



**HAL**  
open science

## Prise en charge d'un patient atteint de rhabdomyosarcome

Cloé Cadas

► **To cite this version:**

Cloé Cadas. Prise en charge d'un patient atteint de rhabdomyosarcome. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01546119

**HAL Id: dumas-01546119**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01546119v1>**

Submitted on 23 Jun 2017

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

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

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le Vendredi 03 Février 2017  
Par Mademoiselle Cloé CADAS

**PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT ATTEINT DE  
RHABDOMYOSARCOME**

**JURY :**

Président : Catherine Demailly, MCU et Docteur en pharmacie

Membres : Corinne Abiteboul, Pharmacien

Philippe Bourlet, Médecin généraliste

Maud Oudin, Docteur en pharmacie

## Remerciements et avant-propos

Le seul moyen de se délivrer d'une tentation, c'est d'y céder paraît-il ! Alors grâce à cette thèse, j'y cède en disant un grand Merci aux personnes qui ont cru en moi et qui m'ont permis d'arriver au bout de cette thèse.

Tout d'abord, je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à ma directrice de thèse Madame Demailly-Mullié Catherine pour toute son aide et sa disponibilité. Je suis ravie d'avoir pu travailler en sa compagnie. Elle a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse. Les nombreuses discussions que nous avons eues ainsi que ses conseils sont pour beaucoup dans le résultat final de ce travail. Ses multiples relectures et corrections de cette thèse ont été très appréciables. Pour tout cela un grand merci.

A travers cette thèse, je tiens à montrer ma fierté envers ma petite sœur qui a été extrêmement courageuse pour pouvoir combattre puis vaincre cette maladie. Tu as été des plus fortes !

Je tiens également à remercier mes parents, mes grands-parents, ma famille, mes amis pour leur soutien, leur bienveillance durant toutes ses années universitaires.

Je remercie également ma maman qui a pris le temps de relire ce mémoire, et qui s'est arraché les cheveux pour essayer de comprendre le sens souvent tortueux de mes phrases.

Enfin, je remercie Mathieu qui a su me soutenir, m'encourager et surtout me supporter dans tout ce que j'ai entrepris et plus particulièrement durant les deux dernières années d'études qui n'ont pas été des plus évidentes.

Encore un grand merci à tous pour m'avoir conduit à ce jour mémorable.

Je dédie cette thèse à ma sœur Louise.

## Table des matières

Remerciements et avant-propos.....	2
Abréviations et Acronymes .....	5
Introduction.....	6
I Epidémiologie et diagnostic .....	8
I.1. Epidémiologie.....	8
I.2. Diagnostic .....	8
II Clinique.....	9
II.1. Localisations préférentielles des RMS.....	9
II.2. Signes cliniques/ Symptômes .....	10
II.2.1 Tumeurs intra-orbitaires .....	10
II.2.2 Tumeurs naso-pharyngées .....	10
II.2.3 Tumeurs de l'appareil urinaire .....	10
II.2.4 Tumeurs dans les autres parties du corps.....	10
II.3. Exploration paraclinique .....	11
III Classification et facteurs pronostiques .....	12
III.1. Classification.....	12
III.2. Facteurs pronostiques .....	14
III.2.1 Localisation anatomique et métastases.....	14
III.2.2 Facteurs histo-pronostiques.....	15
III.3. Mode de propagation.....	19
IV Prise en charge thérapeutique .....	23
IV.1. Différents types de traitement actuellement utilisés .....	24
IV.1.1 La chirurgie initiale .....	24
IV.1.2 La chimiothérapie.....	26
IV.1.3 La chirurgie après chimiothérapie.....	31
IV.1.4 La radiothérapie .....	32
IV.1.5 La curiethérapie.....	33
IV.1.6 Prise en charge de la douleur .....	33
IV.2. Les conséquences des traitements .....	36
IV.2.1 Les conséquences de la radiothérapie .....	36
IV.2.2 Les conséquences de la chimiothérapie.....	37
IV.2.3 Effets tardifs du traitement des RMS.....	39
IV.2.4 Cancer secondaire .....	40
V L'accompagnement du patient .....	41

V.1.	L'Education thérapeutique du patient (ETP).....	41
V.1.1	Objectifs de l'ETP.....	41
V.1.2	Rôles du pharmacien.....	43
V.1.3	Intégration dans la prise en charge thérapeutique (Figure 14).....	44
V.2.	Mise en œuvre de l'ETP.....	45
V.2.1	Le programme de l'ETP.....	45
V.2.2	Les différents soins de supports.....	45
V.2.3	Une prise en charge.....	46
VI	Guérison et suivi.....	47
VI.1.	Guérison.....	47
VI.2.	Suivi.....	47
VII	Avancées thérapeutiques.....	48
VII.1.	La génétique pour mieux identifier les RMS.....	48
VII.2.	Des progrès majeurs dans le traitement des RMS.....	50
VII.3.	Des nouveaux traitements.....	54
	Conclusion.....	57
	Références Bibliographiques.....	58

## Abréviations et Acronymes

- Acm : Anticorps Monoclonaux
- BOM : Biopsie Médullaire
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- ECG : Electrocardiogramme
- ETP : Education Thérapeutique du Patient
- c-Met : protéine proto-oncogène
- CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
- FKHR : Forkhead Homologue in Rhabdomyosarcoma
- IGF : Insulin Growth Factor
- IGF-1R : (Insulin Like growth factor-1 receptor) facteur de croissance 1
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- IRS : Intergroup Rhabdomyosarcomes Study
- IVA : Ifosfamide, Vincristine et Actinomycine
- NFS : Numération de Formule Sanguine
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PAX : Paired Box
- RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
- RMS : Rhabdomyosarcome
- RT-PCR : Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction
- RTK : Récepteur à activité Tyrosine Kinase
- SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
- TEP : Tomographie à Emission de Positons
- TNM :Tumor- Node-Metastasis
- VAC : Vincristine, Actinomycine, Cyclo-phosphamide

## Introduction

Les rhabdomyosarcomes furent décrits pour la première fois par Weber en 1854 (1). Cependant, la publication définitive est considérée avoir ayant été élaborée par Stout en 1946 (1).

Les rhabdomyosarcomes (RMS) sont des tumeurs malignes des tissus mous (muscles, vaisseaux sanguins, tissus adipeux) se développant à partir des cellules musculaires striées. C'est la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent (60 à 70% d'entre elles). Néanmoins, comme tous les cancers des enfants, il s'agit d'une maladie rare.

Ces tumeurs mésoenchymateuses malignes représentent un groupe hétérogène de tumeurs développées à partir des tissus de soutiens : tissus conjonctifs, vasculaires, nerveux, ou adipeux. Ces tumeurs sont caractérisées selon le type de tissus qu'elles reproduisent et non celui dont elles sont issues. (Tableau 1)

Les sarcomes des tissus mous regroupent ainsi un large ensemble de tumeurs pouvant impliquer diverses cibles ayant toutes la même origine : (le mésoenchyme). Ils sont divisés en huit groupes différents, dont les rhabdomyosarcomes auxquelles nous allons nous intéresser dans ce travail.

Tableau 1 :

Classification des tumeurs mésoenchymateuses malignes

*(Tableau 1) Dr Anne d'Andon et al. Tumeurs mésoenchymateuses malignes ou sarcomes des parties molles. Institut Gustave-Roussy. Juin 2003 (p.2/12)*

Nom de la tumeur	Cellule reproduite
Rhabdomyosarcome	musculaire striée
Fibrosarcome	des tissus fibreux
Synoviosarcome	synoviale
Schwannome malin	de soutien des fibres nerveuses
T. Neuroectodermique	des tissus nerveux
Léiomyosarcome	musculaire lisse
Hémangiopéricytome	des faces externes des vaisseaux
Liposarcome	adipeuse (graisseuse)

L'objectif de cette thèse est de s'interroger sur la prise en charge d'un patient atteint d'un rhabdomyosarcome.

Cette prise en charge se faisant du diagnostic au traitement et suivi, nous nous intéresserons donc, dans un premier temps, à l'épidémiologie et au diagnostic.

En seconde partie, nous verrons l'aspect clinique, puis la classification de ces tumeurs et les facteurs pronostiques associés.

Ensuite, il est important de se focaliser sur la prise en charge thérapeutique.

Et enfin, nous terminerons sur une partie guérison et le suivi du patient.

# I Epidémiologie et diagnostic

## I.1. Epidemiologie

Le RMS représente 60 à 70% des tumeurs mésoenchymateuses malignes. Il constitue environ 5% de l'ensemble des tumeurs solides malignes chez l'enfant (2).

L'incidence (nombre de personnes nouvellement atteintes par la maladie au cours d'une période donnée, en général un an) est maximale à deux âges différents :

- chez l'enfant de moins de cinq ans ;
- chez l'adolescent.

Le pic d'incidence se situe entre l'âge de 2 à 5 ans et l'incidence est de 4 enfants par million/an en France, soit entre 80 et 100 enfants nouvellement touchés par an (<15 ans) (3).

Une légère prédominance masculine est observée avec environ 1,4 à 1,7 garçon touché pour 1 fille(2). Chez l'adulte, les RMS sont exceptionnels.

## I.2. Diagnostic

Les pics de diagnostic des RMS chez l'enfant se situent dans les tranches d'âges suivantes :

- entre 2 et 5 ans (4).
- entre 15 et 19 ans (adolescents).

Une seule prise de sang ne permet pas de faire un diagnostic de RMS.

Le diagnostic doit toujours être confirmé histologiquement. Il repose sur la positivité des marqueurs musculaires en immunohistochimie. La mise en évidence de la présence de la translocation t(2,13) permet de diagnostiquer les formes alvéolaires.

Le diagnostic est donc obligatoirement soumis à l'analyse des tissus tumoraux, prélevés par biopsie, afin de:

- confirmer la présence des caractéristiques cellulaires révélatrices d'un RMS ;
- déterminer sa classification histologique ;
- définir une stratégie thérapeutique adaptée.

Pour localiser la tumeur, mais aussi estimer son étendue exacte et le risque de malignité, une IRM devra impérativement être réalisée avant la biopsie.

Un RMS est rarement douloureux, sauf s'il existe des métastases ou qu'il comprime un organe. Le RMS n'entraîne généralement pas d'amaigrissement, ni de fièvre.

## II Clinique

### II.1. Localisations préférentielles des RMS

Le RMS peut survenir dans n'importe quelle partie du corps humain même dans des zones où l'on ne compte pas de tissu musculaire strié. Il est retrouvé dans pratiquement tous les sites anatomiques. La cause de ces cancers reste inconnue. Le plus souvent, les rhabdomyosarcomes se retrouvent dans la région de la tête et du cou, ainsi que dans les régions génitales ou urinaires.

Dans certains cas, le RMS peut être associé à des malformations des organes génito-urinaires, à des anomalies du système nerveux central, à une neurofibromatose<sup>1</sup>, dans le syndrome de Li-Fraumeni<sup>2</sup>, ou à d'autres tumeurs.

Tableau 2 :  
Différentes localisations du RMS  
*Tableau2 :Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique, 1989-1995*

Fréquence des tumeurs par localisation	
Région	Fréquence (%)
Tête et cou	36
Appareil génital ou urinaire	32
Membres	15
Autres parties du corps	17

Les RMS présentent un risque de métastase vers les ganglions et les organes de voisinage, mais la forme métastatique d'emblée reste rare (10%)(5).

Les tumeurs qui se présentent au niveau de l'orbite, des localisations non para-méningées de la tête et du cou (par exemple la joue ou le lobe de l'oreille) et des appareils génito-urinaires masculins (paratesticulaires) ou féminins (vagin, vulve, col de l'utérus ou utérus), sont considérées "favorables"

<sup>1</sup> La neurofibromatose est une maladie génétique caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes de la peau. Elle est parfois associée à des tumeurs malignes.

<sup>2</sup>Le syndrome de Li-Fraumeni est une association de divers types de cancers, observée au sein d'une même famille.

car il y aura une meilleure prise en charge thérapeutique, plus particulièrement concernant la chirurgie initiale qui sera plus facile à exécuter. Tous les autres emplacements sont considérés comme "défavorables" car ils sont plus difficiles à opérer.

## **II.2. Signes cliniques/ Symptômes**

En ce qui concerne la présentation clinique, les signes évocateurs dépendent du point de départ de la tumeur et de son extension.

Le plus souvent, les phénomènes suivants sont observés :

- apparition d'une masse ou boule palpable au niveau d'un orifice (vaginal, nasal), d'un membre ou du tronc ;
- rétention aiguë d'urine (RMS Génito-urinaire) ;
- maux de tête, extrusion de l'œil hors de l'orbite (exophtalmie), obstruction des sinus ;
- douleurs osseuses.

### **II.2.1 Tumeurs intra-orbitaires**

Ces tumeurs sont précocement diagnostiquées car le déplacement d'un globe oculaire dans l'orbite, est rapidement constaté. Généralement, l'œil est décentré.

### **II.2.2 Tumeurs naso-pharyngées**

Ces tumeurs sont observées après une longue période d'obstruction nasale.

Elles sont souvent associées à une atteinte osseuse au niveau de la base du crâne. Elles peuvent se révéler par une paralysie des nerfs crâniens ou par une baisse de la vue

### **II.2.3 Tumeurs de l'appareil urinaire**

Une rétention urinaire ou même des infections urinaires à répétition peuvent révéler ces tumeurs.

### **II.2.4 Tumeurs dans les autres parties du corps.**

En ce qui concerne les autres localisations, la tumeur se présente comme une masse isolée, se développant de manière aléatoire, de façon lente, ou rapide. Elle se développe le plus souvent chez les enfants en un bon état général, sauf si la maladie est d'emblée diffuse.

Certains des RMS sont ainsi d'emblée diffus. Une altération de l'état général, une anémie, une fièvre, des douleurs osseuses, des troubles de la coagulation sont des signes pouvant faire penser initialement à une leucémie. La tumeur primitive peut être de petite taille ou même non décelable.

Le RMS s'étend de proche en proche, envahissant les organes voisins de la localisation initiale. Lorsque la tumeur se développe au niveau des membres, cette extension se fait par le système lymphatique<sup>3</sup>. Par voie sanguine, cette extension à distance (métastase) se fait surtout au niveau des poumons mais également des os, de la moelle osseuse ou des tissus sous-cutanés.

L'enfant ou l'adolescent chez lequel une tumeur est suspectée sera confié dans les meilleurs délais à une équipe multidisciplinaire spécialisée afin de confirmer grâce à l'exploration paraclinique, l'existence ou non d'une tumeur ainsi que les éventuelles métastases, afin de confirmer et d'identifier l'extension tumorale pour définir des facteurs pronostiques.

### **II.3. Exploration paraclinique**

L'objectif de l'exploration paraclinique est d'une part de détailler le plus précisément possible les rapports anatomiques de la tumeur avec des organes voisins, mais également de préciser l'extension de la tumeur au niveau des ganglions ainsi que les différents organes à distance (ou métastase). Pour ce faire, le diagnostic et le bilan d'extension doivent comporter une imagerie adéquate de la tumeur primitive et une évaluation des sites métastatiques potentiels (poumons, moelle osseuse, os...)

La recherche de l'extension ganglionnaire est ainsi effectuée systématiquement par la réalisation d'un bilan clinique, d'une échographie, de scanners, d'IRM. Lorsque la tumeur est localisée à proximité du cerveau, une ponction lombaire est réalisée, permettant d'examiner le liquide céphalo-rachidien dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière. Dans la mesure du possible, une biopsie chirurgicale est effectuée.

A l'issue de cette exploration, un traitement adapté sera mis en place.

---

<sup>3</sup> Lymphatique : système de drainage et de filtrage de certaines substances qui doivent être éliminées par l'organisme par l'intermédiaire des canaux lymphatiques. Ces canaux passent par les ganglions lymphatiques

### III Classification et facteurs pronostiques

#### III.1. Classification

Identifier les critères de sévérité des RMS permet de définir un pronostic et d'attribuer un traitement adapté.

Les facteurs pronostiques à considérer sont :

- l'âge de la personne,
- la localisation anatomique,
- la taille de la tumeur,
- l'étendue de la tumeur primitive,
- l'opérabilité de la tumeur,
- la forme microscopique des cellules tumorales,
- la classification histologique du RMS : embryonnaire, alvéolaire, ...
- l'extension ganglionnaire locale et métastatique.

En fonction de ces facteurs, différentes classifications pronostiques ont été établies.

Ces classifications permettent d'obtenir des groupements de tumeurs partageant le même pronostic et qui devraient faire l'objet d'un traitement identique. Ainsi, le système « Tumeur-Ganglion-Métastase (T-N-M) est international et s'appuie sur la description de la tumeur avant tout traitement c'est-à-dire aux stades cliniques et sur la faisabilité et la qualité des stades post-chirurgicaux (exérèse de la tumeur). (Tableau 3)

La classification américaine : Intergroup Rhabdomyosarcomes Study « IRS » tient compte quant à elle de l'opérabilité de la tumeur. (Tableau 4)

**Tableau 3 :**  
**Classification pronostique des RMS**

(3) Dr Anne d'Andon et al. *Tumeurs mésoenchymateuses malignes ou sarcomes des parties molles.*  
*Institut Gustave-Roussy. Juin 2003 (p.8/12)*

Classification anatomique	Signification
<b>► T : tumeur primitive</b>	
T0	Pas de tumeur
T1	Tumeur limitée à l'organe d'origine
T2	Tumeur intéressant un ou plus d'un organe ou tissu adjacent à la tumeur d'origine, ou intéressant plusieurs sites du même organe
Tx	Les données sur la tumeur primitive ne sont pas disponibles
<b>► N : ganglions à proximité de la tumeur</b>	
N0	Absence de ganglions à proximité de la tumeur
N1	Existence de ganglions à proximité de la tumeur
Nx	Pas de données sur les ganglions à proximité de la tumeur
<b>► M : métastases à distance</b>	
M0	Absence de métastases
M1	Existence de métastases
Mx	Pas de données sur les métastases

**Tableau 4 :**  
**Classification américaine « IRS »**

(4) Dr Anne d'Andon et al. *Tumeurs mésoenchymateuses malignes ou sarcomes des parties molles.*  
*Institut Gustave-Roussy. Juin 2003 (p.9/12)*

Groupe	Description anatomique
<b>I</b>	Maladie localisée, ablation microscopique complète, confinée au muscle ou à l'organe d'origine, sans envahissement ganglionnaire.
<b>II</b>	Ablation macroscopique totale mais persistance tumorale microscopique. Maladie régionale (dépassant le muscle ou l'organe d'origine), ► complètement réséquée ou ► avec extension aux ganglions qui ont été complètement retirés. Maladie régionale avec extension aux ganglions qui ont été retirés, réséquée avec persistance tumorale microscopique.
<b>III</b>	Ablation incomplète avec persistance tumorale macroscopique ou simple biopsie.
<b>IV</b>	Métastases à distance lors du diagnostic.

## III.2. Facteurs pronostiques

### III.2.1 Localisation anatomique et métastases

L'analyse des facteurs pronostiques des tumeurs montre que la localisation de la tumeur primitive est le facteur pronostique essentiel. La survie à 5 ans peut ainsi être estimée en fonction de la localisation de la tumeur (Tableau 5).

Tableau 5 :

Survie en fonction de la localisation.

(5) Dr Anne d'Andon et al. *Tumeurs mésoenchymateuses malignes ou sarcomes des parties molles.* Institut Gustave-Roussy. Juin 2003 (p.9/12)

Localisation tumorale	Survie à 5 ans (%)
Orbite	73 à 95
Tête et cou : sauf os du crâne	58 à 74
Tête et cou : atteignant les os du crâne	71 à 78
Vessie-Prostate	78 à 90
Vagin et tumeurs situées à côté des testicules	87 à 100
Membres	45 à 91
Autres localisations	45 à 67

A localisation identique, plus les enfants sont jeunes et plus leur pronostic est favorable.

Les métastases des RMS sont rares, elles sont plus rares que pour les autres tumeurs de l'enfant. Elles surviennent dans environ 10% des cas (5).

Leur existence n'est pas de bon pronostic.

Cependant, il faut différencier les facteurs de bons et de mauvais pronostics.

Les facteurs de bons pronostics sont :

- Métastases diagnostiquées avant l'âge de 10 ans quelle que soit la localisation,
- Tumeur épargnant la moelle osseuse, quel que soit l'âge.

Les facteurs de mauvais pronostics sont :

- Récidive locale.

### III.2.2 Facteurs histo-pronostiques

A ce jour, les RMS sont classés en trois grands groupes histologiques, en fonction de leur évolution et de leurs caractéristiques morphologiques (Tableau 6). Différentes anomalies de gènes ont été mises en évidence dans les cellules tumorales de ces sous-types de RMS.

Tableau 6 :

Groupes histo-pronostiques des RMS.

*(Tableau 6) Dr Anne d'Andon et al. Tumeurs mésoenchymateuses malignes ou sarcomes des parties molles. Institut Gustave-Roussy. Juin 2003 (p.9/12)*

Pronostic	Forme histologique du rhabdomyosarcome
Favorable	Botryoïde <sup>1</sup> A cellules fusiformes, variant des rhabdomyosarcomes dits embryonnaires <sup>2</sup>
Intermédiaire	Embryonnaire <sup>2</sup>
Mauvais	Alvéolaire <sup>3</sup> Sarcomes indifférenciés <sup>4</sup>

Cette classification est utilisée de façon internationale.

- Les tumeurs botryoïdes

Le pronostic le plus favorable concerne les tumeurs botryoïdes dont la survie à 5 ans est de 95% (5).

Dans les RMS, les tumeurs botryoïdes se retrouvent exclusivement dans les cavités : utérus, vagin et vessie.

- Les tumeurs embryonnaires

Les RMS de type embryonnaire ont une survie à 5 ans de 67% (5).

Environ 75 % parmi les rhabdomyosarcomes sont de typologie embryonnaire (4).

Les tumeurs embryonnaires reproduisent des structures de tissus proches de tissus que l'on retrouve pendant la vie de l'embryon (Figure 2).

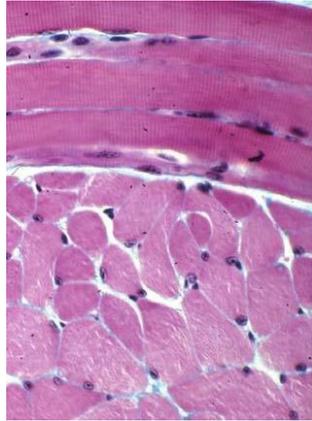


Figure 1 :

Coupe longitudinale d'une cellule musculaire striée squelettique

*(Figure 1) : incidences de coupe*

<http://webapps.fundp.ac.be/umdb/histohuma/histohuma/index.php?go=img&chap=40&pos=3&dsc1>

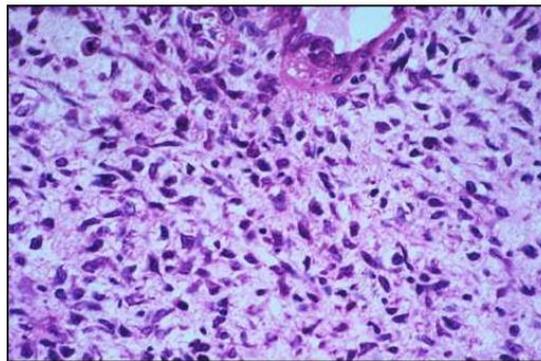


Figure 2 :

Apparence microscopique

d'un RMS embryonnaire

*(Figure 2) :Rhabdomyosarcome par Leonard H. Wexler et al. Anatomopathologie des RMS*

*<http://sarcomahelp.org/translate/fr-rhabdomyosarcome.html>, consulté le 22 Février 2016*

Les cellules des RMS embryonnaires sont moins denses et plus fusiformes que des cellules classiques (Figures 1 et 2). Lors de l'examen de routine qui se fait par microscopie, il est possible que l'on ne puisse pas mettre en évidence l'appartenance à la lignée musculaire squelettique. Il est nécessaire d'avoir une confirmation par immunomarquage. Celui-ci se réalise avec des anticorps ciblant l'actine, la desmine, la myogénine et la vimentine.

Dans la plupart des cas de RMS embryonnaires, il est constaté une anomalie provoquant une sur-expression d'un gène important pour la croissance des cellules du muscle normal. Cette sur-expression

est liée au facteur de croissance à l'insuline de type 2 (IGF-2) et résulte d'une perte d'hétérozygotie en 11p15 (bras court du chromosome)(Figure 3).

Normalement, une seule copie du gène codant pour IGF-2 (généralement celle héritée du père) est active et l'autre silencieuse. Or, dans le cas d'un RMS embryonnaire, une perte de l'allèle maternel et une duplication de l'allèle paternel sont observées.

Cette anomalie semble mener à une surexpression des deux copies du gène. Le fait d'avoir trop d'IGF-2 produit de façon constante induit un signal de prolifération qui permet aux cellules musculaires précancéreuses (ou déjà cancéreuses) de se développer sans contrainte, les protégeant ainsi d'un environnement de stress qui devrait normalement leur être fatal.

Ce processus est le plus souvent connu sous le nom de "perte d'hétérozygotie", entraînant une surexpression du gène promoteur de croissance.

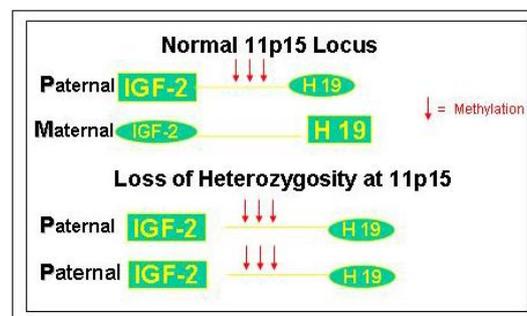


Figure 3 :

Sur-expression du facteur de croissance analogue à l'insuline avec duplication du facteur paternel  
(Figure 3) :Rhabdomyosarcome par Leonard H. Wexler et al. Anatomopathologie des RMS  
<http://sarcomahelp.org/translate/fr-rhabdomyosarcome.html> consulté le 22 Février 2016

- Les tumeurs alvéolaires et indifférenciées

Les tumeurs de type alvéolaire ainsi que les tumeurs indifférenciées ont un pronostic plus défavorable avec une survie à 5 ans qui est d'environ 50% (5).

Enfin les tumeurs indifférenciées n'ont pas de caractéristiques cellulaires précises.

L'architecture des tumeurs alvéolaires ressemble aux alvéoles pulmonaires, en forme de nuage (Figure 4).

Les rhabdomyosarcomes alvéolaires représentent 25% des RMS (4). Ils sont plus fréquents chez l'adolescent et se localisent le plus souvent au niveau des extrémités et presque jamais dans les orbites. Ils présentent également une atteinte ganglionnaire loco-régionale.

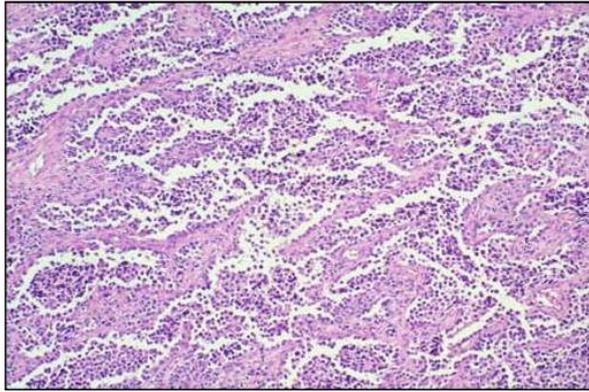


Figure 4  
Apparence microscopique  
d'un RMS alvéolaire

*(Figure 4) :Rhabdomyosarcome par Leonard H. Wexler et al. Anatomopathologie des RMS  
<http://sarcomahelp.org/translate/fr-rhabdomyosarcome.html> consulté le 22 Février 2016*

Les cellules des RMS alvéolaires sont beaucoup plus rondes, plus petites et plus denses que les cellules classiques. Elles semblent s'aligner le long d'espaces qui font penser aux petits sacs alvéolaires.

Les RMS alvéolaires possèdent une translocation spécifique entre le bras long du chromosome 2 et le bras court du chromosome 13, identifiée par la notation t(2;13). Une translocation est un phénomène relativement courant dans les cancers de l'enfant.

Dans un premier temps, un morceau d'un gène normal se détache de son emplacement habituel et se fixe à un morceau d'un autre gène normal.

Puis une fusion se fait entre une portion de l'un des gènes PAX (généralement le gène PAX 3 qui se situe sur le chromosome 2, ou le gène PAX 7 situé, quant à lui, sur le chromosome 1) avec une portion du gène FKHR (qui se situe sur le chromosome 13)

Cette fusion forme un nouveau gène appelé "hybride" qui est le gène (PAX-FKHR).

Ce nouveau gène engendre la stimulation des gènes promoteurs de croissance qui sont normalement "inactifs". Il désactive également des gènes inhibiteurs de croissance qui sont habituellement actifs.

Pour finir, ce gène PAX-FKHR est responsable d'une augmentation de l'expression c-MET un récepteur Tyrosine Kinase qui est impliqué dans la transformation cellulaire.

Ce gène "hybride" se présente essentiellement dans les cas de RMS alvéolaires et n'est jamais présent dans les RMS embryonnaires. Cette anomalie est généralement mise en évidence par RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction)

Cette dernière technique peut être utilisée pour le diagnostic de ces RMS et le gène hybride cible peut devenir dans les années à venir, une cible pour les thérapies utilisant le système immunitaire.

Les différents facteurs de bons pronostics sont :

- Au diagnostic, une absence de métastase,
- La localisation tumorale est orbitaire ou génito-urinaire,
- L'histologie botryoïde ou embryonnaire,
- Une tumeur inférieure à 5 cm,
- L'opérabilité,
- Un âge inférieur à 10 ans lors du diagnostic.

### III.3. Mode de propagation.

Il est possible que les RMS se propagent de façon locale, régionale ou même à distance :

- Si la propagation se fait de façon locale, cela signifie que la tumeur envahit le tissu se trouvant à proximité immédiate de l'emplacement initial.
- Si la propagation se fait de façon régionale, ceci signifie que la tumeur a atteint les ganglions qui drainent la zone dans laquelle le RMS est apparu.

Cette propagation se retrouve chez les enfants atteints de tumeurs aux membres mais également chez les garçons plus âgés (aux alentours de dix ans ou plus) atteints de tumeurs para-testiculaires.

- Si la propagation se fait à distance, la tumeur s'est installée dans les vaisseaux sanguins et a envahi une autre partie du corps.

Les poumons, les os et la moelle osseuse sont les destinations les plus probables dans ce type de situation.

La propagation des RMS se fait exceptionnellement au cerveau ou aux autres organes tels que le foie ou la rate.

Le terme "métastases" désignent ces tumeurs qui ont atteint des localisations distantes par rapport à la localisation initiale. Ceci peut de façon visible se repérer. Le développement des métastases distantes est très rare, seul un enfant sur cinq en est atteint.

Un ensemble de tests doit être réalisé afin d'analyser la tumeur d'origine et savoir s'il y a présence de métastases.

La gamme de tests est la suivante :

- Tout d'abord, la première évaluation se fait toujours par un **historique et un examen physique complet.**

- Généralement, pour l'évaluation de la tumeur initiale, la meilleure technique d'imagerie est l'**IRM**. Elle donne une image en 3 dimensions et est utile lors de la préparation de la chirurgie ou de la radiothérapie.
- Puis, pour vérifier si des métastases ont atteint les poumons, les **scanners du thorax** sont fréquemment utilisés. En fonction de l'emplacement de la tumeur d'origine, des **scanners de l'abdomen et du pelvis** sont également parfois réalisés afin de vérifier si les ganglions de ces zones sont atteints.
- Ensuite, une **scintigraphie osseuse** peut être réalisée. Il s'agit d'une technique d'imagerie de médecine nucléaire permettant d'analyser la totalité du squelette afin de voir si la tumeur s'est propagée aux os.
- Dans un second temps, la **tomographie à émission de positons** (TEP ou PET) est effectuée. Il s'agit d'un autre examen de médecine nucléaire dont l'utilisation est de plus en plus fréquente. Cet examen permet d'avoir une image du corps dans sa totalité montrant à la fois les os et les tissus mous. Cette TEP permet de clarifier les résultats, parfois ambigus, d'un scanner ou d'une IRM et il peut également faciliter l'évaluation de la réponse face à un traitement.
- Face à la possibilité de propagation des RMS au niveau de la moelle osseuse, la réalisation **des ponctions et des biopsies de moelle osseuse** doivent également être envisagées chez les patients atteints de RMS. Une aiguille est placée au niveau des os de la hanche et un échantillon de moelle est prélevé pour être testé. La réalisation de cette ponction se fait une fois que l'anesthésie locale a été effectuée afin de limiter la douleur de cet acte chirurgical.
- Les patients ayant des tumeurs dont le développement se fait dans une des localisations paraméningées doivent toujours subir une **ponction lombaire**, ceci permettant l'obtention d'un échantillon du liquide cérébro-spinal (LCR) pour vérifier si la tumeur a infiltré l'enveloppe du cerveau.
- Les **tests d'immunomarquages** sont effectués lorsqu'un échantillon d'une tumeur a été prélevé par biopsie et que l'on soupçonne un RMS. Ils servent à confirmer le diagnostic. Ces tests emploient des réactions chimiques qui "marquent" les différentes structures des cellules tumorales. La positivité des tumeurs de RMS face à plusieurs immunomarquages est fréquente, comme par exemple la desmine et la myogénine. Un marquage positif à la myogénine permet le diagnostic d'un RMS.
- Enfin, les **tests de diagnostic moléculaire** sont les derniers effectués sur les cellules tumorales des RMS. Même si l'on ne sait pas vraiment pourquoi une cellule du muscle squelettique normale devient cancéreuse, les changements génétiques qui se produisent dans la cellule une

fois que celle-ci devient cancéreuse, quant à eux, sont plutôt bien connus et peuvent ainsi être mis en évidence.

A partir du moment où tous les examens d'imagerie et la biopsie ont été réalisés et que le diagnostic de RMS est confirmé, il est préférable de classer les patients atteints de RMS selon quatre groupes à risque. Cette classification se base sur la combinaison de différents aspects :

- leur stade (localisation, taille, envahissement ganglionnaire),
- leur groupe (mesure de la tumeur résiduelle post-opératoire),
- leur âge lors du diagnostic,
- leur sous-type histologique (embryonnaire/alvéolaire)
- la présence ou absence de métastases à distance.

Ces « groupes de risque » permettent d'avoir des informations des plus importantes concernant la curabilité potentielle de la tumeur en fonction des traitements d'intensité plus ou moins importants et conséquents qui peuvent être proposés.

Les différents sous-groupes sont les suivants :

- **Risque standard, sous-groupe A:**

Ces patients sont peu nombreux, ils ont un taux de survie de plus de 85% (1) après un traitement peu intensif comportant une chimiothérapie qui utilise 2 principes actifs conjointement, avec ou sans radiothérapie.

Ce groupe est principalement composé de patients atteints de tumeurs orbitaires, sans présence de métastase, dont la localisation est "favorable" et qui ont été complètement enlevées par chirurgie. Il comporte aussi des patients ayant des petites tumeurs dont la localisation était défavorable mais qui ont été complètement réséquées.

- **Risque standard, sous-groupe B:**

Ces patients sont un peu plus nombreux. Ils ont un taux de survie de plus de 80% (1).

Cependant leur traitement est beaucoup plus lourd avec une chimiothérapie à 3 molécules, généralement associée à une radiothérapie.

Ce groupe est composé des patients suivants:

- Ceux ayant des tumeurs soit non métastatiques, non-orbitaires mais aussi de localisation favorable, encore visibles après la chirurgie initiale,

- des patients ayant des petites tumeurs non métastatiques dont la localisation est défavorable mais sans propagation ganglionnaire régionale et dont la partie visible a été totalement réséquée,
- des patients affectés de tumeurs dont la localisation est défavorable, de tailles relativement importantes et/ou qui se sont propagées aux ganglions régionaux mais pour lesquelles la résection a pu être complète.

Parmi les nouveaux patients diagnostiqués avec un diagnostic de RMS, environ 15 à 20% seront considérés comme de risque standard. Ceux atteints de RMS alvéolaires ne sont par contre jamais considérés comme de risque standard (1).

- **Risque intermédiaire:**

Ce groupe se compose de la majorité des patients atteints de RMS.

Y sont retrouvés:

- les patients qui sont atteints de tumeurs dont la localisation est défavorable et dont la résection n'a pas été complète,
- des patients âgés de moins de dix ans affectés par un RMS de type embryonnaire et dont la propagation s'est effectuée à d'autres parties du corps,
- tous les patients atteints de RMS de type alvéolaire et non métastatique.

Même si ce groupe de patients est relativement diversifié, le pronostic de guérison dépasse souvent les 50% et peut même atteindre 70% pour certains sous-groupes (1). Leur prise en charge thérapeutique nécessite une chimiothérapie à trois principes actifs (ou plus) et une radiothérapie.

- **Risque élevé:**

Ce groupe représente environ 10 à 15% des patients ayant un RMS et nouvellement diagnostiqués (1). Malgré une chirurgie, une chimiothérapie très agressive et de la radiothérapie, le pronostic de guérison de ces enfants est souvent médiocre : entre 20% et 35% (1).

Ce groupe se compose de :

- l'ensemble des patients atteints de RMS alvéolaire métastatique,
- de jeunes patients (dix ans ou plus) affectés par un RMS de type embryonnaire métastatique,
- les nourrissons âgés de moins d'un an et également atteints de RMS embryonnaire métastatique (taux de survie à 5 ans est inférieur à 20%) (6),
- enfin les enfants atteints de tumeurs qui se localisent aux extrémités et avec une propagation ganglionnaire régionale.

## IV Prise en charge thérapeutique

Idéalement, la prise en charge thérapeutique sera faite dans un centre spécialisé où des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) auront lieu de façon régulière. Ceci permettra à tous les professionnels de santé impliqués dans les soins de l'enfant d'avoir accès aux résultats des images, les biopsies et les évaluations pendant tout le traitement afin de fournir des soins optimaux.

Pour les enfants atteints d'un RMS, leur prise en charge thérapeutique se dirige principalement sur deux points primordiaux à savoir :

- La recherche d'une guérison sans récurrence,
- La préservation de la fonctionnalité de l'organe ou de la partie du corps ayant été touchée par la tumeur.

Le but de cette prise en charge est donc de parvenir à un « contrôle local » (élimination de la tumeur primaire) et un « contrôle systémique » (contrôle permanent des métastases).

En l'absence de traitement, le RMS se diffuse localement, de proche en proche. L'atteinte des ganglions de voisinage est fréquente, plus particulièrement dans les tumeurs des membres.

Cette prise en charge thérapeutique des RMS dépend à la fois de leur localisation et de leur classification.

Du fait de la forte chimiosensibilité de ces RMS, cette prise en charge associe généralement la chirurgie à la chimiothérapie pour les tumeurs localisées. Concernant les RMS métastatiques et/ou les formes les plus agressives, la radiothérapie est associée au protocole.

## IV.1. Différents types de traitement actuellement utilisés

### IV.1.1 La chirurgie initiale

Il y a plusieurs possibilités de traitements concernant la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de RMS (Figure 5).

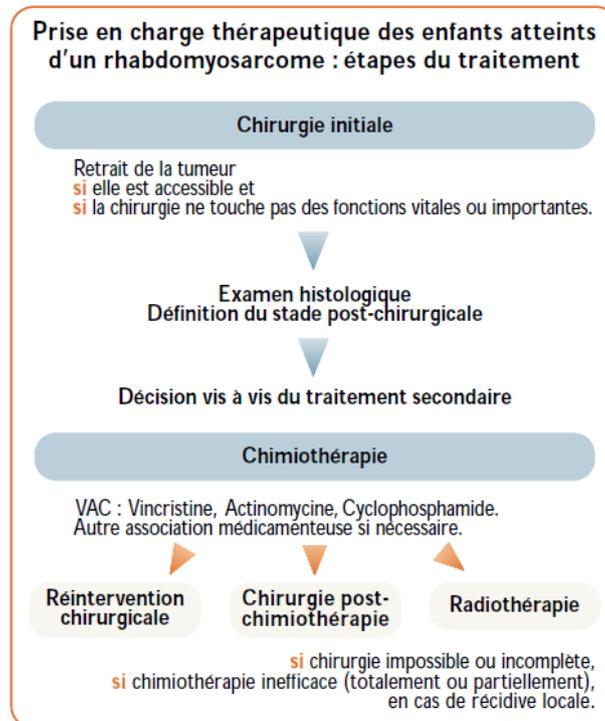


Figure 5 : étapes du traitement des RMS

(Figure 5) Dr Anne d'Andon et al. *Tumeurs mésoenchymateuses malignes ou sarcomes des parties molles*. Institut Gustave-Roussy. Juin 2003 (p.4/12)

Dans un premier temps, une chirurgie est réalisée. Il faut rappeler que la chirurgie n'est jamais effectuée comme seul type de traitement pour les enfants souffrant de RMS, car il faut limiter au maximum le risque de récurrence. Par le biais d'une association avec d'autres traitements, on veut maximiser les chances de guérison de l'enfant.

Elle est proposée pour des petites tumeurs, facilement accessibles, comme par exemple certaines tumeurs des membres. La tumeur est donc d'abord retirée chirurgicalement. Pour les tumeurs des parois, ceci est plus difficile.

Afin d'optimiser les chances de guérison d'une tumeur se localisant au niveau des membres ou du pelvis, une résection complète de la tumeur est nécessaire. Concernant les tumeurs orbitales ou vaginales, leur résection dans la totalité n'est presque jamais nécessaire pour atteindre un taux très élevé de guérison.

Cette ablation chirurgicale est réalisée en fonction du système « T-N-M ». Un examen histologique permet d'évaluer la qualité de cette ablation chirurgicale. L'acte chirurgical dépend de la localisation

de la tumeur, en fonction de sa localisation « favorable » ou « défavorable ». En fonction de la localisation de la tumeur, le traitement secondaire sera différent.

La chirurgie initiale est rarement une urgence, même si la plupart des familles dont l'enfant est suspect de présenter un RMS. Ils veulent que la totalité de la tumeur soit retirée le plus rapidement possible.

Il est impératif d'obtenir des images adéquates de la tumeur avant la réalisation d'une biopsie, s'il s'agit d'une suspicion de RMS. Cette obtention d'images de la tumeur initiale avant la biopsie est nécessaire dans le but d'une planification adéquate concernant une radiothérapie.

Avant de commencer la chimiothérapie, il est possible d'intervenir à nouveau. Cet acte chirurgical n'est effectué que si le praticien considère pouvoir retirer la totalité de la tumeur sans conséquence sur les fonctions de l'organe concerné.

Le diagnostic d'un RMS ne peut pas se faire sans passer par l'analyse en laboratoire d'un échantillon de la tumeur obtenu par biopsie.

La biopsie existe sous différentes formes, à savoir :

- **La biopsie percutanée à l'aiguille**: lors de cette procédure, une aiguille est installée au travers de la peau, à l'intérieur de la tumeur. Puis, une fois l'aiguille placée, un prélèvement d'un petit morceau de tumeur à l'intérieur de l'aiguille est effectué. Cette procédure peut être guidée par échographie ou bien par scanner. Pour ce genre de procédure, il n'y a pas en règle générale nécessité d'anesthésie. Une sédation intraveineuse peut être requise en fonction de l'emplacement de la tumeur et de l'âge de l'enfant

Dans 90% des cas, une biopsie à l'aiguille fournit un échantillon adéquat (1).

- **La biopsie chirurgicale incisionnelle**: il s'agit d'une procédure qui est pratiquement toujours exécutée sous anesthésie. Au cours de celle-ci, une petite incision est réalisée et un petit morceau de tumeur prélevé.

Dans 100% des situations, ce protocole donne un échantillon adéquat pour l'obtention d'un diagnostic correct (1).

- **La biopsie chirurgicale excisionnelle**: cette procédure se réalise de la même façon sous anesthésie. En ce qui concerne ce type de biopsie, une incision est réalisée dans la peau pour tenter l'extraction de la tumeur dans sa totalité.

Parmi les trois types de biopsie, il s'agit de la plus lourde. Elle est adaptée pour les enfants dont les tumeurs ont été entièrement étudiées par imagerie médicale et dont le chirurgien est sûr de pouvoir les retirer dans leur totalité sans produire de déficit fonctionnel ou de défaut cosmétique.

### IV.1.2 La chimiothérapie

Pour le traitement des RMS, la chimiothérapie a une place très importante. Elle est essentielle au traitement.

Aux États-Unis, la majorité des enfants sont traités suivant le protocole d'un essai clinique international connu sous le nom de "Intergroup Rhabdomyosarcoma Study"(5).

Au cours de ces 30 dernières années, quatre études ont été finalisées traitant plus de 400 patients atteints de RMS (7),(8).

Les traitements de chimiothérapie sont administrés par voie intraveineuse, par le biais d'un abord veineux « permanent » qui est placé avant le début du traitement. Elle peut nécessiter la mise en place d'une voie veineuse centrale sous anesthésie, locale ou générale, en fonction de l'âge de l'enfant. Cette voie veineuse centrale sera un cathéter central ou une chambre implantable. Ceci permet un certain confort aux malades : faciliter l'injection et maintien du capital veineux. De plus, avec ces chambres implantables, les traitements sont beaucoup moins douloureux au moment de l'injection. La plupart des patients reçoivent des traitements de chimiothérapie pour une durée de six à douze mois. Cette chimiothérapie est souvent administrée deux à cinq fois par jour par « cycles » toutes les trois à quatre semaines. Certaines molécules utilisées en chimiothérapie peuvent être administrées toutes les semaines.

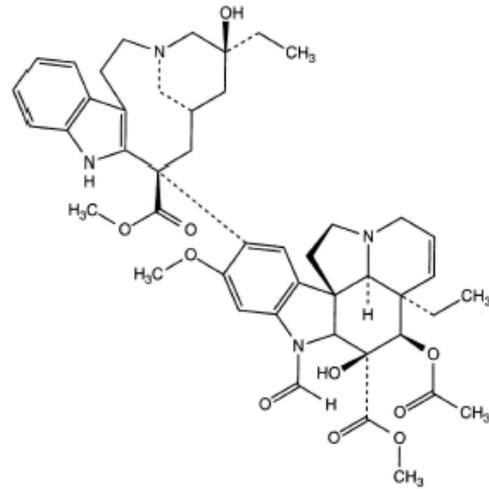
Nous allons maintenant nous intéresser à détailler les différents principes actifs utilisés dans l'indication RMS.

La première ligne de traitement est constituée par l'association vincristine, actinomycine, cyclophosphamide (VAC) qui a démontré son efficacité (9). Alternativement, la combinaison d'IVA (ifosfamide, vincristine et actinomycine) est fréquemment utilisée(10).

En cas d'échec de ces associations, d'autres médicaments sont proposés(11).

Nous allons maintenant brièvement présenter les différents principes actifs utilisés.

- **La vincristine** (Figure 6) (Alcaloïdes de la pervenche)



**Figure 6**

**Structure de la vincristine**

(Figure 6) : *Stabilis.4,*

<http://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=94>

Consulté le 28 Juillet 2016

C'est l'un des médicaments les plus administrés chez les enfants atteints de RMS.

Il faut récolter une tonne de pervenche afin de produire 10 grammes de vincristine.

Son mécanisme d'action est un poison du fuseau de la famille des alcaloïdes se fixant sur la tubuline et bloquant les cellules en métaphase.

Les patients âgés de plus de huit ans tolèrent l'utilisation de la vincristine moins bien que les plus jeunes enfants.

De façon exceptionnelle, ce produit peut provoquer des douleurs dans les extrémités (mains, pieds) ou même dans la mâchoire ou l'abdomen, ceci étant dû à des lésions nerveuses (neuropathie périphérique).

À l'heure actuelle, il n'existe pas de médicament permettant de prévenir ces lésions nerveuses.

Toutefois, ces douleurs sont généralement réversibles.

- **Le cyclophosphamide** (Figure 7) (Moutardes à l'azote)

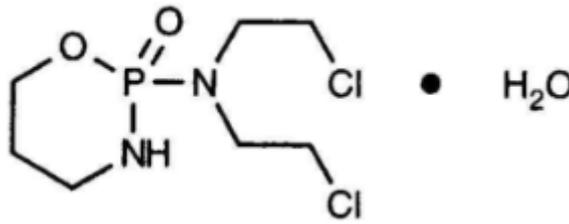


Figure 7 :

Structure du cyclophosphamide

(Figure 7) : Stabilis.4, Monographie de Cyclophosphamide, consulté le 28 Juillet 2016

Son mécanisme d'action est un agent alkylant.

Ce médicament est généralement administré en association avec la vincristine et l'actinomycine ou avec l'association vincristine/ doxorubicine.

Comme tous médicaments utilisés en chimiothérapie, le cyclophosphamide a d'importants effets indésirables sur l'organisme. L'un de ses effets indésirables consiste en l'inflammation des muqueuses intestinales.

De façon surprenante, La réponse immunitaire dirigée contre cette inflammation va aider le patient à lutter encore mieux contre sa tumeur en stimulant de nouvelles défenses immunitaires. Il y a une immunostimulation.

Il peut provoquer des inflammations de la vessie se traduisant par une hématurie.

- **L'ifosfamide**(Figure 8) (Moutardes à l'azote)

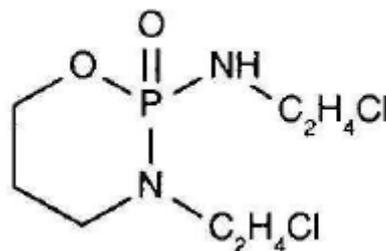


Figure 8 :

Structure de l'ifosfamide

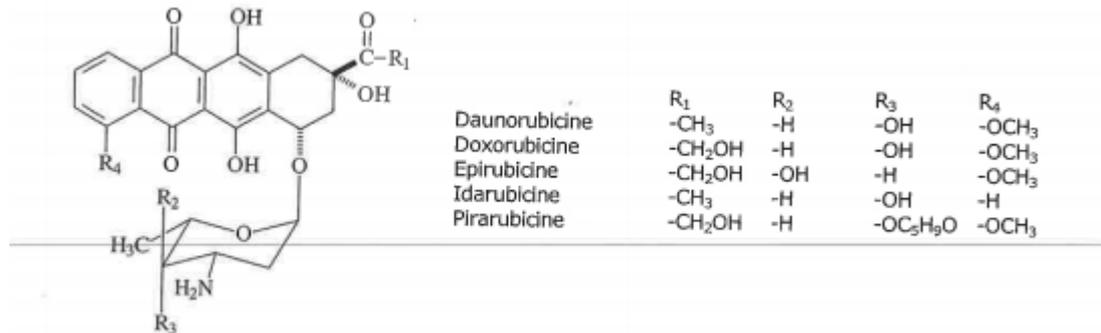
(Figure 8) : Stabilis.4, Monographie Ifosfamide, consulté le 28 Juillet 2016

Ce médicament est généralement administré en association avec l'étoposide.

Il peut également causer des dommages sur la vessie se traduisant par une hématurie (cystite hémorragique).

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide sont administrés avec un médicament dit de « protection » appelé le mesna (uromitexan®). Celui-ci est efficace pour diminuer le risque d'atteinte de la vessie spécifique à ces deux molécules.

- **La doxorubicine** (Figure 9) (Anthracyclines)



**Figure 9 :**

**Structure de la Doxorubicine et autres molécules apparentées**

(Figure 9) : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Anticancéreux (CNHIM) (7<sup>ème</sup> édition) : principes des traitements anticancéreux. Décembre 2013

Il s'agit d'un antibiotique de la classe des anthracyclines, agissant comme agent intercalant.

Ce médicament peut causer des dommages cardiaques (trouble du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque) en particulier si le dosage est élevé.

Il est administré de façon concomitante avec la dexrazoxane (cardioxane®) (protecteur du myocarde) qui réduit le risque de dommage cardiaque associé à ce traitement sans pour autant réduire l'efficacité anti-tumorale de la doxorubicine.

De plus, il peut également être à l'origine de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées), d'alopécie et immunodépression (leucopénie, thrombopénie et anémie).

Il est recommandé une surveillance cardiologique très stricte (électrocardiogramme et échographie cardiaque).

- **L'irinotécan** (Figure 10) (Dérivés de la camptothécine)

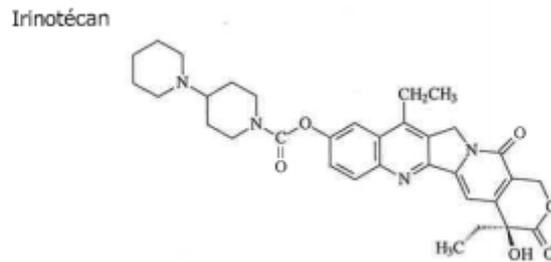


Figure 10 :

Structure de l'irinotécan

*(Figure 10) : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Anticancéreux (7<sup>ème</sup> édition) : principes des traitements anticancéreux. Décembre 2013*

C'est une nouvelle molécule dont l'efficacité a été reconnue dans le traitement des RMS (12).

C'est un inhibiteur de la topoisomérase I, stabilisant les complexes clivables ADN-Topoisomérase I et provoquant ainsi des coupures monobrin de l'ADN. Ces cassures perturbent les phénomènes de réplication de l'ADN au niveau de la fourche de réplication et sont à l'origine de la mort cellulaire (13). Ce médicament est performant pour les patients nouvellement diagnostiqués et qui ont des tumeurs métastatiques mais aussi pour les patients atteints de RMS récurrent (c'est-à-dire ayant fait une rechute après la fin du traitement initial).

Son administration se fait pendant plus de dix jours toutes les trois semaines. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Les effets indésirables les plus souvent associés à son administration sont: digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées) mais aussi une perte de cheveux (alopécie) et une toxicité hématologique (leuconéutropénie, anémie, thrombopénie) voire aplasie.

- L'actinomycine D (Figure 11) ( Agents intercalants)

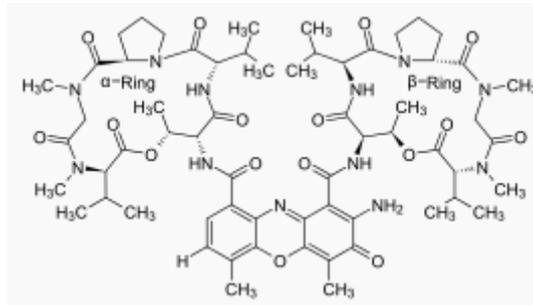


Figure 11 :

Structure de l'Actinomycine

(Figure 11) : Wikipédia, Actinomycine D, [https://fr.wikipedia.org/wiki/Actinomycine\\_D](https://fr.wikipedia.org/wiki/Actinomycine_D) consulté le 29 Juillet 2016

L'actinomycine est un antibiotique extrait de bactéries appartenant au genre *Streptomyces*. Il possède des propriétés intercalantes. Il est peu utilisé en raison de sa forte toxicité. Il potentialise en outre les effets cytotoxiques de la radiothérapie. Il a une indication dans le traitement des rhabdomyosarcomes. Il provoque fréquemment des nausées et vomissements (chez 60 à 90% des sujets) (14). Il faut réduire la posologie de 50% en cas d'insuffisance hépatique ou de radiothérapie. Une surveillance très stricte est exigée avant chaque cycle en ce qui concerne la numération de formule sanguine (NFS), plaquettes, réticulocytes, créatinémie,...

#### IV.1.3 La chirurgie après chimiothérapie

Certains enfants souffrant de RMS subissent une chirurgie « retardée ». Cet acte médical aura lieu non pas avant la chimiothérapie mais après celle-ci, ce qui permet une réduction de la taille de la tumeur. Cette chirurgie peut être utile pour traiter localement les tumeurs n'ayant pas suffisamment réagi au traitement. Ses indications sont fonction de la localisation de la tumeur. Elle permet soit d'éviter la radiothérapie soit d'optimiser les chances de la radiothérapie post-opératoire et/ou de diminuer les doses de radiothérapie.

Afin d'assurer une bonne qualité de vie sur le long terme, quel que soit le site de la tumeur, cette chirurgie doit viser à conserver une fonction satisfaisante des différents organes. Une discussion sur le plan thérapeutique doit être faite au préalable afin de prendre en compte les différentes séquelles possibles concernant chaque alternative.

#### IV.1.4 La radiothérapie

Elle est effectuée seule ou en complément de la chirurgie. Elle est utilisée pour obtenir ou consolider le contrôle local. Les doses sont administrées dans un champ large et à forte dose. Le plus souvent, c'est après 4 à 5 cycles de chimiothérapie que la radiothérapie est mise en place (c'est-à-dire après environ 12 semaines)(1).

Seuls les RMS embryonnaires et totalement réséqués ne nécessitent pas de radiothérapie.

Ce traitement n'est effectué qu'en fonction de la réponse à la chimiothérapie, si celle-ci n'a pas éliminé la tumeur de façon complète.

D'une manière générale, la radiothérapie tente de prévenir toute récurrence locale et essaie de limiter les séquelles fonctionnelles.

Les tumeurs situées à proximité du cerveau survenant chez des enfants de 3 ans recevront systématiquement une radiothérapie (2).

Afin d'optimiser leur chance de guérison, tous les patients atteints de RMS alvéolaires, même ceux dont les tumeurs ont été complètement réséquées avant le début de la chimiothérapie, subissent une radiothérapie.

Le nombre de séances de radiothérapie dépend de différents facteurs : l'emplacement, la taille et le groupe de la tumeur. Généralement, entre 20 et 28 séances de radiothérapie sont administrées (1).

Avant de commencer un traitement par radiothérapie, le personnel soignant doit se baser à la fois sur l'imagerie tridimensionnelle de la tumeur avant la biopsie et la chimiothérapie. Ceci permet au radiothérapeute de concevoir une "zone de traitement" appropriée. Cette zone englobe à la fois l'ensemble de la tumeur mais aussi une marge de tissu sain qui l'entoure.

Il est important d'être conscient des risques de complications de l'irradiation, sur le long terme, de tissus en plein développement chez un jeune enfant.

La radiothérapie est recommandée, sauf pour les filles dont la localisation du RMS embryonnaire se situe au niveau des organes génitaux. Elle permet de réduire le risque de rechute et améliore le pronostic vital.

#### IV.1.5 La curiethérapie

Une des formes particulières de radiothérapie est la curiethérapie. Cette technique consiste à implanter une source radioactive (fils de radium), au voisinage immédiat d'une tumeur que l'on souhaite détruire. La curiethérapie est effectuée pour les tumeurs accessibles comme le vagin, la vessie, la prostate, les membres, les parois. Toutefois, ces tumeurs doivent être de petits volumes, avec un diamètre < 5cm (2). C'est une technique très précise et hautement spécialisée car elle délivre une irradiation réduite diminuant ainsi le risque de séquelles.

#### IV.1.6 Prise en charge de la douleur

Au-delà du traitement de la maladie elle-même, la prise en charge des enfants atteints de RMS doit également tenir compte de la douleur ressentie par ces derniers, motif de consultation très fréquent en oncologie pédiatrique. Nous allons donc à présent nous intéresser aux résultats d'une étude sur la prise en charge de la douleur chez l'enfant cancéreux(15).

L'objectif de cette étude était de reconnaître la douleur chez l'enfant, de l'évaluer et d'assurer sa prise en charge globale. La prise en charge de la douleur est une étape fondamentale dans le traitement du cancer chez l'enfant, elle doit être évaluée dès l'étape diagnostique et surveillée durant le traitement.

Il s'agissait d'une étude prospective étalée sur une année de Juin 2007 à Mai 2008. L'étude a concerné tous les enfants présentant un cancer, quels que soient le type histologique et le stade évolutif. L'âge des enfants hospitalisés était compris entre 2 ans et 15 ans. Plus de la moitié d'entre eux étaient âgés de plus de 5 ans. Cette étude a inclus 84 garçons (60%) et 56 filles (40%), soit un sex ratio garçon/fille de 1,5. La durée de l'hospitalisation s'étalait entre 2 et 22 jours, avec une durée moyenne de 5 jours.

L'évaluation de la douleur a concerné différentes pathologies cancéreuses, soit :

- 80 enfants porteurs de leucémies aiguës lymphoblastiques (57%),
- 24 enfants avaient des lymphomes (17%),
- 10 enfants présentaient des neuroblastomes (7%),
- 10 enfants avaient des néphroblastomes (7%).

Les traitements anticancéreux reçus par les malades incluait :

- une chirurgie curative + chimiothérapie adjuvante pour 10 d'entre eux (7,2%),
- une chimiothérapie seule pour 125 patients (89,2%),
- une chirurgie+ chimiothérapie+ radiothérapie pour 5 sujets (3,6%)

Parmi les 140 malades évalués pour inclusion, seuls 100 ont été intégrés dans l'étude car ils présentaient des douleurs. La prévalence de la douleur au cours de l'hospitalisation est de 71,4%. La douleur ressentie était en relation directe avec la maladie dans 30% des cas, secondaire au traitement anticancéreux chez 30% des enfants et la douleur était induite par des actes invasifs à visée diagnostique ou thérapeutique chez 40% des cas.

L'évaluation de l'intensité de la douleur chez les 100 enfants a permis de conclure à :

- une douleur légère dans 13% des cas
- une douleur modérée dans 67%
- une douleur sévère dans 20% des cas (Figure 12).

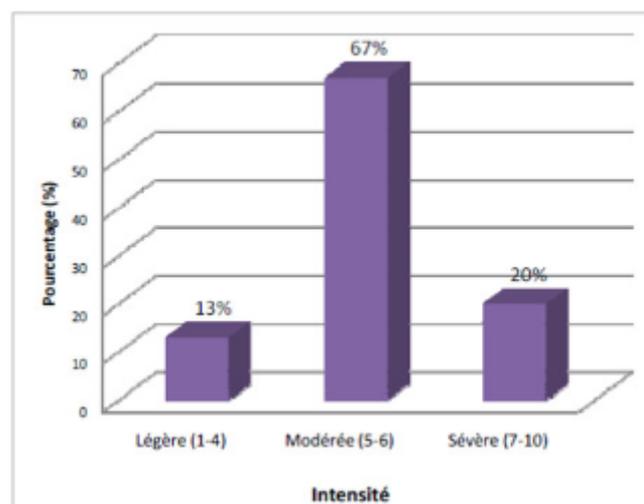


Figure 12 Pourcentage des patients en fonction de l'intensité de la douleur

(Figure 12) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4633806/pdf/PAMJ-21-319.pdf> (p6/6)

Les traitements antalgiques mis en place en fonction de l'évaluation clinique étaient les suivants :

- 67% des patients ont eu un traitement par antalgique de niveaux I ou II,
- 20% des patients ont eu un traitement par antalgique de niveau III,
- 13% des patients n'ont bénéficié d'aucun traitement.

La douleur a altéré le sommeil chez 50% des enfants. Elle a eu un impact négatif sur l'humeur chez 66% des patients ainsi que sur la capacité à jouer chez 74% d'entre eux.

Les 30% de malades présentant une douleur liée à la maladie ont été pris en charge de la façon suivante:

- 21 malades ont reçu des opioïdes faibles,
- 4 ont bénéficié des opioïdes forts,
- 3 malades n'ont pas reçu de traitement,
- 2 enfants ont été traités par des antalgiques non opioïdiques,
- 14 enfants ont reçu des co-analgésiques en plus du traitement antalgique.

Une très bonne évolution a été enregistrée chez 25 malades (83,3%). Chez les 5 derniers patients, un recours au changement de palier a permis une évolution favorable par la suite (16,7%).

Pour les 40% de sujets présentant des douleurs liées aux actes de soins, la prise en charge s'est effectuée de la façon suivante :

- 34 malades ont reçu des opioïdes faibles,
- 2 ont bénéficié d'opioïdes forts,
- 4 malades n'ont reçu aucun traitement,
- aucun enfant n'a bénéficié des antalgiques non opioïdiques,
- 28 ont reçu également des co-analgésiques.

Une très bonne évolution est notée chez 38 malades (95%). Pour les 2 patients restants, un recours au changement de palier a permis une évolution favorable après 24h.

La prise en charge de la douleur liée au traitement anticancéreux (mucites buccales) s'est effectuée comme suit :

- 17 malades ont reçu des opioïdes faibles,
- 7 malades ont reçu des opioïdes forts,
- 4 patients n'ont eu aucun traitement,
- 2 enfants ont reçu des antalgiques non opioïdes,
- 18 malades ont bénéficié de co-analgésiques en plus du traitement.
- Cette stratégie a permis d'emblée une très bonne évolution chez 90% des malades mais pour les 10% restants, un changement de palier a été nécessaire pour soulager la douleur.

Tous les patients cancéreux rencontreront des douleurs au cours de leur maladie. La douleur constitue donc un problème courant. Le traitement de la douleur cancéreuse est un problème de santé publique important mais négligé. Il faut insister sur le fait que les patients cancéreux souffrant chaque jour d'une douleur persistante peuvent être soulagés, si le traitement prescrit est adapté.

Dans l'étude développée ici, une prédominance des douleurs dues aux actes invasifs était constatée.

La localisation des douleurs chez l'enfant cancéreux est variable selon les études, mais parmi les syndromes douloureux les plus fréquemment rapportés figurent les douleurs abdominales, les céphalées, les douleurs des membres ainsi que les douleurs de la cavité buccale (mucites). La douleur était invalidante dans 87 % des cas (douleurs modérées à sévères).

Enfin, concernant cette étude, la majorité des enfants ont été accompagnés de leurs parents lors de l'acte douloureux. Cette présence d'un membre de la famille a été rapportée comme un facteur important aidant l'enfant à supporter la douleur. L'information de l'enfant sur la nature et l'intensité de la douleur lors de l'acte permettent à l'enfant de se préparer psychologiquement et d'établir un climat de confiance pour une prise en charge bien établie.

La conclusion de cette étude est qu'il faut continuer la recherche systématique du syndrome douloureux, son évaluation et l'intégrer au sein de tout le personnel soignant en collaboration avec les parents, afin d'aboutir à une standardisation des attitudes thérapeutiques, dont le but est de préserver la qualité de vie des enfants cancéreux.

## **IV.2. Les conséquences des traitements**

### **IV.2.1 Les conséquences de la radiothérapie**

Celles-ci sont à la fois retardées et progressives.

- Les séquelles de la radiothérapie dépendent de (16) :
  - l'âge du patient pendant le traitement : plus l'enfant est jeune et plus il est exposé à de graves séquelles,
  - la dose délivrée,
  - le volume traité,
  - la région irradiée,
  - les modalités de l'irradiation,
  - l'association avec chimiothérapie.
  
- Les complications de la radiothérapie comprennent :
  - L'apparition d'une cataracte au niveau du globe oculaire, même après administration de faibles doses de rayons,
  - une croissance faciale asymétrique due à l'arrêt permanent du développement osseux et de la fibrose (cicatrisation) des tissus environnants,
  - des infections à répétition du sinus (sinusites chroniques),

- toxicité hypophysaire provoquant des retards de croissance,
- des anomalies dentaires multiples et complexes.

#### IV.2.2 Les conséquences de la chimiothérapie

Elles sont tardives. Elles dépendent des doses totales de principe actif perçues..

Face à un traitement avec du cyclophosphamide et de l'ifosfamide, la complication essentielle est celle de la stérilité masculine .Des séquelles rénales pourront également être retrouvées avec l'ifosfamide.

Le risque des anthracyclines (adriamycine, épiadriamycine) est principalement cardiaque, ce qui nécessitera une surveillance particulière (électrocardiogramme (ECG), échocardiographie).

En cas de formes localisées, tous les effets tardifs des traitements sont à considérer avec d'autant plus d'attention que les taux de guérison sont élevés.

- Les effets secondaires à la chimiothérapie :

Ceux-ci peuvent être soit spécifiques aux médicaments soit globaux (c'est-à-dire constatés avec de nombreuses molécules utilisées dans cette indication).

Les effets indésirables fréquents avec pratiquement tous les médicaments de la chimiothérapie utilisés pour traiter les patients atteints de RMS sont :

- la perte de cheveux,
- les nausées et vomissements,
- la perte d'appétit,
- la fatigue,
- les mucites (inflammation des muqueuses), surtout buccales,
- une diminution du nombre de cellules sanguines.

Ces altérations sont le plus souvent temporaires.

L'un des effets secondaires les plus dangereux est la diminution du nombre de cellules sanguines.

De plus, cet effet secondaire a un impact limitant car, sous un certain seuil de cellules sanguines, la chimiothérapie ne peut être envisagée et doit être différée. Il s'agit alors d'une situation d'aplasie médullaire, c'est-à-dire une disparition du tissu hématopoïétique normal de la moelle.

Le patient est en aplasie sévère (critères de Camitta) avec des valeurs de la NFS qui sont (17):

Polynucléaires neutrophiles	< 0,5 G/L
Plaquettes	< 20 G/L
Réticulocytes	< 20 G/L

Concernant les principaux examens biologiques entrant dans le suivi d'un traitement pour RMS, une NFS est donc tout d'abord effectuée. Si les trois lignées sanguines citées ci-dessus sont atteintes et le nombre diminué, il s'agit d'une pancytopenie. Un myélogramme avec une biopsie médullaire (BOM) est réalisé.

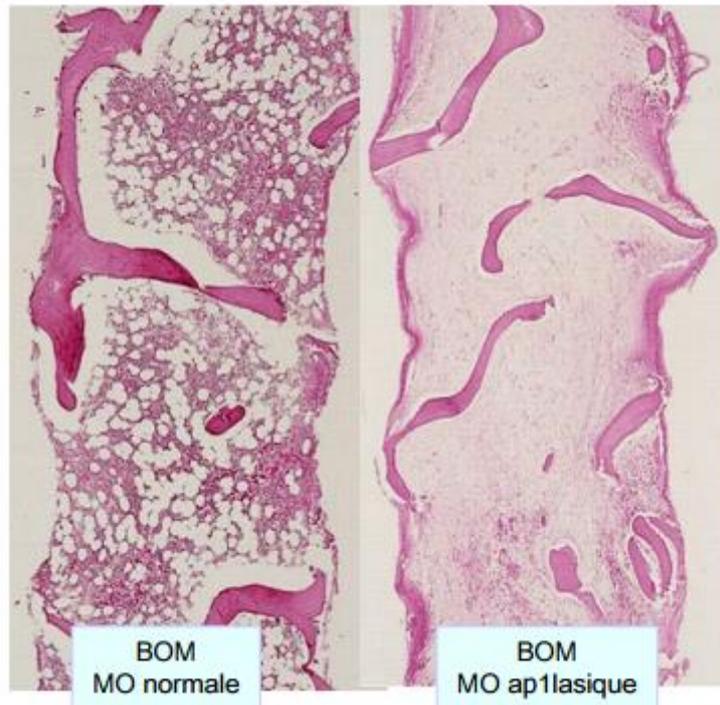


Figure 13 :

Comparaison de moelles osseuses (MO) normale et aplasique par BOM

Figure 13 : Université de Limoges. Programme d'enseignement d'hématologie 5<sup>ème</sup> année de médecine. <http://hematolim.fr/> consulté le 30 Juillet 2016

En pratique, les conséquences de ces différentes atteintes sont les suivantes (18) :

- **Lignée érythrocytaire :**

Anémie (si Hémoglobine < 12 g/dl chez la femme et < 13 g/dl chez l'homme) avec : pâleur, dyspnée, asthénie, tachycardie.

Pour pallier l'anémie liée à la chimiothérapie, il est possible d'effectuer une transfusion.

- **Lignée leucocytaire :**

Leucopénie avec risque accru d'infections endogènes ou exogènes. Les sujets peuvent ainsi plus facilement être atteints par infections opportunistes du fait qu'ils sont immunodéprimés. Les patients immunodéprimés ont un risque accru d'infections opportunistes.

- **Lignée plaquettaire :**

Thrombopénie avec risque hémorragique. Pour éviter ce risque, si les plaquettes sont en faible quantité, une transfusion peut être envisagée.

Une fois le cycle de chimiothérapie débuté, en moyenne sept à huit jours après son commencement, le nombre des cellules sanguines tombe à un niveau très bas et peut rester faible pendant 5 à 10 jours(1).

Les **plaquettes** sont les cellules qui apportent une aide précieuse à la coagulation sanguine. Lorsque leur nombre est faible, le risque de saignement est accentué et augmenté.

Un autre effet indésirable, cependant plus rare, est constitué par l'inflammation du foie (hépatopathie). Cet évènement indésirable peut être très grave voire mortel chez les très jeunes enfants. Plus l'enfant sera jeune (moins de trois ans) et plus ce risque sera élevé. L'hépatopathie se caractérise par une hyperbilirubinémie (cholestase), des troubles de la coagulation, une inversion du sens d'écoulement sanguin dans la veine porte à l'écho Doppler (thrombose porte) et des ascites (cavité péritonéale par cytolysé hépatique). Une vigilance accrue quant au suivi et à l'évaluation de la fonction hépatique chez les jeunes enfants est donc indispensable. Une modification du dosage de la chimiothérapie permet souvent de réduire le risque d'hépatopathie, en particulier chez les plus jeunes.

#### IV.2.3 Effets tardifs du traitement des RMS

Comme nous l'avons vu précédemment, une thérapie traitant les enfants atteints de RMS a également pour objectif de minimiser le développement de complications à court, moyen et long termes.

Les effets tardifs engendrés par le traitement peuvent apparaître à tout moment. Leur apparition est vraiment variable : de plusieurs mois à plusieurs années après la fin du traitement.

Le développement d'une tumeur maligne secondaire suite à la thérapie d'un RMS peut être accentué du fait de la prédisposition génétique du patient.

En fonction de l'agent de chimiothérapie, les effets toxiques peuvent se manifester quelques années après la fin du traitement ou bien au fur et à mesure du suivi thérapeutique.

Les complications tardives de la chirurgie, ainsi que les dommages engendrés par la radiothérapie peuvent ne pas apparaître pendant de nombreuses années, plus particulièrement chez les enfants en pleine croissance.

Les complications les plus classiquement retrouvées sont:

- L'infertilité (causée notamment par l'utilisation du cyclophosphamide et de l'ifosfamide, agents alkylants).

Le risque de stérilité induit par la chimiothérapie semble être beaucoup plus faible chez les filles. Chez les garçons, la possibilité de cryoconserver le sperme doit être envisagée lorsque cela est possible. Cependant, pour les filles, la cryoconservation du tissu ovarien ou des ovules n'est actuellement pas disponible en routine.

Lors d'une irradiation pelvienne ou du scrotum, un déplacement chirurgical des gonades hors du champ de rayonnement peut être utile afin de préserver la fonction hormonale et lutter contre l'infertilité.

- Troubles de la vessie

Plusieurs symptômes de dysfonctionnement de la vessie sont observés : l'écoulement goutte à goutte ("dribbling") (dysurie), l'incontinence et l'énurésie (mictions involontaires et inconscientes chez l'enfant durant le sommeil).

- Dommages dus à l'irradiation de la tête et du cou

Ces dommages sont malheureusement dus à l'utilisation inévitable de la radiothérapie au niveau des structures de la tête et du cou.

#### IV.2.4 Cancer secondaire

La complication la plus dévastatrice, pour tout type de cancer et non seulement les RMS, est le développement d'une nouvelle forme de cancer.

Ce développement de cancer secondaire peut être dû à l'utilisation de la chimiothérapie ainsi que de la radiothérapie.

Les leucémies (généralement de type leucémie myéloïde aiguë) peuvent être causées par la chimiothérapie et plus particulièrement par l'utilisation des agents alkylants tels que le cyclophosphamide et l'ifosfamide ainsi que des inhibiteurs de la topoisomérase II (étoposide et doxorubicine). Ce risque de leucémies secondaires reste assez faible (entre 1 et 2%)(1). Ces dernières se développent généralement dans les quatre années suivant le traitement.

D'autres cancers secondaires, le plus souvent, de types sarcomes (soit des os, soit des tissus mous) peuvent être engendrés par la radiothérapie. Actuellement, avec les doses de radiothérapie utilisées pour le traitement des enfants atteints de RMS, le risque de cancer secondaire mesuré sur 20 ans après le traitement initial est d'environ 5% (1).

## V L'accompagnement du patient

Le patient doit prendre en charge au mieux sa maladie. Pour cela, il doit acquérir des connaissances et des compétences précises sur sa maladie. Il faut l'aider à gérer son traitement.

### V.1. L'Education thérapeutique du patient (ETP)

#### V.1.1 Objectifs de l'ETP

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS)<sup>4</sup> : « L'ETP 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 ».

L'ETP fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle est centrée sur le patient et participe à l'amélioration de la santé de celui-ci ainsi qu'à l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches, sous réserve qu'elle se déroule dans le cadre d'un programme structuré (19).

L'objectif de cette éducation thérapeutique est donc de rendre le patient **acteur de sa santé** et de le faire **participer activement**, mais aussi **d'apporter une aide** à la fois au patient et à leur famille. Un soutien psychosocial est mis en place, permettant de rendre les patients conscients et informés de leur maladie.

Les patients doivent apprendre à gérer leur traitement, leur symptôme et leur conduite à tenir. Il est important de promouvoir l'éducation thérapeutique chez les patients atteints de RMS. Il s'agit d'une étape complémentaire s'avérant indispensable pour vérifier l'acquisition de compétences d'autosoins<sup>5</sup> tenant en compte des besoins spécifiques de chaque patient ainsi que des compétences d'adaptation<sup>6</sup> par le patient (20). Ces dernières s'appuient sur le vécu et l'expérience du patient, faisant partie d'un ensemble plus large de compétences psychosociales.

- Les compétences d'autosoins sont, par exemple :
  - soulagement des symptômes,
  - adaptation des doses de médicaments,

---

<sup>4</sup> Rapport de l'OMS-Europe, publié en 1996, *Therapeutic Patient Education- Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease*, traduit en français en 1998.

<sup>5</sup> Décisions que le patient prend avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé. *World Health Organization, Centre for Health Development. A glossary of terms of community health care and services for older persons. Kobe : WHO ;2004*

<sup>6</sup> Compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques qui permettent aux personnes de maîtriser et de diriger leur existence, et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et à modifier celui-ci. *World Health Organization. Skills for health. Geneva : WHO ; 2003*

- mises en œuvre de modifications du mode de vie (équilibre diététique, activité physique,...). Il y a par exemple, une prise en charge nutritionnelle afin de limiter la dénutrition et d'optimiser les traitements et la qualité de vie des patients,
  - prévention des complications éventuelles,
  - implication de l'entourage dans la gestion de la maladie.
- Les compétences d'adaptation, quant à elles, sont :
    - connaissance de soi-même,
    - gestion des émotions et maîtrise du stress,
    - fixation de buts à atteindre et prise de décision
    - développement de compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.

Tout programme d'éducation thérapeutique personnalisé est tenu de prendre en compte ces deux compétences à la fois dans l'analyse des besoins, de la motivation du patient et de sa réceptivité à la proposition d'une ETP, dans les méthodes pédagogiques et l'évaluation des effets.

Pour cela, l'ensemble des professionnels de santé en contact avec le malade (médecins, pharmaciens, infirmiers...) doit participer à cette éducation thérapeutique. Le cadre soignant doit développer des compétences pédagogiques afin de leur apprendre « à vivre avec la maladie» (21), tout en tenant compte des ressources locales.

Ils doivent proposer cette aide:

- à toute personne (enfants et parents, adolescents, adultes), quel que soit son âge, ayant une maladie chronique, quels que soient le type, le stade et son évolution,
- aux proches du patient.

Il est important de soutenir leur motivation tout au long de la prise en charge de cette maladie.

### V.1.2 Rôles du pharmacien

Le pharmacien est devenu indispensable au succès de la prise en charge du patient atteint de cancer. Il participe à l'ETP et aux actions d'accompagnement du patient (22).

Le pharmacien doit être attentif aux différentes situations de vulnérabilité psychologique et sociale, des troubles psychiques (stress, anxiété, troubles du sommeil, dépression), des addictions pouvant être rencontrées par le patient et nécessiter une prise en charge spécifique. Il peut ainsi, une fois la comorbidité détectée, conseiller au patient de s'orienter vers un spécialiste pour la recherche de solutions à ses problèmes. Un soutien de la part du pharmacien est exigé. Il doit jouer un rôle de confident, d'accompagnement du patient.

Le langage utilisé par le pharmacien doit être simple et facilement compréhensible par le patient. Il faut une adaptation du pharmacien vis-à-vis du patient se présentant devant lui. De plus, le pharmacien doit s'assurer que le patient a compris les informations qui lui ont été transmises et le seul moyen de vérifier est de le lui faire répéter. Le pharmacien doit faire preuve d'empathie et se mettre à la place du patient. L'écoute et la manifestation de son soutien au patient font parties intégrantes de la prise en charge du malade.

Il est important que le pharmacien (23) :

- informe le patient sur les médicaments qui lui ont été prescrits et sur les modalités de prise mais également d'insister sur l'importance de la prise régulière des traitements afin de se soigner efficacement,
- informe sur l'apparition éventuelle d'effets indésirables et apprenne au patient à les gérer au quotidien,
- donne des conseils,
- aide à la reconnaissance des signes d'alerte.

Ainsi grâce à ces différentes indications apportées par le pharmacien, le patient va acquérir un savoir qu'il pourra mettre en œuvre durant son quotidien afin d'améliorer sa qualité de vie.

### V.1.3 Intégration dans la prise en charge thérapeutique (Figure 14)

L'ETP est considérée comme intégrée à cette prise en charge thérapeutique. Il s'agit d'une prise en charge sur le long terme.

Celle-ci est à la fois indissociable et complémentaire de la thérapie apportée au patient. Elle s'intègre également dans l'aide au soulagement des symptômes comme la douleur et participe à la prévention des complications. Elle tient compte des priorités psychologiques et sociales du patient (19).

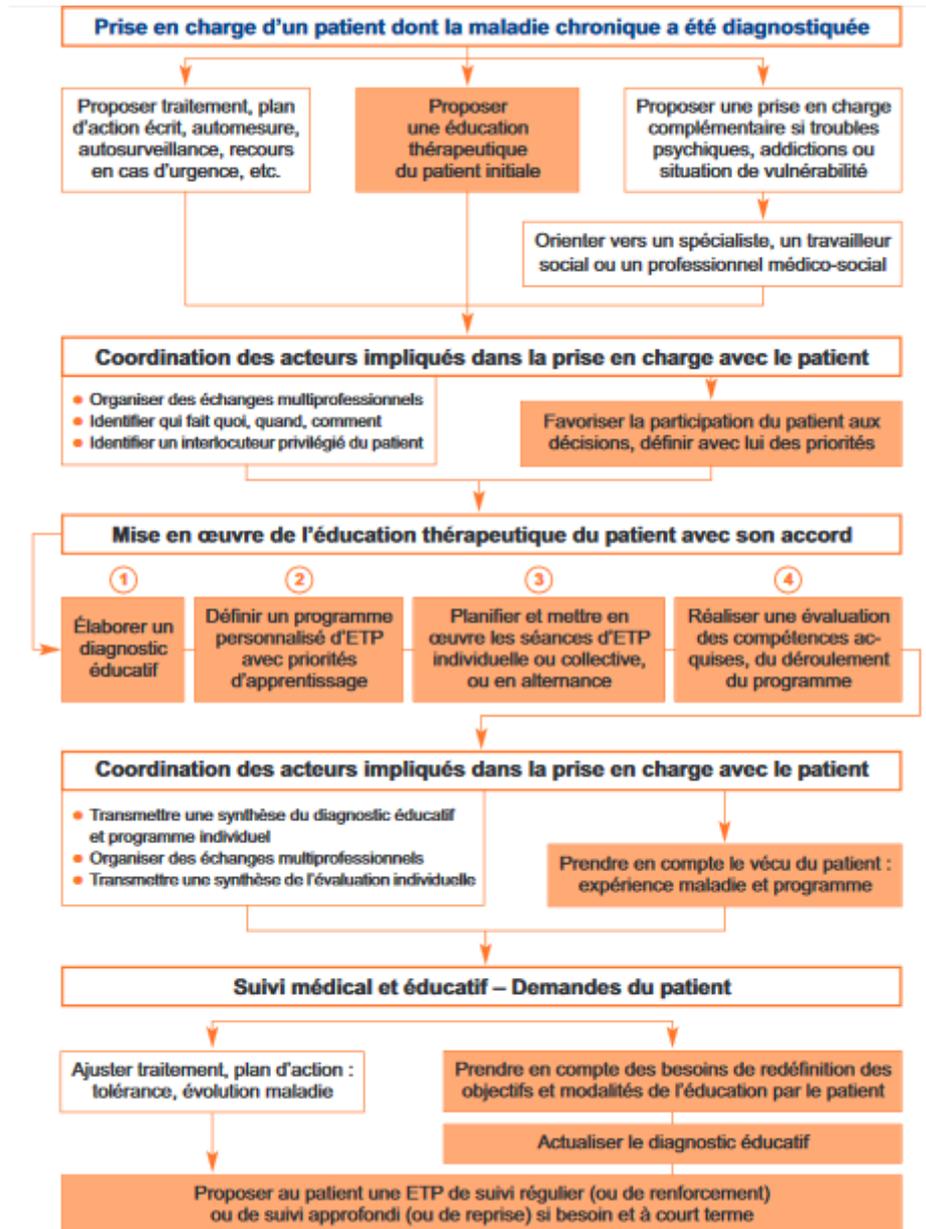


Figure 14 :

#### Intégration de l'ETP dans la stratégie thérapeutique

Figure 14 : Haute Autorité de Santé. Education thérapeutique du patient, Définition, finalités et organisation, Juin 2007 [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Definition\\_finalites\\_et\\_organisation\\_-\\_juin\\_2007.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Definition_finalites_et_organisation_-_juin_2007.pdf) consulté le 17 Octobre 2016

## V.2. Mise en œuvre de l'ETP

### V.2.1 Le programme de l'ETP

Il s'agit d'un programme d'éducation thérapeutique défini, pour une maladie chronique et dans un contexte donné. Il est primordial de se poser les questions suivantes(24) :

- Qui fait quoi ?
- Pour qui ?
- Où ?
- Quand ?
- Comment ?
- Pourquoi ?

Cette ETP se réalise en 4 étapes (25):

1. Elaboration d'un diagnostic éducatif
2. Définition d'un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage
3. Planification et mise en œuvre des séances d'ETP individuelle ou collective ou en alternance
4. Réalisation d'une évaluation des compétences acquises.

### V.2.2 Les différents soins de supports

Les soins de support se définissent comme « L'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie. Ils se font en association avec les traitements spécifiques mis en place contre le cancer » (26).

En complément des traitements spécifiques du cancer, des soins de support peuvent être proposés afin d'assurer une prise en charge globale du patient et la meilleure qualité de vie possible.

Ils regroupent notamment (27) :

- traitement de la douleur,
- soutien psychologique,
- accompagnement social,
- suivi diététique et nutritionnel,
- travail sur l'image corporelle et l'image de soi,
- soins esthétiques,
- masso-kinésithérapie,
- réadaptation à la pratique sportive,
- intervention des bénévoles au sein de l'établissement.

### V.2.3 Une prise en charge

Cette prise en charge se fait dès le début de la maladie et peut être nécessaire parfois après la fin des traitements.

Cette prise en charge se réalise sous plusieurs formes :

- premier contact

Lors de l'arrivée à l'hôpital, des assistantes de gestion sont au service des patients et de leur famille afin de les renseigner sur les formalités administratives et la constitution du dossier médico-administratif.

- hébergement

La maison des parents Ronald Mc Donald a par exemple pour objectif de mettre à disposition des parents d'enfants malades, mais aussi de leurs frères et sœurs et d'autres membres de la famille, un lieu d'hébergement et d'accueil.

- durant l'hospitalisation :
  - o scolarité
  - o élaboration de menus
  - o activités au sein du service
  - o activités hors du service
  - o les soirées.

## VI Guérison et suivi

Le suivi et la prévention des séquelles sont particulièrement importants car la moitié des patients atteints de RMS sont des enfants âgés de moins de 5 ans (28). Avec ce genre de population, comme nous venons de le voir, le traitement local peut exposer à des séquelles qui s'accroîtront au fur et à mesure de la croissance.

### VI.1. Guérison

Comme évoqué précédemment, la survie dépend de la localisation de la tumeur.

Dans les formes localisées, la survie est supérieure à 80 % pour les tumeurs de l'orbite, de la vessie, du vagin et de la région paratesticulaire. Elle est de l'ordre de 60 % à 70 % pour les autres tumeurs localisées(28). La survie des patients ayant des métastases au diagnostic est inférieure. Parmi eux, les adolescents et les patients ayant des métastases ostéo-médullaires ont une survie inférieure à 20%(28).

Les récurrences sont locales ou locorégionales dans 70% à 80% des cas, ou métastatiques dans seulement 30% des cas (5).

Au-delà des trois premières années de rémission, le risque de récurrence diminue beaucoup.

Ce risque devient très faible après six ans (5).

### VI.2. Suivi

Le suivi permet de détecter à temps une éventuelle récurrence et de dépister les effets indésirables des traitements.

Le rythme des consultations de contrôle proposé à un patient atteint de RMS dépend en partie du traitement initial effectué.

La surveillance des complications tardives du traitement local doit être assurée pendant de nombreuses années, elle se fait au minimum jusqu'à la fin de la croissance. Elle permettra de proposer à temps les mesures correctives nécessaires.

La surveillance est plus rapprochée lorsque les patients ont été traités uniquement par chimiothérapie. Elle s'effectue par imagerie et permet de détecter rapidement une récurrence au niveau local qui pourra être traitée grâce à un traitement ciblé comprenant une irradiation ou bien une chirurgie complète. Le rythme de suivi habituellement proposé dans ce cas est le suivant (5):

- Durant les deux premières années : tous les deux mois,
- Les deux années suivantes : tous les trois mois,

- Espacement des contrôles à un rythme semestriel lors des deux années suivantes,
- Espacement des contrôles à un rythme annuel par la suite.

Toute masse suspecte détectée par l'imagerie est explorée chirurgicalement afin d'en préciser la nature.

Pour les enfants traités par chimiothérapie seulement lors de leur traitement initial, le degré de surveillance dépendra aussi des médicaments utilisés.

Pour les enfants irradiés, le suivi englobe les différents organes sains ayant été inclus dans le champ d'irradiation comme par exemple hypophyse, vessie, thyroïde, ...

Bien qu'exceptionnel, il est important de garder à l'esprit la survenue possible d'une seconde tumeur maligne, de nature différente de la première après une thérapie pour un rhabdomyosarcome et d'adopter un suivi adéquat pour éventuellement la détecter.

Il est donc essentiel qu'un traitement optimal soit dispensé au moment du diagnostic.

## **VII Avancées thérapeutiques**

Le développement de nouvelles molécules dans le cadre d'essais cliniques et la prise en charge multidisciplinaire devraient permettre d'améliorer davantage la survie des patients dans le futur.

En évaluant de nouvelles stratégies thérapeutiques, les essais cliniques ont pour but d'augmenter les taux de guérison et de survie.

### **VII.1. La génétique pour mieux identifier les RMS**

Actuellement, il y a une révolution de la génomique (29).

Une cellule ne devient cancéreuse qu'à la suite d'un processus au cours duquel plusieurs gènes sont modifiés.

La génomique consiste à étudier l'ensemble des gènes par le biais de l'analyse de leurs constituants chimiques. Plusieurs techniques ont été élaborées pour décoder la séquence d'ADN présente dans le noyau de chacune des cellules du corps humain. Grâce à ces outils, les chercheurs peuvent étudier de plus en plus finement les variations de l'ADN et comprendre les mécanismes conduisant au développement d'un cancer. Ils regardent tout ce qui s'exprime dans une tumeur par rapport à un tissu sain correspondant. Il y a une mise en place du décryptage des gènes susceptibles de jouer un rôle dans le développement de cancer.

A l'heure d'aujourd'hui, on connaît trois grandes catégories de gènes associés aux pathologies cancéreuses : les oncogènes (impliqués dans le développement des tumeurs), les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de réparation de l'ADN. En fonction des différents types de cancer, l'enchaînement des altérations génétiques et leur chronologie varient. Ces événements sont encore loin d'avoir été décrits pour chaque type de cancer : il reste beaucoup à découvrir afin d'identifier, autant que possible, les produits de ces gènes altérés susceptibles d'être « ciblés » par un médicament.

Depuis ces dernières années, les connaissances moléculaires sur les RMS ont beaucoup progressé. Dans 70% des RMS alvéolaires, une altération génétique a été retrouvée (30). C'est un gène de fusion dont l'origine est un réarrangement entre les gènes PAX 3 ou 7 et le gène FOXO1 (31). La présence de ce gène de fusion semble être en lien avec les RMS ayant de mauvais pronostics.

L'équipe du Dr Delattre (directeur de recherche Inserm) de l'Institut Curie travaillant en collaboration avec l'équipe de Janet Shipley de l'institut de recherche de Grande Bretagne, a ainsi démontré qu'il est possible, grâce à la génétique, de déterminer le risque évolutif des rhabdomyosarcomes avec plus de précision et ainsi d'éviter à certains enfants des traitements lourds avec de nombreuses séquelles (32).

Une étude clinique a ainsi été réalisée afin de savoir si les enfants ayant un rhabdomyosarcome alvéolaire sans gène de fusion doivent être traités comme les formes à risque standard ou comme les formes à haut risque? Cette étude a porté sur l'ensemble des données cliniques et les différents profils génomiques de 210 patients.

Il faut noter que, mis à part les différences morphologiques, les tumeurs alvéolaires sans gène de fusion semblent beaucoup plus proches cliniquement des tumeurs embryonnaires.

Les enfants atteints de RMS, quel que soit le type, mais porteurs du gène de fusion ont un moins bon pronostic que les autres et présentent un risque élevé de développer des métastases. En revanche, la fréquence des métastases et la survie sont identiques chez les jeunes patients atteints de RMS embryonnaire ou alvéolaire sans gène de fusion.

En conclusion, le comportement clinique et les caractéristiques moléculaires des cas alvéolaires sans gène de fusion sont indiscernables des cas embryonnaires et significativement différents des cas alvéolaires présentant le gène de fusion. Cela implique que l'état du gène de fusion, indépendamment de l'histologie, est un facteur critique dans l'identification du risque de RMS.

Ainsi grâce à la présence de ce gène de fusion, on peut distinguer les rhabdomyosarcomes de bon et de mauvais pronostic.

Grâce à cette avancée, il y a une adaptation du traitement car, au vu de cette nouvelle étude, certains enfants atteints de tumeurs à risque standard mais qui semblaient jusqu'à présent définies comme à

haut risque avant cette avancée majeure, subiront un traitement moins lourd alors qu'il y aura une intensification du traitement pour les patients jugés à haut risque.

## VII.2. Des progrès majeurs dans le traitement des RMS

De nombreuses avancées thérapeutiques et des traitements plus innovants ont vu le jour par exemple grâce à de nombreuses études cliniques proposées par le Centre Oscar Lambert (34), mais également par l'Institut Gustave Roussy.

Par l'intermédiaire de l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques, les essais cliniques ont pour but d'augmenter les taux de survie et de guérison.

L'étude européenne de phase II VIT 0910, promue par le Centre Oscar Lambert, évalue l'efficacité du témozolomide qui est un agent antitumoral, utilisé en complément d'une chimiothérapie standard chez les patients atteints d'un RMS réfractaire ou étant en rechute (35).

Il s'agit d'une étude internationale randomisée évaluant l'efficacité des associations Vincristine-Irinotécan avec ou sans Témzolomide (VI ou VIT) chez des enfants et des patients adultes porteurs d'un rhabdomyosarcome réfractaire ou en rechute.

Ses objectifs secondaires sont d'évaluer la durée de la réponse tumorale, le temps jusqu'à amélioration de l'état de santé du malade, sa survie globale et enfin sa tolérance.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans les deux groupes de traitement.

Les patients du premier groupe ont reçu une perfusion de vincristine le premier et huitième jour de la cure et une perfusion d'irinotécan tous les jours pendant les cinq premiers jours de la cure. Ce traitement a été répété toutes les trois semaines, en l'absence de rechute ou d'intolérance.

Les patients de ce groupe ont le schéma thérapeutique suivant :

J1 et J8 Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup>/j (max 2mg) voie IV directe 0.05 mg/kg pour les patients < ou = 10kg  
J1-5 Irinotécan 50 mg/m<sup>2</sup>/j, IV

Les patients du deuxième groupe ont reçu le même traitement que dans le premier groupe avec en plus des gélules de témozolomide les mêmes jours que l'irinotécan.

Les patients de ce groupe ont le schéma thérapeutique suivant :

J1 et J8 Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup>/j (max 2mg) voie IV directe\*  
J1-5 Irinotécan 50 mg/m<sup>2</sup>/j, IV sur 1 heure\*\*  
J1-5 Témzolomide 125 mg/m<sup>2</sup>/j, Per Os cycle 1 puis 150 mg/m<sup>2</sup>/jour\*\*\*

1 cycle toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

1 cycle fait donc 21 jours

\* Avant Irinotécan

\*\* 1 h après l'administration du Témzolomide

\*\*\* au cycle 2 pour les patients qui n'ont pas présenté de toxicité de grade > 3

A l'issue du traitement, les patients seront suivis tous les trois mois pendant deux ans, puis tous les six mois pendant trois ans supplémentaires.

Les différents critères d'inclusion à cette étude répondent à plusieurs caractéristiques. Il y a tout d'abord des caractéristiques tumorales. Il faut que le patient présente un RMS prouvé au diagnostic, mais également que le patient présente une rechute. La lésion doit être mesurable par IRM ou scanner.

Ensuite, il y a des caractéristiques concernant le patient. Celui-ci doit être âgé entre 6 et 50 ans. Il doit avoir une fonction rénale et hépatique normales. Pour les femmes en âge de procréer, elles doivent présenter un test de grossesse négatif et utiliser une contraception efficace. Il doit également y avoir une absence d'autre cancer. Les patients doivent être affiliés à un régime de sécurité sociale (France) et enfin un consentement éclairé signé du patient et/ou parents et/ou représentants de l'autorité parentale doit être présenté.

Concernant le traitement antérieur des patients, il doit y avoir une absence de traitement antérieur par irinotécan ou témzolomide. Le traitement antérieur par vincristine est autorisé. La radiothérapie palliative sur les lésions autres que les lésions cibles est autorisée. Par contre, il faut 3 semaines de wash-out si cette radiothérapie est effectuée sur les lésions cibles.

Quant aux différents critères d'exclusion, ils se composent de ceux ne rentrant pas dans les différents critères d'inclusion, mais aussi de patients ayant un traitement antitumoral, des femmes enceintes ou allaitantes, mais également de patients présentant des maladies neuromusculaires, ou des maladies intercurrentes non contrôlées ainsi que de tous les patients incapables d'avoir un suivi pour des raisons géographiques, sociale ou mentale.

Les principaux critères d'évaluation seront le taux de réponses complètes ou partielles et le volume tumoral après 2 cures de traitement dans chaque groupe.

D'autres études cliniques visent à améliorer la qualité de vie pendant le traitement.

Par exemple, l'étude OVIMA étudie l'efficacité de la vinorelbine administrée par voie orale dans le traitement de certaines tumeurs cérébrales chez l'enfant (36). Le médicament prescrit dans cette étude a déjà démontré son efficacité par administration intra-veineuse. Le but de cette étude est de vérifier l'efficacité quand son administration se fait par voie orale. Si son efficacité est validée, ce traitement pourra ainsi se prendre directement à la maison, permettant d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles.

Il s'agit d'une étude multicentrique européenne incluant des enfants porteurs d'un gliome de bas grade non extirpable, réfractaire ou en rechute(36).

Une autre étude clinique randomisée, baptisée "RMS 2005", a été proposée pour les rhabdomyosarcomes localisés de haut risque avec étude du profil d'expression génomique des tumeurs (33).

La chimiothérapie habituelle des rhabdomyosarcomes comporte une association de 3 médicaments dont on connaît l'efficacité dans ces tumeurs depuis longtemps : IVA. Un autre médicament actif dans cette maladie (doxorubicine) donné en association avec les 3 médicaments précédents peut augmenter l'efficacité de la chimiothérapie et diminuer le risque de récurrence de la maladie quand le rhabdomyosarcome est de très haut risque. Dans l'étude RMS-2005, les patients recevront un traitement qui sera attribué par tirage au sort, c'est-à-dire qu'ils recevront soit une chimiothérapie IVA associée à la doxorubicine, soit une chimiothérapie IVA seule.

Les critères d'inclusion retenus pour cette étude sont les suivants :RMS localisé prouvé histologiquement ; âge < 25 ans ; patient non traité préalablement sauf chirurgie, ne présentant pas de maladie chronique grave connue sous-jacente ni cancer préalable ;diagnostic datant de moins de 8 semaines.

**Dans la continuité de ce protocole, un second est proposé : le Protocole RMS 2005 PHRC de haut risque.**

Il s'agit d'une étude randomisée appelée « RMS 2005 » concernant les rhabdomyosarcomes localisés de haut risque. Cette étude a pour but de tester l'impact sur la survie des patients sans évènement à 3 ans.

Tester de façon randomisée l'impact sur la survie sans évènement à 3 ans

Les patients ont été répartis dans deux groupes de traitement.

Les patients du premier groupe ont reçu une adjonction de doxorubicine aux cures d'IVA (ifosfamide + vincristine + actinomycine), ces cures devenant des cures d'« IVADo » (ifosfamide + vincristine + actinomycine + doxorubicine),

Les patients de ce groupe ont le schéma thérapeutique suivant :

- 9 cures d'IVA (Ifosfamide + vincristine + actinomycine)

- 4 cures d'IVADo (Ifosfamide + vincristine + actinomycine + doxorubicine) + 5 cures d'IVA

Un traitement local est effectué à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine : il s'agit de chimiothérapie et /ou radiothérapie.

Les patients du deuxième groupe ont reçu, quant à eux, une adjonction d'une chimiothérapie d'entretien continue par l'association Vinorelbine + cyclophosphamide.

Les patients de ce groupe ont le schéma thérapeutique suivant :

- Chimiothérapie d'entretien

- 6 mois Vinorelbine J1, J8 et J15 + cyclophosphamide (endoxan®) en continu

Ses objectifs secondaires sont d'évaluer la survie globale, le taux de réponse de la tumeur, la toxicité des traitements, de corrélérer les caractéristiques génomiques des tumeurs à leurs caractéristiques phénotypiques, cytogénétique et à leur pronostic

Les critères d'inclusion retenus pour cette étude, dans la première randomisation, sont les suivants : RMS localisé de haut risque, âge supérieur à 6 mois et inférieur à 21 ans au moment de la randomisation, pas de premier cancer déjà traité, pas de contre-indication médicale (en particulier rénale ou cardiaque, psychosociale ou psychiatrique). Il faut également un suivi à long terme possible, une tumeur non antérieurement traitée, un intervalle entre la biopsie (ou la chirurgie initiale) et le début de la chimiothérapie inférieur à 56 jours, un matériel histologique disponible pour relecture par le comité de l'étude.

Enfin, il faut un consentement signé par les 2 parents ou le responsable légal pour les mineurs ou par le patient s'il est majeur.

Concernant ceux de la seconde randomisation, les critères sont les suivants : un âge inférieur à 21 ans au moment de la randomisation, un nombre de 9 cures de chimiothérapie maximal, patient en rémission complète ou conservant des anomalies radiologiques considérées comme post-thérapeutiques, non évolutives et permettant l'arrêt du traitement, un intervalle entre la dernière cure de chimiothérapie et la randomisation inférieure à 6 semaines, une absence de neuropathie à la vincristine, une absence de cystite hématurique à l'ifosfamide.

Il faut également comme dans la première randomisation un consentement signé par les 2 parents ou le responsable légal pour les mineurs ou par le patient s'il est majeur.

D'autres essais cliniques visent à diminuer les séquelles dues aux traitements.

Des protocoles innovants prévoient dans certaines situations un allègement du traitement afin de « mieux » guérir les patients et de réduire les séquelles à moyen et à long termes (comme par exemple des séquelles neurocognitives, une stérilité, une insuffisance rénale...).

Des groupes de patients n'ont pas besoin d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie aussi intense que celle prévue par le protocole classique. Il est donc important de réduire la chimiothérapie ou la radiothérapie permettant ainsi de diminuer la toxicité et d'éventuelles séquelles à l'âge adulte tout en bénéficiant du même taux de guérison. Dans la prise en charge du rhabdomyosarcome, certains patients ne sont aujourd'hui plus irradiés (34).

### **VII.3. Des nouveaux traitements**

La recherche sur les cancers a beaucoup évolué ces dernières années avec une accélération des progrès et une amélioration du pronostic global en cancérologie pédiatrique. Les avancées majeures sont le développement d'une approche individualisée du traitement des cancers, mettant l'accent sur la prise en charge thérapeutique et la prévention des complications et séquelles (30).

Ces nouvelles thérapies vont vers une médecine de « précision » de plus en plus personnalisée et adaptée au patient et aux caractéristiques de sa tumeur (29).

Depuis quelques années, les progrès de la recherche permettent de développer de nouveaux médicaments appelés thérapies ciblées. Ces thérapies sont destinées à bloquer la croissance ou la propagation d'une tumeur précise, tout en préservant au maximum les cellules saines environnantes. Elles peuvent être utilisées seules ou en association avec d'autres traitements anticancéreux.

Les thérapies ciblées agissent :

- sur la fabrication de nouveaux vaisseaux sanguins, nécessaires aux tumeurs pour se nourrir ; ces médicaments se nomment des « anti-angiogéniques » ;
- sur une anomalie génétique connue dans certains types définis de tumeur, qui stimule la division des cellules et, par conséquent, le développement de la tumeur.

Malheureusement, à cause des effets secondaires, les chercheurs sont confrontés à des reprises évolutives.

Le taux de survie suite à une récurrence par RMS reste mauvais. Ces récurrences surviennent à 95% dans les trois années qui suivent le diagnostic.

Seul le groupe présentant une localisation « favorable » est peu victime de rechutes (20% de risque de rechute)(1). De nouvelles thérapies sont donc nécessaires pour traiter les patients atteints de récurrence car il faut savoir que 50% des patients atteints de RMS récurrent meurent de leur maladie dans l'année suivant leur rechute et 90% des patients décèdent dans les cinq années suivant cette dernière (37).

Certains traitements semblent prometteurs. Les anticorps monoclonaux (Acm) ont intégrés les stratégies thérapeutiques utilisées dans la plupart des cancers. Cette véritable révolution repose à la fois sur des progrès conceptuels et biotechnologiques. Progrès conceptuels grâce à la compréhension du fait que la cellule tumorale ne doit plus être considérée comme une cible isolée, mais bien comme un ennemi se nourrissant du microenvironnement dans lequel il évolue. Il est donc rapidement apparu attractif de tenter d'interrompre les interactions favorables à la croissance des tumeurs en ciblant les récepteurs présents à la surface des cellules tumorales, ou leur(s) ligand(s).

Une des cibles prometteuses est IGF-1R pour laquelle de nombreux anticorps sont dans une phase de développement avancée(38).

L'IGF-1R fait partie de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK).

Dans un contexte normal, la voie de l'IGF-1R est cruciale à la fois pour le développement embryonnaire, la croissance et les mécanismes de réparation tissulaire.

Cependant, de nombreuses études ont démontré que le dysfonctionnement de l'axe IGF-1R/IGF est un acteur majeur du développement tumoral. Dans de nombreux types tumoraux, une surexpression de l'IGF-1R est observée et le récepteur semble alors jouer un rôle essentiel dans la transformation cellulaire.

Tous ces anticorps se fixent sur le récepteur avec une forte affinité et bloquent la fixation du ligand, inhibant ainsi la prolifération tumorale, induisant une internalisation et une dégradation de l'IGF-1R.

Concernant le facteur de croissance IGF-2, il joue un rôle dans la croissance normale du muscle et de sa différenciation. Dans les RMS chez l'enfant, l'IGF-2 est exprimé à des niveaux très élevés et de façon excessive. Il présente un rôle potentiel dans la pathogenèse des RMS, avec une croissance incontrôlée des cellules tumorales.

Une des voies qui joue un rôle important dans la croissance de ces RMS est donc la voie autocrine de l'IGF-2 (39). Ceci signifiant que la cellule émettrice est aussi la cellule cible. La molécule signal sécrétée par une cellule A agit en retour sur cette même cellule pour modifier sa propre sécrétion ou la transcription de gènes.

Face à la dépendance des RMS vis à vis de l'IGF-2, de nouveaux médicaments prometteurs ont été développés dans le but de, soit bloquer l'interaction du récepteur de l'IGF-1 avec l'IGF-2, soit empêcher les effets biologiques en aval qui se produisent une fois que l'IGF-2 se lie à son récepteur. Ces agents, non encore cliniquement disponibles, offrent une bonne perspective, soit en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie(40). Il s'agit d'AcM dirigés contre le récepteur de l'IGF-1.

De plus, en raison de la présence de l'unique gène de « translocation » t(2 ;13) spécifique aux cellules tumorales des RMS alvéolaires, le but est d'utiliser des thérapies basées sur le système immunitaire afin de reconnaître et de détruire les cellules contenant ce gène anormal.

Des essais cliniques à l'échelle pilote sont en cours. Ils consistent à évaluer la capacité de vacciner les patients atteints de RMS alvéolaires afin qu'ils développent une immunité contre leur propre tumeur.

En parallèle, d'autres essais cliniques, toujours à l'échelle pilote, sont également en cours pour évaluer la capacité immunitaire (c'est-à-dire « génétiquement compatible ») d'une sœur ou d'un frère à contrôler la tumeur d'un patient atteint de RMS alvéolaire. Ceci était réalisé grâce à une allogreffe de cellules souches (1).

Par l'intermédiaire de l'identification de nouveaux gènes mutés, du développement de traitements innovants et de la recherche d'une médecine mieux adaptée au patient et au cancer dont il souffre, la recherche sur les cancers poursuit sa progression exponentielle. Si les progrès se poursuivent à la même allure qu'aujourd'hui, la prise en charge d'une personne malade pourrait être très différente en 2026 de ce qu'elle est en 2016. Pourra-t-on alors « corriger » les altérations de gènes responsables de cancer via des thérapies géniques ? Ou encore, remplacer totalement un organe touché par un cancer en utilisant des cellules-souches issues du malade ? Toutes les hypothèses sont ouvertes.

## Conclusion

La prise en charge des RMS évolue. Les thérapies anciennes visant à détruire les cellules cancéreuses en agissant principalement sur l'ADN et de durée relativement courte s'associent aux thérapies nouvelles. Celles-ci visent à maintenir les tumeurs en l'état ou à les empêcher de proliférer et/ou de métastaser. Leur action se focalise au niveau de cibles identifiées sur les voies de signalisation à la surface ou bien dans le cytoplasme des cellules cancéreuses. Le traitement utilisant ces dernières molécules est souvent plus long.

Cette évolution de la thérapie des RMS résulte d'une plus grande individualisation des traitements, que l'on qualifie maintenant de personnalisés (thérapies ciblées), et de l'installation d'une éducation thérapeutique du patient (ETP).

L'éducation thérapeutique est essentielle pour la prise en charge d'un patient atteint de RMS (41). Il s'agit d'un programme personnalisé pour chaque patient effectué entre le corps soignant et le malade ainsi que son entourage afin de l'aider à mieux comprendre sa maladie, mais aussi avoir une meilleure prise en charge, détecter et gérer les effets indésirables, réduire les complications et enfin améliorer sa qualité de vie. L'éducation thérapeutique permet au patient d'être acteur de sa prise en charge concernant sa santé. C'est un processus continu dans la prise en charge du patient, il permettra au malade de savoir être critique sur son traitement, de savoir prendre des décisions en cas de variations de sa maladie. Informer ne suffit plus, il est nécessaire d'identifier au préalable les besoins du malade. Les pharmaciens participent activement depuis plusieurs décennies, au côté des oncologues, à la prise en charge et à l'accompagnement des malades atteints de cancer.

Devenus au fil des années de véritables collaborateurs intégrés au sein des équipes médicales et soignantes, ils interviennent à de multiples étapes à savoir par exemple : participation à l'écriture et à la validation des référentiels, gestion des essais thérapeutiques, participation aux réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), préparation des poches de chimiothérapie selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF), implication dans ces programmes d'ETP, mais aussi le contrôle des produits finis. L'ensemble de ces activités effectuées par le pharmacien permet une sécurisation des parcours de soins des malades atteints de cancer. Le pharmacien permet de prendre en charge le patient dans sa globalité. Guérir est une chose, mieux guérir en est une autre.

## Références Bibliographiques

1. Rhabdomyosarcome: Diagnostic, Traitement et Pronostic [Internet]. Liddy Shriver Sarcoma Initiative. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur: <http://sarcomahelp.org/translate/fr-rhabdomyosarcome.html>
2. Rhabdomyosarcome | Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/content/rhabdomyosarcome>
3. exe-plaquette-info-sarcomes-rhabdomyosarcomes.indd - exe-plaquette-info-sarcomes-rhabdomyosarcomes.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.infosarcomes.org/sites/default/files/imce/pages/exe-plaquette-info-sarcomes-rhabdomyosarcomes.pdf>
4. Rhabdomyosarcome | Institut Curie [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: <http://curie.fr/fondation/rhabdomyosarcome>
5. mesenchyGP.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.rheop.org/IMG/pdf/mesenchyGP.pdf>
6. Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma: Review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee Experience and Rationale for Current COG Studies. *Pediatr Blood Cancer*. 15 juill 2012;59(1):5-10.
7. Oberlin O, Rey A, Lyden E, Bisogno G, Stevens MCG, Meyer WH, et al. Prognostic Factors in Metastatic Rhabdomyosarcomas: Results of a Pooled Analysis From United States and European Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 10 mai 2008;26(14):2384-9.
8. JCO-2008-OberlinMetastaticRMS.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: [http://formation.gustaveroussy.fr/courses/DIUOP/document/Ph2VNB\\_EDX\\_EJC2012/JCO-2008-OberlinMetastaticRMS.pdf](http://formation.gustaveroussy.fr/courses/DIUOP/document/Ph2VNB_EDX_EJC2012/JCO-2008-OberlinMetastaticRMS.pdf)
9. Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone - NEJMoa020890 [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa020890>
10. Oberlin O, Rey A, Lyden E, Bisogno G, Stevens MCG, Meyer WH, et al. Prognostic Factors in Metastatic Rhabdomyosarcomas: Results of a Pooled Analysis From United States and European Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 10 mai 2008;26(14):2384-9.
11. Vignot S. principaux protocoles de chimiothérapie en oncologie. In: 2011<sup>e</sup> éd. Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière; p. 228.
12. Wagner LM, Perentesis JP, Reid JM, Ames MM, Safgren SL, Nelson MD, et al. Phase I Trial of Two Schedules of Vincristine, Oral Irinotecan, and Temozolomide (VOIT) for Children with Relapsed or Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Group Phase I Consortium Study. *Pediatr Blood Cancer*. avr 2010;54(4):538-45.
13. Principes des traitements anticancéreux. anticancéreux 7<sup>ème</sup> édition. Centre national hospitalier d'information sur le médicament; 2013. 355 à 357.
14. Durand. Guide pratique des médicaments. Cancérologie hémopathies malignes. Maloine 2016. (Dorosz).

15. Moukhliissi M, Aitidir M, Bouamama I, Maani K, Hachim J. La prise en charge de la douleur chez l'enfant cancéreux. Pan Afr Med J [Internet]. 28 août 2015 [cité 6 nov 2016];21. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4633806/>
16. Présentation PowerPoint - Oncologie - Tumeurs Mésoenchymateuses Malignes 1:2 - Martelli - Mars 2008.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: [http://www.college-chirped.fr/College\\_National\\_Hospitalier\\_et\\_Universitaire\\_de\\_Chirurgie\\_Pediatrique/Cours\\_The\\_mes\\_\\_\\_Tronc\\_Commun\\_files/Oncologie%20-%20Tumeurs%20Me%CC%81senchymateuses%20Malignes%201%3A2%20-%20Martelli%20-%20Mars%202008.pdf](http://www.college-chirped.fr/College_National_Hospitalier_et_Universitaire_de_Chirurgie_Pediatrique/Cours_The_mes___Tronc_Commun_files/Oncologie%20-%20Tumeurs%20Me%CC%81senchymateuses%20Malignes%201%3A2%20-%20Martelli%20-%20Mars%202008.pdf)
17. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/63-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/autres-situations-pathologiques-hematologie-generale/103-aplasies-medullaires>
18. L'aplasie médullaire [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: [http://www.soins-infirmiers.com/aplasie\\_medullaire.php](http://www.soins-infirmiers.com/aplasie_medullaire.php)
19. epreuve 1 - Definition\_finalites\_et\_organisation\_-\_juin\_2007.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2016]. Disponible sur: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Definition\\_finalites\\_et\\_organisation\\_-\\_juin\\_2007.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Definition_finalites_et_organisation_-_juin_2007.pdf)
20. LK05-2012.indb - 18641.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18641.pdf>
21. Projet Education Thérapeutique Pôle Léonard de Vinci C.O.R.T 37 Réseau oncologie 37 et centre - présentation-du-projet-PEPS-37-Blois-2014.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2016]. Disponible sur: <http://oncocentre.org/wp-content/uploads/pr%C3%A9sentation-du-projet-PEPS-37-Blois-2014.pdf>
22. vademecum\_loi\_HPST.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2016]. Disponible sur: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/vademecum\\_loi\\_HPST.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/vademecum_loi_HPST.pdf)
23. Education thérapeutique des patients atteints de cancer : le diagnostic moléculaire et les essais cliniques d'individualisation thérapeutique expliqués à l'officine. - BUPHA\_T\_2014\_DHYEVRE\_MARION.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2016]. Disponible sur: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2014\\_DHYEVRE\\_MARION.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_DHYEVRE_MARION.pdf)
24. Mise en page 1 - etp\_-\_comment\_elaborer\_un\_programme\_-\_recommandations\_juin\_2007.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_comment\\_elaborer\\_un\\_programme\\_-\\_recommandations\\_juin\\_2007.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_elaborer_un_programme_-_recommandations_juin_2007.pdf)
25. epreuve 1 - etp\_-\_comment\_la\_proposer\_et\_la\_realiser\_-\_recommandations\_juin\_2007.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_comment\\_la\\_proposer\\_et\\_la\\_realiser\\_-\\_recommandations\\_juin\\_2007.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf)
26. Définition - Soins de support | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 19 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support/Definition>

27. Types de soins - Soins de support | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 21 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support/Types-de-soins>
28. Orphanet: Rhabdomyosarcome [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=780](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=780)
29. Les dernières avancées - Les progrès de la recherche | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 7 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/Les-progres-de-la-recherche/Les-dernieres-avancees#toc-la-r-volution-de-la-g-nomique>
30. Williamson D, Missiaglia E, de Reynies A, Pierron G, Thuille B, Palenzuela G, et al. Fusion Gene-Negative Alveolar Rhabdomyosarcoma Is Clinically and Molecularly Indistinguishable From Embryonal Rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 5 janv 2010;28(13):2151.
31. Gallego S, De Toledo JS, Roma J. Molecular Genetics of Rhabdomyosarcoma. In: John Wiley & Sons, Ltd, éditeur. eLS [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470015902.a0023883>
32. Microsoft Word - Inserm-V5-ODElattre-JCO DO-1[2].doc - rhabdomyosarcome-genetique-diagnostic.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: <http://curie.fr/sites/default/files/rhabdomyosarcome-genetique-diagnostic.pdf>
33. <B>RMS 2005 localisé : </B></BR>Recommandations « RMS 2005 » pour les rhabdomyosarcomes localisés (à l'exception des RMS localisés de haut risque) avec étude du profil d'expression génomique des tumeurs [Internet]. [cité 2 nov 2016]. Disponible sur: <http://essais-oncologie.ap-hm.fr/Pages/frmDetailEssaiClinique.aspx?TitreAbrege=RMS+2005+localis%C3%A9>
34. Des progrès majeurs dans le traitement des cancers de l'enfant | Oscar Lambret [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.centreoscarlambret.fr/actualites/des-progres-majeurs-dans-le-traitement-des-cancers-de-l-enfant>
35. <B>VIT-0910 : </B></BR>Etude internationale de phase II randomisée évaluant l'efficacité des associations Vincristine-Irinotécan avec ou sans Témzolomide (VI ou VIT) chez des enfants et des patients adultes porteurs d'un rhabdomyosarcome réfractaire ou en rechute [Internet]. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: <http://essais-oncologie.ap-hm.fr/Pages/frmDetailEssaiClinique.aspx?TitreAbrege=VIT-0910>
36. Protocole OVIMA | Oscar Lambret [Internet]. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.centreoscarlambret.fr/recherche-cancerologique/essais-cliniques/Protocole-OVIMA>
37. Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma: Review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee Experience and Rationale for Current COG Studies. *Pediatr Blood Cancer*. 15 juill 2012;59(1):5-10.
38. Bodmer A, Goetsch L, Favet L, Bailly C, Corvaia N, Dietrich P-Y. Anticorps et tumeurs solides: Cibles établies et pistes prometteuses. *médecine/sciences*. déc 2009;25(12):1090-8.
39. LeRoith D. Insulin-like Growth Factors and Cancer. *Ann Intern Med*. 1 janv 1995;122(1):54.

40. Maloney EK, McLaughlin JL, Dagdigian NE, Garrett LM, Connors KM, Zhou X-M, et al. An Anti-Insulin-like Growth Factor I Receptor Antibody That Is a Potent Inhibitor of Cancer Cell Proliferation. *Cancer Res.* 15 août 2003;63(16):5073-83.
41. Chenailleur catherine. administration et manipulation, éducation thérapeutique du patient. anticancéreux 7<sup>ème</sup> édition.

CADAS, CLOE

**TITRE**

**PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT ATTEINT DE RHABDOMYOSARCOMME**

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2016-2017

Mots clefs :

*Cancer, Rhabdomyosarcome, prise en charge, patient, thérapie*

**RESUME**

Les Rhabdomyosarcomes (RMS) sont des tumeurs malignes des tissus mous se développant à partir des cellules musculaires striées. C'est la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent (60 à 70% d'entre elles). Néanmoins comme tous les cancers des enfants, il s'agit d'une maladie rare. Le RMS peut survenir dans n'importe quelle partie du corps humain même dans des zones où l'on ne compte pas de tissu musculaire strié. Les RMS se retrouvent, le plus souvent, dans la région de la tête et du cou, ainsi que dans les régions génitales ou urinaires. Au niveau de la présentation des signes cliniques, l'apparition d'une masse ou boule palpable au niveau d'un orifice peut être observée. En fonction des facteurs pronostiques, différentes classifications ont été établies. En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique de ces RMS, plusieurs types de traitements sont actuellement utilisés. De plus, cette prise en charge s'oriente vers une plus grande individualisation des traitements, que l'on qualifie maintenant de personnalisés (thérapies ciblées), et l'installation d'une éducation thérapeutique du patient. Ceci permet un processus continu dans la prise en charge du patient. L'éducation thérapeutique est un travail de coopération entre l'ensemble des soignants. Le pharmacien y occupe une place importante car il est un interlocuteur privilégié pour les patients et il prend en charge le patient dans sa globalité, lui permettant ainsi de mieux guérir.

JURY :

Président : Catherine Demailly, MCU et Docteur en pharmacie

Membres : Corinne Abiteboul, Pharmacien

Philippe Bourlet, Médecin généraliste

Maud Oudin, Docteur en pharmacie