, c'est-à-dire des lacunes claires à la radiographie, arrondies, à contour net, formant des images « à l'emporte-pièce ». Elles sont localisées de manière prédominante au niveau du crâne, de la colonne vertébrale, des côtes et de l'extrémité des os longs. Environ 70 % des patients présentent des lésions osseuses au moment du diagnostic.

Infections

Le risque d'infection est accru dans le cas d'un MM en raison de la pathologie elle-même ou des thérapeutiques utilisées. Les patients atteints d'un MM présentent un déficit dans l'efficacité des cellules B avec hypogammabulinémie et également un défaut dans l'immunité cellulaire (cellules T). L'infection est présente au diagnostic chez environ 10 % des patients. Les localisations les plus fréquentes sont : pulmonaires, urinaires, oto-rhino-laryngées, méningées voire septicémiques.

Anémie

L'anémie, souvent associée à une sensation de faiblesse ou de fatigue, est retrouvée chez environ deux tiers des patients au moment du diagnostic et s'explique principalement par une diminution de la production érythrocytaire liée à l'infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse. L'anémie est alors normochrome et normocytaire chez 60 % des patients.

Hypercalcémie

La lyse osseuse entraîne une mobilisation importante du calcium de l'os et, en conséquence, une hypercalcémie qui peut dominer le tableau clinique par ses complications aussi bien aiguës que chroniques. Une hypercalcémie se retrouve dans 20 % des cas nouvellement diagnostiqués.

Elle se manifeste par une asthénie psychique, un syndrome polyuropolydypsique, des signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements…), des signes neurologiques (confusion, troubles du comportement…) et des signes cardiovasculaires (tachycardie, troubles du rythme).

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est une complication fréquente du myélome et touche jusqu'à 30 % des patients au moment du diagnostic et 50 % des patients dans certains stades de la maladie.

Le mécanisme physiopathologique qui en est à l'origine est multifactoriel. La capacité des chaînes légères des immunoglobulines à provoquer des dommages au niveau des tubules proximaux rend les patients atteints d'un MM à protéines de Bence-Jones (forme particulière d'Ig à chaînes légères uniquement) particulièrement susceptibles de présenter ce type de complication.

Complications neurologiques

Des compressions médullaires liées à des foyers secondaires de la maladie surviennent chez environ 5 % des patients. Les signes cliniques dépendent notamment du site et de l'extension du

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

foyer de compression mais incluent généralement une perte de sensibilité, des paresthésies, une difficulté à la marche ou des troubles sphinctériens. Une compression médullaire constitue une urgence médicale nécessitant un traitement dans les 24 premières heures.

La présence de neuropathies périphériques est assez rare au moment du diagnostic mais peut constituer ultérieurement une toxicité liée à certains traitements.

Autres complications

Un syndrome d'hyperviscosité peut se développer chez des patients avec des taux de protéines monoclonales sériques élevés. Il peut être responsable de troubles de la vision, de manifestations neurologiques ainsi que de troubles hémorragiques.

Enfin, environ 15 % des patients atteints d'un MM développent une amylose dont les complications incluent l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et les neuropathies, et majorent le risque de toxicité liée au traitement par chimiothérapie à base d'anthracyclines, stéroïdes ou thalidomide.

Diagnostic biologique

Outre les éléments de diagnostic clinique, un certain nombre d'examens complémentaires sont disponibles pour permettre un diagnostic [13, 14].

Hémogramme

L'hémogramme est parfois de faible apport diagnostique, les valeurs mesurées pouvant être tout à fait normales. En cas de perturbations, une anémie généralement normocytaire et normochrome, conséquence de l'envahissement plasmocytaire de la mœlle osseuse, est retrouvée. La présence d'hématies agglutinées à la cytologie, dites « en rouleaux », est souvent évocatrice d'un myélome. Leuconeutropénie et thrombopénie sont rares au diagnostic et plus fréquentes au cours de l'évolution. La plasmocytose sanguine survient en fin d'évolution et est modérée.

Myélogramme

Cet examen est réalisé de façon systématique et rapporte alors une plasmocytose médullaire souvent dystrophique. Quantitativement, elle constitue un critère diagnostique majeur au-delà de 30 % des éléments nucléés, et mineur pour des valeurs situées entre 10 et 30 % des cellules nucléées, la valeur normale étant inférieure à 2 %. Qualitativement, les anomalies sont l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique et l'existence d'un taux élevé de plasmoblastes parfois binucléés.

Vitesse de sédimentation

L'augmentation de la vitesse de sédimentation, toujours supérieure à 50 mm et souvent supérieure à 100 mm en l'absence de contexte inflammatoire et infectieux évident, est très évocatrice. L'augmentation est liée à la sécrétion de l'immunoglobuline monoclonale, mais la vitesse de sédimentation peut être normale en cas de sécrétion uniquement de chaînes légères ou en cas de myélome non sécrétant.

Examens complémentaires immunochimiques

Examens sériques

Protides totaux

Du fait de l'accumulation des immunoglobulines, le taux sérique des protides totaux est souvent augmenté au-dessus de 80 g/l, sauf s'il s'agit d'un myélome avec une protéinurie de Bence-Jones.

Électrophorèse des protéines

Toute augmentation inexpliquée de la vitesse de sédimentation ou toute suspicion clinique de myélome doit faire pratiquer cet examen. Une hyperprotidémie peut alors être retrouvée et, en cas d'excrétion d'une immunoglobuline entière, on distingue un pic étroit et symétrique de siège variable selon l'immunoglobuline concernée, le plus souvent en γ, assez fréquemment en β. Une quantification est possible par intégration du diagramme. Dans 20 % des cas, l'examen est négatif.

Immunoélectrophorèse et/ou immunofixation des protéines plasmatiques

Ces examens ont pour but d'affirmer le caractère monoclonal de la sécrétion (pic d'Ig isolé à l'électrophorèse) en déterminant le typage de la chaîne lourde (γ, α, δ ou ε) ainsi que la chaîne légère (κ ou λ) de l'immunoglobuline monoclonale.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cet examen permet de classer les MM selon le typage immunohistochimique. On distingue ainsi :

- les MM à IgG (55 %) ;
- les MM à IgA (26 %) ;
- les MM à chaînes légères (14 %) ;
- les MM à IgD (3 %) ;
- les MM non sécrétants (2 %) : le diagnostic repose alors sur la mise en évidence de lésions osseuses et d'une plasmocytose médullaire ;
- les MM à IgM ou IgE dont la survenue est exceptionnelle.

Ce typage sert par ailleurs de facteur pronostique. Ainsi, le MM dont la prolifération tumorale est la moins rapide est celui à IgG devant IgA, suivi des MM à chaînes légères et enfin à IgD.

Recherche de cryoglobuline

Les immunoglobulines monoclonales peuvent se complexer soit entre elles (cryoglobulines monoclonales), soit avec d'autres immunoglobulines sériques (cryoglobulines mixtes) et précipiter au froid.

Examens urinaires

Recherche de protéinurie globale sur les urines de 24 heures

La recherche peut être négative. Le dosage pondéral des protéines urinaires rend compte de la quasi-totalité des protéines, y compris les chaînes légères des immunoglobulines.

Électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines urinaires

L'électrophorèse identifie le type de protéines excrétées. Elle permet de retrouver une protéinurie sélective (albuminurie liée à une glomérulopathie secondaire au MM) ou non sélective (excrétion de chaînes légères). Une protéinurie dite de Bence-Jones est souvent mise en évidence et correspond à une protéine thermosoluble qui précipite à 56 °C et se redissout à 100 °C. Il s'agit d'une conséquence d'un excès de synthèse de chaînes légères monoclonales par rapport aux chaînes lourdes. L'immunoélectrophorèse met en lumière le caractère monoclonal de l'immunoglobuline retrouvée dans les urines. Cela ne concerne que les chaînes légères, les lourdes n'étant retrouvées que de façon exceptionnelle compte tenu de leur poids moléculaire.

Diagnostic différentiel

L'International Myeloma Working Group a publié des critères permettant un diagnostic différentiel entre un MM, une gammapathie monoclonale bénigne (MGUS) ou un myélome indolent (*smoldering myeloma*) [15].

Une plasmocytose médullaire supérieure à 30 %, un pic monoclonal supérieur à 30 g/l et la présence de lésions osseuses lytiques sont des éléments très en faveur d'un MM.

Dans le cas d'une MGUS, le pic monoclonal sérique est inférieur à 30 g/l, le taux de plasmocytes dans la moelle osseuse est inférieur à 10 %, et le patient ne présente aucun signe clinique ni biologique de myélome.

Dans le cas d'un myélome indolent, le pic monoclonal est supérieur à 30 g/l et/ou le taux de plasmocytes dans la moelle osseuse est supérieur à 10 % et inférieur à 30 %. Le patient ne présente toujours pas de signes cliniques ou biologiques de myélome.

Facteurs pronostiques et classifications des myélomes multiples

La classification la plus ancienne est celle proposée en 1975 par Salmon et Durie qui définit trois stades en fonction des taux sériques du pic monoclonal, du taux de chaînes légères urinaire, du taux d'hémoglobine, de la calcémie et de la présence de lésions osseuses. Cette classification permet notamment d'évaluer la masse tumorale et d'estimer les facteurs pronostiques. En revanche, la durée de survie des patients ne peut pas être estimée de façon précise.

Certaines équipes ont pu corréler à des pronostics péjoratifs des taux sériques élevés de bêta-2-microglobuline, de protéine C réactive ou des taux faibles d'albumine sérique [16, 17].

En 2005, une nouvelle classification internationale dite classification ISS ou International Staging System a été publiée. Celle-ci est née de la volonté de plusieurs groupes coopérateurs internationaux d'estimer les durées de survie de patients atteints de MM [18]. Ce travail a été rendu possible au moyen d'une étude de cohorte rétrospective portant sur plus de 10 000 patients atteints d'un MM entre 1981 et 2002, et issus de 17 centres, et avait pour objectifs de corréler près de 20 paramètres

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 27.1 Classification du MM d'après l'ISS.

Stade	Critères	Médiane de survie
I	Bêta-2-microglobuline < 3,5 mg/l Albumine sérique ≥ 3,5 g/dl	62 mois
II	Non stade I ou non stade II	44 mois
III	Bêta-2-microglobuline ≥ 5,5 mg/l	29 mois

cliniques et biologiques aux durées de survie. À l'issue de cette étude, la survie a pu être corrélée assez finement à deux paramètres biologiques : le taux d'albumine sérique et le taux de bêta-2-microglobuline sérique (tableau 27.1).

Outre ces différents paramètres biologiques, les marqueurs cytogénétiques sont aujourd'hui reconnus en tant que facteurs pronostiques. Ainsi, la délétion sur le chromosome 13 (13q), les translocations t(4;14) et t(14;16) sont associées à de mauvais pronostics [13].

Stratégie thérapeutique

Compte tenu du caractère exceptionnel des cas de guérison, les objectifs du traitement du MM sont de contrôler la maladie, prolonger la survie et améliorer la qualité de vie des patients. L'instauration d'un traitement et le type de traitement sont fonction du stade de MM et des caractéristiques physiopathologiques propres au patient.

Généralités

Instauration d'un traitement

Les patients présentant un MM symptomatique doivent être traités [19–21]. En revanche, des essais cliniques randomisés ont montré que le traitement des MM asymptomatiques (stade I de Salmon et Durie) ne permettait pas d'améliorer la survie par rapport à un traitement au stade symptomatique [22, 23].

Définition de la réponse au traitement

Les critères de réponse au traitement reposent habituellement sur l'appréciation de deux paramètres : l'évolution du taux sérique ou urinaire de la protéine monoclonale, et l'évolution de la plasmocytose médullaire. On parle ainsi :

- de réponse complète (RC) : en cas de disparition de la protéine monoclonale dans le sang et les urines (mesurée par immunofixation) et disparition de la plasmocytose médullaire ;
- de réponse quasi complète (nRC ou nCR ou *near complete response*) : en cas de disparition de la protéine monoclonale et une plasmocytose médullaire inférieure à 5 % ;
- de très bonne réponse partielle (VGPR ou *very good partial response*) : en cas de diminution du pic sérique d'au moins 90 % et une plasmocytose médullaire inférieure à 5 % (non applicable aux myélomes à chaînes légères) ;
- de réponse partielle (RP ou PR) : en cas de diminution de la protéine monoclonale et de la plasmocytose d'au moins 50 % ;
- de réponse objective (RO ou OR) : en cas de diminution comprise entre 25 et 50 % (maladie stable) ;
- d'absence de réponse : en cas de régression inférieure à 25 % ou de progression supérieure à 25 % ;
- de progression ou maladie progressive : en cas de progression supérieure à 50 %.

La réponse globale correspond à la somme des RC, nRC, VGPR et PR.

Évolution de la maladie et traitement

Chez un patient symptomatique, la première étape consiste à réaliser un traitement d'induction dans le but d'obtenir une rémission qui se traduit notamment par la diminution de la protéine monoclonale.

Une fois la rémission obtenue par un traitement conventionnel ou intensif, la prescription d'un traitement d'entretien se pose principalement chez le sujet jeune, afin d'accroître la qualité d'une réponse ou de la maintenir.

Malgré l'amélioration des stratégies thérapeutiques en première ligne, la rechute des patients est inéluctable. Un myélome est dit réfractaire

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

lorsqu'un patient n'est pas répondeur dans les six mois qui suivent l'instauration d'un traitement. Le myélome est dit en rechute en cas de reprise tumorale apparaissant après une période de réponse obtenue sous traitement.

Traitement d'induction

Le traitement d'induction doit être différencié selon que le patient est candidat ou non à une autogreffe de cellules souches périphériques (ACSP).

Patients candidats à une chimiothérapie intensive avec ACSP

La plupart des patients nouvellement diagnostiqués et âgés de moins de 65 ans sont candidats à une chimiothérapie intensive avec ACSP. L'utilisation d'agents alkylants tels que le melphalan est à éviter avant le recueil de cellules souches en raison de leur myélotoxicité [24]. Les différents traitements disponibles sont détaillés dans le paragraphe « Critères de choix thérapeutiques ».

Patients non candidats à une chimiothérapie intensive avec ASCP

Le traitement d'induction des patients non éligibles à un traitement comprend une combinaison par voie orale de melphalan-prednisone à laquelle est associé un des agents thérapeutiques de nouvelle génération. Ces derniers sont détaillés dans le paragraphe « Critères de choix thérapeutiques ».

Traitement intensif

Autogreffe de cellules souches périphériques

Simple autogreffe

L'IFM a été le premier groupe coopérateur à montrer qu'un traitement intensif avec autogreffe de cellules souches périphériques permettait de prolonger la médiane de survie (environ de 12 mois avec un taux de mortalité de 1 à 2 %) en comparaison à la chimiothérapie conventionnelle chez les patients de moins de 65 ans [25]. Par la suite, le bénéfice en termes de survie a été confirmé par des essais randomisés menés par d'autres groupes coopérateurs [26–28].

L'intensification est aujourd'hui présente dans toutes les stratégies thérapeutiques des patients les plus jeunes [2, 3].

Le régime de conditionnement standard avant ACSP est le melphalan utilisé à la dose de 200 mg/m^2. Il est en effet démontré que le régime associant melphalan (140 mg/m^2) et irradiation corporelle totale présentait une toxicité supérieure sans bénéfice en termes d'efficacité par rapport au melphalan à 200 mg/m^2 [29].

Double autogreffe

La double autogreffe consiste à réaliser un deuxième traitement intensif deux à trois mois après une première autogreffe, que cette dernière ait permis ou non une rémission de la maladie. Le premier essai randomisé à comparer la simple à la double autogreffe a été mené par l'IFM. La survie sans progression à 7 ans a été de 10 % pour la simple autogreffe contre 20 % pour la double autogreffe avec un taux de survie à 7 ans de 21 et 42 % respectivement [30]. Ce bénéfice a également été retrouvé dans un autre essai randomisé mené en Italie [31]. D'après les données françaises et italiennes, il semble que le bénéfice d'une double autogreffe d'emblée concerne les patients chez lesquels une réponse complète ou quasi complète n'a pu être obtenue après la première autogreffe. Il est aujourd'hui recommandé de collecter suffisamment de cellules souches périphériques pour permettre la réalisation d'une deuxième autogreffe en cas de rechute après une première autogreffe [2].

Intensification avec allogreffe de cellules souches

Les avantages de l'allogreffe de cellules souches (allo-CSH) sont que le greffon n'est pas contaminé par des cellules tumorales et qu'un effet greffon contre myélome a pu être démontré [32, 33]. Cependant, la réalisation de cette procédure est déjà limitée par la nécessité de disposer d'un donneur HLA compatible, et par la tolérance d'un tel traitement intensif habituellement réservé aux patients de moins de 50 ans. En pratique, seulement 5 à 10 % des patients sont candidats à une allo-CSH. Dans les années 1990, les résultats de l'allo-CSH se sont améliorés, en

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

particulier grâce à une réduction de la mortalité toxique initiale, même si des décès liés à la greffe étaient encore observés dans 20 à 30 % des cas à six mois [34].

Ces dernières années, le concept d'allogreffe à conditionnement non myéloablatif, appelé communément mini-allogreffe, a été développé afin de bénéficier de l'effet greffon *versus* myélome tout en diminuant la toxicité liée au conditionnement. L'avantage de cette procédure est que des patients de plus de 65 ans pourraient en bénéficier. Cependant, compte tenu du risque de survenue de complications immunologiques tardives comme la réaction chronique du greffon contre l'hôte, cette approche reste en phase d'évaluation [19].

Traitement d'entretien

L'intérêt d'un traitement d'entretien après traitement d'induction, que le patient ait bénéficié ou non d'un traitement intensif, est controversé. Le traitement par interféron alpha, qui pouvait encore être discuté dans les années 2000, est aujourd'hui abandonné en raison de l'absence de démonstration du bénéfice clinique, du coût et de la toxicité de ce médicament.

De nouvelles approches pour les traitements d'entretien des myélomes multiples ont été évaluées, notamment par le biais d'agents thérapeutiques de nouvelle génération. Il n'existe cependant par d'argument fort à les proposer de manière systématique [19].

Traitement du myélome réfractaire ou en rechute

Le traitement de rechute n'est pas standardisé et dépend de l'âge, du traitement initial, de la durée de la première réponse. La prise en charge peut reposer sur la reprise de la chimiothérapie initiale, sur la mise en place d'un traitement intensif, ou sur l'utilisation de nouveaux agents (thalidomide, bortézomib, lénalidomide, pomalidomide…). Les patients réfractaires sont également traités selon ces schémas. Certains auteurs recommandent une reprise du traitement initial lorsque la rechute intervient au-delà de six mois et l'utilisation d'une autre chimiothérapie avant ce délai ou en cas de MM réfractaire d'emblée.

Critères de choix thérapeutiques

Traitement d'induction

Patients candidats à une chimiothérapie intensive avec ACSP

Jusqu'à une période récente, le traitement d'induction de référence avant traitement intensif était une chimiothérapie à base de dexaméthasone seule ou plus souvent associée à vincristine et doxorubicine (protocole VAD).

L'étude IFM 2005-01 a ensuite montré que l'association du bortézomib, médicament inhibiteur du protéasome spécifiquement conçu pour inhiber l'activité *chymotrypsine-like* du protéasome 26S des cellules des mammifères, et de la dexaméthasone était supérieure au VAD en termes de taux de réponse [35], faisant du schéma VD le nouveau standard de prise en charge en traitement d'induction. L'intérêt d'ajouter le thalidomide, médicament de la famille des immunomodulateurs (IMIDs), à VD (protocole VTD) a été montré dans trois études prospectives [36–38] en termes de taux de réponse. Les schémas VD mais également VTD disposent aujourd'hui d'une AMM.

D'autres triples associations ont également été évaluées en traitement d'induction avant autogreffe. Il s'agit notamment de doxorubicine-bortézomib-dexaméthasone (protocole PAD) ou de l'utilisation du lénalidomide, médicament de la famille des IMIDs [39], en association à bortézomib-dexaméthasone (protocole RVD). Il n'existe pas aujourd'hui d'argument formel pour privilégier l'une de ces associations. En revanche, les dernières recommandations européennes préconisent l'utilisation d'une triple association comprenant bortézomib-dexaméthasone en traitement d'induction avant autogreffe [19].

Patients non candidats à une chimiothérapie intensive avec ASCP

Deux médicaments dits de nouvelle génération sont aujourd'hui utilisables en association à un schéma melphalan-prednisone (MP) : thalidomide et bortézomib.

La supériorité de l'association thalidomide-melphalan-prednisone (MPT) par rapport à MP a été démontrée en termes de survie sans progression

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

(28 mois *versus* 17 mois, $p < 0{,}0001$) et de survie globale (54 mois *versus* 32 mois, $p = 0{,}0008$) [40]. Ce bénéfice a également été montré chez des patients de plus de 75 ans [41].

De même, le bortézomib, en association à MP (VMP) a montré sa supériorité par rapport à MP sur la survie sans progression et sur la survie globale [42].

Ces deux médicaments disposent aujourd'hui d'une indication validée par l'AMM dans cette situation. L'intérêt du thalidomide par rapport au bortézomib réside dans la voie orale, même si le schéma d'administration du bortézomib s'est simplifié avec le développement d'une voie sous-cutanée.

En cas de contre-indication à l'un de ces deux médicaments, du fait notamment de neuropathies, la bendamustine, agent alkylant antitumoral, bénéficie d'une indication en première ligne du MM chez le patient non éligible à un traitement intensif en association à la prednisone. De nombreuses autres combinaisons sont actuellement à l'étude, en particulier l'association lénalidomide-dexaméthasone à faible dose *versus* MPT, dans le cadre d'essais de phase III.

Traitement d'entretien

Que ce soit chez le patient âgé après induction ou chez le sujet jeune après traitement intensif, des essais cliniques ont été conduits pour évaluer le bénéfice d'un traitement d'entretien par IMIDs (thalidomide, lénalidomide) ou bortézomib. Pour chacun des schémas, le bénéfice en termes de survie globale apparaît incertain. Aucun de ces trois médicaments ne dispose à ce jour d'une AMM dans cette situation et ne peut par conséquent être recommandé [19] de manière systématique.

Traitement du myélome réfractaire ou en rechute

Alors que les options thérapeutiques étaient très limitées jusqu'au début des années 2000, de nombreux agents sont aujourd'hui utilisables dans le traitement du myélome réfractaire ou en rechute.

Le thalidomide a fait l'objet de nombreux essais cliniques dans cette situation chez des patients présentant un MM réfractaire ou en rechute. Une revue de 42 essais cliniques ayant évalué le thalidomide en monothérapie sur plus de 1 600 patients a rapporté un taux de réponse de l'ordre de 30 % (réponse partielle ou complète) avec une survie globale de l'ordre de 14 mois [43]. L'addition de dexaméthasone à thalidomide permet d'obtenir des taux de réponse plus élevés, de l'ordre de 50 % [44]. À ce jour, cet agent ne dispose cependant pas d'une AMM dans la situation de MM réfractaire ou en rechute. Le premier agent de nouvelle génération ayant obtenu une AMM a été le bortézomib en monothérapie suite à l'étude APEX qui avait montré un bénéfice en termes de survie globale [45, 46]. Ce médicament est également indiqué en association avec la doxorubicine pégylée. Cependant, le bortézomib est principalement utilisé à ce jour en association avec la dexaméthasone [47]. Le lénalidomide dispose également d'une indication en association avec la dexaméthasone suite aux publications de deux études de phase III [48, 49]. Plus récemment, le pomalidomide, de la même famille que le thalidomide et le lénalidomide, a bénéficié d'une AMM européenne en association avec la dexaméthasone dans la prise en charge du MM réfractaire à au moins deux lignes antérieures (ayant inclus lénalidomide et bortézomib).

Traitements médicamenteux des complications

Traitement de la douleur

La prise en charge de la douleur repose sur l'utilisation d'analgésiques par voie systémique pouvant être associés à un traitement local. Les analgésiques utilisés par voie systémique comprennent les antalgiques de palier I, II, et les opioïdes, en fonction de l'intensité de la douleur, la voie orale devant être privilégiée. En revanche, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués en raison d'un risque d'insuffisance rénale.

Traitement des complications osseuses

Une méta-analyse du réseau Cochrane portant sur dix essais cliniques a permis de conclure que l'utilisation d'un biphosphonate permettait de réduire l'incidence des fractures vertébrales ainsi que la douleur chez les patients atteints d'un

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

MM mais sans effet démontré sur la mortalité. Les recommandations britanniques préconisent de traiter tous les patients atteints d'un MM par biphosphonates que les lésions osseuses soient symptomatiques ou non, pendant au moins deux ans [13]. Le clodronate par voie orale, le pamidronate et le zolédronate par voie intraveineuse semblent être les médicaments de la classe les mieux évalués et doivent être utilisés en ajustant les doses à une éventuelle insuffisance rénale. En revanche, il n'est pas recommandé de traiter par biphosphonates les patients au stade de myélome indolent.

Hypercalcémie

La prise en charge thérapeutique des hypercalcémies malignes peut constituer une urgence thérapeutique et repose principalement sur la réhydratation des patients et l'utilisation des biphosphonates. En fonction du degré d'hypercalcémie, la réhydratation se fait par voie orale ou par voie intraveineuse avec du sérum salé isotonique. Si l'hypercalcémie est sévère, l'utilisation de furosémide doit être envisagée en service de soins intensifs. De façon très précoce également, un traitement par biphosphonate doit être instauré.

Anémie

En cas d'anémie chez un patient atteint d'un MM, la présence d'une carence en fer, acide folique ou vitamine B_{12} doit être recherchée et corrigée. Des essais cliniques randomisés *versus* placebo ont montré l'intérêt d'utiliser les érythropoïétines chez des patients présentant une anémie symptomatique et recevant une chimiothérapie, afin d'augmenter les taux d'hémoglobine, réduire le nombre de transfusion de concentrés globulaires et améliorer la qualité de vie. Ces données concernent aussi bien l'époïétine alpha, bêta ou la darbépoïétine.

Prévention des effets iatrogènes

Seule sera abordée la prévention des effets iatrogènes des médicaments de nouvelle génération spécifiques du MM à savoir : thalidomide, bortézomib, lénalidomide, pomalidomide.

Thalidomide

En association à melphalan-prednisone (première ligne de traitement), la dose recommandée est de 200 mg par jour, avec un nombre maximal de 12 cycles de 6 semaines devant être pratiqué.

En situation de rechute, la posologie initiale recommandée est de 200 mg par jour pendant 2 à 3 semaines, puis elle peut être augmentée en fonction de la tolérance et du niveau de réponse à 400 mg par jour. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Du fait de ses propriétés sédatives, le thalidomide est susceptible d'induire somnolence et vertiges. Il est donc recommandé de l'administrer le soir, une heure avant le coucher. L'association du thalidomide avec des médicaments dépresseurs du système nerveux central doit se faire avec précaution compte tenu de la majoration de la dépression centrale. La consommation d'alcool est également déconseillée en raison de la majoration de l'effet sédatif.

Le thalidomide est également responsable de neuropathies périphériques sévères chez 10 à 60 % des patients selon les séries, inconstamment réversibles, et imposant une surveillance neurologique.

Il est recommandé de rechercher la survenue de manifestations cutanées de grades II-III (prurit, desquamation, éruptions vésiculeuses, etc.).

Des effets digestifs de type de nausées, vomissements et constipation (grades I à IV) sont aussi fréquemment rapportés : ces effets surviennent souvent au début du traitement, peuvent être réduits avec la diminution de la posologie et sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Parmi les effets indésirables de grades III-IV, le thalidomide est également susceptible d'induire des accidents thromboemboliques essentiellement veineux (phlébites, embolies pulmonaires). L'incidence des thromboses veineuses profondes est de l'ordre de 1 à 3 % en cas de traitement par thalidomide seul mais augmente à environ 10 à 15 % en cas d'association à la dexaméthasone, et jusqu'à 25 % chez les patients traités par polychimiothérapie incluant notamment la doxorubicine. Ce risque peut nécessiter la mise en œuvre d'un traitement prophylactique.

Il convient enfin de rappeler que la grossesse est une contre-indication absolue au traitement par thalidomide qui est le médicament le plus tératogène actuellement connu. Ce traitement

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

impose des conditions de suivi et de délivrance très strictes à la fois chez les hommes traités et les femmes en âge de procréer.

Bortézomib

Le schéma posologique de bortézomib est de 1,3 mg/m^2 en bolus intraveineux ou par injection sous-cutanée à j1, j4, j8 et j11, ce cycle étant répété tous les 21 jours. Il est recommandé que les patients en réponse complète confirmée reçoivent deux cycles supplémentaires après confirmation de la réponse. Il est également recommandé que les patients répondeurs mais n'obtenant pas une rémission complète reçoivent un total de huit cycles de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents de bortézomib sont l'asthénie (grades I à III), les troubles digestifs de type nausées, vomissements, constipation et diarrhées (jusqu'à grade III), les thrombocytopénies (grades I à IV) et les neuropathies périphériques. La fréquence de survenue des neuropathies est de 36 % dont 8 % de grade III-IV dans l'étude APEX. Elles sont réversibles dans environ 50 % des cas et imposent une réduction posologique à 1 ou 0,7 mg/m^2 voire un arrêt du traitement. Les neuropathies périphériques peuvent être atténuées par la prise de gabapentine, amitryptiline ou clonazépam.

Une couverture antivirale par aciclovir est parfois prescrite suite à des réactivations de zona observées chez certains patients dans l'étude APEX.

Il est également rapporté des hypotensions orthostatiques (grades I à III) chez environ 10 % des patients nécessitant une précaution d'emploi en cas de déshydratation ou de traitement antihypertenseur associé. Ce risque de complication peut être réduit par l'administration de sérum salé isotonique à chaque injection de bortézomib.

Des complications pulmonaires (dyspnée, toux) parfois sévères peuvent être observées.

Lénalidomide

La dose initiale recommandée est de 25 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour pendant les jours 1 à 21 des cycles récurrents de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg en une prise par jour par voie orale les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours pour les quatre premiers cycles de traitement, puis de 40 mg en une prise par jour les jours 1 à 4, tous les 28 jours pour les cycles suivants. Au cours des essais de phase III, des neutropénies ont été rapportées plus fréquemment dans le bras Len/dex par rapport au bras dexaméthasone (39,4 % *versus* 6,3 %), ceci incluant des neutropénies de grade III (30 % *versus* 2,9 %) et de grade IV (5,4 % *versus* 0,6 %). Des neutropénies de grade IV fébriles ont été observées dans le bras Len/dex (0,6 % *versus* 0,0 %). En cas de neutropénie, l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique doit être envisagée. Des thrombocytopénies et des anémies ont également été plus fréquentes dans le bras Len/dex (18,4 % *versus* 5,7 % et 17,0 % *versus* 6,3 % respectivement).

Les effets indésirables non hématologiques survenus plus fréquemment dans le bras Len/dex par rapport au bras dexaméthasone ont été la fatigue (27,2 % *versus* 18 %), l'asthénie (17,6 % *versus* 10,9 %), la constipation (23,5 % *versus* 8,9 %), les crampes musculaires (20,1 % *versus* 10,6 %), les diarrhées (14,2 % *versus* 7,1 %), et les rashs cutanés (10,2 % *versus* 3,4 %).

Le lénalidomide n'induit quasiment aucun effet sédatif ou de neuropathie.

D'autres effets indésirables ont été décrits moins fréquemment. Il s'agit de nausées, malaises, tremblements, vertiges, douleurs abdominales et dyspnée.

Tout comme pour le thalidomide, il existe un risque de complications thromboemboliques qui semble majoré lors de l'association avec la dexaméthasone ou en cas d'utilisation concomitante de médicaments tels que l'érythropoïétine. Ce type de complication a été observé chez 15,3 % et 8,5 % des patients traités par l'association lénalidomide-dexaméthasone dans l'essai américain et celui associant l'Europe et l'Australie respectivement, contre 3,5 et 4,5 % des patients traités par l'association placebo-dexaméthasone. Certains auteurs recommandent un traitement prophylactique systématique pour les patients recevant du lénalidomide et de la dexaméthasone comprenant au minimum l'aspirine voire le recours aux héparines de bas poids moléculaire chez les patients recevant des doses élevées de dexaméthasone. Le résumé des caractéristiques du produit préconise

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

une éventuelle prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire ou par antivitamine K.

Pomalidomide

La dose initiale recommandée est de 4 mg par voie orale une fois par jour pendant les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg par voie orale une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours. La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été des affections hématologiques et du système lymphatique, dont anémie (45,7 %), neutropénie (45,3 %) et thrombopénie (27 %) ; des troubles généraux et des anomalies au site d'administration dont fatigue (28,3 %), pyrexie (21 %) et œdème périphérique (13 %) ; et des infections et infestations dont pneumonie (10,7 %). Des effets indésirables de neuropathie périphérique ont été rapportés chez 12,3 % des patients, et des événements thromboemboliques veineux (ETV) chez 3,3 % des patients. Une prophylaxie par l'acide acétylsalicylique (et d'autres anticoagulants chez les patients à haut risque) était obligatoire chez tous les patients dans les études cliniques. Un traitement anticoagulant (sauf si contre-indiqué) est recommandé.

Conseils au patient

D'une manière générale, il conviendra de bien sensibiliser le patient au profil d'effets indésirables des médicaments pour que, le cas échéant, le traitement puisse faire l'objet d'une réévaluation ou d'un ajustement posologique.

Les gélules de thalidomide, lénalidomide, pomalidomide doivent être prises chaque jour environ à la même heure et ne doivent être ni ouvertes, ni cassées, ni mâchées, mais avalées en entier, de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas.

Pour le lénalidomide, si une prise a été oubliée depuis moins de 12 heures, le patient peut prendre la dose manquante. Au-delà de 12 heures après un oubli, la dose manquée ne doit pas être rattrapée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain.

Pour le pomalidomide, si le patient oublie de prendre une dose pendant une journée, il doit prendre la dose normale prescrite à l'heure habituelle le lendemain. La dose ne doit pas être ajustée pour compenser une dose omise les jours précédents.

Enfin, la prise de thalidomide se fera de préférence le soir en prise unique, afin de réduire l'impact de la somnolence. Ce médicament peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Pour les trois IMIDs, s'ajoute le respect des mesures de prévention d'une grossesse en cours de traitement.

Ce qu'il faut retenir

- Le myélome multiple (MM) est une maladie néoplasique rare et grave, d'étiologie inconnue, caractérisée par une prolifération plasmocytaire siégeant classiquement dans la mœlle osseuse et induisant une surproduction d'immunoglobulines monoclonales.
- Longtemps limité à l'association melphalan-prednisone, le traitement du MM a connu des bouleversements majeurs depuis le début des années 1990 avec l'avènement de la stratégie intensive d'autogreffe de cellules souches périphériques dont le bénéfice a été montré en termes de diminution de la mortalité. Depuis le début des années 2000, de nouveaux agents thérapeutiques, principalement thalidomide, bortézomib, lénalidomide, et plus récemment pomalidomide, ont été intégrés dans la prise en charge du MM réfractaire ou en rechute. Leur intérêt au stade de MM en première ligne, que les patients soient éligibles ou non à un traitement intensif, a également été montré.
- La prise en charge initiale de la maladie semble aujourd'hui bien codifiée, et les traitements utilisés visent à obtenir la meilleure réponse le plus longtemps possible.
- Avec l'amélioration des stratégies de prise en charge, l'émergence des nouveaux agents thérapeutiques et une recherche clinique en plein dynamisme, le MM, bien qu'incurable, tend à devenir une maladie chronique.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent un cas clinique. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Annexe e27.1 Cas clinique.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e27.1 Cas clinique

Cas clinique 1

Dans un contexte d'asthénie persistante, M. C., 62 ans, bénéficie d'un prélèvement biologique qui met en évidence une augmentation de la VS. Un nouveau bilan biologique montre une CRP normale, mais un pic monoclonal dans les gammaglobulines est retrouvé à l'électrophorèse. En consultation spécialisée, l'examen clinique est normal, et l'asthénie a presque disparu depuis que M. C. a réduit son activité professionnelle.

Questions

1/ Indiquer les examens complémentaires qui semblent préconisés à ce stade et le ou les diagnostics probables.
Au vu du bilan, le diagnostic de MGUS est porté et M. C. bénéficie d'un suivi clinicobiologique rapproché. Un an plus tard, ce patient est hospitalisé en urgence dans un contexte de perte brutale de la marche, avec signes de paresthésies.

2/ Indiquer la cause probable de cette manifestation. Que traduit-elle ?
3/ Indiquer les possibilités thérapeutiques pour ce patient.

Réponses

1/ Bilan biologique sanguin et urinaire complet – myélogramme ; diagnostic différentiel entre myélome multiple (MM), gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), et myélome indolent.
2/ Compression médullaire (foyers secondaires de la maladie).
3/ Patient *a priori* éligible à un traitement intensif par autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP), induction par triple combinaison à base de bortézomib-dexaméthasone ; après ACSP, discussion d'un traitement d'entretien.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 27

[1] Armoiry X, Moreau P, Aulagner G. Prise en charge du myélome multiple : traitement standard et nouveautés thérapeutiques. Journal de Pharmacie Clinique 2007; 26(1) : 33–9.

[2] Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med 2004; 351(18) : 1860–73. Erratum in.N Engl J Med 2005; 352(11) : 1163.

[3] Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma : diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2005; 80(10) : 1371–82.

[4] Ludwig H. Advances in biology and treatment of multiple myeloma. Ann Oncol 2005; 16(Suppl 2) : ii106–12.

[5] Reece DE. An update of the management of multiple myeloma : the changing landscape. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005353–9.

[6] Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 : Hémopathies malignes. septembre 2013.

[7] Eucan database : http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=39, [Accessed 2014 May 21].

[8] Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6(2) : 225–47.

[9] Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. Radiat Res 1994; 137(2 Suppl) : S68–97. Erratum in.Radiat Res 1994; 139(1) : 129.

[10] Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma : Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005340–5.

[11] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2002; 346(8) : 564–9.

[12] Marie P. Ostéoporose post-ménauposique : nouvelles strategies ciblant le système RANKL/osteoprotégérine. Actualités Innovations Médecine 2006; n°120.

[13] Smith A, Wisloff F, Samson D. UK Myeloma Forum; Nordic Myeloma Study Group; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Br J Haematol 2006; 132(4) : 410–51.

[14] Chenot ED. Intérêt du bortézomib dans la stratégie thérapeutique du myélome multiple : étude rétrospective de son utilisation en hématologie à l'hôpital Louis-Brabois adultes du CHU de Nancy. Thèse pharm D, Nancy. 2005.

[15] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders : a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121(5) : 749–57.

[16] Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C reactive protein et beta 2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. Blood 1992; 80 : 733–77.

[17] Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, et al, Southwest Oncology Group. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. Br J Haematol 2003; 122(3) : 441–50.

[18] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23(15) : 3412–20. Erratum in. J Clin Oncol 2005; 23(25) : 6281.

[19] Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24(Suppl 6) : vi133–7.

[20] Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, et al. Treatment of multiple myeloma. Blood 2004; 103(1) : 20–32.

[21] Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, et al. Italian Society of Hematology; Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Management of multiple myeloma and related-disorders : guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). Haematologica 2004; 89(6) : 717–41.

[22] Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, et al. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I-a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden. Eur J Haematol 1993; 50(2) : 95–102.

[23] Riccardi A, Mora O, Tinelli C, et al. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease : a multicentre randomized study. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. Br J Cancer 2000; 82(7) : 1254–60.

[24] Tricot G, Jagannath S, Vesole D, et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma : identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. Blood 1995; 85(2) : 588–96.

[25] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du myélome. N Engl J Med 1996; 335(2) : 91–7.

[26] Fermand JP, Ravaud P, Katsahian S. High dose therapy (HDT) and autologous blood stem cell (ABSC) transplantation versus conventional treatment in multiple myeloma (MM) : results of a randomized trial in 190 patients 55 to 65 years of age. Blood 1999; 94(Suppl 1) : 396a (Abstract).

[27] Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003 ; 348(19) : 1875–83.
[28] Bladé J, Rosiñol L, Sureda A. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy : long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. Blood 2005 ; 106(12) : 3755–9.
[29] Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Intergroupe Francophone du Myelome. Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma : final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. Blood 2002 ; 99(3) : 731–5.
[30] Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. InterGroupe Francophone du Myelome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2003 Dec 25 ; 349(26) : 2495–502. Erratum in.N Engl J Med 2004 ; 350(25) : 2628.
[31] Cavo M, Cellini C, Zamagni E. Superiority of double over single autologous stem cell transplantation as first line therapy for multiple myelome [abstract]. Blood 2004 ; 104(11,pt1) : 155–6 (Abstract 536).
[32] Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, et al. Graft-versus-myeloma effect : proof of principle. Blood 1996 ; 87(3) : 1196–8.
[33] Aschan J, Lonnqvist B, Ringden O, et al. Graft-versus- myeloma effect. Lancet 1996 ; 348(9023) : 346.
[34] Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Progress in allogenic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma : a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. Br J Haematol 2001 ; 113(1) : 209–16.
[35] Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma : results of the IFM 2005-01 phase III trial. J Clin Oncol 2010 ; 28(30) : 4621–9.
[36] Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma : a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood 2012 ; 120(8) : 1589–96.
[37] Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2012 ; 120(1) : 9–19.
[38] Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2011 ; 118(22) : 5752–8.
[39] Armoiry X, Aulagner G, Facon T. Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma : a review. J Clin Pharm Ther 2008 ; 33(3) : 219–26.
[40] Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06) : a randomised trial. Lancet 2007 ; 370(9594) : 1209–18.
[41] Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma : IFM 01/01 trial. J Clin Oncol 2009 ; 27(22) : 3664–70.
[42] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008 ; 359(9) : 906–17.
[43] Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Br J Haematol 2006 ; 132(5) : 584–93 Review.
[44] Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. Ann Oncol 2001 ; 12(7) : 991–5.
[45] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma : final time-to-event results of the APEX trial. Blood 2007 ; 110(10) : 3557–60.
[46] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005 ; 352(24) : 2487–98.
[47] Armoiry X, Fagnani F, Benboubker L, et al. Management of relapsed or refractory multiple myeloma in French hospitals and estimation of associated direct costs : a multi-centre retrospective cohort study. J Clin Pharm Ther 2011 ; 36(1) : 19–26.
[48] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007 ; 357(21) : 2133–42.
[49] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007 ; 357(21) : 2123–32.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës

CHAPITRE 28

A. Voidey, S. Limat

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) et les leucémies aiguës (LA) sont des hémopathies malignes clonales des cellules souches (CS). Les SMD correspondent à une anomalie de la CS engagée dans la lignée myéloïde, tandis que les LA sont liées à un blocage de maturation de la cellule souche lymphoïde commune (blastes) engagée dans la lignée T (LAL T) ou la lignée B (LAL B). Ces deux hémopathies sont caractérisées par une moelle généralement riche : cellules dysplasiques pour le SMD (blastes < 20 %), cellules blastiques pour les LA (blastes > 20 %). Dans 30 à 40 % des cas, les SMD évolueront vers une LAM secondaire (figure e28.1).

Syndrome myélodysplasique

Définition et épidémiologie

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des pathologies clonales des cellules souches pluripotentes ou engagées dans la lignée myéloïde. Ils sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace responsable de cytopénies périphériques en contraste avec une moelle généralement riche. Les SMD ont une incidence de 4 à 5 cas pour 100 000 personnes par an, plus élevée chez le sujet âgé avec une médiane d'âge au diagnostic d'environ 70 ans [1]. L'origine du dérèglement de la prolifération des cellules souches est connue dans 20 à 30 % des cas qui sont qualifiés de SMD secondaires, tandis que les SMD idiopathiques sont désignés comme étant primitifs. Les SMD primitifs surviennent en l'absence d'antécédents connus ou d'exposition évidente à des agents toxiques. Les cytopénies peuvent concerner une ou deux lignées durant plusieurs années, et les anomalies cytogénétiques sont présentes dans moins de 50 % des cas au moment du diagnostic. Les SMD secondaires surviennent soit dans un contexte d'autres pathologies (exposition à des chimiothérapies alkylantes ou à la radiothérapie), soit après exposition à des agents toxiques (benzène, hydrocarbures aromatiques, radiations ionisantes), soit après exposition aux produits industriels et agricoles (herbicides, pesticides). Les cytopénies touchent le plus souvent plusieurs lignées, et les anomalies cytogénétiques sont présentes dans plus de 80 % des cas au moment du diagnostic.

Diagnostics clinique et biologique

Les circonstances de découverte d'un SMD sont souvent liées à l'insuffisance médullaire. Le patient peut être asymptomatique ou présenter les symptômes associés aux cytopénies périphériques, le plus souvent l'anémie, plus rarement la neutropénie et la thrombopénie (fatigue, infections bactériennes ou mycosiques, signes hémorragiques). L'interrogatoire et l'examen clinique évaluent en premier lieu le retentissement des cytopénies. Les examens biologiques complémentaires indispensables sont :

- l'hémogramme : cytopénies plus ou moins importantes avec fréquemment une anémie normochrome macrocytaire, taux de réticulocytes bas témoignant d'une anémie arégénérative ;
- le frottis sanguin : l'analyse cytologique est l'examen clé du diagnostic ;

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

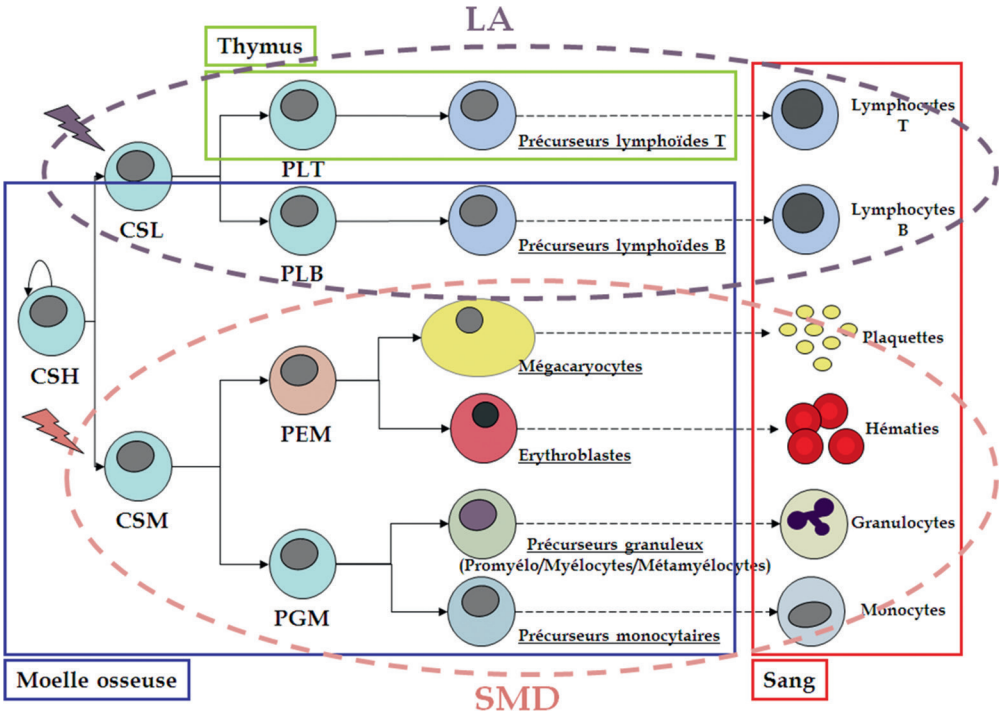


Figure e28.1 Hématopoïèse et hémopathies malignes de type syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë.

CSH : cellule souche hématopoïétique ; CSL : cellule souche lymphoïde ; CSM : cellule souche myéloïde ; PLT : progéniteur lymphocytaire T ; PLB : progéniteur lymphocytaire B ; PEM : progéniteur commun mégacaryocytaire ; PGM : progéniteur granulomonocytaire ; SMD : syndrome myélodysplasique ; LA : leucémie aiguë.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- le myélogramme : pourcentage de blastes inférieur à 20 %, présence de sidéroblastes en couronne détectés par coloration de Perls, dysmyélopoièse touchant une ou plusieurs lignées, cellularité normale ou augmentée, rarement diminuée (SMD à moelle pauvre) ;
- le caryotype médullaire et hybridation *in situ* par technique FISH : présence d'anomalies cytogénétiques. Le caryotype est systématiquement réalisé, sauf chez le sujet très âgé dont le diagnostic de SMD est évident et pour lequel la détection des anomalies cytogénétiques n'aurait aucune conséquence thérapeutique.

Les examens biochimiques obligatoires ont plusieurs objectifs :

- faire le diagnostic différentiel avec une autre cause d'anémie : dosage du fer sérique, de la transferrinémie, des folates sériques érythrocytaires, de la vitamine B_{12}, de la créatinine, de la bilirubinémie et de l'haptoglobinémie, de la TSH, sérologies VIH, VHB, VHC, bilan hépatique et inflammatoire ;
- préparer un support transfusionnel : dosage de la ferritinémie ;
- optimiser le traitement : typage HLA et érythrocytaire. Le typage HLA est à envisager pour les patients de moins de 70 ans dont l'allogreffe est une option thérapeutique. Ce typage est également utile en cas de traitement immunosuppresseur car la présence de HLA-DR 15 semble constituer un facteur favorable de réponse à ce traitement. Le phénotypage érythrocytaire est indispensable pour tous les patients.

La biopsie ostéomédullaire n'est pas nécessaire au diagnostic de SMD. Elle ne sera réalisée qu'en cas d'hypocellularité au myélogramme rendant le diagnostic différentiel avec une aplasie médullaire ou une myélofibrose difficile.

Regroupant différentes entités, les SMD sont classés selon les caractéristiques morphologiques des cellules dans le sang et dans la moelle. La plus ancienne classification se base sur le pourcentage de blastes médullaires et les dysplasies cellulaires (classification FAB, 1982). Dès 2002, l'OMS propose une évolution de cette classification avec une mise à jour en 2008, en excluant notamment les cas présentant plus de 20 % de blastes (reclassés en LAM), les LMMC et les AREB-T (tableau 28.1).

Pronostic

Les SMD peuvent évoluer rapidement vers une LAM (30-40 % des cas) ou l'évolution peut être plus lente avec une aggravation progressive des cytopénies. Les trois facteurs pronostiques essentiels sont l'importance de la blastose médullaire, les anomalies cytogénétiques, le nombre et l'importance des cytopénies. Ils permettent de calculer le score pronostique international (IPSS). Le score IPSS permet d'évaluer le risque d'évolution (bas, intermédiaire ou élevé) vers une LAM ou le décès [2]. Selon la gravité du SMD, on distingue les patients à faible risque (score IPSS bas et intermédiaire 1) de ceux à haut risque (score IPSS intermédiaire 2 et élevé). Une version révisée du score IPSS (R-IPSS) permet de mieux stratifier les patients à faible risque [2, 3]. D'autres facteurs en plus de la classification IPSS pourraient avoir une valeur pronostique indépendante tels que les mutations (cinq mutations très défavorables indépendamment du score IPSS ont été identifiées), la myélofibrose et le score FCSS basé sur la cytométrie de flux mais disponible uniquement dans quelques centres spécialisés [4, 5]. L'arrivée des agents hypométhylants ne semble pas avoir d'influence sur le cours évolutif de la maladie (ils ne modifient pas le risque d'évolution vers une LAM). En revanche, ils ont profondément bouleversé la survie des patients à faible risque : 64 % à cinq ans.

Traitement

La prise en charge des SMD peut faire appel à trois outils thérapeutiques : l'allogreffe de cellules souches hématopoïétique, seul traitement potentiellement curatif à ce jour, la chimiothérapie et les traitements symptomatiques des cytopénies (transfusion, érythropoïétine [EPO], antibiothérapie large spectre). Le choix du traitement à adopter dépend du niveau de risque du patient.

Patients à haut risque

Allogreffe

L'allogreffe est une stratégie à réserver aux patients à haut risque (figure e28.2).

Les incertitudes persistent quant au type de conditionnement à mettre en œuvre avant la procédure de greffe. Si l'efficacité et la toxicité de

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

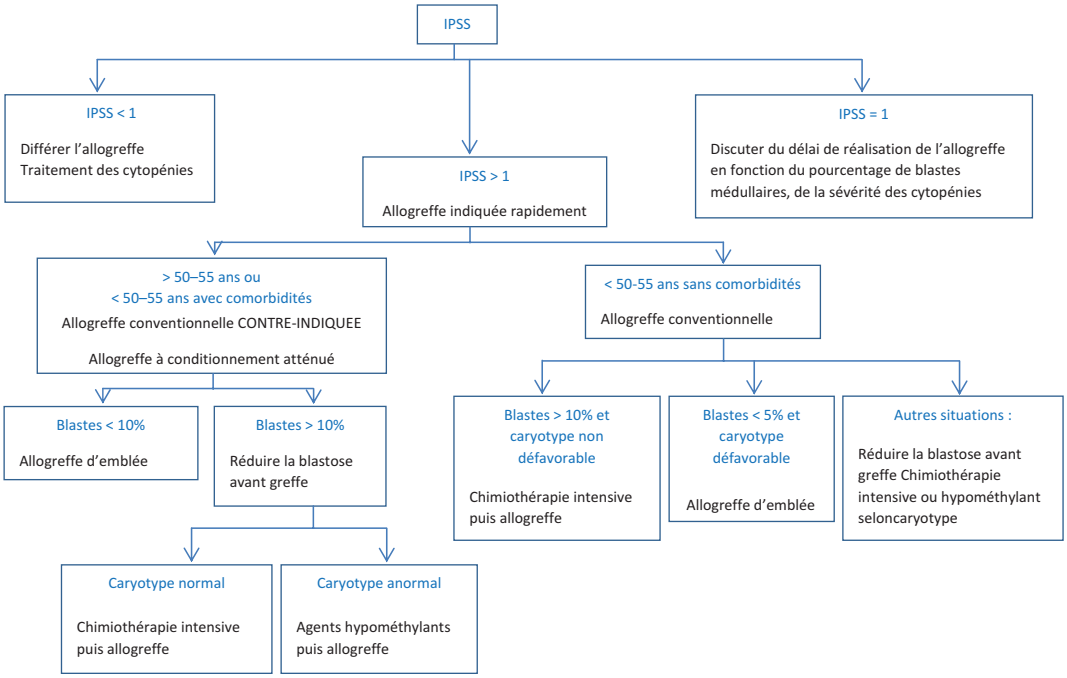


Figure e28.2 Allogreffe de CSH dans les SMD (patients avec donneurs HLA identique).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 28.1 Classification OMS 2008.

Catégorie OMS	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire unilignée (CUD), anémie réfractaire(AR), neutropénie réfractaire(NR), thrombopénie réfractaire(TR)	Une ou deux cytopénies < 1 % blastes	Dysplasie seule lignée : ≥ 10 % cellules une lignée myéloïde < 5 % blastes < 15 % sidéroblastes
ARRS : anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	Anémie < 1 % blastes	Dysérythropoïèse seulement < 5 % blastes > 15 % sidéroblastes
CRDM : cytopénies réfractaires avec dysplasies multiples : au moins 2 lignées atteintes	Cytopénies (2 ou 3) < 1 % blastes, pas de corps Auer, $< 1 \times 10^9$/l monocytes	Dysplasie ≥ 10 % cellules, dans plus de 2 lignées myéloïdes < 5 % blastes, Auer absent, ± 15 % sidéroblastes
AREB-1 : anémie réfractaire avec excès de blastes – 1	Cytopénies < 1 % blastes, Auer absent $< 1 \times 10^9$/l monocytes	Dysplasie 1 ou plusieurs lignées, 5-9 % blastes, Auer-
AREB-2 : Anémie réfractaire avec excès de blastes – 2	Cytopénies 5-19 % blastes, Auer ± $< 1 \times 10^9$/l monocytes	Dysplasie 1 ou plusieurs lignées, 10-19 % blastes Auer ±
SMD-NC : non classables	Cytopénies ≤ 1 % blastes	Dysplasie < 10 % cellules, 1 ou plus lignées + anomalie cytogénétique associé SMD, < 5 % blastes
SMD associé à 5q-	Anémie Plaquettes normales ou élevées < 1 % blastes	Mégas normaux ou diminués, avec noyaux hypolobés, < 5 % blastes 5q- seule anomalie, Auer-

l'allogreffe à conditionnement classique sont bien connues, il ne faut pas moins exclure par manque de recul les conditionnements moins intensifs qui peuvent être une option envisageable dès lors que les patients présentent des comorbidités ou un âge avancé. Par ailleurs, il n'existe pas de consensus sur la réalisation ou non d'un traitement préalable à la greffe (chimiothérapie intensive ou agents hypométhylants) [6]. Cependant, si le pourcentage de blastes au moment de la greffe est inférieur à 10 %, la greffe sans traitement préalable est à envisager. Si au contraire, ce taux dépasse les 10 %, le risque de rechute postgreffe semble élevé, ce qui amène à réduire cette blastose avant la greffe. Dans ce cas, si le caryotype est anormal, la chimiothérapie intensive semble peu efficace et les traitements hypométhylants sont à privilégier, notamment en cas d'anomalies sur le chromosome 7 ou dans un contexte de caryotype complexe. Si le caryotype est normal, la chimiothérapie intensive est efficace pour réduire de façon rapide la blastose avant la greffe.

Chimiothérapie intensive

Elle se base sur l'association anthracycline-cytarabine (dose intermédiaire ou élevée) avec une rémission complète d'environ 50 % principalement chez les moins de 60-65 ans [7]. Chez la personne plus âgée, ce traitement entraîne une forte toxicité médullaire, responsable de cytopénies prolongées. Enfin, les anomalies cytogénétiques, notamment les caryotypes complexes, sont associées à une réponse très défavorable. Par conséquent et grâce au développement des agents hypométhylants, l'utilisation d'une chimiothérapie intensive en première ligne est restreinte aux personnes de moins de 60-65 ans ayant une blastose médullaire supérieure à 10 %, à caryotype non défavorable dans le but de réduire la blastose avant la greffe.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Chimiothérapie faible dose

L'utilisation de cytarabine à la posologie de 20 mg/m²/jour en une ou deux fois, deux semaines par mois induit 15 % de réponses complètes. Les résultats sont moins bons en cas d'anomalies cytogénétiques défavorables. Avant utilisation, il conviendra de s'assurer que le caryotype est normal. Cette posologie a l'avantage de réduire les cytopénies profondes, facilitant la prise en charge ambulatoire. Mais l'arrivée des agents hypométhylants remet en question la place de cette stratégie dans le traitement des SMD.

Agents hypométhylants

Actuellement deux molécules sont commercialisées : azacitidine 75 mg/m² sur 5 ou 7 jours et décitabine; elles tendent à modifier la prise en charge des SMD de haut risque grâce à une augmentation significative de la survie (étude de phase III comparant azacytidine *versus* cytarabine faible dose) [8]. L'effet de ces molécules n'est visible qu'après six cures [9]. Chez les sujets âgés, les agents hypométhylants tendent à devenir la référence [10]. Chez les sujets jeunes, l'évaluation de ces molécules par rapport à la chimiothérapie intensive est en cours (figure e28.3).

Patients à bas risque

Pour les patients ayant un score IPSS bas, le risque de l'allogreffe semble dépasser le bénéfice attendu. L'avis est moins tranché chez les patients à risque intermédiaire 1; l'allogreffe doit être discutée en fonction de l'âge et des facteurs pronostiques. Dans tous les cas, l'objectif primaire est de contrôler les cytopénies, notamment anémie et thrombopénie.

Si l'anémie est modérée ou asymptomatique, l'attitude à adopter est l'abstention thérapeutique. Dans le cas d'anémies symptomatiques, il est préférable de retarder le recours aux transfusions et de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 10–11 g/dl. Le traitement de première intention est l'EPO, utilisé seul ou associé au G-CSF si le taux d'Hb est inférieur à 9–10 g/dl [11]. L'efficacité doit être évaluée après trois mois de traitement. Il n'y a pas de différence concernant la transformation en LAM entre les patients ayant recours à l'EPO ou aux transfusions, mais débuter précocement un traitement par EPO retarderait l'évolution vers la dépendance transfusionnelle [11, 12]. Si les patients à bas risque sont porteurs d'une délétion 5q et sont dépendants aux transfusions, l'utilisation de lénalidomide 10 mg/j en continu hors AMM est envisagée (AMM refusée par doute sur la survenue accrue de leucémie aiguë chez ces patients avec l'utilisation de lénalidomide) [13]. En cas d'échec, le traitement repose alors sur l'EPO.

Si malgré l'EPO le recours aux transfusions est inévitable car le taux cible d'hémoglobine n'est pas atteint, il conviendra d'utiliser des traitements de seconde ligne :

- thalidomide à la posologie de 50 à 200 mg/j pour les patients ayant une blastose inférieure à 5 %, résistant à l'EPO et dont l'Hb est inférieure à 10 g/dl [14, 15];
- agents hypométhylants qui peuvent induire une indépendance transfusionnelle chez 30 % des patients résistant à l'EPO [16, 17];
- sérum antilymphocytaire (SAL) dont l'effet bénéfique est plus marqué chez le sujet de moins de 60 ans ayant au moins une autre cytopénie [18];
- lénalidomide chez les patients non porteurs de la délétion 5q qui peut induire une indépendance transfusionnelle chez 30 % des patients résistant à l'EPO [19].

Le traitement des thrombopénies fait appel à l'androgénothérapie (danazol) ou à des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (romiplastin et eltrombopag) [20] (figure e28.4).

Indépendamment du risque, le rôle des traitements symptomatiques dans la SMD reste fondamental :

- transfusions de CGR à envisager généralement chez le sujet âgé chez qui la tolérance à l'anémie est médiocre;
- transfusions plaquettaires à limiter car le risque d'une allo-immunisation rapide est fréquent. Les indications sont restreintes aux syndromes hémorragiques en prévention d'un geste opératoire ou lors d'un traitement immunosuppresseur;
- traitement des infections. Pour les patients atteints de SMD avec neutropénie, il est conseillé de disposer à l'avance d'antibiotiques à large spectre à débuter dès le premier signe infectieux. Il n'y a pas de consensus mais l'association amoxicilline/acide clavulanique 3 g/j-ciprofloxacine 1 g/j est proposée;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

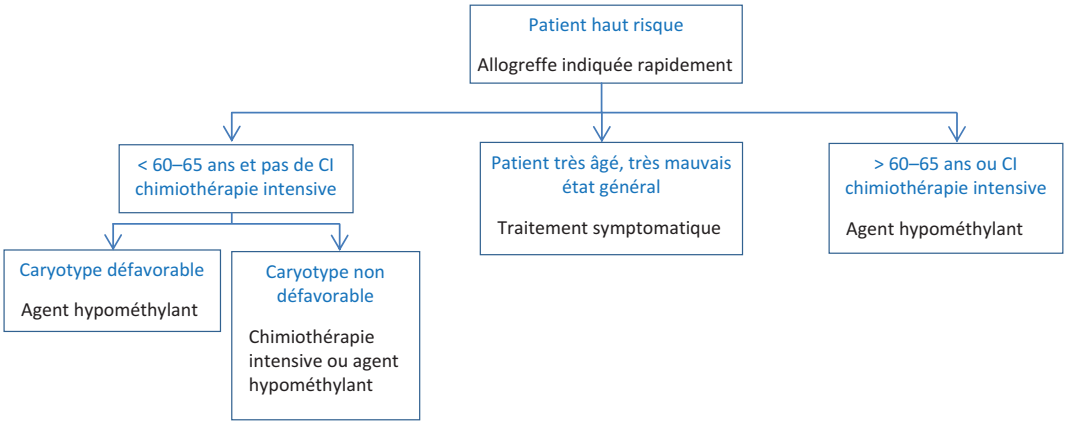


Figure e28.3 Traitement des SMD de « haut risque » en dehors de l'allogreffe.

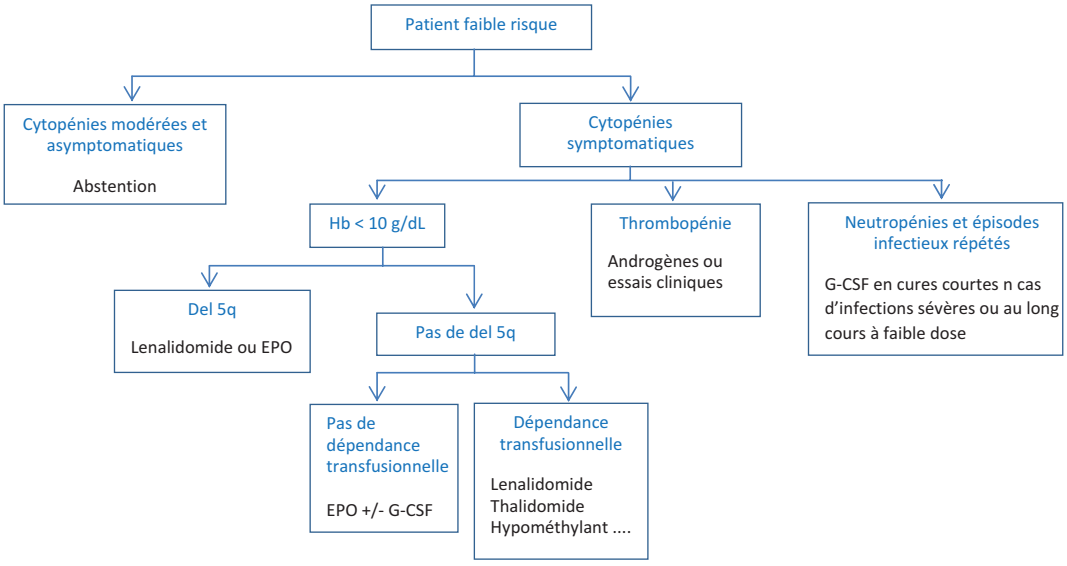


Figure e28.4 Traitement des SMD de « faible risque ».

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- traitement chélateur du fer, en cas de transfusions régulières, indiqué pour les patients à bas risque ou ceux qui pourront bénéficier d'un traitement actif (allogreffe ou chimiothérapie). Le traitement de première ligne est l'utilisation de déféroxamine par voie parentérale. En cas d'échec ou de contre-indication, il conviendra d'utiliser le déférasirox par voie orale.

Optimisation thérapeutique et conseils

L'utilisation de cytarabine doit être associée à un collyre à base de bacicoline pour prévenir le risque de conjonctivite. La prévention de la réaction greffon contre hôte (GvH) doit être anticipée avant toute greffe. Dans les greffes à conditionnement non atténué, il convient d'associer ciclosporine et méthotrexate en intraveineux. Dans les greffes à conditionnement atténué, l'association ciclosporine-mycophénolate mofétil *per os* est envisagée. Un dosage régulier de la ciclosporinémie permet d'ajuster les posologies, un surdosage pouvant être responsable de tubulopathie.

Ce qu'il faut retenir

Les syndromes myélodysplasiques correspondent à un dysfonctionnement de la moelle osseuse touchant les cellules souches pluripotentes ou myéloïdes. Cela se traduit par une moelle généralement riche en cellules dysplasiques et des cytopénies périphériques. Les SMD prédominent chez le sujet âgé et évoluent fréquemment en LAM. Leur étiologie est le plus souvent inconnue, mais dans 20 à 30 % des cas ils sont secondaires à une exposition à des toxiques type chimiothérapie ou agents industriels (benzène, pesticides). Les circonstances de découverte d'un SMD sont souvent liées à l'insuffisance médullaire, se traduisant cliniquement par une fatigue, des infections bactériennes ou mycosiques et des signes hémorragiques. L'examen clé du diagnostic est l'analyse de la cytologie par frottis sanguin mettant en évidence des cellules dysplasiques. Le taux de blastes est inférieur à 20 %. Le score pronostique IPSS, basé sur l'hémogramme, le taux de blastes et les anomalies cytogénétiques, permettent d'évaluer l'évolution vers une LAM ou le décès, la version révisée (IPSS-R) aidant à mieux stratifier les patients à faible risque. Le seul traitement potentiellement curateur des SMD à ce jour est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette stratégie thérapeutique est réservée en premier lieu aux patients à haut risque (IPSS intermédiaire 2 ou haut). Dans cette catégorie de patients, d'autres options sont envisagées telles que la chimiothérapie (intensive ou non) et les agents hypométhylants. Chez les patients à bas risque (IPSS intermédiaire 1 ou bas), l'objectif primaire est le contrôle des cytopénies. Enfin, les traitements symptomatiques des cytopénies (transfusion de globules rouges, de plaquettes, antibiothérapie large spectre et traitements chélateurs de fer) restent fondamentaux dans la prise en charge des SMD.

Leucémies aiguës

Définition et épidémiologie

Les leucémies aiguës (LA) sont un groupe hétérogène de proliférations clonales malignes de cellules souches hématopoïétiques, progéniteurs ou précurseurs médullaires des cellules sanguines, présentant un blocage de maturation à un stade immature. Il en résulte une accumulation de blastes dans la moelle osseuse, le sang (et éventuellement dans d'autres organes), une insuffisance médullaire avec déficit de production des cellules sanguines matures, et un syndrome tumoral. La leucémogenèse se fait par acquisition d'événements génétiques conférant une prolifération autonome, un blocage de différenciation, une augmentation de l'autorenouvellement, la perte du contrôle du cycle cellulaire normal ainsi qu'une diminution de la mort cellulaire (tableau 28.2).

La classification habituellement utilisée est celle de l'OMS basée sur la cytogénétique, la biologie moléculaire et l'immunophénotypage. Elle permet de distinguer quatre types de LAM :

- LAM avec translocation chromosomique récurrente (12 %) : t(8;21), t(15;17), inv(16), t(9;11) ;
- LAM avec dysplasie « multilignée » avec ou sans antécédent connu de SMD (25 %) : présence de signes de myélodysplasie majeure touchant plus de 50 % des éléments pour au moins deux

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 28.2 Données épidémiologiques des leucémies aiguës.

	LAM	LAL
Incidence	2 500 nouveaux cas/an 3 nouveaux cas/100 000 habitants	
Population majoritaire	Adultes (80 %)	Enfants ou personnes âgées
Pics de fréquence	Après 50 ans (dans 50 % des cas)	2 pics : chez l'enfant entre 2 et 10 ans et chez l'adulte âgé (> 70 ans)
Facteurs de risque communs	– Idiopathique – Secondaire : certaines maladies génétiques (maladie de Fanconi, trisomie 21) et une maladie préleucémique (syndrome myéloprolifératif)	
Facteurs de risque spécifiques	– Exposition à des agents toxiques (benzène, radiations ionisantes, solvants organiques, médicaments cytotoxiques) – SMD	Maladies génétiques (ataxie-télangiectasie et syndrome de Wiskott-Aldrich)

lignées hématopoïétiques. La réponse au traitement est en général mauvaise et les rechutes fréquentes ;

- LAM secondaires à des agents mutagènes (12 %) : elles surviennent après traitement par agents alkylants (très mauvais pronostic) ou par inhibiteurs de la topoisomérase II (pronostic moins mauvais mais moins bon que pour les LAM *de novo*) ;
- LAM autres, ne rentrant pas dans les catégories précédentes (correspondant à l'ancienne classification FAB : LAM M0 à M7) (50 %) :
  - M0 : LAM avec différenciation minimale (myéloblastes indifférenciés),
  - M1 : LAM sans maturation (myéloblastes > 90 % des cellules médullaires),
  - M2 : LAM avec maturation granuleuse (la plus fréquente, myéloblastes entre 20 et 90 % des cellules médullaires),
  - M3 : LAM promyélocytaire (risque de CIVD élevé), souvent associée à la translocation t(15;17) générant le transcrit de fusion PML-RARα,
  - M4 : LAM myélomonocytaire (hyperleucocytose fréquente, monocytose sanguine > 5 g/l et/ou médullaire > 20 %),
  - M5 : LAM monocytaire (monoblastes médullaires > 80 %),
  - M6 : LAM érythroblastique (dysérythropoïèse visible, érythroblastes médullaires > 50 % des cellules nucléées),
  - M7 : LAM mégacaryocytaire (mégacaryoblastes > 20 % des cellules nucléées, marqueurs immunophénotypiques CD41 +, CD42 +).

La classification OMS distingue trois variétés de LAL :

- LAL-T ;
- LAL-B : mise en évidence par cytogénétique ou biologie moléculaire de translocations/transcrit de fusion (par exemple t(9;22) et gène *BCR-ABL*, réarrangement 11q23 et gène *MLL*) ;
- LAL type Burkitt (lymphocyte B à phénotype mature).

L'immunophénotypage permet de classer les LAL T et B selon leur stade de maturation grâce à l'identification des clusters de différenciation en surface de la cellule : LAL BI ou pro-B (CD19 +, cCD79a), LAL BII (CD10 +, CD20 + ou -) ou B commune, LAL BIII ou pré-B, LAL BIV ou B mature (Ig +), LAL TI ou pro-T (cCD3 +, CD7 +), LAL TII ou pré-T (CD2 +, CD5 +), LAL TIII ou T corticale (CD1a +), LAL TIV ou T mature (CD3 +).

Diagnostics clinique et biologique

La découverte est fréquente sur un hémogramme réalisé de façon systématique se traduisant par une insuffisance médullaire. Cliniquement, les cytopénies engendrées sont responsables d'un syndrome anémique (pâleur, tachycardie, dyspnée, asthénie) et/ou d'un syndrome hémorragique (purpura, saignements) et/ou d'un syndrome infectieux. Les débuts sont généralement brutaux en quelques semaines mais peuvent être plus progressifs lors de l'évolution secondaire à une hémopathie chronique. La prolifération cellulaire entraîne un syndrome tumoral plus fréquemment présent dans les LAL et peut comprendre une

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

adénopathie, une splénomégalie/hépatomégalie, des signes cutanés (leucémides) ou tissulaires (chlorome), une atteinte des muqueuses (hypertrophie gingivale), des signes neurologiques et des troubles métaboliques spontanés (syndrome de lyse avec hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie et en général des lactate-déshydrogénases élevées). Une leucémie aiguë peut donc être découverte sur un terrain de fièvre isolée, de douleurs osseuses ou de coagulopathie de consommation plus fréquente en cas de LAM3 (CIVD et/ou fibrinolyse). Toute suspicion de LA doit être prise en charge en urgence en milieu spécialisé pour confirmation diagnostique et prise en charge thérapeutique.

Le diagnostic repose sur l'examen du sang et de la moelle :

- hémogramme : anémie, thrombopénie et neutropénie. Le taux de leucocytes au diagnostic est variable allant de la leucopénie à l'hyperleucocytose. La formule sanguine peut mettre en évidence la présence de blastes circulants et une myélémie. Dans les LAM d'origine monocytaire, une monocytose peut être présente à l'hémogramme ;
- myélogramme : il permet de confirmer le diagnostic. L'envahissement médullaire se traduit par la présence d'au moins 20 % de blastes (classification OMS). Leur aspect cytologique permettra d'orienter vers le diagnostic de LAL ou de LAM ;
- immunophénotypage des blastes par cytométrie de flux afin de les caractériser : mise en évidence des marqueurs des LAM (CD13, CD33, MPO…) ou des LAL (pour la lignée B – 75 % : CD10, CD19, CD20… et pour la lignée T – 25% : TCR, CD2, CD3, CD5, etc.). Le marqueur pronostique MDR (*multidrug resistance*) sur les blastes est associé à une résistance à la chimiothérapie. Il existe des LA biphénotypiques dans lesquelles les blastes coexpriment des marqueurs myéloïdes et lymphoïdes ;
- examen cytogénétique pour rechercher les anomalies caryotypiques acquises et obtenir une valeur pronostique. Lorsque le caryotype est en échec ou qu'il est douteux, il faut compléter les examens par la technique d'hybridation *in situ* FISH à la recherche d'une monosomie 5 et/ou 7 ou de certaines translocations ;
- biologie moléculaire sur sang et moelle pour rechercher les anomalies sans remaniements cytogénétiques. Elle permet notamment de mettre en évidence les nouveaux facteurs pronostiques des LAM à caryotype normal (duplication du facteur de transcription FLT3, surexpression du proto-oncogène EV11 de mauvais pronostic). La biologie moléculaire permet le suivi de la maladie résiduelle par la recherche des transcrits de fusion et des réarrangements des gènes des immunoglobulines ou du récepteur T.

Pronostic

L'étude de la cytogénétique permet d'affiner le pronostic. Différents marqueurs pronostiques ont été mis en évidence ces dernières années (tableau 28.3).

Parmi les critères de non-réponse au traitement dans les LAM, on retrouve (tableau 28.4) :

- une non-obtention d'une aplasie non blastique à j15 de la chimiothérapie d'induction ;
- et/ou l'absence de rémission complète après une ligne de chimiothérapie d'induction.

Parmi les critères de non-réponse au traitement dans les LAL, on retrouve :

- une corticorésistance et une chimiorésistance initiales ;
- une maladie résiduelle importante à l'issue de l'induction.

La survie à cinq ans des LAL varie de 25 à 40 % selon les études.

Traitement

Les LA constituent une urgence vitale et nécessitent une hospitalisation en unité stérile de soins intensifs d'hématologie. Avant de débuter la prise en charge spécifique de la LA, il est nécessaire de contrôler en toute urgence les risques associés graves :

- contrôle de la CIVD par transfusion de plaquettes pour maintenir un taux supérieur à 50 g/l, par apport de fibrinogène si le taux est inférieur à 0,5 g/l, par transfusion de PFC si le taux de prothrombine est inférieur à 30 % ;
- contrôle du syndrome de lyse tumorale par une hyperhydratation (3 l/m^2/j), une diurèse forcée et une alcalinisation sauf en cas d'hyperphosphorémie (risque d'insuffisance rénale aiguë) ;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 28.3 Facteurs pronostiques des leucémies aiguës myéloïdes.

	Pronostic mauvais	Pronostic intermédiaire	Pronostic bon
Clinique	Âge > 60 ans, LAM secondaires, envahissement neuroméningé (rare)		
Biologie/cytologie	– Hyperleucocytose > 30 g/l – Présence CIVD (souvent associé à la LAM3) – Cytologie/immunophénotypage : LA biphénotypiques, LAM avec dysmyélopoièse, LAM7 ou 0		Forme cytologique avec corps d'Auer
Cytogénétique	del5 ou del7, trisomie 8, anomalies chromosomiques complexes (>3 anomalies)	Caryotype normal ou anomalie du 11q23	t(8;21), LAM3 avec t(15;17), LAM4 à éosinophilie avec inv(16)
Biologie moléculaire	Duplication FLT3 [a] Surexpression EVI1 [b]		Mutation de NPM ou CEBPα (en l'absence d'une duplication de FLT3)

[a] Facteur de transcription impliqué dans la prolifération cellulaire.
[b] Proto-oncogène localisé sur le chromosome 3q26.

Tableau 28.4 Facteurs de mauvais pronostic des leucémies aiguës lymphoïdes.

	Facteurs de mauvais pronostic
Clinique	Âge : chez l'enfant < 12 mois ou > 10 ans, chez l'adulte > 60 ans, syndrome tumoral, atteinte neuroméningée d'emblée
Biologie	– Hyperleucocytose > 30 g/l – Cytologie/immunophénotypage : CD10-, LA biphénotypique, LAL T, LAL B immunologiquement immature (CD19+, CD20+, CD10-)
Cytogénétique	Hypoploïdie, t(9;22) ou chromosome Philadelphie, t(4;11), t(1;19) chez l'adulte, monosomie 7 et trisomie 8 chez l'adulte, anomalies du 11q23

- prise en charge de l'aplasie et des risques infectieux par transfusion de culots globulaires et plaquettaires et par une antibiothérapie large spectre associée à des antifongiques.

Principe de traitement des leucémies aiguës myéloblastiques

Le traitement spécifique se décompose en plusieurs phases (figure e28.5).

Il débute par une phase d'induction à base de chimiothérapie intensive dans le but d'obtenir la rémission complète (RC) définie par un taux de blastes au myélogramme inférieur à 5 %, une NFS normale, l'absence de localisation extrahématologique et un caryotype normal. Le protocole utilisé repose sur l'association daunorubicine 45 mg/m² de j1 à j3-cytarabine 100 mg/m² j1 à j7 avec des taux de RC en sortie d'aplasie de 60 à 75 % [21]. Afin de traiter la maladie résiduelle et ainsi réduire la masse tumorale puis prévenir les rechutes, deux options sont envisagées selon les facteurs pronostiques initiaux :

- allogreffe : compte tenu des propriétés anti leucémiques des GVH, indiquée en première RC en cas de pronostic défavorable chez les patients âgés de moins de 60 ans, ou chez les patients jeunes sans facteurs pronostiques favorables. Il s'agit d'une procédure lourde et toxique car précédée d'une chimiothérapie associée ou non à une radiothérapie de conditionnement ;
- chimiothérapie seule (phase de consolidation) ou autogreffe. La chimiothérapie seule est composée de plusieurs cures de cytarabine à fortes doses chez les patients âgés de moins de 60 ans. Chez les patients non candidats à une chimiothérapie intensive, les options sont limitées aux soins de support et à la chimiothérapie palliative telle que cytarabine faible dose ou à un agent déméthylant dans certaines formes de LAM (5-azacytidine), l'objectif étant l'amélioration de la qualité de vie.

Une situation particulière concerne les LAM3 dont la guérison est possible sans greffe grâce à l'utilisation d'acide tout-trans rétinoïque (ATRA). Le traitement d'induction comporte au moins

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

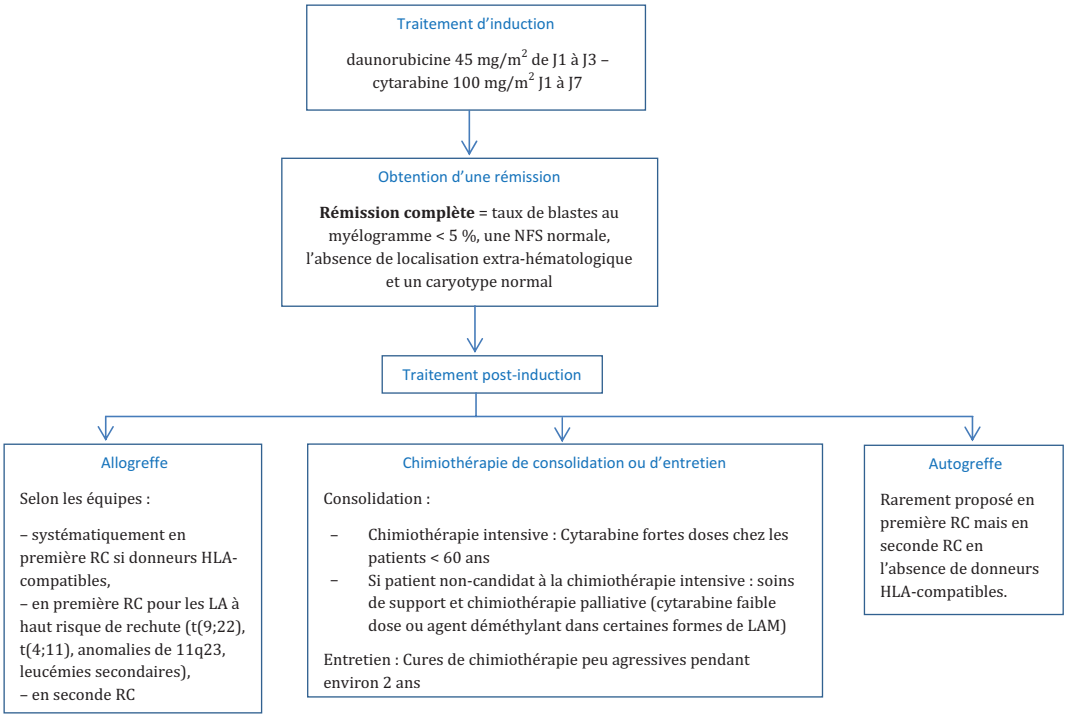


Figure e28.5 Principe de traitement des LAM.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

une anthracycline (idarubicine ± cytarabine) et l'ATRA. La consolidation se base sur l'association chimiothérapie ± ATRA ± arsenic trioxide. Une phase d'entretien est indispensable (chimiothérapie + ATRA) [22]. L'ATRA est un inducteur puissant de la différenciation cellulaire capable de lever le blocage de maturation induite par le transcrit de fusion (PML-RARα) généré par la translocation t(15;17) dans la LAM3. Le principal effet secondaire est un syndrome d'activation leucocytaire appelé « ATRA syndrome » dû à la maturation trop rapide des polynucléaires neutrophiles. Il se caractérise par une hyperleucocytose, une fièvre, une dyspnée, un syndrome de fuite capillaire, et dans les cas les plus graves, une défaillance pluriviscérale. Il doit être traité par corticoïdes.

Principe de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques

Le principe général est très sensiblement le même que pour le traitement des LAM (induction, obtention d'une rémission, traitement postinduction) à la différence près qu'il est nécessaire de réaliser une préphase de 7 jours à base de corticoïdes afin de réduire la masse tumorale (les cellules tumorales sont corticosensibles). La chimiothérapie d'induction se réalise en séquences par l'association de plusieurs molécules de chimiothérapie dont la posologie est adaptée à l'âge du patient : anthracycline, cyclophosphamide, vincristine, L-asparaginase. À l'issue, une évaluation de la maladie résiduelle (MRD) est réalisée sur sang et sur moelle. L'obtention de la rémission complète est indispensable pour débuter les blocs de consolidation. À défaut, il est possible de réaliser une cure de rattrapage à base d'idarubicine et d'aracytine. La phase de consolidation comporte deux parties identiques (consolidations n° 1 et n° 2), composées chacune de trois « blocs » différents reposant sur la délivrance de bolus de chimiothérapie à fortes doses (successivement aracytine, méthotrexate et cyclophosphamide) en association avec d'autres agents cytotoxiques plus faiblement dosés. Des injections intrathécales de méthotrexate et de cytarabine durant l'induction ainsi que l'irradiation encéphalique après l'induction permettent de prévenir le risque de diffusion méningée (mauvais pronostic). La dernière phase se compose d'une chimiothérapie d'entretien pendant 2 ans à base de mercaptopurine et de méthotrexate *per os*. Pour les patients candidats, une allogreffe doit être envisagée. L'indication reposait jusqu'à présent sur des marqueurs cytogénétiques, des critères de corticochimiorésistance, l'hyperleucocytose au diagnostic ou un envahissement neuroméningé. Mais des études récentes ont montré la place de la MRD dans la stratification des traitements puisque c'est un facteur prédictif fort de survie globale et de survie sans progression [23, 24].

Dans le cas des LAL avec chromosome Philadelphie muté (Ph+) dont le pronostic est le plus sombre des LAL malgré l'autogreffe, l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib et dasatinib) en association à la chimiothérapie et à l'autogreffe ont permis d'améliorer le pronostic des patients [25, 26].

Optimisation thérapeutique et conseils

L'utilisation de cytarabine doit être associée à un collyre à base de bacicoline pour prévenir le risque de conjonctivite. La mise en place d'une chimiothérapie doit s'accompagner de la prescription d'antifongiques et d'antiviraux en prévention des infections liées à l'affaiblissement du système immunitaire, ainsi que d'une hyperhydratation lors de la phase d'induction sujette au syndrome de lyse tumorale, surtout en cas de masse tumorale importante. Enfin, la prescription d'un inhibiteur de pompe à protons en systématique prévient le risque d'ulcère de stress lié à la maladie et d'ulcère hémorragique lié aux corticoïdes et à la chimiothérapie.

Ce qu'il faut retenir

Les leucémies aiguës sont caractérisées par un envahissement médullaire dû à la prolifération de cellules immatures liées à un blocage de différenciation. Cela se traduit par une insuffisance médullaire et des cytopénies périphériques. L'hémogramme permet d'affirmer le diagnostic avec la présence d'au moins 20 % de blastes (OMS). L'immunophénotypage et la cytologie des blastes permettent d'orienter le diagnostic vers une LAM ou une LAL. Les LAM concernent majoritairement les adultes, tandis que les LAL ont deux pics

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

de fréquence entre 2 et 10 ans et après 70 ans. La classification OMS distingue quatre types de LAM et trois types de LAL. Si la plupart des LA ont une étiologie idiopathique, certaines maladies génétiques, l'exposition à des agents toxiques ou un syndrome myéloprolifératif dans le cas des LAM peuvent être à l'origine de LA. Cette maladie constitue une urgence vitale et nécessite une hospitalisation en unité stérile de soins intensifs d'hématologie. Le seul traitement potentiellement curateur est la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Un cas particulier concerne la LAM3 dont la guérison est possible sans greffe grâce à l'ATRA, un agent inducteur de la différenciation cellulaire. De façon générale, le traitement des LAM repose sur une chimiothérapie d'induction à base d'anthracyclines et de cytarabine dans le but d'obtenir la rémission complète, suivie d'une chimiothérapie de consolidation avec ces mêmes molécules. Pour les patients candidats, une allogreffe est envisagée dès la première RC. Dans les cas des LAL, la chimiothérapie d'induction débute par une préphase de corticoïdes avant l'utilisation d'une combinaison de plusieurs chimiothérapies (anthracycline, cyclophosphamide, vincristine, L-asparaginase). Une consolidation avec ces mêmes molécules permet de limiter le taux de rechute. La prophylaxie neuroméningée est réalisée par l'injection de PL thérapeutiques et par l'irradiation encéphalique prophylactique. L'allogreffe est proposée pour les patients candidats. Le cas échéant, une phase d'entretien par chimiothérapie *per os* durant deux années est envisagée.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent des figures et un cas clinique. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e28.1 Hématopoïèse et hémopathies malignes de type syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë.

Figure e28.2 Allogreffe de CSH dans les SMD (patients avec donneurs HLA identique).

Figure e28.3 Traitement des SMD de « haut risque » en dehors de l'allogreffe.

Figure e28.4 Traitement des SMD de « faible risque ».

Figure e28.5 Principe de traitement des LAM.

Annexe e28.1 Cas clinique.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e28.1 Cas clinique

Cas clinique 1

M. P., 69 ans, est hospitalisé par son médecin traitant pour prise en charge d'une pneumopathie fébrile et anomalies de l'hémogramme. On note comme principal antécédent un cancer du côlon traité il y a huit ans par chirurgie et chimiothérapie complémentaire. L'hémogramme à l'entrée montre : globules rouges : 3 T/l, hémoglobine : 109 g/l, CCMH : 34 %, VGM : 105 fl, réticulocytes : 2 %, globules blancs : 2,2 g/l, polynucléaires neutrophiles : 50 %, polynucléaires éosinophiles : 4 %, polynucléaires basophiles : 0 %, lymphocytes : 41 %, monocytes : 5 %, plaquettes : 82 g/l.

Questions

1/ Décrire cet hémogramme.
2/ Quelles peuvent être les hypothèses concernant le mécanisme physiopathologique de l'anémie ?
3/ Quel examen faut-il demander à ce stade ? Que faudra-t-il y regarder ?
4/ Le cytologiste vous annonce qu'il s'agit d'une AREB. Qu'est-ce que cela signifie ?
5/ Quels éléments présents dans l'énoncé sont en accord avec ce diagnostic ?
6/ Quel(s) examen(s) complémentaire(s) faut-il encore demander ?
7/ Quel(s) est/sont le(s) risque(s) évolutif(s) ?
8/ Le score IPSS permet de classer le patient dans le groupe des hauts risques. Quel(s) traitement(s) faut-il envisager ?

Réponses

1/
▶ Analyse des données érythrocytaires : la CCMH (normale) et le VGM (augmenté) sont déjà calculés. On peut néanmoins calculer la TCMH = Hb/GR = 36 pg, augmentée. Réticulocytes (valeur absolue) = 0,02 × 3 = 0,06 T/l soit 60 g/l. On a donc une anémie macrocytaire normochrome arégénérative.
▶ Analyse des leucocytes : calcul de la formule en valeurs absolues : PN = 0,5 × 2,2 = 1,1 g/l, PE = 0,1 g/l, PB = 0 g/l, Ly = 0,9 g/l, Mo = 0,1 g/l. Il y a une leucopénie avec une neutropénie, lymphopénie et monocytopénie.
▶ Analyse des plaquettes : thrombopénie.
▶ Le patient présente donc une tricytopénie (ou pancytopénie).

2/ L'anémie est arégénérative. Le mécanisme est donc central. Les hypothèses sont les suivantes :
insuffisance médullaire qualitative : défaut de production des éléments figurés du sang par anomalie qualitative de l'hématopoïèse : trouble de maturation des cellules (les SMD en font partie, ainsi que les LA) ;
insuffisance médullaire quantitative (aplasie médullaire : absence ou destruction du tissu hématopoïétique) ;
envahissement tumoral ;
myélofibrose (appartenant aux syndromes myéloprolifératifs [SMP]).
3/ Myélogramme pour visualiser : richesse de la moelle, présence de mégacaryocytes (précurseurs des plaquettes), l'existence d'un blocage de maturation, d'un envahissement par des cellules tumorales, le pourcentage de blastes, aspect morphologique des cellules médullaires (cellules dysplasiques), la répartition des cellules selon les lignées.
4/ AREB ou anémie réfractaire avec excès de blastes. C'est la forme la plus fréquente de syndrome myélodysplasique avec un excès de blastes de 5 à 20 % au myélogramme.
5/ Éléments cliniques : l'âge du patient (69 ans), les SMD touchant plus volontiers les sujets âgés (médiane de 70 ans au diagnostic) ; la chimiothérapie utilisée dans le cadre du cancer colique est un élément favorisant la survenue de SMD secondaire. Au niveau de l'hémogramme : pancytopénie avec anémie macrocytaire arégénérative (sachant que l'on peut rencontrer une anémie isolée ou une bicytopénie, et que l'anémie peut être normocytaire).
6/ Le myélogramme ayant déjà été fait à ce stade, il faut réaliser en plus :
▶ cytogénétique : caryotype médullaire afin d'identifier les anomalies chromosomiques (permettant d'évaluer le pronostic du SMD) ;
▶ coloration de Perls sur frottis médullaire (non obligatoire dans ce cas) : permet de compter le pourcentage de sidéroblastes. Dans le cas de l'AREB, le nombre de sidéroblastes est généralement normal ;
▶ plus basiquement : ionogramme sanguin, bilan rénal, hépatique, etc.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

7/ Aggravation de l'insuffisance médullaire et acutisation (transformation en LAM particulièrement rebelle à la thérapeutique).
8/ Le patient est âgé, l'allogreffe de cellules souches n'est pas envisagée. L'utilisation d'agents hypométhylants tels que 5-azacytidine (Vidaza®) semble pouvoir induire des rémissions durables et améliorer la survie dans cette indication. Comme l'anémie ne semble pas avoir de retentissement clinique, il n'y a pas lieu d'envisager des transfusions érythrocytaires.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 28

[1] Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes : Data from the Düsseldorf MDS-registry. Leuk Res 2011 ; 35(12) : 1591–6.

[2] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997 ; 89(6) : 2079–88.

[3] Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Tuechler H, et al. Coalesced Multicentric Analysis of 2,351 Patients With Myelodysplastic Syndromes Indicates an Underestimation of Poor-Risk Cytogenetics of Myelodysplastic Syndromes in the International Prognostic Scoring System. J Clin Oncol 2011 ; 29(15) : 1963–70.

[4] Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med 2011 ; 364(26) : 2496–506.

[5] van de Loosdrecht AA, Westers TM, Westra AH, Dräger AM, van der Velden VHJ, Ossenkoppele GJ. Identification of distinct prognostic subgroups in low- and intermediate-1–risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. Blood 2008 ; 111(3) : 1067–77.

[6] Damaj G, Duhamel A, Robin M, Beguin Y, Michallet M, Mohty M, et al. Impact of Azacitidine Before Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndromes : A Study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myélodysplasies. J Clin Oncol 2012 ; 30(36) : 4533–40.

[7] Wattel E, De Botton S, Luc Laï J, Preudhomme C, Lepelley P, Bauters F, et al. Long-term follow-up of de novo myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy : incidence of long-term survivors and outcome of partial responders. Br J Haematol 1997 ; 98(4) : 983–91.

[8] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes : a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009 ; 10(3) : 223–32.

[9] Silverman LR, Holland JF, Weinberg RS, Alter BP, Davis RB, Ellison RR, et al. Effects of treatment with 5-azacytidine on the in vivo and in vitro hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 1993 ; 7(Suppl 1) : 21–9.

[10] Lübbert M, Suciu S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, et al. Low-Dose Decitabine Versus Best Supportive Care in Elderly Patients With Intermediate- or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) Ineligible for Intensive Chemotherapy : Final Results of the Randomized Phase III Study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. J Clin Oncol 2011 ; 29(15) : 1987–96.

[11] Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF : the GFM experience. Blood 2008 ; 111(2) : 574–82.

[12] Park S, Kelaidi C, Sapena R, Vassilieff D, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion : A retrospective analysis on 112 patients. Leuk Res 2010 ; 34(11) : 1430–6.

[13] Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood 2011 ; 118(14) : 3765–76.

[14] Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, Lisak L, Nascimben F, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. Blood 2001 ; 98(4) : 958–65.

[15] Strupp C, Germing U, Aivado M, Misgeld E, Haas R, Gattermann N. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2002 ; 16(1) : 1–6.

[16] Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Hematologic Response to Three Alternative Dosing Schedules of Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol 2009 ; 27(11) : 1850–6.

[17] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, Huang X, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2007 ; 109(1) : 52–7.

[18] Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2008 ; 26(15) : 2505–11.

[19] Toma A. A Randomized Study Of Lenalidomide (LEN) +/– EPO In RBC Transfusion Dependent (TD) IPSS Low And Int-1 (Lower Risk) Myelodysplastic Syndromes (MDS) Without Del 5q Resistant To EPO. EHA 2013 Congress. In : J Clin Oncol. 2013. p. 31 (suppl ; abstr 7002).

[20] Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Becker PS, Boruchov A, Bowen D, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2010 ; 28(3) : 437–44.

[21] Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1249–59.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

[22] Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH. Management of acute promyelocytic leukemia : recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2009 ; 113(9) : 1875–91.
[23] Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, et al. Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL. Bone Marrow Transplant 2010 ; 45 : 1095–101.
[24] Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors : a Children's Oncology Group study. Blood 2008 ; 111(12) : 5477–85.
[25] Lee S, Kim YJ, Min CK, Kim HJ, Eom KS, Kim DW, et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2005 ; 105 : 3449–57.
[26] Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, Di Bona E, Angelucci E, Cavattoni I, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia : Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. J Clin Oncol 2010 ; 6(22) : 3644–52.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Leucémies chroniques

CHAPITRE 29

Traitement de la leucémie myéloïde chronique

C. Bardin

Généralités

La LMC est une maladie rare. C'est pourtant l'une des hémopathies les plus étudiées et elle peut être considérée comme un modèle dans le développement des thérapeutiques mises à disposition aujourd'hui. La découverte du chromosome Philadelphie dans les années 1960 [1], véritable signature de la maladie, puis son origine liée à une translocation chromosomique t(9;22) [2, 3] ont été des étapes majeures dans la compréhension de la maladie. Les apports de la biologie moléculaire permettent aujourd'hui de mieux comprendre la pathogenèse de la maladie et son évolution clinique. C'est également la première hémopathie où la connaissance du génotype et des aberrations chromosomiques associées ont permis d'aboutir au concept d'inhibiteur spécifique de tyrosine kinase ABL et la mise à disposition d'une des premières thérapies ciblées par voie orale, l'imatinib, à la fin des années 1990 [4, 5]. L'imatinib a totalement révolutionné le pronostic de la maladie et la qualité de vie des patients. Ce sera aussi le point de départ d'une nouvelle approche dans la prise en charge des cancers, celle des thérapies ciblées, les « magic bullets ». C'est également la biologie moléculaire qui permettra d'expliquer une partie des échecs des traitements avec la mise en évidence des mutations du gène *BCR-ABL*. Une nouvelle génération d'inhibiteurs de tyrosine kinase ciblés sur ces mutations permet de nouvelles avancées thérapeutiques.

Épidémiologie

C'est une hémopathie rare avec une incidence d'un à deux cas pour 100 000 habitants par an, soit 600 nouveaux cas par an en France. La maladie peut survenir à tout âge mais elle est plus rare chez l'enfant. L'incidence augmente avec l'âge avec une médiane de 65 ans au moment du diagnostic en augmentation du fait de l'efficacité des traitements et de l'augmentation de l'espérance de vie. La LMC compte pour 15 % des leucémies de l'adulte [6, 7].

Physiopathologie

La LMC est une hémopathie maligne du groupe des syndromes myéloprolifératifs chroniques. Le syndrome myéloprolifératif est prédominant sur les lignées granuleuses et est caractérisé par la présence d'une anomalie cytogénétique acquise clonale, le chromosome de Philadelphie Ph1, marqueur chromosomique au niveau des cellules souches hématopoïétiques. Il résulte de la translocation t(9;22), qui implique le proto-oncogène ABL sur le chromosome 9 et le gène *BCR* sur le chromosome 22 [8] (figure e29.1).

L'anomalie cytogénétique est présente dans toutes les cellules hématopoïétiques nucléées dérivées du clone malin y compris les lymphocytes. Elle va permettre de distinguer les populations de progéniteurs médullaires (cellules souches hématopoïétiques) pathologiques des populations normales. Le chromosome Ph1 est retrouvé dans les cellules leucémiques de plus de 98 % des patients atteints de LMC. Le rôle physiologique des protéines BCR et ABL n'est pas totalement connu; la protéine ABL avec sa fonction tyrosine kinase est notamment impliquée dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose. Le produit du gène chimérique BCR-ABL, la protéine BCR-ABL, a une

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

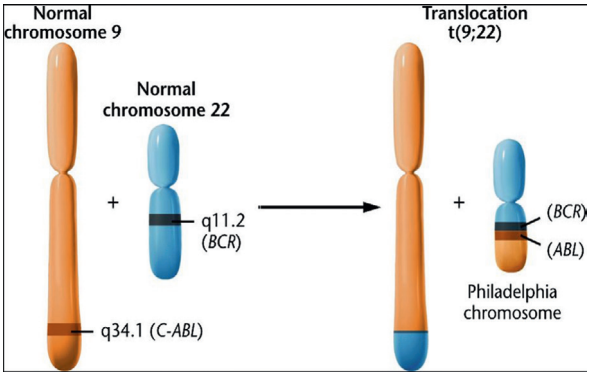


Figure e29.1 Formation du chromosome Philadelphie : la translocation (9;22).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

activité tyrosine kinase dérégulée et augmentée et est responsable de la transformation leucémique.

La partie ABL est pratiquement toujours constante à la différence de la partie BCR, ce qui laisse penser que la partie ABL a une importance majeure dans la transformation leucémique, la partie BCR serait plutôt à l'origine des différents phénotypes de la maladie. La présence de la protéine BCR-ABL dans les cellules leucémiques de pratiquement tous les patients atteints de LMC confirme son rôle dans la pathogenèse. La protéine BCR-ABL a une importance majeure dans la prise en charge thérapeutique puisqu'elle est la cible des traitements de la maladie dont la grande efficacité thérapeutique a profondément modifié la prise en charge et le pronostic de la LMC.

Les protéines kinases en situation physiologique

Les protéines BCR et ABL sont des protéines kinases c'est-à-dire des enzymes capables d'attacher un groupement phosphate au niveau de la tyrosine d'autres protéines, modifiant ainsi leur niveau d'activité. Les phosphates sont prélevés par les kinases sur de l'ATP présent dans le cytosol, et sont transférés sur des protéines partenaires. Les kinases, en partenariat avec les phosphatases, assurent ainsi l'équilibre des phosphorylations et des déphosphorylations de protéines qui gouvernent les cascades enzymatiques initiant ou interrompant l'activation cellulaire. En situation physiologique, la protéine kinase ABL est dans un état inactif. La translocation entraîne une modification du domaine kinase et la protéine BCR-ABL est alors activée de façon constitutive.

BCR-ABL : une tyrosine kinase non régulée

Dans la LMC, l'activité tyrosine kinase d'ABL n'est donc plus régulée et la molécule est en permanence sous sa forme active. Les nombreux partenaires d'ABL sont à leur tour phosphorylés par la kinase et les cascades d'activation qui en découlent s'emballent. Trois principaux mécanismes sont impliqués dans la transformation maligne des cellules avec la protéine BCR-ABL : phénotype malin de la LMC [8, 9] :

- une diminution de l'adhésion des cellules BCR-ABL aux cellules du stroma de la moelle et à la matrice extracellulaire (avec des conséquences sur la prolifération cellulaire) ;
- une activation des voies de signalisation mitogéniques et donc une perte de contrôle de la myéloprolifération ;
- une diminution de l'apoptose des cellules BCR-ABL. De plus, BCR-ABL inhibe la réparation de l'ADN, causant une forte instabilité génomique et induisant considérablement la crise blastique de la LMC.

La LMC est une maladie biphasique. Dans la phase chronique de la LMC, on note essentiellement une expansion du pool des progéniteurs hématopoïétiques Ph + en liaison avec l'expression de BCR-ABL, à l'origine du syndrome myéloprolifératif et une expansion anormale des granulocytes (figure e29.2).

D'autres mécanismes interviennent dans la crise blastique (phase blastique) avec une amplification BCR-ABL et une activation de la bêta-caténine nucléaire au sein d'une autre population cellulaire, les précurseurs de granulocytes et macrophages, en leur conférant notamment une capacité d'autorenouvellement (inexistante en temps normal) et une transformation en cellules blastiques (expansion anormale des précurseurs des granulocytes) dans la moelle et le sang périphérique [10, 11].

Aspects clinique et séméiologique – diagnostic

La LMC est une maladie d'évolution lente avec des symptômes peu caractéristiques. Dans 40 % des cas, la découverte de la maladie se fait de manière fortuite à l'occasion d'un examen sanguin de routine. Dans les autres cas, ce sont des indices comme une intense fatigue et une augmentation du volume de la rate (splénomégalie) qui vont conduire à la réalisation d'un examen sanguin et faire suspecter la LMC.

Le diagnostic est alors confirmé par une analyse du sang et de la moelle (myélogramme) avec mise en évidence du chromosome de Philadelphie et du gène *BCR-ABL*.

Les lignées myéloïdes ont une expansion progressive dans la moelle et le sang. En l'absence de

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

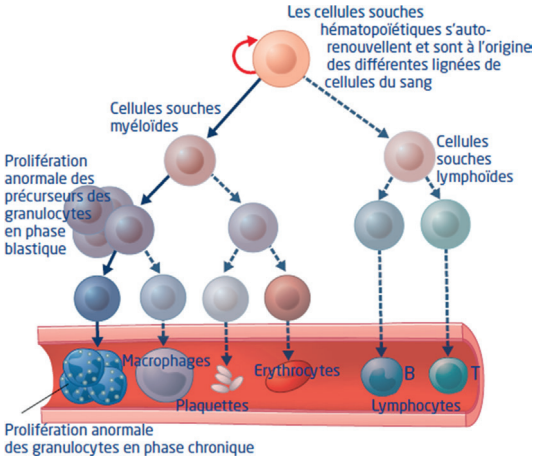


Figure e29.2 Impact de la LMC sur les lignées granuleuses.

Source : Guide Ville-Hôpital « Leucémie myéloïde chronique » destiné aux patients – FILMC.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

traitement adapté, la maladie évolue naturellement en trois phases :

- la phase chronique d'évolution lente. Plus de 90 % des patients sont diagnostiqués pendant la phase chronique. *En l'absence de traitement, cette phase dure en médiane 4 ans* ;
- une phase accélérée (inconstante) ;
- puis la crise blastique. La leucémie devient alors aiguë avec l'apparition massive de cellules blastiques dans la moelle (blastose > 30 %) et le sang.

Le diagnostic se fait le plus souvent de manière fortuite au décours d'une consultation chez un généraliste à l'occasion d'une NFS de routine. Ainsi, 30 à 50 % des patients au moment du diagnostic sont asymptomatiques. Dans les autres cas, ce sont des symptômes comme une intense fatigue et une splénomégalie qui vont conduire à la réalisation NFS et faire suspecter une LMC.

Lors de la phase chronique, l'évolution est insidieuse et les symptômes cliniques sont peu caractéristiques [12] : une perte de poids, une fatigue et de l'asthénie, de la fièvre et des sueurs nocturnes, une pesanteur abdominale au niveau de l'hypocondre droit. À l'examen clinique, on pourra noter une splénomégalie quasi constante, asymptomatique dans 50 % des cas et une absence d'adénopathies. Une hépatomégalie est beaucoup moins fréquente (10–20 %). Beaucoup plus rarement, des complications thrombotiques inaugurales peuvent être observées chez les patients très hyperleucocytaires comme une diminution brutale de l'acuité visuelle (thrombose de la veine centrale de la rétine) ou une leucostase avec en particulier un priapisme [13].

Sur le plan biologique, la NFS ou l'hémogramme révèle :

- une hyperleucocytose importante, supérieure à 100 g/l dans 50 % des cas et associée à une anémie modérée (centrale par insuffisance de production, et plus ou moins périphérique par hypersplénisme) ;
- une polynucléose (PNN 40–60 %) avec une myélémie importante (30 à 60 %) et équilibrée comportant tous les progéniteurs et formes différenciées ;
- on note également un excès quasi constant de granulocytes basophiles ;
- des plaquettes augmentées dans 50 % des cas (parfois > 1 000 g/l), exceptionnellement abaissées.

Les autres marqueurs biologiques (non indispensables au diagnostic) peuvent révéler une hyperuricémie et hyperuraturie (témoin de l'hypercatabolisme cellulaire), une augmentation des LDH sériques et une augmentation de la vitamine B_{12}. Lors de la phase aiguë (phase blastique), on note une blastose sanguine, une anémie et une thrombopénie [6, 14].

Le patient devra être adressé à un hématologue pour le diagnostic et la prise en charge.

Lors de la phase d'accélération ou de la phase aiguë, les signes les plus fréquemment rencontrés dans les leucémies aiguës sont : amaigrissement, sueurs nocturnes, signes en rapport avec l'insuffisance médullaire (pâleur, fièvre, purpura), des douleurs osseuses, plus rarement des signes en rapport avec des localisations cutanées, pulmonaires. Lors de la crise blastique, la symptomatologie est celle de la leucémie aiguë avec des saignements, de la fièvre, des infections.

Le diagnostic est relativement simple et nécessite : hémogramme, myélogramme, caryotype (cytogénétique) et étude en biologie moléculaire.

Myélogramme

Il est nécessaire au diagnostic pour :

- définir le stade de la maladie avec le pourcentage de blastes (phase d'accélération ou blastique débutante ?) ;
- réaliser le caryotype et l'étude moléculaire.

Le myélogramme est le plus souvent réalisé par ponction médullaire. La biopsie ostéomédullaire n'est pas indispensable au diagnostic. Cet examen montre une hyperplasie globale de la lignée granuleuse (tous stades bien représentés), habituellement sans excès de blastes (cellules immatures ; si blastes > 5 %, il faut envisager une phase accélérée) et un excès d'éosinophiles et de basophiles, en parallèle de l'excès sanguin.

Étude cytogénétique

Le caryotype permet la mise en évidence du chromosome Philadelphie ou Ph1 (présent dans plus de 95 % des cas, dans toutes les cellules myéloïdes et lymphocytaires B). Il est réalisé sur un prélèvement médullaire ou sur un prélèvement de sang si la myélémie est nette.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Le caryotype est l'établissement de la carte des chromosomes humains. Cette technique est utilisée en routine afin de déterminer la réponse cytogénétique, c'est-à-dire le nombre de cellules positives pour le chromosome Ph1.

L'utilisation de sondes fluorescentes dites FISH ou I-FISH (hybridation *in situ*) permet de visualiser directement le gène de fusion *BCR-ABL* sur les noyaux des globules blancs, qu'il y ait translocation visible en cytogénétique ou pas.

L'avantage de cette technique est de détecter les remaniements BCR-ABL sans chromosome Philadelphie et d'être plus sensible que le caryotype.

Biologie moléculaire

Analyse moléculaire par RT-Q-PCR (*real time quantitative polymerase chain reaction* = PCR quantitative en temps réel)

La PCR met en évidence le transcrit du gène de fusion BCR-ABL dans les cellules médullaires ou, plus facilement, à partir du sang. La PCR qualitative est utile au diagnostic, la PCR quantitative est utile au suivi de la maladie résiduelle et de l'efficacité thérapeutique. Le ratio initial de transcrit chimérique par rapport au gène *ABL* [BCR-ABL/ABL] reflète la masse leucémique totale et sera ainsi mesuré régulièrement.

Dans les recommandations European LeukemiaNet (ELN) 2013, le suivi moléculaire est considéré comme l'évaluation la plus importante de la réponse aux ITK [15].

Les experts de l'ELN proposent également le terme de « leucémie moléculairement indétectable » en remplacement de celui de RMM [16, 17].

Au total, plusieurs méthodes permettent d'évaluer la réponse et de suivre le patient (tableau 29.1).

Tableau 29.1 Méthodes d'évaluation de la méthode au traitement.

Réponse mesurée	Méthode d'analyse
Réponse hématologique (RH)	NFS, myélogramme et examen clinique
Réponse cytogénétique (RCy)	Caryotype conventionnel ou par hybridation *in situ* (FISH)
Réponse moléculaire (RM)	Mesure du taux de BCR-ABL par PCR quantitative
Recherche de mutations	Méthodes de biologie moléculaire

Stratification des patients à risque

Plusieurs scores sont utilisés pour définir le pronostic initial du patient tenant compte de l'âge, du volume splénique, de la numération plaquettaire, du nombre de blastes, éosinophiles et basophiles sanguins. La réponse aux ITK est influencée par ces scores : le score de SOKAL, le score EURO, le score EUTOS.

À titre d'exemple, le score EUTOS prend en compte le volume splénique et le pourcentage de basophiles sanguins [18].

Ces scores définissent les risques relatifs (faible, intermédiaire, élevé) : il semble actuellement que les patients de risque intermédiaire n'aient pas une évolution différente de ceux du groupe de faible risque. Les recommandations ne justifient pas le choix du traitement initial à un score.

Objectifs du traitement – recommandations 2013

La biologie de la maladie, la stratégie diagnostique, la prise en charge thérapeutique sont aujourd'hui bien codifiées et font l'objet de recommandations internationales régulièrement actualisées. Les recommandations européennes (ELN) de prise en charge de la LMC sont publiées depuis 2006. Une troisième édition a été publiée en 2013 [15]. Les recommandations permettent de définir les objectifs thérapeutiques et une définition précise des réponses au traitement.

La réponse aux ITK est le facteur pronostique le plus important.

Dans les versions antérieures des recommandations ELN, la réponse en première ligne de traitement était limitée à l'imatinib. Les recommandations 2013 ne préconisent pas un ITK mais indiquent la réponse qui doit être obtenue, quel que soit l'ITK utilisé. Au-delà des marqueurs bio-

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

logiques de réponse, l'approche est ainsi beaucoup plus globale et pragmatique.

Les objectifs thérapeutiques généraux se définissent ainsi :

- assurer l'espérance de vie la plus longue ;
- assurer la meilleure qualité de vie ;
- éviter des complications inutiles ;
- éventuellement obtenir une guérison.

La réponse constitue ainsi la base de la décision de poursuivre ou de changer de traitement. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique doit être basée sur les critères classiques comme la survie globale et la survie sans progression. Compte tenu des durées de survie aujourd'hui très prolongées, des marqueurs biologiques (« surrogate markers ») se substituent à ces critères : la réponse moléculaire et la réponse cytogénétique.

Définition des réponses

On distingue la réponse optimale, les échecs thérapeutiques, et une situation intermédiaire : la « vigilance ». Ces trois situations correspondent à des combinaisons de critères ou réponses biologiques bien définies dans des délais précis : réponse hématologique, réponse cytogénétique et réponse moléculaire (tableau 29.2).

- Réponse optimale : elle est associée aux meilleurs résultats à long terme, c'est-à-dire une espérance de vie comparable à celle de la population générale, indiquant l'absence de nécessité de changer de traitement.
- Vigilance : réponse intermédiaire entre une réponse optimale et un échec (anciennement réponse « suboptimale »). La vigilance signifie que les caractéristiques de la maladie et la réponse au traitement nécessitent une surveillance plus fréquente pour permettre d'apporter en temps opportun des changements en cas d'échec.
- Échec thérapeutique : il est associé à un risque de progression de la maladie ou de décès. Le patient doit recevoir un traitement différent pour limiter le risque de progression ou de décès.

Comment évaluer la réponse au traitement par un ITK ?

La définition d'une réponse optimale est aujourd'hui codifiée avec des critères selon la durée du traitement par ITK.

Des objectifs thérapeutiques bien définis doivent être atteints dans les mois qui suivent la mise en place du traitement. D'autres options thérapeutiques doivent être envisagées et discutées si ces objectifs ne sont pas atteints. Le patient rencontrera son hématologue tous les trois mois au cours de la première année, voire de la deuxième année, pour mesurer l'intensité de sa réponse au traitement. Les critères comme la réponse hématologique complète

Tableau 29.2 Définition des critères de réponses aux ITK utilisés en première ligne de traitement.

Évaluation de la réponse	Optimale	Vigilance	Échec thérapeutique
Mise en route du traitement	NA	Score à haut risque ou aberration chromosomique dans les cellules Ph+	NA
3 mois	BCR-ABL1 ≤ 10 % et/ou Ph+ ≤ 35 %	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph+ 36–95 %	Absence de RCH et/ou Ph+ > 95 %
6 mois	BCR-ABL1 ≤ 1 % et/ou Ph+ ≤ 0	BCR-ABL1 1–10 % et/ou Ph+ 1–35 %	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph+ > 35 %
12 mois	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 0,1–1 %	BCR-ABL1 > 1 % et/ou Ph+ > 0
Au-delà de 12 mois et à tout moment	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	Anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph- (-7 ou 7q-)	Perte de RCH, perte de RCyC, perte confirmée de RMM découverte d'une mutation

RCH (réponse complète hématologique) : leucocytes < 10 g/L ; plaquettes < 450 g/l, absence de blastes et myélocytes, rate non palpable.
RCyC (réponse cytogénétique complète) : absence de cellules Ph+.
RMM (réponse moléculaire majeure) : ratio BCR-ABL1/ABL1 (ou autres gène témoin) ≤ 0,1 %.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

(RCH), la réponse cytogénétique complète (RCyC) ou la réponse moléculaire majeure restent couramment utilisés.

Les objectifs à atteindre sont les suivants :

- réponse hématologique complète (RHC) avant le 3e mois de traitement ;
- réponse cytogénétique complète (RCyC) dans les 12 premiers mois de traitement ;
- réponse moléculaire majeure (RMM) dans les 18 mois de traitement.

Évaluations au cours du traitement

L'évaluation de la réponse après la mise en route d'un traitement doit être faite sur la moelle à 3 mois, 6 mois et 12 mois après le début du traitement. Les réponses ont des conséquences directes sur la stratégie thérapeutique. Les évaluations sont faites à partir des RQ-PCR (analyse moléculaire quantitative) ou de l'analyse chromosomique, et si possible les deux tests. La technique RQ-PCR est faite régulièrement tous les 3 mois jusqu'à l'obtention d'une RMM, puis tous les 3 à 6 mois. Lorsqu'une RCyC a été atteinte, les analyses cytogénétiques peuvent être faites tous les 12 mois et substituées par une technique FISH sur les cellules sanguines. L'obtention d'une RCyC est considérée comme un critère fort et stable. Chez ces patients, l'intérêt de l'obtention et le maintien d'une RMM restent débattus et associés à un impact faible sur la survie [19, 20]. En pratique, une surveillance moléculaire régulière sera alors effectuée.

Par ailleurs, en cas d'augmentation importante du transcrit BCR-ABL1, le test devra être répété rapidement, et la question d'une bonne observance sera également évoquée avec le patient.

Dans la situation de vigilance, il est recommandé de répéter les tests à une fréquence plus importante, voire mensuellement. En cas d'échec ou de progression vers une phase accélérée ou blastique, une recherche de mutation sera effectuée.

Détection des mutations du gène codant pour la kinase BCR-ABL et stratégie thérapeutique

Les mutations du domaine kinase du gène *BCR-ABL* sont responsables de 50 à 90 % des résistances aux ITK et peuvent être détectées plusieurs mois avant une rechute. Elles représentent une limite majeure à la prise en charge thérapeutique [21–23].

Elles sont liées à une instabilité génétique et accompagnent ou précèdent la progression vers les phases avancées de la maladie. Une augmentation confirmée ou séquentielle des taux de transcrits BCR-ABL1 nécessite ainsi une recherche de mutations du domaine de la tyrosine kinase de BCR-ABL. La mutation T315I représente le problème majeur dans la résistance aux ITK. C'est plus de 80 types de substitutions d'acides aminés qui ont été décrits et associés à une résistance à l'imatinib. Ces mutations doivent être détectées aussitôt que possible afin de pouvoir considérer et guider un changement de stratégie thérapeutique [24]. Les ITK de deuxième génération comme le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib [25, 26] ont un spectre plus étroit de mutations mais aucun n'inhibe la mutation T315I. Le ponatinib est aujourd'hui le seul ITK disponible avec une activité inhibitrice *in vitro* et *in vivo* sur la mutation T315I [27, 28].

Intérêt d'une réponse précoce

Plusieurs études montrent l'intérêt d'une réponse moléculaire précoce, notamment à 3 mois [29–31]. L'étude de Marin *et al.* [30] (2012) montre que les taux de transcrits BCR-ABL1 à 3, 6 et 12 mois ont une valeur pronostique sur la survie globale et la RCyC à 8 ans. Dans cette étude, la réponse moléculaire à 3 mois avait la valeur prédictive la plus forte.

Situations d'échec

Il faut distinguer les échecs primaires (non-obtention d'une réponse aux différentes périodes d'évaluation) et les échecs secondaires (perte de réponse). Dès 3 mois de traitement, il est possible d'identifier les situations d'échec thérapeutique en première ligne. Néanmoins, le consensus actuel indique que la seule valeur du transcrit BCR-ABL1 n'est pas suffisante pour définir un échec justifiant un changement de traitement. Deux tests successifs à 3 mois d'intervalle (par exemple à M3 et M6) et une analyse cytogénétique doivent guider la décision d'un changement de traitement. Dans le cas d'un taux de transcrit BCR-ABL toujours supérieur à 10 %, un changement de traitement devra être envisagé [12, 15]. La stratégie globale sera identique dans le cas d'un traitement de première ligne avec un ITK de deuxième génération

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 29.3 Définition des critères de réponses aux ITK en deuxième ligne, après échec en première ligne [a].

Évaluation de la réponse	Optimale	Vigilance	Échec thérapeutique
Mise en route du traitement	NA	Pas de RCH ou perte de RCH sous imatinib ou pas de RCy à un ITK en 1re ligne ou risque élevé	NA
3 mois	BCR-ABL1 ≤ 10 % et/ou Ph+ < 65 %	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph+ 65–95 %	Absence de RCH et/ou Ph+ > 95 % ou nouvelles mutations
6 mois	BCR-ABL1 ≤ 10 % et/ou Ph+ < 35 %	Ph+ 35–65 %	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph+ > 65 % et/ou nouvelles mutations
12 mois	BCR-ABL1 < 1 % et/ou Ph+ 0	BCR-ABL1 1–10 % et/ou Ph+ 1–35 %	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph+ > 35 % et/ou nouvelles mutations
Au-delà de 12 mois et à tout moment	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	ACC dans les cellules Ph- (- ou 7q-) Ou BCR-ABL1 > 0,1 %	Perte de RCH, perte de RCyC ou RCyP, perte confirmée de RMM nouvelle mutation

ACC : anomalies chromosomiques clonales.
[a] Les effets indésirables constituent une cause de diminution de l'observance du traitement, elle-même une cause majeure d'échec. Les effets indésirables de bas grade peuvent affecter la qualité de vie et l'observance, et peuvent justifier un changement de traitement, même si une réponse thérapeutique a été obtenue.

comme le nilotinib ou le dasatinib. Une substitution précoce n'a pas encore démontré un impact sur la survie [32].

En cas d'échec en première ligne, les objectifs de réponses en deuxième ligne de traitement sont également définis par les recommandations ELN 2013 [15] (tableau 29.3).

L'hydroxyurée (Hydréa®) garde sa place en cas d'hyperleucocytose symptomatique (50 mg/kg si GB > 50 g/l; 20 mg/kg si GB entre 10 et 50 g/l) et/ou de thrombocytose supérieure à 1 000 g/l, pour avoir une chute plus rapide de la leucocytose avant de débuter un traitement spécifique. Des hypo-uricémiants sont alors systématiquement associés.

Critères de choix thérapeutiques

Évolution de la prise en charge thérapeutique

Pendant de nombreuses années, la LMC a été traitée avec des agents chimiothérapiques non spécifiques comme le busulfan puis l'hydroxyurée. Ils étaient capables d'agir sur les manifestations cliniques de la maladie avec un profil de toxicité non négligeable et d'induire une réponse hématologique mais sans éliminer le clone malin et sans pratiquement modifier l'évolution naturelle de la maladie [33].

L'utilisation de l'interféron alpha et plus tard l'association interféron alpha/cytarabine marquèrent un changement majeur dans la prise en charge avec la possibilité d'induire des réponses cytogénétiques complètes chez près de 25 % des patients, associées à une prolongation de la survie. Dans ce contexte, la réponse cytogénétique est devenue un objectif majeur de la prise en charge thérapeutique [34–38].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a représenté également un progrès majeur dans la prise en charge. C'est le seul traitement curatif de la LMC. Elle est cependant associée à un risque important de morbidité et mortalité. Elle est idéalement réservée aux patients de moins de 45 ans avec un donneur approprié. Les indications d'allogreffe sont devenues plus rares depuis l'utilisation des ITK. Ses indications sont aujourd'hui à privilégier en cas d'échec après deux ITK et en cas de mutation T315I après essai du ponatinib [39].

Médicaments de la leucémie myéloïde chronique

Imatinib et avènement des ITK anti-BCR-ABL

Le développement et la mise à disposition de l'imatinib à la fin des années 1990 ont totalement révolutionné la prise en charge de la LMC. Au-delà de la LMC, cela marque l'avènement des thérapies ciblées orales pour un grand nombre de tumeurs solides. Avec l'utilisation de l'imatinib (STI571), la LMC est passée au statut de maladie chronique. L'évaluation de la qualité de vie a pris une importance croissante, la question de l'accompagnement des patients au long cours et de l'observance des traitements s'est également posée avec de nouvelles attentes dans le domaine de la pharmacie clinique et un rôle accru à mieux définir pour le pharmacien clinicien.

Le développement d'ITK de nouvelles générations comme le dasatinib, le nilotinib, le bosutinib et, plus récemment, le ponatinib ont ensuite enrichi l'arsenal thérapeutique de la LMC. Les médicaments utilisés sont indiqués dans le tableau 29.4.

Mécanisme d'action des ITK anti-BCR-ABL

La connaissance de la biologie moléculaire de la LMC et du rôle central de l'activité aberrante de la protéine BCR-ABL1 a conduit au développement des thérapies ciblant spécifiquement cette protéine.

L'imatinib est une petite molécule active par voie orale et qui inhibe spécifiquement l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL. Elle occupe la poche ATP de la protéine, bloque l'accès aux molécules d'ATP et inhibe ainsi la phosphorylation des protéines avec un résidu tyrosine impliquées dans la transduction de signaux cellulaires (Druker 1996, 2000) (figure e29.3). L'imatinib possède également un anti-PDGFR et un antirécepteur c-kit mais une activité quasi nulle sur les autres tyrosines kinases [40]. Le développement a également été conduit dans la LAL Ph+ et la plupart des ITK ont une AMM dans la LAL Ph+.

Imatinib

L'imatinib est le plus étudié des ITK. L'étude pivot est l'étude IRIS avec 1 106 patients qui a comparé l'imatinib à la dose de 400 mg/j à l'interféron-α/cytarabine [41]. C'est aussi l'étude pour laquelle on dispose du recul le plus important. Les résultats ont bouleversé la prise en charge de la LMC et on retiendra le caractère durable des réponses dans le temps. On note à 8 ans : une survie globale de 85 % et une survie de 93 % en considérant uniquement les décès liés à la maladie [42, 43]. Si l'on intègre les autres études réalisées avec l'imatinib en première ligne [44–46], on peut retenir :

- une proportion de patients atteignant une RCyC et une RMM à 1 an variant de 49 à 77 %, et de 18 à 58 % respectivement ;

Tableau 29.4 Médicaments spécifiques de la LMC actuellement disponibles en France.

DCI	Nom commercial	Formes galéniques	Dosages
Imatinib	Glivec®	Comprimé pelliculé	100/400 mg
Dasatinib	Sprycel®	Comprimé pelliculé	20/50/70/100/140 mg
Nilotinib	Tasigna®	Gélule	150/200 mg
Bosutinib	Bosulif®	Comprimé pelliculé	100/500 mg
Ponatinib	Iclusig®	Comprimé pelliculé	15/45 mg

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

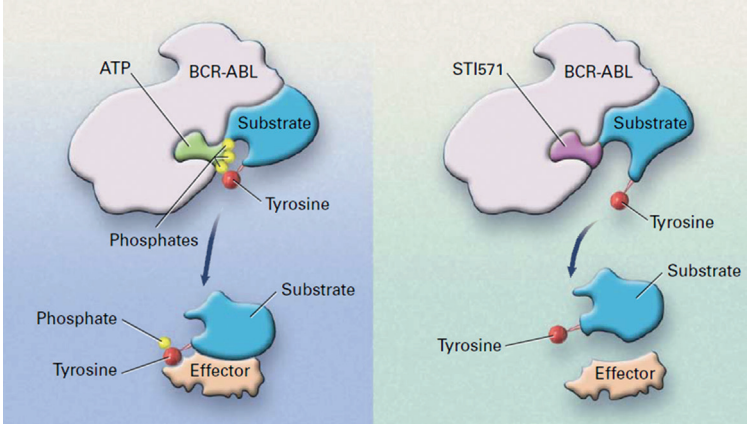


Figure e29.3 Mécanisme d'action de l'imatinib (d'après [91]).
À gauche : l'oncoprotéine BCR-ABL avec une molécule d'ATP dans la poche à kinase. Le substrat peut-être phosphorylé sur le résidu tyrosine, être ainsi activé et interagir avec d'autres effecteurs. À droite : le STI571 (imatinib) occupe la poche et empêche la fixation d'ATP et la phosphorylation du substrat.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- la plupart des patients restent en phase chronique contrôlée : 93 % d'entre eux sont toujours en phase chronique après 6 ans sous ITK [42] ;
- une proportion de patients recevant encore de l'imatinib comme traitement initial dans l'étude IRIS d'environ 50 % à 8 ans.

Malgré des pourcentages de réponses spectaculaires, le pourcentage de patients sous imatinib au long cours souligne la nécessité de disposer d'autres ITK pour les patients en échec ou intolérants à l'imatinib.

L'augmentation de la dose à 600 mg/j ou 800 mg/j permet une augmentation des RCH et RCyC, avec une étude comparative qui a montré la supériorité du schéma à 800 mg/j [46].

L'imatinib induit également des réponses significatives mais transitoires dans les phases accélérées et blastiques de la LMC, avec des doses plus élevées de l'ordre de 600 à 800 mg/j [47–49]. Les recommandations 2013 sont d'utiliser dans ce cas un schéma posologique d'imatinib à 400 mg/12 heures.

Autres indications hématologiques spécifiques à l'imatinib

- Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR.
- Syndrome hyperéosinophilique à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR alpha.
- L'imatinib est le seul ITK anti-BCR-ABL ayant également une indication dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes Kit (CD 117) positives.

ITK de deuxième génération : dasatinib, nilotinib et bosutinib

Les résultats des études réalisées au long cours avec l'imatinib soulignent la nécessité de disposer d'autres alternatives. Malgré des résultats très positifs, 20 % des patients n'obtiennent pas de RCyC et seulement 50 % des patients sont encore sous imatinib à 8 ans en raison de problèmes d'intolérance ou de résistance (étude IRIS) [43].

Autorisation de mise sur le marché des ITK de deuxième génération

Le dasatinib et le nilotinib ont été développés après l'imatinib et sont aujourd'hui disponibles dans la LMC avec une AMM en cas d'intolérance ou de résistance à l'imatinib dans la phase chronique et la phase accélérée de la LMC, et en traitement de première ligne de la LMC.

En deuxième ligne de traitement après l'imatinib, les taux de RCyC du dasatinib et nilotinib varient entre 40 et 60 %. Dans les études, les pourcentages de patients encore sous traitement nilotinib et dasatinib à 4 et 5 ans étaient de 30 et 31 % respectivement. Les réponses importantes du dasatinib et nilotinib chez des patients ayant montré une résistance à l'imatinib sont liées à une activité inhibitrice supérieure à celle de l'imatinib particulièrement intéressante en cas d'amplification génique, et maintenue avec un grand nombre de mutations de BCR-ABL, à l'exception de la mutation T315I [50]. Ce potentiel a justifié des études en première ligne pour ces deux agents et l'obtention d'AMM dans cette situation.

Dasatinib (Sprycel®)

C'est également un inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL. Son activité intrinsèque est 325 fois plus puissante que l'imatinib, et il se fixe sur les conformations actives et inactives de BCR-ABL, contrairement à l'imatinib et au nilotinib. Il est aussi inhibiteur de PDGFR et c-kit et des Src kinases [51].

Les premiers essais cliniques ont été réalisés à la dose de 70 mg/12 heures compte tenu d'une demi-vie courte, en phase chronique et en phase accélérée [52, 53]. Plus récemment, une étude de dose a montré qu'une posologie de dasatinib de 100 mg une fois par jour avait une efficacité équivalente à 70 mg/12 heures tout en améliorant le profil de toxicité. L'AMM a été modifiée en ce sens pour les patients en phase chronique [19]. La différence essentielle était une réduction du pourcentage d'effusions pleurales de 39 à 20 %.

Nilotinib (Tasigna®)

Le nilotinib montre une activité intrinsèque 30 fois plus élevée que l'imatinib et qui inclut de nombreuses mutations de BCR-ABL imatinib-résistantes. Il est également actif sur PDGFR et

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

c-kit. Comme le dasatinib, le nilotinib possède une AMM en deuxième ligne en phase chronique et en phase accélérée (RCyC de 44 % avec un maintien chez 83 % des patients à 2 ans) [20].

Bosutinib (Bosulif®)

Le bosutinib est le plus récent des ITK de deuxième génération. C'est un inhibiteur spécifique de BCR-ABL avec une activité intrinsèque 45-50 fois plus puissante que l'imatinib et les Src kinases. Les études en deuxième ligne de traitement chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib à la dose de 500 mg/j ont montré un taux de RCyC de 41 % à 2 ans avec une survie sans événements de 79 % [54]. Les résultats très récemment publiés d'une étude contrôlée *versus* imatinib en première ligne de traitement montrent un taux de RCyC comparable à 2 ans et une RMM supérieure dans le groupe bosutinib.

Son profil de toxicité assez distinct des autres ITK place le bosutinib comme une alternative intéressante en cas d'échec avec l'imatinib et un contexte patient rendant difficile l'utilisation du dasatinib ou du nilotinib.

Ponatinib (Iclusig®)

Le ponatinib est considéré comme un ITK de troisième génération dans le sens où c'est la seule molécule disponible ayant montré une activité dans la LMC en présence d'une mutation T315I. C'est un pan-inhibiteur BCR-ABL avec une activité BCR-ABL 500 fois plus puissante que l'imatinib [27]. Il possède également des propriétés inhibitrices FLT-3 potentiellement intéressantes dans les LAM.

En termes de mécanisme d'inhibition, il possède des éléments structurels, notamment une triple liaison carbone-carbone qui lui confère une forte affinité de liaison à la fois à la protéine BCR-ABL native et aux formes mutantes de l'ABL-kinase. Les ITK de première et deuxième génération forment notamment une liaison hydrogène au niveau du résidu Thr 315 de la protéine native BCR-ABL.

L'étude pivot de phase II concernait des patients atteints de LMC et LAL Ph+ résistants ou intolérants au dasatinib et au nilotinib ou tout patient avec une mutation T315I. En phase chronique, le ponatinib a permis d'atteindre une RCyM, RCyC, RMM chez 56 %, 46 %, et 34 % des patients respectivement avec des taux un peu plus élevés spécifiquement dans le groupe T315I [55].

Stratégie thérapeutique dans la leucémie myéloïde chronique : recommandations 2013

La question centrale dans la stratégie d'utilisation est celle du choix des ITK devant être utilisés en première ligne, deuxième ligne voire troisième ligne.

Dasatinib et nilotinib en première ligne de traitement

Les études contrôlées en première ligne *versus* imatinib ont montré une supériorité initiale du dasatinib et du nilotinib en termes de réponse à 12 mois, particulièrement sur la rapidité et la profondeur de la réponse.

- Pour le dasatinib, l'étude DASISION (100 mg/j de dasatinib *versus* 400 mg d'imatinib) a montré un taux supérieur de RCyC à 1 an (83 % *versus* 72 %) et de RMM à 3 ans (68 % *versus* 55 %) [56, 57].
- Pour le nilotinib, l'étude ENEST (300 mg/12 heures de nilotinib *versus* 400 mg/12 heures de nilotinib *versus* 400 mg/j d'imatinib) a montré un taux supérieur de RCyC à 1 an (80 % *versus* 65 %) et de RMM à 3 ans, ceci sans différence entre les deux posologies de nilotinib (73 % *versus* 53 %) [58, 59].

Dans tous les cas, la survie globale était identique, et on note environ 70 % des patients encore sous traitement initial à 3 ans. Les taux de RCyC et RMM sont très similaires dans les groupes expérimentaux, ce qui suggère une efficacité équivalente du nilotinib et du dasatinib. D'un point de vue plus théorique, le nilotinib et le dasatinib ciblent tous les deux la poche ATP de la kinase BCR-ABL tout comme l'imatinib. Il ne s'agit donc pas là d'une modification radicale dans la façon de contrôler la maladie. Les inhibiteurs de troisième génération ciblent également BCR-ABL mais n'interagissent pas non plus avec la poche ATP mais avec la poche du switch, et en cela leur mécanisme d'action est peut-être plus innovant.

Imatinib en première ligne de traitement

Les résultats des études pivots des deux ITK de deuxième génération en première ligne doivent être nuancés et ne suffisent pas à éliminer l'imatinib des recommandations pour un traitement de

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

première ligne. Les populations des essais sont des populations sélectionnées notamment sur l'âge médian, 10 à 15 ans plus jeunes que l'âge médian dans la LMC.

En première ligne, le choix d'un ITK se fera essentiellement en fonction du profil de tolérance des ITK. Des considérations pratiques comme les modalités de prise et le risque d'une moindre observance pourront également être prises en compte.

Les patients âgés de plus de 65 ans, non éligibles dans ces essais du fait de comorbidités ou de traitements concomitants, restent de bons candidats à un traitement de première ligne par l'imatinib [60, 61]. Des résultats récents avec l'imatinib en première ligne chez les patients de plus de 65 ans montrent un profil de tolérance équivalent à celui des sujets plus jeunes [62] et l'intérêt possible de doses plus élevées, de l'ordre de 800 mg/j pour obtenir des RMM satisfaisantes. La prise en charge des patients âgés voire très âgés est un enjeu important compte tenu d'un âge médian qui augmente régulièrement. L'âge n'est pas forcément un critère de choix majeur, il faut plutôt tenir compte des comorbidités. Dans le futur, ces patients devraient être des candidats à un arrêt thérapeutique après l'obtention d'une RMM durable. Chez des patients âgés avec des comorbidités majeures, l'imatinib est la meilleure option. En l'absence de comorbidités ou si elles sont mineures, le choix d'un ITK de deuxième génération doit être envisagé [63].

Les études de cohorte montrent que l'imatinib conserve un profil efficacité/tolérance très satisfaisant avec un recul évolutif de plus de 10 ans [62]. Des questions restent en effet posées à propos des effets indésirables spécifiques du nilotinib et du dasatinib, comme les épanchements pleuraux pour le dasatinib et les problèmes métaboliques et cardiovasculaires plus marqués pour le nilotinib. Il faut tenir compte des facteurs de risque spécifiques pour ces effets indésirables (HTA, risque hémorragique, hypercholestérolémie, pathologie respiratoire ou maladie auto-immune pour le dasatinib ; diabète, dyslipidémie, pathologie artérielle, maladie pancréatique pour le nilotinib). Les facteurs de risque de pathologie cardiaque sont une prudence pour les trois ITK [63, 64].

Pour le dasatinib et nilotinib, la tolérance des deux molécules est assez différente avec des effets indésirables et précautions d'emploi qui semblent se contrebalancer. Le nilotinib nécessite deux prises par jour et doit être pris à des moments stricts après les repas. L'observance devra être évaluée sur le long terme. Au contraire, le dasatinib est plutôt un « traitement facile à prendre » avec une seule prise par jour, mais il présente certains effets secondaires, tels que les épanchements pleuraux et une certaine hématotoxicité.

Résistance et échecs de traitements

La résistance aux ITK représente l'une des principales limites dans la prise en charge thérapeutique de la LMC. Les causes de résistance sont multifactorielles. C'est avec l'imatinib qu'elles ont été le plus étudiées. On peut distinguer deux grands types de mécanismes :

- mécanismes BCR-ABL1 dépendants :
  - surexpression du gène *BCR-ABL1*,
  - mutations du domaine ABL1-kinase interférant avec la liaison de l'ITK ;
- mécanismes BCR-ABL1 indépendants :
  - mauvaise observance,
  - interactions médicamenteuses,
  - modification de la pharmacocinétique conduisant à une sous-exposition : faible absorption intestinale, taux de transporteurs réduits (hOCT1), taux de transporteurs d'efflux augmentés (ABCB1, ABCG2),
  - modifications biologiques : hétérogénéité des cellules LMC, cellules souches quiescentes, évolution clonale, surexpression des SRC [65, 66].

Les mutations représentent probablement la cause la plus fréquente de résistance aux ITK. Elles sont détectées chez pratiquement 50 % des patients en échec ou en progression. Les ITK de deuxième génération (dasatinib, nilotinib, bosutinib) sont en général actifs sur les clones imatinib-résistants et justifient leur intérêt en deuxième ligne. Seule la mutation T315I confère une résistance à l'ensemble des ITK à l'exception du ponatinib [27].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Recommandations ELN 2013

Voir tableau 29.5.

Prise en charge thérapeutique en phase chronique

En première ligne

Les ITK ayant l'indication en première ligne peuvent être utilisés aux doses de l'AMM : imatinib, dasatinib, nilotinib.

Comme précédemment indiqué, le choix se fait essentiellement en fonction du profil de tolérance et de sécurité. Il faut donc tenir compte de l'âge, des comorbidités et des caractéristiques des patients. Des considérations pratiques comme les modalités de prise et le risque d'une moindre observance pourront également être prises en compte.

En deuxième ligne

En cas d'intolérance, il est recommandé d'utiliser un autre ITK. Le choix se fera en fonction de la nature des effets secondaires et du profil du patient.

Tableau 29.5 Recommandations pour la stratégie thérapeutique en phase chronique [15, 64].

Ligne de traitement	Proposition thérapeutique
1re ligne	Imatinib, dasatinib ou nilotinib
2e ligne, si intolérance à l'ITK de 1re ligne	Un des 3 autres ITK ayant l'indication en 1re ligne
2e ligne, si échec à l'imatinib 1re ligne	Dasatinib, nilotinib ou bosutinib
2e ligne, si échec au nilotinib 1re ligne	bosutinib ou ponatinib considérer l'allogreffe
2e ligne, si échec au dasatinib 1re ligne	bosutinib ou ponatinib considérer l'allogreffe
3e ligne, échec ou intolérance à 2 ITK successifs	Un des autres ITK non utilisé. Le ponatinib est une option importante Allogreffe recommandée chez tous les patients éligibles
En cas de mutation T315I, à tout moment	Le ponatinib est le seul ITK recommandé. En cas d'échec, l'allogreffe devra être considérée

En cas d'échec, le choix se fait en fonction de l'ITK utilisé en première ligne et du profil de tolérance. Une analyse mutationnelle doit être effectuée. Le choix doit également tenir compte de la mutation identifiée [15].

Par ailleurs, en cas d'échec après un traitement de première ligne les ITK sont utilisés à des doses plus élevées : nilotinib 400 mg × 2/j, dasatinib 70 mg × 2/j ou 140 mg × 1/j.

L'option imatinib haute dose (400 mg × 2/j) peut être une option intéressante chez certains patients, plus particulièrement les patients en rechute cytogénétique (ayant eu une réponse cytogénétique au préalable) ou avec une réponse suboptimale lors d'un traitement de première ligne par imatinib à dose standard [67].

Allogreffe de cellules souches périphériques

L'allogreffe reste une option importante pour les patients en échec de traitement avec les ITK. C'est le seul traitement curatif. L'allogreffe est également le seul traitement curatif pour les phases accélérées et blastiques. Le taux de guérison varie de 15-40 % et 5–20 % respectivement pour ces deux situations. L'allogreffe n'est aujourd'hui envisagée que dans certains cas, essentiellement chez des personnes jeunes ayant dans leur fratrie un donneur du même groupe tissulaire appelé HLA.

L'allogreffe est recommandée :

- chez tous les patients en phase blastique au moment du diagnostic ou qui progressent en phase blastique après un traitement par ITK ;
- pour tous les patients en phase accélérée au moment du diagnostic et qui progressent sous ITK ;
- pour les patients en phase chronique en échec après deux lignes de traitements par ITK et qui progressent lors d'une troisième ligne par ITK.

Prise en charge thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique en phase accélérée ou en phase blastique [12, 15]

Patient diagnostiqué en phase accélérée ou blastique, naïf de tout traitement

Les ITK de deuxième génération ou de troisième génération sont en général préférés à l'imatinib. Le nilotinib n'a pas d'indication en phase blastique. Les posologies recommandées sont supérieures à celles recommandées en phase chronique :

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- imatinib : 400 mg × 2/j ;
- dasatinib 70 mg × 2/j ou 140 mg × 1/j ;
- bosutinib (500 mg × 1/j) ou ponatinib.

À ce stade, la recherche d'un donneur en vue d'une allogreffe doit être faite, et la greffe doit être envisagée :

- chez tous les patients en phase blastique ;
- chez tous les patients en phase accélérée en l'absence d'une réponse optimale.

Les patients sous ITK en première ligne de traitement avec un diagnostic *de novo* de phase accélérée ont un pronostic meilleur que ceux qui ont évolué d'une phase chronique à une phase accélérée sous traitement. Le taux de survie à 6-8 ans chez les patients avec un diagnostic *de novo* en phase accélérée est de 60 à 80 % [68]. Chez les patients en phase accélérée, le traitement par ITK peut être maintenu tant qu'est maintenue une RCyC. Au stade de la crise blastique, une chimiothérapie cytotoxique associée à un ITK peut être utilisée pour contrôler la maladie et préparer le patient à l'allogreffe.

Envisager un arrêt de traitement par ITK

Les recommandations vont aujourd'hui dans le sens d'un traitement de durée indéfinie tant qu'une réponse optimale est maintenue. Des études montrent cependant la possibilité d'un arrêt de traitement chez des patients avec une réponse moléculaire complète (RMC) et maintenue dans le temps (au moins supérieure à 2 ans). Dans l'essai Stop Imatinib (STIM), les résultats avec un suivi médian de 4 ans montrent un taux de rechute moléculaire de 61 %, la majorité des rechutes survenant dans les 7 mois suivant l'arrêt du traitement. Presque tous les patients ont réobtenu une RMC après la reprise du traitement par imatinib.

Les différents essais montrent la « faisabilité d'un arrêt de traitement ». Les groupes de patients restent néanmoins trop hétérogènes pour formuler des recommandations. L'enjeu dans le futur sera de mieux définir la catégorie de patient pour laquelle un arrêt de traitement par ITK pourrait être envisagé.

Le choix d'un arrêt de traitement par ITK ne doit être envisagé que dans le cadre d'un essai clinique. Cette option peut être également discutée à titre individuel chez les patientes avec un désir de grossesse. La grossesse est une contre-indication à l'ensemble des ITK.

Prévention des effets iatrogènes

Contre-indications

Les seules contre-indications concernent l'hypersensibilité à la substance active et une atteinte hépatique pour le bosutinib.

Posologies

Les posologies diffèrent selon l'indication et la « ligne de traitement » (tableau 29.6).

Interactions médicamenteuses

Globalement, les interactions sont quasi identiques pour l'ensemble des ITK utilisés dans la LMC, avec quelques nuances dans l'intensité des effets selon les ITK, en raison notamment d'un métabolisme très proche.

Ce sont des substrats du CYP3A4 : on retrouve donc des interactions avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4. L'imatinib est un substrat mais également un inhibiteur du CYP3A4 du CYP3A5 et, dans une moindre mesure, du CYP2C9 et CYP 2D6, d'où un potentiel d'interaction avec des substrats du CYP3A4 à faible marge thérapeutique : risque d'augmentation de l'exposition à ce dernier [69].

Les ITK sont également substrats et inhibiteurs des transporteurs d'efflux ABCB1 (PgP), ABCG2 (BCRP). L'inhibition est néanmoins dose-dépendante et s'exerce surtout à doses élevées [70, 71]. Des interactions sont donc potentiellement possibles avec les inducteurs et les inhibiteurs d'ABCB1. Les données cliniques sont beaucoup plus restreintes concernant ABCG2. Il s'agit le plus souvent des mêmes médicaments qui ont également une action inductrice ou inhibitrice du CYP3A4. Le rôle et la pertinence clinique exacte des interactions restent néanmoins à confirmer [72]. L'activité inhibitrice des CYP3A4 et d'ABCB1 semble moindre avec le dasatinib (tableau 29.7).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 29.6 Indications et posologies des ITK utilisés dans la LMC.

Médicament	Posologie
Imatinib (Glivec®) LMC chromosome Philadelphie (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention, ou après échec du traitement par l'interféron alpha En phase accélérée ou blastique *Possibilité d'augmentation de la posologie en cas de réponse insuffisante dans la LMC : 600 mg × 1/j, voire 800 mg/j (400 mg × 2/j). Ce point est important car il offre plus de souplesse dans le cas d'un suivi thérapeutique pharmacologique* C'est également le seul ITK avec des indications spécifiques en pédiatrie dans la LMC en phase chronique L'administration pendant un repas avec un grand verre d'eau ne modifie pas la pharmacocinétique mais améliore la tolérance digestive	400 mg × 1/j 600 mg × 1/j 340 mg/m^2
Dasatinib (Sprycel®) LMC à chromosome, Ph+ en phase chronique LMC en accéléré ou blastique *Possibilité d'augmentation 140 mg/j (en phase chronique) ou à 180 mg/j (en phase avancée) chez des patients n'ayant pas obtenu de réponse hématologique ou cytogénétique à la dose initiale recommandée* Administration pendant ou en dehors des repas	100 mg × 1/j 140 mg × 1/j
Nilotinib (Tasigna®) LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib Administration en dehors des repas et en l'absence de nourriture	300 mg × 2/j 400 mg × 2/j
Bosutinib (Bosulif®) LMC chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB), précédemment traités par un ou plusieurs ITK et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés *En l'absence de réponse, une augmentation est possible à 600 mg × 1/j* Administration au moment des repas	500 mg × 1/j
Ponatinib (Iclusig®) LMC chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique, en phase accélérée et en crise blastique, pour les patients qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ; une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I Administration pendant ou en dehors des repas	45 mg × 1/j

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 29.7 Interactions médicamenteuses des ITK utilisés dans la LMC.

Médicaments	Mécanisme et effet	Recommandation
Inhibiteurs du CYP3A4 Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole), Certains macrolides (érythromycine, clarithromycine, télithromycine), moxifloxacine, antiprotéases (ritonavir/lopinavir, saquinavir, nelfinavir) Jus de pamplemousse Ciclosporine, amiodarone, diltiazem, vérapamil, atorvastatine et tamoxifène comme inhibiteurs de ABCB1	Inhibition de l'activité CYP3A4 et ABCB1 : augmentation des concentrations plasmatiques de l'ITK (et augmentation des concentrations intracellulaires de l'ITK par inhibition d'ABCB1)	Prudence avec imatinib et ponatinib (insuffisance de données) Déconseillée avec le dasatinib, nilotinib, bosutinib
Inducteurs du CYP3A4 Phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, dexamethasone, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, bosentan, millepertuis + vinblastine et doxorubine (inducteurs d'ABCB1)	Induction activité CYP3A4 et ABCB1 : diminution des concentrations plasmatiques de l'ITK	Déconseillée pour tous les ITK, notamment avec les inducteurs puissants Le RCP indique une mention de prudence pour le ponatinib (insuffisance de données)
Médicaments substrats du CYP3A4 et du transporteur ABCB1 dont la concentration est susceptible d'être modifiée par l'ITK : simvastatine (augmentation des concentrations de simvastatine de 2 à 3 fois) Autres substrats du CYP3A4 ou ABCB1 : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, pimozide, triazolo-BZD, amiodarone, digoxine, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, fentanyl, alcaloïde ergot de seigle, bortezomib, docetaxel, étoposide, vinblastine et en général les substrats du CYP3A4 à marge étroite	Diminution des concentrations plasmatiques des médicaments substrats	Prudence avec tous les ITK La pertinence clinique de l'interaction varie selon le substrat. Elle est marquée avec l'imatinib et la simvastatine (plus faible avec le dasatinib). Elle est considérée comme cliniquement non significative pour la ciclosporine L'activité inhibitrice est également moins marquée avec le nilotinib
Substrats du CYP2D6 à marge étroite Métoprolol (Wang 2008)	Inhibition du CYP2D6 par l'imatinib : augmentation des concentrations de métoprolol	Prudence avec l'imatinib
Substrats du CYP2C9 Warfarine	Inhibition du CYP2C9 par l'imatinib et le nilotinib	Contre-indication avec l'imatinib (substitution par de l'héparine) Prudence et surveillance accrue avec le nilotinib (inhibition moins marquée)
Paracétamol	Inhibition de l'orthoglycuroconjugaison hépatique du paracétamol par l'imatinib (Kim 2011)	Prudence avec les doses élevées de paracétamol

(*Suite*)

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 29.7 Suite.

Médicaments	Mécanisme et effet	Recommandation
Antihistaminiques H2 et inhibiteurs de la pompe à protons IPP	Diminution de l'absorption des ITK sauf pour l'imatinib : solubilité des ITK pH-dépendante sauf imatinib	Déconseillée pour le dasatinib et bosutinib Interaction moins marquée pour le nilotinib (le nilotinib peut être pris à distance des IPP ou anti-H2) Prudence avec le ponatinib (absence de données)
Médicaments allongeant l'intervalle QT	Potentialisation de toxicité cardiaque (absence de données pour la ponatinib)	Prudence et surveillance cardiologique pour tous les ITK

Optimisation thérapeutique

Adaptation posologique

Voir tableau 29.8.

Médicaments de la leucémie myéloïde chronique et qualité de vie : ressenti des patients

Les ITK ont transformé la LMC en une maladie chronique nécessitant un traitement au long cours. Ils sont relativement bien tolérés. Néanmoins, les effets indésirables modifient la perception de la maladie et affectent la qualité de vie [73]. Ils peuvent constituer une cause de diminution de l'observance du traitement. Le ressenti des patients n'est pas superposable à la fréquence des effets notés dans les essais cliniques ou identifiés par les médecins. Cette différence d'appréciation est particulièrement nette pour trois symptômes comme la fatigue, les crampes musculaires, les douleurs musculosquelettiques dans le cas de l'imatinib [74]. C'est essentiellement les aspects physiques de la qualité de vie qui sont impactés : anxiété, fatigue et somnolence, syndrome dépressif, modifications de l'apparence physique en rapport avec des effets comme des démangeaisons, diarrhées, nausées, gonflements des bras et des jambes, crampes musculaires et douleurs musculosquelettiques, rashs cutanés. Ces effets peuvent différer selon l'ITK et s'intégrer comme un critère de choix [75].

Des effets indésirables de faible grade affectent la qualité de vie et l'observance, et peuvent justifier un changement de médicament même si une réponse thérapeutique a été obtenue. Les recommandations 2014 insistent désormais sur la prise en compte de la qualité de vie dans les choix thérapeutiques. L'exigence en termes de qualité de vie se traduit par la prise en compte de tous les effets indésirables, y compris ceux de faible grade, indépendamment de l'efficacité du traitement [15].

D'autres critères ont un impact potentiel sur la perception de la maladie et la qualité de vie, notamment les contraintes liées aux caractéristiques du traitement : ainsi le nilotinib avec deux administrations par jour et la nécessité de prise des comprimés en dehors des repas est considéré comme un traitement plus contraignant que l'imatinib et le dasatinib, avec des conséquences potentielles sur la qualité de vie [76].

Observance des traitements dans la leucémie myéloïde chronique

C'est probablement avec la LMC et l'avènement de l'imatinib que la question de l'observance est devenue une question d'actualité en cancérologie. La LMC est « devenue » une maladie chronique, et une mauvaise observance du traitement est considérée comme un facteur de risque de résistance au traitement. Les pourcentages de patients observants varient selon les échelles et les méthodes utilisées. L'étude ADAGIO est la première qui a évalué l'observance de l'imatinib dans la LMC avec un tiers des patients qui seraient considérés comme non observants au traitement, selon l'échelle BAAS (*basel assessment of adherence scale with immunosuppressive medication*) [77]. L'oubli occasionnel d'une dose ou des décalages horaires sont les situations les plus fréquentes.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 29.8 Adaptations posologiques des ITK.

Médicament	Situation physiopathologique	Ajustement posologique
Imatinib	Myélosuppression EI extrahémato sévère Si élévation bilirubine > 3 N ou transaminases > 5 N IR et IH	Selon abaque RCP Interruption temporaire jusque résolution puis reprise Interruption temporaire jusque résolution puis reprise à dose réduite (ex : 300 mg/j si dose initiale 400 mg/j) Pas d'ajustement. Prudence et utilisation de la dose minimale recommandée (400 mg/j)
Dasatinib	Myélosuppression EI extrahémato grade 2 EI extrahémato grade 3 ou 4 IR et IH	Selon abaque RCP Interruption temporaire jusque résolution puis reprise à dose initiale (ou dose réduite si effet récurrent) Interruption temporaire jusque résolution puis reprise à dose réduite en fonction sévérité Dose identique – prudence
Nilotinib	Myélosuppression EI extrahémato modéré à sévère ↑ lipases grade 3 ou 4 ↑ bilirubine et transaminases grade 3 ou 4 IR et IH	Selon abaque RCP Interruption temporaire jusque résolution puis reprise à 400 mg/j puis 300 ou 400 mg × 2/j selon clinique ↓ 400 mg/j ou interruption puis surveillance ↓ 400 mg/j ou interruption puis surveillance Dose identique – prudence
Bosutinib	Myélosuppression EI extrahémato modéré à sévère ↑ transaminases > 5 N Diarrhées grade 3 ou 4 IR Cl creat 30-50 ml/min IR Cl creat < 30 ml/min	Selon abaques RCP Interruption temporaire jusque résolution puis 400 mg/j et 500 mg/j Interruption temporaire jusque résolution puis 400 mg/j Interruption temporaire jusque résolution puis 400 mg/j 400 mg/j 300 mg/j
Ponatinib	Myélosuppression EI extrahémato Pancréatite grade 3 ou ↑ taux lipase grade 3 ou 4 Pancréatite grade 4 IR et IH	Selon abaques RCP Interruption temporaire jusque résolution puis reprise même dose ou dose réduite en fonction sévérité initiale Interruption temporaire jusque résolution puis reprise dose réduite (ex : 30 mg pour une dose initiale de 45 mg) Interruption définitive Dose identique – prudence

EI : effet indésirable ; IR : insuffisance rénale ; IH : insuffisance hépatique.

La diversité des méthodes utilisées explique l'hétérogénéité des résultats selon les études. D'autres études montrent des pourcentages moins élevés de mauvaise observance. L'étude soulève également le lien entre la réponse au traitement et le niveau d'observance : le pourcentage de patients oubliant une dose d'imatinib est significativement plus élevé chez les patients en réponse suboptimale (23 %) que chez les patients avec une réponse optimale (7 %).

L'observance du traitement a clairement été identifiée comme un facteur prédictif de réponse optimale : probabilité d'obtention d'une RMM à 6 ans pour 94 % des patients observants *versus* 28 % avec une observance médiocre [78]. Une mauvaise observance (avec un taux inférieur à 85 %) est également considérée comme le facteur principal de perte de RcyC et d'échec de traitement [79]. La raison est liée à l'impact de l'observance sur la pharmacocinétique des ITK,

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

et notamment l'exposition plasmatique. Plusieurs études ont démontré qu'il était nécessaire d'atteindre un niveau minimal de concentration plasmatique pour l'obtention d'une réponse optimale, cytogénétique ou moléculaire [80, 81].

Les causes de non-observance sont multiples, des critères concernent le patient, d'autres le médecin. On peut citer : l'âge, le délai depuis le diagnostic, l'isolement (absence d'entourage familial), le sexe, la durée de traitement, la qualité de vie et l'impact des effets secondaires, l'importante des soins nécessaires, le faible nombre d'années de pratique du médecin, une durée courte de la première visite. Une prise en charge optimale des effets indésirables et la mise à disposition de méthodes permettant d'éviter l'oubli d'une prise du médicament sont des moyens d'améliorer l'observance [82]. La relation patient-médecin semble être au cœur de la question de l'observance. Le patient se sent observant parce qu'il « se sent bien pris en charge ». Le pharmacien, et notamment le pharmacien d'officine lors de la dispensation des ITK, a probablement un rôle majeur pour identifier une mauvaise observance. Les interventions peuvent être multiples, du simple conseil à l'éducation thérapeutique. La non-observance doit être examinée comme une cause possible de résistance au traitement et doit être recherchée avant de modifier la thérapeutique. Une observance d'au moins 90 % est un objectif essentiel pour une bonne prise en charge du patient [78].

Suivi thérapeutique pharmacologique des ITK dans la leucémie myéloïde chronique

Les ITK et notamment l'imatinib possèdent les critères du suivi thérapeutique pharmacologique : une variabilité pharmacocinétique interindividuelle élevée (associée à une variabilité intra-individuelle ne dépassant pas 30 %) et une relation concentration plasmatique-effet [83].

Variabilité pharmacocinétique

L'imatinib montre des concentrations plasmatiques extrêmement variables d'un patient à l'autre. Des variations entre 40 et 60 % sont couramment décrites pour l'exposition plasmatique de l'imatinib [84, 85]. La variabilité s'exerce essentiellement au niveau des étapes de métabolisme et de distribution et dans une moindre mesure d'absorption. Elle est multifactorielle : interactions médicamenteuses [69], polymorphisme génétique des transporteurs comme la PgP et hOCT1, variation des protéines de transport comme l'albumine et surtout l'alpha-1 glycoprotéine acide [72, 86] et des facteurs comme une mauvaise observance [87].

Relation concentration-effet

De nombreuses études ont montré une corrélation entre la concentration plasmatique résiduelle d'imatinib et la réponse cytogénétique ou la réponse moléculaire. L'obtention d'une concentration plasmatique résiduelle supérieure à 1 mg/l est recommandée [80, 81]. La relation entre l'exposition et la survenue d'effets indésirables reste moins clairement établie. C'est avec l'imatinib que l'on retrouve le niveau de preuve le plus important en faveur du suivi thérapeutique [83] et les recommandations de l'ESMO vont dans ce sens [88]. Le suivi s'avère quoi qu'il en soit potentiellement recommandé pour tous les ITK. Les dosages ne sont pas encore recommandés chez tous les patients sous traitement mais doivent être effectués systématiquement dans certaines situations majeures :

- chez les patients non répondeurs ou « mauvais répondeurs » ;
- chez les patients présentant des effets secondaires anormalement sévères ;
- en cas de doute sur l'observance du traitement ;
- en cas de suspicion d'interactions médicamenteuses ;
- dans les populations à risque : patients âgés, populations pédiatriques, patients obèses ou sarcopéniques, fonction rénale ou hépatique altérée, etc. [83]. Le suivi thérapeutique est également recommandé pour les autres ITK, même si le niveau de preuve reste moins établi [89, 90].

Conseils au patient

Effets secondaires

Myélosuppression

Le patient doit prévenir rapidement son médecin s'il présente l'un des symptômes suivants : saignements inhabituels, fièvre, apparition fréquente

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

d'hématomes. Ces symptômes peuvent être des signes cliniques d'une myélosuppression.

Rétention liquidienne

Le patient doit prévenir rapidement son médecin s'il présente les symptômes suivants : gonflements des chevilles, des pieds et des jambes, difficultés respiratoires, douleurs dans la poitrine ou toux.

Effets cardiovasculaires

Il est nécessaire d'informer le patient sur les règles hygiénodiététiques en vue de minimiser les facteurs de risque.

Allongement de l'intervalle QT

Certains signes doivent alerter le patient et imposer une consultation : diarrhées fréquentes ou prolongées, perte de conscience, battements de cœur irréguliers.

Fatigue

Il est normal d'être fatigué quand on est atteint d'une LMC. Il est conseillé de se ménager et de ne pas chercher à se dépasser. Cependant, le repos à outrance n'est pas une bonne chose, et l'activité physique est un bon moyen de lutter contre la fatigue. C'est aussi un excellent stimulant pour le moral.

Anomalies de la fonction hépatique avec le bosutinib

Il faut informer le patient qu'il doit prévenir immédiatement son médecin s'il présente les symptômes suivants : démangeaisons, coloration jaune de la peau ou des yeux, urines foncées et douleur ou gêne dans la région supérieure droite de l'estomac ou fièvre.

Interactions médicamenteuses

Il existe des risques d'interactions entre les traitements de la LMC et un certain nombre d'autres médicaments. Il faut prévenir son médecin ou son pharmacien avant toute automédication.

Prise régulière des ITK

Une prise régulière des ITK est indispensable. Aujourd'hui, les traitements dont on dispose permettent de contrôler la maladie mais ne la guérissent pas. Le traitement a besoin d'être continu c'est-à-dire pris régulièrement, conformément à la prescription médicale pour être pleinement efficace. Un arrêt de plusieurs jours ou des oublis qui se répètent risquent d'induire une mauvaise réponse au traitement et entraînent une reprise de la maladie même en cas d'obtention d'une réponse complète sur une longue durée. L'observance doit être supérieure à 90 % pour maintenir l'efficacité du traitement. Celui-ci ne doit donc pas être arrêté, sauf pour des raisons médicales et pour de courtes périodes.

Réponses au traitement

Il est préférable d'indiquer les résultats de la maladie résiduelle au patient, les chiffres sont plus concrets.

Comment répondre à un désir d'enfant ?

Il n'est pas possible d'envisager une grossesse sous ITK car il existe un risque de malformation fœtale significatif. L'interruption du traitement durant la période de conception et/ou de grossesse est possible mais peut susciter une rechute de la maladie, même chez les femmes bien stabilisées. Tout projet de grossesse doit être d'abord discuté avec l'hématologue.

Ce qu'il faut retenir

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif rare comptant pour 15 % des leucémies de l'adulte. C'est également la maladie hématologique qui a vécu ces dix dernières années une véritable révolution thérapeutique avec l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Les symptômes cliniques sont peu caractéristiques et le diagnostic se fait le plus souvent de manière fortuite chez le généraliste avec la découverte d'une hyperleucocytose. La maladie évolue en trois phases : la phase chronique, la phase accélérée et la phase blastique. Le syndrome myéloprolifératif est prédominant sur les lignées granuleuses et caractérisé par la présence d'une anomalie cytogénétique

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

acquise, le chromosome Philadelphie Ph1, gène de fusion BCR-ABL qui résulte d'une translocation t(9;22). La protéine BCR-ABL montre une activité tyrosine kinase dérégulée et augmentée, à l'origine de la transformation leucémique. C'est également la cible des traitements, les inhibiteurs de tyrosine kinase actifs par voie orale et dont l'archétype est l'imatinib et qui a totalement révolutionné le pronostic de la maladie. L'essai pivot de l'imatinib indique un pourcentage de 83 % de survie sans progression vers les phases avancées de la maladie et 85 % de survie globale à 8 ans. L'allogreffe reste néanmoins le seul traitement curatif.

La définition des objectifs thérapeutiques de réponse est bien standardisée et comprend notamment l'obtention d'une réponse cytogénétique complète (RCyC : absence de cellule Ph+) et d'une réponse moléculaire majeure (RMM : transcrit BCR-ABL < 0,1 %) au cours de la première année de traitement caractérisant alors le statut de réponse optimale.

Les objectifs généraux sont d'assurer l'espérance de vie la plus longue et d'assurer la meilleure qualité de vie. Trois ITK peuvent être utilisés en première ligne de traitement : l'imatinib (400 mg × 1/j), les ITK de deuxième génération, dasatinib (100 mg × 1/j) et nilotinib (300 mg × 2/j). Dasatinib et nilotinib sont des inhibiteurs plus puissants avec des réponses moléculaires plus rapides et plus profondes. Les critères de choix doivent cependant tenir compte des profils respectifs de toxicité de l'ITK. Le bosutinib, plus récemment mis à disposition, n'est indiqué qu'en deuxième ligne. Un ITK de troisième génération, le ponatinib, est indiqué spécifiquement chez les patients qui présentent une mutation T315I ou en cas d'intolérance de l'ensemble des autres ITK.

Les ITK sont en général bien tolérés. Des effets indésirables sont communs à tous, le plus souvent de grade 1/2 : myélosuppression, anomalies de la fonction hépatique, effets cardiovasculaires avec un risque d'allongement de l'intervalle QT, rétentions liquidiennes, toxicité cutanée, crampes musculaires et arthralgies, fatigue. D'autres sont spécifiques ou montrent des fréquences plus élevées avec certains ITK : toxicité cardiovasculaire, dyslipidémies, hyperglycémies avec le nilotinib, œdèmes périorbitaires avec l'imatinib, épanchements péricardiques ou pleuraux, HTAP, hémorragies avec le dasatinib, diarrhées et douleurs abdominales notamment en fréquence avec le bosutinib, événements thrombotiques artériels et veineux avec le ponatinib.

Les ITK ont également en commun des interactions médicamenteuses, essentiellement d'ordre pharmacocinétique, avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP3A4 et les substrats du CYP3A4 et ABCB1.

Le risque de mauvaise observance des traitements, notamment au long cours et à l'origine d'échecs thérapeutiques, est une question qui doit impliquer l'ensemble des professionnels de santé. C'est également avec les ITK et notamment l'imatinib qu'a été montré l'intérêt des dosages plasmatiques de médicaments en raison d'une variabilité pharmacocinétique interindividuelle marquée et d'une corrélation concentration-effet, dans le but d'adaptations posologiques individualisées.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent des figures et un cas clinique. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e29.1 Formation du chromosome Philadelphie : la translocation (9;22).

Figure e29.2 Impact de la LMC sur les lignées granuleuses.
Source : Guide Ville-Hôpital « Leucémie myéloïde chronique » destiné aux patients – FILMC.

Figure e29.3 Mécanisme d'action de l'imatinib (d'après [91]).
À gauche : l'oncoprotéine BCR-ABL avec une molécule d'ATP dans la poche à kinase. Le substrat peut-être phosphorylé sur le résidu tyrosine, être ainsi activé et interagir avec d'autres effecteurs. À droite, le STI571 (imatinib) occupe la poche et empêche la fixation d'ATP et la phosphorylation du substrat.

Annexe e29.1 Cas clinique.

Annexe e29.2 Effets indésirables : précautions et conduite à tenir.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e29.1 Cas clinique

Cas clinique 1

Mme T., âgée de 55 ans, consulte chez son médecin généraliste pour une sensation de fatigue depuis quelques semaines avec des troubles du sommeil, des douleurs abdominales. Elle présente également une hypertension.

Le médecin constate une splénomégalie et note une perte de 3 kg durant le mois précédent. Les résultats d'un bilan biologique standard (NFS, ionogramme) indiquent notamment : une leucocytose avec 60 g/l de leucocytes et une polynucléose (50 %), une myélémie importante, des plaquettes à 500 g/l. Le médecin suspecte une LMC et envoie Mme T. en consultation hospitalière en hématologie.

Lors de la consultation sont demandés un hémogramme, un myélogramme, un caryotype (cytogénétique) et une étude en biologie moléculaire (recherche du transcrit BCR-ABL dans la moelle et dans le sang).

Les résultats confirment définitivement le diagnostic de LMC : hyperleucocytose avec polynucléose, myélémie, légère augmentation des plaquettes. Le myélogramme et la quantification des blastes indiquent une LMC en phase chronique. Le caryotype révèle la présence de chromosome Ph1 (exprimée en % de métaphases Ph+) et la PCR qualitative identifie le transcrit BCR-ABL. Le bilan biologique révèle par ailleurs une hypercholestérolémie.

Un bilan préthérapeutique est effectué et un traitement par imatinib est débuté : 400 mg/j.

À 12 mois de traitement, Mme T. atteint les critères d'une réponse optimale : réponse hématologique complète, RCyC (Ph+ 0 : absence de chromosome Ph1) et RMM (transcrit BCR-ABL < 0,1 %).

Un premier dosage plasmatique d'imatinib est également réalisé : imatinib (1,10 mg/l).

La patiente indique néanmoins une fatigue persistante et de fréquentes sensations de nausées. Elle se plaint quelquefois de démangeaisons.

À 18 mois, Mme T. indique une fatigue de plus en plus importante. Les analyses révèlent un maintien de la RCyC mais une remontée du taux de transcrit BCR-ABL.

Un nouveau dosage indique une concentration plasmatique d'imatinib de 0,4 mg/l. Mme T. indique qu'elle est de plus en fréquemment amenée à « sauter des prises de Glivec® » volontairement. Après une discussion approfondie, et différents conseils sur la prise en charge des démangeaisons et des nausées, il est décidé de poursuivre le traitement par imatinib. De nouvelles analyses montrent à nouveau un transcrit BCR-ABL indétectable.

Après deux années de traitement, Mme T. indique qu'elle prend régulièrement son traitement mais qu'elle se sent dépressive. Les troubles digestifs se sont améliorés mais pas la fatigue. De plus, elle souffre de douleurs des articulations et de crampes durant la nuit. Elle prend des tisanes, notamment à base de millepertuis.

Le taux de transcrit BCR-ABL montre à nouveau une réascension, et un nouveau dosage plasmatique d'imatinib est effectué avec une valeur de 0,5 mg/l.

Un changement de traitement est décidé : le nilotinib est trop contraignant (2 prises/j) ainsi que des antécédents de maladie cardiaque. Le choix se porte sur le dasatinib.

Après deux ans, Mme T. indique quelques effets indésirables mais non gênants, et les résultats hématologiques montrent une stabilisation de la maladie.

Questions

1/ Quels sont les signes cliniques d'appels lors du diagnostic d'une LMC ?

A - splénomégalie

B - troubles du rythme cardiaque

C - sueurs nocturnes

D - maux de tête

2/ Quels sont les examens nécessaires au diagnostic de LMC ?

A - NFS

B - glycémie

C - myélogramme

D - caryotype

3/ Le chromosome de Philadelphie peut se retrouver ?

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

A - chez des sujets normaux
B - dans la leucémie myéloïde chronique (LMC)
C - dans la maladie de Vaquez
D - dans les leucémies aiguës de l'enfant
E - dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

4/ L'hémogramme d'une leucémie myéloïde chronique au diagnostic comporte habituellement :
A - une anémie importante avec anomalies érythrocytaires
B - une hyperleucocytose
C - une polynucléose neutrophile
D - une thrombopénie
E - une basophilie

5/ Quels sont les différents types de réponses biologiques devant être évalués et les méthodes utilisées ?

6/ Comment définit-on les objectifs de réponse en première ligne de traitement ?

7/ Quels sont les critères de choix du traitement de première ligne de la LMC en phase chronique ?

8/ Quelles sont les précautions d'utilisation à suivre avant la mise en route du traitement par imatinib ?

9/ Comment améliorer l'observance du traitement par ITK ?

10/ Quelles sont les interactions médicamenteuses décrites avec l'imatinib ?

11/ En deuxième ligne de traitement, quels choix thérapeutiques peuvent être proposés ?

12/ Pourquoi proposer le dasatinib chez Mme T. ?

13/ Quels sont les effets secondaires spécifiques des ITK de deuxième génération ?

Réponses

1/ Les réponses sont : A, C. La symptomatologie de la LMC est peu caractéristique. On note néanmoins des signes d'appel fréquemment rencontrés lors d'une première consultation.
A - vrai. Une splénomégalie, quasi constante, avec une pesanteur de l'hypocondre droit (asymptomatique dans 50 % des cas).
C - vrai. Des sueurs nocturnes sont des signes d'appels.

2/ Les réponses sont : A, C, D
A - vrai. L'hémogramme permet de mettre en évidence une hyperleucocyose avec polynucléose et une myélémie.
C - vrai. Le myélogramme est nécessaire au diagnostic pour définir le stade de la maladie avec le pourcentage de blastes (phase chronique, accélérée…). Il permet également de réaliser le caryotype et l'étude moléculaire (ces deux dernières analyses peuvent cependant être également réalisées sur le sang).
D - vrai. Le caryotype (étude cytogénétique) permet la mise en évidence du chromosome Philadelphie ou Ph1, véritable signature de la maladie. Il est présent dans plus de 95 % des cas.

3/ Les réponses sont : B, E
B - vrai. Dans la LMC. Le chromosome Philadelphie est présent dans plus de 95 % des cas.
E - vrai. Il est retrouvé dans certaines LAL. C'est alors une indication aux ITK anti BCR-ABL.

4/ Les réponses sont : B, C, E
B - vrai. Hyperleucocytose constante (habituellement supérieure à 25 g/l ; 50 % des cas supérieure à 100 g/l).
C - vrai. Polynucléose neutrophile (30-40 %).
E - vrai. Basophilie (3-10 %). La présence de granuleux à grains basophiles est un signe important du diagnostic.
Remarque : on observe également une hyperplaquettose, les thrombopénies sont exceptionnelles, elles sont beaucoup plus fréquentes en phase accélérée.

5/ Types de réponses biologiques à évaluer et méthodes utilisées :
réponse hématologique (RH) : NFS, myélogramme et examen clinique
réponse cytogénétique (RCy) : caryotype conventionnel ou par hybridation in situ (FISH)
réponse moléculaire (RM) : mesure du taux de BCR-ABL par PCR quantitative

6/ Les objectifs se définissent en « réponse optimale », « vigilance », et « échec thérapeutique ». Ils sont définis par l'obtention de différents types réponses biologiques dans le temps, à 3 mois, 6 mois et 12 mois du traitement (par exemple l'obtention d'une réponse cytogénétique complète RCyC à 6 mois indique une réponse clinique optimale).

7/ Les choix sont guidés par les AMM et les dernières recommandations ELN (2013). L'imatinib, le dasatinib et le nilotinib ont une indication en première ligne. Les critères sont guidés par l'âge, les comorbidités et les profils de tolérance des trois ITK. L'imatinib montre une efficacité légèrement moindre que les deux autres ITK mais une assez bonne tolérance, notamment chez les patients âgés.
Le nilotinib nécessite deux prises par jour, doit être pris à des moments stricts après les repas avec des risques métaboliques et une toxicité cardiaque plus marquée. Le dasatinib est plutôt un « traitement facile à prendre » avec une seule prise par jour, mais il présente certains effets secondaires, tels que les épanchements pleuraux et une certaine hématotoxicité.

8/ Précautions d'utilisation avant la mise en route d'un traitement par imatinib (Glivec®) :

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

▶ bilan hépatique prétraitement puis régulièrement;
▶ vérification des médicaments associés pour éviter toute interaction;
▶ recherche de toute pathologie cardiaque sous-jacente ou des facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque (HTA, diabète, pathologie coronarienne);
▶ modalités de prise : Glivec® doit être pris avec un grand verre d'eau pour réduire la toxicité digestive.

9/

▶ Privilégier les ITK à une seule prise par jour : imatinib et dasatinib, notamment chez les patients « à risque ».
▶ Adapter le choix de l'ITK et son profil de toxicité aux éventuelles comorbidités pour minimiser les effets indésirables.
▶ La première visite est très importante : rappeler les principaux effets secondaires et leur gestion, les objectifs de réponse et l'importance d'une parfaite observance.
▶ En cas de doute sur l'observance, les dosages plasmatiques de l'ITK permettent de confirmer une observance satisfaisante.

10/

▶ Inducteurs du CYP3A4 : diminution des concentrations de l'imatinib.
▶ Inhibiteurs du CYP3A4 (dont le jus de pamplemousse) : augmentation des concentrations de l'imatinib.
▶ Substrats du CYP3A4 et ABCB1 : diminution de la concentration des médicaments substrats.
▶ Warfarine (contre-indication), métoprolol et paracétamol (à doses élevées).
▶ Médicaments allongeant l'intervalle QT.

11/

▶ Si échec à l'imatinib en première ligne : dasatinib, nilotinib, bosutinib.
▶ Si échec au dasatinib ou nilotinib : bosutinib ou ponatinib.
▶ En cas de mutation T315I : ponatinib.

12/

▶ Patiente à risque de mauvaise observance. Le dasatinib avec une prise par jour, sans moment précis par rapport aux repas, est plus simple à prendre que le nilotinib.
▶ Bilan lipidique altéré de Mme T. (hypercholestérolémie) avec HTA : éviter le nilotinib (toxicité cardiovasculaire).

13/

▶ Dasatinib : épanchements pleuraux, péricardiques, œdèmes pulmonaires.
▶ Nilotinib : troubles métaboliques (dyslipidémies), effets cardiovasculaires plus fréquents.
▶ Bosutinib : toxicité digestive et diarrhées.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Annexe e29.2 Effets indésirables : précautions et conduite à tenir

Le recul acquis avec l'utilisation des ITK, et notamment l'imatinib dans la LMC, permet aujourd'hui d'avoir une connaissance assez précise de la tolérance des ITK. Les ITK sont considérés comme des thérapies ciblées avec une bonne tolérance. L'incidence des effets faibles à modérés, des grades 1 à 2 est néanmoins relativement élevée, d'environ 50 %. Les effets non hématologiques, de grades 3/4, sont en général beaucoup plus rares. La plupart des effets surviennent généralement dans les premiers mois de traitement, les toxicités tardives étant beaucoup plus rares [1].

Un grand nombre de ces effets sont des effets communs à l'ensemble des ITK. D'autres, sont plus spécifiques de certains ITK, et notamment des ITK de deuxième génération comme le dasatinib et le nilotinib, avec par ailleurs des sévérités plus importantes.

Le bosutinib montre un profil de tolérance satisfaisant et relativement distinct des autres ITK pour la toxicité non hématologique avec essentiellement des rashs cutanés, des nausées et vomissements, des diarrhées de grades 1/2 (84 %), et des élévations des transaminases (50 à 60 %). Les arthralgies sont peu fréquentes (14 %). Son activité inhibitrice limitée sur PDGFR et c-kit par rapport aux autres ITK induit moins de rétention hydrique et de myélosuppression [2].

Toxicité hématologique : myélosuppression

La myélosuppression est l'un des effets les plus fréquents des ITK. Son incidence est d'autant plus importante que la maladie est à un stade avancé, et les effets hématologiques de grades 3/4 représentent une proportion non négligeable de la toxicité hématologique. Il s'agit essentiellement de neutropénies, puis de thrombopénies et plus rarement d'anémies (environ 20 %, 10 % et moins de 10 % respectivement pour l'imatinib dans les essais en première ligne). L'incidence semble liée à la dose utilisée de l'ITK. Dans le cas du dasatinib, le schéma posologique monoprise à 100 mg/j *versus* 70 mg × 2 permet une réduction significative de la myélosuppression. Elle est également plus importante en deuxième ligne de traitement. La survenue d'une myélosuppression de grades 3/4 est un facteur de mauvais pronostic pour l'obtention d'une réponse cytogénétique majeure, notamment en raison de pouvoir utiliser un effet dose/intensité adéquat.

Que faire ?

Une surveillance hématologique (NFS) sera faite régulièrement au cours des visites (tous les mois en moyenne) pour détecter une neutropénie, anémie, ou thrombopénie : toutes les deux semaines les six premiers mois, puis tous les trois mois et six mois.

L'adaptation des doses sera adaptée au stade de la maladie. Chez les patients à un stade avancé ou en échec, l'objectif sera d'administrer une « pleine dose/intensité » en évitant si possible les réductions de doses, et en utilisant éventuellement des facteurs de croissance. Une approche plus modérée sera utilisée chez les patients à moindre risque.

La myélosuppression est en général réversible. Une réduction de la dose n'est pas indiquée pour les effets de grades 1/2. Des réductions de doses ou des interruptions temporaires de traitement, voire définitifs, sont recommandées pour les grades 3/4, selon les abaques des RCP. En pratique, les seuils de décision varient selon le stade de la maladie. Le traitement peut être repris à la posologie initiale après retour à la normale des neutrophiles ou des plaquettes.

Toxicité cardiaque et cardiovasculaire

Le risque d'insuffisance cardiaque congestive et de dysfonctionnement ventriculaire gauche a été évoqué avec l'imatinib. Les études de suivi ont cependant montré qu'il s'agissait d'un effet rare (< 1 %) et la plupart des cas rapportés concernaient des patients avec des pathologies concomitantes et des antécédents cardiologiques [3]. Le RCP de l'imatinib préconise une surveillance étroite des patients présentant des pathologies cardiaques ou des facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque (HTA, diabète, pathologie coronarienne).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

La survenue d'effets indésirables émergents est venue freiner l'enthousiasme suscité par l'arrivée des ITK de deuxième et troisième génération. Actuellement, les effets indésirables signalés sont les effets cardiovasculaires liés au nilotinib et au ponatinib, et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avec le dasatinib. Il ne semble pas que le bosutinib soit concerné par ces effets, l'étude pivot ne montre pas de différences significatives de l'incidence des accidents vasculaires (périphériques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires).

Effets cardiovasculaires du nilotinib

Si l'incidence semble clairement augmentée, le chiffre exact reste plus incertain. Les effets cardiovasculaires sont quoiqu'il en soit significativement plus fréquents avec le nilotinib qu'avec l'imatinib (7,5 % *versus* 2,1 % pour les accidents cardiovasculaires à cinq ans). Une analyse rétrospective montre un taux de 6 % d'artériopathies périphériques graves. Les accidents s'accumulent avec le temps et semblent être dose-dépendants. Enfin, le territoire touché varie selon les observations (prédominance d'artériopathies ou d'accidents cardiovasculaires). Le mécanisme d'action du nilotinib est probablement multifactoriel associant variations de la prolifération des cellules endothéliales, de l'adhésion cellulaire et de la sensibilité à l'insuline. Les facteurs favorisants pourraient être l'augmentation de la glycémie et du cholestérol observée chez un grand nombre de patients lors d'un traitement par nilotinib.

Précautions d'emploi

Les précautions concernent tous les ITK. Les effets (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde) sont plus fréquents chez les patients ayant des facteurs de risque ou une pathologie vasculaire ou cardiaque sous-jacente. Les patients âgés, avec de l'HTA, une hyperlipidémie, une hypercholestérolémie, du diabète ou une pathologie cardiaque sous-jacente devront être l'objet d'une surveillance de la fonction cardiaque plus régulière.

Que faire ?

En cas de problème, il faut prévoir une interruption provisoire du traitement. Une reprise pourra être envisagée à dose réduite ou initiale selon la sévérité des effets [4]. En cas de doute et notamment avec le nilotinib, il faut prévoir un conseil spécialisé pour l'évaluation du risque cardiovasculaire et l'introduction éventuelle de statines (de préférence statines non métabolisées pour éviter les interactions avec le nilotinib). L'arrêt du nilotinib doit être discuté en fonction du rapport bénéfice/risque, notamment la persistance d'une dyslipidémie après intervention [5].

ITK et allongement de l'espace QT

Tous les ITK sont susceptibles d'allonger l'espace QT. Aucun épisode de torsade de pointe ou autres conséquences cliniques n'ont cependant été observés au cours des essais pivots. Des précautions et une surveillance particulière sont recommandées plus spécifiquement pour le nilotinib. L'incidence réelle de cet effet reste mal évaluée. Une prudence est de mise chez les patients avec cardiopathie préexistante (insuffisance cardiaque, infarctus récent…) et des facteurs de risque d'augmentation de l'intervalle QT (association à d'autres médicaments torsadogènes). La correction d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie doit être faite, et une surveillance cardiaque avec un ECG est préconisée avant l'instauration et en cours de traitement [6].

Dans le cas du nilotinib, il convient d'être prudent avec les médicaments susceptibles d'augmenter l'exposition plasmatique du nilotinib par interaction (inhibiteurs CYP3A4), prise du nilotinib avec le repas.

Hémorragies

L'imatinib et le nilotinib ne semblent pas augmenter le risque hémorragique, sauf en cas de thrombopénie associée. Il existe par contre un risque hémorragique avec le dasatinib lié à un effet antiplaquettaire. Il s'agit le plus souvent d'hémorragies digestives. Il convient d'éviter les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires ou les compléments alimentaires susceptibles d'inhiber la fonction plaquettaire.

Rétention hydrique – œdèmes

Les œdèmes sont des effets fréquents avec l'imatinib. Il s'agit essentiellement d'œdèmes superficiels, de grades 1/2 et dose-dépendants, localisés au niveau du visage, notamment péri-orbitaires, et des membres inférieurs. Les effets de rétention hydrique de grades 3/4 sont beaucoup plus rares et

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

peuvent se manifester par des épanchements pleuraux et péricardiques, ascite ou œdème pulmonaire. Ces effets sont plutôt en relation avec l'activité anti-PDGFR des ITK. Les effets de rétention hydrique sont moins fréquents et rares avec le nilotinib.

Les effets de rétention hydriques sont beaucoup plus fréquents et plus sévères avec le dasatinib. Il s'agit d'épanchements péricardiques et pleuraux de grades 3/4, d'ascites ou d'œdèmes généralisés. Le schéma posologique monoprise à 100 mg/j *versus* 70 mg × 2 permet une réduction significative des épanchements pleuraux (10 % tous grades confondus).

Que faire ?

Dans la majorité des cas et pour tous les ITK, ces effets ne nécessitent pas une interruption de traitement. Ils justifient quoiqu'il en soit une surveillance régulière du poids, particulièrement chez les sujets âgés avec une pathologie cardiaque sous-jacente pour détecter l'apparition d'œdèmes pulmonaires, d'épanchements pleural ou péricardique. Ils peuvent nécessiter un traitement symptomatique (régime pauvre en sel, restriction hydrique), l'utilisation de diurétiques pour les cas les plus sévères avec une diminution de la posologie ou une interruption temporaire de traitement [7].

Dans le cas du dasatinib, une dyspnée ou une toux sèche doivent alerter sur le risque d'épanchement pleural et justifier une imagerie pulmonaire. Une surveillance pulmonaire plus stricte doit être faite chez les patients âgés. Une maladie cardiaque sous-jacente ou l'HTA sont des facteurs favorisants. En cas d'épanchement pleural, il est nécessaire d'arrêter le dasatinib jusqu'au moment où le patient est asymptomatique. Le traitement pourra alors être repris à la même dose. Dans le cas d'un épisode sévère, le traitement sera repris à dose réduite.

Hypertension artérielle pulmonaire sous dasatinib

L'HTAP est un effet spécifique et rare du dasatinib [8]. Cet effet peut se produire à distance du début de traitement, plus d'un an après l'instauration. Avant d'instaurer un traitement par dasatinib, les signes et symptômes de maladie cardiopulmonaire sous-jacente doivent être recherchés. Une échographie cardiaque doit être réalisée à l'instauration du traitement chez tout patient qui présente des symptômes de maladie cardiaque et doit être envisagée chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiaque ou pulmonaire.

Que faire ?

Chez les patients qui développent une dyspnée et une fatigue après instauration du traitement par dasatinib, les étiologies fréquentes doivent être recherchées (par exemple : épanchement pleural, œdème pulmonaire, anémie, infiltration pulmonaire). Le dasatinib doit être interrompu, ou sa dose doit être réduite, pendant cette évaluation. Le diagnostic d'HTAP doit être envisagé si aucune explication n'est trouvée, ou s'il n'y a aucune amélioration après réduction de dose ou arrêt du traitement. Si l'HTAP est confirmée, le traitement par dasatinib doit être arrêté définitivement.

Événements thrombotiques, artériels et veineux, associés au ponatinib

L'analyse par la FDA de données provenant du suivi prolongé d'essais cliniques font état d'un risque d'événements thrombotiques, artériels et veineux, associé au ponatinib et montre une proportion importante (entre 24 et 48 %) de patients ayant présenté des événements indésirables graves dont des cas d'évolution fatale (AVC, infarctus massif, ischémie périphérique…). Ces événements graves sont apparus chez des patients avec ou sans facteur de risque cardiovasculaire (y compris des patients dont l'âge est inférieur ou égal à 50 ans) et étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et ceux aux antécédents d'ischémie, d'hypertension artérielle, de diabète ou d'hyperlipidémie. **Ces effets graves sont à l'origine d'une suspension d'autorisation aux États-Unis et de réserves en France, dans l'attente de données complémentaires de pharmacovigilance.**

Précautions d'emploi

Le ponatinib ne doit pas être prescrit chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, à moins que le bénéfice attendu du traitement soit supérieur aux risques potentiels.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

L'état cardiovasculaire des patients doit être évalué, et les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être pris en charge et contrôlés avant l'initiation du traitement. La surveillance cardiovasculaire doit se poursuivre tout au long du traitement par ponatinib. L'hypertension artérielle doit être contrôlée au cours du traitement. L'apparition de signes d'occlusion vasculaire ou de thromboembolie doit être surveillée ; en présence de tels signes, le traitement doit être interrompu immédiatement. La question d'une potentielle réduction de la dose à proposer est en cours de discussion.

Effets cutanés

La toxicité cutanée est relativement fréquente avec l'ensemble des ITK. Il s'agit d'effets dose-dépendants, le plus souvent d'intensité légère à modérée (grades 1/2). Les effets peuvent se manifester par des rashs cutanés, souvent prurigineux, sous forme de lésions érythémateuses.

Que faire ?

Les effets cutanés peuvent être traités par des crèmes émollientes et apaisantes (type Dexeryl® 1 à 2 fois par jour après la toilette). Les antihistaminiques ont un effet modeste. En cas de réactions plus intenses, l'utilisation de dermocorticoïdes (Tridesonit®, Diprosone®) peut être nécessaire, voire une corticothérapie orale courte, avec arrêt temporaire du traitement.

Crampes musculaires et myalgies

Il s'agit d'effets fréquents, notamment avec l'imatinib, moins fréquents avec les autres ITK, et d'intensité légère à modérée. Les crampes se manifestent au niveau des mains, des pieds, des cuisses, le plus souvent la nuit. Elles diminuent généralement après quelques mois.

Que faire ?

S'hydrater fréquemment. Prévoir éventuellement une supplémentation orale en calcium, en magnésium. Les dérivés de la quinine peuvent être efficaces.

Arthralgies

Elles sont communes à tous les ITK, plus fréquentes avec l'imatinib (10 à 20 %), et moindres avec le nilotinib et le dasatinib. Elles sont en relation avec une action sur le métabolisme osseux et diminuent généralement après quelques mois de traitement. Les douleurs osseuses peuvent nécessiter un traitement par AINS.

Hépatotoxicité

Elle se manifeste essentiellement par une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie, avec le plus souvent une diminution spontanée au cours du temps**. Le bosutinib semble avoir une toxicité hépatique plus importante que les autres ITK** avec cependant des élévations de transaminases transitoires en début de traitement et gérables avec des modifications de dose.

Précautions spécifiques avec le bosutinib

Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'initiation du traitement, et mensuellement au cours des trois premiers mois de traitement puis régulièrement.

Que faire ?

En cas d'élévation des transaminases hépatiques supérieure à 5 fois la normale, une interruption provisoire du traitement sera faite jusqu'à un retour à un taux inférieur à 2,5 fois la normale. Une reprise à dose réduite peut être alors envisagée puis à dose de 400 mg. Une élévation concomitante de bilirubine peut être le signe précoce d'une atteinte hépatique.

Même si elle n'est pas recommandée dans l'ensemble des RCP, une surveillance régulière de la fonction hépatique devrait être faite pour tous les ITK. Par ailleurs, une augmentation de l'exposition plasmatique des ITK est possible en cas de dysfonctionnement hépatique. Prévoir alors une surveillance hématologique accrue.

Effets digestifs

Les nausées, diarrhées et douleurs abdominales représentent les effets digestifs les plus fréquents. Elles semblent plus fréquentes avec l'imatinib (20 à 30 % et 15 à 20 % respectivement pour les nausées et diarrhées) qu'avec les autres ITK. Les nausées et les diarrhées de grades 3/4 sont beaucoup plus rares (< 2 %). **Les effets digestifs (et notamment**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

les diarrhées) sont plus fréquents avec le bosutinib (environ 70 % tous grades confondus et 12 % de grades 3 et 4). L'incidence des vomissements est également plus élevée avec le bosutinib.

Que faire ?

Un traitement symptomatique peut être utilisé : antiémétiques en évitant la dompéridone, régime alimentaire adapté (le pamplemousse ou le jus de pamplemousse doivent être évités avec tous les ITK en raison d'interactions pharmacocinétiques), traitement antidiarrhéique standard comme le lopéramide en complément d'une réhydratation orale.

Les effets digestifs de l'imatinib peuvent être atténués en prenant le médicament avec les repas et au moins deux heures avant le coucher.

Dans le cas du bosutinib, ces événements peuvent être pris en charge en interrompant temporairement, en réduisant la dose et/ou en arrêtant définitivement le traitement. Certaines équipes instaurent le traitement par bosutinib en utilisant un schéma posologique progressif pour diminuer les effets digestifs. Les phénomènes de dyspepsie et reflux gastro-œsophagien sont également assez fréquents avec les ITK. Il convient de ne pas utiliser d'antiacide ou d'inhibiteurs de la pompe à protons avec les ITK sauf l'imatinib en raison d'une interaction pharmacocinétique (absorption pH-dépendante avec diminution de l'absorption de l'ITK). En cas de nécessité, les prises des antiacides devront être espacées de celles des ITK.

Toxicité pancréatique

Précautions d'emploi

Prudence chez les patients avec des antécédents de pancréatites pour tous les ITK. En cas d'élévation des lipases, le traitement sera interrompu. L'élévation de la lipase pancréatique semble cependant être un effet indésirable plus spécifique au nilotinib (15 % d'élévation de grades 3/4). Une surveillance régulière de la lipase pancréatique est recommandée pour le nilotinib comme pour le bosutinib. En cas d'élévations des lipases, le traitement sera interrompu pour ces deux ITK. Des cas de pancréatites ont également été notés avec le ponatinib.

Syndrome de lyse tumorale

Pour tous les ITK, vérifier l'absence d'un taux d'acide urique élevé ou d'une déshydratation avant instauration du traitement.

Perturbations biologiques

- **Les perturbations biologiques sont essentiellement observées avec le nilotinib.** On note des hyperglycémies (7 à 8 %), hypophosphatémies, hypokaliémies et un risque de dyslipidémies (1 % d'hypercholestérolémies de grades 3/4).
  Précautions d'emploi : prévoir un bilan lipidique avant le traitement, à trois mois et six mois puis une fois par an.
- **Hypothyroïdisme plus particulièrement avec l'imatinib**.**Précautions** : une surveillance régulière du niveau de la TSH est à prévoir chez les patients sous lévothyroxine et ayant eu une thyroïdectomie.

Surveillance biologique

La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement puis surveillée régulièrement, notamment chez les patients avec des facteurs de risque de néphrotoxicité (médicaments associés comme les diurétiques, AINS…). Par ailleurs, l'exposition plasmatique du bosutinib est augmentée en cas d'insuffisance rénale. Une réduction de dose est recommandée.

Fatigue

C'est l'un des effets les plus fréquemment rencontrés.

Précautions

Le dépistage systématique de la fatigue, même en l'absence de plainte est recommandé. Favoriser une activité physique aérobie dès le début de la prise en charge, prévenir la dénutrition, dépister et prendre en charge les troubles psychologiques.

Que faire ?

En cas de fatigue, réaliser un bilan, et rechercher notamment une cause éventuelle (anémie, dépression ou infection). Le repos ne permet généralement pas de récupérer pleinement et la fatigue

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

persiste. Il est conseillé de se ménager et de ne pas chercher à se dépasser. Un minimum d'activité physique est conseillé.

Références

[1] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006 ; 355(23) : 2408–17.

[2] Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. Blood 2014 ; 27(9) : 1309–18. 123.

[3] Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, et al. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. Blood 2007 ; 110(4) : 1233–7.

[4] Le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. J Natl Cancer Inst 2011 ; 103(17) : 1347–8.

[5] Rea D, Mirault T, Cluzeau T, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. Haematol 2014 ; 99(7) : 1197–203.

[6] Kim T, Le Coutre P, Schwarz M, et al. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. Haematol 2012 ; 97(6) : 883–9.

[7] Ramar K, Potti A, Mehdi SA. Uncommon syndromes and treatment manifestations of malignancy : case 4. Periorbital edema and imatinib mesylate therapy for chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol 2003 ; 21(1) : 172–3.

[8] Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation 2012;125 : 2128–37.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 29

[1] Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science 1960 ; 132 : 1497.

[2] Rowley JD. Letter : A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 1973 ; 243(5405) : 290–3.

[3] Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A, et al. Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. Nature 1983 ; 306 : 277–80.

[4] Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nat Med 1996 ; 2 : 561–6.

[5] Hehlmann R, Berger U, Hochhaus A. Chronic myeloid leukemia : a model for oncology. Ann Hematol 2005 ; 84 : 487–97.

[6] Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. Chronic myelogenous leukemia : biology and therapy. Ann Intern Med 1999 ; 131 : 207–19.

[7] Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2009 ; 22 : 295–302.

[8] Deininger M, Goldman JM, Junia V, et al. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood 2000 ; 96 : 3343–56.

[9] An X, Tiwari AK, Sun Y, et al. BCR-ABL TKI in the treatment of Ph+ chronic myeloid leukemia : a review. Leuk Res 2010 ; 34 : 1255–68.

[10] Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. N Engl J Med 2004 ; 12 : 657–67.

[11] Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. Nat Rev Cancer 2005 ; 5(3) : 172–83.

[12] Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia : 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. Am J Hematol 2014 ; 89(5) : 547–56.

[13] Savage DG, et al. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukemia seen at referral entre over a 16-year period. Br J Haematol 1997 ; 96 : 111–6.

[14] Clarkson B, et al. Chronic Myelogenous Leukemia as a paradigm of early cancer and possible curative strategies. Leukemia 2003 ; 17 : 1211–62.

[15] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia : 2013. Blood 2013 ; 122(6) : 872–84.

[16] Schoch C, Schnittger S, Bursch S, et al. Comparison of chromosome banding analysis, interphase- and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia : a study on 350 cases. Leukemia 2002 ; 16 : 53.

[17] Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, et al. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCRABL tyrosine kinase inhibitors : practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. Blood 2008 ; 111 : 1774–80.

[18] Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment : the EUTOS score. Blood 2011 ; 118(3) : 686–92.

[19] Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. Phase III study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib : 15-month median follow-up. Blood 2009 ; 113 : 6322–9.

[20] Kantarjian H, Giles F, Bhalla K, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance : 24-month follow-up results. Blood 2011 ; 117 : 1141–5.

[21] Apperley JF. Part I : mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncol 2007 ; 8(11) : 1018–29.

[22] Apperley JF. Part II : management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncol 2007 ; 8(12) : 1116–28.

[23] Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors : recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood 2011 ; 118(5) : 1208–15.

[24] Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors : review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 2006 ; 108(1) : 28–37.

[25] Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. J Clin Oncol 2009 ; 27(3) : 469–71.

[26] Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia : results from the BELA trial. J Clin Oncol 2012 ; 30(28) : 3486–92.

[27] O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. Cancer Cell 2009 ; 16(5) : 401–12.

[28] Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2012 ; 367(22) : 2075–88.

[29] Hughes TP, Hochhaus A, Branford S. et al; IRIS investigators. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

diagnosed chronic myeloid leukemia : an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). Blood 2010 ; 116(19) : 3758–65.
[30] Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol 2012 ; 30(3) : 232–8.
[31] Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia : implications for early intervention strategies. Blood 2013 ; 121(14) : 2739–42.
[32] Cortes JE, De Souza CA, Lopez JL, et al. Switching to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with suboptimal cytogenetic response on imatinib : first results of the LASOR trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2013 ; 122 : 95.
[33] Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group Blood 1994 ; 84 : 4064–77.
[34] Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service Ann Intern Med 1995 ; 122 : 254–61.
[35] Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Treatment of Philadelphia chromosome- positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon alpha and low-dose cytarabine. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 284–92.
[36] Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. Cancer 2003 ; 97 : 1033–41.
[37] Guilhot F, Roy L, Guilhot J, et al. Interferon therapy in chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2003 ; 18(3) : 585. 560.
[38] Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia : developed for the American Society of Hematology. Blood 1999 ; 94 : 1517–36.
[39] Jabbour E1, Cortes J, Santos FP, et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors afcbeter developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. Blood 2011 ; 117 : 3641–7.
[40] Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. J Clin Invest 2000 ; 105 : 3–7.
[41] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003 ; 348 : 994–1004.
[42] Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. IRIS Investigators. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009 ; 23(6) : 1054–61.
[43] Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs. STI571 (IRIS) 8-year follow up : sustained survival and low risk for progression of events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Blood 2009 ; 114. abstr 1126.
[44] Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, et al. Rationale and Insight for Gleevec High-Dose Therapy (RIGHT) Trial Study Group. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia : high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. J Clin Oncol 2009 ; 27(28) : 4754–9.
[45] Cervantes F, L´opez-Garrido P, Montero MI, et al. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia : a study of the Spanish PETHEMA group. Haematologica 2010 ; 95(8) : 1317–24.
[46] Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-a in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2011 ; 29(12) : 1634–42.
[47] Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia : Results of a phase 2 study. Blood 2002 ; 99 : 1928–37.
[48] Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis : Results of a phase II study. Blood 2002 ; 99 : 3530–9.
[49] Jiang Q, Xu LP, Liu DH, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. Blood 2011 ; 117(11) : 3032–40.
[50] O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer Res 2005 ; 65 : 4500–5.
[51] Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY, et al. The structure of dasatinib (BMS- 354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. Cancer Res 2006 ; 66 : 5790–7.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

[52] Mauro MJ, Baccarani F, Cervantes JH, et al. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C) [abstract 7009] (ASCO Annual Meeting Abstracts). J Clin Oncol 2009 ; 26.
[53] Apperley J, Cortes J, Kim D, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure : the START-A trial. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 3472–9.
[54] Cortes JE1, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Blood 2011 ; 118(17) : 4567–76.
[55] Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2013 ; 369 : 1783–96.
[56] Kantarjian HM, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010 ; 362(24) : 2260–70.
[57] Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronicphase chronic myeloid leukemia : 2-year followup from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood 2012 ; 119(5) : 1123–9.
[58] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010 ; 362(24) : 2251–9.
[59] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase : ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia 2012 ; 26(10) : 2197–203.
[60] Rousselot P, Nicolini F. Le mieux est-il l'ennemi du bien ? Hématologie 2010 ; 16(6) : 414–6.
[61] Rousselot P, Cony-Makhoul P, Nicolini F, et al. Long-term safety and efficacy of imatinib mesylate (Gleevec®) in elderly patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia : results of the AFR04 study. Am J Hematol 2013 ; 88(1) : 1–4.
[62] Kalmanti L, EHA 2014, abstract S676.
[63] Gugliotta G, Castagnetti F, Apolinari M, et al. First-line treatment of newly diagnosed elderly patients with chronic myeloid leukemia : current and emerging strategies. Drugs 2014 ; 74(6) : 627–43.
[64] Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Treatment recommendations for chronic myeloid leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis 2014 ; 6(1) : e2014005.
[65] Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of Resistance to Imatinib and Second-Generation Tyrosine Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. Clin Cancer Res 2009 ; 15(24) : 7519–27.
[66] Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. SPIRIT Investigators ; France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques (Fi-LMC). Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010 ; 363(26) : 2511–21.
[67] Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, et al. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. Blood 2009 ; 113(10) : 2154–60.
[68] Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, et al. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014 ; 14(2) : 155–62.
[69] Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. Crit Rev Oncol Hematol 2014 ; 89 : 179–96.
[70] Eechoute K, Sparreboom A, Burger H, et al. Drug transporters and imatinib treatment : implications for clinical practice. Clin Cancer Res 2011 ; 17 : 406–15.
[71] Lagas JS, van Waterschoot RA, van Tilburg VA, et al. Brain accumulation of dasatinib is restricted by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) and can be enhanced by elacridar treatment. Clin Cancer Res 2009 ; 15(7) : 2344–51.
[72] Van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. Cancer Treat Rev 2009 ; 35 : 692–706.
[73] Pinilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro MJ. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia : Definitions and clinical implications. Cancer 2011 ; 117(4) : 688–97.
[74] Efficace F, Rosti G, Aaronson N, et al. Patient- versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. Haematologica 2014 ; 99(4) : 788–93.
[75] Phillips KM, Pinilla-Ibarz J, Sotomayor E, et al. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors : a controlled comparison. Support Care Cancer 2013 ; 21(4) : 1097–103.
[76] Hirji I, Gupta S, Goren A, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) : association of treatment satisfaction, negative medication experience and treatment restrictions with health outcomes, from the patient's perspective. Health Qual Life Outcomes 2013 ; 8 : 167. 11.
[77] Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia : the ADAGIO study. Cancer 2011 ; 117(4) : 688–97.
[78] Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J Clin Oncol 2010 ; 28(14) : 2381–8.
[79] Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. Blood 2011 ; 117(14) : 3733–6.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

[80] Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood 2007 ; 109 : 3496–9.
[81] Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia : a subanalysis of the IRIS study. Blood 2008 ; 111 : 4022–8.
[82] Eliasson L, Clifford S, Barber N, et al. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. Leuk Res 2011 ; 35(5) : 626–30.
[83] Widmer N, Bardin C, Chatelut E, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two-targeted therapies. Eur J Cancer 2014 ; 50(12) : 2020–36.
[84] Peng B, Hayes M, Resta D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 935–42.
[85] Widmer N, Decosterd LA, Csajka C, et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein. Br J Clin Pharmacol 2006 ; 62(1) : 97–112.
[86] Petain A, Kattygnarath D, Azard J, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of imatinib in children and adults. Clin Cancer Res 2008 ; 14 : 7102–9.
[87] Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009 ; 23(9) : 1537–44.
[88] Baccarani M, Dreyling M. Chronic myelogenous leukemia : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010 ; 21(Suppl. 4) : v165–7.
[89] Wang X, Hochhaus A, et al. Dasatinib pharmacokinetics and exposure-response (E-R) : relationship to safety and efficacy in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML). J Clin Oncol 2008 ; 26(Suppl. 15) : 3590.
[90] Giles FJ, Yin OQ, Sallas WM, et al. Nilotinib population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia. Eur J Clin Pharmacol 2013 ; 69 : 813–23.
[91] Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001 ; 344(14) : 1084–6.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

CHAPITRE 30

I. Madelaine, P. Faure

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) constitue une phase thérapeutique spécifique dont la place est totalement validée dans la prise en charge de certaines hémopathies mais reste controversée dans le traitement des tumeurs solides.

Après une administration de fortes doses de cytotoxiques appelée conditionnement, le patient est en aplasie. La gravité et la durée des aplasies sont diminuées par la réinjection de CSH ou greffon, prélevées anciennement au niveau médullaire ou, aujourd'hui au niveau du sang périphérique. La perfusion d'un greffon permet une reconstitution hématopoïétique rapide et une durée d'hospitalisation limitée.

Selon l'origine du greffon, il est réalisé :

- une autogreffe dans laquelle le greffon est autologue, c'est-à-dire que les CSH proviennent du greffé lui-même et ont été prélevées dans une phase plus précoce de la maladie ;
- une allogreffe dans laquelle le greffon est allogénique, c'est-à-dire que les CSH proviennent d'un donneur testé géno- ou phéno-identique avec les cellules du receveur.

Indications

En France, en 2012, les greffes de CSH ont été réalisées dans 77 centres dont 37 sont autorisés à effectuer des allogreffes. L'activité a concerné près de 4 300 malades, dont 60 % d'autogreffes et 40 % d'allogreffes.

Malades concernés

La greffe étant une phase de traitement assez difficile, elle ne peut convenir à tous les patients. Certains critères de sélection ont été définis comme :

- un âge inférieur à 60 ou 65 ans. Des greffes sont parfois proposées à des patients plus âgés sans comorbidité ;
- des malades sans atteinte intercurrente des organes cibles des effets indésirables des cytotoxiques, ni des organes de métabolisation ou d'élimination de ces médicaments ;
- des malades sans atteinte médullaire ;
- des malades ayant donné leur consentement après information complète et aptes psychologiquement à supporter une hospitalisation assez prolongée en chambre protégée.

Tumeurs concernées

En 2012, 91 % des greffes concernaient l'hématologie (myélome, lymphome non hodgkinien, lymphome de Hodgkin et leucémies) et 9 % les tumeurs solides : neuroblastomes, tumeurs cérébrales, tumeurs germinales soit testiculaires soit ovariennes, tumeurs osseuses et certains sarcomes. Les indications sont identiques en pédiatrie.

Cinq patients atteints de maladie auto-immune ont aussi été autogreffés.

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

La greffe ne peut concerner que des tumeurs initialement très chimiosensibles et ne s'insère dans les stratégies thérapeutiques qu'en cas de :
- rechute après réponse complète ;
- complément d'une réponse complète initiale ;
- réponse partielle majeure sans espoir de guérison ;
- réponse partielle de bonne qualité à optimiser.

Prélèvement des cellules souches hématopoïétiques

Le greffon est consisté soit de cellules souches médullaires, soit de cellules souches périphériques (CSP), soit de cellules issues du sang placentaire et prélevées juste après l'accouchement (« sang de cordon »).

Le prélèvement de moelle osseuse fut la première méthode utilisée. Il est effectué sous anesthésie générale à la fin de la première série de traitement. Il faut vérifier la non-contamination médullaire et la richesse du recueil iliaque.

Pour obtenir des CSP, l'hématopoïèse est stimulée en fin de traitement d'induction ; cette phase est appelée « mobilisation ». Il est possible de mobiliser les CSP à l'aide :
- d'une chimiothérapie neutropéniante ou à défaut par du cyclophosphamide (3 g/m^2) ;
- des facteurs de croissance de la lignée neutrophile ou G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) seul à la posologie de 10 µg/kg/jour pendant 6 jours ;
- d'une association chimiothérapie- G-CSF.

Les cellules souches médullaires ou stimulées passent alors dans le sang périphérique. Elles sont recueillies par séparation, étape appelée « cytaphérèse », puis congelées. Trois à cinq cytaphérèses sont nécessaires pour obtenir un greffon suffisant (tableau 30.1).

La richesse du greffon est évaluée par le taux de cellules CD34+. En cas d'échec à une première mobilisation par G-CSF, la prescription d'un facteur de mobilisation des CSH est possible. Le plerixafor (Mozobil®) est administré en association au G-CSF à 10 µg/kg, à la dose de 0,24 mg/kg en s.c. quelques heures avant les cytaphérèses et après une induction de 4 jours de G-CSF.

Tableau 30.1 Posologies des différents G-CSF.

DCI	Posologie
Filgrastim Neupogen® 30 et 48 MUI	Il s'agit de produits biosimilaires
Filgrastim Nivestim® 12, 30 et 48 MUI	
Filgrastim Ratiograstim® 30 et 48 MUI	5 µg/kg/j pendant 3 à 7 jours après la chimiothérapie ou 10 µg/kg/j en monothérapie en cas de mobilisation de CSH
Filgrastim Zarzio® 30 et 48 MUI	
Filgrastim Tévagrastim® 30 et 48 MUI	
Lénograstim Granocyte® 13 et 34 MUI	150 µg/m^2/j pendant 3 à 7 jours
PegFilgrastim Neulasta® 6 mg/0,6 ml	6 mg par injection

Cytotoxiques utilisés pour le conditionnement

Le conditionnement s'administre sur quelques jours (parfois une dizaine). Il est parfois associé à de la radiothérapie ou à des anticorps monoclonaux (rituximab essentiellement).

Les médicaments les plus fréquemment utilisés sont :
- alkylants : busulfan, carboplatine, carmustine, cyclophosphamide, melphalan, thiotépa ;
- inhibiteurs de la topoisomérase II : étoposide ;
- antimétabolites : cytarabine, méthotrexate, fludarabine ;
- antimitotique : paclitaxel.

Le conditionnement pour les autogreffes des hémopathies lymphoïdes est le protocole BEAM (tableau 30.2).

Celui pour les myélomes multiples ne comporte que du melphalan à la dose de 140 à 200 mg/m^2 à j-2 de la greffe.

Pour les tumeurs solides, les cytotoxiques utilisés correspondent à ceux administrés aux phases initiales des traitements mais à des doses plus importantes.

Les conditionnements pour allogreffe sont décrits, mais une radiothérapie (irradiation totale ou *total body irradiation* [TBI]) est parfois associée à des doses aujourd'hui très variables en fonction du type de conditionnement.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 30.2 Protocole BEAM.

	mg/m²	j-7	j-6	j-5	j-4	j-3	j-2	j0	Voie
Carmustine	300	X							i.v.
Étoposide	200		X	X	X	X			i.v.
Cytarabine	100 à 200/12 heures		X	X	X	X			i.v.
Melphalan	140						X		i.v.
Transfusion des cellules souches hématopoïétiques ou cellules souches périphériques (CSP)								X	

Les perfusions des cytotoxiques sont répétées pendant 2 à 6 jours afin d'améliorer la tolérance et de diminuer les effets indésirables immédiats.

La toxicité médullaire demeure inévitable avec les conditionnements. Elle survient 8 à 10 jours après la chimiothérapie. Le malade doit alors rentrer en secteur protégé (chambre stérile ou propre) afin de limiter le risque d'infection.

Injection des cellules souches hématopoïétiques

La réinjection des CSH s'effectue en périphérie, environ 7 jours après le début du conditionnement.

Après transfusion de CSH médullaires, la reconstitution hématopoïétique est acquise dans un délai d'environ 10 jours pour les autogreffes et plus de 30 jours pour les allogreffes (jusqu'à 100 jours). La réinjection de CSP permet une reconstitution de l'hématopoïèse plus rapide.

Ce délai a été raccourci pour les lignées neutrophiles par l'administration de FCH. Pour pallier le déficit des lignées érythrocytaire et plaquettaire, les équipes ont recours aux transfusions. La restauration de la lignée plaquettaire reste aujourd'hui le facteur limitant de l'aplasie, l'administration de romiplostim (Nplate®) est en cours d'évaluation.

Complications

Les complications infectieuses sont une cause majeure de mortalité. Elles surviennent dans 10 à 20 % des cas et durent de 5 à 20 jours. Afin d'éviter des infections graves, certaines mesures doivent être prises comme l'isolement du malade en chambre stérile, éventuellement sous un flux d'air laminaire, la prévention de portes d'entrées infectieuses comme les mucites ou les diarrhées. En cas de fièvre, l'instauration rapide d'une antibiothérapie à large spectre est indispensable. Une stratégie de la prise en charge des infections des patients isolés est rédigée. La sortie du secteur stérile n'est recommandée que lorsque le taux des polynucléaires neutrophiles dépasse 0,5 g/l.

Un traitement antiémétique préventif doit être institué et poursuivi pendant la durée de la chimiothérapie, puis pendant au minimum 5 jours.

Les mucites se manifestent dans 50 % des greffes en fonction des anticancéreux administrés et durent de 5 à 15 jours. Le traitement consiste en l'application de bains de bouche et d'antifongique par voie buccale ; la prise en charge de la douleur nécessitera souvent un morphinique. Un recours à l'alimentation parentérale est parfois nécessaire, notamment en cas de mucite sévère et/ou diarrhées.

Complications spécifiques de l'allogreffe

Dans moins de 5 % des greffes aujourd'hui, une maladie veino-occlusive hépatique peut survenir. De durée et d'intensité variable, elle est mortelle dans deux tiers des cas. Les facteurs favorisants sont les chimiothérapies antérieures, une atteinte hépatique et une irradiation abdominale ou totale. Les mesures prophylactiques sont toujours controversées. On peut citer l'héparine (100 UI/kg/jour) et l'acide ursodésoxycholique (Ursolvan®, Delursan®). Un traitement curatif par prociclide ou défibrotide peut aussi être instauré dans le cadre d'une ATU nominative à la posologie de 25 mg/kg/j répartis en quatre perfusions de 2 heures pendant 14 jours.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

La complication la plus sévère au décours de l'allogreffe est la maladie du greffon *versus* hôte (GvH). Elle est due à une réaction des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte. Les lymphocytes T activés du donneur attaquent les cellules épithéliales de l'hôte. Environ 20 à 50 % des patients recevant une allogreffe développent une GvH aiguë devenant parfois chronique, le risque exact dépendant de la source des cellules souches (plus fréquente avec les CSP), du type de greffe (plus fréquent en non apparenté), de l'âge du patient, du conditionnement et de la prophylaxie anti-GvH utilisée. Elle s'observe entre 2 et 4 semaines et jusqu'à environ 3 mois après la greffe. Trois organes sont la cible d'événements toxiques :

- la peau : du rash à l'épidermolyse bulbeuse, hypo- ou hyperpigmentation, mucite, lichen ;
- le tube digestif : nausées, anorexie, diarrhée sévère, douleurs abdominales ;
- le foie : ictère, hépatite.

Quatre grades de gravité ont été définis (tableau 30.3).

La prise en charge repose initialement sur la corticothérapie. En cas d'échec, un recours à une immunosuppression plus importante est nécessaire.

Le déficit immunitaire secondaire à l'allogreffe porte essentiellement sur l'immunité à médiation cellulaire et se prolonge environ 2 ans. Une prophylaxie par Bactrim®, Zélitrex® est systématiquement donnée pendant la première année qui suit la greffe, et il faut revacciner tous les malades à la fin de la première année.

Toxicités retardées

Avec le recul, les toxicités à long terme après greffe de CSH sont mieux connues : risque de cataracte, troubles thyroïdiens, ostéoporose, troubles de la fertilité et troubles hormonaux, second cancer. Le suivi des malades doit permettre d'identifier l'apparition de ces complications et d'adapter la prise en charge.

Cas particulier de l'allogreffe

Dans le cas des allogreffes, les CSH proviennent d'un donneur qui doit avoir le plus d'homologie possible dans le système majeur d'immunocompatibilité (HLA) avec le receveur. Le donneur peut être un jumeau, un membre de la fratrie ou à défaut un parent (le degré d'homologie d'un parent ne peut être au mieux que de 50 %). Ces greffes sont dites « apparentées » et représentaient 41 % des greffes en 2012.

Les cellules du donneur pour le greffon provenaient :

- d'une moelle dans 32 % des cas ;
- de CSP dans 57 % des cas ;
- et de sang de cordon dans 11 % des cas.

Pour les malades sans donneur apparenté compatible, des registres de donneurs volontaires ont été créés (nationaux et internationaux). Les greffes sont dites « de fichier ». La compatibilité est vérifiée notamment avec les antigènes de classe I (A et B) et II (DR).

L'évolution de ces dernières années concerne la réduction de l'intensité du conditionnement et de la myéloablation initialement appliquée. C'est ainsi que les traitements sont passés de protocoles myéloablatifs (cyclophosphamide-TBI par exemple) à des protocoles atténués ou non myéloablatifs (fludarabine-busulfan) qui sont devenus majoritaires (54 % en 2012).

Les conditionnements d'intensité réduite ou *reduced-intensity conditionning* (RIC) comportent :

Tableau 30.3 Grades de sévérité de la GVH.

Signes	Peau : rash	Foie : ictère (bilirubine)	Tube digestif : diarrhée
Grade I	< 25 % de surface corporelle atteinte	1–3 mg/dl	0,5–1 l/j
Grade II	25–50 %	3–6 mg/dl	1–1,5 l/j
Grade III	Érythrodermie	6–15 mg/dl	> 1,5 l/j
Grade IV	Épidermolyse bulbeuse	> 15 mg/dl	Douleurs abdominales sévères ou hémorragies

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- un médicament cytotoxique à composante immunosuppressive tel que les analogues des purines (fludarabine principalement) en association avec un agent alkylant (busulfan ou cyclophosphamide à dose plus faible) ;
- associé ou non à une TBI à faible dose (2 Gy) ou l'utilisation de sérum antilymphocytaire ;
- associé à un traitement immunosuppresseur renforcé (ciclosporine, méthotrexate).

Plus de 50 % des allogreffes sont des greffes à conditionnement atténué ; elles ont été utilisées principalement en hématologie dans le traitement des leucémies aiguës (LAM ou LAL), mais aussi dans les autres pathologies de type LH et LNH, myélomes et syndrome myélodysplasique (SMD), voire leucémie lymphoïde chronique (LLC). Ces conditionnements sont aussi évalués dans la prise en charge de certaines tumeurs solides ou d'hémopathies non malignes (thalassémies, drépanocytoses…).

Ces conditionnements d'intensité réduite laissent une part plus importante aux réactions immunologiques du greffon/hôte en favorisant le contrôle de la maladie par un effet GvL (*graft versus leukaemia*).

En réduisant l'intensité du conditionnement, la toxicité est réduite. En revanche, ces malades restent très sensibles aux infections, et leur surveillance est identique à celle des greffés après conditionnement myéloablatif. L'impact sur la maladie du greffon *versus* hôte (GvH) est controversé.

Cette réduction de l'intensité et le transfert de la cytotoxicité vers un contrôle immunologique permettent de greffer des malades plus âgés ou présentant des comorbidités ou un état général altéré. Ces malades doivent en revanche, du fait de la moindre cytotoxicité, présenter une maladie contrôlée. Toute la difficulté aujourd'hui est de trouver les conditionnements qui s'adaptent le mieux à la maladie sous-jacente. D'où la multiplicité de ces derniers. Certains des plus utilisés sont précisés dans le tableau 30.4.

Conclusion

La greffe est devenue une étape indispensable en hématologie dans certaines stratégies thérapeutiques (lymphome, myélome) mais le nombre de greffes diminue grâce aux extraordinaires résultats obtenus en hématologie ces dernières années avec les approches immunocytotoxiques dans les maladies lymphoïdes (protocole R-CHOP dans les LNH), les approches immunomodulatrices dans les myélomes (lénalidomide).

La sélection des candidats à la greffe reste rigoureuse mais s'est élargie à des patients plus fragiles : âge des malades avec ou sans comorbidité, statut

Tableau 30.4 Exemples de conditionnements myéloablatifs et attenués.

		Dose journalière	Durée de traitement	Commentaires
Conditionnement myéloablatif	Busulfan 12,8 mg/kg Cyclophosphamide 100 mg/kg	0,8 mg/kg/inj – 4 injections/jour 50 mg/kg/j	De j-7 à j-2	Pour les enfants, les doses de busulfan sont à adapter à l'âge et au poids. Dose répartie en 16 perfusions de 2 heures (une toutes les 6 heures) *Protocole BuCy2*
	Busulfan 12,8 mg/kg Cyclophosphamide 200 mg/kg	0,8 mg/kg/inj – 4 injections/jour 50 mg/kg/j	De j-9 à j-2	*Protocole BuCy4*
	Cyclophosphamide 120 mg/kg sur 2 jours Associé au SAL et/ou TBI 12 Gy	60 mg/kg/j	À j-3 et j-2	*Protocole CyTBI*

(*Suite*)

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau 30.4 Suite.

		Dose journalière	Durée de traitement	Commentaires
Conditionnement atténué	Fludarabine 120 mg/kg	30 mg/m^2	De j-5 à j-2	*Protocole* FluTBI
	Fludarabine 90 mg/kg Melphalan 140 mg/m^2	30 mg/m^2 140 mg/m^2	De j-4 à j-2	*Protocole* FluMel
	Fludarabine 120 mg/m^2 Cyclophosphamide 120 mg/kg	30 mg/m^2 60 mg/kg	De j-5 à j-2	*Protocole* Flu4Cy2
	Fludarabine 120 mg/m^2 Busulfan 3,2 mg/kg	30 mg/m^2 3,2 mg/kg	De j-5 à j-2	Perfusion unique quotidienne de 2 heures de busulfan *Protocole* Flu4Bu4 ou FB1
	Fludarabine 150 mg/m^2 Busulfan 6,4 mg/kg	30 mg/m^2 0,8 mg/kg	De j-6 à j-2	8 perfusions de busulfan réparties sur 2 jours (une toutes les 6 heures) à la fin de la perfusion de fludarabine *Protocole Flu5Bu2ou FB2*

Réinjection des cellules souches hématopoïétiques à j0.

de la pathologie sous-jacente, comorbidités… Les progrès réalisés en recherche clinique comme dans les laboratoires de thérapie cellulaire permettent de mieux adapter le conditionnement et le greffon au malade et à sa maladie.

La place de la greffe devra aussi s'adapter à l'arrivée des thérapies ciblées. Les indications pour lesquelles son bénéfice est certain devront être précisées en fonction de l'avancée des résultats de ces nouveaux modes de prise en charge.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 30

[1] Site de l'agence de biomédecine pour le bilan. www.agence-biomedecine.fr ; 2012.

[2] Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Anticancéreux : utilisation pratique 7e éd. Dossier du CNHIM 2013 ; 34 (5-6) : 1–598 12.

[3] Kassim AA, Chinratanalab W, Ferrara JL, Mineishi S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemias : what is the best recipe ? Bone Marrow Transplant 2005 ; 36 (7) : 565–74.

[4] Peffault de Latour R, Cabrespine-Faugeras A, Bay JO. Ten years of changes in conditioning regimen for allogenic hematopoietic stem cell transplantation in adults. Bull Cancer 2008 ; 95 (1) : 87–97.

[5] Bay JO, Guièze R, Ravinet A, Lemal R, Xhaard A, Bailly S, Moluçon-Chabrot C, Hermet E, Biau J, Verrelle P, Peffault de Latour R, Tournilhac O. Avancées thérapeutiques majeures et nouvelles perspectives en onco-hématologie. Bull Cancer 2013 ; 100 (6) : 587–99.

[6] Keating GM. Plerixafor : a review of its use in stem-cell mobilization in patients with lymphoma or multiple myeloma. Drugs 2011 ; 71 (12) : 1623–47.

[7] Tichelli A, Rovó A, Passweg J, Schwarze CP, Van Lint MT, Arat M, et al. Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. Expert Rev Hematol 2009 ; 2 (5) : 583–601.

[8] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma : a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica 2013 ; 98 (7) : 1014–21.

[9] Gisselbrecht C. Is there any role for transplantation in the rituximab era for diffuse large B-cell lymphoma ? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012 ; 2012 : 410–6.

[10] Moreau P. Autologous stem cell transplantation and maintenance therapy. Hematol Oncol 2013 ; 31 (Suppl 1) : 42–6.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Principaux effets indésirables des médicaments anticancéreux

CHAPITRE 31

B. Demoré, G. Aulagner

Ce chapitre traite des effets indésirables des anticancéreux d'une façon générale et vient compléter ce qui a été développé dans les chapitres par pathologie. La toxicité des thérapies ciblées n'est pas abordée ici.

Introduction

Les cytotoxiques ont un effet antiprolifératif qui n'est pas dirigé spécifiquement contre les cellules cancéreuses, et ils sont particulièrement toxiques pour les cellules à renouvellement rapide (cellules médullaires, phanères, épithélium digestif, spermatozoïdes…). Ces molécules présentent donc de nombreux effets indésirables qui impliquent l'utilisation de traitements complémentaires appelés également thérapeutiques adjuvantes (comme les facteurs de croissance hématopoïétiques par exemple).

Pour chacun des effets indésirables des cytotoxiques, une classification en fonction de la sévérité de l'effet a été élaborée par l'OMS (1979) dans un souci d'homogénéisation. En général, les grades I montrent un trouble léger, les grades II un trouble plus important mais ne perturbant pas la vie quotidienne, les grades III requièrent un traitement, les grades IV sont des affections sévères nécessitant un traitement plus énergique et éventuellement une hospitalisation. Cette classification inclut les perturbations biologiques et les troubles cliniques (exemple des nausées et vomissements dans le tableau 31.1).

Tableau 31.1 Classification des nausées vomissements induits par la chimiothérapie.

Grade	OMS
1	Nausées
2	Vomissements transitoires
3	Vomissements nécessitant un traitement antiémétique
4	Vomissements incoercibles

Ces différents grades permettent de caractériser de façon homogène un effet indésirable observé chez un patient et ensuite d'adapter la prise en charge. Il est possible, pour une molécule donnée, de lister les effets indésirables attendus en indiquant le grade de chacun.

D'autres institutions comme le National Cancer Institute aux États-Unis ont aussi publié leurs critères, *common toxicity criteria* (CTC), basés sur le même principe.

Les effets indésirables des cytotoxiques peuvent être classés en effets non spécifiques d'une classe de médicaments et en effets spécifiques d'une classe ou d'une molécule donnée.

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Principaux effets indésirables non spécifiques

Toxicité digestive

Nausées et vomissements

Définition

Le vomissement est un mécanisme réflexe de protection de l'organisme, activé en réponse à l'ingestion d'une toxine, et qui apparaît dans une grande variété de situations (mal des transports, grossesse, chimiothérapie anticancéreuse…). Certains neurotransmetteurs ont un rôle déterminant dans la transmission des signaux au niveau de la *trigger zone* (ou zone du vomissement) au niveau du système nerveux central et donc dans le déclenchement de la réponse émétique aiguë. Ces signaux peuvent provenir par exemple des centres de l'équilibre ou des cellules digestives entérochromaffines.

Dans le cas des vomissements chimio-induits, la sérotonine joue un rôle prépondérant (*via* les récepteurs 5HT3 portés par les afférences viscérales vagales) mais on retrouve aussi à un degré moindre la dopamine, l'acétylcholine et la substance P. La sérotonine semble également impliquée en association avec les molécules pro-inflammatoires (IL1, PGE2) dans le déclenchement des vomissements retardés (figure e31.1).

En cancérologie, il est habituel de distinguer différents types de vomissements :

- aigus : début dans les 24 heures postchimiothérapie ;
- retardés : début au moins 24 heures après la chimiothérapie et pouvant persister jusqu'à 5 jours postchimiothérapie (cisplatine, cyclophosphamide, dacarbazine) ;
- anticipés : jusqu'à 30 % des patients ayant reçu trois à quatre cures de chimiothérapie.

Médicaments utilisés

Antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine : sétrons

Voir tableau 31.2.

Antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (substance P)

Voir tableau 31.2.

Tableau 31.2 Posologies des médicaments utilisés en prévention et traitement des nausées et vomissements chimio-induits.

Ondansétron (Zophren®) Génériques	8 mg en perfusion de 15 min avant le cytotoxique puis relais de 16 mg/jour en 2 prises
Granisétron (Kytril®)	3 mg en perfusion de 5 min (répété 1 à 2 fois avec un intervalle de 10 min) *Per os* : 2 mg 1 heure avant la chimiothérapie ou 1 mg 1 heure avant, et 1 mg à 12 heures d'intervalle
Palonosetron (Aloxi®)	250 µg en i.v. bolus de 30 secondes
Aprépitant (Emend®) gélules 80 mg et 125 mg	125 mg/jour en 1 prise avant la chimiothérapie (J1) *per os* Puis 80 mg/jour le matin (J2 et J3) En association avec corticoïdes et sétrons Nombreuses interactions médicamenteuses car effet à la fois inhibiteur et inducteur enzymatique
Benzamides Métoclopramide (Primpéran®) Alizapride (Plitican®)	1 à 3 mg/kg (jusqu'à 10 mg/kg) *per os*, voie rectale, i.m., i.v. perfusion 15 min, toutes les 2 à 4 heures, 20 mg *per os* toutes les 8 heures 2 à 4 mg/kg *per os*, i.m. perfusion i.v. sur 15'× 4 à 6/j
Phénothiazines Chlorpromazine (Largactil®) Métopimazine (Vogalène®)	25 mg toutes les 3 à 6 heures *per os*, i.m. ou i.v. Jusqu'à 15 mg *per os* ou sublingual, 10 mg voie rectale, 10 mg i.m. ou i.v. × 4 à 6/j
Antidopaminergiques Dompéridone (Motilium®, Péridys®)	Jusqu'à 20 mg *per os* toutes les 6 heures (adultes)

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

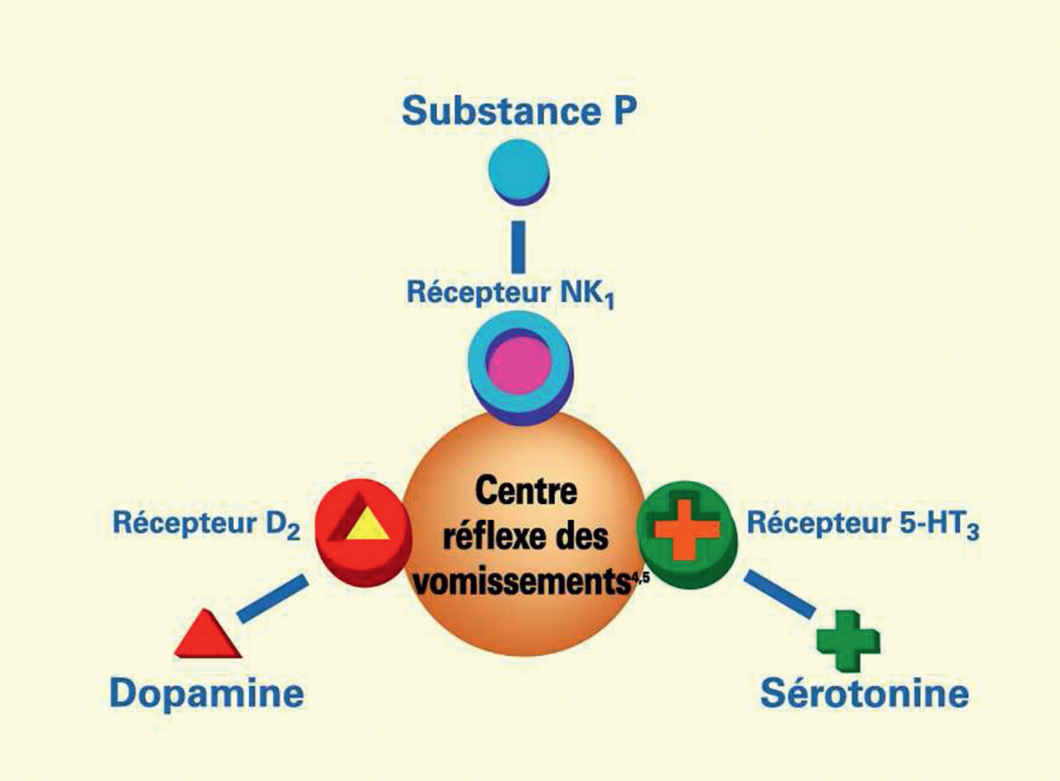


Figure e31.1 **Neuromédiateurs impliqués dans les vomissements chimio-induits.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Neuroleptiques (antagonistes de la dopamine)

Voir tableau 31.2.

Corticoïdes

- Dexaméthasone *per os*.
- (Méthyl)prednisolone par voie injectable.

Le mécanisme d'action est mal connu mais un effet synergique avec les sétrons a été démontré et permet d'augmenter l'efficacité. Même si les corticoïdes sont peu utilisés en France dans cette indication, ils le sont largement dans les pays anglo-saxons.

Benzodiazépines anxiolytiques

- Lorazépam (Témesta®).
- Clorazépate (Tranxène®).
- Alprazolam (Xanax®).

Ces médicaments sont indiqués dans la prévention des vomissements anticipés par leur action sur la composante anxiogène liée à cet effet indésirable.

Stratégie thérapeutique

L'objectif est de mettre en place un traitement préventif efficace pour contrôler les nausées/vomissements dès la première cure. Pour cela, plusieurs facteurs sont à prendre en compte : des facteurs extrinsèques et des facteurs intrinsèques liés au patient.

Facteurs extrinsèques

Les anticancéreux sont des médicaments fortement émétisants, et le potentiel émétisant est variable selon les molécules au niveau des délais d'apparition, de la durée mais aussi de la sévérité des manifestations (tableau 31.3).

Facteurs intrinsèques liés au patient

- Antécédents de chimiothérapie.
- Âge : les sujets de moins de 50 ans sont plus touchés que les sujets plus âgés.
- Sexe : les femmes sont plus sensibles aux vomissements que les hommes.
- Antécédents des patients, par exemple vomissements pendant la grossesse, mal des transports (augmentation du risque).
- Alcoolisme (diminution du risque).

Remarque : dans le traitement du cancer du sein, une femme jeune qui reçoit des anthracyclines présente un fort risque de nausées/vomissements.

Stratégie proprement dite

Voir tableau 31.4.

Les recommandations de l'ASCO (2011) précisent également les points suivants :

- recours à d'autres antiémétiques, uniquement en cas d'intolérance aux trois classes de référence ;
- tous les sétrons sont « interchangeables » : aucune différence d'efficacité ;
- si échec : associations à d'autres classes pharmacologiques (métoclopramide fortes doses i.v., benzodiazépines).

Tableau 31.3 Pouvoir émétisant des agents anticancéreux.

Fréquences	Anticancéreux
Très faible (< 10 %)	Bléomycine Fludarabine Alcaloïdes de la pervenche
Faible (10–30 %)	Bortézomib Étoposide Fluorouracile Paclitaxel
Modérée (30–90 %)	Bendamustine Cisplatine (< 50 mg/m²) Cyclophosphamide (< 1 500 mg/m² et *per os*) Cytarabine (> 1 g/m²) Doxorubicine Épirubicine Méthotrexate (> 1 g/m²)
Très forte (> 90 %)	Cisplatine (> 50 mg/m²) Cyclophosphamide (> 1 500 mg/m²) Dacarbazine

Tableau 31.4 Stratégies anti-émétiques selon le risque.

Chimiothérapie très faiblement émétisante (< 10 %)	Pas de traitement
Chimiothérapie faiblement émétisante (10–30 %)	Neuroleptique ou corticoïde *per os* (setron si échec)
Chimiothérapie modérément émétisante (30–90 %)	Sétrons, corticoïdes et aprépitant
Chimiothérapie fortement émétisante (> 90%)	Sétrons, corticoïdes et aprépitant

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cas particuliers

Chimiothérapie *per os*

Dans ce cas, la prévention des nausées et vomissements est indispensable pour garantir une bonne observance.

- Pour une chimiothérapie à risque émétogène modéré à élevé : sétron 30 min à 1 heure avant la prise de la chimiothérapie orale.
- Pour une chimiothérapie à risque émétogène faible : benzamides antiémétiques.

Pédiatrie

Pour les enfants et nourrissons de plus de 6 mois : seul l'ondansétron possède une AMM : à 5 mg/m^2 en i.v. lente 1 heure avant la chimiothérapie (et 12 heures après). Relais *per os* par ondansétron pendant 2 à 5 jours à 4 mg (de 10 à 25 kg) ou 8 mg (> 25 kg).

Le palonosétron et le granisétron ont une AMM chez les enfants de plus de 15 ans uniquement.

Radiothérapie

Dans ce cas, il faut tenir compte des facteurs suivants : site d'irradiation (abdomen, irradiation corporelle totale), dose reçue, irradiation unique à haute dose ou fractionnée, taille de la zone irradiée, association ou non à une chimiothérapie.

Traitement antiémétique : ondansétron ou granisétron *per os*/i.v.

Selon l'ASCO (2011), il faut administrer des sétrons avant chaque fraction de radiothérapie.

Conseils pratiques

- Manger léger : repas froid ou tiède (moins de problème d'odeur).
- Aliments faciles à digérer, éviter les aliments gras et épicés.
- Quantités fractionnées.
- Éviter de boire pendant le repas mais boire beaucoup en dehors des repas (boissons variées, gazeuses, froides).
- Bonbons mentholés ou autres pour masquer un goût désagréable dans la bouche lié à certaines molécules.
- Distraction pendant l'administration des médicaments.

Diarrhée et constipation

Un certain nombre d'autres troubles digestifs sont également constatés au décours de l'utilisation de cytotoxiques, notamment des diarrhées (irinotécan, fluorouracile…) qui peuvent être prises en charge par une prémédication avec de l'atropine (irinotécan) et surtout avec l'utilisation d'antidiarrhéiques classiques (lopéramide…).

Des constipations ont également été décrites et sont facilement prises en charge par des laxatifs de faible activité.

Toxicité hématologique

Il s'agit de la toxicité la plus fréquente.

Définition

En général, la toxicité hématologique apparaît 10 à 14 jours après le début du traitement, et environ 3 semaines sont nécessaires pour retrouver une situation normale.

Les cytotoxiques détruisent les cellules souches hématopoïétiques (CSH) en voie de différenciation et épargnent les cellules souches autorenouvelables. C'est pourquoi, cette toxicité est le plus souvent réversible, non cumulative et dose-dépendante, sauf pour les nitrosourées, la mitomycine C, le busulfan et le carboplatine qui présentent des toxicités cumulatives, retardées et durables. L'association de plusieurs substances myélotoxiques majore la toxicité hématologique.

Cette toxicité peut se manifester par une pancytopénie (leucopénie, anémie et thrombopénie) ou par une atteinte plus ou moins sévère de chacune des lignées sanguines.

Neutropénie

Elle est définie par un taux de leucocytes inférieur à 2 g/l et un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 1,5 g/l. Il s'agit de la toxicité comportant le risque de mortalité le plus élevé.

Après l'administration de cytotoxiques, le taux de leucocytes évolue physiologiquement selon une courbe caractérisée par une chute régulière avec passage par un taux minimum qui persiste plus ou moins longtemps, avant de remonter grâce à l'action des facteurs hématopoïétiques présents physiologiquement dans l'organisme. Ce point le plus bas, le nadir, est lié à la molécule utilisée (délai de survenue et profondeur) et au patient. Il survient le plus souvent entre 7 et 14 jours après la chimiothérapie (figure e31.2).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

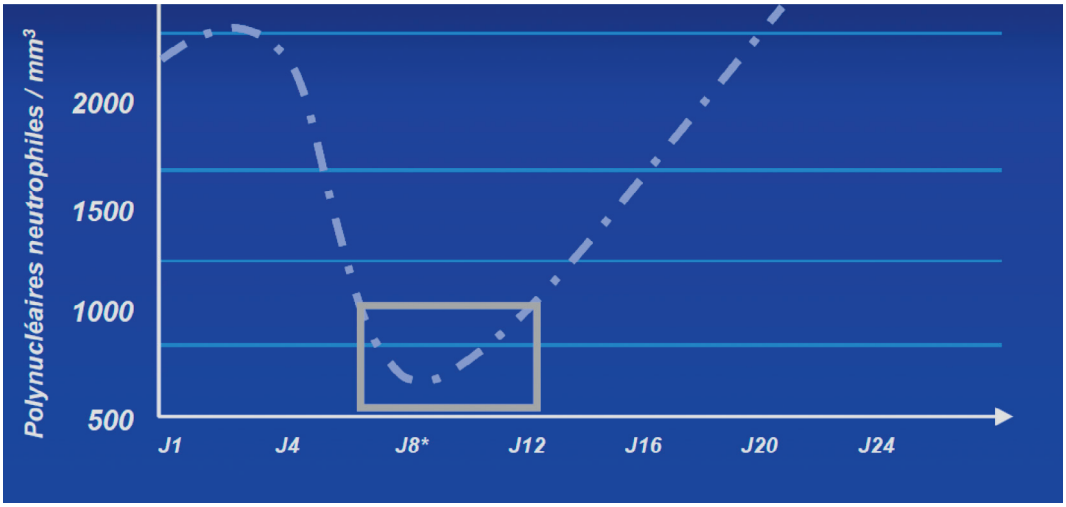


Figure e31.2 **Évolution physiologique des polynucléaires neutrophiles après administration d'un traitement cytotoxique neutropéniant.**

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

La principale conséquence est une augmentation du risque infectieux chez ces patients qui est fonction de la sévérité et de la durée de la neutropénie.

Prise en charge/stratégie thérapeutique

Des facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) recombinants sont administrés pour diminuer la sévérité et la durée de la neutropénie dans le but de limiter le risque infectieux, en plus des mesures de prévention et des conseils pratiques donnés aux patients.

Médicaments

Facteurs de croissance hématopoïétiques G-CSF

Voir tableau 31.5.

Les FCH doivent être débutés dans les 24 à 72 heures après la fin de la chimiothérapie et arrêtés dès que le taux des PNN est supérieur à 1 g/l, après le passage du nadir.

Même si la tolérance est le plus souvent bonne, il existe quelques effets indésirables :

- douleurs osseuses (myalgies, arthralgies) qui peuvent nécessiter la prescription d'antalgiques de palier I ou le changement de molécules ;
- réactions au point d'injection en s.c. (changer régulièrement de site d'injection) ;
- un syndrome pseudogrippal avec le PegFilgrastim.

Recommandations pour l'utilisation des G-CSF

Les recommandations européennes et américaines préconisent d'utiliser les G-CSF en :

- prophylaxie primaire (1er cycle) :
  - selon la situation : chimiothérapie induisant des neutropénies fébriles > 20 % (doxorubicine, docétaxel, cyclophosphamide…),
  - selon l'existence de facteurs de risque individuels : âge > 65 ans, antécédents de radiothérapie étendue, antécédents de chimiothérapie intensive ;
- prophylaxie secondaire : en présence d'antécédents de complications neutropéniques antérieures ;
- à titre curatif : à réserver aux neutropénies sévères (PNN < 0,5 g/l), fébriles, prolongées, compliquées d'une infection ou à haut risque septique.

Tableau 31.5 Posologies des G-CSF en cancérologie.

Filgrastim Neupogen® G-CSF non glycosylé + biosimilaires	5 µg/kg/j ou 10 µg/kg/j (greffe de moelle osseuse)	s.c. et i.v.
Lenograstim Granocyte® G-CSF glycosylé	150 µg/m²/j	s.c. et i.v.
PegFilgrastim Neulasta®	6 mg/cycle	s.c. uniquement

Conseils pratiques

Il est très important de savoir reconnaître les signes d'appel d'une infection chez les patients sous traitement, à savoir une fièvre avec une détermination supérieure ou égale à 38,5 °C ou supérieure ou égale à 38 °C pendant une heure ou plus, présence de frissons.

La mise en place d'une antibiothérapie probabiliste (association d'une C3G et d'un aminoside ou une fluoroquinolone) précoce est importante pour une prise en charge optimale.

Les autres mesures sont :

- mesures d'hygiène personnelles et environnementales ;
- suivi hebdomadaire de la NFS ;
- éviter le contact avec les personnes contagieuses ;
- éviter de prendre froid, de se blesser (bricolage, jardinage) ;
- éviter les fleurs coupées, de toucher les animaux ;
- éviter les crustacés, le lait cru ;
- hygiène corporelle (lavage des mains, ongles courts, préférer une douche quotidienne à un bain).

Anémie

L'anémie est définie par :

- un taux d'Hb supérieur à 13 g/dl chez l'homme ;
- un taux d'Hb supérieur à 12 g/dl chez la femme.

Les conséquences d'une anémie sont potentiellement moins graves que celles d'une neutropénie. En revanche, les signes cliniques tels que la fatigue et les essoufflements en particulier affectent de façon importante la qualité de vie des patients au quotidien et ne doivent pas être négligés.

Prise en charge/stratégie thérapeutique

Si le taux d'hémoglobine est inférieur à 7,5–8 g/dl, il faut procéder à une transfusion de culots globulaires.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Dans les autres cas, entre 8,5 et 12 g/dl, le traitement repose sur l'utilisation d'érythropoïétine recombinante, facteur de croissance hématopoïétique de la lignée rouge (recommandations de l'ASCO 2010) (tableau 31.6).

Les érythropoïétines sont administrées par voie s.c. ou i.v. (1–5 min) selon des schémas posologiques spécifiques à l'indication d'anémie post-chimiothérapie. Comme lors de toute utilisation d'érythropoïétine, les réserves en fer doivent être évaluées systématiquement et toute carence martiale doit être traitée au préalable si besoin.

Les principaux effets indésirables attendus sont :

- augmentation du risque thrombotique (surtout si Hb > 13 g/dl) ;
- douleur au point d'injection ;
- hypertension artérielle ;
- réactions d'hypersensibilité surtout en début de traitement ;
- rarement des cas d'érythroblastopénies (Eprex® contre-indiqué par voie s.c. chez l'insuffisant rénal chronique).

Thrombopénie

Elle peut se manifester par un purpura, des épistaxis ou des gingivorragies. Elle est spécifique de certaines molécules (gemcitabine, topotécan, carmustine, carboplatine, busulfan, melphalan, cyclophosphamide à forte dose).

Il n'existe pas actuellement de facteur thrombopoïétique commercialisé mais des molécules sont en cours de développement. Dans les cas de thrombopénie sévère, il est possible de transfuser des concentrés plaquettaires de façon systématique en cas de syndrome hémorragique. À partir d'un taux de plaquettes de 20 g/l, il existe un risque hémorragique majeur.

Tableau 31.6 Posologie d'érythropoïétine en cancérologie.

Époétine alfa	Eprex®	40 000 UI/semaine
Époétine bêta	Neorecormon®	30 000 UI/semaine
Darbepoétine alfa	Aranesp®	500 µg/3 semaines (évaluation à 9 semaines)
Biosimilaires Époetine zêta Époetine alfa Époetine thêta	Retacrit® Binocrit® Eporatio®	

Conseils pratiques

Il est nécessaire de :

- surveiller la survenue de saignements, d'hématomes en cas de chocs (bricolage, jardinage, etc.) ;
- utiliser une brosse à dents souple ;
- préférer un rasoir électrique à un rasoir mécanique pour les hommes ;
- surveiller l'apparition de sang dans les urines et les selles ;
- ne pas prendre d'aspirine ni d'AINS.

Toxicité au niveau de la peau et des muqueuses

Alopécie

Elle est totale ou partielle et fréquemment rencontrée selon les molécules cytotoxiques utilisées. Elle débute 10 à 20 jours après le début de la chimiothérapie et atteint un effet maximal environ 2 mois après. Les ongles deviennent cassants et la pilosité disparaît.

Les cytotoxiques bloquent les cellules souches qui sont à l'origine de la pousse des cheveux mais ne les détruisent pas, ce qui explique que l'alopécie soit réversible à l'arrêt du traitement.

La repousse peut alors demander plusieurs semaines à plusieurs mois et s'effectuer avec une modification de la texture et de la couleur des cheveux.

L'impact psychologique de cet effet indésirable ne doit pas être sous-estimé, et il peut être très mal vécu aussi bien chez les femmes que chez les hommes.

Pouvoir alopéciant des cytotoxiques

Il est variable en fonction des molécules utilisées (tableau 31.7).

Prévention de l'alopécie

L'information du patient est primordiale pour tenter d'obtenir la meilleure acceptation qui soit sur le plan psychologique. Dans la même idée, des conseils pratiques doivent être donnés aux patients avant le début du traitement :

- se couper les cheveux courts ;
- confection d'une prothèse capillaire **avant** le début du traitement (étape importante pour l'acceptation de perdre ses cheveux). Cette prothèse est remboursée et prise en charge par l'Assurance maladie à raison de 125 euros ;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- pendant le traitement, utiliser des shampoings très doux, éviter les produits agressifs, des shampoings trop fréquents et l'utilisation du sèche-cheveux.

Certaines équipes proposent l'utilisation d'un casque réfrigérant à mettre en place 5 à 10 minutes avant la chimiothérapie et pendant 2 heures après. Le froid provoque une vasoconstriction qui diminue le flux sanguin et donc la quantité de cytotoxique qui atteint le bulbe pileux. Toutefois, son efficacité est imprévisible et dépend du temps de perfusion, de la dose et de l'anticancéreux administré. Son utilisation est contre-indiquée dans le cas des tumeurs cérébrales, des leucémies et des métastases cérébrales.

Mucite

Le tube digestif est très sensible à la chimiothérapie et, en particulier, la cavité buccale.

Une mucite est une stomatite iatrogène qui se manifeste par un érythème de la muqueuse avec sensation de brûlure et apparition d'ulcérations très douloureuses, souvent 7 à 14 jours après la chimiothérapie et pouvant persister pendant plusieurs semaines. Elles peuvent s'étendre à toutes les muqueuses oropharyngées et former des lésions plus profondes sur le tractus digestif.

Cet effet indésirable s'observe avec certains cytotoxiques, en particulier bléomycine, anthracyclines, méthotrexate, 5-fluorouracile, mais aussi avec les thérapies ciblées (22 %) et la radiothérapie.

La qualité de vie du malade est particulièrement affectée par la douleur et les conséquences sur l'alimentation et l'appétit. Les lésions sont également susceptibles de s'infecter, et cet effet indésirable peut donc être à l'origine de report de cures et/ou de réduction des doses de cytotoxiques.

Tableau 31.7 Risque d'alopécie selon les molécules.

Agents moyennement alopéciants (grade OMS 2)	Capécitabine, cytarabine, doxorubicine, cyclophosphamide, méthotrexate, vincristine, vinblastine
Agents alopéciants (grade OMS 2–3)	Docétaxel, épirubicine, ifosfamide
Agents très alopéciants (grade OMS 3)	Paclitaxel, sels de platine, topotécan, vinorelbine

Traitement curatif

Il n'existe pas de traitement curatif à proprement parler, à l'exception des bains de bouche de solution bicarbonatée (pour augmenter le pH et inhiber la croissance fongique), en association avec un antifongique ou un antiviral (uniquement en curatif). Compte tenu de l'utilisation, il est préférable d'utiliser des « bottle pack » plutôt que des solutions injectables qui ne se prêtent pas à un tel usage.

Dans les cas sévères, un traitement par un antifongique local (nystatine si candidose oropharyngée) ou systémique (fluconazole) ou par un antiviral (aciclovir) par voie systémique peut être mis en place. Un traitement antalgique devra également être instauré.

Il existe une molécule, le palifermin (Kepivance®), facteur de croissance humain des kératinocytes (KGF), qui est indiqué dans la réduction de l'incidence, de la durée et de la sévérité de la mucite buccale chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant un traitement myéloablatif nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïétiques. Le schéma posologique est le suivant : 60 µg/kg/jour administrés en bolus intraveineux pendant 3 jours consécutifs avant et après le traitement myéloablatif, soit un total de six doses de palifermin.

Traitement préventif

Devant le peu d'alternatives en traitement curatif, la prévention des mucites est d'autant plus importante. Elle est liée :

- à une remise en état de la dentition : avant le début de la chimiothérapie, avec si besoin extraction des dents à haut risque infectieux et réajustement des prothèses ;
- à une hygiène soigneuse de la bouche et des dents : soins de bouche à réaliser plusieurs fois par jour sous la forme de bains de bouche avec bicarbonate de sodium 1,4 % (± antifongiques) et brossage des dents ;
- au maintien de la salivation : par hydratation à l'aide de bonbons acidulés ou mentholés ou de salive artificielle si besoin ;
- au fait d'éviter de manger des aliments épicés, acides, et astringents (ex : gruyère, noix, ananas, jus de citron, vinaigrette, moutarde).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Stérilité

Les chimiothérapies et les radiothérapies peuvent provoquer des stérilités par destruction directe des cellules germinales aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Les atteintes sont souvent définitives même si une récupération, parfois même tardive, a été fréquemment décrite.

Ces éléments doivent être annoncés au patient au cours de la consultation d'annonce. Les techniques d'aide à la procréation peuvent alors être envisagées avec les patients.

Même si la sexualité n'a pas de raisons physiologiques d'être atteinte, plus des deux tiers des patients se plaignent de troubles dans ce domaine. Il s'agit d'un élément important en matière de qualité de vie. Chez l'homme, la libido, l'érection ou l'éjaculation peuvent être perturbées.

Chez la femme, la diminution de la libido, une sécheresse vaginale ou des rapports douloureux ont été décrits.

En tout état de cause, il est souhaitable de conseiller une contraception chez la partenaire d'un homme traité par une chimiothérapie et dans les six mois suivant la fin de celle-ci pour éviter d'éventuelles anomalies chromosomiques.

Hypercalcémie maligne

L'hypercalcémie est l'effet indésirable métabolique le plus fréquemment associé aux cancers soit par une origine maligne, soit du fait des métastases osseuses entraînant une stimulation des ostéoclastes au cours du myélome ou de certaines tumeurs solides ostéophiles (rein, sein, prostate, etc.).

Les grades définis sont indiqués dans le tableau 31.8.

L'hypercalcémie s'accompagne d'effets indésirables dont la quantité est souvent proportionnelle à l'augmentation de la calcémie. Ont été décrits :

Tableau 31.8 Grades d'hypercalcémie.

Grade	CTC calcémie en mmol/l
1	N-2,9
2	> 2,9–3,1
3	> 3,1–3,4
4	> 3,4

- des troubles digestifs (nausées, vomissements, etc.) ;
- des troubles neurologiques (confusion, modification du comportement) ;
- une hypertension ;
- une modification du rythme cardiaque ;
- une insuffisance rénale.

L'expression de ces troubles cliniques peut être grave et conduire éventuellement à des comas.

Traitements

Biphosphonates

Ces médicaments ont une affinité importante pour le tissu osseux et inhibent la résorption osseuse en agissant sur un certain nombre de médiateurs ostéoclasiques (prostaglandine, parathormone, cytokines). Les plus utilisés sont le pamidronate de sodium et l'acide zolédronique.

Plus récemment, le dénosumab, médicament d'action anti-RANK, offre une autre option thérapeutique.

L'utilisation de médicaments peut s'accompagner d'une hydratation qui a pour objectif de favoriser l'élimination urinaire du calcium et de compenser la déshydratation secondaire aux troubles digestifs et à la polyurie. Elle est en général assurée par des perfusions de chlorure de sodium isotonique.

Second cancer

Les anticancéreux et la radiothérapie ont des propriétés mutagènes, cancérigènes et immunosuppressives. Ils peuvent de ce fait contribuer au développement de cancers secondaires distincts de phénomènes métastatiques du cancer d'origine. Leur prévalence est en augmentation importante compte tenu de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des cancers.

Ces cancers induits sont très souvent hématologiques (leucémies aiguës myéloblastiques, syndromes myélodysplasiques…) et toutes les localisations ont été envisagées.

Les médicaments le plus souvent en cause sont : les anthracyclines, la mitoxantrone, l'étoposide, le cyclophosphamide, le busulfan, le chlorambucil et le melphalan.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Principaux effets indésirables spécifiques

Voir tableau e31.9.

Toxicité rénale et vésicale

Le **méthotrexate** et le **cisplatine** (nécroses tubulaires) sont les deux cytotoxiques les plus néphrotoxiques. Ces deux molécules sont elles-mêmes toxiques mais leurs métabolites sont également néfastes pour le rein.

Le **carboplatine** est moins néphrotoxique que le cisplatine, et sa dose est adaptée en fonction de l'état de la fonction rénale (formule de Chatelut ou Calvert).

Il est impératif de mettre en place une hyperhydratation avant, pendant et après la perfusion des sels de platine avec contrôle de la diurèse et une surveillance biologique (créatininémie, clairance de la créatinine, protéinurie). Le maintien d'une hyperdiurèse alcaline permet de diminuer la toxicité en augmentant l'élimination rénale des médicaments acides faibles (ex : méthotrexate et pH urinaire > 8).

L'acide folinique est indiqué en prévention de la toxicité du méthotrexate à forte dose. Son administration à raison de 10 à 25 mg/m^2 doit commencer 8 heures après la fin de la perfusion de méthotrexate, puis toutes les 6 heures durant 2 à 4 jours (selon la méthotrexatémie).

Le **cyclophosphamide** et l'**ifosfamide** (> 600 mg/m^2) sont toxiques pour les muqueuses urinaires car ces molécules peuvent être responsables d'hématurie, de cystites hémorragiques ou de fibrose de la vessie, par l'intermédiaire de l'acroléïne, un de leurs métabolites toxiques.

Le mesna (Uromitexan®), qui neutralise l'acroléïne, est systématiquement prescrit en association à ces deux anticancéreux à fortes doses selon les modalités suivantes :

- généralement 60 % de la dose d'oxazaphosphorine ;
- répartition par 1/3 (15 min en perfusion i.v. avant les cytotoxiques puis à H4, H8 *per os* [biodisponibilité de 50 %]).

Remarque : l'amifostine (Ethyol®) est un cytoprotecteur dont une des indications est la prévention de la néphrotoxicité du cisplatine dans le traitement des tumeurs solides avancées. Son efficacité est très modeste et son intérêt en thérapeutique est donc très limité. Il n'est quasiment pas utilisé.

Toxicité cardiaque

Plusieurs molécules présentent des effets indésirables d'ordre cardiaque :

- étoposide : hypotension (durée de perfusion d'au moins 60 min) ;
- cyclophosphamide et ifosfamide à fortes doses : troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque congestive ;
- 5-fluorouracile : spasme coronarien, angor, ischémie ;
- paclitaxel : troubles du rythme, hypotension, angor ;
- trioxyde d'arsenic : troubles du rythme.

Anthracyclines : à la fois toxicité aiguë et chronique

Toxicité aiguë

Elle survient dans les 48 heures après l'injection d'anthracyclines, de façon imprévisible, et elle est indépendante de la dose, du mode d'administration et de l'état du malade. Elle se manifeste par des troubles de l'ECG et des troubles du rythme ou encore une cardiomyopathie, défaillance cardiaque congestive. Ceci impose de réaliser un ECG avant l'administration et une FEVG régulièrement.

Toxicité chronique

Elle apparaît entre quelques jours et plusieurs mois (< 1 an) après administration d'anthracyclines. Elle est irréversible, cumulative et additive entre les différentes molécules de la classe. Elle se manifeste par une cardiomyopathie ou une insuffisance cardiaque évolutive.

Il existe donc, pour chaque anthracycline, une dose cumulée seuil à ne pas dépasser sous peine de risquer cette toxicité chronique. À titre d'exemple :

- doxorubicine : dose cumulée = 550 mg/m^2 ;
- épirubicine : dose cumulée = 900 mg/m^2.

Cytoprotecteur

Le dexrazoxane entraîne une cardioprotection par chélation des ions ferriques, inhibition de

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e31.9 Principaux effets indésirables des médicaments anticancéreux.
Grades de toxicité des effets indésirables des cytotoxiques (OMS).

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Gastro-intestinale					
Bilirubine	< 1,25 × N	1,26–2,5 × N	2,5–5 × N	5,1–10 × N	> 10 × N
Transaminases	< 1,25 × N	1,26–2,5 × N	2,6–5 × N	5,1–10 × N	> 10 × N
Phosphatases alcalines	< 1,25 × N	1,26–2,5 × N	2,6–5 × N	5,1–10 × N	> 10 × N
Nausées, vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires, traitement antiémétique	Vomissements nécessitant une réhydratation	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Absence	Transitoire < 2 jours	Tolérable mais > 2 jours	Intolérable demandant traitement	Hémorragique Déshydratation
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Sub-occlusion	Occlusion
Urinaire					
Urée ou créatinine	< 1,25 × N	1,26–2,5 × N	2,6–5 × N	5,1–10 × N	> 10 × N
Hématurie	Absence	Microscopique	Macroscopique	Caillots	Anurie
Cystite	Absence	Pollakiurie < 5	5 < Pollakiurie < 10	Pollakiurie > 10	Incontinence
Pulmonaire	Absence	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
Fièvre médicamenteuse	Absence	< 38 °C	38 °C–40 °C	> 40 °C	Fièvre avec hypotension
Réaction allergique	Absence	Œdème	Bronchospasme n'appelant pas réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
Cutanée	Absence	Érythème	Desquamation Vésicules Prurit	Suintement Desquamation Ulcération	Dermatite exfoliative Nécrose appelant exérèse
Alopécie	Absence	Minime	Modérée par plaques	Complète mais réversible	Alopécie irréversible
Infectieuse	Aucune	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
Cardiaque	Absence	Asymptomatique Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Récurrent ou persistant Ne nécessitant pas de traitement	Nécessite un traitement	Sévère (infarctus) Insuffisance cardiaque sévère, nécessité de monitoring
Neurologique					
État de conscience	Vigile	Assoupissements	Somnolence < 50 % des heures d'éveil	Somnolence > 50 % des heures d'éveil	Coma
Constipation	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements

(*Suite*)

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Tableau e31.9 Suite.

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Douleur liée au traitement	Absence	Légère Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Modérée Nécessitant l'arrêt du traitement	Sévère	Intolérable
Périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des ROT	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de force motrice	Paralysie
Hématologique					
Hémoglobine	> 11 g/100 ml	9,5–10,5 g/100 ml	8–9,4 g/100 ml	6,5–7,9 g/100 ml	< 6,5 g/100 ml
Leucocytes	> 4 000/mm^3	3 000–3 900/mm^3	2 000–2 9000/mm^3	1 000–1 9000/mm^3	< 1 000/mm^3
Polyneutrophiles	> 2 000/mm^3	1 500–1 900/mm^3	1 000–1 400/mm^3	500–900/mm^3	< 500/mm^3
Plaquettes (× 1 000/mm^3)	> 100	75–99	50–74	25–49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Très importante

N : limite supérieure de la valeur normale.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

la formation du complexe Fe3+-anthracycline et donc inhibition de la production de radicaux libres.

Il est indiqué dans la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative liée à l'utilisation de doxorubicine ou d'épirubicine chez les malades atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique, ayant déjà reçu une dose cumulée de 300 mg/m^2 de doxorubicine ou de 540 mg/m^2 d'épirubicine, lorsqu'un autre traitement par anthracycline est nécessaire. Sa posologie est de dix fois la dose d'anthracycline et il s'administre en perfusion i.v. de 15 minutes, environ 30 minutes avant le début de la perfusion de l'anthracycline.

Il est contre-indiqué en pédiatrie.

Les solutions liposomales d'anthracyclines (Caelyx®) sont moins cardiotoxiques.

Neurotoxicité

La neurotoxicité peut être centrale ou périphérique.

Neurotoxicité centrale

Les cytotoxiques le plus souvent impliqués sont les antimétabolites (aracytine, fluorouracile, méthotrexate).

Neurotoxicité périphérique

Elle se traduit essentiellement par une polynévrite au niveau des membres qui peut se manifester par des paresthésies (fourmillements, engourdissements, brûlures, piqûres), hyperesthésies, perte de sensibilité, douleurs, faiblesse musculaire et perte des réflexes tendineux. Les lésions sont incomplètement et lentement réversibles (2 à 6 mois). La qualité de vie du malade est fortement affectée. Une bonne évaluation de ces phénomènes peut se faire en observant les difficultés des patients à boutonner leur col de chemise.

Les alcaloïdes de la pervenche (vincristine et vinorelbine), les taxanes, les sels de platines, le bortézomib et le thalidomide sont les molécules les plus incriminées. Cette toxicité est dose-dépendante et cumulative.

Exemple de dose cumulative associée à une neurotoxicité (sans neuropathie préexistante) :

- cisplatine : 400–600 mg/m^2 ;
- vincristine : dose < 5 mg (en pratique dose < 2 mg) 30 à 50 mg.

Il n'existe pas de traitement spécifique pour prendre en charge ces neuropathies périphériques, mais les benzodiazépines, certains antidépresseurs (tricycliques) et des antiépileptiques, comme la carbamazépine, la gabapentine ou la prégabaline peuvent être utilisés.

La surveillance clinique est très importante (perte de la capacité à effectuer des gestes précis ou perte de force pour ouvrir une fenêtre par exemple).

Syndrome de lyse tumorale

Cette réaction est la conséquence de la lyse brutale et massive de cellules cancéreuses, libérant alors des métabolites en grandes quantités, qui dépassent les capacités d'élimination des reins. Les bases puriques sont transformées en xanthine et en hypoxanthine, elle-même transformée par la xanthine oxydase en acide urique éliminé dans les urines. L'accumulation et donc le risque de précipitation de l'acide urique peuvent évoluer vers une insuffisance rénale aiguë.

Il existe des facteurs prédisposant à ce syndrome de lyse tumorale : le type de tumeurs (hémopathies malignes, tels les lymphomes de haut degré de malignité très rapidement chimiosensibles type Burkitt, les leucémies aiguës), la masse tumorale et l'état de la fonction rénale.

La prise en charge de cet effet indésirable consiste en :

- une hyperhydratation pour obtenir une hyperdiurèse et à alcaliniser les urines pour favoriser l'élimination de l'acide urique libéré à partir des cellules tumorales. Programme d'hyperhydratation en i.v. : 2 à 3 litres par m^2 par jour de préférence de NaCl 0,9 % ;
- le contrôle de l'uricémie par administration d'hypo-uricémiants :
  - allopurinol Zyloric® 100 ou 300 mg cp : 10 à 20 mg/kg/jour *per os*. Inhibiteur de la xanthine oxydase, ce qui empêche la formation d'acide urique,
  - rasburicase Fasturtec® 1,5 ou 7,5 mg, selon le schéma suivant : 0,2 mg/kg/jour en une perfusion i.v. de 30 min pendant 5 à 7 jours en fonction du taux d'acide urique plasmatique résiduel. Il catalyse la transformation de l'acide urique en allantoïne, composé plus soluble que l'acide urique.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Toxicité hépatique

L'hépatotoxicité due au méthotrexate et à la cytarabine est la mieux connue. Elle entraîne une fibrose puis une cytolyse.

D'autres molécules peuvent être concernées : la L-asparaginase, le busulfan, la capécitabine, la cytarabine, le melphalan, le paclitaxel et le purinéthol.

Une surveillance biologique de la fonction hépatique est recommandée lors de l'administration de ces molécules, et une adaptation posologique doit être effectuée si besoin.

Réactions allergiques

Plusieurs molécules comme la cytarabine, la carmustine, la bléomycine, l'étoposide, les taxanes, la L-asparaginase sont connues pour entraîner des manifestations allergiques plus ou moins sévères.

Afin de prévenir ce risque allergique, des protocoles de prémédication peuvent être mis en place associant des antihistaminiques H1, des corticoïdes, un antipyrétique et un antinauséeux.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent des figures et un tableau. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e31.1 Neuromédiateurs impliqués dans les vomissements chimio-induits.

Figure e31.2 Évolution physiologique des polynucléaires neutrophiles après administration d'un traitement cytotoxique neutropéniant.

Tableau e31.9 Principaux effets indésirables des médicaments anticancéreux.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 31

[1] Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology. Antiemetics : ASCO Clinical Practice Guideline update. J Clin Oncol 2011 ; 29 (31) : 4189–98.

[2] De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010 ; 21 (suppl 5) : v252–6.

[3] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, da Lago L, Donnelly JP, Kearny N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. Eur J Cancer 2011 ; 47 : 8–32.

[4] Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients : Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010 ; 21 (suppl 5) : v244–7.

[5] Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010; 21 (suppl 5) : v261–5.

[6] Jordan K, Roila F, Molassiotis A, Maranzano E, Clark-Snow RA, Feyer P. MASCC/ESMO. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009. Support Care Cancer 2011 ; 19 (suppl 1) : S37–42.

[7] Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. J Clin Oncol 2008 ; 26 (16) : 2767–78.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Cancer et thrombose

CHAPITRE 32

C. Burtin, A. Mimoun

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) sont les deux éléments constitutifs de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Dans le cadre des cancers, les thromboses veineuses sont les manifestations thrombotiques les plus fréquentes. Il faut cependant noter que d'autres pathologies thrombotiques sont possibles : thrombose artérielle mais aussi microangiopathie thrombotique, maladie veino-occlusive et endocardite non bactérienne.

Seules les thromboses veineuses et embolies pulmonaires seront traitées ici.

Il est couramment admis, depuis les travaux de Trousseau en 1865, qu'il existe une relation étroite entre cancer et thrombose [1]. En effet, les patients cancéreux, en fonction de la localisation primitive de leur tumeur, présentent un risque de développer une MTEV pour 5 à 20 % d'entre eux. Les patients cancéreux présentent également un risque plus élevé de récidive après un premier événement thromboembolique (× 3), d'hémorragie (× 6) et de décès pour MTEV que la population générale [2].

Le diagnostic d'une maladie veineuse thromboembolique est d'abord posé suite à un interrogatoire du patient puis éventuellement en présence des signes cliniques suivants au niveau du mollet pour la TVP : douleur présente dans 60 % des cas et exacerbée à la dorsiflexion du pied (signe de Homans), œdème dur résistant et ne « prenant pas le godet », chaleur. Pour l'embolie pulmonaire, la douleur thoracique avec dyspnée brutale et malaise sera particulièrement évocatrice.

En cas de suspicion, ces signes seront obligatoirement accompagnés d'une recherche biologique (dosage des D-dimères dont un taux bas permet d'exclure une MTEV) et d'une échographie Doppler veineuse voire d'un angioscanner.

Dans tous les cas, en cas d'événement constitué, il conviendra de mettre en place un traitement anticoagulant.

Épidémiologie

On estime que 15 à 20 % des patients cancéreux ont ou auront un épisode thromboembolique au décours de leur maladie, avec une incidence 4 à 6 fois plus importante dans cette population que dans la population non atteinte de cancer.

Par ailleurs, la MTEV représente chez les patients cancéreux la deuxième cause de mortalité après le cancer lui-même, avec près de 10 % des décès chez ces patients, et constitue donc un facteur pronostique défavorable [3].

De plus, les patients ayant eu un épisode de MTEV au décours de leur maladie cancéreuse présentent un risque accru de récidive de MTEV, même en présence d'un traitement optimal correctement conduit, ainsi qu'un risque hémorragique majoré.

Enfin, même s'il existe peu d'études médico-économiques en France sur le coût de la prise en charge des événements thromboemboliques, une étude de l'IRDES de 2011 montre qu'entre les embolies pulmonaires et les thromboses postopératoires « évitables », cela représente 19 000 séjours par an, avec un allongement de la durée d'hospitalisation de 5,5 jours et un surcoût estimé à 4 933 euros par patient soit environ 80 000 000 euros par an [4].

Physiopathologie

La relation entre thrombose veineuse et cancer est connue depuis longtemps. Ainsi, en 1865, devant

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

l'apparition d'une phlébite, Trousseau faisait le diagnostic de son cancer gastrique.

Dès 1872, Virchow décrit les trois facteurs qui concourent à l'apparition d'une thrombose veineuse : la stase sanguine, des lésions vasculaires et un état d'hypercoagulabilité.

Ces éléments définissent la classique triade de Virchow.

Dans le cas particulier des néoplasies, il existe de nombreux facteurs favorisant ces trois anomalies.

Stase veineuse

Chez le patient traité pour un cancer, la stase est favorisée par l'alitement, l'altération de l'état général et par des compressions locales par la tumeur. Il faut aussi prendre en compte les comorbidités de patients souvent âgés et polypathologiques.

Lésions vasculaires

De nombreux facteurs concourent à léser les parois vasculaires tout au long de l'histoire de la maladie avec, en premier lieu, les cathéters mais aussi les toxicités médicamenteuses (veinite chimio-induite) et les effets directs de la cellule tumorale sur la paroi des vaisseaux.

Hypercoagulabilité [5]

Chez quasiment tous les patients atteints de cancer, il existe une activation de la coagulation par de nombreux mécanismes physiopathologiques (figure e32.1). Nous ne présenterons ici qu'un résumé des mécanismes les plus clairement établis.

- **Facteur tissulaire** : c'est l'initiateur de la cascade de la coagulation et un facteur thrombogène majeur associé aux cancers. Il est exprimé par les cellules cancéreuses mais aussi par des cellules endothéliales et monocytaires activées.
  Ainsi les cancers les plus pourvoyeurs de thromboses sont ceux qui expriment le plus de facteur tissulaire (*cf.* score de Khorana *infra*).
- **Microparticules** : ce sont des fragments circulants de cellules activées ou apoptotiques. Elles induisent une activation de la coagulation et favorisent la formation de thrombus dans des modèles murins.
- **Cytokines pro-inflammatoires** : libérées par le microenvironnement tumoral, elles participent aussi au phénotype procoagulant du patient atteint de cancer.
- **Traitements** : certains sont plus spécifiquement inducteurs de TVP/EP :
  - thalidomide et lénalidomide dans le myélome ;
  - bévacizumab, traitement antiangiogénique de tumeurs solides ;
  - facteurs de croissance ;
  - chirurgie du cancer.

Aspects cliniques et sémiologiques

Si la présentation clinique des TVP n'est pas très différente chez les sujets atteints de cancer, la prévention des TVP impose une évaluation précise des facteurs de risque du patient.

Khorana [6] a proposé un score simple qui permet de créer trois groupes de patients (tableau 32.1) :

- risque élevé : score ≥ 3 (6,7 % de TVP/EP à 2,5 mois) ;
- risque intermédiaire : score = 1–2 (2 % de TVP/EP à 2,5 mois) ;
- risque faible : score = 0 (0,3 % de TVP/EP à 2,5 mois).

Tableau 32.1 Score de Khorana (adapté d'après [6]).

Caractéristiques du patient		Score
Site du cancer	Très haut risque : estomac et pancréas	2
	Haut risque : poumon, lymphome, gynécologique, vessie et testiculaire	1
Plaquettes > 350 g/l		1
Hb < 10 g/l ou traitement par agent stimulant l'érythropoïèse		1
Leucocytes > 11 g/l		1
IMC > 35		1

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

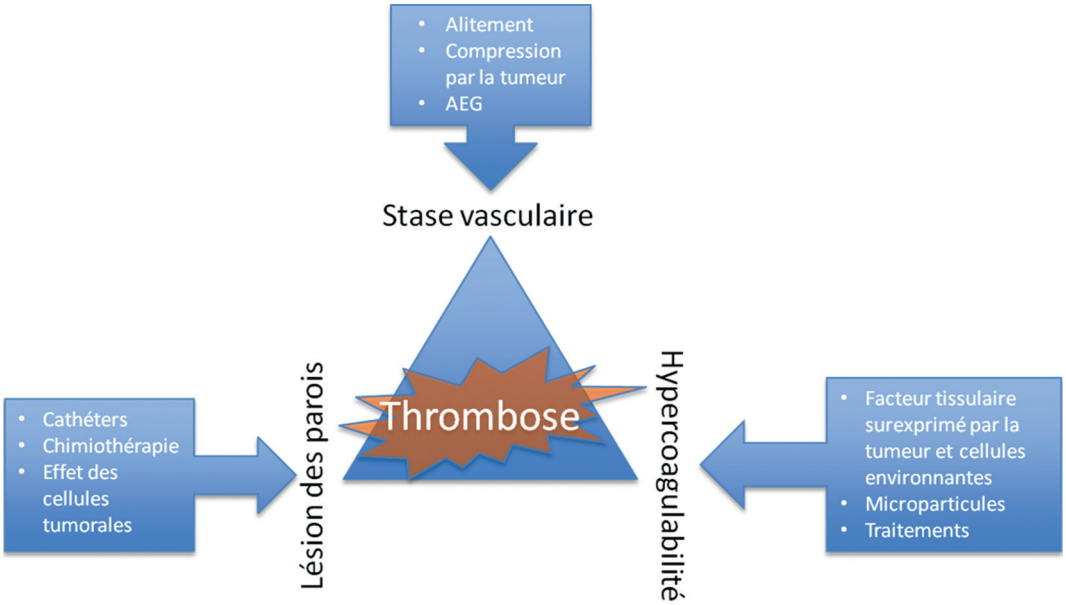


Figure e32.1 Physiopathologie des thromboses dans les cancers (adapté d'après [5]).

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

D'autres éléments ont été proposés pour affiner ce score : attribution d'un risque très élevé pour les cancers cérébraux et dosage des D-dimères et sP-sélectine [7].

Ce score devra permettre à terme de décider quels patients pourront bénéficier d'une anticoagulation préventive en l'absence de preuves formelles à ce jour.

Le seul cas où il existe des recommandations de thrombophylaxie dans le cancer est le myélome multiple pour lequel l'International Myeloma Working Group (IMWG) a édité des recommandations pour une anticoagulation préventive (tableau 32.2).

Tableau 32.2 Prévention de la maladie veineuse thromboembolique dans le myélome (d'après [18]).

Facteurs de risques individuels	Facteurs de risques liés au myélome
Obésité (BMI > 30) Antécédent de TVP Cathéter central ou pacemaker Maladie associée (cardiaque ou rénale, diabète, infection aiguë, immobilisation) Chirurgie (dont chirurgie générale, traumatisme et anesthésie) Médicaments : EPO Troubles de l'hémostase	Hyperviscosité
	Traitements du myélome à haut risque Dexaméthasone à haute dose Doxorubicine Polychimiothérapie
Recommandations pour la prévention des TVP et EP dans le myélome	
Si ≤ 1 facteur de risque aspirine 81–325 mg/j Si ≥ 2 facteurs de risque ou traitement du myélome à haut risque, HBPM (prévention haut risque) ou AVK (INR = 2–3)	

Classification des médicaments antithrombotiques

On peut classer les médicaments antithrombotiques en cinq grandes classes :

- les antiagrégants plaquettaires : utilisés dans la prévention du risque de récidive d'accidents thrombotiques artériels, sans indication spécifique dans le cadre de la pathologie cancéreuse :
  - l'aspirine, puissant inhibiteur de la synthèse plaquettaire de thromboxane A2,
  - la ticlopidine (Ticlid®) et le clopidrogel (Plavix®) qui inhibent la fixation du fibrinogène sur les plaquettes,
  - les anti-GPIIb-IIIa avec l'abciximab (Reopro®) qui bloque irréversiblement la fixation du fibrinogène sur son récepteur et deux autres médicaments plus récents, l'eptifibatide (Integrilin®) et le tirofiban (Agrastat®) ;
- les héparines représentées par :
  - l'héparine standard (HS) ou non fractionnée (HNF), utilisable en i.v. continue ou par voie sous-cutanée (Calciparine®). C'est un polysaccharide sulfaté extrait de l'intestin de porc d'un poids moléculaire moyen d'environ 15 000 daltons (3 000 à 30 000) qui se lie à l'antithrombine circulante et favorise l'inhibition des facteurs IIa, Xa, IXa et Xia,
  - les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont au nombre de quatre DCI pour cinq spécialités en France :
    - daltéparine (Fragmine®),
    - nadroparine (Fraxiparine® et Fraxodi®),
    - tinzaparine (Innohep®),
    - énoxaparine (Lovénox®), dont deux seulement ont une indication dans l'AMM pour le traitement prophylactique de la récidive des TVP chez le patient cancéreux (la daltéparine et plus récemment, depuis 2013, la tinzaparine). Leur poids moléculaire moyen est d'environ 5 000 daltons (entre 3 000 et 10 000 daltons),
  - le fondaparinux (Arixtra®) qui correspond à une héparine d'ultra-BPM (1 750 daltons). C'est un produit de synthèse non extractif qui correspond à la plus petite séquence pentasaccharidique pouvant se lier à l'antithrombine ;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- les antivitamines K (AVK) : la vitamine K intervient dans la synthèse de quatre facteurs de coagulation (II ou prothrombine, VII ou proconvertine, X ou facteur Stuart et IX ou facteur antihémophilique B) mais l'activité antithrombotique des AVK est essentiellement liée à leur effet sur la prothrombine (facteur II). Ils sont classés en fonction de la durée de leur demi-vie, courte ou longue :
  - AVK à demi-vie courte : l'acénocoumarol (Sintrom®), 8 à 9 heures,
  - AVK à demi-vie longue : la fluindione (Préviscan®) 30 heures et la warfarine (Coumadine®) 35 à 45 heures ;
- les autres agents anticoagulants aux rangs desquels :
  - le danaparoïde (Orgaran®) : mélange d'héparan, de dermatan et de chondroïtine sulfate à faible activité spécifique anti-Xa est indiqué en prévention des TV en chirurgie oncologique mais surtout dans la prévention et le traitement des TV chez les patients atteints de thrombopénie induite à l'héparine (TIH) de type II,
  - les hirudines recombinantes : la désirudine (Revasc®) et la bilavirudine (Angiox®) qui n'ont pas d'indication spécifique en cancérologie,
  - les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), inhibiteurs directs du facteur Xa ou IIa sont au nombre de trois : le rivaroxaban (Xarelto®), le dabigatran (Pradaxa®) et l'apixaban (Eliquis®) et n'ont pas à ce jour d'indication spécifique en cancérologie ;
- les thrombolytiques, qui ont une action d'autant plus marquée que le thrombus est de constitution récente. Ils convertissent le plasminogène en plasmine et entraînent ainsi une lyse du thrombus fibrineux :
  - la streptokinase (Streptase®) très immunogène,
  - l'urokinase (Actosolv®) extraite de culture de cellules rénales humaines,
  - les activateurs du plasminogène (tPA) : l'altéplase (Actilyse®) et deux dérivés modifiés à la demi-vie plus longue, le rétéplase (Rapilysin®) et le ténectéplase (Métalyse®).

Tous ces médicaments sont indiqués comme thrombolytiques dans l'embolie pulmonaire grave avec instabilité hémodynamique.

Stratégies thérapeutiques selon l'indication

Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient cancéreux

L'INCa a publié en septembre 2008 dans sa collection « Recommandations pour la pratique clinique – Thrombose et cancer » [8] des SOR (standards, options, recommandations) portant sur le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer. Ces recommandations ont été actualisées en version internationale en 2013 [9, 10].

Les principaux points à retenir sont les suivants :

- en cas d'embolie pulmonaire grave, les indications et les modalités de la thrombolyse sont identiques à celles utilisées chez le patient non cancéreux ;
- pour la MTEV en traitement initial (même chez les patients atteints de tumeur cérébrale) lors des dix premiers jours, toutes les molécules possédant l'AMM peuvent être utilisées (HNF, HBPM, danaparoïde) :
  - la dose standard d'HNF est de 500 UI/kg/jour (400 à 800 UI/kg/jour en fonction de la surveillance biologique) en perfusion i.v. continue après une dose de charge de 50 UI/kg,
  - la voie sous-cutanée, bien que possible, n'est pas recommandée en traitement initial curatif ;
- au-delà des dix premiers jours, l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant au minimum 3 mois et idéalement pour une durée de 6 mois (et au-delà si la maladie cancéreuse est toujours en progression ou si un traitement par chimiothérapie anticancéreuse est toujours en cours) a été validée aux posologies suivantes :
  - daltéparine (Fragmine®) : 200 UI/kg une fois par jour pendant 1 mois puis 150 UI/Kg une fois par jour,
  - tinzaparine (Innohep®) : 175 UI/kg une fois par jour,
  - énoxaparine (Lovénox®) : 150 UI/kg une fois par jour ;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- en revanche, une thrombopénie (plaquettes < 50 g/l) au décours d'une chimiothérapie nécessite une interruption du traitement par HBPM jusqu'au retour à un taux supérieur à 50 g/l;
- en cas de refus ou d'impossibilité de traitement par héparine, l'option du relais précoce par AVK pour au moins 3 mois est licite;
- en cas de contre-indication absolue aux traitements anticoagulants ou en cas de récidive sous traitement conduit de manière optimale (prévalence > 5 % pendant les six premiers mois de traitement), la pose d'un filtre cave est recommandée.

Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter

- L'amélioration constante des matériaux et des techniques de pose a réduit significativement la prévalence des thromboses symptomatiques sur cathéter veineux (environ 4 à 5 %).
- L'extrémité distale du cathéter veineux central doit être située à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite.
- La prévention primaire de la TVP sur KT central par anticoagulants (AVK ou HBPM) n'est pas recommandée chez le patient cancéreux (réduction non significative des thromboses sans toutefois d'augmentation significative des hémorragies graves).

Traitement prophylactique

Faut-il proposer une prophylaxie antithrombotique systématique?

- Une étude a testé la warfarine *versus* placebo chez des patientes traitées pour cancer du sein métastatique avec une faible diminution de l'incidence au prix d'une augmentation du risque hémorragique, et l'utilisation dans cette indication n'est donc plus recommandée [11].
- Une étude plus récente a testé l'efficacité de la nadroparine à 3800 UI une fois par jour pendant 4 mois chez 779 patients atteints de cancers localement avancés ou métastatiques *versus* 387 sous placebo. Bien que statistiquement significative en termes de bénéfice global, cette étude n'incluait que 9 % de malades à haut risque de MTEV selon le score de Khorana et n'établissait pas de comparaison en fonction du type de cancer [12].
- Enfin, une étude de 2012 a été publiée avec des résultats similaires pour la sémuloparine (héparine de très bas poids moléculaire développée par Sanofi) qui ne sera pas commercialisée, le nombre de patients à traiter pour éviter un événement étant jugé trop important par la FDA [13].

En l'absence de risque élevé de MTEV selon le score de Khorana, la prophylaxie primaire des événements thromboemboliques chez le patient cancéreux ambulatoire n'est donc pas recommandée à ce jour.

Alors, quand faut-il proposer une prophylaxie? Selon les recommandations de l'ASCO [14], la réponse est :

- en ambulatoire : pas de prophylaxie sauf cas du myélome (*cf. infra*);
- en cas d'hospitalisation : prévention par HNF, HBPM ou fondaparinux sauf contre-indications;
- en cas de chirurgie : prévention au moins 7–10 jours par HNF, HBPM ou fondaparinux.

Héparines de bas poids moléculaire comme traitement adjuvant de certaines pathologies tumorales

Les HBPM inhibent l'angiogenèse tumorale en favorisant la synthèse d'inhibiteur du facteur d'activation tissulaire. Elles inhibent également l'adhésion aux plaquettes et à l'endothélium vasculaire ainsi que la synthèse de thrombine et de fibrine.

Une étude suggère également une action inhibitrice sur la croissance tumorale et sur la formation des métastases [15].

Des essais actuellement en cours avec des doses d'HBPM supérieures aux doses prophylactiques habituelles et avec un focus en fonction de la localisation tumorale devraient permettre de préciser l'efficacité des HBPM comme traitement adjuvant dans certaines pathologies tumorales.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Prévention de l'iatropathologie

Iatropathologie liée à l'héparine et aux héparines de bas poids moléculaire

- Incidents et accidents hémorragiques : ceux-ci surviennent chez environ 5 % des patients sous héparine et HBPM (âge, chutes, etc.), même avec un traitement bien conduit. La suspension transitoire du traitement et la reprise à dose plus faible suffisent en général. En cas d'incident grave, l'utilisation du sulfate de protamine par voie intraveineuse lente permet de neutraliser le traitement de façon immédiate (1 ml neutralise 1 000 UI d'héparine).
- Thrombopénie liée à l'héparine : cet effet indésirable survient chez 0,5 à 1 % des patients traités par héparine ou HBPM et résulte d'une immunisation contre le complexe héparine-facteur 4 à la surface des plaquettes. Une numération des plaquettes deux fois par semaine pendant les trois premières semaines puis hebdomadaire pendant la suite du traitement suffit à objectiver cette complication grave qui nécessite une mise sous Orgaran® ou Arganova®.

Iatropathologie liée aux antivitamines K

Les accidents hémorragiques sous AVK sont relativement fréquents (1,1 à 4,9 % patients-année selon les séries) et témoignent souvent d'un surdosage (INR > 5). Ces molécules sont délicates à utiliser en raison de plusieurs facteurs :

- interactions médicamenteuses avec :
  - les inducteurs enzymatiques qui entraînent une diminution de l'effet : barbituriques, antiépileptiques, rifampicine, etc.
  - les inhibiteurs enzymatiques qui entraînent une augmentation de l'activité : sulfamides hypoglycémiants, antifongiques azolés, pénicillines…
- polymorphisme génétique au niveau du cytochrome P450 CYP2C9 qui induit une inhibition enzymatique donc un surdosage potentiel ;
- importance d'une alimentation équilibrée en évitant les excès d'aliments riches en vitamine K (choux, avocat, abats, etc.).

Le prescripteur doit donc fixer une valeur cible pour l'INR, qui représente le rapport du temps de Quick du malade/temps de Quick témoin à la puissance ISI (index de sensibilité international du réactif utilisé), et le contrôler tous les 2–3 jours jusqu'à équilibre puis toutes les semaines.

En cas de relais d'une HBPM par un AVK, les deux traitements seront associés pendant 2 ou 3 jours.

Iatropathologie liée aux thrombolytiques

- Le principal effet indésirable lié aux thrombolytiques est représenté par le risque hémorragique avec 0,5 à 1 % d'hémorragies intracérébrales mortelles.
- La petite chirurgie, les biopsies d'organes accessibles à la compression et les injections i.m. constituent des contre-indications relatives.
- La chirurgie majeure, le massage cardiaque externe, l'hémorragie gastroduodénale, les antécédents d'AVC, l'hypertension artérielle maligne et les biopsies profondes de moins de 10 jours constituent des contre-indications absolues.
- Le saignement modéré sous thrombolytique impose une compression manuelle.
- En cas d'hémorragie plus conséquente, il convient d'administrer un antifibrinolytique (acide tranéxamique) ou du fibrinogène d'origine plasmatique (Clottagen® ou Clottafact®).

Conseils au patient et éducation thérapeutique

Malgré la bonne connaissance de l'association entre cancer et maladie thrombotique par les médecins, les patients sont insuffisamment informés de ce risque. Moins d'un patient sur deux est informé des risques de TVP associés au cancer [16].

Cette éducation permet pourtant une détection plus précoce des événements thrombotiques [17]. En effet, le patient non informé risque de ne pas signaler des symptômes de thrombose parce qu'il les attribue à la maladie ou aux effets secondaires des traitements en cours. À l'inverse, le patient

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

correctement informé saura alerter rapidement son praticien de tout symptôme suspect.

Par ailleurs, le patient acceptera d'autant mieux un traitement anticoagulant par HBPM qu'il aura eu une information sur les risques et signes de thrombose [16]. L'observance en sera améliorée, de même que l'efficacité thérapeutique.

En conséquence, l'association américaine d'oncologie clinique (ASCO) recommande de [14] :

- mettre à disposition des patients une documentation sur les risques de thrombose ;
- informer les patients sur ces complications possibles dès le début de sa prise en charge ;
- améliorer l'éducation du patient sur les signes évocateurs de thrombose.

Compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Ils proposent une figure. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/473488 et suivez les instructions.

Figure e32.1 Physiopathologie des thromboses dans les cancers (adapté d'après [5]).

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 32

[1] Trousseau A. Phlegmatia alba dolens. Paris : ed. Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu ; 1868, 812 p.

[2] Lee AY. Levine MN. Venous thromboembolism and cancer : risks and outcomes Circulation 2003 ; 107 : I17–21.

[3] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost 2007 ; 5 : 632–4.

[4] Nestrigue C, Or Z. Surcoûts des évènements indésirables associés aux soins à l'hôpital. IRDES - Questions d'économie de la santé 2011 ; 171 : 1–8.

[5] Young A, Chapman O, Connor C, Poole C, Rose P, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. Nat Rev Clin Oncol 2012 ; 9 : 437–49.

[6] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008 ; 111 : 4902–7.

[7] Thaler J, Ay C, Pabinger I. Venous thromboembolism in cancer patients - Risk scores and recent randomised controlled trials. Thromb Haemost 2012 ; 108 : 1042–8.

[8] Recommandations pour la pratique clinique (Méthode SOR) : Thrombose et cancer. INCa. septembre 2008.

[9] Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013 ; 11 : 56–70.

[10] Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013 ; 11 : 71–80.

[11] Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. Lancet 1994 ; 343 : 886–9.

[12] Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy : a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol 2009 ; 10 : 943–9.

[13] Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. N Engl J Med 2012 ; 366 : 601–9.

[14] Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2013 ; 31(17) : 2189–204.

[15] Ludwig R, Alban S, Bistrian R, Boehncke WH, Kaufmann R, Henschler R, Gille J. The ability of differents forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo. Thromb Haemost 2006 ; 95 : 535–40.

[16] Rickles F, Varga E, Brownstein A. Deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) : Awareness and prophylaxis practices reported by patients with cancer. J Clin Oncol 2011 ; 2011(suppl) : 29 (abstr 9101).

[17] Noble S, Nelson A, Turner C. Acceptability of low molecular weight heparin thrombophylaxis for inpatient receiving palliative care : Qualitative study. BMJ 2006 ; 332 : 577–80.

[18] Palumbo A, Rajkumar S, Dimopoulos M, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008 ; 22 : 414–23.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Médications douces et cancer

CHAPITRE 33

A. Thomas-Schoemann, G. Noé

Le recours aux « médecines complémentaires ou alternatives » (MCA ou *complementary or alternative medicine* [CAM]) est une pratique régulièrement observée [1], notamment chez les patients atteints de cancer. Les MCA, encore appelées médecines douces ou parallèles, regroupent des pratiques médicales, soins ou produits, qui ne font pas partie de la médecine conventionnelle. Les patients utilisent généralement ces MCA avec l'objectif d'obtenir un effet antitumoral ou plus généralement en tant que soins de support dans l'objectif de prévenir la toxicité des traitements et d'améliorer leur état général [2]. Les bénéfices attendus sont malheureusement parfois entachés d'effets « non désirés ». Ainsi, les approches appelées « à fondement biologique », définies comme l'utilisation de substances d'origine naturelle (telles que les antioxydants, les compléments alimentaires, les plantes médicinales ou encore le cartilage de requin…), peuvent interagir avec les traitements conventionnels. Les mécanismes de ces interactions peuvent être d'origine pharmacocinétique, comme par exemple l'induction du CYP3A4 par le millepertuis, ou d'origine pharmacodynamique comme cela a été notamment décrit avec certains antioxydants.

Généralités

Définitions

Aux États-Unis, l'Office pour les traitements alternatifs et complémentaires en cancérologie (OCCAM) distingue médecines complémentaires et médecines alternatives.

Les traitements alternatifs sont utilisés à la place des traitements conventionnels comme traitements antitumoraux.

Les traitements complémentaires sont des traitements adjuvants qui peuvent pallier les effets secondaires des traitements conventionnels et leur retentissement psychologique. Ils sont utilisés conjointement aux traitements conventionnels.

La médecine intégrative désigne une approche qui combine traitements conventionnels et médecines complémentaires pour lesquelles il y a quelques preuves d'efficacité et une bonne tolérance. Par exemple, certains hôpitaux avec des programmes de médecine intégrative peuvent offrir des services tels que l'acupuncture pour aider à soulager les effets indésirables des traitements antitumoraux.

Différents types de médecines complémentaires ou alternatives

Le NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medecine) distingue trois grands types de MCA :

- les produits naturels : les plantes médicinales, les suppléments nutritionnels (vitamines, antioxydants, sélénium, zinc, etc.), les probiotiques, le cartilage de requin, etc. ;
- les approches corps/esprit : l'acupuncture, le massage, la relaxation, la méditation, le qi gong, le tai-chi, le yoga, l'hypnose, etc. ;
- les systèmes médicaux parallèles : la médecine chinoise traditionnelle, l'homéopathie, la médecine ayurvédique, etc.

Recours aux médecines complémentaires ou alternatives chez le patient atteint de cancer

La fréquence du recours aux MCA par les patients atteints de cancer atteint 30 % à 40 % selon les

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

études menées aux États-Unis [3, 4]. En France, la fréquence est en pleine augmentation avec une fréquence d'environ 42 % du recours aux MCA chez les patients atteints de cancer [5]. Une large étude menée chez des patients américains atteints de cancer [6] a révélé que les MCA les plus utilisées étaient : les pratiques spirituelles (61 %), la relaxation (44 %), et les suppléments nutritionnels et vitamines (40 %).

Les patients atteints de cancer prennent des MCA pour diminuer les effets indésirables des chimiothérapies antitumorales, pour renforcer les défenses immunitaires ou bien encore pour faire régresser la maladie [2]. Différents facteurs sociodémographiques ou liés à la maladie semblent associés à ce recours tels qu'un âge jeune [3], le sexe féminin, un niveau élevé d'éducation [7], un haut revenu, ou les stades II ou III (*versus* I et IV) de la maladie au moment du diagnostic [4].

Différents problèmes découlent de la prise par un nombre croissant de patients atteints de cancer de ces médecines complémentaires qui sont pour certaines non éprouvées. Des études scientifiques évaluant l'efficacité des traitements complémentaires sont donc nécessaires. Pour certaines MCA, des études randomisées ont été menées évaluant leur efficacité. Quelques exemples sont repris dans le paragraphe ci-après.

Études testant l'efficacité de certaines médecines complémentaires ou alternatives

Gingembre (*Zingiber officinale*)

Une étude multicentrique randomisée de phase II/III évaluant le rôle du gingembre dans la prévention des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies a été publiée en 2012 [8]. Cette étude financée par le National Cancer Institute a montré que la prise de gingembre réduisait de façon significative l'intensité des nausées au premier jour de chacun des cycles de chimiothérapie *versus* placebo. Ce sont les dosages de 0,5 et 1 g qui se sont révélés les plus efficaces (réduction de 40 % des nausées).

Électroacupuncture

De même, dans une étude menée chez 104 femmes atteintes de cancer du sein recevant des traitements par chimiothérapie antitumorale, l'électroacupuncture s'est révélée plus efficace dans le contrôle des nausées/vomissements que les traitements conventionnels seuls ou l'acupuncture classique [9]. Cependant, comme le soulignent Naeim *et al.* dans leurs recommandations pour le traitement des nausées et vomissements des patients atteints de cancer, l'acupuncture n'a pas été incorporée dans les guidelines de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) ou MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) [10]. Une des principales considérations qui pèse dans la balance est la variabilité des compétences des personnes exerçant l'acupuncture, ainsi que l'absence de disponibilité de l'électroacupuncture dans toutes les régions.

Gui (*Viscum album*)

Le gui est une des MCA les plus étudiées dans le cancer. L'effet d'injections sous-cutanées de gui (2 à 3 fois par semaine) chez les patients atteints de cancer a été testé dans plusieurs études cliniques et surtout en Allemagne [11]. Certaines rapportent une amélioration de la qualité de vie, une stimulation de la réponse immunitaire ou une amélioration de la survie, mais la plupart des études présentent des biais qui remettent en cause la portée de ces résultats [11]. Une étude récente révèle toutefois une amélioration de la survie globale dans un essai randomisé mené chez des patients atteints de cancer du pancréas avancé ou métastatique [12].

Ainsi, certaines études révèlent une efficacité des MCA dans la prise en charge des effets indésirables liés aux traitements antitumoraux. Cependant, il est important d'être conscient que les MCA exposent aussi les patients à des risques d'effets indésirables non négligeables et à des interactions avec les traitements conventionnels.

Iatrogénie liée aux médecines complémentaires ou alternatives

Effets indésirables

Dans la dernière décennie, un certain nombre de plantes médicinales qui étaient initialement considérées comme efficaces se sont finalement révélées toxiques et ont été retirées de la vente.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Un exemple important est le PC-SPES, un mélange de 8 plantes qui avait montré une certaine efficacité *in vitro* sur les cellules de carcinome prostatique [13]. Cependant, le PC-SPES a été retiré du marché en 2002 suite à des problèmes de contamination avec des traces de warfarine, indométacine et diéthylstilbestrol.

Un autre exemple est la plante Kava (*Piper methysticum*) utilisée en particulier pour le traitement de l'anxiété. En 2003, les extraits de Kava ont été retirés du marché à cause de cas rapportés de défaillance hépatique ayant nécessité des transplantations hépatiques et de quatre décès [14].

Interactions entre médecines complémentaires ou alternatives et médicaments

Il existe un risque d'interactions des MCA avec les traitements antitumoraux conventionnels exposant les patients à un risque majeur de toxicité ou, au contraire, à une perte de l'efficacité des traitements antitumoraux. Pour la plupart des MCA, le risque d'interaction n'a pas été étudié *in vivo* et la prudence s'impose. Pour certaines MCA, des interactions ont été clairement mises en évidence et sont détaillées ci-dessous. Il existe deux grands types d'interactions impliquant des MCA : les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Interactions pharmacocinétiques

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression. Il est connu comme un inducteur puissant du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), induisant des diminutions de concentration plasmatique et de l'efficacité des médicaments antitumoraux substrats du CYP3A4. Ainsi, une diminution de 42 % des concentrations plasmatiques du SN38, la forme active de l'irinotécan, a été décrite lors de sa coadministration avec du millepertuis [15]. L'association d'irinotécan et de millepertuis est donc contre-indiquée car elle pourrait avoir des conséquences délétères sur la survie des patients. De même, chez dix patients traités par docétaxel, la supplémentation en millepertuis (300 mg/j) pendant 14 jours était responsable d'une diminution de l'exposition au docétaxel [16]. Deux essais cliniques ont également rapporté une augmentation de la clairance de l'imatinib chez les patients cotraités par du millepertuis [17, 18].

Le millepertuis doit donc être évité avec tous les médicaments antitumoraux substrats du CYP3A4 : docétaxel, paclitaxel, vinorelbine, vincristine, doxorubicine, irinotécan, étoposide, trabectédine, inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, erlotinib, sunitinib, sorafénib, etc.).

Ginseng (*Panax ginseng*)

Un cas sévère d'hépatotoxicité a été rapporté chez un patient atteint d'une leucémie myéloïde chronique traitée concomitamment par imatinib et ginseng. L'hépatotoxicité était *a priori* due à l'inhibition par le ginseng du métabolisme de l'imatinib par le CYP3A4 [19]. Ces données coïncident avec une étude précédente qui a montré une augmentation de l'exposition à la nifédipine, un substrat du CYP3A4 après 18 jours de traitement par ginseng chez des volontaires sains [20]. Au contraire, une autre publication suggère un effet inducteur du ginseng chez un patient atteint de cancer du poumon progressivement symptomatique sous géfitinib (250 mg/j) [21]. Une variabilité substantielle dans la composition en ginsénoside a été rapportée parmi les différentes préparations commerciales de ginseng. L'effet du ginseng sur les médicaments métabolisés par le CYP3A4 pourrait donc être spécifique à chaque spécialité [22].

D'autres plantes médicinales telles que l'échinacée (*Echinacea purpurea*) pourraient également interagir avec les médicaments antitumoraux susbtrats du CYP3A4 en induisant le CYP3A4 *in vivo* [23]. Pour un grand nombre de plantes médicinales, on ignore leurs conséquences sur l'induction ou l'inhibition du CYP3A4, et la prudence est donc de mise.

Interactions pharmacodynamiques

Antioxydants

Parmi les médecines complémentaires, la prise d'antioxydants est fréquente chez les patients atteints de cancer [5]. Parmi ces antioxydants,

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

le sélénium, le β-carotène (provitamine A), la vitamine A, l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E), les polyphénols et le lycopène sont les plus connus. En parallèle de ces spécialités disponibles en automédication dans les pharmacies d'officine, certains patients ont recours à des plantes présentant également des propriétés antioxydantes. C'est le cas du thé vert par exemple (contenant des polyphénols) ou du gingembre (*Zingiber officinale*). Néanmoins, les antioxydants pourraient être à l'origine d'interactions avec les traitements conventionnels. En effet, de nombreuses études *in vitro* [24, 25] et des essais cliniques [26, 27] ont révélé des interactions avec les chimiothérapies, soulevant un risque de mortalité augmenté. La prise d'une supplémentation en antioxydants devrait donc être déconseillée durant les traitements par chimiothérapie antitumorale et radiothérapie, à cause du risque de protection de la tumeur et de diminution de la survie [27].

Phyto-œstrogènes

Le soja représente une source majeure d'isoflavonoïdes aux propriétés phyto-œstrogéniques. Il n'y a pas pour l'instant de données cliniques sur les effets de la supplémentation en soja sur la progression du cancer du sein, mais des preuves suggèrent une stimulation des tumeurs œstrogène-dépendantes chez les souris. Il semble donc prudent de décourager la supplémentation en phyto-œstrogènes chez les femmes atteintes de cancer du sein (en particulier celles dont les tumeurs ont des récepteurs aux œstrogènes) ou de l'endomètre.

Conclusion

La fréquence du recours aux MCA est en augmentation chez les patients atteints de cancer. Certaines MCA offrent des bénéfices potentiels aux patients atteints de cancer. D'autres semblent au contraire inefficaces, et beaucoup d'entre elles présentent des effets indésirables ou des interactions médicamenteuses avec les traitements antitumoraux conventionnels. Il est donc primordial que les médecins et pharmaciens discutent ouvertement du recours aux MCA avec leurs patients pour les guider dans leur parcours.

Plus particulièrement, les patients devraient être informés avant la mise sous traitements antitumoraux conventionnels des éléments suivants :

- les MCA peuvent présenter des effets indésirables ;
- les MCA peuvent interagir avec les traitements antitumoraux conventionnels ;
- il peut y avoir des contaminations de certains produits ;
- les preuves manquent souvent pour conclure à un effet bénéfique de la plupart des MCA.

Il semble donc judicieux de reprendre dans ce cadre la devise d'Hippocrate « primum non nocere », et de mettre en place des études randomisées *versus* placebo pour répondre aux nombreuses interrogations.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 33

[1] Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997 : results of a follow-up national survey. JAMA 1998 ; 280 : 1569–75.

[2] Simon L, Prebay D, Beretz A, et al. Complementary and alternative medicines taken by cancer patients. Bull Cancer 2007 ; 94 : 483–8.

[3] Simon L, Prebay D, Beretz A, et al. Complementary and alternative medicines taken by cancer patients. Bull Cancer 2007 ; 94 : 483–8.

[4] Burstein HJ, Gelber S, Guadagnoli E, Weeks JC. Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1733–9.

[5] Boon H, Westlake K, Stewart M, et al. Use of complementary/alternative medicine by men diagnosed with prostate cancer : prevalence and characteristics. Urology 2003 ; 62 : 849–53.

[6] Thomas-Schoemann A, Alexandre J, Mongaret C, et al. Prise d'antioxydants et d'autres thérapies complémentaires par les patients sous chimiothérapie antitumorale : étude prospective. Bull Cancer 2011 ; 98 : 645–53.

[7] Gansler T, Kaw C, Crammer C, et al. A population-based study of prevalence of complementary methods use by cancer survivors : a report from the American Cancer Society's studies of cancer survivors. Cancer 2008 ; 113(5) : 1048–57.

[8] Gupta D, Lis CG, Birdsall TC, Grutsch JF. The use of dietary supplements in a community hospital comprehensive cancer center : implications for conventional cancer care. Support Care Cancer 2005 ; 13(11) : 912–9.

[9] Ryan JL1. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea : a URCC CCOP study of 576 patients. Support Care Cancer 2012 ; 20(7) : 1479–89.

[10] Shen J, Wenger N, Glaspy J, et al. Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis : A randomized controlled trial. JAMA 2000 ; 284 : 2755–61.

[11] NCI Mistletoe extracts (PDQ) : http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/patient/mistletoe-pdq.

[12] Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, Sanati H, Walling A, Asch SM. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. J Clin Oncol 2008 ; 26(23) : 3903–10.

[13] Tröger W. *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer : a randomised clinical trial on overall survival. Eur J Cancer 2013 ; 49(18) : 3788–97.

[14] Shabbir M, Love J, Montgomery B. Phase I trial of PC-Spes2 in advanced hormone refractory prostate cancer. Oncol Rep 2008 ; 19(3) : 831–5.

[15] Clouatre DL. Kava kava : examining new reports of toxicity. Toxicol Lett 2004 ; 15(1) : 85–96. 150.

[16] Mathijssen RH. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. J Natl Cancer Inst 2002 ; 94(16) : 1247–9.

[17] Goey AK, Meijerman I, Rosing H, et al. The effect of St John's wort on the pharmacokinetics of docetaxel. Clin Pharmacokinet 2014 ; 53(1) : 103–10.

[18] Smith PF, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. Induction of imatinib metabolism by hypericum perforatum. Blood 2004 ; 104 : 1229–30.

[19] Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St. John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. ClinPharmacol Ther 2004 ; 76 : 323–9.

[20] Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E. Imatinib and panax ginseng : a potential interaction resulting in liver toxicity. Ann Pharmacother 2010 ; 44 : 926–8.

[21] Smith M, Lin KM, Zheng YP, et al. An open trial of nifedipine-herb interactions : nifedipine with St. John's wort, ginseng or ginkgo biloba. Clin Pharmacol Ther 2001 ; 69 : 86.

[22] Hwang SW, Han HS, Lim KY, Han JY. Drug interaction between complementary herbal medicines and gefitinib. J Thorac Oncol 2008 ; 3 : 942–3.

[23] Harkey MR, Henderson GL, Gershwin ME, Stern JS, Hackman RM. Variability in commercial ginseng products : an analysis of 25 preparations. Am J Clin Nutr 2001 ; 73(6) : 1101–6.

[24] Gorski JC, Huang SM, Pinto A, et al. The effect of echinacea (Echi-nacea purpurea root) on cytochrome p450 activity in vivo. ClinPharmacol Ther 2004 ; 75 : 89–100.

[25] Golden EB, Lam PY, Kardosh A, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. Blood 2009 ; 113 : 5927–37.

[26] Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N, et al. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. Cancer Res 2008 ; 68 : 8031–8.

[27] Meyer F, Bairati I, Fortin A, et al. Interaction between antioxidant vitamin supplementation and cigarette smoking during radiation therapy in relation to long-term effects on recurrence and mortality : a randomized trial among head and neck cancer patients. Int J Cancer 2008 ; 122 : 1679–83.

[28] Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy ? J Natl Cancer Inst 2008 ; 100 : 773–83.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Sites utiles

OCCAM (Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine) : http://cam.cancer.gov/cam/.

NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine) : http://nccam.nih.gov/.

NCI (National Cancer institute) : http://www.cancer.gov/cancertopics/cam.

MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) : http://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Éducation thérapeutique du patient en cancérologie

CHAPITRE 34

V. Brunie, L. Spiesser-Robelet, C. Fernandez

Introduction

En France, près de 3 millions de personnes sont atteintes d'un cancer ou en ont eu un [1]. Bien que les pathologies cancéreuses soient la première cause de mortalité en France depuis 2004 et que tous les ans leur incidence augmente, leur mortalité quant à elle diminue grâce aux progrès diagnostiques et thérapeutiques [2]. Ces progrès induisant notamment un allongement de la durée de prise en charge permettent aujourd'hui de classer le cancer dans la liste des maladies chroniques (ALD 30). En effet, selon l'OMS, la maladie chronique est « un problème de santé qui nécessite une prise en charge sur une période de plusieurs années ou de plusieurs décennies » [3]. Cependant, le cancer présente des caractéristiques particulières tant au niveau des représentations de la maladie que de sa prise en charge. Pour les patients comme pour leurs proches, il est fréquemment associé à la mort, la peur, la douleur, la fatigue et la modification de l'image corporelle.

La lutte contre le cancer représente une priorité de santé publique. Dans ce cadre, trois Plans cancer se sont succédé depuis 2003. Un de leurs objectifs majeurs est l'amélioration de la prise en charge des malades. Pour cela, un dispositif d'annonce de la maladie et des programmes personnalisés de soins et de l'après-cancer ont été mis en place. Le Plan cancer 2009–2013 a particulièrement recommandé le développement de l'éducation thérapeutique [4]. Le plan actuel a pour objectif l'accessibilité de ces différents dispositifs à l'ensemble des patients et leur propose une prise en charge globale pendant et après la maladie.

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) a pour objectif de lui permettre d'acquérir et de conserver des compétences pour mieux vivre avec sa maladie. Cette démarche s'intègre ainsi naturellement dans le parcours de soins des patients atteints de cancer. Cependant, en cancérologie, l'ETP ne s'y est développée que récemment. Du fait de la place importante des traitements de chimiothérapie, le pharmacien est un acteur clé dans la démarche éducative de ces patients.

Nous nous proposons dans ce chapitre de définir la démarche éducative, ses concepts et son application particulière au domaine de la cancérologie.

Généralités sur l'éducation thérapeutique du patient

Définition

Selon le rapport de 1998 de la région Europe de l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie [5] ».

La définition de l'OMS donne les caractéristiques de l'éducation thérapeutique que nous nous proposons d'expliciter.

C'est un processus, un apprentissage systémique centré sur le patient qui prend en considération un certain nombre d'éléments chez le patient dont notamment :

- ses processus d'adaptation (*coping*), c'est-à-dire sa capacité et façon de réagir en vue de surmonter un problème, une difficulté ;
- son « locus de contrôle en santé » ou « lieu de maîtrise de sa santé » (*health locus of control*). Selon ce concept, les attitudes d'autonomie des patients s'observeraient plus facilement chez les patients qui considèrent que la cause d'un comportement dépend d'eux-mêmes (locus de contrôle interne) que chez les patients qui expliquent que leurs comportements sont guidés par des facteurs externes (locus de contrôle externe) [6, 7] ;
- ses croyances, ses représentations de santé. Les représentations correspondent à une vision fonctionnelle du monde. Elles permettent au patient de comprendre la réalité à travers son propre système de référence. L'absence de prise en compte des représentations peut générer des conflits cognitifs entre les connaissances antérieures et les explications données ;
- ses besoins subjectifs et objectifs qu'ils soient ou non exprimés.

L'éducation thérapeutique fait partie intégrante du traitement et de la prise en charge. Elle concerne la vie quotidienne et l'environnement psychosocial du patient, et elle implique autant que possible les familles, les proches et les amis du patient. Elle s'inscrit dans un processus permanent qui doit être adapté à chaque patient selon son âge, ses caractéristiques mais également l'évolution de sa maladie, de son mode de vie. Elle doit être structurée, organisée, réalisée par divers moyens éducatifs par des professionnels différents (multiprofessionnalité, interdisciplinarité) formés, et elle doit inclure une évaluation du processus d'apprentissage et de ses effets [5].

Des concepts à prendre en compte

Différents facteurs ont une influence sur les comportements des patients. Il est nécessaire de pouvoir les identifier et de les prendre en compte dans l'accompagnement éducatif des patients. Les concepts ou modèles décrits dans ce paragraphe sont importants pour comprendre les liens entre les représentations, la motivation et les comportements.

Le **modèle des croyances en santé « health belief model »** développé par Rosenstock est l'approche psychosociale la plus utilisée pour expliquer les comportements de santé. Ce modèle est centré sur les perceptions, les attitudes et les comportements des personnes, et postule qu'un individu adopte un comportement de prévention ou observe un comportement de soin s'il est conscient de la gravité du problème, s'il se sent concerné, si le comportement à adopter présente pour lui plus d'avantages que d'inconvénients et s'il croit qu'il est capable de le réaliser [8].

L'**empowerment** est un processus dans lequel des individus et des groupes agissent pour gagner la maîtrise de leur vie et donc pour acquérir un plus grand contrôle sur les décisions et les actions affectant leur santé dans le contexte d'un changement de leur environnement social et politique [9]. Leur estime de soi est renforcée, leur sens critique, leur capacité de prise de décision et leur capacité d'action sont favorisés. Même des personnes avec peu de capacités ou en situation de précarité sont considérées comme disposant de forces et de ressources. Les processus d'empowerment ne peuvent pas être produits, seulement favorisés. La qualité de la relation entre les patients et les soignants favorise le processus d'empowerment.

La **théorie sociale de l'efficacité** est un modèle développé par Bandura qui est utilisé dans le cadre de la théorie d'apprentissage social pour expliquer l'apprentissage psychosocial et les processus de changement. Dans ce cadre, l'autoefficacité correspond à la croyance personnelle de l'individu dans sa capacité à réaliser une action et à parvenir à modifier ses comportements en santé. Certains facteurs psychosociaux contribuent à la formation de l'autoefficacité, comme des expériences personnelles. L'autoefficacité peut être une croyance générale (capacités perçues dans la vie, en général),

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

ou spécifique (capacité à suivre un régime, à arrêter de fumer, à faire soi-même des injections d'insuline, etc.). Elle joue un rôle important dans les échecs et succès de programmes qui ont pour but un changement de comportement de santé [10].

Le **modèle transthéorique de Prochaska et Di Clemente** indique que le changement de comportement passe par différents stades ordonnés de façon chronologique : la précontemplation, la contemplation, la préparation, l'action, le maintien, la rechute et la terminaison. De plus, ces auteurs ont également identifié, à l'intérieur de ces stades, des procédés de changements utilisés pour modifier les comportements : l'augmentation du niveau de conscience, l'éveil émotionnel, la libération sociale, la réévaluation personnelle, l'engagement, la gestion des renforçateurs, les relations aidantes, le contre-conditionnement et le contrôle environnemental (ou contrôle des stimuli). Des applications de ce modèle sont utilisées en addictologie mais également dans différentes maladies chroniques [11].

Informer, conseiller ou éduquer : quelles significations pour quelles finalités ?

Le terme « éduquer » dans le cadre de la prise en charge des patients fait l'objet de nombreux débats. S'agit-il d'éduquer ou de former le patient ? Il semble important de pouvoir revenir aux racines étymologiques de l'éducation mais aussi de définir l'information et le conseil.

Les racines latines du verbe éduquer sont d'une part « educare » et d'autre part « educere » ou « ex-ducere ». Le terme « educare » signifie élever, nourrir. C'est un processus exogène où l'éducation repose sur des apports extérieurs à l'individu. Le deuxième terme « educere » signifie conduire hors de, tirer, faire sortir de soi, développer, épanouir, etc. Il évoque un processus endogène, où l'éducation consiste à faire éclore les potentialités inhérentes à la personne [12].

L'information est la transmission de données, c'est-à-dire faire savoir quelque chose, renseigner quelqu'un sur quelque chose. Elle est unidirectionnelle d'un émetteur vers un récepteur. L'information peut ainsi se faire en tout lieu, en tout temps, sans connaître le patient, sans tenir compte de ses représentations ni de son vécu.

Le conseil peut être défini comme des indications données à quelqu'un par quelqu'un d'autre pour le diriger dans sa conduite, dans ses actes. Il s'agit d'une recommandation ou d'une incitation, d'indications données sur la manière d'agir.

L'éducation thérapeutique implique une part d'information, mais n'est pas suffisante pour rendre le patient compétent. Elle se distingue de l'éducation de manière générale par l'impossibilité du patient atteint d'une maladie chronique d'être totalement autonome. Il ne s'agit pas de transférer les responsabilités médicales sur le patient mais de l'aider à acquérir des compétences pour mieux vivre avec sa maladie. L'éducation thérapeutique implique également du conseil, un soutien des professionnels de santé de nature psychique ou sociale selon les circonstances. Enfin, elle n'échappe pas comme tout système éducatif à la transmission de valeurs et aux modèles dominants de santé. Selon Gagnayre et d'Ivernois, le terme « apprentissage » est fédérateur puisqu'il pourrait concilier les différents sens accordés au terme éducation. L'apprentissage doit permettre une appropriation des savoirs et des savoir-faire, leur transformation par le patient. Il permet de donner aux patients les moyens d'une plus grande maîtrise, une capacité à faire des choix dans sa vie avec sa maladie [13, 14].

Impact de l'éducation thérapeutique pour le patient

L'éducation thérapeutique favorise l'implication du patient dans la prise en charge de sa maladie et dans la gestion de son traitement. Lagger *et al.* ont réalisé une méta-analyse publiée en 2010 sur l'efficacité des actions d'éducation thérapeutique. Cette analyse a repris plus de 500 études. Il en ressort que les interventions d'éducation ne sont pas assez décrites. Très souvent, dans celles pour lesquelles il existe un groupe contrôle, des actions éducatives sommaires ont été pratiquées dans ce groupe. Cependant, malgré ces biais, l'efficacité de l'éducation thérapeutique est clairement démontrée dans la majorité des études et ceci quels que soient les pathologies et les indicateurs. Les critères d'efficacité sont multiples et variés (HbA1c, qualité de vie, douleur, etc.) [15].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Aspects législatifs

La loi de modernisation de la santé n° 2002-3003 du 4 mars 2002 a été une première étape législative dans la légitimation de l'éducation thérapeutique. Elle inscrit dans les droits des patients leur participation aux décisions thérapeutiques qui les concernent. Pour cela, les patients doivent disposer de toutes les données nécessaires à la compréhension de sa situation personnelle, pour consentir de manière libre et éclairée aux actes médicaux et aux traitements [16].

La loi « Hôpital, patients, santé, territoires » (HPST) du 21 juillet 2009 a donné un cadre législatif à l'éducation thérapeutique du patient [17]. Elle précise que celle-ci s'inscrit dans le parcours de soins du patient avec comme objectif « de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie ». La loi HPST précise que pour être mis en œuvre, les programmes d'ETP doivent être d'une part conformes à un cahier des charges national et d'autre part autorisés par les agences régionales de santé (ARS). Ils sont proposés au malade par le médecin prescripteur et doivent donner lieu à l'élaboration d'un programme personnalisé. De plus, l'article 38 de cette même loi définit l'éducation thérapeutique dans les nouvelles missions facultatives du pharmacien d'officine. Ce dernier peut participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients.

Les décrets d'application du 10 août 2010 de la loi HPST relatifs à l'éducation thérapeutique ont défini [18, 19] :

- les compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique.
  L'éducation thérapeutique peut être dispensée par des professionnels de santé avec le concours d'autres professionnels ou de membres d'associations de patients agréées. La formation minimale requise pour dispenser l'ETP est de 40 heures théoriques et pratiques pouvant être sanctionnées par un certificat ou un diplôme. Les compétences sont acquises dans le cadre de la formation initiale ou continue. Les compétences recommandées s'appuient sur les contenus et objectifs pédagogiques définis par l'OMS dans ses recommandations de 1998. Ces 15 compétences sont réparties dans quatre domaines : relationnel, pédagogie et animation, méthodologie et organisation, biomédical et soins ;
- le cahier des charges et les conditions d'autorisation des programmes.
  Les programmes doivent être coordonnés par un médecin, un autre professionnel de santé ou un représentant d'une association de patients agréée. Ils doivent êtres mis en œuvre par au moins deux professionnels de santé de professions différentes dont au moins un médecin. Au moins un intervenant doit justifier des compétences requises en éducation thérapeutique. Le programme doit concerner une affection de longue durée (ALD 30) mais également l'asthme, les maladies rares et les problèmes de santé considérés comme prioritaires au niveau régional. Le cahier des charges décrit l'équipe qui intervient dans le programme et le programme en lui-même : ses objectifs, la population cible, la mise en œuvre, les outils pédagogiques, le dossier éducatif. Les données concernant également la coordination, les sources éventuelles de financement, les échanges d'informations entre les intervenants, les règles de confidentialité et l'évaluation du programme sont précisées dans le cahier des charges.

Lorsque le dossier est constitué, il est envoyé à l'ARS. Le directeur de l'agence se prononce dans les 2 mois suivant la réception du dossier complet. Le programme est alors autorisé pour une période de 4 ans. Il doit être mis en œuvre dans les 12 mois suivant l'autorisation. Les modifications de coordonnateur, d'objectifs du programme ou de source de financement doivent être transmises à l'ARS annuellement.

La mise en œuvre d'un programme non autorisé par une ARS est punie pénalement.

Structuration de la prise en charge éducative

Le modèle largement utilisé dans la mise en œuvre opérationnelle de l'ETP est celui proposé par Gagnayre et d'Ivernois [13]. Ce modèle repose sur une approche systémique. Cette approche est particulièrement adaptée aux éducations finalisées aboutissant à des compétences objectivables chez les apprenants comme c'est le cas en éducation thérapeutique [13]. Ce modèle comporte dans son approche opérationnelle quatre étapes :

- le diagnostic éducatif : identification des besoins du patient ;
- le contrat éducatif : définition des compétences à acquérir ;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- la mise en œuvre pratique de l'éducation : acquisition de compétences à l'aide de méthodes pédagogiques adaptées ;
- l'évaluation : mesure des connaissances, décisions, gestes, techniques et attitudes du patient.

Recueil des informations : le diagnostic éducatif

Cette étape de recueil des informations peut également être nommée bilan éducatif partagé. Cette première étape dans la démarche éducative permet d'appréhender les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient afin d'identifier ses besoins éducatifs, ses difficultés et ressources, de connaître ses demandes et projets, afin de lui proposer un programme éducatif personnalisé, individualisé [13]. Il constitue ainsi un outil opératoire sur lequel va reposer la conception d'un programme éducatif adapté.

Pour cela, le diagnostic éducatif s'appuie sur des entretiens individuels avec le patient au début de la prise en charge éducative mais également dans son continuum. Le diagnostic éducatif peut être effectué par plusieurs professionnels de santé de manière conjointe. L'entretien s'inscrit comme le point de départ d'un partenariat. Au-delà du recueil d'informations, le diagnostic éducatif permet de faire des liens et de donner du sens à ce que le patient exprime. Les questions doivent lui permettre de s'exprimer sur son vécu avec sa maladie mais aussi de réfléchir sur ses actes et l'aider à prendre conscience de ce qu'il sait et de ce qu'il fait. Le choix et la formulation des questions ont, de ce fait, une très grande importance. Plusieurs dimensions seront explorées :

- la dimension biologique : qu'est-ce qu'il a ?
  Elle permet d'explorer le retentissement fonctionnel de la maladie et de sa prise en charge sur le quotidien du patient. Les questions évaluent la présence de complications, contraintes, handicaps et les autres problèmes de santé auxquels le patient peut être confronté ;
- la dimension socioprofessionnelle : que fait-il ?
  Le questionnement va s'intéresser au contexte social, professionnel et familial du patient. Il va permettre d'explorer le quotidien, le mode de vie du patient, ce qui présente une importance majeure sur le plan pédagogique ;
- la dimension cognitive : qu'est-ce qu'il sait ?
  Les savoirs incluant les représentations, les croyances et les éléments acquis par l'expérience mais également les habiletés du patient en lien avec sa maladie, son traitement, seront explorés. Le mode d'apprentissage : organisation des connaissances, construction des raisonnements, logique, est important à comprendre pour la proposition d'éducation ultérieure.
- la dimension psychoaffective : qui est-il ?
  Le questionnement doit permettre de cerner les traits psychologiques du patient afin de mieux prévoir ses comportements et attitudes. Ces éléments devront être pris en compte dans la relation pédagogique (valorisation du patient, mise en confiance, etc.). La prise en compte des aspects particuliers du vécu de la maladie (déni, surcompensation, centration sur la maladie, etc.) permettra d'adapter les objectifs éducatifs.
- la dimension motivationnelle : quels sont ses projets ?
  Le questionnement permet de repérer les projets du patient, source de motivation du projet qui rend l'apprentissage possible. Il permet d'évaluer la capacité du patient à se projeter dans l'avenir. Le projet doit être jugé important, valorisant pour le patient, facilement réalisable. Il pourra ainsi être un appui à la réalisation du projet éducatif mais également un moyen d'évaluation de l'éducation dans le sens où son accomplissement indique la capacité du patient à se réaliser malgré la maladie.

L'expression du patient est l'élément principal du diagnostic éducatif. La formulation de questions simples, ouvertes, l'attitude engageante du professionnel sont essentielles. Le diagnostic éducatif nécessite ainsi une préparation importante et peut être soutenu par un guide d'entretien ou par d'autres supports comme, par exemple, une carte conceptuelle pour explorer les différentes dimensions évoquées.

Le diagnostic éducatif devra être analysé pour mettre en évidence les besoins éducatifs du patient. Le besoin est le résultat d'un travail d'élucidation. Il naît d'un écart entre l'état actuel et l'état souhaité. Il existe des besoins exprimés (demandes), des besoins non exprimés (désirs), mais également des besoins latents, non perçus par le patient. Les besoins des professionnels ne sont pas superposables aux besoins des patients. Le professionnel est conscient d'un certain nombre de besoins de santé non perçus par le patient, et inversement, le patient a conscience d'un certain nombre de besoins liés à sa vie quotidienne, non perçus par le soignant [20].

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Définition des objectifs éducatifs : le contrat éducatif

Il s'agit à cette étape de s'accorder et de déterminer avec le patient les compétences qui lui seront nécessaires à acquérir pour répondre aux besoins analysés. Les compétences devront être personnalisées, tenir compte des impératifs de la maladie, du traitement, des choix de vie et des projets du patient. Elles doivent être mobilisables dans la vie quotidienne du patient. Ces compétences à acquérir par le patient constituent les objectifs pédagogiques de l'éducation thérapeutique. Elles appartiennent à trois domaines :

- cognitif : connaissances, raisonnement et décision ;
- sensori-moteur : habiletés gestuelles ;
- psychoaffectif : attitudes.

La formulation des objectifs pédagogiques doit comprendre un verbe d'action et un contenu précisant ce sur quoi porte l'action. Les objectifs doivent être observables et mesurables.

Certains objectifs pourront être communs à tous les patients car ils correspondent à des besoins emblématiques ou ils visent à la mise en sécurité du patient ; d'autres seront spécifiques à chaque patient [13].

Mise en œuvre éducative

La programmation de rencontres permet de travailler sur les objectifs déterminés avec le patient. Les séances doivent être adaptées en termes de contenu et de méthodes pédagogiques à l'acquisition des compétences. Elles doivent aussi respecter la temporalité du patient. Chaque rencontre est l'occasion de poursuivre ces objectifs et de faire un bilan des acquis.

Les méthodes pédagogiques utilisées doivent être pertinentes, c'est-à-dire adaptées à l'objectif visé et respecter les principes d'apprentissage, notamment en termes de participation active, droit à l'erreur, progression adaptée au rythme individuel et de rétro-information. Les méthodes doivent également être faciles à mettre en œuvre par les éducateurs.

Les méthodes pédagogiques peuvent être classées selon plusieurs critères :

- l'âge : chez un enfant, le jeu est indissociable de l'apprentissage. Les méthodes utilisées dépendent également de l'âge et des capacités psychomotrices de l'enfant ;
- collectif ou individuel. Les méthodes collectives permettent de regrouper des patients ayant le même besoin éducatif lors d'une séance commune. L'intérêt réside dans la mise en confiance par un partage d'expériences personnelles mais également dans le fait de relativiser vis-à-vis de sa maladie et de favoriser l'interactivité et le raisonnement. Les séances individuelles permettent une intégration plus étroite de l'apprentissage, de répondre à des besoins spécifiques d'un patient mais également d'intégrer l'évaluation et le soutien psychologique ;
- en fonction du domaine : cognitif, sensori-moteur ou psychoaffectif.

Enfin, tout incident ou événement particulier dans le parcours du patient doit faire l'objet d'une rencontre afin d'évaluer si une difficulté pédagogique n'est pas à l'origine de l'incident [13].

Évaluation

L'évaluation en éducation thérapeutique est essentielle. L'évaluation du patient est formative, elle est au service de ce dernier afin de renseigner sur les progrès accomplis mais également sur les erreurs qu'il commet et des moyens de les corriger. Elle est continue et n'a en aucun cas pour objectif de prononcer un jugement ou d'être une sanction. L'évaluation peut également porter sur le programme d'éducation en lui-même : satisfaction du patient, choix des méthodes pédagogiques, format, temporalité des séances, etc.

Place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique

Apports spécifiques du pharmacien dans l'éducation thérapeutique

Le pharmacien formé à l'éducation thérapeutique peut avoir un rôle d'éducateur « généraliste », c'est-à-dire participer aux différentes étapes du processus éducatif comme le diagnostic éducatif par exemple. Il a également le rôle spécifique d'éducateur, spécialiste du médicament [21–23] :

- *accompagner le patient dans la compréhension de son traitement, de sa pathologie.* L'objectif est de renforcer l'adhésion du patient à son traitement, de soutenir sa motivation dans la gestion de son traitement chronique mais également de renforcer les habitudes de vie bénéfiques pour le patient ;

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

- *accompagner le patient dans une organisation pratique adaptée de ses traitements.* L'objectif est de travailler sur : les éventuelles difficultés d'observance du patient, la gestion pratique du traitement de l'approvisionnement aux modalités de prise de son traitement mais également sur son adaptation aux situations particulières : sorties, voyages, etc. ;
- *promouvoir le bon usage des traitements par le patient.* L'objectif est d'expliquer, d'évaluer les modes de prise du traitement dont notamment la manipulation des dispositifs d'administration complexes (ex : technique d'inhalation) et des dispositifs d'autocontrôle (ex : glucomètres) mais également de pouvoir aborder les effets indésirables des traitements, leur reconnaissance et la conduite à tenir ;
- *accompagner la gestion des crises.* L'objectif est de travailler avec le patient sur la reconnaissance et la gestion des signes d'alerte mais aussi sur les comportements du patient dans ces situations ;
- *Accompagner le patient dans le changement de ses habitudes hygiénodiététiques.* Il s'agit alors de permettre au patient d'identifier ses bénéfices au changement sans occulter les difficultés, de soutenir sa motivation.

L'ensemble de ces rôles nécessite pour le pharmacien :

- d'évaluer les représentations du patient sur le médicament, repérer les bénéfices du traitement et l'accompagner dans le temps ;
- de prendre en compte les habitudes de vie, les contraintes du patient et de repérer les difficultés cognitives, physiques (dextérité, vision, etc.) qu'il peut rencontrer ;
- de prendre en compte les messages des autres professionnels ;
- d'explorer la motivation du patient, ses freins, ses limites ;
- de négocier des objectifs réalistes, tenables par le patient.

Implication actuelle du pharmacien dans la pratique éducative

L'implication du pharmacien dans l'éducation thérapeutique peut se faire à différents niveaux. Il est possible de ne pas souhaiter s'y impliquer, ne pas se sentir prêt, ne pas être formé. Le pharmacien a dans ce cas un rôle important d'orientation des patients vers des structures qui lui permettront une prise en charge éducative. Un deuxième niveau correspond pour le pharmacien à adopter une posture éducative avec le patient sans pour autant être impliqué dans un programme. Cette posture permet de favoriser son apprentissage dans la prise en charge de sa maladie. Elle consiste à développer un partenariat avec le patient et nécessite pour le pharmacien d'accroître ses compétences pédagogiques, ses capacités d'écoute et de communication. Elle permet une autonomisation favorable au patient et la satisfaction des deux partenaires. Enfin, le dernier niveau correspond à une implication totale du pharmacien dans la démarche éducative au sein de programmes d'ETP dans une équipe pluriprofessionnelle.

Intégration de l'éducation thérapeutique dans l'exercice pharmaceutique

L'éducation thérapeutique peut être mise en place dans les différents lieux d'exercice du pharmacien que cela soit dans les établissements de soins, à l'officine ou dans des réseaux de soins.

L'implication du pharmacien hospitalier dans les programmes d'éducation thérapeutique est plus ancienne. Elle est facilitée par l'unicité de lieu des différents intervenants impliqués dans la prise en charge du patient. Le développement de la pharmacie clinique est un atout majeur. Par son intégration dans l'équipe médicale et soignante au sein de l'unité de soins, la participation du pharmacien dans les programmes d'éducation thérapeutique est renforcée. Le pharmacien hospitalier peut également participer à l'éducation thérapeutique lors de la rétrocession des médicaments.

Les pharmaciens peuvent également être impliqués par leur participation au sein de réseaux de soins proposant des programmes d'éducation thérapeutique.

Enfin, les profondes transformations actuelles de l'exercice officinal placent le pharmacien comme un acteur de proximité privilégié dans l'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques et dans la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse. Ce rôle passe notamment par le développement des entretiens pharmaceutiques et l'intégration de l'éducation thérapeutique dans les missions

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

du pharmacien d'officine. Le développement de programmes d'éducation thérapeutique validés à l'officine est cependant encore difficile du fait de certaines contraintes (pluriprofessionnalité, temps nécessaire, rémunération, etc.) mais également de l'offre éducative proposée. Plusieurs questions se posent : pour avoir une offre éducative adaptée doit-il soumettre un programme par pathologie chronique ? Doit-il se spécialiser dans un domaine particulier ? De tels programmes sont actuellement en phase expérimentale. La mise en œuvre de l'éducation thérapeutique à l'officine requiert d'avoir au moins un pharmacien formé, un espace de confidentialité, une adaptation du temps (prise de rendez-vous) et du matériel, des outils pédagogiques adaptés. Elle représente un véritable projet pour l'ensemble de l'équipe officinale afin de proposer une offre éducative cohérente et pour assurer l'ensemble des missions pharmaceutiques.

Éducation thérapeutique du patient en cancérologie

Quelles représentations ?

Les représentations des patients vis-à-vis du cancer sont souvent négatives. L'annonce de cette maladie s'accompagne d'une atteinte du sentiment d'identité ainsi que d'une dégradation de l'image de soi et la recherche d'un sens à donner à ce cancer [24, 25]. Comme expliqué dans les paragraphes ci-dessus, ce sens est fondamental dans le processus d'acceptation de la maladie. Malgré les campagnes d'information destinées à faire évoluer ces représentations, le cancer reste synonyme de mort [25]. La dimension émotionnelle a donc une part prépondérante dans la gestion des pathologies cancéreuses. L'enquête « Ensemble parlons autrement du cancer (EPAC) », réalisée en 2010, a interrogé les patients sur leurs représentations de ces maladies [26]. Sont retrouvés parmi les mots les plus fréquemment cités : « chimiothérapie », « mort », « douleur », « métastases », « peur », « grave », « incurable ». Ces représentations du cancer vont guider le patient dans l'adoption de comportements positifs ou négatifs par rapport à la maladie, comme l'adhésion aux traitements proposés, le recours aux médecines parallèles ou des interprétations irrationnelles pour le soignant. Il est important de noter que les patients ne sont pas les seuls à avoir des représentations sur le cancer, leur entourage et les professionnels de santé qui les prennent en charge en ont également. Ces représentations auront donc un impact dans la relation qui les unit.

Quelles thématiques ?

La prise en charge thérapeutique des cancers comprend différents types de traitements, seuls ou associés : chimiothérapie par voie orale ou injectable, hormonothérapie, traitements ciblés, radiothérapie et chirurgie. Chaque stratégie comporte des effets indésirables et a un impact sur la qualité de vie des patients.

L'avènement des chimiothérapies par voie orale permet notamment une prise en charge des patients atteints de cancer en dehors de l'hôpital. Cependant, ces médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables ni de risques : ils nécessitent donc une surveillance appropriée, ce qui peut se traduire par une acquisition de compétences d'autosoins pour le patient. De plus, l'observance médicamenteuse est à prendre en compte. En effet, la non-observance pour les chimiothérapies par voie orale serait de l'ordre de 20 % à 30 % [27, 28]. Ce nouveau type de prise en charge induit également une nécessité d'éducation thérapeutique en ambulatoire ou au domicile du patient. Une étude réalisée en 2011 a évalué l'impact clinique potentiel de l'éducation thérapeutique chez les patients traités par des médicaments anticancéreux [27]. Les effets indésirables ayant entraîné un appel au médecin, une consultation et/ou une hospitalisation, ont été reliés à des erreurs potentiellement imputables à un défaut d'ETP. Ces erreurs étaient : un défaut d'observance aux traitements de support, le recours à l'automédication à risque d'interaction avec les médicaments anticancéreux et/ou un comportement à risque. Une proportion de 6 % à 21 % des effets indésirables pouvait être liée à un défaut d'ETP.

Initialement, les premiers programmes d'ETP étaient destinés aux patients nécessitant une laryngotomie ou une stomathérapie en lien avec leur cancer [29]. Par la suite, les programmes d'ETP se sont intéressés à la gestion des effets

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

indésirables des thérapies anticancéreuses (ex : la fatigue, l'aplasie fébrile), de la douleur, de la nutrition ainsi que l'observance des patients. L'objectif final est d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer. La prise en charge éducative des patients intervient pendant la maladie mais également après.

Les principales pathologies cancéreuses dans lesquelles des programmes d'ETP ont été développés sont :

- le cancer du sein ;
- le cancer de la prostate ;
- le cancer colorectal ;
- les pathologies en oncohématologie.

Il est à noter que des programmes d'ETP existent pour les premières causes de mortalité par cancer chez l'homme et la femme, respectivement le cancer de la prostate et le cancer du sein.

Quels patients ?

La majorité des programmes d'ETP existant à l'heure actuelle concernent les patients adultes atteints de tumeurs solides. Une enquête nationale réalisée en 2007 a montré que l'éducation thérapeutique était très peu développée pour les enfants et adolescents atteints de pathologie cancéreuse, sauf dans le domaine de l'hémato-oncologie [30]. Une enquête similaire a été réalisée aux États-Unis et a conclu à cette même insuffisance [31].

Quelles compétences ?

Les deux types de compétences, d'autosoins et d'adaptation à la maladie, sont retrouvés dans les programmes d'ETP existant en cancérologie.

Les principaux objectifs de ces programmes d'ETP sont :

- gérer les effets indésirables des médicaments (fatigue, aplasie fébrile, etc.) ;
- gérer la douleur ;
- se prendre en charge d'un point de vue nutritionnel ;
- gérer une stomie ;
- comprendre la maladie ;
- gérer le traitement anticancéreux ;
- prendre des décisions concernant le cancer ;
- planifier.

Éducation thérapeutique du patient et gestion des effets indésirables

Les anticancéreux sont responsables d'effets indésirables à court et à long terme. Ces effets, de fréquence et de gravité variables, peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des patients. Les programmes d'ETP ont donc fréquemment pour objectif de réduire leur incidence et leur gravité afin de sécuriser la prise en charge des patients. Par ailleurs, la perception de ces effets indésirables par les patients est influencée par de nombreux facteurs et semble évoluer au cours du temps. Une étude italienne a interrogé plus de 400 patients sur les répercussions négatives des effets indésirables physiques ou non [32]. Les effets arrivant aux trois premières positions étaient respectivement « affecte ma famille ou mon conjoint », « fatigue permanente » et « perte de cheveux ». Les autres effets perçus comme importants étaient les nausées, la perte d'appétit ou encore l'infertilité. Il est à noter que les vomissements n'apparaissaient quasiment plus dans les effets indésirables évoqués par les patients. La connaissance de ces facteurs permet d'envisager des programmes d'ETP adaptés aux patients atteints de cancer.

La fatigue est l'effet indésirable le plus fréquent et ayant le plus grand impact sur la qualité de vie [33, 34]. En France, l'information donnée aux patients sur la fatigue est insuffisante et leur compréhension du mécanisme est faible [35]. Une étude américaine a montré l'efficacité d'un programme d'éducation thérapeutique sur la prise en charge et l'acceptation de la fatigue chez des patientes atteintes d'un cancer du sein [36].

Le centre de lutte contre le cancer d'Auvergne a développé un programme d'ETP sur la prise en charge de l'aplasie fébrile, autre effet secondaire des chimiothérapies [28]. Le constat réalisé est multiple : le concept d'aplasie fébrile est difficile à comprendre pour les patients, et sa dangerosité est sous-évaluée. De plus, les conduites à tenir en prévention ou en cas d'apparition d'une aplasie fébrile semblent peu connues, d'où l'intérêt de mettre en place un programme d'ETP ayant pour objectif d'améliorer les connaissances des patients sur l'aplasie fébrile et d'acquérir des compétences de reconnaissance des signes de gravité pour une meilleure qualité de la prise en charge. Ce programme d'ETP se déroule en séances collectives

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

après un diagnostic éducatif individuel. L'évaluation du programme par les patients et les médecins traitants a montré une grande satisfaction des patients, avec une participation fréquente de leurs conjoints. Un développement de programmes d'ETP sur d'autres effets indésirables comme les nausées et vomissements est en cours.

La prise en charge éducative des effets indésirables des chimiothérapies peut également se faire au sein de programmes à thématique plus globale. Ainsi, un programme d'éducation destiné aux patients atteints d'un cancer du côlon a pour objectif d'aider les patients à comprendre la chimiothérapie et ses implications en termes de prise en charge (fréquence de la chimiothérapie, nécessité de bilan sanguin, voie d'abord par le port à Cath®), d'apparition et de gestion des effets indésirables possibles et de conduite à tenir en cas d'urgence [37].

Éducation thérapeutique du patient et gestion de la douleur

La douleur est un symptôme récurrent dans les pathologies cancéreuses et son soulagement est fondamental pour l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les premiers programmes d'ETP ayant pour objectif une prise en charge efficace de la douleur liée au cancer datent de plus de 20 ans [34].

En 1987, une étude montre qu'une éducation thérapeutique visant la perception, l'interprétation et la prise en charge de la douleur permettait d'améliorer les connaissances des patients atteints de cancer sur leur douleur et les attitudes à adopter pour la gérer [38]. Parmi ces modalités de gestion de la douleur, le recours aux antalgiques n'était pas prioritaire et arrive après l'utilisation de techniques de distraction. Par ailleurs, une étude québécoise a montré l'efficacité d'un programme d'ETP sur la modification des représentations des patients vis-à-vis des opioïdes et sur la diminution de la douleur [39]. En effet, les représentations négatives sur les opioïdes sont le principal facteur limitant à leur utilisation, malgré un besoin avéré. Cette ETP était réalisée dans des structures de soins primaires et prenait en charge des patients traités à domicile.

Certains programmes d'éducation thérapeutique des patients atteints de cancer associent à l'amélioration de la gestion de la douleur celle de la gestion de la fatigue. En effet, il s'agit des deux symptômes les plus fréquents. Ils sont particulièrement présents dans les stades avancés de cancer. En 2000, une équipe américaine a développé un modèle d'intervention éducative en ambulatoire ayant ces deux objectifs [40]. Ce programme était constitué de deux séances éducatives et a permis de mettre en évidence des manques d'information des patients à propos de la gestion de la douleur ainsi que des problèmes de communication entre les patients et leurs soignants. La deuxième séance avait donc pour objectif d'améliorer cette communication et d'apporter une compétence d'adaptation à la maladie.

En 2013, une revue de la littérature a évalué l'impact des interventions d'ETP sur la douleur des patients cancéreux [41]. La méta-analyse découlant de cette revue de la littérature a sélectionné 15 études randomisées contrôlées et a conclu à un effet légèrement positif de l'intervention, en particulier lorsque celle-ci comprend des activités d'aide à l'autonomisation. Ces interventions éducatives se déroulaient à l'hôpital, en centre de soins primaires ou au domicile des patients. Les difficultés rencontrées par les auteurs résidaient notamment dans le manque de précisions sur les modalités des interventions éducatives.

Enfin, en 2014, un programme comprenant des interventions éducatives a été évalué en Allemagne [42]. L'objectif de ce programme est d'améliorer l'autogestion de la douleur liée au cancer, notamment en diminuant les obstacles d'ordre comportemental ou dus aux représentations des patients. L'évaluation de ce programme a montré une diminution de l'intensité des douleurs ressenties ainsi qu'une amélioration de l'observance aux antalgiques et de la qualité de vie des patients.

L'efficacité de l'ETP dans la gestion de la douleur réside dans l'amélioration des connaissances des patients, la modification des représentations négatives sur les opioïdes, l'amélioration du recours aux antalgiques et la diminution de l'intensité de la douleur. Le nombre d'études reste cependant limité.

Éducation thérapeutique du patient et prise en charge nutritionnelle

L'intérêt de l'ETP a également été mis en évidence dans la prise en charge nutritionnelle des patientes

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

atteintes de cancer du sein [43, 44]. En effet, une surcharge pondérale importante est un facteur de risque de récidive du cancer [45]. Ainsi, la prise en compte de cette problématique dans les programmes d'éducation thérapeutique des patientes atteintes de cancer du sein apparaît fondamentale.

Un autre aspect de la prise en charge nutritionnelle est la gestion d'une nutrition parentérale à domicile. Un programme d'ETP a été mis en place par l'unité transversale d'éducation thérapeutique du CHU de Lyon [46]. Il est destiné à tout patient nécessitant une nutrition parentérale au long cours, qu'elle soit liée à une insuffisance intestinale ou à une dénutrition, et s'adresse donc également aux patients atteints de cancer. Les objectifs éducatifs de ce programme sont d'apporter de meilleures connaissances sur la maladie ; d'acquérir des compétences de sécurité liées à la pompe à perfusion, à l'abord veineux et aux conseils hygiénodiététiques et enfin d'acquérir des compétences d'autosoins comme les gestes de branchement-débranchement des perfusions ou encore les soins et remplacement de stomies.

Dans les pathologies cancéreuses, la dénutrition est fréquente alors que l'état nutritionnel a un impact sur le pronostic de la maladie et l'efficacité des traitements. Peu d'actions éducatives en lien avec cette problématique ont été retrouvées dans la littérature, même si celles-ci semblent être intégrées aux séances éducatives de gestion des effets indésirables.

Gérer une stomie

Les études réalisées sur les informations reçues par les patients atteints d'un cancer colorectal stomisés montrent qu'elles sont insuffisantes. Les réseaux de santé OncoSud et OncoPACA ont mis en place un programme d'éducation thérapeutique pour les patients stomisés à la suite d'un cancer colorectal [47]. La mise en place d'une stomie, qu'elle soit provisoire ou définitive, entraîne des changements d'habitudes de vie. Sa gestion nécessite l'acquisition de nombreuses compétences par le patient liées aux soins de la stomie et des éventuelles complications, aux choix de l'appareillage lors des changements de poche et à l'adaptation de l'alimentation en fonction du transit intestinal. Les répercussions psychologiques de la pose d'une stomie ne doivent pas non plus être négligées. Ainsi, ces deux réseaux ont mis en place un programme d'ETP se déroulant au domicile du patient. Il comprend une séance de diagnostic éducatif, cinq séances éducatives (trois avec une infirmière stomathérapeute, une avec une diététicienne, et une avec un ancien patient stomisé) et une séance d'évaluation de l'atteinte des objectifs.

Comprendre la maladie, décider et planifier

Une étude menée en 2013 s'est intéressée aux besoins d'information des patientes atteintes d'un cancer du sein éligibles à une hormonothérapie [48]. Ces besoins ont été recueillis avant que la décision thérapeutique ne soit prise. Les patients devaient classer leurs besoins de réponse à 95 questions comme « essentiels », « désirés » ou « à éviter ». En moyenne, 57 réponses étaient classées essentielles. Les raisons les plus fréquemment évoquées par les patientes pour une réponse « essentielle » étaient de comprendre leur situation mais également de les aider à décider et planifier. Une autre étude interrogeant des patientes atteintes de cancer du sein mais aussi des professionnels de santé d'un centre de lutte contre le cancer a montré que la majorité des compétences devant être acquises par les patientes concernent des résolutions de problèmes liés à la gestion des émotions et à l'adaptation à la maladie [49]. Il est à noter que les compétences d'adaptation à la maladie sont celles qui recueillent le plus d'éléments de compétences après analyse catégorielle des entretiens semi-directifs réalisés. Les parcours d'éducation thérapeutique de ces patientes devraient donc privilégier l'implantation de stratégies d'adaptation.

Gérer le traitement

Une étude réalisée auprès de parents d'enfants atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique a permis d'identifier, par analyse de contenu thématique, leurs besoins éducatifs et de mettre en place une éducation adaptée [50]. Les deux besoins éducatifs de ces aidants, en lien avec la parentalité étaient : « comment éduquer un enfant malade comme n'importe quel enfant ? » et « comment garder son statut de parent en ayant un rôle de soignant/aidant ? ». Les quatre besoins éducatifs en lien avec la gestion du traitement médicamenteux étaient : « comment utiliser le matériel fourni par la pharmacie ? », « comment préparer la dose à administrer et organiser les prises ? », « comment donner un médicament à un enfant opposant ? »,

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

« comprendre les bénéfices des médicaments pour son enfant malgré leur caractère toxique ». Ainsi, deux séances d'éducation thérapeutique ont été créées afin de permettre aux parents de préparer les doses de médicaments à son domicile et de proposer une organisation des prises.

Où l'éducation thérapeutique du patient a-t-elle lieu ?

En France, une estimation de la proportion de chimiothérapies par voie orale a été réalisée et devrait atteindre 20 à 25 % en 2015 [1]. Le développement de programmes d'ETP apparaît nécessaire pour garantir une sécurité optimale de ces traitements, notamment par des interventions éducatives en ambulatoire ou au domicile des patients. À l'heure actuelle, les programmes d'ETP retrouvés en cancérologie sont effectués à l'hôpital, dans les centres de lutte contre le cancer mais également au sein de réseaux de santé. À titre d'exemple, les réseaux Oncosud, OncoPACA, OncoBourgogne, OncAuvergne proposent aux patients atteints de cancer des programmes d'ETP et permettent de réaliser cette éducation au domicile des patients.

Quels outils éducatifs ?

Parmi les outils utilisés en éducation thérapeutique des patients, les outils éducatifs informatiques ont une part importante, notamment aux États-Unis [51]. La réalisation de programmes d'ETP ayant recours à des outils informatiques permettrait de combiner les exigences de coût-efficacité et de temps, tout en restant focalisé sur les besoins éducatifs des patients. D'après les auteurs, l'intérêt de ces programmes réside dans la facilité d'utilisation des outils, l'apport d'information et leur côté ludique pour les patients et leur entourage. En 2014, une revue de la littérature visant à évaluer les bénéfices d'une éducation thérapeutique de patients atteints de cancer de la prostate a été réalisée [52]. Cette revue concernait l'ETP réalisée par le biais de programmes d'ETP utilisant Internet ou des CD-ROMS interactifs. La majorité des 18 études sélectionnées a montré un impact positif en termes d'amélioration des connaissances des patients, de satisfaction vis-à-vis des options thérapeutiques et de soutien pour les patients. Les auteurs concluent à un intérêt d'utiliser ce type d'outils éducatifs dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate.

Un autre type d'outil utilisé notamment dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique de patients atteints d'un cancer de la prostate en début de maladie est le livret d'information [53]. Ce livret sert de support et contient des questions-réponses. Une évaluation de ce livret a porté sur les attentes des patients et de leur famille vis-à-vis du contenu du livret et de son utilité. Les résultats ont montré que les attentes des patients et de leur famille étaient identiques sur la compréhension de la maladie. Les patients souhaitaient également que ce livret les aide à prendre des décisions sur la thérapeutique et à planifier. Les familles des patients attendaient, quant à elles, que cet outil leur permette d'apporter du soutien au patient.

En Suède, une étude sur la lisibilité, la compréhensibilité et l'adéquation du contenu du matériel éducatif utilisé dans l'éducation thérapeutique des patients atteints de cancer colorectal devant subir une chirurgie a été réalisée [54]. Le matériel éducatif concerné consistait en des brochures sur les procédures diagnostiques et thérapeutiques, utilisées en complément d'une information orale. La majorité de ces brochures ont été classées comme suffisamment lisibles et compréhensibles, mais des focus group de patients ont révélé des manques en termes de besoins éducatifs. En effet, les sujets suivants n'étaient pas abordés dans les brochures alors qu'ils étaient perçus comme essentiels par les patients : déroulement de la chirurgie et de l'après-chirurgie, gestion des symptômes et des problèmes à domicile, accessibilité aux soins après la sortie de l'hôpital et pronostic après la chirurgie. Selon les patients, ces manques affecteraient leur vie quotidienne à court et long terme. De même, ils souhaitaient avoir des informations supplémentaires sur la fiabilité des sources Internet et l'existence d'associations de patients ou de groupes de soutien.

L'art-thérapie a également été utilisée dans le cadre d'un travail éducatif de groupe avec des patients atteints d'un cancer [24]. L'objectif était d'évaluer l'impact de l'utilisation de l'art-thérapie sur l'acquisition de compétences psychosociales. L'intérêt de la prise en compte des compétences psychosociales est majeur dans le cancer. En effet, les représentations des patients sur le cancer sont fréquemment négatives et les conséquences physiques, psychologiques et sociales redoutées

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

sont importantes. À la suite de sept rencontres entre patients et artistes, les compétences liées à la réflexion sur soi, à la créativité, à la capacité d'adaptation, à la capacité de prendre des initiatives et faire des projets étaient renforcées.

Et après le cancer, l'éducation thérapeutique du patient a-t-elle sa place ?

L'éducation thérapeutique du patient a également une place après la maladie, notamment au travers des compétences d'adaptation à la maladie qu'elle développe chez les patients. Le Plan cancer 2009–2013 précisait ainsi l'importance de l'accompagnement de l'après-cancer [4]. Parmi les compétences d'adaptation à la maladie, être capable d'utiliser les ressources du système de santé apparaît comme une compétence particulièrement importante. En effet, le cancer peut être vécu comme une « double peine » puisqu'il peut entraîner des difficultés financières et éventuellement une perte d'emploi [1].

Aux Pays-Bas, une intervention éducative a récemment été mise en place pour les patientes atteintes de cancers du sein ou gynécologiques [55]. L'objectif est de faciliter le maintien ou le retour au travail après la maladie. Cette reprise de l'activité professionnelle fait partie intégrante de la guérison pour les patientes et est associée à une amélioration de la qualité de vie des patientes.

En France, un programme d'ETP a été mis en place au centre de lutte contre le cancer de Strasbourg après avoir identifié un sentiment d'isolement et un ressenti négatif des patientes à la fin du traitement de leur cancer du sein. L'objectif de ce programme est d'assurer une meilleure réinsertion professionnelle, sociale et familiale [56]. En plus du diagnostic éducatif, ce programme se compose de dix séances éducatives de thématiques différentes. L'évaluation du programme montre une très grande satisfaction des patientes qui perçoivent des bénéfices à court, moyen et long terme. Ce programme a depuis été ouvert aux hommes atteints de cancer du sein.

Conclusion

L'éducation thérapeutique du patient est essentielle en cancérologie, notamment dans la prévention, l'observance, la gestion des effets indésirables des traitements et des répercussions de la maladie. Son impact est significatif sur les connaissances des patients sur la maladie et les traitements ainsi que sur la gestion de la douleur, de l'anxiété et sur la capacité d'adaptation des patients. Une particularité de l'ETP en cancérologie est sa place non seulement tout au long de la maladie mais également après celle-ci. Certaines compétences relevées dans différentes publications semblent communes aux patients atteints de cancer. Elles sont un appui dans la construction de nouveaux programmes d'ETP. Cependant, afin de répondre de manière adaptée à cette population de patients, l'évaluation de leurs besoins éducatifs est indispensable. Elle doit être réalisée en amont de la mise en place de chaque programme. La prise en charge éducative de chaque patient sera ensuite individualisée grâce au diagnostic éducatif.

Les spécificités du cancer telles que la fréquence et la sévérité des effets indésirables des traitements, l'importance de l'observance afin de garantir l'efficacité du traitement et la sécurité des patients, confèrent un rôle majeur au pharmacien dans la prise en charge éducative en tant que spécialiste du médicament. Le pharmacien peut également, dans un travail pluridisciplinaire, participer à l'acquisition par le patient d'autres compétences. La formation en ETP est indispensable pour assurer ces missions. Une estimation de la proportion de chimiothérapies par voie orale a été réalisée et devrait atteindre 20 à 25 % en 2015 [1]. De ce fait, le développement de programmes d'ETP apparaît nécessaire pour garantir une sécurité optimale de l'utilisation de ces traitements.

Les réseaux de santé et les structures extrahospitalières, au rang desquelles les pharmacies, sont appelés à occuper une place importante dans la prise en charge des patients traités par chimiothérapies orales et, de ce fait, dans l'ETP. Le développement de ces organisations requiert une coordination ville-hôpital du fait de l'avance prise par ce dernier dans la mise en place de programmes d'ETP.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 34

[1] Plan Cancer 2014-2019. Disponible sur : http://www.plan-cancer.gouv.fr/preparation-du-3e-plan-cancer.html

[2] Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jougla E. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. BEH 2011 ; 22 : 249–55.

[3] Organisation mondiale de la santé. Groupe de travail : Former les professionnels de santé du XXIe siècle : le défi des maladies chroniques. Octobre 2005.

[4] Plan cancer 2009-2013. Disponible sur: http://www.plan-cancer.gouv.fr/.

[5] Organisation mondiale de la santé - Europe. Education thérapeutique du patient. Recommandations d'un groupe de travail de l'OMS; 1998 Copenhague.

[6] Capet C. Il y a « patient » et « patient ». Les Cahiers du GERM 1985 ; 76 : 193–4.

[7] Dubois N. La psychologie du contrôle : les croyances internes et externes. Presse Universitaire de Grenoble ; 1987.

[8] Rosenstock IM. What research in motivation suggests for public health. Am J Public Health Nations Health 1960 ; 50 : 295–302.

[9] Rusch E. Glossaire des termes de santé publique internationaux ; 1996 [Tableau 1].

[10] Bandura A. Social learning theory. Englewood Cliffs : N.J. Prentice-Hall ; 1977.

[11] Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. Prog Behav Modif 1992 ; 28 : 183–218.

[12] Bass RV, Good JW. Educare and Educere : Is a Balance Possible in the Educational System ? In : The Educational Forum. 2004. p. 161–8 68/2.

[13] d'Ivernois JF, Gagnayre R. Apprendre à éduquer le patient. 4e ed. Paris : Maloine ; 2011.

[14] Foucaud J, Bury J, Belcou-Debussche M, Eymard C. Éducation thérapeutique du patient : modèles, pratiques et évaluation. Saint Denis : Inpes ; 2010.

[15] Lagger G, Pataky Z, Golay A. Efficacy of therapeutic patient education in chronic diseases and obesity. Patient Educ Couns 2010 ; 79 : 283–6.

[16] Loi n° 2002–303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

[17] Loi n° 2009–879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.

[18] Décret n° 2010–904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient.

[19] Décret n° 2010–906 du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient.

[20] Deccache A. Du travail éducatif à l'évaluation des besoins, des effets et de la qualité de L'Education du Patient : méthodes et techniques individuelles et de groupe. Bull d'Education du Patient 1996 ; 15 : 70–7.

[21] Brunie V, Rouprêt-Serzec J, Rieutord A. Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. J Pharm Clin 2010 ; 29 : 90–2.

[22] Dreux C, Blanchet F. L'éducation thérapeutique des patients : une ardente obligation pour les pharmaciens. Les Nouvelles Pharmaceutiques : Bulletin trimestriel de l'Ordre des pharmaciens 2009 ; 405 : 487–91.

[23] Jacquemet S, Certain A. Éducation thérapeutique du patient : rôles du pharmacien. Bulletin trimestriel de l'ordre des pharmaciens 2000 ; 367 : 269–75.

[24] Pellecchia A, Gagnayre R. L'art comme support dans l'éducation thérapeutique des personnes atteintes de cancer : résultats d'une étude exploratoire. Pédagogie Médicale 2010 ; 11 : 57–66.

[25] Marx E, Reich M. Croyances, idées reçues et représentations de la maladie cancéreuse. Psychooncology 2009 ; 3 : 129–30.

[26] Altmeyer A. Répercussions psychologiques du cancer. Disponible sur: http://www.chu-besancon.fr/3c/psy_5fev09.pdf.

[27] Santucci R, El Aatmani A, Lescoute A, Levêque D, Serra S, Bergerat JP, et al. Fréquence des effets indésirables graves imputables à un potentiel défaut d'éducation thérapeutique chez des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse. Bull Cancer 2011 ; 98 : 176–81.

[28] Van Praagh-Doreau I, Chevrier R. L'ETP en cancérologie. Disponible sur: http://www.oncauvergne.fr/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=971&Itemid=.

[29] Deccache A, Fournier C, Mischlich D. Enquête sur l'éducation thérapeutique des patients. Résultats : les pratiques en éducation du patient dans les établissements de santé français en 1999. Rapport d'enquête, Direction générale de la santé. juin 2002. www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/eduthera/.

[30] Toutenu P, Chauvin F. L'information des adolescents atteints de cancer : état des lieux en oncologie pédiatrique en France. Bull Cancer 2007 ; 94 : 357–62.

[31] Slone JS, Self E, Friedman D, Heiman H. Disparities in Pediatric Oncology Patient Education and Linguistic Resources : Results of a National Survey of Pediatric Oncologists. Pediatr Blood Cancer 2014 ; 61 : 333–6.

[32] Russo S, Cinausero M, Gerratana L, Bozza C, Iacono D, Driol P, et al. Factors affecting patient's perception of anticancer treatments side-effects : an observational study. Expert Opin Drug Saf 2014 ; 13 : 139–50.

[33] Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yie QL, Hu H, Chemerynsky I, et al. Cognitive function, fatigue and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 4175–83.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

[34] Pérol D, Toutenu P, Lefranc A, Régnier V, Chvetzoff G, Saltel P, Chauvin F. Therapeutic education in oncology : involving patient in the management of cancer. Bull Cancer 2007 ; 94(3) : 267–74.

[35] Serin D, Dilhuydy JM, Guiochet N, Romestaing P, Gledhill J, Bret P, et al. Parcours de femmes 2001 : enquête française sur la prise en charge et les besoins des patientes atteintes de cancer du sein ou gynécologique : ce qui a changé de 1993 à 2001. Bull Cancer 2005 ; 92 : 817–27.

[36] Yates P, Aranda S, Hargraves M, Mirolo B, Clavarino A, McLahan S, et al. Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 6027–36.

[37] Durand JP. Éducation thérapeutique du patient cancéreux recevant une chimiothérapie. Disponible sur: www.afdet.net/AFDET_fichup/archive-88.pdf.

[38] Dalton JA. Education for pain management : a pilot study. Patient Educ Couns 1987 ; 9 : 155–65.

[39] Aubin M, Vézina L, Parent R, Fillion L, Allard P, Bergeron R, et al. Impact of an educational program on pain management in patients with cancer living at home. Oncol Nurs Forum 2006 ; 33 : 1183–8.

[40] Grant M, Golant M, Rivera L, Dean G, Benjamin H. Developing a community program on cancer pain and fatigue. Cancer Practice 2000 ; 8 : 187–94.

[41] Marie N, Luckett T, Davidson PM, Lovell M, Lal S. Optimal patient education for cancer pain : a systematic review and theory-based meta-analysis. Support Care Cancer 2013 ; 21 : 3529–37.

[42] Jahn P, Kuss O, Schmidt H, Bauer A, Kitzmantel M, Jordan K, et al. Improvement of pain-related self-management for cancer patients through a modular transitional nursing intervention : A cluster-randomized multicenter trial. PAIN. 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.01.006.

[43] Chlebowski RT, Blackburn GL, Elashoff RE, Thomson C, Goodman MT, Shapiro A, et al. Dietary fat reduction in postmenopausal women with primary breast cancer : Phase III Women's Intervention Nutrition Study (WINS). J Clin Oncol 2005 ; 23(16S) : 10.

[44] Rock CL, Flatt SW, Natarajan L, Thomson CA, Bardwell WA, Newman VA, et al. Plasma carotenoids and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 6631–8.

[45] Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer : a review of evidence. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 3302–16.

[46] Unité tranversale d'education thérapeutique. Éducation thérapeutique des patients en nutrition parentérale à domicile au long cours. Disponible sur: http://www.chu-lyon.fr/web/3593.

[47] Coulon-Neveu M, Mineur L. Parcours d'éducation thérapeutique pour les patients atteints d'un cancer colorectal ayant nécessité une colostomie résidant sur le territoire Vaucluse-Camargue. OncoSud Disponible sur: http://www.oncopaca.org/upload/Assemblee%20Generale/parcours-d-education-therapeutique-2010.ppt

[48] Feldman-Stewart D, Madarnas Y, Mates M, Tong C, Grunfeld E, Verma S, et al. Information needs of post-menopausal women with hormone receptor positive early-stage breast cancer considering adjuvant endocrine therapy. Patient Educ Couns 2013 ; 93 : 114–21.

[49] Arfé E, Bombail M, Roché H, Gagnayre R. Quelles compétences peuvent être mobilisées par des patients atteintes de cancer du sein durant leur parcours de soin ? Une enquête par entretiens auprès de patientes et de professionnels d'un centre de lutte contre le cancer. Educ Ther Patient/Ther Patient Educ 2012 ; 3 : 11–22.

[50] Le Pêcheur-Lemarchand V, Moal F, Spiesser-Robelet L. En quoi l'éducation thérapeutique des parents d'enfants atteints d'une leucémie peut améliorer la prise en charge médicamenteuse au domicile ? Grenoble : XVe congrès de la Société française de pharmacie clinique ; 2014.

[51] Jones JM, Nyhof-Young J, Friedman A, Catton P. More than just a pamphlet : development of an innovative computer-based education program for cancer patients. Patient Educ Couns 2001 ; 44 : 271–81.

[52] Salonen A, Ryhänen AM, Leino-Kilpi H. Educational benefits of Internet and computer-based programmes for prostate cancer patients : a systematic review. Patient Educ Couns 2014 ; 94 : 10–9.

[53] Feldman-Stewart D, Brundage MD, Van Manen L, Skarsgard D, Siemens R. Evaluation of a question-and-answer booklet on early-stage prostate-cancer. Patient Educ Couns 2003 ; 49 : 115–24.

[54] Smith F, Carlsson E, Kokkinakis D, Forsberg M, Kodeda K, Sawatzky R, et al. Readability, suitability and comprehensibility in patient education materials for Swedish patients with colorectal cancer undergoing elective surgery : A mixed method design. Patient Educ Couns 2014 ; 94 : 202–9.

[55] Tamminga SJ, Verbeek JH, Bos MM, Fons G, Kitzen JJ, Plaisier PW, et al. Effectiveness of a Hospital-Based Work Support Intervention for Female Cancer Patients – A Multi-Centre Randomised Controlled Trial. PLoS One 2013 ; 22(5) : e63271. 8.

[56] Pfeil-Thiriet F. Un programme d'éducation thérapeutique pour l'après-cancer du sein. Soins 2013 ; 776 : 43–5.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Approche psychologique avec le patient atteint de cancer

CHAPITRE 35

Quelques repères

F. Goldwasser

Introduction

La qualité de la relation offerte par le cancérologue envers la personne atteinte de cancer est, avec la compétence technique, le pilier de la confiance du patient en son médecin. L'engagement du cancérologue s'illustre principalement par des manifestations d'empathie et de non-abandon :

- **l'empathie** : le cancérologue doit rejoindre le malade dans sa difficulté, sa souffrance, et le manifester. Ce témoignage de « non-indifférence » et de « compréhension » va s'illustrer par un « alignement ». Le médecin exprime qu'il perçoit ce que vit le patient. Il y a un constat commun sur la difficulté ou la souffrance vécue, ressentie ou exprimée par le patient. Dans un second temps, après cet alignement préalable, le cancérologue va pouvoir avancer dans l'offre de solutions ou d'informations éventuellement difficiles, en annonçant possiblement de mauvaises nouvelles ;
- **l'engagement au non-abandon** : à défaut de pouvoir résoudre tous les problèmes à la hauteur du souhait du patient, le cancérologue va pouvoir s'engager à être présent, quelle que soit l'évolution clinique, pour rendre la situation moins difficile à vivre. Cela signifie offrir une organisation qui garantit une continuité des soins 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7, et de s'impliquer pour aider quelles que soient la nature de l'objectif accessible et la forme de complication que peut prendre la maladie. En particulier, il est important pour le patient de savoir qu'en fin de vie le cancérologue ne sera pas fuyant mais aidera à gérer cette situation angoissante.

Annonce diagnostique

Les patients réunis lors des premiers états généraux des malades organisés par la Ligue nationale contre le cancer en 1998 ont majoritairement dénoncé les mauvaises conditions d'annonce de diagnostic de cancer ou de récidive. Il en a résulté, en 2003, la rédaction d'une mesure spécifique du Plan cancer définissant les conditions pratiques de l'annonce : la mesure 40. Après une phase nationale d'expérimentation d'un an, la mise en place du dispositif d'annonce est généralisée, depuis 2006, à l'ensemble des services soignant des patients atteints de cancer. Les objectifs du dispositif d'annonce sont les suivants :

- « permettre aux patients de bénéficier de meilleures conditions d'annonce du diagnostic de leur maladie » (mesure 40) ;
- permettre au patient d'être pris en charge et accompagné par une équipe pluridisciplinaire dès le diagnostic ;
- permettre une meilleure interaction entre la médecine hospitalière et la médecine de ville.

Il est ainsi essentiel de noter que :

- si une mauvaise nouvelle demeure une mauvaise nouvelle, les conditions de l'annonce, et

Pharmacie clinique pratique en oncologie
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

en particulier *éviter brutalité et maladresses*, est en soi un acte de professionnalisme fondateur de la relation ;
- **la communication n'est pas à enfermer dans la relation médecin-malade mais au contraire à ouvrir en intégrant d'autres professionnels et ceci le plus précocement possible** : infirmière, psychologue, équipe mobile de soins palliatifs vont participer à l'écoute, l'accompagnement, la prise en charge globale du patient. Il faut donc que le cancérologue pose clairement dans l'entretien initial qu'il n'est pas « l'alpha et l'oméga » de l'aide dont va bénéficier le malade et que la médecine est « un sport d'équipe » au sein duquel il aura un rôle clé de coordination, un rôle privilégié pour assurer la mémoire et la cohérence, mais qu'il n'est pas le seul habilité à recevoir et donner des informations importantes. Les échanges avec les autres professionnels sont également très importants pour le soin et ceux-ci échangeront régulièrement avec lui les informations ou interrogations.

Quelques conseils

Voici quelques conseils pratiques pour mener un entretien difficile comportant une annonce de mauvaise nouvelle :
- ne pas être pris au dépourvu : connaître le dossier, avoir réfléchi aux points difficiles à aborder et aux propositions que l'on peut faire ou non pour venir en aide. L'improvisation dans l'échange relationnel est nécessaire car il s'agit d'être sincère et de s'adapter à une personne unique et non de réciter un texte ou des automatismes. Cela suppose au préalable un professionnalisme dans l'analyse technique de la situation. On pourrait donc dire que « **l'improvisation, cela se prépare** » ;
- témoigner de sa disponibilité, se donner du temps pour annoncer : être assis, parler lentement, se donner les moyens de ne pas être interrompu ;
- commencer par poser des questions pour savoir ce que sait ou a déjà compris le patient, et quelles questions il se pose à l'instant donné ;
- s'exprimer dans un langage simple en évitant les termes médicaux et le jargonnage ;
- mesurer que l'emploi du mot « cancer » aura un retentissement majeur, l'employer donc après des précautions d'approche ;
- l'annonce est un dialogue : **l'écoute et le silence sont aussi importants que l'énoncé de l'information** que l'on souhaite délivrer. C'est en particulier cette attention extrême à l'autre qui va rendre possible le fait de s'adapter à la personne, d'être progressif, et au besoin d'arrêter et reprendre plus tard si elle est débordée. En effet, on peut rarement présumer des capacités de la personne à faire face au traumatisme et il faut **respecter les mécanismes de défense** qu'elle met en place. Ces mécanismes peuvent être très déroutants mais sont la condition du moment pour qu'elle puisse surmonter le choc ;
- **finir sur une ouverture aidante**, un projet qui ouvre une perspective d'amélioration de la situation. Ceci est toujours possible même si l'objectif est restreint et limité au court terme. La consultation gagne à s'achever sur un véritable *contrat d'objectif*. L'objectif sera :
  - soit la guérison ;
  - soit de bloquer l'évolutivité de la maladie sans possibilité de guérison et de rendre possible de « vivre avec » ;
  - soit d'atténuer les manifestations de la maladie et ses conséquences à défaut de pouvoir modifier son cours naturel, ce qui correspondrait à des soins palliatifs exclusifs.

Lorsque l'objectif n'est pas la guérison, les soins ne sont donc pas curatifs mais il est important de faire preuve de pédagogie et d'expliquer que ce qui n'est pas curatif n'est pas non plus nécessairement exclusivement palliatif. Il faut noter que si l'objectif n'est pas à la hauteur souhaitée par le malade, ceci va lui imposer un deuil et le patient va être amené à faire des *deuils successifs* ou simultanés : accepter un changement de vie quotidienne immédiat et faire le deuil du passé pour accepter la mise en route du traitement, deuil de la guérison, deuil d'une survie prolongée ou de certains projets, etc.

Annonce pronostique, discussions anticipées, arrêt des traitements antitumoraux

Si la légitimité d'annoncer le cancer ne se pose plus, celle d'annoncer un pronostic est davantage discutée. Faut-il dire ? Jusqu'où aller dans l'information sans risquer d'entraîner une perte d'espoir

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

et une angoisse de mort massive ? Comment faire face à l'ambivalence ? Quand débuter cette information ? Comment dire ? La justification d'aborder le pronostic repose sur trois arguments principaux :

- promouvoir le respect de l'autonomie de la personne malade : l'information du patient est la condition de sa participation au processus décisionnel. Plus qu'une information technique chiffrée, il est essentiel de donner des *informations qualitatives :* incurabilité, ordre de grandeur du temps qu'il reste, plutôt que quantitatives. Si le patient insiste vraiment pour avoir une information précise quantitative, mieux vaut apporter des repères précis et que le laisser se confronter seul à l'information qu'il trouvera sur Internet. Dans ce cas, on peut conseiller de décrire plusieurs points de la courbe de survie et non un point (la médiane par exemple) afin de ne pas figer l'avenir et de **signifier à la fois la gravité et l'incertitude** quant à son destin personnel : « dans votre maladie à ce stade, on note qu'environ 25 % des patients peuvent décéder dans les 3 mois, la moitié dans l'année, tandis que parmi l'autre moitié, on note des longs-survivants y compris au-delà de… ». La gravité n'est pas niée mais l'incertitude du cas individuel est pointée car on ignore si le patient fera partie des personnes qui décèdent vite ou, au contraire, qui vivent longtemps ;
- éviter une obstination déraisonnable, car seule la connaissance réelle de la situation peut permettre au patient d'exprimer ses volontés et les limites qu'il peut souhaiter fixer ;
- améliorer les conditions de fin de vie en mettant en place par **anticipation**, à temps, les conditions de confort nécessaires autour de lui, pour prévenir une situation de crise aboutissant alors souvent à une venue in extremis aux urgences. Faire un choix de chimiothérapie de plus revient, le plus souvent, à prendre le risque de ne plus pouvoir organiser à temps une fin de vie apaisée, rend l'anticipation de complications aiguës et de non-réanimation difficile avant le constat de son inefficacité. Plus la proposition est inadaptée par rapport à la réalité clinique, plus la crise est probable *in fine*. Savoir évaluer correctement l'espérance de vie d'un patient est une expertise indispensable à cultiver. C'est le médecin qui induit un lien logique et exclusif entre chimiothérapie et espoir d'amélioration, et crée des patients « demandeurs » de chimiothérapie. La consultation d'arrêt des traitements antitumoraux est d'autant moins dramatique que dès la première consultation le médecin a fixé des objectifs réalistes et donné sa juste place à chaque moyen thérapeutique sans réduire le lien et le traitement à la chimiothérapie. **Une consultation longue et honnête au début, c'est beaucoup de temps et d'énergie économisés par la suite**. La liberté légitimement revendiquée du médecin à prescrire impose en retour de sa part un comportement responsable.

Les risques de toute annonce de mauvaise nouvelle, *a fortiori* pronostique, sont :

- **trop dire**. Le manque de progressivité, de nuance, peut dépasser les mécanismes de protection psychiques du patient ou de sa volonté de ne pas entendre et expose au risque d'effondrement de la personne. Brutalement privé d'espoir, d'inscription dans un futur, le patient peut littéralement perdre pied, être confronté à une angoisse de mort massive, à un syndrome dépressif sévère, voire formuler une demande de mort ;
- **ne pas dire**. La protection du patient qui est recherchée est illusoire et éphémère. La communication s'altère. Il en résulte un isolement progressif du patient qui majore sa détresse. Les familles qui sont, elles, informées, et les soignants doivent faire face au regard et aux questions du patient, l'authenticité dans la relation n'est plus possible, le travail collectif est compromis ;
- **mal dire**. Délivrer une information de nature pronostique sans prêter attention aux mots, aux attitudes, au corps, sans que cela s'inscrive dans une démarche d'accompagnement de la personne altère la relation de soin, engendre une sensation d'abandon et souvent de perte de confiance.

Évoquer un pronostic constitue un traumatisme pour la personne qui voit basculer son présent, son avenir étant aussi mis en jeu de manière radicale, et cela peut réveiller une angoisse de mort. **C'est aussi une épreuve pour celui qui annonce**. De nombreux facteurs sont impliqués : le sentiment d'impuissance, d'échec, de culpabilité, la peur de ne pas arriver à contrôler les réactions émotionnelles qui vont surgir, la peur de faire mal, la difficulté

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

de maintenir l'espoir tout en restant réaliste. Le médecin doit osciller entre dire par honnêteté et par respect pour la personne, mais sans désespérer et sans mentir et créer des illusions, c'est-à-dire des attentes irréalistes, démarche qui permet d'identifier le charlatan. L'absence d'anticipation dans l'annonce pronostique à distance de la fin de vie expose le médecin à une double difficulté : celle de l'annonce et celle de la décision favorisant ainsi l'impression de « condamnation ». Évoquer un pronostic ne relève pas que de compétences communicationnelles mais s'inscrit dans une **démarche éthique**. La prudence est au centre de ce processus. Évoquer un pronostic grave c'est aussi tenir compte de soi parce qu'être en relation avec l'autre c'est d'abord être en relation avec soi. Les émotions que l'on ressent dans cette annonce ne sont pas à chasser car elles sont, selon Pierre Lecoz, le chemin qui mène à une réflexion éthique et à une progression dans nos pratiques. La peur nous rend sensible au principe de non-malfaisance : ne pas faire mal, ne pas violenter les mécanismes de défense et permettre de s'ajuster à ce que peut entendre la personne. Le respect qui naît face à la personne humaine conduit à une vigilance vis-à-vis du principe d'autonomie et motive la démarche d'information. La compassion vis-à-vis de la souffrance active le principe de bienfaisance et incite à relier information, démarche d'accompagnement et engagement de non-abandon.

Dire tout au long de la maladie les aggravations successives, informer tôt de la notion d'incurabilité constituent des étapes que le patient peut intégrer progressivement. **Cette précocité permet d'éviter que ne s'accumulent en fin de vie toutes les violences** : annonce pronostique, annonce de l'arrêt des antitumoraux et gestion de l'aggravation. Le bon moment pour informer d'un pronostic grave confronte deux impératifs temporels : le rythme d'intégration de l'information du patient et le rythme de l'évolution de sa maladie. Un discernement doit s'exercer sur le « bon moment » sur la base de données pronostiques objectives et d'une discussion pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle dans les cas difficiles. **Énoncer une mauvaise nouvelle est indissociable du projet de soin et de l'engagement d'une démarche d'accompagnement**. Accompagner c'est être au côté du patient dans son cheminement face à la maladie et à l'aggravation, et garantir des réponses vis-à-vis de l'angoisse et de la souffrance. C'est accepter que la direction du chemin soit un ajustement entre les connaissances du médecin et la personne malade dans sa totalité, ses besoins, ses volontés. L'accompagnement vise à permettre à la personne de maintenir ouvert l'avenir, un horizon, un espoir dont l'objet peut évoluer au cours du temps. Les conséquences d'une attitude relationnelle maladroite, la complexité de la situation, l'enjeu de la décision, la difficulté à cerner seul le souhait profond d'une personne, justifient une **réflexion en équipe, régulière**, en amont de la consultation. Dans cette démarche, les experts et personnes ressources sont l'équipe de médecine palliative, et le cancérologue gagne à les intégrer précocement et naturellement dans le soin. Suite à plusieurs études cliniques positives c'est désormais une recommandation internationale.

Les repères sont la progressivité et la précocité dans l'annonce, l'intégration de l'information pronostique au projet de soin et à un accompagnement, une approche collective.

Définir l'objectif thérapeutique avec le patient

Explorer les priorités et les valeurs du patient

Il y a deux temps successifs indispensables : l'évaluation du rapport bénéfice/risque et du pronostic est purement médicale et préalable à la consultation, tandis que l'intégration du sens du souhait pour le malade est un second temps, fruit de l'écoute et du dialogue en consultation. Une attention particulière sera portée aux valeurs auxquelles le patient accorde une importance, à ses priorités. C'est le malade qui sait quel bénéfice vaut la peine, quelle contrainte est acceptable ; le médecin doit avoir la modestie de l'écouter et d'adapter le contenu du projet médical à ce qui a un sens pour la personne : la valeur d'une proposition de nouvelle chimiothérapie, d'essai de phase I ou de soins palliatifs, se juge en fonction de son écho et non *a priori*.

Valider la compréhension mutuelle de l'entretien (*feedback*)

Il s'agit de valider ce que le patient a retenu et compris « que retenez-vous de notre entretien

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

d'aujourd'hui ? », puis de proposer de réaliser une synthèse de l'entretien.

Reconsidérer le projet de soin dans sa globalité

L'ensemble des traitements : antitumoraux, symptomatiques, traitement de soutien (alimentation parentérale, transfusions, antibiothérapie), le lieu de soin doivent être reconsidérés avec le patient autour d'un projet reconstruit au plus près de ses priorités et besoins. Il faut savoir tant proposer l'arrêt de certains traitements (alimentation parentérale, traitements antitumoraux) que réouvrir des perspectives sur de nouveaux axes de soin ou modalités de soin. L'honnêteté dans ce qui est proposé (capacité des propositions à répondre à des objectifs clairement énoncés et partagés) est essentielle. Pour les patients avec un souhait de maîtrise, il est toujours important de redonner des éléments de contrôle au patient, concernant les investigations, les traitements, le lieu de soin… Pour d'autres, au contraire, et si ce qui a été en jeu dans la demande est plutôt une sensation d'abandon, un projet de soin très structuré et maîtrisé par le médecin apporte un cadre rassurant pour le patient.

Les cancérologues sont confrontés à une difficulté quasi insurmontable : faire face à l'attente irréaliste de nos contemporains de ne jamais mourir, et de repousser sans cesse la mort. Ils doivent donc osciller entre le souci de ne pas désespérer mais tout en rappelant l'évidence incontournable de la finitude : le patient est mortel et le rôle de la médecine n'est pas d'abolir la mort. Si par souci de ne pas désespérer le patient, le médecin ne recadre pas une demande irréaliste, il se retrouve confronté à un fossé entre la réalité d'un décès inévitable et l'attente irréaliste d'immortalité. C'est pourquoi le médecin doit garder à l'esprit qu'il n'a pas pour mission de faire rêver et de « coller » aux attentes du patient et de sa famille. Un médecin responsable se distingue du charlatan par son souci de faire appréhender la réalité en restant dans le cadre de ce qui est possible, accessible, réaliste, et en atténuant les souffrances associées avec le déclin clinique et la survenue du décès. En situation de progression tumorale incontrôlée, d'absence de ressources thérapeutiques validées, il doit s'interroger sur l'attitude à adopter et ne pas fuir un dialogue difficile. À côté de la sincérité du dialogue, le médecin sera amené à s'interroger sur la proportionnalité des soins, souvent en consultation, donc seul : jusqu'où aller dans la mobilisation des actes thérapeutiques et diagnostiques, dans le recours à des mesures invasives et pénibles ? On attend du médecin qu'il ait l'expertise pour évaluer la performance prévisible d'une chimiothérapie, son rapport bénéfice-risque, et finalement qu'il puisse en proposer une ou la déconseiller. En revanche, seul le patient peut dire quel niveau de bénéfice minimal et quel niveau de toxicité maximal sont acceptables à ses yeux.

Confronter le projet médical au projet de vie du patient est un temps essentiel. Le risque d'erreur du médecin et de non-proportionnalité des soins est influencé par :

- une erreur d'évaluation pronostique : le médecin pense sincèrement que le patient va encore vivre longtemps alors que le recours à des moyens validés d'évaluation de l'espérance de vie révélerait qu'il lui reste deux semaines à vivre et qu'il est urgent de mettre en place une prise en charge palliative ;
- une impossibilité d'évoquer avec le patient et/ou sa famille la gravité et la proximité du décès, soit par difficulté personnelle, soit du fait de l'angoisse du patient et/ou de son entourage ;
- une absence de réflexion individualisée et pragmatique, de lecture critique quant à la pertinence d'actes diagnostiques ou thérapeutiques applicables et validés sur des populations de meilleur pronostic.

Dans ce contexte émotionnel et relationnel difficile, le manque d'expertise d'évaluation pronostique a des effets dévastateurs, accentués en consultation par la solitude. Enfin, l'ambiance dans l'environnement immédiat du médecin est à la survalorisation de l'effet réel des médicaments, en particulier du fait de la sélection des patients inclus dans les essais cliniques, conduisant souvent à le leurrer sur le bénéfice à attendre d'un traitement réalisé chez un patient qui s'éloigne des caractéristiques des patients inclus.

La non-proportionnalité a des conséquences lourdes pour le patient (contraintes et effets toxiques), menace la possibilité d'une organisation anticipée du projet de soins palliatifs et induit un coût par définition inutile pour la société.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Obstination déraisonnable

Différentes formes d'obstination déraisonnable s'observent en cancérologie : la pensée clinique limitée à l'instant, l'absence de place pour l'expression du souhait de la personne, l'absence de proposition d'alternative thérapeutique, la surestimation des bénéfices, la sous-estimation des contraintes.

> La correction automatique de manifestations morbides sans interrogation sur le bien qui en découle chez la personne est une cause majeure d'obstination déraisonnable.

Faut-il avant de mourir avoir nécessairement reçu « tout ce qui existe » et qui soit rapporté comme susceptible « sur des populations » d'affecter le cours naturel de la maladie ? Le médecin doit-il garder l'objectif de gain en survie en toutes circonstances et ne le lâcher qu'à son corps défendant ? A-t-on le droit de mourir de cancer du côlon métastatique sans avoir reçu les trois cytotoxiques clés et une biothérapie ? d'un cancer du rein sans avoir reçu d'anti-angiogénique ? d'un cancer du sein métastatique en n'ayant eu que deux lignes ? d'un cancer de l'ovaire sans avoir reçu de dérivé du platine ? Dans tous ces cas, le médecin a des arguments solides pour penser qu'une procédure de soins peut modifier le cours naturel de la maladie, voire le transformer et augmenter la survie. Lorsqu'il existe un traitement efficace, sa prescription doit-elle être automatique ou le malade a-t-il le droit de dire « stop » ? Si le rapport bénéfice/risque ne fait aucun doute pour le médecin, il doit l'expliquer au patient pour obtenir son adhésion, mais si ce gain ne fait pas sens pour le malade, le médecin doit s'incliner : le médecin est expert de la maladie, le malade est expert de sa vie. Le médecin doit avoir la modestie et la conscience qu'il ne peut pas dire à la place du patient ce qui a de la valeur à ses yeux. La loi est claire : il ne suffit pas que le traitement soit très pertinent pour le médecin, il faut également qu'il le soit pour le malade !

> Un traitement efficace n'est pas automatique, il doit être mis en écho avec le souhait du patient. L'expertise du médecin aboutit à une proposition de projet médical, mais seule la personne malade peut dire si ce projet médical est une aide à ses yeux et donc un soin. Ainsi, le médecin respecte-t-il le principe d'autonomie, principe éthique rappelé dans la loi.

La chimiothérapie « compassionnelle » a-t-elle une base éthique ?

Le cancérologue est souvent confronté à la question de la non-désespérance et du non-abandon tandis que toutes les ressources thérapeutiques actives validées ont été administrées. Au-delà des mots, atténuer ou protéger du désespoir passe par des actes qui servent de médiateur pour que le patient et le médecin se retrouvent sur un même objectif. Ce médiateur doit-il être la chimiothérapie ? Le malade « demandeur » est demandeur d'espoir, que l'on continue « de se battre » contre la maladie. Il n'est pas demandeur de nausées, d'asthénie, de mucite, de neutropénie fébrile ou de passage en réanimation pour complication toxique. Il s'agit donc de pouvoir médier le message de non-abandon *via* des moyens moins toxiques, plus proportionnés à ce qu'il est licite d'endurer étant donné l'absence de bénéfice objectif pharmacologique attendu : il s'agit de proposer une médecine alternative sans quoi le patient se tournera de lui-même vers des « médecines » alternatives mais incertaines. Il sera d'autant plus aisé de se détourner de la chimiothérapie que, antérieurement, le médecin a déjà valorisé l'importance d'autres axes de soins (nutrition, prévention de la maladie veineuse thromboembolique) en tant qu'actions susceptibles d'augmenter la survie. Le médecin doit rendre ces mesures aussi respectables et prestigieuses que les poisons cytotoxiques qu'il prescrit. Il faut donc que le praticien soit lui-même convaincu de l'importance des alternatives. Il est probable que le praticien sera très aidé dans les prochains mois et années par les résultats suggérés par de nouvelles approches « alternatives » conduisant désormais à parler

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

d'« integrative oncology » au dernier meeting de l'American Association for Cancer Research (Denver, Colorado, avril 2009) et de réfléchir à des traitements visant le métabolisme énergétique cellulaire, la diététique… et qui débouchent sur des prescriptions… nettement moins toxiques. Étant donné que la chimiothérapie « compassionnelle » est un placebo avec un franc effet nocebo, il est logique que le médecin réfléchisse à provoquer cet effet placebo, médecin-dépendant, sur un soin sans effet nocebo.

> La chimiothérapie « compassionnelle » sans bénéfice pharmacologique objectif attendu est un nocebo et non un placebo. Le médecin doit donc réfléchir, s'il recherche un effet placebo pour concrétiser le non-abandon, à le matérialiser par l'intermédiaire d'un autre acte thérapeutique dénué de toxicité.

Si l'on restreint bien la notion de chimiothérapie palliative à un traitement visant à atténuer des symptômes cliniques en rapport avec le syndrome tumoral, l'évaluation de leur efficacité est clinique : réduction d'un épanchement, diminution d'une dyspnée, d'une douleur, reprise pondérale, amélioration de l'activité… Le recours systématique à des examens complémentaires peut alors s'inscrire dans une non-proportionnalité entre leur bénéfice attendu et leur contrainte, souvent négligée par le prescripteur : être à jeun, déplacement, attente, piqûre, immobilisation…

Le médecin, pour réduire l'obstination déraisonnable, peut s'appuyer sur une triade de « 3 E » : l'évaluation pronostique, l'écoute, l'équipe.

- l'**évaluation pronostique**. Même s'il n'est pas possible de tout prédire, l'expérience et les publications permettent d'améliorer son jugement clinique. Il ne peut pas y avoir de bonne décision sans avoir au départ bien évalué le pronostic. Le *performance status*, l'albuminémie, le syndrome inflammatoire, le taux de LDH, la lymphopénie, corrèlent avec la survie et avec la tolérance aux thérapeutiques agressives. En cas de doute, la mesure de leur variation sur deux semaines apporte l'éclairage de la vitesse d'évolution sous soins de support simples.
- l'**écoute.** Donner la parole au patient, rendre possible le dialogue pour permettre au patient de s'exprimer en tant que personne qui a des priorités, des volontés.
- l'**équipe.** Se donner du temps, enrichir la réflexion par la multiplicité des points de vue de soignants, appréhender ainsi au mieux la volonté du patient et surmonter son ambivalence.

Conclusion

La qualité de la relation du médecin est thérapeutique en soi. Elle est un savoir-faire reposant sur un savoir-être qui nécessite d'intégrer quelques repères simples :

- donner une place à la personne par l'écoute et en la resituant en permanence dans sa vie et non pas en la limitant à la maladie, et en facilitant des discussions lui permettant d'exprimer sa volonté ;
- se proposer de dévoiler la réalité mais tout en étant prêt à l'amortir pour la rendre supportable, en oscillant entre des données objectives et le rappel de l'incertitude ;
- s'ouvrir au groupe par modestie et pour améliorer la qualité du soin. Car face à la complexité de la personne et son ambivalence face à la mort, l'équipe est plus juste que tout expert isolé. L'apport de l'équipe paramédicale, en particulier de la psychologue et des experts médicaux et paramédicaux en médecine palliative, est désormais démontré.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse : www.em-consulte/e-complement/473488

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Références du chapitre 35

[1] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010 ; 363 (8) : 733–42.

[2] Colombet I, Montheil V, Durand JP, Gillaizeau F, Niarra R, Jaeger C, Alexandre J, Goldwasser F, Vinant P. Effect of integrated palliative care on the quality of end-of-life care : retrospective analysis of 521 cancer patients. BMJ Support Palliat Care ; 2(3) : 239-47.

[3] Goldwasser F. La décision médicale en cas de cancer incurable. In : Ethique, Médecine et Société. Sous la direction de E Hirsch. Espace éthique. Ed. Vuibert ; 2007. p. 723–33.

[4] Bouleuc C, Copel L. Les aspects cliniques, relationnels et éthiques de l'arrêt de la chimiothérapie. Refl Med Oncol 2007 ; 10 (4) : 79–83.

[5] Vinant P. Informer sur le pronostic. In : La relation médecin-malade en cancérologie. Sous la direction de F Goldwasser. Espace éthique. Ed. JBH Santé 2010. p. 114–21.

Document téléchargé de ClinicalKey.fr par Faculte de Medecine de Tunis juillet 10, 2016.
Pour un usage personnel seulement. Aucune autre utilisation n´est autorisée. Copyright ©2016. Elsevier Inc. Tous droits réservés.