

Réflexions

en Médecine Oncologique

29

Tome 6
avril
2009

Dossier

Prise en charge ambulatoire des neutropénies fébriles

Molécule	Nom commercial	Dosage	Dose	Présentation
Lenograstim	Granocyte 13	105 µg	150 µg/m ² /j	Flacon
	Granocyte 34	263 µg		
Filgrastim	Neupogen 30	300 µg	5 µg/kg/j	Flacon ou seringue
	Neupogen 48	480 µg		Seringue
Pegfilgrastim	Neulasta	6 mg	Dose unique	Seringue

Coordination scientifique :
Mansouriah Merad-Taoufik

Savoir prescrire

Savoir Prescrire la streptozotocine (Zanosar®)

Congrès

Congrès de l'American Society of Hematology (ASH) 2008

Thérapies ciblées

Effets secondaires cutanés des anti-angiogéniques

ISSN : 1767-655X

4
Crédits
FMC
par an

Les soins oncologiques de support (ainsi dénommés par analogie avec le terme anglo-saxon « Supportive Care ») correspondent « à l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements oncologiques ou onco-hématologiques spécifiques lorsqu'il y en a » (Circulaire DHOS, février 2005). Concrètement, il s'agit de tous les soins médicamenteux ou non qui ont pour objectif de contrôler les effets secondaires des traitements anticancéreux, et le retentissement physique, fonctionnel et psychologique de la maladie cancéreuse. Il s'agit donc des traitements anti-émétiques, les facteurs de croissance (G-CSF, érythropoïétine), les biphosphonates, le traitement de la douleur, l'oncopsychologie et onco-psychiatrie, la kinésithérapie et rééducation fonctionnelle, le soutien social, la nutrition et les soins palliatifs. Ce n'est pas là bien sûr un domaine nouveau.

Tous ceux qui prennent en charge des patients souffrant d'un cancer utilisent ces traitements depuis longtemps : alors en quoi cette notion de soins de support est-elle devenue d'actualité au point qu'apparaisse la nécessité de créer une nouvelle société savante ? Et bien ceci est lié d'abord au fait que la maladie cancéreuse est devenue, dans de nombreux cas, une maladie chronique. La survie des patients est de plus en plus prolongée, que ce soit en cas de maladie localement avancée ou métastatique, grâce aux progrès des divers traitements disponibles (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapeutiques « ciblées » etc).

Création de l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS)

Parallèlement, les traitements adjuvants ont vu leurs indications étendues et nous sommes amenés à les utiliser dans de nombreux types de cancers (cancers du sein depuis longtemps, digestifs, bronchiques, plus récemment etc). C'est là d'ailleurs que réside un des paradoxes du progrès thérapeutique qui s'est fait

non seulement par la mise au point de traitements de plus en plus efficaces mais également, grâce au dépistage et à une meilleure information de la population générale, par la découverte des tumeurs à un stade plus précoce. On est donc amené de plus en plus à diagnostiquer une tumeur petite, localisée et en fait asymptomatique. Dans ce cas, pour le patient, ce qui va altérer sa qualité de vie, ce n'est pas la tumeur elle-même mais les traitements « préventifs » que l'on va proposer. Prenons l'exemple d'un cancer du sein : petite tumeur découverte par une mammographie systématique : réalisation d'une chirurgie non mutilante (tumorectomie), d'un curage ganglionnaire axillaire limité (ganglion sentinelle), mais chimiothérapie adjuvante pour 6 mois, radiothérapie voire hormonothérapie d'au moins 5 ans.

Que l'on considère un patient traité pour une maladie non guérissable ou en situation adjuvante, il y a un enjeu majeur concernant la tolérance et l'adhésion du patient au programme thérapeutique proposé. Ceci est encore plus vrai par l'utilisation de traitements ambulatoires et maintenant à domicile, par voie orale, sans possibilité de pouvoir vérifier si le traitement est correctement suivi ou pas.

Il est donc fondamental de permettre au patient de tolérer le mieux possible son traitement. A cet égard, il faut garder à l'esprit que des effets secondaires apparemment modérés peuvent, s'ils persistent dans le temps, devenir inacceptables. Les exemples sont nombreux : arthralgies et douleurs musculaires liées aux anti-aromatases adjuvants du cancer du sein, effets secondaires cutanés des traitements anti-angiogéniques, etc.



La mise au point des traitements de support doit se faire avec la même rigueur, la même qualité que la recherche clinique concernant les traitements spécifiques. En effet, ces traitements de support ont un coût et doivent donc démontrer leur intérêt. Par ailleurs ils ne sont pas dénués d'effets secondaires (ostéonécrose mandibulaire et toxicité rénale des biphosphonates, effet thrombogène de l'érythropoïétine ...) et les protocoles tendent également à se complexifier (exemple des traitements anti-émétiques).

Il est donc apparu nécessaire de réunir tous ceux intéressés par la problématique des soins de support en cancérologie. L'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS) est donc née de la fusion du Groupe Soins de Support de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, du Groupe de Réflexion sur l'Accompagnement et les Soins de Support en Hématologie et en Oncologie (GRASSPHO) et de l'Association Européenne pour les Soins de Confort en Oncologie (AESCO), avec le soutien de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC). Le but de cette association est de créer un espace francophone pour favoriser les échanges, développer la recherche, établir et diffuser des protocoles de bonnes pratiques dans le domaine des soins oncologiques de support.

Cette démarche est complémentaire et collaborative avec les diverses sociétés concernées par ces thématiques (SFAP pour les soins palliatifs, SFETD pour la douleur, SFPO pour la psycho-oncologie, GEMO pour la pathologie osseuse ...).

Les lecteurs de *Réflexions en Médecine Oncologique* retrouveront là la logique de prise en charge globale, pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle des patients en cancérologie. Je vous invite donc à rejoindre l'AFSOS en vous rendant sur le site www.afsos.org

Je ne peux conclure ce premier éditorial en tant que Rédacteur en Chef Adjoint de RMO, sans remercier François Goldwasser pour m'avoir demandé de le rejoindre dans cette aventure. Lecteur assidu de RMO, je compte bien, avec lui, continuer à développer et à enrichir cette revue de référence pour tous ceux impliqués auprès des patients souffrant d'un cancer.

RÉDACTEURS EN CHEF

François GOLDWASSER, Cochin, Paris
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris
Daniel BRASNU, HEGP, Paris
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris
Jean-Yves BLAY, Lyon
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse
Charles CHAPRON, Cochin, Paris
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris
Bernard CORTET, Lille
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris
Daniel DUSSEY, Cochin, Paris
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris
Martin HOUSSET, HEGP, Paris
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris
Jerzy KLJANIENKO, Institut Curie, Paris
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris
Paul LEGMANN, Cochin, Paris
Jean-François MEDER, St Anne, Paris
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris
Françoise MORNEX, Lyon
Luc MOUTHON, Cochin, Paris
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil
Eric PUJADE-LAURRAINE, Hôtel Dieu, Paris
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne
Christian ROUX, Cochin, Paris
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif
Daniel SERIN, Avignon
Eric SOLARY, Dijon
Jean TREDANIEL, St Louis, Paris
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

COMITÉ DE LECTURE

Jérôme ALEXANDRE, Hôpital Cochin, Paris
Hervé CURE, Reims
François GOLDWASSER, Hôpital Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Hôpital Cochin, Paris
Jean-Louis MISSET, Hôpital St-Louis, Paris
Jean-Yves PIERGA, Institut Curie, Paris
Eric RAYMOND, Hôpital Beaujon, Paris

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59

E-mail : la@jbhsante.fr

Site : <http://www.jbhsante.fr>

Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI

Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ

Maquette : Clémence KINDERF

Service commercial : Véronique GUILLOT

Assistante Commerciale : Marie Ange MONCUY

Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI

Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS

ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255

Dépôt légal : 2^{ème} trimestre 2009

Adhérent au CESSIM et à la FNIM

SOMMAIRE

- 39 Avant-propos — Mario Di Palma
41 Edito — Mansouriah Merad-Taoufik

DOSSIER

PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE DES NEUTROPÉNIES FÉBRILES

- 47 Quels patients peut-on ne pas hospitaliser dans le cadre d'une neutropénie fébrile: facteurs de bas risque de complication — Carine Couzigou, Daniel Vittecoq
51 Intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques granulocytaires pour la prévention des aplasies fébriles liées à la chimiothérapie — Mario Di Palma
56 Antibiothérapie empirique des neutropénies fébriles — Mansouriah-Merad taoufik

SAVOIR PRESCRIRE

- 60 Savoir Prescrire
la streptozotocine (Zanosar®) — François Goldwasser, Sophie Dominguez-Tinajero

THÉRAPIES CIBLÉES

- 62 Effets secondaires cutanés des anti-angiogéniques — C. Mateus, C. Robert

CONGRÈS

- 66 Congrès de l'American Society of Hematology (ASH) 2008 — S. de Botton

41 ABONNEMENT

50,54,59,65 AGENDA, RENCONTRES...

COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris
Bertrand BILLEMONT, Cochin, Paris
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris
Pascale DIELENSEGER, IGR, Villejuif
Julien DOMONT, IGR, Villejuif
Hassan IZZEDINE, La Pitié-Salpêtrière, Paris
Pierre KHALIFA, Paris

Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris
Mansouriah MERAD, IGR, Villejuif
Thibaut de la MOTTE ROUGE, IGR, Villejuif
Florence RABILLON, Cochin, Paris
Eric RAYMOND, Beaujon, Paris
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

Quels patients peut-on ne pas hospitaliser dans le cadre d'une neutropénie fébrile: facteurs de bas risque de complication

CARINE COUZIGOU, DANIEL VITTECOQ

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP,
Hôpital Universitaire Paul Brousse, Villejuif, F-94817

résumé

Les patients neutropéniques fébriles pouvant bénéficier d'une prise en charge extra-hospitalière doivent être sélectionnés de façon rigoureuse. Deux modèles cliniques ont permis une avancée considérable pour identifier les patients à bas risque (risque inférieur à 5%) de complications graves : le modèle de Talcott et coll. considère à bas risque de complications, les patients à domicile lors de la survenue de la fièvre, sans comorbidité sévère associée et dont le cancer est contrôlé. Le score pronostique de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index* (MASCC) construit sur des variables sélectionnées et pondérées, est plus sensible pour l'identification des patients à bas risque. La sélection de ces patients doit également prendre en compte en plus des facteurs cliniques, des facteurs socio-économiques et logistiques.

mots-clés

Neutropénie fébrile,
Bas risque,
Prise en charge extrahospitalière,
Score



Introduction

La prise en charge des neutropénies fébriles est parfaitement reconnue depuis de nombreuses années comme l'un des problèmes majeurs rencontrés lors des traitements par chimiothérapie en onco-hématologie. Il s'agit d'une urgence médicale, requérant, jusqu'il y a une vingtaine d'années, une hospitalisation rapide en milieu spécialisé. La prise en charge à domicile des neutropénies fébriles de courte durée est de plus en plus préconisée: elle apporte une meilleure qualité de vie du patient, un meilleur appétit, une diminution de la sensation de fatigue et, une moindre tendance à la dépression. De surcroît, la prise en charge à domicile permet une diminution du risque d'infections nosocomiales et a un impact économique certain. La sélection des patients pouvant bénéficier d'une prise en charge extra-hospitalière nécessite cependant une sélection rigoureuse des patients ayant un bas risque de complications graves ou de décès.



Définition du bas risque

Les patients identifiés dans un groupe à bas risque, ont une probabilité faible de décéder et de développer des complications graves, et sont susceptibles de bénéficier d'une prise en charge à domicile. Un risque de complications graves de l'ordre de 5% et un risque de décès inférieur ou égal à 1% semblent globalement admis^(1,2). Afin d'identifier les patients à bas risque, deux modèles prédictifs destinés à prédire le risque de complications graves chez les patients neutropéniques fébriles ont été développés et validés.



Modèles prédictifs du bas risque

■ Classification de Talcott

Les travaux de Talcott et coll. ont permis de valider un modèle clinique destiné à prédire le risque de complications des patients neutropéniques fébriles^(1,3).

Groupe	Critères	Nombre de patients n (%)	Complication grave %	Décès %
I	Patient hospitalisé	268 (60%)	35	9
II	Comorbidité sévère	43 (10%)	33	12
III	Cancer évolutif	29 (6%)	21	14
IV	Aucun de ces critères	104 (24%)	5	0

Note: les complications considérées comme graves sont les suivantes: hypotension, insuffisance respiratoire aiguë, confusion ou trouble des fonctions supérieures, troubles neurologiques focaux, insuffisance cardiaque gauche, hémorragie nécessitant une transfusion, arythmie nécessitant un traitement, admission en réanimation, ou toute autre complication grave.

Tableau 1 : Risque de complications graves et de décès au cours des neutropénies fébriles selon la classification du risque par Talcott et coll. (1,3)

Ce modèle permet d'identifier des patients à bas risque, pour lesquels une hospitalisation courte, une prise en charge ambulatoire ou un traitement anti-infectieux par voie orale peuvent être discutés. Le modèle de Talcott et coll. définit quatre populations en fonction de leurs facteurs de risques au moment de la neutropénie fébrile (Tableau 1): les patients déjà hospitalisés au moment de la neutropénie fébrile, ceux avec une comorbidité sévère associée (définie comme un signe clinique associé à la fièvre comme une hypotension artérielle, une détresse respiratoire, une hémorragie non contrôlée, une altération des fonctions supérieures, une pneumonie, une documentation bactériologique ou urinaire...), ou ceux avec un cancer évolutif, ont un risque élevé de complications graves (taux de complications de 34%) ou de décès (taux de mortalité de 10%). En revanche, les patients à domicile lors de la survenue de la fièvre, sans comorbidité sévère, et dont le cancer est contrôlé, sont considérés à bas risque de complications graves (taux de complications inférieur à 5%) et de décès (taux de mortalité nul).

■ Modèle de MASCC

Plus récemment, une étude internationale prospective multicentrique de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index* (MASCC) portant sur 756 patients a établi un score pronostique permettant d'identifier les patients à faible risque de complications graves (2). Ce score pronostique est construit sur des variables associées à un pronostic favorable, sélectionnées par une analyse multivariée et

pondérées. Les facteurs prédictifs significatifs sont : un âge inférieur à 60 ans, un statut ambulatoire, l'absence de déshydratation, une tumeur solide ou l'absence d'antécédent d'infection fongique pour les patients ayant une hémopathie, l'absence de bronchopneumopathie chronique obstructive, l'absence d'hypotension artérielle, les caractères minimes ou modérés des symptômes (Tableau 2).

Dans cette étude (2), la catégorisation des patients en fonction des critères de Talcott était validée et ressortait significativement en analyse univariée ($p < 0,001$). Un score de MASCC supérieur ou égal à 21 classe un patient dans la catégorie à bas risque de complications graves (taux inférieur à 5%) avec une valeur prédictive positive de 91% c'est-à-dire que 91% des patients prédits à bas risque de complications graves n'en ont pas développé.

■ Limites des scores de Talcott et MASCC

Ces scores ont permis des progrès considérables dans la classification des patients neutropéniques fébriles. Le score de MASCC est le plus sensible pour identifier des patients à bas risque : 71 % des patients qui n'ont pas développé de complications graves étaient identifiés à l'aide du score. Un des problèmes du score de MASCC est l'appréciation très subjective de la sévérité des symptômes et de l'état de déshydratation: selon l'interprétation du médecin, le nombre de points attribués à ces facteurs peut faire passer le patient d'une catégorie de risque à l'autre. Comparativement, la règle de Talcott et coll. appliquée à ces mêmes patients a une valeur prédictive positive

Paramètre	Valeur
Sévérité des symptômes absente ou minime	5
Sévérité des symptômes modérée	3
Absence d'hypotension artérielle systolique (< 90 mm Hg)	5
Absence de bronchopneumopathie chronique obstructive	4
Tumeur solide ou hémopathie sans antécédent d'infection fongique	4
Absence de déshydratation	3
Statut ambulatoire	3
Age < 60 ans	2
Total maximal	26

Tableau 2 : Score de prédiction des neutropénies fébriles à bas risque de complications graves de la MASCC

Note: les complications considérées comme graves sont les suivantes: hypotension (PA systolique < 90 mmHg ou nécessité d'un traitement vasopresseur), insuffisance respiratoire aiguë (PaO2 < 60 mmHg en air ambiant, ou nécessité d'une ventilation assistée), coagulation intravasculaire disséminée, confusion ou trouble des fonctions supérieures, insuffisance cardiaque gauche, hémorragie nécessitant une transfusion, arythmie nécessitant un traitement, insuffisance rénale aiguë, admission en réanimation, ou toute autre complication grave.

Caractéristiques	Talcott et al	MASCC
Patients à bas risque	26%	63%
Valeur prédictive positive	93%	91%
Valeur prédictive négative	23%	36%
Spécificité	90%	68%
Sensibilité	30%	71%
Erreur globale	59%	30%
Décès parmi les patients à bas risque	3 (3%)	4 (1,6%)*

Tableau 3 : Comparaison des modèles prédictifs de complications graves de Talcott et coll. et de la MASCC chez les patients neutropéniques fébriles⁽⁴⁾
* le taux de mortalité dans le groupe à risque était de 11%

de 93%, une spécificité de 90% mais une sensibilité de 30% (Tableau 3).

La sensibilité et la spécificité de ces scores sont encore insuffisantes et leur mise en pratique peut s'accompagner de taux de complications et de décès supérieurs à ceux initialement prévus⁽⁴⁾. Ces modèles permettent en effet d'identifier une population cible théorique mais d'autres critères, tels que des critères socio-économiques et logistiques ne sont pas pris en compte alors qu'ils peuvent mettre en échec (au moins en partiel) la prise en charge à domicile. L'intégration de paramètres supplémentaires doit permettre d'améliorer le pouvoir discriminant de ces scores.



Quels autres critères faut-il prendre en compte pour définir un patient à bas risque ?

■ Critères cliniques

Les facteurs associés à un bas risque de complication grave identifiés dans la littérature chez les patients neutropéniques fébriles sont présentés dans le **Tableau 4**⁽⁵⁾. Ces facteurs aident à la sélection des patients pouvant bénéficier d'une prise en charge extra-hospitalière. Les recommandations de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) reprennent la règle de la MASCC tout en incluant les facteurs de risque associés aux complications graves de l'analyse univariée; en particulier, le risque de complications dépend aussi de la profondeur et de la durée de la neutropénie (et de son nadir)^(5,6); une neutropénie inférieure à 7 à 10 jours est associée à un risque moindre de complications infectieuses. La prise en charge des neutropénies consécutives à une chimiothérapie pour une tumeur solide apporte un taux de succès plus important à domicile, en comparaison aux hémopathies; cela est en partie probablement lié à la longueur de la neutropénie dans les hémopathies et donc à la probabilité plus importante d'une fièvre récurrente liée à une surinfection.

Paramètre

Facteurs clinoradiologiques

Cancer en rémission
Absence de pathologie associée ou de complication (choc, détresse respiratoire, pneumonie, infection profonde, vomissements, diarrhée)
Fièvre < 39°C
Absence de douleur abdominale
Absence de troubles neuropsychiatriques
Absence d'infection sur cathéter
Radiographie thoracique normale

Facteurs biologiques

Chiffre absolu de neutrophiles > 100/mm³
Chiffre absolu de monocytes > 100/mm³
Durée prévisible de neutropénie < 7 jours
Résolution de la neutropénie attendue dans les 10 jours
Tests rénaux et hépatiques normaux ou subnormaux

Facteurs socioéconomiques et logistiques

Compréhension, adhésion du patient et de ses proches au programme thérapeutique
Présence d'un proche au domicile du patient
Faible éloignement de l'hôpital
Contact téléphonique possible
Médecin traitant joignable et bonne communication entre les soignants du domicile
Bon relationnel généraliste-oncologue-patient

Tableau 4 : Facteurs de bas risque d'infection grave chez des patients neutropéniques
Note. Tableau adapté de⁽⁵⁾

■ Critères socio-économiques et logistiques

Plusieurs critères socio-économiques et logistiques doivent être remplis avant qu'une prise en charge extra-hospitalière ne puisse être envisagée:

- un retour à domicile ne peut être proposé qu'en présence d'un entourage qui doit accepter la prise en charge et comprendre les complications potentielles. L'adhésion du patient au traitement et la compréhension claire des informations doivent être évalués et en cas de doute, la prise de médicaments en présence de l'infirmière doit être organisée;
- une surveillance étroite de l'évolution étant nécessaire, le patient doit pouvoir atteindre à tout moment son médecin traitant ou son oncologue. Une évaluation quotidienne et des contrôles de laboratoire sont nécessaires;
- le patient doit habiter à proximité d'un centre hospitalier (trajet de 1 heure au maximum) et pouvoir éventuellement bénéficier de l'aide d'infirmières à domicile pour l'administration de médicaments ou des prises de sang;
- des troubles anxieux ou des troubles du comportement peuvent constituer une contre-indication à un retour à domicile. La sollicitation d'un réseau de soin « ville-hôpital » peut aider à une prise en charge la plus sécurisée possible des patients.

Conclusion

Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années dans l'identification des patients neutropéniques fébriles à bas risque de complications, notamment grâce à la construction de scores prédictifs ; le score de MASCC est d'une grande utilité et est le plus sensible pour identifier ces patients. Son utilisation doit être cependant couplée à la prise en compte des critères socioéconomiques et logistiques.

En cas de doute et en alternative à la prise en charge ambulatoire immédiate, les recommandations de l'IDSA mentionnent l'intérêt d'une brève admission, en vue de débiter une antibiothérapie intraveineuse et d'exclure une infection fulminante⁽⁵⁾.

D'autres études doivent être menées afin de mieux identifier les facteurs de bas risque de complications et d'améliorer le pouvoir discriminant des scores prédictifs. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et coll. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10(2):316-322.
2. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et coll. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18(16):3038-3051.
3. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et coll. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988;148(12):2561-8.
4. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 1:S32-7.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et coll. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730-51.
6. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et coll. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64(2):328-340.

RENCONTRES . . .

Ratiograstim® (Filgrastim) 1er G-CSF biosimilaire

Ratiograstim® (Filgrastim) est à la fois le 1^{er} G-CSF biosimilaire disponible au monde et le 1^{er} biosimilaire de ratiopharm ; il a obtenu une AMM le 15 septembre 2009 après opinion positive de l'EMA.

Le principe actif de Ratiograstim® est le **filgrastim, facteur recombinant humain stimulant des colonies de granulocytes**, régulant la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse.

Ratiograstim®, dont le médicament de référence est Neupogen®, est indiqué dans :

- la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des LMC et des syndromes myélodysplastiques)
- la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie des greffes de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée
- la mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant
- à long terme, chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutrophiles sévères congénitales, cyclique ou idiopathique avec un taux de PN neutrophiles de 0,5 X 10⁹/l et des ATCD d'infections sévères récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux
- le traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé.

Ratiograstim® a démontré **une qualité, une efficacité et une sécurité comparables** à celles de Neupogen®, au cours des études randomisées de phase I et II.

C'est une solution injectable en sous cutanée ou pour perfusion, en seringues préremplies, aux dosages de 30 MUI/0,5 ml et 48MUI/0,8 ml, à prescription initiale hospitalière trimestrielle.

Son taux de remboursement est de 100%, à **un prix environ 20% inférieur** à celui de Neupogen®.

D'après une conférence de presse de ratiopharm

Intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques granulocytaires

pour la prévention des aplasies fébriles liées à la chimiothérapie

MARIO DI PALMA

Institut Gustave Roussy, Villejuif

introduction

La toxicité hématologique est la toxicité limitante pour un grand nombre de chimiothérapie. En particulier la survenue d'une neutropénie peut favoriser une complication infectieuse qui peut alors mettre en jeu le pronostic vital du patient. Ainsi, en cas de neutropénie, surtout si elle est fébrile, il est souvent nécessaire de revoir le protocole thérapeutique : abaisser les doses de chimiothérapie, ou bien encore espacer les intervalles entre les cycles, ce qui revient dans tous les cas à diminuer la dose d'intensité, et donc potentiellement à rendre la chimiothérapie moins efficace.

mots-clés

G-CSF
Neutropénie

Une alternative est l'utilisation de facteur de croissance hématopoïétique de la lignée granuleuse (G-CSF) pour réduire ce risque de neutropénie fébrile. Nous n'aborderons pas ici les autres indications du G-CSF (recueil de cellules souches hématopoïétiques périphériques, réalisation de chimiothérapie doses denses). Le risque de neutropénie (et donc de neutropénie fébrile) dépend de la nature de la chimiothérapie, des associations éventuellement utilisées, des doses, parfois des modalités d'administration (durée de perfusion), et d'une éventuelle susceptibilité individuelle. L'existence de comorbidités (diabète, insuffisance rénale, etc), dans certains cas l'âge élevé, la coexistence d'un foyer infectieux chronique, les antécédents de neutropénie fébrile, sont autant de facteurs qui peuvent favoriser la survenue d'une neutropénie fébrile, de même que les antécédents de chimiothérapie, le contexte d'utilisation de la chimiothérapie (chimiothérapie adjuvante ou en phase métastatique, en tenant compte du nombre de lignes préalables). Le risque de survenue d'une neutropénie fébrile dépend aussi de la profondeur de la neutropénie et de sa durée.



Mode d'action du G-CSF et molécules disponibles

Le G-CSF est une glycoprotéine. C'est un facteur de croissance qui agit en stimulant la production et la libération des polynucléaires neutrophiles au niveau de la moelle osseuse en se fixant sur des récepteurs spécifiques au niveau des progéniteurs granuleux.

L'action du GCSF s'exerce essentiellement au niveau des polynucléaires neutrophiles et dans une moindre mesure au niveau des autres lignées. La stimulation médullaire est dose dépendante.

En thérapeutique, on dispose de G-CSF recombinant humain produit par génie génétique. Il existe actuellement en France 3 molécules disponibles : le Filgrastim (Neupogen®), le Lenograstim (Granocyte®), et le Pegfilgrastim (Neulasta®). La différence entre les 3 molécules réside en fait dans leur pharmacocinétique et les modalités d'administration : les 2 premières nécessitent des injections sous cutanées répétées, la 3ème une injection unique, la clairance du produit étant assurée par les polynucléaires neutrophiles eux-mêmes.



Indications thérapeutiques

L'administration de G-CSF permet de diminuer la profondeur des neutropénies liées à une chimiothérapie cytotoxique mais surtout d'en réduire la durée, ce qui permet donc de réduire le risque de survenue d'une neutropénie fébrile. Du fait du risque de stimulation tumorale, les leucémies myéloïdes chroniques et les syndromes myélodysplasiques ne sont pas des indications au G-CSF.



Schéma posologique

Le G-CSF est administré par voie sous-cutanée. Pour le Filgrastim, la dose est de 5 µg/kg et par jour, pour le Lenograstim 150 µg/m², et pour le Pegfilgrastim la dose est fixe (**Tableau 1**). Certaines des présentations permettent une auto-administration par le patient.

Le traitement doit être débuté au moins 24 heures après l'administration de la chimiothérapie. La durée du traitement pour le Filgrastim et le Lenograstim n'est pas fixée a priori : c'est la durée permettant d'obtenir un taux suffisant et stable de polynucléaires neutrophiles. Il convient de dépasser le nadir prévu de la chimiothérapie et de ne pas arrêter trop tôt pour avoir une bonne efficacité. En pratique la durée d'administration du G-CSF est en général de l'ordre de 5 à 7 jours selon les protocoles de chimiothérapie considérés et le patient. Pour le Pegfilgrastim il s'agit toujours d'une administration unique, également environ 24h après la chimiothérapie.



Recommandations

De nombreuses sociétés savantes ont édicté des règles de bonnes pratiques pour l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques. Les plus récentes sont celles de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) en 2008, et du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) début 2009.

L'intérêt du G-CSF dans la réduction du risque de neutropénie et de complication infectieuse à cette neutropénie n'est plus à démontrer. L'utilisation de G-CSF permet de réduire la morbidité et la mortalité liées à la chimiothérapie, et d'autre part de maintenir la dose-intensité du protocole thérapeutique.

La question est donc quand faut-il utiliser le G-CSF et chez quels patients ? Ce choix dépend d'une évaluation du risque de neutropénie, du risque de complication infectieuse.

Il faut donc prendre en compte plusieurs paramètres :

- Nature de la chimiothérapie : type de chimiothérapie, doses, modalités d'administration

- but de cette chimiothérapie : visée curative (donc importance du maintien d'une dose d'intensité) ou palliative (une réduction de dose ou un espacement des cycles peuvent être envisagés)
- Contexte : chimiothérapie adjuvante ou en phase métastatique

- Un certain nombre de facteurs liés au patient sont à prendre en considération : âge, contexte d'insuffisance médullaire (envahissement médullaire tumoral, radiothérapie médullaire ...), comorbidités (diabète, insuffisance rénale, ou hépatique) foyer infectieux chronique, chirurgie récente, antécédents infectieux (en particulier antécédent d'aplasie fébrile)

Le G-CSF peut être utilisé en prévention primaire, prévention secondaire ou en curatif.

Le plus logique est la prévention primaire c'est-à-dire dès la première injection de chimiothérapie : ceci est recommandé lorsque le risque de neutropénie fébrile est estimé supérieur à 20%. Entre 10 et 20%, il convient de considérer le terrain. Par exemple pour le cancer du sein, le risque d'une neutropénie fébrile est considérée comme supérieur à 20 % avec des protocoles de chimiothérapie comme l'association Docetaxel ou Paclitaxel et Doxorubicine et des chimiothérapies séquentielles comme Paclitaxel puis AC ; entre 10 et 20 % pour des protocoles AC Docetaxel ou Capécitabine/Docétaxel, moins de 10 % pour des protocoles type FEC 100 ou CMF.

Comme on l'a indiqué, il est certain que le but du traitement doivent également être pris en compte : pour un traitement adjuvant, une stratégie curative, le maintien de la dose d'intensité est un objectif important qui va donc amener à utiliser de façon plus large du G-CSF.

La prophylaxie secondaire, c'est-à-dire la mise en route d'un traitement chez les patients ayant eu au préalable un épisode de neutropénie fébrile est une situation importante à considérer. En effet, la c'est un facteur pronostique important pour la survenue d'un nouvel épisode infectieux. Enfin, en cas de survenue d'une neutropénie fébrile, il n'y a pas de recommandation à associer systématiquement du G-CSF mais uniquement dans des cas particuliers de neutropénie profonde et prolongée, en sachant qu'en cas de pneumopathie, l'afflux de leucocytes peut provoquer des lésions pulmonaires et doit donc être envisagée avec précautions.

Molécule	Nom commercial	Dosage	Dose	Présentation
Lenograstim	Granocyte 13	105 µg	150 µg/m ² /j	Flacon
	Granocyte 34	263 µg		
Filgrastim	Neupogen 30	300 µg	5 µg/kg/j	Flacon ou seringue
	Neupogen 48	480 µg		Seringue
Pegfilgrastim	Neulasta	6 mg	Dose unique	Seringue

Tableau 1 : Présentation des G-CSF



Sécurité de l'emploi des facteurs de croissance granulocytaires

Le G-CSF est globalement bien toléré et ne pose généralement pas de problème. Chez un certain nombre de patients, l'utilisation du G-CSF peut induire des douleurs osseuses qui sont en général peu intenses mais qui peuvent nécessiter tout de même le recours à des antalgiques en général de palier I ou de palier II type Dextropropoxyfène/Paracétamol ou Paracétamol.



Conclusion

Le G-CSF permet de réduire de façon significative le risque de neutropénie fébrile chez les patients traités par chimiothérapie. Il permet de maintenir la dose – intensité du protocole de chimiothérapie. L'utilisation du G-CSF repose sur une évaluation du risque de neutropénie, qui dépend de la nature de la chimiothérapie et de facteurs de risque individuels liés au patient, mais également de l'objectif potentiellement curatif de la chimiothérapie. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- Smith, T., Khatcheressian, J., Lyman, G.H., et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 24, 19, 3187-3205 (2006)
- Kuderer, N.M., Dale, D.C., Crawford, J., Lyman, G.H. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J. Clin. Oncol.* 25, 21, 3158-3167 (2007)
- Fossa, S.D., Kaye, S.B., Mead, G.M., et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. *J. Clin. Oncol.* 16, 2, 716-724 (1998)

RENCONTRES . . .

Actualités Erbitux®



Cancer colorectal métastatique avec gène KRAS non muté

L'essai clinique CRYSTAL a comparé l'efficacité d'Erbitux® (cetuximab de Merck Serono) associé à une chimiothérapie à base d'irinotécan (Folfiri) versus Folfiri seul. Les patients traités par Erbitux® et présentant une tumeur avec gène KRAS non-muté bénéficient d'une augmentation significative de leur taux de réponse objective de 43% à 59% (p=0,0025) et d'une diminution du risque de progression de la maladie de 32% par rapport aux patients traités par Folfiri seul (Hazard Ratio HR=0,68 ; p=0,017)

Cancer tête et cou

Accord de l'EMA pour Erbitux® en 1^{ère} ligne métastatique du cancer de la tête et du cou

- Erbitux, en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, est approuvé en 1^{ère} ligne du traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde récidivant et/ou métastatique de la tête et du cou.
- L'approbation a été obtenue grâce aux résultats de l'étude EXTREME, qui a démontré un gain significatif de survie globale pour la première fois depuis 30 ans.

Merck Serono étend le programme de développement du cilengitide

Merck Serono a annoncé le lancement de l'essai clinique de phase II CERTO. Cette étude va évaluer l'efficacité à la sécurité de l'association du cilengitide, inhibiteur d'intégrine en cours d'expérimentation, et d'Erbitux®, avec le cisplatine plus vinorelbine ou gemcitabine, en 1^{ère} ligne de traitement des patients représentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) à un stade avancé.

Le cilengitide, issu de la R&D de Merck, fait partie d'une nouvelle classe de thérapies expérimentales contre le cancer, les inhibiteurs d'intégrine. Il est le premier à atteindre la phase III du développement clinique. Les inhibiteurs d'intégrine ciblent les intégrines – récepteurs spécifiques à la surface de la cellule qui sont dérégulées dans plusieurs types tumoraux et impliqués dans la croissance tumorale. Le cilengitide ciblerait directement les cellules cancéreuses en bloquant l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans la tumeur.

D'après 3 communiqués de presse de Merck Serono

Antibiothérapie empirique des neutropénies fébriles

MANSOURIAH-MERAD TAOUFIK

Institut Gustave Roussy, Villejuif
Services des urgences-Département ambulatoire

résumé

La neutropénie fébrile est une complication habituelle de la chimiothérapie anticancéreuse.

Depuis le concept du patient à bas risque de complications, la stratégie de traitement externe a fait l'objet de nombreuses études permettant d'aborder avec sérénité une prise en charge ambulatoire.

L'association antibiotique externe validée pour une stratégie ambulatoire est l'association Augmentin/Ciflox ou quand cette voie orale n'est pas possible, une Céphalosporine de 3ème génération (Ceftriaxone).

De nombreuses études confortent la stratégie thérapeutique ambulatoire en démontrant l'absence de différence significative en terme d'efficacité et de mortalité par rapport aux stratégies thérapeutiques hospitalières. La réponse au traitement antibiotique est supérieure chez les patients présentant une fièvre non documentée microbiologiquement, la neutropénie sévère pourrait être un facteur de risque indépendant de mauvaise réponse chez le patient en ambulatoire mais reste à démontrer plus fermement... la majorité des études ayant utilisé une stratégie antibiotique externe ont eu lieu avant l'élaboration du score à bas risque validé qui est le Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index (MASCC), néanmoins tous les patients établis à bas risque et traités en ambulatoire présentaient les mêmes critères d'exclusions.

Cette prise en charge décidée ambulatoire apportera incontestablement des avantages considérables, confort de vie, gain économique hospitalier et très probablement une exposition moindre aux infections nosocomiales...



Introduction

La neutropénie fébrile est une complication fréquente après un traitement anticancéreux qui nécessitait, jusqu'à peu, une hospitalisation avec une antibiothérapie à large spectre par voie intra veineuse jusqu'à retour de l'apyrexie et sortie de la neutropénie.

Cette stratégie de prise en charge a évolué grâce à l'introduction du concept de patient à bas risque versus patients à haut risque de développer des complications infectieuses sévères. Les patients à haut risque doivent être orientés et hospitalisés dans des unités adaptées.

Toute neutropénie fébrile requière un traitement antibiotique. Ce traitement doit être actif sur la majorité des germes les plus fréquemment rencontrés chez les patients présentant une neutropénie fébrile post chimiothérapie, à savoir : les entérobactéries communautaires (faible risque d'infection à pseudomonas aeruginosa pour les tumeurs solides), les streptocoques et les staphylocoques sensibles.

Plusieurs études internationales ont permis de valider le traitement ambulatoire des neutropénies fébriles des patients dits à bas risque, Il existe par ailleurs des recommandations nord américaines.



Principales études randomisées dans le traitement ambulatoire des neutropénies fébriles

■ Traitement antibiotique oral, versus traitement antibiotique IV

Deux larges études randomisées⁽¹⁻²⁾ menées chez des patients hospitalisés évalués à bas risque de complications infectieuses sévères, ont comparé une antibiothérapie orale à une antibiothérapie intraveineuse (Acide Clavulanique/

mots-clés

Neutropénie fébrile, Antibiotique, Bas risque, Ambulatoire, Cancer

Amoxicilline + ciprofloxacine vs Ceftriaxone + Amiklin et AcideClavulanique/Amoxicilline + Ciprofloxacine vs ceftazidime). Ces études ont montré l'équivalence du régime orale par rapport au régime parentéral en terme d'efficacité et de tolérance.

Antibiothérapie en milieu hospitalier, versus antibiothérapie en ambulatoire

Plusieurs études ont évalué l'efficacité d'une antibiothérapie de type ambulatoire à une antibiothérapie lourde. Dix études peuvent être citées (Tableau 1).

Ces études effectuées entre 1993 et 2006, ont inclut un nombre important de patients, soit 1,125 épisodes. Trois de ces études (6-7-8) comparent des patients ambulatoires traités par

une antibiothérapie orale à des patients hospitalisés traités par une antibiothérapie par voie intra veineuse. Une étude (5) compare la même antibiothérapie orale aussi bien chez le patient hospitalisé que le patient ambulatoire, 2 études (3-9) comparent chez le patient ambulatoire un traitement IV à un traitement oral et 3 études (10-11-12) évaluent un traitement antibiotique oral chez le patient traité en ambulatoire, et une seule étude (4) a utilisé exclusivement un traitement antibiotique IV chez le patient hospitalisé avec un relai oral dès que le taux de neutrophile était supérieur à 500 /mm³.

Ces études ont en général exclu les patients instables sur le plan hémodynamique, ceux présentant des comorbidités graves, les défaillances viscérales et ceux qui ne pouvaient prendre une médication orale. Ces patients présentaient aussi bien des tumeurs solides ou une hémopathie maligne.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative En terme de

AUTEUR ANNEE	ETUDE	ANTIBIOTIQUE	NB PATIENTS EVALUES	CRITERES D'INCLUSION
Rubenstein et al 1993 (3).	Etude prospective randomisée, patients ambulatoires	Ciprofloxacine 400 mg X3/J + Clindamycine 600 mg X3/J (PO) versus Aztreonam 2 gX3/J + Clindamycine 600 mg X3/J (IV)	83 ; 40 (PO) versus 43 (IV)	Patients ambulatoires, tumeurs solides, leucémies, fièvre supérieure à 38,3 °, neutrophiles < 1000 cellules/mm3, présence d'une VVC, pas de comorbidités graves
Talcott et al 1994 (4)	Etude pilote	Pas de protoc particulier :Mezlocilline, Gentamicine, Cefazidime, et Vancomycine	30	Patients hospitalisés 48 heures, hémodynamique stable, pas de comorbidités graves
Malik et al 1995 (5)	Etude randomisée prospective, patients hospitalisés antibiotique (PO) versus patients ambulatoires ntbiotique (PO)	Ofloxacine 400 mg X2/J (PO)	169 ; 85 patients hospitalisés versus 84 à domicile	Patients ambulatoires, tumeurs solides, leucémies, fièvre ≥ 38,3 °, neutrophiles < 1000 cellules/mm3, pas de comorbidités graves
Hidalgo et al 1999 (6)	Etude randomisée prospective, patients hospitalisés antibiotique (IV) versus patients ambulatoires antibiotique (PO)	Ceftazidime 2 g X3/J + Amikacine 500 mg X2/J (IV) versus Ofloxacine 400 mg X2/J (PO)	95 ; 47 (IV) versus 48 (PO)	Fièvre ≥ 8.3 °, neutrophiles < 50 0 cellules/mm3, OMS entre 0-2, absence de commorbidité, hémodynamique stable et pas de point d'appel infectieux (chez le patient ambulatoire)
Annaisie et al 1997 (7)	Présentation Congrès, Etude prospective randomisée, patients hospitalisés versus ambulatoires	Ceftazidime + Amikacine (IV) versus Ampicilline/Sulbactam + Ciprofloxacine (PO)	183 ; 91 (IV) versus 92 (PO)	Non définis
Innes et al 2003 (8)	Etude prospective randomisée, antibiothérapie (PO), patients hospitalisés 24 heures versus patients hospitalisés traités par antibiotique (IV)	Tazocilline 4 g X3 :J + Gentamycine 80 mg X3/J (IV) versus Ciprofloxacine 750 mg X2/J + Augmentin 500 mg X3/J (PO)	102 ; 60 (IV) versus 66 (PO)	Fièvre ≥ à 38,3 °, neutrophiles < 1000 cellules/mm3, présence d'une VVC, pas de comorbidité graves, hémodynamique stable, pas de point d'appel infectieux
Escalante et al 2004 (9)	Etude prospective, patients ambulatoires traités IV versus patients ambulatoires traités PO	Ceftazidime 2 g + Clindamycine 600 mg X3/J (IV) versus Ciprofloxacine 500 mg,+ Augmentin 500 mg X3/J (PO)	191 (257 épisodes)	Patients ambulatoires, tumeurs solides, fièvre ≥ 38.3 °, neutrophiles < 1000 cellules/mm3, pas de comorbidité grave ou de point d'appel infectieux
Rolston et al 2006 (10)	Etude pilote	Gatifloxacine 400 mg X1/J (PO)	40	Cancer du sein/Sarcome, Talcott Groupe 4, fièvre ≥ 38.3°, neutrophiles inférieurs à 1 000 cellules/mm3, pas de point d'appel infectieux, MASCC ≥ à 21
Chamilos et al 2005 (11)	Etude prospective	Moxifloxacine 400 mg X1/J (PO)	54	MASCC ≥ à 21
Klastersky et al 2006 (12)	Etude prospective	Ciprofloxacine 500 mgX2/J + Augmentin 500 mgX3/J (PO)	178	MASCC ≥ à 21

Tableau 1 : Sommaire des études

PO : Per Os - IV : Intra Veineuse - VVC : Voie Veineuse Centrale - MASCC : Multinational Association For Supportive Care in Cancer

mortalité, dans les études pertinentes, quelque soit le choix du régime antibiotique choisi chez les patients traités en ambulatoire et ceux hospitalisés et il n'existait pas de différence significative de réponse clinique au traitement, entre les patients traités en ambulatoire et ceux hospitalisés.

La tolérance était bonne dans la majorité des études à l'exception d'une étude⁽³⁾ ou 3 patients traités par voie orale ont dû être ré-hospitalisés pour insuffisance rénale aigüe, en sachant que la dose de Ciprofloxacine utilisée était administrée à posologie élevée et associée au Cisplatine chez 2 patients. Il n'y pas eu de mortalité liée à une toxicité du traitement antibiotique oral choisi dans les différentes études.

La recherche d'une documentation microbiologique de l'infection n'a été réalisée que dans 6 études⁽³⁻⁵⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁾, Malik and al⁽⁵⁾ montre que la réponse au traitement est supérieure chez les patients fébriles qui présentent une fièvre d'origine indéterminée en comparaison à ceux qui présentent une fièvre microbiologiquement documentée et pour Klastersky et al⁽¹²⁾ les patients dont l'infection était microbiologiquement documentée étaient ceux que l'on avait tendance à garder hospitalisés.

La profondeur de la neutropénie na pas influencé la réponse au traitement dans 3 études⁽³⁻⁹⁻¹¹⁾, pour Rubenstein et al⁽¹³⁾ il n'existe pas de différence significative de réponse au traitement chez les patients présentant un taux de neutrophiles inférieur ou égal à 100 cellules/mm³ en comparaison à ceux dont le taux excède 100 cellules/mm³.

En revanche, Chamilos et al⁽¹¹⁾, en analyse univariée, a suggéré qu'une neutropénie sévère inférieure ou égale à 100 cellules/mm³ (p=0,09) associée à un syndrome fébrile supérieur pourrait représenter un facteur de risque de mauvaise réponse au traitement antibiotique, cette conclusion est contredite par l'analyse multi-variée, réalisée dans cette étude et par celle d'Escalante and al⁽⁹⁾.

Sur l'ensemble des études, en terme de réadmission, 14 % des patients ont été réadmis pour des complications diverses incluant oesophagite, hémoculture positive nécessitant une antibiothérapie IV, persistance de la fièvre, pneumonie symptomatique, toxicité liée aux antibiotiques, douleur abdominale, aggravation clinique, réapparition d'un syndrome fébrile...

4 décès ont été rapportés dont un décès était une pneumopathie extensive non documentée et un choc septique⁽⁶⁾.

Tous les patients étudiés dans ces études ont été gardés à l'Hôpital en observation au moins 24 heures (correspondant à leur définition du patient pris en charge en ambulatoire), aucun n'a été traité en ambulatoire stricte.

Une étude est actuellement en cours dans le service des urgences à l'Institut Gustave Roussy ayant pour

objectif d'élaborer un nouveau référentiel de prise en charge ambulatoire des patients présentant une neutropénie fébrile, 3 groupes sont analysés dont un groupe de patients est en ambulatoire stricte, les résultats de cette étude sont en cours d'analyse.

Discussion

Toutes ces études ont permis de faire le point sur les différents traitements antibiotiques possibles en ambulatoire dans le cadre d'une neutropénie fébrile. Il est clair que ce choix de stratégie ne peut être envisagé que chez le patient dit à bas risque de complications même si la plupart de ces études ont été réalisées avant que ce concept soit clairement codifié, cependant les critères d'exclusion dans toutes ces études étaient à peu près similaires à savoir instabilité hémodynamique, impossibilité d'une médication orale, patient ayant une antibioprofylaxie, les patients atteints d'une leucémie aigüe, et ceux présentant un point d'appel infectieux (pneumonie cellulaire, infection de cathéter).

Néanmoins, les limites de cette analyse sont les suivantes : Toutes ces études ne sont pas randomisées, l'absence d'homogénéité des groupes de patients évalués a bas risque dont le choix de prise en charge fut un traitement ambulatoire, le faible échantillon de patients analysés dans la plupart des études et enfin dans 6 études⁽³⁻⁴⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁾, le patient évalué en ambulatoire avec un traitement antibiotique oral n'avait pas de groupe contrôle.

La sévérité de la neutropénie décrite comme pouvant être un facteur de risque indépendant de mauvaise réponse au traitement ambulatoire à été décrit dans des études ou il existait un faible échantillon de patients analysés, et enfin Ce critère n'est pas pris en considération dans le score recommandé utilisé prédictif à bas risque de complications infectieuses graves du MASCC. Ce qui mérite donc d'être confirmé dans des études futures randomisées chez le patient ambulatoire. Toutes les analyses microbiologiques chez les patients

AVANTAGES	Inconvénients
Réduction de l'exposition des germes résistants ou infection nosocomiale	Risque de développement de complications sévères
Gain de coût pour l'hôpital	Risque de non compliance
Améliore la qualité de vie	Biais dans le recueil des données (réponse au traitement, toxicité médicamenteuse)

Tableau 2 : Avantages et inconvénients des patients traités en ambulatoire pour neutropénie fébrile

présentant une neutropénie fébrile mettent en évidence la prédominance d'infections à gram +⁽¹³⁾ ; ainsi l'antibiothérapie utilisée en ambulatoire paraît être un choix judicieux et la crainte d'une sélection de résistance sur *Pseudomonas aeruginosa* lié à l'utilisation de la Ciprofloxacine est faible en raison de sa faible incidence (inférieure à 1%) chez les patients à bas risque de neutropénie fébrile⁽¹⁴⁾.

Actuellement les recommandations nord américaines (IDSA et NCCN) préconisent l'association Amoxicilline/Acide Clavulanique plus Ciprofloxacine⁽¹⁵⁾ pour les patients à bas risque. L'autre stratégie externe possible serait une Céphalosporine de 3^{ème} génération (Ceftriaxone).

Cette prise en charge ambulatoire confortable pour les patients en neutropénie fébrile présente incontestablement des avantages et des inconvénients qu'il faudra mesurer.

(Tableau 2)

Conclusion

La définition du patient bas risque à développer des complications graves a permis d'identifier une catégorie de patients pouvant bénéficier d'une prise en charge à domicile. Les scores actuels élaborés sont d'une sensibilité et spécificité suffisantes pour pouvoir traiter de manière sereine ces patients en ambulatoire.

La majorité des études réalisées démontrent une efficacité similaire entre le traitement antibiotique intraveineux lourd et une antibiothérapie orale ou IV réalisable au domicile. Il faut néanmoins garder à l'esprit que cette prise en charge doit rester la plus sécurisée possible avec un suivi clinico-biologique régulier, un environnement adéquat et une collaboration étroite indispensable avec le médecin de ville et l'infirmière prenant en charge le patient à domicile. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Kern W, Cometta A, De Bock R, and al Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy *The New England Journal of Medicine*, 1999 ; Vol 341 - N°5 : 312-318
2. Freifeld A, Marchighiani D, Walsh T, and al A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy *The New England Journal of Medicine*, 1999 ; Vol 341 - N°5 : 305-311
3. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, and al Out patient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993 ; 71 : 3640-3646
4. Talcott JA, Whalen A, Clark J, and al Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia : a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 107-114
5. Malik AK, Khan WA, Karim M, and al Feasibility of out patient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia : results of a prospective randomized trial *Am J Med* 1995 ; 98 : 224-231
6. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, and al Out patient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever : a prospective, randomized clinical trial *Cancer* 1999 ; 85 : 213-219
7. Annaisie EJ, Samonis G, Kalbakis K, and al Therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia : results of a prospective, randomized trial with cost analysis Paper presented at the 37 th interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; Sept 28 to October 1, 1997 ; Toronto, Ontario, Canada
8. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, and al Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer : a prospective randomised controlled single centre study *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 43-49
9. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, and al Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients *Support Care Cancer* 2004 ; 12 : 657-662
10. Rolston KV, Manzullo EF, Elting LS, and al Once daily, oral, outpatient quinolone monotherapy for low risk cancer patients with fever and neutropenia : a pilot study of 40 patients base don validated risk-prediction rules *Cancer* 2006 ; 106 : 2489-2494
11. Chamilos G, Barnias A, Eftathiou E, and al Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin *Cancer* 2005 ; 103 : 2629-2635
12. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, and al Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4129-4134
13. Zinner ZH Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer : emphasis on gram positive and resistant bacteria *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 490-494
14. Kamana M, Escalante E, Mullen CA, and al Bacterial infections in low-risk , febrile neutropenic patients *Cancer* 2005 ; 104 : 422-426
15. Hugues WT, Armtrong D, Bodey GP, and al 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 551-573

RENCONTRES . . .

L'Imagerie GE Healthcare à l'honneur !

Le CHU Bichat développe son activité en oncologie avec l'installation du tout dernier système de Tomographie par Emission de Positons / Tomodensitométrie (TEP/TDM) de GE Healthcare. Il s'agit ici du premier site en Europe.

Le nouveau **Discovery TM PET/CT 600-Series de GE Healthcare** permet un diagnostic plus précoce, une localisation plus précise des tumeurs et une meilleure évaluation des réponses aux traitements anticancéreux.

D'après un communiqué de presse de GE Healthcare

Savoir Prescrire la streptozotocine (Zanosar®)

FRANÇOIS GOLDWASSER

Université Paris Descartes et cancérologie Hôpital Cochin

SOPHIE DOMINGUEZ-TINAJERO

Département de Cancérologie Urologique et Digestive, Centre Oscar Lambret, Lille



Introduction

La streptozocine, utilisée depuis 1985, est l'une des molécules de référence dans le traitement des tumeurs endocrines digestives avancées. Selon le libellé de l'AMM, Zanosar® est indiqué dans les « adénocarcinomes métastatiques des îlots de Langerhans et les tumeurs carcinoïdes métastasées ». Mais la terminologie des tumeurs endocrines a évolué et ces dénominations correspondent en fait aux « carcinomes endocrines duodéno-pancréatiques bien différenciés métastatiques » et aux « autres carcinomes endocrines digestifs bien différenciés métastatiques » selon les termes du thésaurus de cancérologie publié par la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) en 2008.

Le traitement n'est plus utilisé en monothérapie car les associations ont prouvé leur supériorité. L'AMM de la streptozocine recommande l'association avec le 5 FU. Cependant, les recommandations de la SNFGE distinguent 2 cas :

> En cas de carcinome endocrine duodéno-pancréatique bien différencié métastatique et en l'absence de possibilité de traitement curatif des métastases, l'association streptozocine / adriamycine est la chimiothérapie de référence à prescrire en 1^{er} intention. L'association streptozocine / 5 FU est réservée aux contre indications cardiaques de l'adriamycine^[1].

> Dans les autres carcinomes endocrines digestifs bien différenciés métastatiques, la chimiothérapie est moins efficace, mais conserve des

indications, notamment en cas de métastases extra-hépatiques, ou en cas de métastases hépatiques isolées non accessibles à un traitement loco-régional. La chimiothérapie recommandée est alors l'association streptozocine / 5 FU^[2].

Dans les 2 cas, la chimiothérapie est d'autant plus indiquée que la maladie est symptomatique ou rapidement évolutive. La fixation au TEP-FDG pourrait être un argument en faveur d'une évolutivité rapide.



Mécanisme d'action et Pharmacologie clinique

La streptozocine est un agent alkylant par l'intermédiaire de son groupement méthylnitrosourée. Sa cytotoxicité s'observe à tous les stades du cycle cellulaire. On observe un blocage dans le cycle lors de la progression de la phase G2 à la phase M. Elle est constituée également d'une partie glucosidique qui atténue la toxicité médullaire et permet une captation accrue par les îlots pancréatiques... La demi-vie plasmatique est d'environ 35 minutes après administration IV, la distribution tissulaire est rapide, principalement au niveau du foie et du rein et l'élimination se fait par filtration glomérulaire : plus de 60 % de la dose administrée est éliminée dans les urines sous forme inchangée et sous forme de métabolites inactifs.



Principaux effets indésirables

En dehors des effets digestifs et hématologiques communs à tous les agents cytotoxiques, Zanosar® présente une néphrotoxicité impliquant certaines précautions dans son utilisation.

La **néphrotoxicité** est principalement tubulaire et probablement dose-dépendante. Elle peut limiter l'utilisation de ce médicament et entraîner une insuffisance rénale chronique irréversible. Certaines études anciennes font état d'une néphrotoxicité chez plus de 50 % des patients. Cependant, aucune analyse précise des mécanismes de cette toxicité, ni chez l'homme, ni dans les modèles animaux, n'a été publiée et les données de la littérature sont anciennes. Néanmoins, les données animales et humaines disponibles, obtenues par des biopsies rénales sous traitement, suggèrent que l'atteinte est localisée principalement **au niveau du tubule proximal**. Elle se manifeste par une protéinurie tubulaire, faite de protéines de petit poids moléculaire (béta-2-globuline notamment), une glycosurie en l'absence de diabète, une phosphaturie et une acidose métabolique. L'élévation de la créatinine est un signe tardif qui témoigne de l'insuffisance rénale.

> Les effets indésirables digestifs

Les nausées et vomissements sont fréquents ; et prévenus par des traitements anti-émétiques antagonistes

5-HT3 et antagonistes des récepteurs NK1 de la substance P.

> La toxicité hématologique

Elle est plus rare et plus modérée qu'avec d'autres nitroso-urées : elle se limite en général à une anémie modérée, parfois à une leuco et / ou thrombopénie (< 10% des cas).

> Les troubles métaboliques

Des anomalies modérées de la tolérance au glucose ont été notées, dues à l'effet diabétogène de la streptozocine. Une hypoglycémie aiguë peut survenir exceptionnellement en début de traitement par libération brutale d'insuline en cas d'insulinome.

> Anomalies biologiques hépatiques

Une élévation des enzymes hépatiques peut être observée chez certains patients mais elle est rarement importante.

Posologie et mode d'administration

Zanosar® doit être administré en perfusion courte de 15 minutes ou par voie IV directe. Deux schémas posologiques peuvent être utilisés :

> Traitement quotidien 5 jours consécutifs toutes les 6 semaines :

La dose recommandée est de **500 mg/m²/j** de surface corporelle pendant 5 jours consécutifs toutes les 6 semaines, jusqu'à l'obtention d'un bénéfice thérapeutique maximal ou l'apparition de signes de toxicité. Il faut éviter d'augmenter la dose au sein de ce schéma.

> Traitement hebdomadaire :

Pour les deux premières administrations, la dose recommandée est de **1 000 mg/m²** de surface corporelle. Pour les administrations suivantes, les doses peuvent être augmentées en l'absence de réponse thérapeutique et s'il n'y a pas de manifestation de toxicité.

En raison de la toxicité rénale, la **dose maximale à administrer en une fois est de 1 500 mg/m²**.

La réponse thérapeutique est évaluée par la mesure de la réduction de la masse tumorale.

Utilisation particulière en chimio-embolisation (CE) intra-artérielle hépatique : la CE est indiquée pour traiter les métastases hépatiques progressives et/ou symptomatiques non résécables, en alternative à la chimiothérapie systémique dans les carcinomes endocrines pancréatiques ou d'emblée dans les autres carcinomes endocrines digestifs bien différenciés. Le principe est d'administrer dans l'artère hépatique et ses branches une association de chimiothérapie et de particules d'embolisation : on combine ainsi des effets toxiques et ischémiques. On utilise souvent pour cette technique l'adriamycine mais la streptozocine constitue également une option intéressante ayant une efficacité démontrée^[3,4].

Contre indications et précautions

Zanosar® ne doit pas être prescrit en cas d'insuffisance rénale avérée ni en association avec d'autres médicaments possédant une néphrotoxicité potentielle. Il faut être vigilant en cas d'association avec des médicaments éliminés par voie biliaire, dont Zanosar® peut retarder l'élimination.

Mode d'emploi

Zanosar® se présente sous la forme d'un lyophilisat pour préparation injectable. Une fois reconstituée, la solution doit être conservée au maximum 48h entre +2 et +8 °C ou 24h à température ambiante.

En pratique

■ Pour le médecin

- surveillance de la fonction rénale avant l'instauration du traitement et régulièrement avant chaque perfusion, et en recherchant des signes biologiques de toxicité rénale précoce (protéinurie, glycosurie et phosphaturie). L'hyperhydratation semble logique mais aucune étude n'a évalué son intérêt en association avec le Zanosar®.
- NFS-plaquettes avant chaque administration du traitement.
- transaminases et bilirubine contrôlés régulièrement.
- Une surveillance particulière chez les patients diabétiques pour qui une adaptation du traitement antidiabétique peut être nécessaire.

■ Pour le patient

- L'administration du médicament ne nécessite pas d'hospitalisation mais des examens de surveillance doivent être pratiqués régulièrement.
- Zanosar® ne provoque pas d'alopécie.
- possibilité de survenue de nausées et vomissements. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Moertel, C.G., et al., Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 1992. 326(8): p. 519-23.
2. Moertel, C.G. and J.A. Hanley, Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials*, 1979. 2(4): p. 327-34.
3. Dominguez, S., et al., Hepatic arterial chemoembolization with streptozotocin in patients with metastatic digestive endocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000. 12(2): p. 151-7.
4. Mityr, E., Transarterial chemoembolization of neuroendocrine liver metastases using streptozocin and tris-acryl microspheres. EMBOZAR study. *Abst. 164, in ASCO. 2008 Jan: Orlando.*

Effets secondaires cutanés des anti-angiogéniques

C. MATEUS ET C. ROBERT

Service de Dermatologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Introduction

Les thérapies ciblées ont considérablement modifié les pratiques en cancérologie. Les anti-angiogéniques ont trouvé une place prépondérante dans la prise en charge de nombreuses tumeurs solides, notamment rénales, les tumeurs stromales et l'hépatocarcinome.

Parmi les effets secondaires observés avec les thérapeutiques ciblées, les effets secondaires cutanés sont nombreux et souvent au premier plan. Bien qu'ils ne mettent pas en jeu le pronostic vital, ils peuvent avoir un retentissement clinique et psychologique important, conduisant parfois à l'arrêt des traitements. Les anti-angiogéniques, n'échappent pas à cette constatation. Nous reprendrons dans ce travail, les signes dermatologiques observés sous cette classe thérapeutique et leurs modalités de prise en charge.

Les inhibiteurs de l'angiogénèse ou "anti angiogéniques"

Plusieurs molécules sont actuellement étudiées et utilisées pour lutter contre la néo-angiogénèse tumorale :

> **les inhibiteurs du VEGF** : bévacizumab Avastin® (anticorps monoclonal), qui a une AMM pour le

cancer colo-rectal, rénal et plus récemment pour le cancer pulmonaire non à petites cellules.

> **les inhibiteurs multikinases bloquant les récepteurs du VEGF** :

- sunitinib Sutent® bloque la tyrosine kinase des récepteurs VEGFR-1, -2 et -3 mais aussi PDGFR α et β , RET, Flt-3 et c-kit ;

- sorafenib Nexavar® inhibe VEGFR-2, -3, PDGFR- β , Flt-3, et bloque aussi les fonctions kinases des protéines Raf, et favorise ainsi l'apoptose.

Le sunitinib a maintenant une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du cancer rénal et des tumeurs stromales gastro-intestinales résistantes à l'imatinib. Le sorafenib est prescrit dans le cancer du rein et dans l'hépatocarcinome.

Ces trois médicaments sont également testés dans de nombreux autres types de cancers, seuls ou en association avec des chimiothérapies classiques. Des effets secondaires cutanés sont observés sous sunitinib et sorafenib, mais peu sont rapportés sous bevacizumab. Cette dernière molécule étant un anticorps anti-VEGF, il est probable que les effets secondaires sur le plan cutané soient liés au blocage du récepteur lui-même et de l'interaction avec d'autres ligands ou au blocage des autres cibles (PDGFR, Flt-3, c-kit...). Le fait que l'on observe des signes dermatologiques communs au sunitinib et sorafenib mais également des signes

plus spécifiques d'une molécule ou de l'autre est également en faveur de cette hypothèse⁽¹⁾.

Syndrome main-pied (SMP)

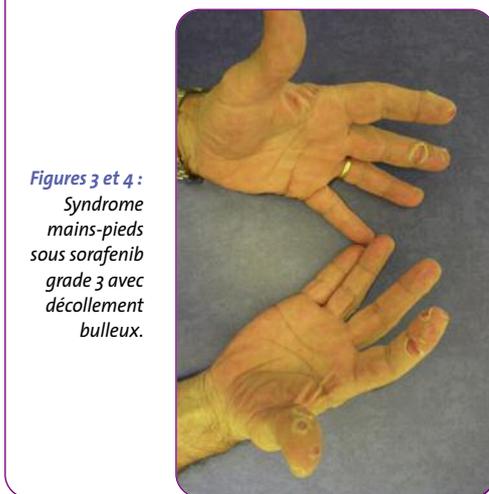
Un SMP est observé plus fréquemment avec le sorafenib qu'avec le sunitinib (30 à 62% versus 15 à 21%)⁽²⁻⁶⁾. Le SMP apparaît dans les 2 à 3 premières semaines de traitement. Comme le SMP classiquement observé sous 5fluorouracile (et apparentés), taxanes ou anthracyclines, le SMP sous anti-angiogéniques est souvent précédé de dysesthésies mais il en diffère sur le plan clinique par son caractère hyperkératosique. En effet, on observe sur les zones de pression (avant-pied et talon) et de frottement des lésions assez bien limitées à type de durillon (*figure 1*).



Figure 1 : Syndrome mains-pieds sous sorafenib avec lésion hyperkératosique sur les zones de pression



Figure 2 : Syndrome mains-pieds sous sunitinib avec un halo inflammatoire sur le pourtour des lésions kératosiques.



Figures 3 et 4 :
Syndrome mains-pieds sous sorafenib grade 3 avec décollement bulleux.

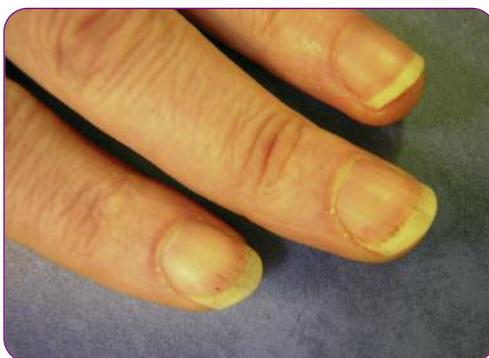


Figure 5 : Hémorragies sous unguéales sous sorafenib

Ces lésions hyperkératosiques peuvent se compliquer de fissures, s'accompagner d'une inflammation (figure 2) allant parfois jusqu'au décollement bulleux (figures 3 et 4)^(1,6). Le SMP peut être très douloureux et son retentissement majeur, allant parfois jusqu'à l'impotence avec difficultés à la marche et à la préhension des objets.

L'histologie de ces lésions est peu spécifique. Elle montre des anomalies de la différenciation des kératinocytes avec parfois des kératinocytes dyskératosiques évocateurs de cellules apoptotiques.

Le traitement du SMP reste symptomatique avec essentiellement le recours à des produits topiques. Lorsque les lésions sont inflammatoires, les dermocorticoïdes permettent d'améliorer la symptomatologie. Pour lutter contre l'hyperkératose, des soins de pédicurie doivent être prodigués de préférence par des professionnels. Ces soins doivent être précédés et suivis d'émollients kératolytiques afin de ramollir les lésions et permettre une détersion manuelle plus efficace et moins douloureuse. Le port de semelles répartissant le poids du corps sur l'ensemble du pied et en évitant ainsi les zones de pression semble également améliorer les signes.

Ce syndrome nécessite parfois une adaptation du traitement anti-angiogénique voire son arrêt, cet effet secondaire cutané étant en effet dose-dépendant. L'utilisation au long cours de ces molécules est néanmoins le plus souvent possible, car on observe fréquemment une atténuation progressive de l'intensité des signes avec le temps. De même, la réintroduction du traitement ne s'accompagne pas obligatoirement de la récurrence des signes cutanés.

En pratique, on conseille d'arrêter le traitement transitoirement, jusqu'à guérison des signes dermatologiques en cas de grade 3, caractérisé par un décollement cutané entraînant une impotence et empêchant les gestes de

la vie courante (marche, préhension...). En cas de grade 2, c'est-à-dire en cas de lésions inflammatoires, pré-bulleuses, douloureuses et invalidantes mais compatibles avec la poursuite des activités, on conseille une diminution des doses de traitement. Après amélioration des signes cutanés, les doses initiales d'anti-angiogéniques peuvent souvent être réintroduites sans aggravation du SMP.

Il est important, avant de débiter le traitement, de prévenir les patients de cet effet secondaire et leur conseiller d'éviter les traumatismes, de porter des chaussures confortables et de traiter les durillons et les zones de cornes préexistantes par une pédicurie. Cette dernière mesure préventive semble être en effet la mesure la plus efficace afin de minimiser le SMP. Nous conseillons de remettre aux patients une prescription d'émollients kératolytiques à base d'urée (Xerial®) ou d'acide salicylique (préparation magistrale) afin qu'ils puissent débiter ce traitement symptomatique dès les premiers signes de SMP voire même de manière préventive, s'il existe une corne importante au niveau des pieds notamment.

● ● ● ● ● Hémorragies sous-unguérales

Elles surviennent chez 40 à 70% des patients traités par sorafenib ou sunitinib. Cliniquement, on observe de fines suffusions hémorragiques, linéaires noires ou rouge foncé sous la partie distale des ongles, essentiellement des mains et plus rarement sur les orteils (figure 5). Ces lésions sont totalement indolores. Elles surviennent dans les premières semaines de traitement et disparaissent spontanément. Les hémorragies sous unguéales sont un symptôme bien

connu des dermatologues car elles sont souvent secondaires à des traumatismes locaux répétés (secrétaire, musiciens...) ou témoignent de la présence de facteurs de risques thrombo-emboliques, notamment au cours des maladies systémiques, endocardites...⁽⁷⁾. A notre connaissance, sous anti-angiogéniques, aucune anomalie du bilan immunologique ou de hémostasie n'a été retrouvée. Il existe probablement une corrélation directe entre l'action anti-angiogénique de ces molécules et l'apparition des hémorragies, avec une fragilisation des capillaires cutanés au moindre traumatisme. Cette hypothèse n'explique pas, cependant pourquoi ces hémorragies disparaissent au cours du traitement après quelques mois^(6,8).



Figure 6 : Xérose cutanée sous sorafénib avec aspect de kératose pileaire



Figure 7 : Lésion papulo-kératosique sous sorafénib de type kérato-acanthome.

Xérose

La xérose correspond à une sécheresse pathologique, acquise de la peau. Elle survient après plusieurs semaines de traitement dans 20 à 30% des cas. Elle va de la simple desquamation superficielle à une véritable kératose pileaire, sous la forme d'éléments ponctiformes kératosiques folliculaires ('peau de poulet') (figure 6). Elle peut être prurigineuse et inconfortable, mais est facilement contrôlée sous émoullissants avec kératolytiques si nécessaire (Xerial®, Akerat®, Kerapyl®).

Atteinte du cuir chevelu

On observe sous sorafénib uniquement, chez plus de la moitié des patients, un *érythème squameux* du cuir chevelu et du visage, dès la 1^{ère} ou 2^{ème} semaine de traitement. Il s'atténue après quelques semaines, néanmoins le kétoconazole topique peut être proposé pour lutter contre cet état squameux. Les patients se plaignent surtout de *prurit* et de *dysesthésies* à type de brûlures et de douleurs du cuir chevelu, parfois gênant mais pas obligatoirement associés à un érythème. Ces sensations apparaissent dès les premiers jours de traitement et s'estompent progressivement en quelques semaines. Les dermocorticoïdes (classe 2 ou 3) en lotion permettent de soulager transitoirement le prurit⁽⁶⁾.

Une alopecie temporaire et incomplète peut s'observer chez environ 1/3 des patients traités par sorafénib.

La repousse des cheveux, de manière presque constante, malgré la poursuite du traitement, s'accompagne d'une *modification de la texture des cheveux* qui deviennent frisés, secs, crépus⁽⁶⁾.

Sous sunitinib, l'atteinte du cuir chevelu est moindre avec une alopecie grade I réversible, chez moins de 10% des patients. On observe surtout une *dépigmentation des cheveux* apparaissant après 4 à 6 semaines de traitement et régressant également en quelques semaines. Comme pour le méthotrexate, on peut ainsi observer des successions de bandes dépigmentées et pigmentées (signe du drapeau) correspondant aux périodes de traitement et d'arrêt. Cet effet secondaire pourrait être consécutif au blocage de la signalisation par KIT qui, via MITF, module l'expression des enzymes de la mélanogénèse⁽⁹⁾.

Eruption papulo-kystique

Il s'agit d'un effet secondaire plus rare que l'on observe uniquement sous sorafénib. Il apparaît, après plusieurs semaines de traitement, des *kystes* de type milium ou plus volumineux et inflammatoires, des *papules hyperkératosiques* folliculaires et des *kératoacanthomes* parfois difficiles à différencier d'authentiques carcinomes épidermoïdes^(6,10) (figure 7). Un cas de carcinome épidermoïde sous sorafénib a d'ailleurs récemment été rapporté⁽¹¹⁾. Il est donc prudent de demander un avis dermatologique et de retirer toute lésion suspecte. On peut également proposer des émoullissants kératolytiques et des nettoyages de peau pour atténuer les lésions.

Dyschromie

Une coloration jaunâtre du tégument apparaît chez un tiers des patients sous sunitinib. Elle est probablement secondaire à la présence d'un pigment jaune vif dans l'excipient^(6,12).



Œdème péri-orbitaire

Un œdème péri-orbitaire similaire à celui observé sous imatinib, mais moins important survient chez 5 à 10% des patients traités par sunitinib. L'imatinib et le sunitinib ont plusieurs cibles thérapeutiques communes, les récepteurs PDGF et c-kit, probablement en cause dans la survenue de cet effet secondaire ^(6,13).



Conclusion

De nombreux effets secondaires cutanés ont été observés sous anti-angiogéniques. Il est probable que d'autres encore, viennent enrichir cette liste, avec leur prescription prolongée sur plusieurs mois voire années. Le syndrome mains-pieds est le principal effet toxique, responsable parfois de l'arrêt du traitement. La physiopatho-

logie du syndrome mains-pieds et la pharmacologie des anti-angiogéniques doivent encore faire l'objet de recherche afin d'adapter au mieux nos traitements symptomatiques mais surtout les adaptations de doses ou les arrêts de traitement. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491-500.
2. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M and al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
3. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, Schleucher N, Korfee S, Tewes M and al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel af kinase vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:965-72.
4. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL and al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;24:2505-12.
5. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N and al. Safety, Pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:25-35.
6. Robert C. Cutaneous side effects of antiangiogenic agents. *Bull Cancer* 2007;94:5260-4.
7. Young JB, Will EJ, Mulley GP. Splinter haemorrhages: facts and fiction. *J R Coll Physicians Lond* 1988;22:240-3.
8. Robert C, Faivre S, Raymond E, Armand JP, Escudier B. Subungual splinter hemorrhages: a clinical window to inhibition of vascular endothelial growth factor receptors? *Ann Intern Med* 2005;143:313-4.
9. Robert C, Spatz A, Faivre S, Armand JP, Raymond E. Tyrosine kinase inhibition and grey hair. *Lancet* 2003;361:1056.
10. Kong HH, Cowen EW, Azad NS, Dahut W, Gutierrez M, Turner ML. Keratoacanthomas associated with sorafenib therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:171-2.
11. Lacouture ME, Desai A, Soltani K, Petronic-Rosic V, Laumann AE, Ratain MJ and al. Inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib, a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:783-5.
12. Dasanu CA, Alexandrescu DT, Dutcher J. Yellow skin discoloration associated with sorafenib use for treatment of metastatic renal cell carcinoma. *South Med J* 2007;100:328-30.
13. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol* 2003;40:21-5.

RENCONTRES...



Leucémie Lymphoïde Chronique : l'apport de MabThera® (rituximab)

MabThera® en première ligne de traitement associé à la chimiothérapie a des bénéfices démontrés dans une étude internationale de phase III menée chez 817 patients.

MabThera®, anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20, indiqué dans le traitement des lymphomes et de la polyarthrite rhumatoïde, vient de recevoir l'AMM pour son utilisation dans le traitement de première ligne de la LLC.

Cette recommandation repose sur les résultats hautement significatifs de l'**étude internationale CLL8**, menée chez des patients encore jamais traités, qui montre une amélioration de la durée médiane de survie sans progression dans le groupe traité par MabThera® et chimiothérapie : 40 mois versus 32 mois dans le groupe traité par chimiothérapie seule ($p < 0,0001$). L'on note un taux global de rémission de 86% dont environ 50 % de rémission complète avec un pourcentage important de réponse moléculaire (maladie résiduelle non détectable en cytométrie de flux) et 36% de réponse partielle.

L'association de MabThera® à une chimiothérapie va être maintenant utilisée en première ligne. Chez les patients très âgés et/ou ayant des comorbidités, une attention particulière doit être portée quant au choix du traitement (stade B et C de Binet).

En ce qui concerne les patients en première rechute ou réfractaire à une chimiothérapie seule (alkylant ou analogue des purines), l'étude REACH a démontré qu'avec l'association MabThera® et chimiothérapie (fludarabine-cyclophosphamide), la survie sans progression de la maladie était plus longue (30,6 mois) que sous chimiothérapie seule (20,6 mois).

D'après un communiqué de presse de Roche

Congrès de l'American Society of Hematology (ASH) 2008

STÉPHANE DE BOTTON

Service Onco-hématologie, Institut Gustave Roussy

Au plan biologique il faut surtout noter la découverte d'un nouveau suppresseur de tumeur : TET2.

Delhommeau (**abstract LBA-3**) rapporte que dans les syndromes myéloprolifératifs avec mutation V617F de Jak 2, il existe un évènement antérieur à la survenue de la mutation de Jak 2, présent chez 14 % des patients. En effet, on retrouve dans des progéniteurs primitifs des anomalies de TET2 alors que la mutation V617F de JAK2 n'est présente qu'à un stade ultérieur de différenciation. Il s'agit d'une perte de fonction de TET2 soit par mutation, soit par délétion du gène TET2. L'inactivation de TET2 confère un avantage prolifératif pour les cellules dans lesquelles il existe une anomalie de TET2 (greffes dans les souris NOD-SCID). TET2 semble jouer un rôle important dans la régulation et les fonctions des cellules souches hématopoïétiques. L'inactivation de TET2 est aussi observée dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) et leucémies aiguës myéloïdes (LAM).



Actualités cliniques

■ Hémopathies myéloïdes



Polyglobulie primitive

Il faut réviser nos jugements quant aux faibles risques de transformation hématologique des polyglobulies

primitives. On considérait que les principaux risques de cette pathologie étaient vasculaires et que les risques d'évolution hématologique vers la myélodysplasie et/ou le syndrome myélodysplasique (SMD)/leucémie aiguë myéloïde (LAM) étaient relativement faibles (5 % à 10 ans pour la myélodysplasie et inférieurs à 10 % après 15 ans vers SMD/LAM).

Dans l'**abstract 1746**, le devenir de 292 patients âgés de moins de 65 ans, inclus entre 1980 et 1996 dans un protocole de phase III randomisé (French Polycythemia Study Group) comparant Hydroxyurée et Pipobroman chez des patients atteints de Polyglobulie primitive est analysé. Avec un suivi médian de 16,3 ans, la survie médiane (en intention de traitement) est de 20,3 ans dans le bras Hydroxyurée *versus* 15,4 ans dans le bras Pipobroman, ($p=0.008$). Parmi les 95 décès observés dans les deux bras de traitement, les 15 causes de mortalité ne sont pas les accidents vasculaires mais la survenue de SMD et /ou LAM chez 54 % des patients. La survenue d'une telle complication est significativement plus fréquente ($p=0.004$) après 20 ans d'exposition au Pipobroman (52%) que pour l'Hydroxyurée (24 %). En conclusion, le Pipobroman ne doit plus être administré dans le traitement des polyglobulies primitives et il faut cesser de considérer qu'il s'agit de maladies bénignes.



Leucémie myéloïde chronique

L'efficacité, en première ligne, des inhibiteurs de BCR-ABL de 2^{ème} génération, est rapportée. Si l'imatinib demeure le traitement de référence, les taux de réponse de ces nouveaux inhibiteurs sont impressionnants. L'efficacité du nilotinib 400 mg 2 fois par jour (**abstract 181**) est analysée chez 73 patients traités entre juin 2007 et février 2008. Le taux de réponse hématologique est de 100 % à 3 mois et surtout 96 % des patients obtiennent une réponse cytogénétique complète à 6 mois. Une réponse moléculaire majeure est même observée dans 74 % des cas à 6 mois. Le dasatinib (100 mg par jour) autre inhibiteur de 2^{ème} génération est étudié (**abstract 182**) chez 50 patients avec un suivi médian plus long de 24 mois. La réponse cytogénétique complète est de 93 % à 6 mois et à la survie sans évènement à 24 mois de 81 %.



Leucémies aiguës myéloïdes

Dans les LAM du sujet âgé (> 60 ans), avec cytogénétique normale, l'analyse complète du statut mutationnel FLT3, NPM1, CEBP α a été effectuée chez 891 patients (**abstract 555**). L'existence d'une mutation de NPM1 en l'absence de mutation de FLT3 est un facteur pronostique favorable sur le risque de rechute et sur la survie. Par comparaison

avec des sujets plus jeunes, l'âge est en soi un facteur pronostique indépendant péjoratif. La question de l'impact du traitement de post rémission des LAM du sujet âgé (entre 65 et 70 ans) est traitée dans l'**abstract 557**. Trois modalités de post induction sont comparées rétrospectivement:

- nouvelle intensification thérapeutique comparable à un traitement d'induction;
- cures de consolidation avec Aracytine à doses intermédiaires ou 6 cures de consolidation ambulatoires avec Aracytine faible dose. Aucune stratégie n'est supérieure à l'autre. Parmi les nouvelles molécules, la Clofarabine (**abstract 558**) permet chez les sujets âgés (>60 ans ; 112 patients étudiés) non éligibles pour la chimiothérapie intensive, d'obtenir un taux de rémission complète de 38 % avec une toxicité limitée. En cas de cytogénétique défavorable, on obtiendrait même un taux élevé de RC (42 %) ce qui constituerait une option thérapeutique très intéressante.

■ Hémopathies lymphoïdes

▶▶▶▶

Leucémie lymphoïde chronique

Deux études consacrent l'utilisation de Rituximab associé au cyclophosphamide et à la fludarabine. En 1^{ère} ligne (**abstract 325**), une étude de phase III avec tirage au sort, compare protocole RFC (Rituximab 375 mg/m² J1 puis 500 mg/m² au cycle suivant + Cyclophosphamide 250 mg/m² IV J1-J3, Fludarabine 25 mg/m² J1-J3) au même traitement sans Rituximab. L'association RFC est statistiquement supérieure au FC sur les taux de réponse et survie sans progression (42,8 mois *versus* 32,3 mois). Cependant, dans les stades C il n'y a aucune différence de

survie sans progression. Même constat en rechute, chez des patients n'ayant pas reçu de FC ou de Rituximab. L'étude REACH (**abstract LBA-1**) selon les mêmes modalités de comparaison, montre une meilleure survie sans progression dans le bras RFC que dans le bras FC (30,6 *versus* 20,6 mois ; $p=0.0002$). Cette association est supérieure, même dans les stades C cette fois.

▶▶▶▶

Maladie de Hodgkin

Le traitement très difficile des maladies de Hodgkin en rechute après autogreffe (**abstract 460**), pourrait être l'allogreffe à conditionnement non myéloblatif. 132 patients ont été étudiés, 75 ont un donneur géno ou phéno-identique voire haplo-identique, 57 % n'ont pas de donneur. Parmi les 75 patients avec donneur, 90 % sont allogreffés. Les patients sans donneur traités par chimiothérapie ont une survie sans progression à 24 mois de 12 % *versus* 42% chez les patients avec donneur, et une survie 24 mois de 39 % sans allogreffe *versus* 70 % avec allogreffe.

▶▶▶▶

Lymphomes folliculaires

L'**abstract 836** confirme l'efficacité du rituximab chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire n'ayant pas reçu d'anthracyclines. Un tirage au sort compare 6 CHOP *versus* 6 Rituximab-CHOP. En cas de réponse complète ou partielle, il y avait un nouveau tirage au sort entre abstention et Rituximab tous les 3 mois pendant 2 ans. La mise à jour de cet essai confirme la différence très significative en faveur du traitement d'entretien par Rituximab avec survie sans progression à 44 mois *versus* 18 mois, ($p<0,001$). Cet avantage est vrai

que le patient ait reçu du CHOP ou du R-CHOP.

Autre information, le fait de recevoir dans un lymphome folliculaire du Rituximab ne diminue pas le risque de transformation en lymphome agressif (**abstract 837**).

▶▶▶▶

Lymphome du manteau

Dans le traitement du lymphome du manteau, l'efficacité d'une séquence R-CHOP 3 cycles suivis de R-DHAP 3 cycles puis intensification thérapeutique chez les patients de moins de 66 ans est rapportée (**abstract 581**). La comparaison avec une série historique (traitement équivalent) sans Rituximab montre un gain sensible sur la survie sans événement. On passe de 51 mois sans rituximab à 84 mois avec rituximab. Dans la série avec rituximab, 60 patients ont été inclus et 49 ont pu être autogreffés. Le taux de RC à la fin du traitement est de 97 % chez les patients autogreffés. La survie à 5 ans est de 75 %.

▶▶▶▶

Myélome multiple

Dans le myélome multiple (**abstract 152**) chez 400 patients âgés de plus de 65 ans, un tirage au sort en 1^{ère} ligne entre Bortézomib/Melphalan/Prednisone (VMP) *versus* Bortézomib/Melphalan/Prednisone associé à du Thalidomide 50 mg par jour (VMPT), montre que la survie sans progression à 2 ans est comparable dans les 2 groupes (84% pour VMPT *versus* 76 % pour VMP) mais avec des taux de rémission complète supérieurs avec la quadruple association (31% *versus* 16%). ■

Conflits d'intérêts : aucun