



**HAL**  
open science

# Prise en charge et prévention de la myélotoxicité dans le traitement du lymphome non hodgkinien

Marine Souche

## ► To cite this version:

Marine Souche. Prise en charge et prévention de la myélotoxicité dans le traitement du lymphome non hodgkinien. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03621833

**HAL Id: dumas-03621833**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03621833>**

Submitted on 28 Mar 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 07 JANVIER 2022

PAR

Mlle Marine SOUCHE  
Née le 25 Juillet 1995 à Reims

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE : PRISE EN CHARGE ET PREVENTION DE  
LA MYELOTOXICITE DANS LE TRAITEMENT DU  
LYMPHOME NON HODGKINIEN**

**THESE ARTICLE**

**JURY :**

Président : Monsieur Romaric LACROIX

Membres : Madame Aurélie LEROYER, Madame Elodie BERGDOLL

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC  
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER



## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU  
Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOZOOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMACHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

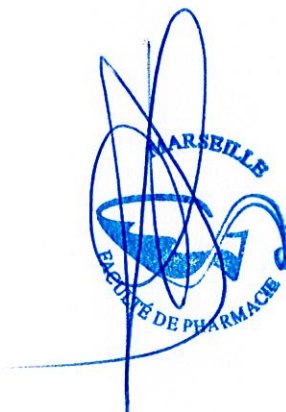
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------



## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN  
F. DIGNAT-GEORGE**



## Remerciements

A **Monsieur Romaric Lacroix**, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

A **Madame Leroyer Aurélie**, merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et d'encadrer mon travail. J'ai particulièrement apprécié votre disponibilité, vos conseils et votre soutien lors de la préparation de cette thèse.

A **Madame Bergdoll Elodie**, merci de faire partie de ce jury de thèse et d'être à mes côtés pour ce jour si important. Merci également pour tout ce que tu m'as apporté pendant mon année d'apprentissage en 6<sup>ème</sup> année.

-

A **ma famille**, merci pour votre présence et votre soutien durant ces six années.

A **mon papi Jo**, merci pour tous tes précieux conseils. Il ne manque que toi aujourd'hui mais je sais que tu es fier de moi de là-haut.

A **mes parents Emmanuelle et Jérôme**, merci d'avoir toujours été à mes côtés pendant mes études et de m'avoir aidée et soutenue dans mes choix quoi qu'il arrive. J'espère vous rendre fiers aujourd'hui.

A **ma sœur Vanessa**, merci d'être présente à chaque étape de ma vie, merci pour ton écoute et tes conseils. Nulle amie ne vaut une sœur.

-

A **Cyrielle**, mon binôme durant ces six années, merci d'avoir été là dans les bons mais aussi dans les moments plus difficiles que l'on a traversé ensemble pendant nos études. Merci pour ta bienveillance, tes encouragements et tous les moments partagés ensemble.

A **Clara**, merci pour ta présence au quotidien et ton soutien, ma vie étudiante aurait été si différente sans toi. Merci d'être une amie si présente et d'être toi.

A **Johan et Justine**, mes amis depuis plus de 10 ans, merci pour cette amitié si précieuse à mes yeux. Merci pour votre présence de près comme de loin, vos conseils et votre soutien. Je nous souhaite encore de belles années d'amitié.

A **Julie**, merci d'être là depuis tant d'années, merci de m'avoir soutenue et d'avoir toujours cru en moi.

A **mes ami(e)s**, merci d'être vous et pour tous ces moments d'amitié.

-

A toutes les personnes qui ont croisé mon chemin de près ou de loin durant ces six années, merci pour vos conseils et votre disponibilité qui ont rendu ces années belles et enrichissantes tant sur le plan professionnel que personnel.

*L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.*

## Table des matières

Remerciements .....	2
Liste des tableaux .....	5
Liste des figures .....	6
Liste des annexes.....	7
Liste des abréviations .....	8
Introduction .....	10
I. Le lymphome non hodgkinien .....	11
I.1. Les lymphomes .....	11
I.1.1. Généralités .....	11
I.1.2. Tissus et cellules cibles du lymphome .....	13
I.1.3. Particularités du lymphome.....	15
I.1.4. Les types de lymphome.....	16
I.2. Le lymphome non hodgkinien.....	16
I.2.1. Epidémiologie du LNH .....	17
I.2.2. Etiologie du LNH .....	20
I.2.3. Classification du LNH .....	20
I.2.4. Facteurs de risque du LNH.....	24
I.2.5. Diagnostic du LNH.....	24
I.2.6. Traitements du LNH.....	26
II. La myélotoxicité .....	35
II.1. Chimiothérapie, LNH et myélotoxicité.....	36
II.2. Les cellules touchées par la myélotoxicité.....	37
II.2.1. Les globules blancs .....	37
II.2.2. Les globules rouges .....	38
II.2.3. Les plaquettes .....	40
II.3. Fréquence.....	41

II.3.1. Données disponibles dans la littérature .....	41
II.3.2. Données disponibles dans la base européenne EudraVigilance.....	41
II.4. Sévérité et nature du risque.....	46
II.5. Facteurs de risque .....	49
II.5.1. Facteurs de risque liés à l’hôte .....	50
II.5.2. Facteurs de risque liés au traitement .....	51
III. Prévention et prise en charge de la myélotoxicité.....	53
III.1. Prévention et mesures de minimisation du risque .....	53
III.1.1. Plan de Gestion des Risques .....	53
III.1.1.3. Les différents modules .....	56
III.1.1.4. Exemple du PGR de Pixuvri® indiqué dans le LNH.....	62
III.1.2. Prévention et facteurs de croissance hématopoïétiques .....	64
III.2. Prise en charge et gestion des myélotoxicités .....	67
III.2.1. Gestion des neutropénies .....	67
III.2.2. Gestion des anémies.....	69
III.2.3. Gestion des thrombocytopénies .....	70
III.2.4. Autres .....	73
III.3. La prise en charge dans le LNH .....	74
Discussion/Conclusion.....	76
Bibliographie.....	78
Annexe 1 .....	88

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des sous-types de LNH.....	22
Tableau 2 : Données issues des évènements de myélotoxicité en fonction des traitements utilisés dans le LNH .....	44
Tableau 3 : Classification CTCAE.....	46
Tableau 4 : CTCAE version 4 pour la myélotoxicité.....	47
Tableau 5 : Régimes chimiothérapeutiques courants pour certains types de tumeurs présentant un risque intermédiaire à élevé de myélotoxicité.....	48
Tableau 6 : Facteurs associés à un risque élevé de myélotoxicité induite par la chimiothérapie .....	49
Tableau 7 : Mesures de minimisation du risque de myélotoxicité pour Pixuvri®.....	63



## Liste des figures

Figure 1 : Les étapes de l'hématopoïèse .....	11
Figure 2 : Cellule de Reed-Sternberg .....	16
Figure 3 : Nombre de nouveaux cas de cancer en 2020, hommes et femmes, tous âges .....	17
Figure 4 : Estimation des taux d'incidence standardisés sur l'âge (Monde) en 2020, LNH, pour les deux sexes, tous âges confondus.....	17
Figure 5 : Taux de mortalité estimés standardisés sur l'âge (Monde) en 2020, LNH, deux sexes, tous âges confondus.....	18
Figure 6 : Pourcentage de nouveaux cas par groupe d'âge .....	18
Figure 7 : Taux de nouveaux cas pour 100 000 personnes par race/ethnicité et sexe.....	19
Figure 8 : Localisation des ganglions lymphatiques touchés par le LNH.....	24
Figure 9 : Physiologie de la moelle osseuse.....	35
Figure 10 : L'hématopoïèse telle qu'elle se produit chez l'homme, avec les facteurs de croissance hématopoïétiques importants qui influent sur la différenciation .....	39
Figure 11 : Pourcentage de cas de myélotoxicité par substance active.....	45
Figure 12 : Pourcentage de cas de neutropénie par substance active.....	45
Figure 13 : Arbre décisionnel de la prophylaxie primaire dans le cadre d'une NF .....	65
Figure 14 : Arbre décisionnel de la prophylaxie secondaire dans le cadre d'une NF.....	67

## Liste des annexes

Annexe 1 : Part VI : Résumé du PGR de Pixuvri® (pixantrone).....	88
------------------------------------------------------------------	----

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	: Acide DésoxyriboNucléique
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	: Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
<b>ASE</b>	: Agents Stimulant l'Erythropoïèse
<b>BTK</b>	: Tyrosine kinase de Bruton
<b>CAR T cell</b>	: Chimeric Antigen Receptor T cell
<b>CHMP</b>	: Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)
<b>CD</b>	: Cluster de différenciation
<b>CGR</b>	: Culots globulaires
<b>CMDh</b>	: Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (Groupe de coordination pour les procédures par reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées – médicaments à usage humain)
<b>CTCAE</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Critères de terminologie communs pour les événements indésirables)
<b>EI</b>	: Effets indésirables
<b>EMA</b>	: European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)
<b>EPAR</b>	: European Public Assessment Report (Rapport public européen d'évaluation)
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration (Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)
<b>G-CSF</b>	: Granulocyte-Colony-Stimulating Factor (Facteur de croissance de la lignée granulocytaire (globules blancs))
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (Facteur de croissance de la lignée macrophage)

<b>GVP</b>	: Good pharmacovigilance practices (Bonnes pratiques de pharmacovigilance)
<b>HDAC</b>	: Histone déacétylase
<b>HLA</b>	: Antigène leucocytaire humain
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>LDGCB</b>	: Lymphome Diffus à Grandes Cellules B
<b>LMA</b>	: Leucémie myéloïde aiguë
<b>LNH</b>	: Lymphome Non Hodgkinien
<b>NF</b>	: Neutropénie Fébrile
<b>NIC</b>	: Neutropénie Induite par la Chimiothérapie
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PAES</b>	: Post-Authorization Efficacy Studies (Etudes d'efficacité post-autorisation)
<b>PBRER</b>	: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Rapport périodique actualisé relatif à la sécurité)
<b>PGR</b>	: Plan de Gestion des Risques
<b>PI3K</b>	: Phosphatidylinositol 3-kinases
<b>PRAC</b>	: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)
<b>PSMF</b>	: Pharmacovigilance System Master File (Dossier permanent du système de pharmacovigilance)
<b>PT</b>	: Preferred Term
<b>PV</b>	: Pharmacovigilance
<b>RCP</b>	: Résumé des Caractéristiques Produit
<b>REMS</b>	: Risk Evaluation and Mitigation Strategy
<b>SMD</b>	: Syndromes Myélodysplasiques
<b>SOC</b>	: System Organic Class
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine



## Introduction

Un lymphome est un cancer du système lymphatique entraînant la prolifération anormale de lymphocytes B ou T, un type de globule blanc impliqué dans les réactions de défense de l'organisme. Le lymphome non hodgkinien est la forme la plus répandue de lymphome et se place au 6ème rang des cancers les plus fréquents en France. Il se caractérise par l'absence de cellules de Reed – Sternberg et il en existe deux principaux types : les lymphomes à cellules B et les lymphomes à cellules T. On retrouve plus de 60 sous-types de lymphomes non hodgkinien classifiés en fonction de nombreux facteurs tels que les cellules d'origine ou la région où se trouve le lymphome par exemple.

Dans le cadre de la prise en charge d'un lymphome non hodgkinien, le traitement peut reposer sur plusieurs méthodes, associées ou successives. La chimiothérapie est le traitement le plus utilisé et notamment la polychimiothérapie « CHOP » comprenant l'association de la cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone.

Parmi les effets indésirables familiaires des chimiothérapies, la myélotoxicité reste le plus important. Il s'agit d'une dépression médullaire se traduisant par une diminution de la production des cellules sanguines produites par la moelle osseuse. Les thérapies à forte dose ainsi que les thérapies combinées représentent le mode d'action utilisé dans le traitement du lymphome non hodgkinien (thérapies combinées avec CHOP et parfois associées au rituximab) et cela représente un risque important pour un patient atteint de lymphome non hodgkinien de développer une myélotoxicité en réponse au traitement.

L'objectif de ce travail est de présenter les moyens de prévention et de prise en charge de chaque type de myélotoxicité de façon générale puis chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien.

Pour ce faire, une introduction sur le lymphome sera réalisée en détaillant plus particulièrement le lymphome non hodgkinien ainsi que ses caractéristiques en passant de l'épidémiologie aux traitements. Ensuite, les types de myélotoxicité seront décrits de façon générale suivie d'une analyse des données disponibles dans la littérature et issues de la base européenne de pharmacovigilance, EudraVigilance. Enfin, la prévention du risque d'un point de vue de pharmacovigilance suivie de la prise en charge de chaque type de myélotoxicité seront présentés et, enfin, les spécificités de cette prise en charge dans le cadre d'un lymphome non hodgkinien.

# I. Le lymphome non hodgkinien

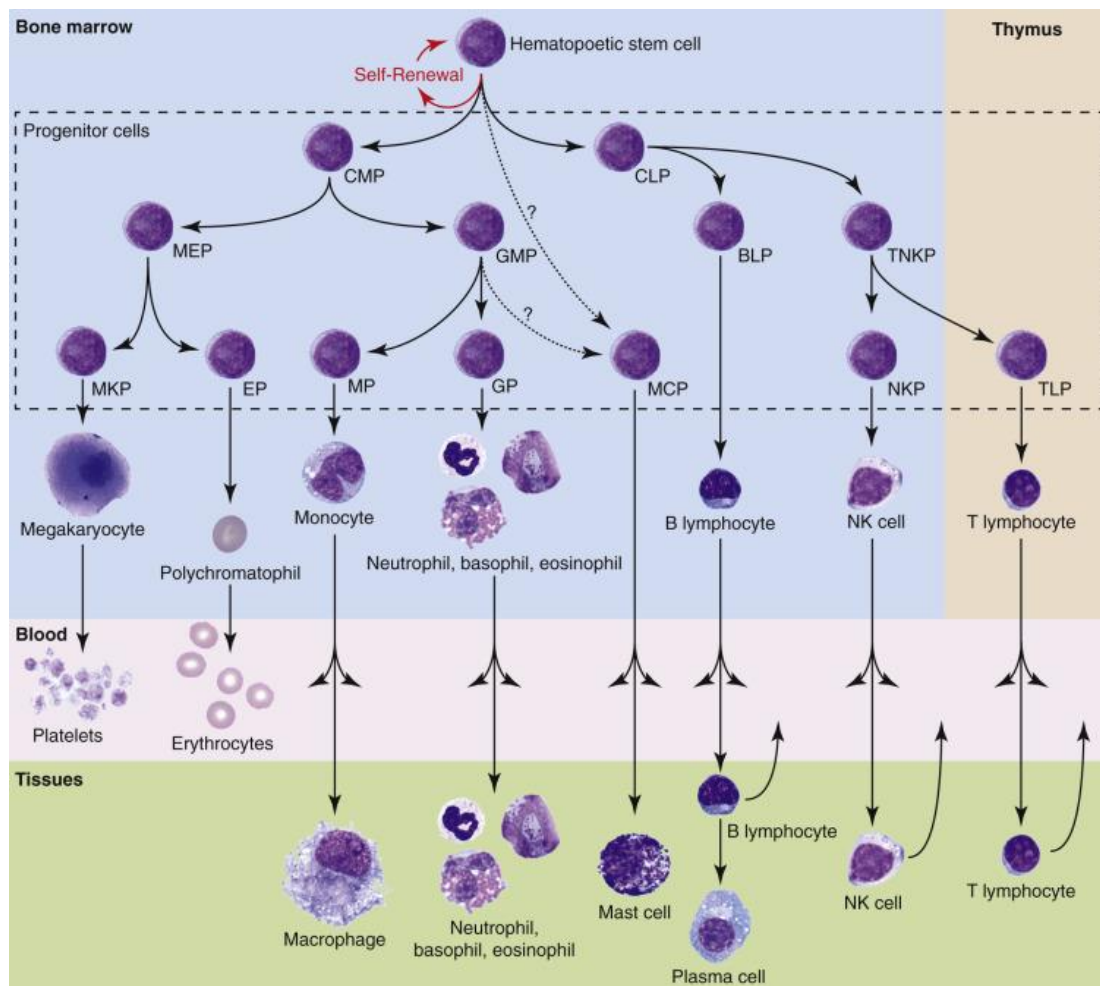
## I.1. Les lymphomes

### I.1.1. Généralités

Le lymphome est une tumeur maligne hématologique qui provient de cellules immunitaires transformées, les lymphocytes. On en compte trois types : les lymphocytes B, les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles, lymphocytes NK. Ils appartiennent à la lignée des globules blancs et constituent un élément clé du système immunitaire(1).

La production des cellules sanguines, dont les lymphocytes, se fait dans la moelle osseuse et surtout dans la moelle osseuse rouge. Située principalement dans les parties creuses des os longs et plats (comme par exemple le sternum et les os des hanches), il s'agit d'un tissu spongieux ou visqueux et très vascularisé(2). Cette production est appelée hématopoïèse et se compose de plusieurs étapes.

Figure 1 : Les étapes de l'hématopoïèse(3)



Les cellules souches hématopoïétiques (*HSC : Hematopoietic Stem Cells*) sont les premiers précurseurs des cellules sanguines et donnent naissance à deux types de lignées principales : la lignée myéloïde (*CMP : Common Myeloid Progenitor*) qui produit les plaquettes, les érythrocytes et les leucocytes non lymphoïdes et la lignée lymphoïde (*CML : Common Lymphoid Progenitor*) qui va se différencier en lymphocytes et plasmocytes(3).

Au fur et à mesure de leur développement, les cellules mûrissent et acquièrent toutes les caractéristiques des cellules sanguines matures. Une fois matures, la majorité des cellules sanguines passent de la moelle osseuse à la circulation sanguine.

Les plaquettes et les érythrocytes restent en circulation. En revanche, les leucocytes quittent les vaisseaux sanguins pour pénétrer dans les tissus, où ils participent activement aux réponses immunitaires. Les lymphocytes B et les monocytes vont subir des modifications morphologiques et immunologiques afin de former respectivement des plasmocytes et des macrophages. Ensuite, les macrophages, les granulocytes et les mastocytes migrent dans les tissus de façon unidirectionnelle, cependant, les cellules lymphoïdes peuvent recirculer entre le sang, les vaisseaux lymphatiques et les tissus.

Les ganglions lymphatiques, qui sont de petites structures en forme de haricot placées le long des vaisseaux lymphatiques et que l'on retrouve par milliers dans tout le corps, ne sont pas seulement les sites d'activation des lymphocytes. Ils sont aussi les organes des dernières étapes de la différenciation des lymphocytes, par exemple en plasmocytes et en cellules mémoire des cellules B(4).

Les cellules progénitrices des lymphocytes T (TLP) migrent de la moelle osseuse vers le thymus (organe lymphoïde primaire). Une fois matures, les lymphocytes T quittent le thymus et circulent entre les vaisseaux, les tissus et les organes lymphoïdes secondaires où ils peuvent être activés par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) pour se différencier en lymphocytes T effecteurs.

Quant aux lymphocytes B, ils se déplacent de la moelle vers le sang et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate, amygdales, plaques de Peyer) et plus particulièrement les ganglions lymphatiques pour une activation antigène-dépendante et une différenciation.

## I.1.2. Tissus et cellules cibles du lymphome

Les tissus cibles du lymphome sont les ganglions lymphatiques et le système lymphatique. Concernant les cellules cibles, ce sont les lymphocytes transformés se trouvant hors de la moelle osseuse et on en compte trois types : les lymphocytes B, les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles (lymphocytes natural killer NK). Ils représentent 20 à 40% de la totalité des globules blancs présents dans le sang et ont une durée de vie variable allant de quelques jours à des années. Chacun d'eux a un rôle différent à jouer dans le système immunitaire(5).

### I.1.2.1. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B constituent 8 à 12 % de la population lymphocytaire sanguine et ont une durée de vie de quelques jours à quelques mois(6). Ils possèdent notamment des immunoglobulines de membrane, constituant le récepteur de surface à l'antigène (BCR) marqueur phénotypique des lymphocytes B, des récepteurs de cytokines, des protéines membranaires : des intégrines, des sélectines ainsi que des clusters de différenciation (CD) tels que :

- le CD19 et CD21 sont des molécules de surface s'associant entre elles et avec le CD81 afin de générer un complexe de transduction du signal indépendant du récepteur antigénique. Ce complexe protéique a un rôle biologique important dans la régulation du développement et dans l'activation des cellules B(7),
- le CD20 est une molécule de surface spécifique des cellules B, il est présent sur les cellules B normales et malignes et joue un rôle important dans l'activation, la prolifération et la différenciation des cellules B,
- le CD35 est un régulateur négatif dans l'activation des lymphocytes B humains(8),
- le CD45 est une protéine tyrosine phosphatase. L'expression de cette phosphatase est requise pour l'activation des lymphocytes B et l'entrée dans le cycle cellulaire(9),
- le CD80 et CD86 sont des co-stimulateurs puissants des cellules T(10).

Les lymphocytes B (ou cellules B) ont pour principale fonction la production d'anticorps qui vont cibler les antigènes provenant de bactéries ou de virus. Ils jouent donc un rôle essentiel dans l'immunité humorale mais aussi dans la régulation de l'homéostasie immunitaire, ils libèrent notamment des cytokines immunomodulatrices pouvant influencer certaines fonctions des cellules T, et participent également à la régulation de la cicatrisation des plaies et du rejet des tissus transplantés(11).



### I.1.2.2. Les lymphocytes T

Ils représentent 70 à 80 % des lymphocytes et ont une durée de vie d'environ 10 ans.

Lorsqu'ils sont matures, les lymphocytes T sont caractérisés par la présence du cluster de différenciation CD3 mais également par celle du récepteur de surface à l'antigène (TCR) appartenant à la superfamille des protéines membranaires comme des immunoglobulines, des intégrines, des sélectines et d'autres clusters de différenciation. On retrouve notamment :

- le CD4 et le CD8 : les CD4 reconnaissent les molécules HLA de classe II qui présentent un peptide antigénique (ils représentent environ la moitié des lymphocytes T) et les CD8 reconnaissent les molécules HLA de type I présentant également un peptide antigénique (20 à 30% des lymphocytes T). Ils contribuent au développement des cellules T, à leur homéostasie et à la réponse antigénique(6),
- Le CD28 influence l'immunité des cellules T, il a également un rôle dans l'homéostasie des cellules et dans la fonction des cellules suppressives appelées cellules T régulatrices(12),
- Le CD45 agit sur la prolifération des lymphocytes T, stimulée par les antigènes, et dans le développement thymique(13),
- Le CD52 a un rôle dans l'activation, la modulation et la prolifération des cellules T(14),
- Le CD30 est un membre de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale. La détection de cellules T CD30+ peut refléter la présence de réponse immunitaire ou d'altération immunitaire(15).

A propos des lymphocytes T (ou cellules T), ils peuvent attaquer directement les cellules infectées par des virus, et ils agissent également comme régulateurs du système immunitaire. Les cellules T ont différentes capacités de reconnaissance des antigènes et leurs fonctions sont variées. Il existe des cellules T dites « tueuses » ou « cytotoxiques » qui vont détruire les cellules infectées et protéger l'organisme contre certains virus qui ont une capacité à survivre et se reproduire dans les cellules de l'organisme. En revanche, les cellules T auxiliaires vont aider soit les cellules B à produire des anticorps, soit augmenter le potentiel bactéricide des macrophages. Enfin, les cellules T régulatrices vont participer à l'homéostasie immunitaire car sans cellules régulatrices, le système immunitaire continuerait à fonctionner même après guérison d'une infection. Ainsi, elles agissent comme un thermostat pour maintenir le système immunitaire juste assez, ni trop, ni trop peu(16).

### I.1.2.3. Les cellules tueuses naturelles (NK)

Parmi les lymphocytes, on compte également les cellules NK. En effet, elles découlent du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse et appartiennent aux grands lymphocytes granuleux (GLG). En revanche, ces cellules NK ne correspondent ni à un lymphocyte B ni à un lymphocyte T et ne sont pas impliquées dans la reconnaissance spécifique de l'antigène car dépourvues de récepteur de surface spécifique de l'antigène. Elles représentent 5 à 15% des lymphocytes présents dans le sang(6).

Les cellules tueuses naturelles tuent facilement les cellules infectées par des virus ou les cellules transformées telles que les cellules tumorales, d'où leur nom. Elles sont capables de reconnaître le système HLA de l'individu et ainsi de faire la différence entre une cellule saine et une cellule « malade ». Ainsi, elles jouent un rôle majeur dans la défense de l'hôte contre les tumeurs.

### I.1.3. Particularités du lymphome

Par définition, le lymphome est une tumeur maligne hématologique qui provient de cellules immunitaires transformées : les lymphocytes.

Dans le lymphome, les lymphocytes présentent ainsi des caractéristiques différentes. En effet, ils vont se diviser plus rapidement et/ou vivre plus longtemps que les lymphocytes normaux, ils apparaissent et s'accumulent généralement dans les ganglions lymphatiques ou d'autres parties du système lymphatique comme la rate, ils peuvent voyager dans de nombreuses parties du corps par la circulation sanguine et la circulation lymphatique, et peuvent former des tumeurs discrètes dans un tissu lymphatique appuyant sur des tissus et des organes sains(1).

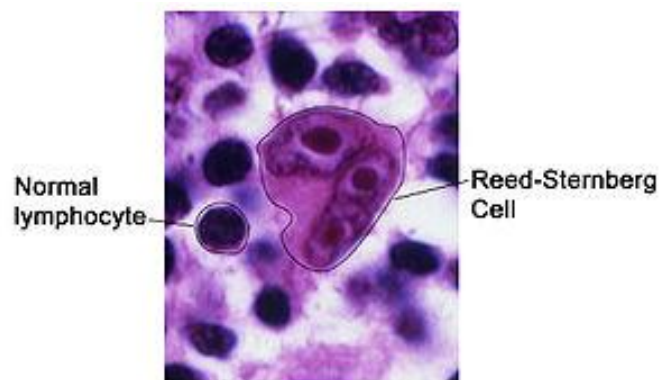
Les symptômes les plus fréquents d'un lymphome se traduisent par des ganglions lymphatiques élargis et enflés comme ceux du cou par exemple.

#### I.1.4. Les types de lymphome

Il existe deux principaux types de lymphomes : le lymphome de Hodgkin, également appelé Maladie de Hodgkin, et le lymphome Non Hodgkinien (LNH).

Ils se différencient principalement par la présence ou l'absence de cellules spécifiques : les cellules de Reed – Sternberg qui sont des cellules géantes malignes d'origine lymphoïde et présentes uniquement dans la maladie de Hodgkin(1).

*Figure 2 : Cellule de Reed-Sternberg*



Le LNH comprend environ 60 sous-types et représente tous les types de lymphomes. Il s'agit du cancer hématologique le plus fréquent : il représente la moitié des nouveaux cas de cancer hématologique chaque année avec environ 545 000 nouveaux cas en 2020(17).

#### I.2. Le lymphome non hodgkinien

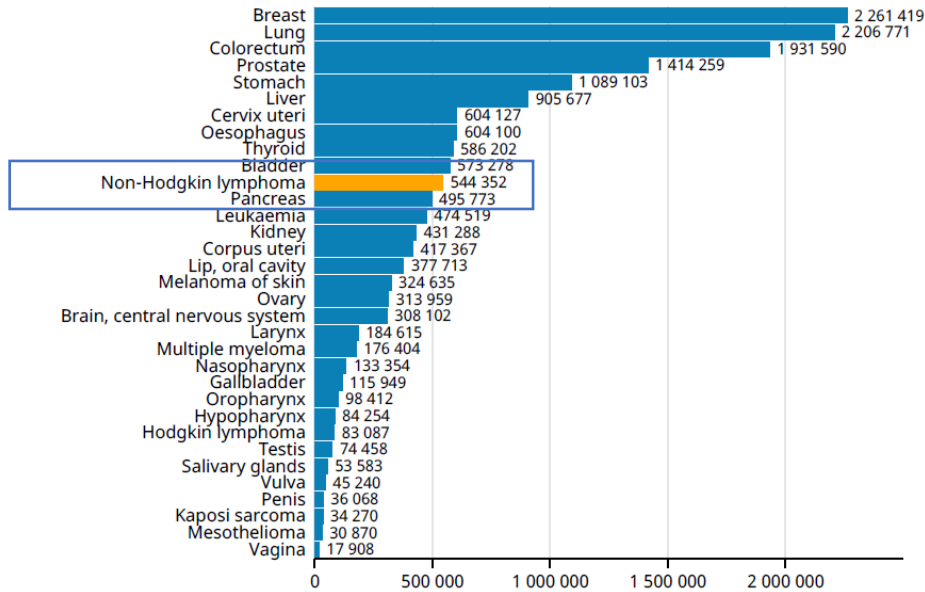
Le LNH est la forme la plus fréquente de lymphome. En France, le lymphome se place au 6ème rang des cancers les plus fréquents(18), le LNH représente plus de 90% de l'ensemble des lymphomes diagnostiqués(19).

## I.2.1. Epidémiologie du LNH

### I.2.1.1. Incidence du LNH

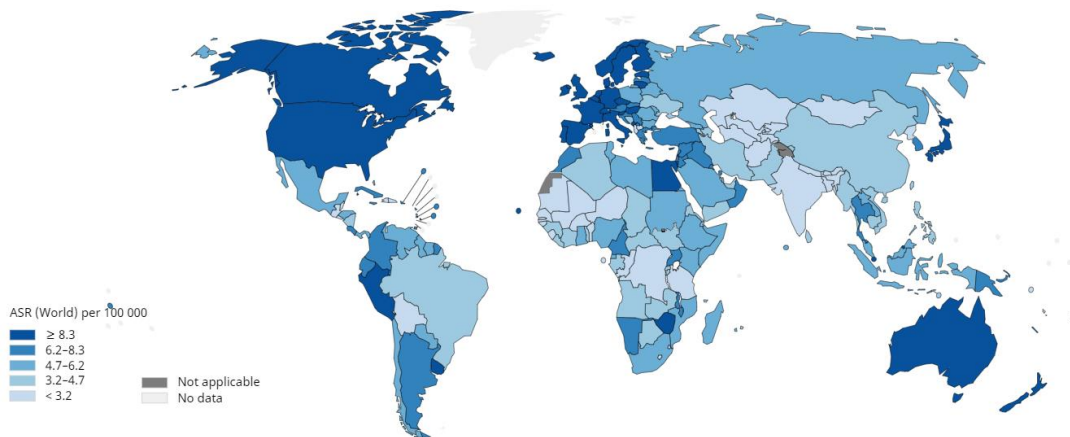
Le LNH représente 544 352 nouveaux cas en 2020 dans le monde soit environ 3 % des nouveaux cancers. C'est le 11<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent(20).

Figure 3 : Nombre de nouveaux cas de cancer en 2020, hommes et femmes, tous âges(20)



Les taux de LNH sont les plus élevés en Amérique du Nord, en Australie, en Nouvelle Zélande et en Europe (à l'exception de l'Europe centrale et orientale) tandis que les taux les plus faibles sont estimés en Asie centrale et Asie du Sud, hommes et femmes, tous âges confondus.

Figure 4 : Estimation des taux d'incidence standardisés sur l'âge (Monde) en 2020, LNH, pour les deux sexes, tous âges confondus (21)

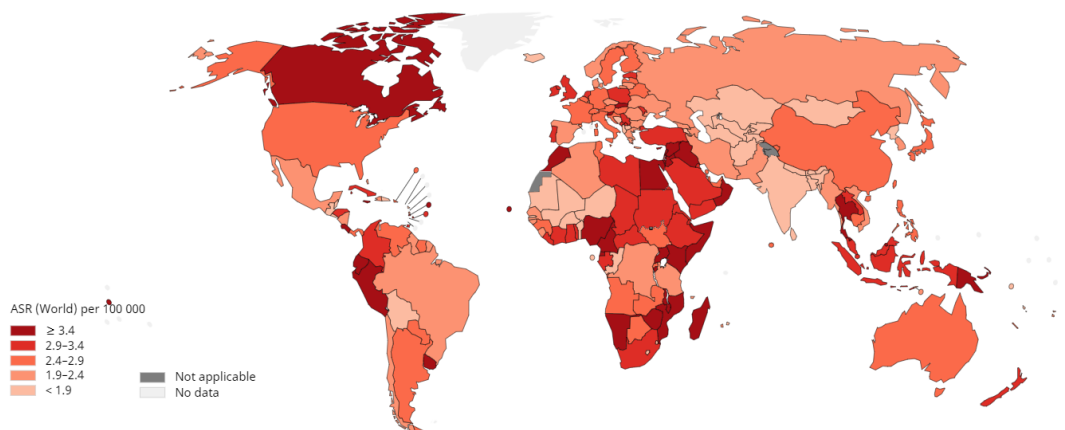




### 1.2.1.2. Mortalité due au LNH

On estime à 259 793 le nombre de décès dus au LNH en 2020 ce qui représente 2,8% de tous les décès par cancer. Les deux tiers apparaissent dans les régions les moins développées du monde. Les taux de mortalité étaient les plus élevés au Moyen-Orient et en Afrique et les plus faibles en Inde, en Chine et en Asie de l'Est.

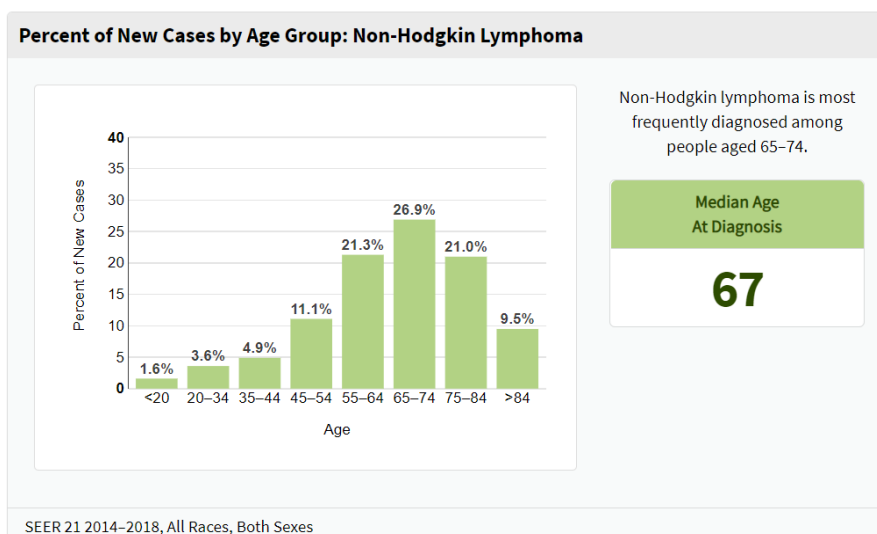
Figure 5 : Taux de mortalité estimés standardisés sur l'âge (Monde) en 2020, LNH, deux sexes, tous âges confondus(22)



### 1.2.1.3. Taux de LNH par âge et genre

Le LNH peut se développer chez les enfants et les adultes mais la plupart des personnes diagnostiquées ont généralement plus de 65 ans. L'âge moyen d'apparition d'un LNH est 67 ans. 75% des décès surviennent après l'âge de 65 ans. L'âge moyen de décès est de 76 ans(23).

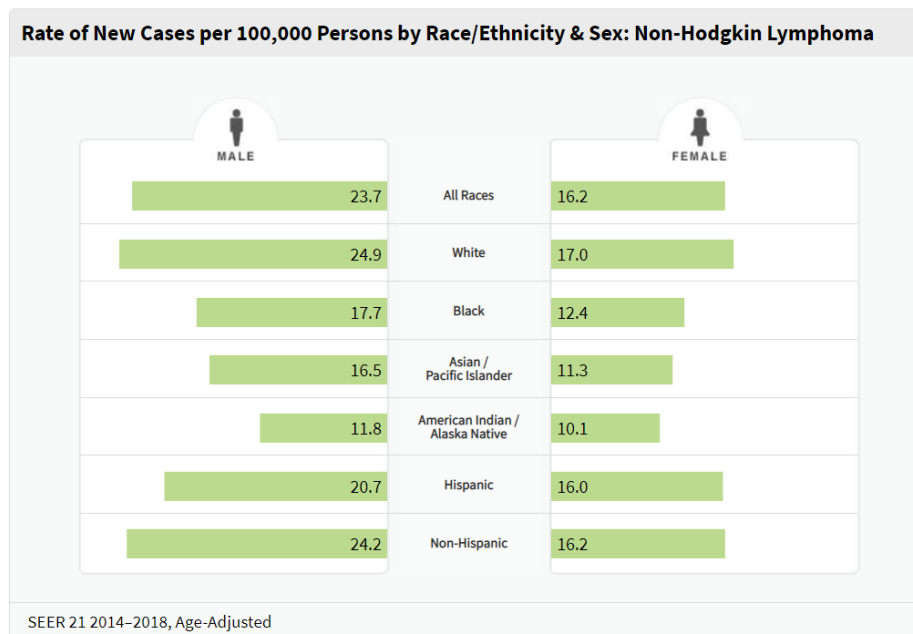
Figure 6 : Pourcentage de nouveaux cas par groupe d'âge(23)



Pour le LNH, comme pour la plupart des types de cancer, l'incidence augmente avec l'âge et les schémas varient selon le sous-type. Cela reflète en grande partie les lésions de l'ADN cellulaire qui s'accumulent au fil du temps. Les dommages peuvent résulter de processus biologiques ou de l'exposition à des facteurs de risque. Une baisse ou un plateau de l'incidence dans les groupes les plus âgés indique souvent une réduction de l'activité diagnostique, peut-être due à un mauvais état de santé général. Toutefois, contrairement à de nombreux autres cancers, certains lymphomes peuvent être diagnostiqués à tout âge, différents sous-types prédominant à différents âges. Les lymphomes de Hodgkin et de Burkitt dominent la tranche d'âge pédiatrique (<15 ans). En revanche, chez les personnes âgées de 60 ans ou plus, les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB), à zone marginale et folliculaires représentent plus de 80 % des diagnostics(24).

Les schémas d'incidence du LNH varient également selon le sexe : le risque global de lymphome est plus élevé chez les hommes que chez les femmes (304 151 nouveaux cas en 2020 contre 240 201). Le risque de développer un LNH est plus élevé chez les Caucasiens que chez les Africains ou les Asiatiques(23).

Figure 7 : Taux de nouveaux cas pour 100 000 personnes par race/ethnicité et sexe



Selon le National Cancer Institute, le LNH est défini comme «un groupe hétérogène de tumeurs malignes lymphoprolifératives avec des comportements et des réponses au traitement différents». Le facteur commun est la cellule maligne, un lymphocyte, mais les sous-types de

LNH se différencient par leur étiologie, pathogenèse, génétique, manifestations cliniques, schémas de propagation, réponse au traitement et survie(25).

### I.2.2. Etiologie du LNH

La principale cause étiologique du LNH est la cause génétique et notamment les translocations chromosomiques au niveau des locus lourds de l'immunoglobuline et du proto-oncogène BCL2 qui est anti-apoptotique.

Les agents infectieux comme les virus (le VIH, l'hépatite C, le virus Epstein-Barr) ou encore les bactéries comme *Helicobacter pylori* peuvent augmenter ou moduler le risque de LNH probablement en raison de leur capacité à induire des stimulations antigéniques chroniques.

Le risque de développer un LNH augmente si le système immunitaire ne fonctionne pas correctement, ce qui est le cas dans les troubles immunitaires congénitaux, les états d'immunodéficience acquise (comme le sida) ou des états d'immunodéficiences induites par certains médicaments après une transplantation d'organe par exemple.

Enfin, les facteurs environnementaux comme les agents chimiques (pesticides, herbicides, agents chimiques organiques), les chimiothérapies et l'exposition aux radiations peuvent induire le développement d'un LNH(26).

### I.2.3. Classification du LNH

Le LNH est classifié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans les néoplasmes lymphoïdes matures. Il existe plus de 60 sous-types de LNH, classifiés en fonction de nombreux facteurs tels que les cellules d'origine, la région où se trouve le lymphome, la taille des cellules, le site d'implication prédominant et les marqueurs immunitaires supplémentaires(27).

Parmi les facteurs de différenciation les plus importants on retrouve les cellules d'origines et la zone des ganglions lymphatiques dans laquelle se trouve les lymphomes, définis selon le stade de l'arrêt dans le développement des lymphocytes.

La caractérisation du LNH se fait par son immunophénotype (cellule B ou cellule T/NK), son grade (indolent ou agressif) et par son stade (stade I à IV). Pour comprendre la croissance et l'agressivité des cellules cancéreuses, il est nécessaire de classifier les LNH. Ainsi, le stade du LNH aide à déterminer l'étendue de la maladie et si elle a envahi des tissus et des organes en dehors du système lymphatique. Avec l'immunophénotype, le grade et le stade du LNH adulte sont déterminés au moment du diagnostic. Ils permettent d'évaluer le pronostic et sont

également des facteurs importants pour évaluer les options de traitement et la réponse à ces traitements.

Tout d'abord, les sous-types de LNH sont répertoriés selon le type de cellules d'origines : les cellules B, les cellules T ou les cellules NK (28). Les LNH qui se développent à partir des cellules B représentent 85 à 90 % des LNH tant dis que les LNH à cellules NK et les LNH à cellules T représentent les 10 à 15% restant(29).

Le lymphome B peut également être subdivisé en fonction de son type de progression :

- à progression lente : lymphome dit « Indolent », il représente 40-50% des cas,
- à croissance rapide : lymphome dit « Agressif », il représente 50-60% des cas.

Le type de LNH le plus fréquent est le LDGCB. Les LDGCB représentent, selon les publications, 25 à 40% des cas mondiaux (30) suivis du lymphome folliculaire également très commun chez les adultes (29% des cas) tandis que le lymphome de Burkitt est plutôt retrouvé chez les enfants(31).

Les sous types de LNH sont déterminés en fonction des stades d'arrêt de développement des lymphocytes. En effet, pour chaque type de lymphome, on peut considérer qu'il s'agit d'un lymphocyte arrêté à un certain stade de développement et transformé en une cellule maligne. Par exemple, les malignités des cellules B proviennent de cellules B transformées à différents stades du développement des cellules B parmi la maturation, l'activation et la différenciation. Dans le LNH à cellules B, les cellules B ont quitté la moelle osseuse, mais ont été arrêtées à différents stades de différenciation dans la périphérie, c'est-à-dire dans les organes lymphoïdes secondaires, donnant naissance à différents sous-types de LNH à cellules B(32).

Parmi les LNH à cellules B, on retrouve les lymphomes folliculaires, le lymphome de Burkitt ou encore le lymphoplasmocytome. Et pour les LNH à cellules NK et cellules T, on compte les lymphomes périphériques à cellules T, le lymphome cutané à cellules T ou bien le lymphome anaplasique à grandes cellules(29).

Tableau 1 : Classification des sous-types de LNH(29)

Mature B-cell neoplasms	Mature T-cell and natural killer (NK)-cell neoplasms
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma</li> <li>• Monoclonal B-cell lymphocytosis</li> <li>• B-cell prolymphocytic leukaemia</li> <li>• Splenic marginal zone lymphoma</li> <li>• Hairy cell leukaemia</li> <li>• Unclassifiable splenic B-cell lymphoma or leukaemia</li> <li>• Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</li> <li>• Hairy cell leukaemia variant</li> <li>• Lymphoplasmacytic lymphoma</li> <li>• Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue</li> <li>• Nodal marginal zone lymphoma</li> <li>• Paediatric nodal marginal zone lymphoma</li> <li>• Follicular lymphoma</li> <li>• In-situ follicular neoplasia</li> <li>• Paediatric-type follicular lymphoma</li> <li>• Large B-cell lymphoma with rearrangement of IRF4</li> <li>• Primary cutaneous follicle centre lymphoma</li> <li>• Mantle cell lymphoma</li> <li>• In-situ mantle cell neoplasia</li> <li>• Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T-cell prolymphocytic leukaemia</li> <li>• T-cell large granular lymphocytic leukaemia</li> <li>• Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</li> <li>• Aggressive NK-cell leukaemia</li> <li>• EBV-positive T-cell lymphoproliferative diseases of childhood, including cutaneous chronic active EBV infection, hydroa vacciniforme-like lymphoma, severe mosquito-bite hypersensitivity, systemic chronic active EBV infection, and systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood</li> <li>• Adult T-cell leukaemia or lymphoma</li> <li>• Nasal-type extranodal NK-T-cell lymphoma</li> <li>• Enteropathy-associated T-cell lymphoma</li> <li>• Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma</li> <li>• Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract</li> <li>• Hepatosplenic T-cell lymphoma</li> <li>• Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma</li> <li>• Mycosis fungoides</li> <li>• Sézary syndrome</li> <li>• Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders</li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• T-cell-rich or histiocyte-rich large B-cell lymphoma</li> <li>• Primary DLBCL of the CNS</li> <li>• Leg-type primary cutaneous DLBCL</li> <li>• Epstein-Barr virus (EBV)-positive DLBCL, not otherwise specified</li> <li>• EBV-positive mucocutaneous ulcer</li> <li>• DLBCL associated with chronic inflammation</li> <li>• Lymphomatoid granulomatosis</li> <li>• Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma</li> <li>• Intravascular large B-cell lymphoma</li> <li>• ALK-positive large B-cell lymphoma</li> <li>• Plasmablastic lymphoma</li> <li>• Primary effusion lymphoma</li> <li>• Human herpesvirus 8-positive DLBCL, not otherwise specified</li> <li>• Burkitt lymphoma</li> <li>• Burkitt-like lymphoma with chromosome 11q aberrations</li> <li>• High-grade B-cell lymphoma with rearrangements of BCL2 and MYC or of BCL6 and MYC</li> <li>• High-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified</li> <li>• Unclassifiable B-cell lymphoma with features that are intermediate between DLBCL and classic Hodgkin's lymphoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphomatoid papulosis</li> <li>• Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma</li> <li>• Primary cutaneous T-cell lymphoma</li> <li>• Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</li> <li>• Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma</li> <li>• Primary cutaneous CD4-positive small or medium T-cell lymphoproliferative disorder</li> <li>• Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified</li> <li>• Angioimmunoblastic T-cell lymphoma</li> <li>• Follicular T-cell lymphoma</li> <li>• ALK-positive anaplastic large cell lymphoma</li> <li>• ALK-negative anaplastic large cell lymphoma</li> <li>• Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Le plus souvent, la survenue d'un LNH se traduit par une augmentation persistante du volume d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques, des symptômes spécifiques (dits symptômes

« B ») tels que fièvre inexplicée, sueurs nocturnes, perte de poids rapide inexplicée ou encore des symptômes moins spécifiques : fatigue, douleurs et ballonnements de l'abdomen, douleur thoracique, toux et difficultés respiratoires, infections graves ou fréquentes(19).

#### I.2.4. Facteurs de risque du LNH

La survenue d'un LNH pourrait être favorisée par plusieurs facteurs de risque.

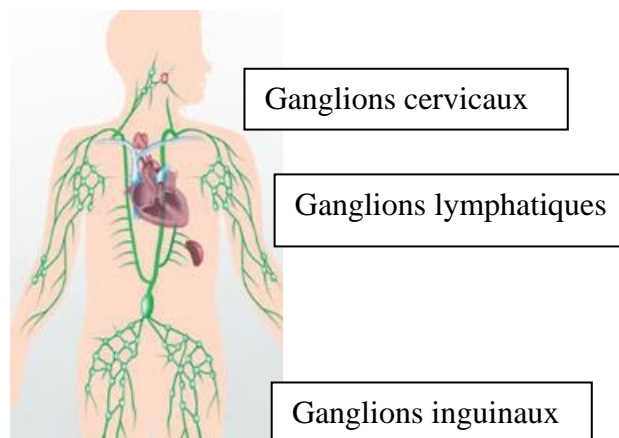
Les facteurs de risque familiaux avec antécédents familiaux de LNH, **les facteurs de risque liés à l'immunité** : maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, lupus érythémateux systémique), infection chronique virale (Epstein-Barr virus, hépatites, VIH...) ou bactérienne (*Helicobacter pylori*, patients immunodéprimés, patients ayant subi une transplantation d'organe ou infectés par le VIH), **les facteurs de risque environnementaux** : exposition aux produits chimiques (herbicides, insecticides), à une chimiothérapie pour un autre type de cancer, **l'âge** : 60 ans ou plus, **le genre** : masculin, **la race, l'ethnicité et la géographie** : dans les pays développés et aux US, chez les blancs plutôt que les Afro-Américains et les Asiatiques, **l'exposition aux radiations**(29,33).

#### I.2.5. Diagnostic du LNH

##### I.2.5.1. Signes et symptômes

Selon le sous-type et l'endroit où il se trouve dans l'organisme, le LNH peut être à l'origine de nombreux signes et symptômes différents.

Figure 8 : Localisation des ganglions lymphatiques touchés par le LNH



Parmi les symptômes principaux du lymphome : des ganglions lymphatiques gonflés et hypertrophiés, habituellement indolores, se trouvant de chaque côté du cou, au-dessus de la clavicule, sous les bras ou dans l'aîne.

On compte également d'autres signes et symptômes courants comme une fatigue persistante, un abdomen gonflé (douleur, ballonnements), des douleurs thoraciques, de la toux et des difficultés respiratoires, des infections graves ou fréquentes.

Il existe également des symptômes plus spécifiques du lymphome B : fièvre inexplicée, sueurs nocturnes et perte de poids rapide et inexplicée(29).

#### I.2.5.2. Informations cliniques et examen physique

Afin de diagnostiquer un LNH, il est important de recenser un certain nombre d'informations comme l'âge, le sexe, les informations cliniques du patient, les thérapies antérieures (si elles existent), les comorbidités, l'histoire familiale mais également de faire un examen physique comprenant notamment un dépistage des signes et symptômes, des mesures des groupes nodaux accessibles et de l'organomégalie (rate et foie), et de l'état général du patient (indice de performance de l'OMS ou ECOG)(34).

#### I.2.5.3. Résultats des bilans sanguins

Dans le LNH, on observe une augmentation anormale des lymphocytes, une diminution du taux de globules rouges ou une anémie qui se traduit par de la fatigue, une diminution du taux de plaquettes (qui aide le sang à coaguler donc se traduit par des saignements), une diminution du taux de globules blancs sains (qui combattent les infections).

Au niveau des marqueurs tumoraux, un niveau élevé de lactate déshydrogénase (LDH) peut traduire la présence d'un LNH. En effet, cette enzyme facilite le processus glycolytique nécessaire au métabolisme des cellules et a souvent une expression aberrante élevée dans de multiples cancers qui sont associés à une progression maligne. Le statut VIH des patients à risque de LNH fait également partie du bilan.

Même si les tests sanguins reflètent le degré d'infection, ils ne permettent pas de poser le diagnostic des lymphomes(34).

#### I.2.5.4. Biopsie des ganglions lymphatiques

La méthode optimale pour confirmer un diagnostic de LNH est la biopsie par excision chirurgicale d'un ganglion lymphatique anormalement volumineux et présentant une apparence suspecte à l'examen clinique ainsi qu'à l'imagerie (scanner, IRM).

On peut également utiliser l'examen PET-CT (imagerie PET combinée au scanner CT) afin de déterminer les foyers de la maladie et informer sur le site de biopsie préféré. C'est généralement la modalité d'imagerie la plus utile(34–36).

#### I.2.5.5. Autres tests diagnostics

Des tests de diagnostic spécifiques peuvent être effectués sur des échantillons de sang ou des échantillons de ganglions lymphatiques. Les lymphomes sont classés en fonction de leur aspect au microscope et de l'identification de molécules spécifiques à la surface des cellules. Ainsi, un diagnostic morphologique du LNH doit être confirmé dans tous les cas par des examens immunophénotypiques : soit par immunohistochimie, soit par cytométrie de flux ou par une combinaison des deux techniques.

Le diagnostic morphologique des échantillons de tissus est une étape initiale du diagnostic afin de connaître le site d'atteinte (ganglion, rate, tissu sous-cutané ?), la topographie prédominante (follicule, centre germinale ?), l'architecture (nodulaire, folliculaire, diffuse ?) ou encore le type de cellule (petite, grande, moyenne ?). Par exemple, le LDGCB se caractérise morphologiquement par une infiltration diffuse de cellules B de taille moyenne à grande, avec un gros noyau et un cytoplasme abondant(36).

Une analyse des marqueurs cellulaires (comme les clusters de différenciation (CD) par exemple) à l'aide d'anticorps spécifiques marqués permet de connaître l'immunophénotype et permet de confirmer le diagnostic morphologique. Ces marqueurs cellulaires, souvent des CD, sont utilisés pour déterminer si un lymphome est de type B ou T, et le degré de différenciation des cellules cancéreuses. Par exemple, le LDGCB exprime généralement les antigènes des cellules B, notamment CD19, CD20 et CD22(34,35).

Les anomalies chromosomiques et les profils d'expression des gènes sont également très importants pour poser le diagnostic de lymphome et pour identifier le sous-type spécifique (cellule d'origine, stade de différenciation et translocations oncogènes).

#### I.2.6. Traitements du LNH

Le traitement du LNH peut reposer sur plusieurs méthodes, associées ou successives.

### I.2.6.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement le plus utilisé pour les personnes atteintes de LNH. En fonction du type et de stade du lymphome, la chimiothérapie est utilisée seule ou en association avec d'autres traitements comme des immunothérapies ou une radiothérapie.

Plusieurs chimiothérapies peuvent être utilisées pour traiter un lymphome. Dans la majorité des cas, c'est une combinaison de plusieurs traitements.

Les plus utilisés sont décrits ci-dessous.

- Les agents alkylants : ils vont détruire les cellules en attaquant directement l'ADN : formation de radicaux alkyles qui vont eux-mêmes former des liaisons covalentes avec des atomes de l'ADN. Cette alkylation de l'ADN va entraîner un effet cytotoxique en interférant avec la division cellulaire comme la réplication ou la transcription de l'ADN.
  - Alkylants classiques : La cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>) et l'ifosfamide (HoloXan<sup>®</sup>) sont des agents alkylants bifonctionnels comportant deux groupements réactifs et vont ainsi créer des ponts entre différents secteurs de l'ADN ou entre l'ADN et une protéine, la transcription ou la réplication de l'ADN est alors impossible. Le chlorambucil (Chloraminiphene<sup>®</sup>) est un antinéoplasique cytostatique alkylant. Il pénètre dans la cellule par simple diffusion.
  - Les sels de platine : ils se comportent comme des agents bifonctionnels en se liant à l'ADN, à l'ARN et aux protéines. La cytotoxicité dépend de la quantité de platine liée à l'ADN. On retrouve le cisplatine (Cisplatyl<sup>®</sup>), le carboplatine (Paraplatine<sup>®</sup>) et l'oxaliplatine (Eloxatine<sup>®</sup>).
- Les antimétabolites : en interférant avec la synthèse de l'ADN, ces médicaments vont ainsi bloquer le développement des cellules cancéreuses. Ils agissent au cours de la phase « S » du cycle cellulaire.
  - Les antipuriques : médicaments ressemblant à la guanine ou à l'adénine, bases puriques retrouvées dans l'ADN et l'ARN, conduisant à une inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN. La fludarabine (Fludara<sup>®</sup>, analogue de l'adénine), la pentostatine (Nipent<sup>®</sup>, analogue structural des bases puriques, inhibiteur de l'adénosine désaminase), la cladribine (Leustatine<sup>®</sup>, dérivé de la désoxyadénosine).
  - Les antipirimidiques : analogues des bases pyrimidiques de l'ADN. Parmi ceux utilisés comme antinéoplasiques (bloquant la mitose du cycle cellulaire) dans le

traitement du LNH, on retrouve la cytarabine (Aracytine®) et la gemcitabine (Gemzar®).

- Les antifolates : ils agissent en bloquant l'action de l'acide folique (vitamine B9) qui est essentiel à la synthèse des bases puriques et des acides nucléiques. On retrouve le méthotrexate qui va agir essentiellement sur la phase S du cycle cellulaire et le pralatrexate (Fotolyn®).
- Inhibiteurs des topoisomérases II : médicaments capables de s'intercaler entre les deux brins de l'ADN, bloquant ainsi l'action de la topoisomérase II (enzyme nécessaire à la transcription) de la cellule cancéreuse, entraînant une perturbation de la division cellulaire qui conduit à la mort de la cellule.
  - Les anthracyclines : doxorubicine (Adriblastine®), doxorubicine liposomale, mitoxantrone (Novantrone®) (anthracycline de 2<sup>ème</sup> génération avec moins de toxicité cardiaque), pixantrone (Pixuvri®).
- Les corticostéroïdes : utilisés comme traitement de fond grâce à leurs actions anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppressives. Synthétisés à partir du cortisol (hormone humaine). On retrouve notamment le prednisone (Cortancyl®) et la dexaméthasone (Décadron®)

L'association la plus utilisée de toutes ces molécules est la polychimiothérapie appelée CHOP. Elle comprend les molécules suivantes : le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone.

La chimiothérapie est également souvent associée au rituximab qui est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule de surface CD20 des lymphocytes B.

La prise de chimiothérapie doit respecter des cycles (généralement de plusieurs semaines) avec de périodes de traitement suivis de période de latence afin que le patient puisse récupérer. L'administration de la chimiothérapie se fait soit par voie injectable (intraveineux) ou par voie orale(37).



### I.2.6.2. Chimiothérapie à forte dose et transplantation de cellules souches

Dans le cadre d'une greffe de cellules souches, des chimiothérapies à hautes doses peuvent être prescrites en amont. En effet, le patient reçoit ensuite une transplantation pour restaurer sa moelle osseuse.

Les greffes de cellules souches sont le plus souvent utilisées pour traiter des patients atteints de lymphomes en rémission ou qui ont une rechute pendant ou après un traitement. Bien que ce nombre soit en augmentation, peu de personnes atteintes d'un lymphome sont traitées avec cette thérapie.

Deux principaux types de greffes de cellules souches existent en fonction de la provenance des cellules souches.

Lorsque les cellules souches utilisées proviennent du patient lui-même, on parle d'une greffe de cellules souches autologues. Plusieurs prélèvements sont réalisés dans les semaines précédant le traitement. Les cellules sont ensuite congelées et stockées lors du traitement (chimiothérapie et/ou radiothérapie à haute dose) puis elles sont réinjectées par voie intraveineuse dans le sang du patient.

Si les cellules souches proviennent d'une autre personne, on parle de greffe de cellules souches allogénique. Généralement, le donneur est un frère ou une sœur bien qu'il puisse être non apparenté. Le type HLA de tissu du donneur doit correspondre le plus étroitement possible au type HLA de tissu du patient afin d'éviter le risque de rejet de greffe. Quelle que soit la source, les cellules souches sont congelées et stockées jusqu'à ce qu'elles soient nécessaires à la transplantation.

La greffe autologue est la plus utilisée par rapport à la greffe allogénique pour traiter le LNH. En effet, elle présente moins de risque de développer des effets indésirables (EI) graves pour le patient notamment pour les personnes âgées et/ou présentant des antécédents médicaux(38).

### I.2.6.3. Immunothérapie : radio-immunothérapie, interférons, anticorps monoclonaux *etc*

- Anticorps monoclonaux

Les anticorps sont des protéines produites par notre système immunitaire pour lutter contre les infections. Les anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement du LNH sont spécifiquement dirigés contre les récepteurs des lymphocytes qui se trouvent à leur surface.

Plusieurs anticorps monoclonaux sont désormais utilisés pour traiter le LNH :

- Les anticorps dirigés contre le récepteur CD20 qui se trouve à la surface des cellules B et qui s'exprime dans plus de 95% des cellules B des LNH. Le rituximab(39) se lie spécifiquement au CD20 et va entraîner la lyse de ces lymphocytes. Trois autres anti-CD20 sont disponibles : l'obinutuzumab, l'ofatumumab et l'ibritumomab tiuxetan.
- Les anticorps dirigés contre le récepteur CD19 se trouvant à la surface des lymphocytes B. Le tafasitamab(40) est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD19 qui va entraîner une cytotoxicité accrue via les cellules tueuses naturelles et les macrophages. Il est utilisé en association avec le lenalidomide pour traiter le LNH à cellules B chez des patients ne répondant pas à d'autres traitements ou ne pouvant pas prétendre à une greffe de cellules souches.
- Les anticorps dirigés contre le récepteur CD52 que l'on retrouve à la surface des lymphocytes B et T normaux et malins. L'alemtuzumab(41) provoque la lyse des lymphocytes en se liant au CD52. Il est utilisé dans plusieurs types de lymphomes périphériques à cellules T.
- Les anticorps dirigés contre le récepteur CD30 exprimé dans le LNH. Brentuximab vedotine(42) est un conjugué anticorps-médicament et va libérer un agent antinéoplasique, ce qui se traduit par une mort apoptotique sélective des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30. Il est utilisé pour traiter différents types de lymphomes à cellules T CD30 positif. Il est utilisé en association avec une chimiothérapie et agit comme un signal de guidage.

- Inhibiteurs de checkpoint

Les cellules du système immunitaire ont normalement des molécules qui agissent comme des points de contrôle afin soit de les empêcher d'attaquer d'autres cellules saines du corps soit d'activer des réponses immunitaires spécifiques ou anti-tumorales. Les cellules cancéreuses profitent de ces points de contrôle pour éviter d'être attaquées par le système immunitaire.

Certains médicaments comme le pembrolizumab vont venir agir en bloquant ces points de contrôle, stimulant ainsi la réponse immunitaire anti-tumorale contre les cellules cancéreuses.

Il est indiqué dans le traitement du lymphome médiastinal primaire à grandes cellules B, qui ne répond pas ou qui est persistant après d'autres traitements.

- Immunomodulateurs

Certains traitements comme le thalidomine et le lenalidomide agissent contre certains cancers en affectant des parties du système immunitaire mais leur mode d'action exact reste flou. Ils sont généralement utilisés pour traiter des lymphomes après d'autres traitements.

- CAR T cell (Chimeric Antigen Receptor T cell)

Ce mode de traitement repose sur le prélèvement des cellules T du patient suivi de la modification de ces cellules en laboratoire afin de leur faire exprimer des récepteurs spécifiques (appelés récepteurs antigènes chimériques) à leur surface. Ces récepteurs peuvent se fixer à des protéines présentes à la surface des cellules du lymphome. Les CAR T sont ensuite multipliés en laboratoire et réinjectés dans le sang du patient. Ils pourront ainsi rechercher les cellules du lymphome et lancer une attaque immunitaire précise contre elles.

On retrouve notamment l'axicabtagene ciloleucel (cellules T autologues génétiquement modifiées et dirigées contre le CD19) indiqué dans le traitement du LDGCB, le lymphome médiastinal primaire à cellules B, le lymphome à grandes cellules B de haut grade et le lymphome diffus à grandes cellules B provenant d'un lymphome folliculaire. Ce traitement est indiqué en 3<sup>ème</sup> ligne(43).

#### I.2.6.4. Radiothérapie : puissants rayons X

La radiothérapie utilise des rayons à hautes énergies afin de tuer les cellules cancéreuses.

Elle peut être utilisée dans plusieurs situations afin de traiter le LNH :

- Lorsque le LNH est diagnostiqué assez tôt (grade I ou II), les tumeurs vont alors très bien répondre aux radiations,
- Pour des formes plus avancées de lymphomes ou pour des lymphomes plus agressifs, la radiothérapie est parfois utilisée en complément d'une chimiothérapie,
- Les patients qui reçoivent une greffe de cellules souches peuvent recevoir une radiothérapie en parallèle d'une chimiothérapie à haute dose afin d'essayer de tuer les cellules de lymphome dans tout le corps,
- Elle peut également être utilisée pour atténuer les symptômes (palliatifs) causés par un lymphome qui s'est propagé à des organes internes (comme le cerveau ou la moelle

épinière) ou lorsqu'une tumeur provoque des douleurs (exemple : une tumeur qui exerce une pression sur un nerf)(44).

#### I.2.6.5. Autres thérapies ciblées

Les thérapies ciblées reposent sur la mise au point de nouveaux médicaments dans le but de cibler spécifiquement les modifications des cellules de lymphome. Ces médicaments ciblés agissent différemment des chimiothérapies standards.

- Inhibiteurs du protéasome

Ces molécules agissent en empêchant les complexes enzymatiques (protéasomes) des cellules de dégrader les protéines importantes pour le contrôle de la division cellulaire. Le plus souvent utilisés pour traiter le myélome multiple, ils peuvent également être utiles pour traiter certains types de LNH.

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome utilisé pour traiter plusieurs lymphomes, le plus souvent après avoir essayé d'autres traitements.

- Inhibiteurs de l'histone déacétylase (HDAC)

Les inhibiteurs de l'HDAC sont des médicaments qui peuvent affecter les gènes actifs en interagissant avec des protéines se trouvant dans les chromosomes appelées histones.

La romidepsin ou le bélinostat peuvent être utilisés pour traiter les lymphomes à cellules T périphériques et cutanés (administré après qu'au moins un autre traitement ait été essayé).

- Inhibiteurs du BTK

La tyrosine kinase de Bruton (BTK) est une protéine qui joue un rôle crucial dans le développement des lymphocytes B et aide certaines cellules de lymphome (cellule B) à se développer et à survivre. Les médicaments qui ciblent cette protéine sont appelés inhibiteurs de la BTK et peuvent être utiles pour traiter certains types de LNH.

L'ibrutinib bloque la protéine BTK. Il peut être utilisé pour traiter plusieurs types de LNH, notamment le lymphome des cellules du manteau, le lymphome de la zone marginale et le lymphome lymphocytaire de petite taille. On retrouve également l'acalabrutinib et le zanubrutinib utilisés pour traiter le lymphome des cellules du manteau, après qu'au moins un autre traitement ait été essayé.

- Inhibiteurs du PI3K

Les phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K) sont une famille de protéines qui envoient des signaux dans les cellules qui peuvent affecter la croissance cellulaire. Les médicaments qui ciblent ces protéines, appelés inhibiteurs des PI3K, peuvent être utiles dans le traitement de certains types de LNH. On retrouve notamment l'idelalisib qui bloque la protéine PI3K-delta ou encore le copanlisib qui bloque la protéine PI3K, généralement utilisés pour traiter les lymphomes folliculaires, après essais d'autres traitements.

- Inhibiteurs du EZH2

L'EZH2 est une protéine connue sous le nom de méthyltransférase qui aide normalement certaines cellules cancéreuses à se développer. Le tazemetostat fonctionne en ciblant l'EZH2. Il est utilisé pour traiter les lymphomes folliculaires présentant ou non une mutation du gène EZH2, après que d'autres traitements aient été essayés.

- Inhibiteurs de l'exportation nucléaire

Dans le noyau des cellules, nous retrouvons des substances importantes et nécessaires à la fabrication des protéines que la cellule utilise par la suite pour fonctionner et rester en vie. Une protéine appelée protéine XPO1 aide à transporter d'autres protéines du noyau vers d'autres parties de la cellule pour qu'elle continue à fonctionner.

Le selinexor est un médicament inhibiteur des exportations nucléaires. Il va agir en bloquant la protéine XPO1. Lorsque la cellule de lymphome diffus à grandes cellules B ne peut pas déplacer les protéines hors de son noyau, la cellule du lymphome finit par mourir.

Ce médicament est utilisé chez les personnes atteintes de LDGCB dont le cancer est revenu ou qui ont été traitées avec au moins deux autres médicaments et qui ne répondent plus à ceux-ci(45).

#### I.2.6.6. Chirurgie

Dans la majorité des cas, la chirurgie est utilisée pour obtenir un échantillon de biopsie afin de diagnostiquer et de classer un lymphome, mais elle est rarement utilisée comme forme de traitement.

Plus rarement, la chirurgie peut être utilisée pour traiter les lymphomes qui débutent dans la rate ou dans certains organes en dehors du système lymphatique, comme la thyroïde ou

l'estomac, et qui ne se sont pas propagés au-delà de ces organes. Mais pour traiter un lymphome qui est complètement confiné à une seule zone, la radiothérapie est généralement préférée à la chirurgie(46).

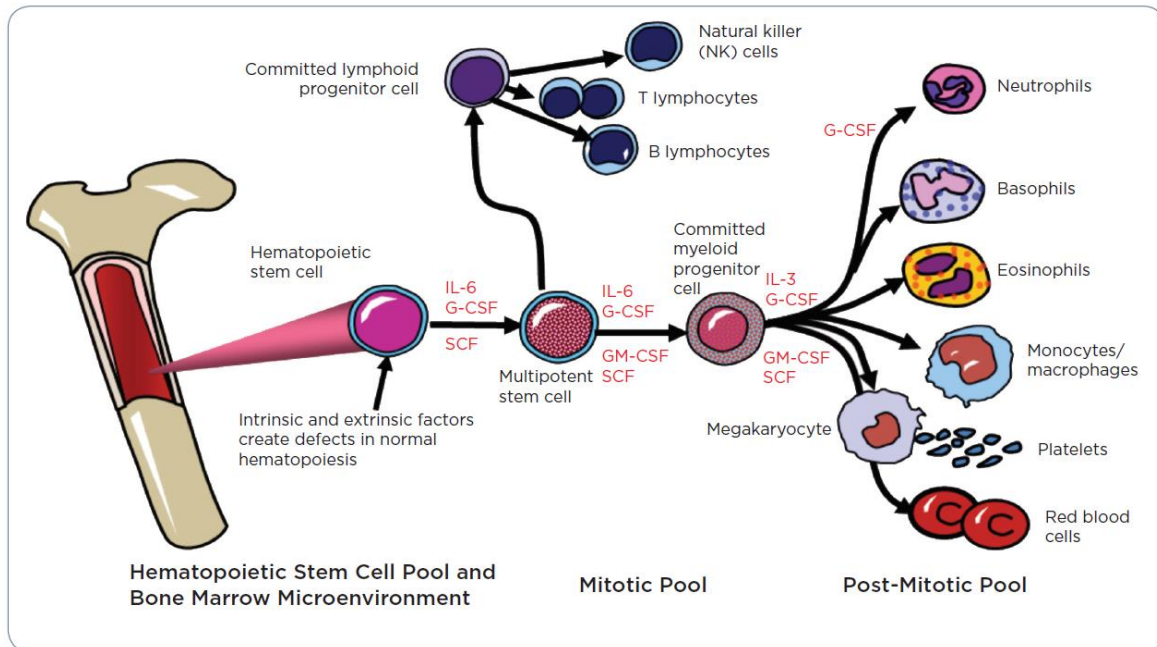
La chimiothérapie reste le traitement de premier choix pour un LNH et parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, la myélotoxicité reste le plus important. Nous allons ainsi aborder plus en détail cet effet secondaire familial des chimiothérapies.



## II. La myélotoxicité

La myélotoxicité ou myélosuppression est une dépression médullaire se traduisant par une diminution de la production des cellules sanguines produites par la moelle osseuse(47).

Figure 9 : Physiologie de la moelle osseuse(48)



Légende : G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor, GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulation factor, IL = interleukin, SCF = stem cell factor

Parmi les cellules sanguines touchées par cette myélotoxicité, nous retrouvons les monocytes/macrophages ainsi que les granulocytes neutrophiles, basophiles et éosinophiles, qui appartiennent à la lignée blanche. Ensuite, les érythrocytes appartenant à la lignée rouge et enfin les plaquettes.

Dans cette seconde partie le lien et les mécanismes d'action entre la chimiothérapie et la myélotoxicité seront abordés. Puis seront décrites, une à une, les cellules touchées par cette myélotoxicité ;et enfin, la fréquence de survenue des myélotoxicités, la sévérité de ce risque ainsi que les facteurs de risques prédisposant à sa survenue.

## II.1. Chimiothérapie, LNH et myélotoxicité

La chimiothérapie est toxique pour les cellules de la moelle osseuse : elle est myélotoxique. On parle alors de myélotoxicité ou de myélosuppression.

En effet, la chimiothérapie cible les cellules cancéreuses qui se divisent rapidement mais elle n'est pas sélective et peut endommager les cellules saines et plus particulièrement celles qui se renouvellent rapidement comme les cellules de la moelle osseuse(49).

La myélotoxicité est l'un des EI liés au traitement le plus courant chez les patients recevant un traitement antinéoplasique ou une radiothérapie dans les régions productrices de moelle osseuse. C'est un tissu très sensible à l'action des cytotoxiques. Les cytopénies, incluant la neutropénie, la thrombocytopénie et l'anémie, sont les manifestations les plus fréquentes de la myélotoxicité liées au traitement et également l'une des raisons les plus courantes conduisant à modifier la dose, retarder ou interrompre le traitement, limitant ainsi le bénéfice thérapeutique(48).

La moelle osseuse est ainsi très sensible à l'action des cytotoxiques et la myélotoxicité est variable en fonction du traitement et des personnes (cf section [II.4](#) Facteurs de risque).

La durée, l'incidence ainsi que la gravité de la myélosuppression varient selon le traitement, en fonction de la dose administrée, la voie et la fréquence d'administration, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du médicament(50).

Les cytopénies sont le plus souvent doses dépendantes. Ainsi, une réduction de la dose ou une augmentation du délai d'administration peuvent minimiser leur gravité mais également limiter le bénéfice thérapeutique du traitement.

Certains traitements utilisés dans le LNH présentent ainsi un risque de développer une myélotoxicité. Par exemple, l'association CHOP-R (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, prednisone et rituximab) présente un risque intermédiaire tandis que l'association ifosfamide, carboplatine et étoposide en présente un élevé(48).

## II.2. Les cellules touchées par la myélotoxicité

Les cellules sanguines touchées sont les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes.

### II.2.1. Les globules blancs

Les globules blancs, également appelés leucocytes, sont les cellules nécessitant la surveillance la plus accrue.

Les granulocytes neutrophiles représentent la majorité des globules blancs (44 à 76%) avec une durée de vie de 1 à 3 jours. Ensuite, nous retrouvons les monocytes (0 à 12% des globules blancs), les granulocytes éosinophiles (0 à 5% des globules blancs) et les granulocytes basophiles (0 à 2% des globules blancs).

Le nadir des leucocytes, c'est-à-dire la valeur la plus basse, apparaît généralement 7 à 10 jours après le début de la chimiothérapie.

La valeur normale totale des globules blancs est de 4.5 à 13.0 G/L. Pour les granulocytes neutrophiles, la valeur normale est comprise entre 1.4 et 7.7 G/L(51).

Au niveau des globules blancs, on peut observer différentes manifestations telles que les **leucopénies** qui sont caractérisées par une diminution du taux de leucocytes dans le sang qui sont des cellules produites par la moelle osseuse et qui interviennent notamment dans la lutte contre les infections. Puis, on retrouve les **lymphopénies** correspondant à une diminution du taux de lymphocytes dans le sang qui font partie de l'immunité adaptative.

Enfin, les **neutropénies**, qui sont les manifestations les plus fréquentes de la myélotoxicité, se traduisent par une diminution du taux de granulocytes neutrophiles dans le sang qui permettent de lutter contre les bactéries. Cela va augmenter le risque d'infection chez le patient en diminuant ses défenses immunitaires. Généralement, une infection est concomitante à l'apparition d'une neutropénie. En revanche, une monocytose peut indiquer un début de guérison de la neutropénie(48).

Les neutropénies induites par les chimiothérapies (NIC) sont l'une des toxicités les plus fréquentes limitant la dose et liées à l'effet cytotoxique du traitement pour le cancer. En effet, les neutrophiles sont plus susceptibles de subir des dommages cytotoxiques en raison de leur durée de vie qui est faible par rapport aux autres cellules myéloïdes (1 à 3 jours pour les neutrophiles par rapport à 10 à 12 jours pour les plaquettes et 120 jours pour les érythrocytes) (52).

La principale complication des neutropénies est la neutropénie fébrile (NF). La NF, est définie comme l'association d'une neutropénie de grade 3 à 4 (valeur absolue des granulocytes neutrophiles  $<1.0$  ou  $<0.5$  G/L) et d'une fièvre avec une température  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  une fois ou  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  pendant plus d'une heure. Dans 90% des cas, la NF est d'origine bactérienne. Elle nécessite ainsi une prise en charge médicale urgente et est associée à une morbidité substantielle et un risque de mortalité(53–56). Ainsi, aux vues du risque majeur d'évolution fatale, le patient doit être pris en charge sans délais. La neutropénie sévère et les épisodes de NF sont également des facteurs majeurs de retard et de réduction des doses de chimiothérapie (57–59), ce qui compromet les résultats de survie dans divers contextes curatifs(58,60,61).

### II.2.2. Les globules rouges

Au niveau des globules rouges, également appelés érythrocytes, on observe des anémies. Il s'agit d'une diminution du taux de globules rouges dans le sang pouvant entraîner une fatigue généralisée, un essoufflement pendant l'effort et une pâleur au niveau des muqueuses. Ces symptômes s'expliquent par le fait que l'hémoglobine (Hb), se trouvant dans les globules rouges, permet le transport d'oxygène depuis les poumons jusqu'aux organes et que dans le cadre d'une anémie, ces organes ne reçoivent pas assez d'oxygène(62).

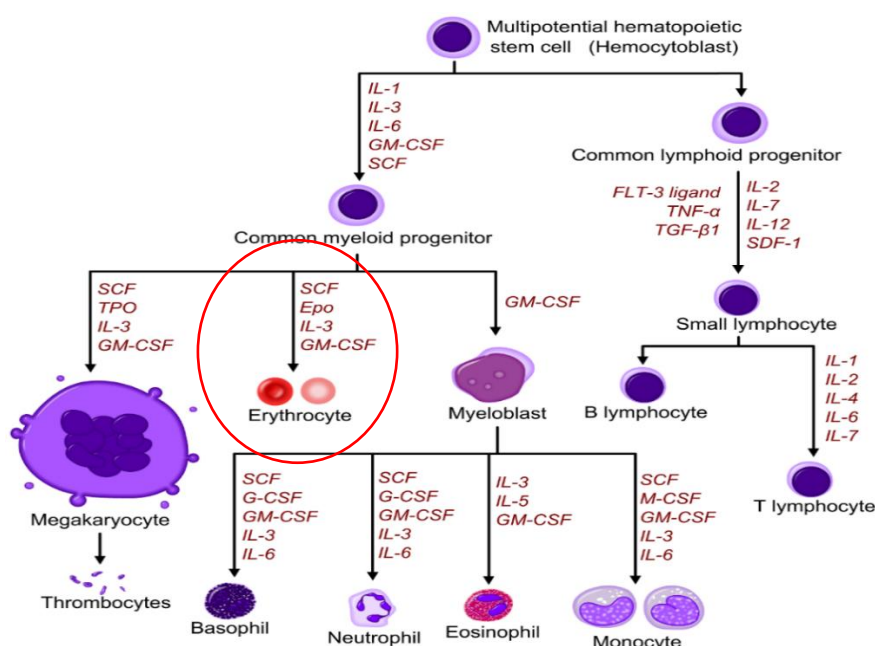
Les anémies sont des observations fréquentes chez les patients atteints de cancer avec une incidence de 30 à 90%(63).

La valeur normale de l'hémoglobine est comprise entre 11.5 et 15.5 g/dL, celle de l'hématocrite entre 35 à 45% et pour les réticulocytes entre 0.9 à 2.5%.

La durée de vie des érythrocytes dans le sang est de 120 jours.

Les anémies induites par la chimiothérapie sont beaucoup moins fréquentes que les NIC notamment en raison de la durée de leur cycle de vie, qui est plus importante pour les globules rouges. Néanmoins, les agents chimiothérapeutiques peuvent provoquer des anémies en perturbant l'hématopoïèse normale et l'interférence du milieu cytokinique(64).

Figure 10 : L'hématopoïèse telle qu'elle se produit chez l'homme, avec les facteurs de croissance hématopoïétiques importants qui influent sur la différenciation(65)



Légende : SCF = Stem Cell Factor ; Epo = Erythropoïétine ; IL-3= Interleukine 3 ;GM-CSF= Granulocyte Macrophage-colony stimulating factor

Nous voyons sur le schéma ci-dessus que les facteurs de croissance hématopoïétiques sur lesquels va agir la chimiothérapie sont l'érythropoïétine, l'interleukine 3 ainsi que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages.

La chimiothérapie inhibe la formation des cellules sanguines. Ainsi, la production des globules rouges va être très fortement réduite causant un manque d'oxygène et stimulant la production d'érythropoïétine. L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui va à son tour stimuler la production de globules rouges s'il y a assez de fer à disposition. Mais dans le cadre d'une chimiothérapie (intensive ou à dose élevée), ce système d'autorégulation atteint ses limites et des anémies peuvent survenir(66).

Dans la majorité des cas, l'anémie est multifactorielle en raison de l'âge généralement avancé des patients atteints de cancer, de l'existence de comorbidités et de traitements concomitants mais également des effets de la tumeur maligne et de la chimiothérapie(63).

### II.2.3. Les plaquettes

Au niveau des plaquettes, on observe des thrombocytopénies c'est à dire une diminution du taux de plaquettes dans le sang qui va ainsi augmenter le risque d'hématomes et le risque hémorragique.

La valeur normale des plaquettes est de 150 à 450 G/L (150 000 à 450 000 / $\mu$ L) et leur durée de vie est de 10 à 12 jours(48).

La durée de vie d'une plaquette mature dans le pool post mitotique peut être de moins de 24h, il y a donc un besoin constant de renouvellement.

Les cellules tumorales provoquent une insuffisance hématopoïétique en envahissant la moelle osseuse. On parle de thrombocytopénie centrale. Dans ce cas-là, la thrombopénie est la plupart du temps associée à une leucopénie et une anémie. On observe ainsi une diminution des mégacaryocytes dans la moelle osseuse et la présence de cellules anormales. Un syndrome myélodysplasique peut également causer des thrombopénies, dans la plupart des cas c'est la dysmégacaryocytopoïèse qui est associée à un déficit de production des plaquettes.

A côté des thrombocytopénies centrales, on retrouve des thrombopénies de type périphérique. Dans ce cas-là, des auto-anticorps vont provoquer une séquestration et une destruction prématurée des plaquettes. Ce phénomène s'observe surtout au cours de lymphomes de bas grades tels que la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou la maladie de Waldenström mais rarement chez des patients présentant une tumeur solide.

Dans la majorité des cas, les thrombopénies observées chez des patients atteints d'un cancer sont liées au traitement antitumoral, avec en première ligne la chimiothérapie, mais également la radiothérapie, qui peuvent causer des aplasies de la moelle osseuse(67).

## II.3. Fréquence

### II.3.1. Données disponibles dans la littérature

Parmi les EI les plus fréquemment rencontrés lors d'un traitement par chimiothérapie, nous retrouvons la diminution de la production des cellules sanguines c'est-à-dire la myélotoxicité, la chute de cheveux, les nausées ou vomissements, la diarrhée, les aphtes, le changement du goût et la fatigue(49).

La myélotoxicité représente ainsi un effet indésirable très courant des chimiothérapies mais la fréquence de chaque type de myélotoxicité est différente.

Les cytopénies myéloïdes, y compris la neutropénie, la thrombocytopénie et l'anémie, sont les manifestations les plus courantes de la myélotoxicité liées au traitement et l'une des raisons les plus fréquentes pour modifier la dose, la retarder ou interrompre le traitement, ce qui peut limiter le bénéfice thérapeutique.

Dans les premières phases de traitement d'hémopathies malignes, il n'est pas rare de s'attendre à des cytopénies modérées à sévères car la cible principale du traitement se trouve dans la moelle osseuse, et les cellules normales et anormales seront affectées. En revanche, chez les patients atteints de tumeurs solides, les cytopénies liées au traitement sont beaucoup moins courantes. Cependant, ces patients peuvent également présenter des cytopénies myéloïdes modérées à sévères en raison de l'infiltration de la moelle osseuse par la tumeur, de l'irradiation des sites producteurs de moelle osseuse et d'autres facteurs liés au traitement ou à l'hôte(48).

### II.3.2. Données disponibles dans la base européenne EudraVigilance

#### II.3.2.1. Matériel et méthode

Afin de mesurer la fréquence d'apparition des myélotoxicités dans le traitement du LNH, j'ai réalisé une analyse rétrospective des données de pharmacovigilance (PV) depuis l'obtention de leur AMM jusqu'au 26 Juin 2021 avec les données issues d'EudraVigilance.

EudraVigilance est la base européenne de PV et recense toutes les données européennes en matière de PV. C'est le système de gestion et d'analyse des informations sur les EI suspectés des médicaments sur le marché ou à l'étude dans les essais cliniques(68).



Depuis 2012, le site internet « Base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation des médicaments » a été lancé par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) afin de fournir un accès public aux rapports soumis à EudraVigilance et ainsi renforcer la transparence sur les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des médicaments(69).

Dans cette base de données, nous pouvons effectuer une recherche par produit ou par substance active et obtenir des informations sur les données démographiques (âge, sexe), le nombre de cas rapportés pour un produit ou une substance active, l'évolution de l'effet indésirable, etc.

Une comparaison des fréquences avec Eudravigilance a été réalisée afin de comparer la fréquence de survenue des myélotoxicités dans cinq traitements utilisés dans le LNH ainsi que les types de myélotoxicités les plus fréquemment retrouvés. Nous avons pris les cinq traitements les plus utilisés dans le LNH : cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicine, vincristine et prednisone. Nous avons ensuite comparé la fréquence de survenue d'une myélotoxité ainsi que la myélotoxité la plus fréquemment rapportée pour chacun des traitements.

### II.3.2.2. Résultats

Les données EudraVigilance ont été utilisées jusqu'au 26 Juin 2021 et nous avons sélectionné 20 PTs (Preferred Terms) selon le dictionnaire MedDRA.

Créé à la fin des années 1990 par le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH), MedDRA permet de faciliter le partage d'informations réglementaires concernant les produits médicaux à usage humain au niveau international. Ce dictionnaire regroupe l'ensemble des termes médicaux utilisés pour coder les EI d'un cas de pharmacovigilance(70). Dans la base de données EudraVigilance, les EI notifiés sont enregistrés par PT et répartis par System Organic Class (SOC) selon le dictionnaire MedDRA.

Nous avons ainsi sélectionné 20 PTs pour notre analyse qui font référence à une myélotoxité ; « Agranulocytose », « Anémie », « Anémie normochrome », « Basophilopénie », « Bicytopénie », « Insuffisance de la moelle osseuse », « Cytopénie », « Eosinopénie », « Erythropénie », « Aplasie fébrile de la moelle osseuse », « Granulocytopénie », « Leucopénie », « Lymphopénie », « Monocytopénie »,

« Myélosuppression », « Neutropénie », « Neutropénie fébrile », « Pancytopénie », « Réticulocytopénie » et « Thrombocytopénie » et nous avons observé leur fréquence d'apparition pour chacun des cinq traitements.

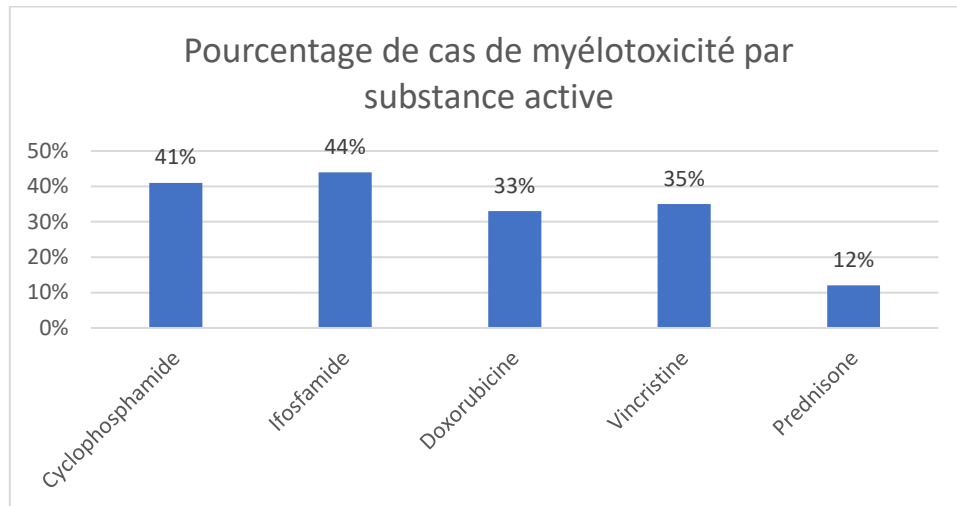
Les résultats sont détaillés dans le [Tableau 2](#) ci-dessous.

Tableau 2 : Données issues des évènements de myélotoxicité en fonction des traitements utilisés dans le LNH(69)

Substance active	Cyclophosphamide	Ifosfamide	Doxorubicine	Vincristine	Prednisone
<b>Nombre total de cas de PV issus d'EudraVigilance</b>	50 087 (100%)	7 049 (100%)	31 898 (100%)	23 573 (100%)	43 931 (100%)
<b>TOTAL</b>	20 614 (41%)	3 099 (44%)	10 607 (33%)	8 318 (35%)	5 487 (12%)
Agranulocytose	1 434	35	192	198	125
Anémie	1 311	<b>283</b>	<b>1 027</b>	<b>643</b>	<b>920</b>
Anémie normochrome	3	-	1	1	3
Basophilopénie	3	-	2	2	2
Bicytopénie	17	2	10	5	16
Insuffisance de la moelle osseuse	337	60	136	151	98
Cytopénie	293	53	135	140	83
Eosinopénie	31	2	17	13	161
Erythropénie	12	1	4	1	1
Aplasie fébrile de la moelle osseuse	124	55	107	1	27
Granulocytopénie	253	39	86	91	31
Leucopénie	<b>1 785</b>	222	714	540	445
Lymphopénie	264	15	103	111	174
Monocytopénie	2	1	6	-	-
Myélosuppression	4 813	583	955	1 098	389
Neutropénie	<b>3 844</b>	<b>554</b>	<b>2 768</b>	<b>1 762</b>	<b>978</b>
Neutropénie fébrile	<b>3 520</b>	<b>608</b>	<b>2 600</b>	<b>2 105</b>	<b>835</b>
Pancytopénie	1 155	225	663	660	529
Réticulocytopénie	1	-	-	1	5
Thrombocytopénie	<b>1 412</b>	<b>361</b>	<b>1 081</b>	<b>795</b>	<b>665</b>

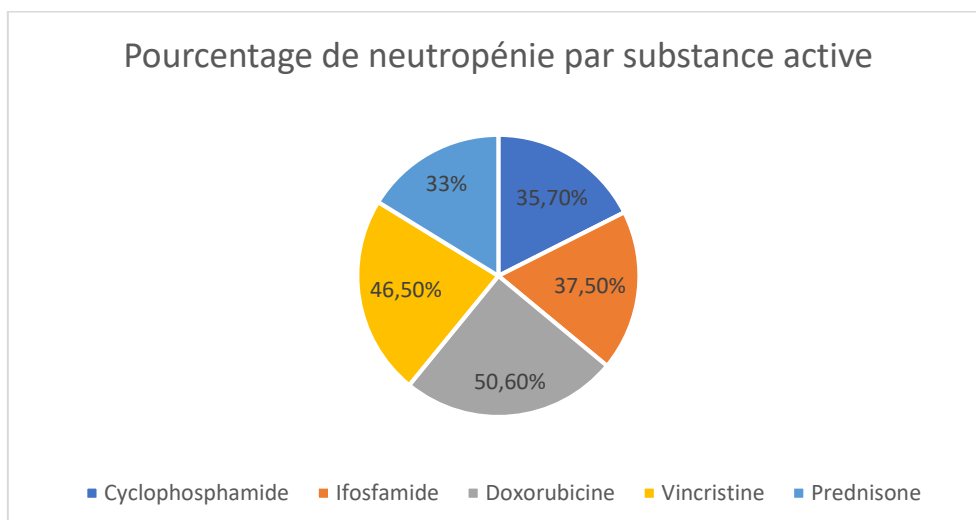
Les données extraites d'EudraVigilance montrent que le traitement utilisé dans le LNH le plus susceptible d'entraîner une myélotoxicité est l'ifosfamide (44%) suivi de la cyclophosphamide (41%) puis de la vincristine (35%).

Figure 11 : Pourcentage de cas de myélotoxicité par substance active



Le type de myélotoxicité le plus fréquemment rencontré, tous traitements confondus, est la neutropénie (incluant la NF) suivie de la thrombocytopénie puis de l'anémie. Ces données sont en accord avec les données présentes dans la littérature et mentionnées précédemment dans la [section II.3.1](#). De plus, la neutropénie (incluant la NF) présente une fréquence plus élevée chez les patients traités avec la doxorubicine avec 50.6% des cas de myélotoxicité. Ensuite, on retrouve la vincristine avec 46.5% des cas de myélotoxicité représentant des neutropénies (incluant la NF), puis l'ifosfamide avec 37.5% des cas, la cyclophosphamide avec 35.7% des cas et enfin la prednisone avec 33% des cas.

Figure 12 : Pourcentage de cas de neutropénie par substance active



Concernant la survenue d'une thrombocytopénie, elle semble plus fréquente chez les patients traités par prednisone (12.1%) et ifosfamide (11.6%).

Enfin, la survenue d'une anémie est plus fréquemment retrouvée lors d'un traitement sous prednisone (16.8%) et sous doxorubicine (9.7%).

#### II.4. Sévérité et nature du risque

Le CTCAE (ou Common Terminology Criteria for Adverse Events/ Critères de terminologie communs pour les événements indésirables) est une terminologie descriptive pouvant être utilisée pour la déclaration des événements indésirables. Une échelle de grade (ou sévérité) est fournie pour chaque terme. Les grades font références à la sévérité de l'EI. Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale détaillée dans le [Tableau 3](#) ci-dessous(71) :

*Tableau 3 : Classification CTCAE(71)*

<b>Grade</b>	<b>Description</b>
Grade 1	Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
Grade 2	Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès lié à l'EI

La myélotoxicité est un effet secondaire attendu des thérapies cytotoxiques. Généralement, la chute du taux de globules blancs n'est qu'un problème transitoire à moins qu'elle ne soit de grade CTCAE  $\geq 3$ . Ainsi, si la myélotoxicité atteint un grade CTCAE  $\geq 3$ , on parle de myélotoxicité sévère.

Afin de connaître la valeur exacte à partir de laquelle nous pouvons estimer le grade d'une myélotoxicité, le CTCAE détaille pour chaque grade une description médicale (cf [Tableau 3](#)) et nous retrouvons ces informations dans le tableau ci-dessous avec les valeurs associées pour chaque type de myélotoxicité.

Ainsi, pour chaque événement et chaque grade, nous retrouvons une valeur associée permettant de connaître le grade dans lequel se trouve le type de myélotoxicité.

*Tableau 4 : CTCAE version 4 pour la myélotoxicité(48)*

Myelotoxicity	Definition	Grading
Anemia	A disorder characterized by a reduction in the amount of hemoglobin in 100 mL of blood	Grade 1: Hgb < LLN-10.0 g/dL Grade 2: Hgb < 10.0-8.0 g/dL Grade 3: Hgb < 8.0 g/dL, transfusion indicated Grade 4: Hgb < 6.2-4.9 g/dL, life-threatening consequences, urgent intervention indicated
Neutropenia	A finding based on laboratory test results that indicates a decrease in the number of neutrophils in a blood specimen	Grade 1: ANC < LLN-1,500/ $\mu$ L Grade 2: ANC < 1,500-1,000/ $\mu$ L Grade 3: ANC < 1,000-500/ $\mu$ L Grade 4: ANC < 500/ $\mu$ L
Febrile neutropenia	A disorder characterized by an ANC < 1,000/ $\mu$ L and a single temperature of > 38.3°C (101°F) or a sustained temperature of $\geq$ 38°C (100.4°F) for more than 1 hr	Grade 3: ANC < 1,000/ $\mu$ L with a single temperature of > 38.3°C (101°F) or a sustained temperature of $\geq$ 38°C (100.4°F) for more than 1 hr Grade 4: Life-threatening consequences, urgent intervention indicated
Thrombocytopenia	A finding based on laboratory test results that indicates a decrease in the number of platelets in a blood specimen	Grade 1: Plt < LLN-75,000/ $\mu$ L Grade 2: Plt < 75,000-50,000/ $\mu$ L Grade 3: Plt < 50,000-25,000/ $\mu$ L Grade 4: Plt < 25,000/ $\mu$ L

*Légende : Hgb= hémoglobine ; LLN= limite inférieure de la norme ; ANC= valeur absolue des neutrophiles, Plt= plaquettes*

Concernant la sévérité du risque de neutropénies, la présence d'une neutropénie prédispose les patients aux infections. La sévérité et la durée des neutropénies, avec des facteurs liés au patient et des effets secondaires du traitement, contribuent au risque d'apparition d'EI sérieux incluant des fièvres neutropéniques et des bactériémies. Le plus grand risque de neutropénie induite sévère, comprenant la NF, se trouve lors du premier cycle de chimiothérapie(72-74).

En effet, pour la sévérité du risque des plaquettes, les patients souffrant de troubles de la moelle osseuse, d'une destruction périphérique continue ou d'une séquestration comme les cas de splénomégalie sont particulièrement à risque de thrombocytopénie prolongée. Le

risque d'hémorragie est la plus grande préoccupation pour ces patients. Ainsi, les critères de transfusions plaquettaires thérapeutiques ou prophylactiques, le type de plaquettes et le volume transfusé doivent être revus(75,76).

Certaines chimiothérapies utilisées dans le traitement du LNH présentent un risque intermédiaire à élevé de myélotoxicité et sont détaillées dans le [Tableau 5](#) ci-dessous.

*Tableau 5 : Régimes chimiothérapeutiques courants pour certains types de tumeurs présentant un risque intermédiaire à élevé de myélotoxicité(48)*

<p><b>Bladder cancer</b> MVAC: methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin (H)</p> <p><b>Breast cancer</b> AC→T with trastuzumab (I) CMF: cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU (I) Docetaxel every 21 days (I) Epirubicin as a single agent or in sequential regimens with cyclophosphamide, 5-FU, methotrexate (I) FEC→T: 5-FU, epirubicin, cyclophosphamide, and sequential docetaxel (I) Paclitaxel every 21 days (I) AT: doxorubicin/paclitaxel (H) Dose-dense AC→T: doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel (H) Docetaxel/trastuzumab (H) TAC: docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (H) Paclitaxel/lapatinib (I) Vinblastine (I)</p> <p><b>Cervical cancer</b> Cisplatin/topotecan (I) Topotecan (I) Irinotecan (I)</p> <p><b>Colorectal cancer</b> FOLFOX: 5-FU, leucovorin, oxaliplatin (I)</p> <p><b>Esophageal and gastric cancers</b> DCF: docetaxel, cisplatin, 5-FU (H) Irinotecan/cisplatin (I) ECF: epirubicin, cisplatin, 5-FU (I)</p> <p><b>Hodgkin lymphoma</b> ABVD: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (I) BEACOPP: bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone (H) Stanford V: mechlorethamine, doxorubicin, vinblastine, bleomycin, etoposide, prednisone (I)</p> <p><b>Kidney cancer</b> Doxorubicin/gemcitabine (H)</p> <p><b>Melanoma</b> Dacarbazine-based combinations with or without IL-2 (H)</p>	<p><b>Non-Hodgkin lymphoma (variation by subtype of NHL)</b> ICE: ifosfamide, carboplatin, etoposide (H) CHOP-R-14: cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisone + rituximab (H) DHAP: dexamethasone, cisplatin, cytarabine (H) ESHAP: etoposide, methyl prednisolone, cisplatin, cytarabine (H) CHOP-R: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone + rituximab (I) MINE: mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide (H) HyperCVAD: rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methotrexate, cytarabine; alternating regimens (H) FC/FCR: fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (I) R-GemP: rituximab, gemcitabine, methylprednisolone (H) GDP: gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (I)</p> <p><b>Non-small cell lung cancer</b> Docetaxel/carboplatin (H) Cisplatin, vinorelbine, cetuximab (H) Docetaxel/cisplatin (I) Etoposide/cisplatin (H) Paclitaxel/cisplatin (I) Vinorelbine/cisplatin (I)</p> <p><b>Ovarian cancer</b> Docetaxel (H) Topotecan (H) Paclitaxel (H) Carboplatin/docetaxel (I)</p> <p><b>Sarcoma</b> MAID: mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine (H)</p> <p><b>Small cell lung cancer</b> ACE: doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide (H) Topotecan (H) Topotecan/cisplatin (I) ICE: ifosfamide, carboplatin, etoposide (H) Etoposide/carboplatin (I)</p> <p><b>Testicular cancer</b> VelP: vinblastine, ifosfamide, cisplatin (H) BEP: bleomycin, etoposide, cisplatin (H) Etoposide/cisplatin (I) VIP: etoposide, ifosfamide, cisplatin (H) TIP: paclitaxel, ifosfamide, cisplatin (H)</p> <p><b>Uterine cancer</b> Docetaxel (I)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Légende : I= Intermédiaire ; H= Risque élevé ; 5-FU= 5-Fluorouracile ; IL-2= Interleukine 2 ; NHL= Lymphome Non Hodgkinien. Risque intermédiaire : 10-20% ; risque élevé : > 20%*



## II.5. Facteurs de risque

Les personnes atteintes de cancers hématologiques sont plus à risque que celles qui développent des tumeurs solides en raison de la diminution de la réserve de moelle osseuse due au type et à l'intensité des thérapies reçues.

Le risque de survenue d'une toxicité au niveau des globules blancs ou des plaquettes augmente dans certains cas : lorsqu'une chimiothérapie est combinée avec d'autres agents myélotoxiques (et plus particulièrement s'il y a eu une neutropénie prolongée lors de la précédente chimiothérapie), lorsque le patient a reçu plusieurs schémas de thérapies antérieurs ou bien s'il a reçu une thérapie ablative antérieure de moelle avec une greffe de cellules souches.

Ce risque augmente également avec l'âge, en effet, les patients âgés sont plus susceptibles de développer une NF. Enfin, si le patient a eu une infiltration de moelle osseuse ou un faible taux de globules blancs ou de plaquettes en début de traitement, il présente un risque plus important de développer une toxicité(48).

Les facteurs de risque pour les myélotoxicités peuvent être classés selon trois catégories :

- Liés à la maladie,
- Liés à l'hôte,
- Liés au traitement.

Les facteurs liés à la maladie peuvent varier en fonction d'une tumeur solide par rapport aux hémopathies malignes. L'incidence, la sévérité et la durée des cytopénies sont plus importantes dans les hémopathies malignes.

*Tableau 6 : Facteurs associés à un risque élevé de myélotoxicité induite par la chimiothérapie(48)*

<b>Host-related factors</b>	<b>Disease- and treatment-related factors</b>
Age > 65 yr	High tumor burden/extensive disease
Female gender	History of chemotherapy or radiation
ECOG PS > 1	Preexisting cytopenias
Malnutrition	Bone marrow involvement with tumor
Immunosuppression	Type of chemotherapy
Comorbidities: COPD, diabetes, renal impairment, liver disease	Dose intensity of chemotherapy
Open wounds or recent surgery	Elevated lactate dehydrogenase level
Active infection or preexisting fungal infections	Hypoalbuminemia
Drug-drug interactions	Hyperbilirubinemia, hematologic malignancy, hospitalization

Légende : ECOG= Échelle de statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group) ; PS= Statut de performance ; COPD= Maladie chronique obstructive pulmonaire

### II.5.1. Facteurs de risque liés à l'hôte

A côté des facteurs liés à la maladie, nous retrouvons des particularités du patient pouvant augmenter le risque de cytopénies liées au traitement comme un âge avancé, le sexe féminin, la malnutrition ou encore la présence de certaines comorbidités et d'association de traitements. (voir [Tableau 6](#) ci-dessus).

La sénescence hématopoïétique est fréquente chez les personnes âgées de par le déclin fonctionnel normal de la moelle osseuse avec l'âge. En effet, la moelle osseuse d'une personne âgée est généralement moins cellulaire (on estime le pourcentage de cellularité de la moelle osseuse par la différence entre 100 et l'âge du patient en années) et sa teneur en graisse est plus élevée, augmentant ainsi le risque de développer des cytopénies(77).

De plus, on observe des dysfonctionnements de la fonction rénale ou hépatique le plus souvent chez les personnes âgées ce qui peut contribuer à des cytopénies dues à une altération du métabolisme des agents chimiothérapeutiques. Il est ainsi nécessaire d'ajuster la dose de certaines chimiothérapies en cas d'insuffisance hépatique ou rénale afin de limiter la gravité des EI, y compris les cytopénies(77,78).

De même, les comorbidités et les médicaments associés peuvent contribuer à une diminution de la fonction de la moelle osseuse ou à un risque accru d'interactions médicamenteuses et d'EI liés au traitement(78,79).

Nous pouvons également retrouver des cytopénies induites par les médicaments et indépendantes de la fonction de la moelle osseuse. En effet, certains médicaments comme les agents immunosuppresseurs, les anti-inflammatoires et les antibiotiques notamment sont connus pour être associés à ce type de cytopénies.

Afin de limiter la gravité des EI et d'éviter de modifier inutilement la dose des traitements antinéoplasiques, il est nécessaire de réaliser un examen attentif des médicaments susceptibles de contribuer aux cytopénies.

La malnutrition affecte de nombreux processus cellulaires, y compris l'hématopoïèse. Une diminution des taux d'albumine sérique, caractéristique d'une dénutrition, peut indiquer un risque accru d'EI associés au traitement et sont inclus dans l'analyse du risque de nombreuses hémopathies malignes(77,80).

### II.5.2. Facteurs de risque liés au traitement

Les thérapies à intensité de dose ainsi que les thérapies combinées sont l'approche la plus couramment utilisée dans les prises en charge des cancers afin d'exploiter différents mécanismes d'action et les vulnérabilités de la tumeur tout en équilibrant les profils de sécurité. Cependant, l'augmentation des doses et les thérapies combinées augmentent la majorité du temps la survenue des cytopénies(64,81).

La radiothérapie est souvent utilisée en association avec la chimiothérapie. Le champ des rayonnements peut éventuellement cibler des régions productrices de moelle osseuse et augmenter le potentiel de cytopénies plus sévères et durables compliquant ainsi l'administration d'un traitement systémique pendant ou après la chimio radiothérapie. L'administration de facteurs de croissance myéloïdes, comme l'interleukine 3 (IL-3), Stem Cell Factor (SCF), Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), érythropoïétine (EPO) ou encore Granulocytes Colony Stimulating Factor (G-CSF) pendant une radiothérapie doit être évitée car ces agents favorisent la division cellulaire augmentant ainsi l'effet myélosuppresseur potentiel(82,83).

Les patients qui sont traités sur de longues périodes, comme lors d'une maladie métastatique, peuvent développer une myélotoxicité cumulative et ils sont alors exposés à un risque de malignités secondaires comme notamment la leucémie myéloïde aiguë (LMA) et les syndromes myélodysplasiques (SMD). En fonction des traitements administrés, l'apparition d'une LMA et d'un SMD peut varier. On observe une apparition précoce (dans les 3 ans) pour les patients recevant des inhibiteurs de la topoisomérase II comme l'étoposide, le téniposide, le topotécan et la doxorubicine, et une apparition plus tardive (5 à 10 ans) pour ceux recevant des radiations ou des alkylateurs thérapeutiques comme le cyclophosphamide. De plus, chez ces patients, les anomalies des chromosomes 5 ou 7 sont les plus fréquentes et sont associées à un mauvais pronostic(84,85).

Dans certains cas, comme une apparition tardive de cytopénies, des cytopénies progressives inexplicables par un traitement en cours, une présence de blastes en circulation ou l'apparition d'une pancytopénie chez les survivants du cancer, il sera nécessaire de faire pratiquer une biopsie ainsi qu'une aspiration de la moelle osseuse afin de mieux caractériser la cause.

Les thérapies à forte dose ainsi que les thérapies combinées représentent le mode d'action utilisé dans le traitement du LNH (thérapies combinées avec CHROP) et cela représente ainsi un risque

très élevé pour un patient atteint de LNH de développer une myélotoxicité. Nous allons maintenant voir comment prévenir et prendre en charge cet événement indésirable.

### III. Prévention et prise en charge de la myélotoxicité

#### III.1. Prévention et mesures de minimisation du risque

Dans le cadre de la prévention et de la gestion des risques, il existe un document réglementaire, appelé Plan de Gestion des Risques (PGR), qui encadre et détaille les risques identifiés et potentiels pour chaque médicament et propose pour chacun des mesures de minimisation du risque, allant de simples mesures de routines à des mesures additionnelles. Nous allons présenter ce document puis détailler son contenu et nous illustrerons cela avec un exemple de PGR pour une chimiothérapie utilisée dans le LNH.

##### III.1.1. Plan de Gestion des Risques

Mis en place en 2005 dans le cadre d'une nouvelle réglementation européenne, le PGR fait partie du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Il est obligatoire pour tout médicament contenant une nouvelle substance active mais également après commercialisation, pour les anciens médicaments, dans le cadre de changements significatifs d'un produit (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration...) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché.

Ce document décrit les activités de pharmacovigilance visant à identifier, caractériser, prévenir ou minimiser les risques afin de vérifier que le rapport bénéfice/risque reste favorable pour le médicament. Il est mis à jour tout au long de la vie du médicament(86).

Dans le cadre d'un PGR, des mesures complémentaires peuvent être prises telles que :

- des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou d'utilisation (études de sécurité, études d'efficacité),
- des mesures de minimisation du risque (document d'information pour les professionnels de santé, carte et/ou guide à remettre au patient).

##### III.1.1.1. Objectifs du PGR

Le PGR participe à la surveillance des médicaments et à la gestion des risques.

Ses objectifs sont :

- de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament,
- de compléter les données disponibles au moment de l'AMM,
- et de surveiller le produit dans les conditions réelles d'utilisation.

### III.1.1.2. Contexte réglementaire

La législation sur la pharmacovigilance évolue en permanence. De plus, les activités et la planification de la gestion des risques peuvent être différentes d'un pays à l'autre afin de s'adapter aux exigences réglementaires propre à chaque pays.

#### III.1.1.2.1. Législation européenne

Le PGR a été initialement créé au travers du règlement CE N°726/2004 et de la directive 2004/27/CE. Ensuite, le règlement UE n°1235/2010 (87) et la directive 2010/84/UE (88) ont eu pour objectif de standardiser et de simplifier la réglementation relative à la pharmacovigilance et ont apporté des changements en termes de responsabilités et de gestion des PGR. Cette réglementation introduit l'obligation pour les demandeurs d'AMM de fournir à l'EMA une description détaillée du système de gestion des risques, incluant le PGR.

##### III.1.1.2.1.1. Produits concernés

Le PGR peut s'appliquer à tous les produits, quelle que soit le type de procédure d'enregistrement de l'AMM (centralisée, décentralisée, nationale ou reconnaissance mutuelle) ou le stade de la vie du médicament (développement, commercialisé).

Depuis 2005, un PGR est exigé pour toute nouvelle demande d'AMM à l'échelle de l'Union Européenne (procédure centralisée). Cette obligation concerne :

- les nouvelles substances actives,
- les biosimilaires,
- les médicaments à usage pédiatrique,
- tout autre médicament à usage humain impliquant une modification importante de l'AMM (comme par exemple un nouveau dosage, un nouveau procédé de fabrication, une nouvelle indication).

Pour un enregistrement national, la procédure varie selon les autorités compétentes des états concernés.

Les entreprises peuvent être autorisées, dans certains cas, à soumettre un PGR allégé. Par exemple, les génériques peuvent être dispensés des [modules SI à SVII](#) de la partie II du PGR.

### III.1.1.2.1.2. Soumission

Concernant la soumission :

- Pour une demande initiale d'AMM : le PGR est inclus dans le dossier d'AMM et soumis au format eCTD (modèle fourni par l'EMA),
- Après obtention de l'AMM : toute mise à jour du PGR ou dépôt d'un premier PGR pour les médicaments enregistrés avant 2005 constituent une variation. Le PGR doit être soumis aux autorités avec une lettre de présentation détaillant les changements par rapport à la version précédente. Cette soumission se fait soit à la demande de l'EMA ou d'une autorité compétente, soit lorsqu'il y a une modification de celui-ci (lors d'un changement significatif du rapport bénéfice/risque par exemple). Les mises à jour seront évaluées par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance).

### III.1.1.2.1.3. Evaluation et transparence

Le PRAC est responsable du contrôle des PGR et émet un avis sur la procédure et le contenu scientifique de celui-ci.

Le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use - comité des médicaments à usage humain) est responsable de l'approbation des PGR et de la surveillance de leur efficacité en s'appuyant sur l'évaluation et les recommandations du PRAC.

Concernant la transparence, l'EMA, en collaboration avec les États membres et la Commission gère un portail web européen d'information sur les médicaments autorisés dans l'Union Européenne. Les résumés des PGR doivent être mis à disposition du public pour tous les médicaments autorisés par une procédure centralisée.

### III.1.1.2.2. Législation française

D'un point de vue réglementaire, le CSP (Code de la Santé Publique) a été modifié par le décret n° 2012-1244 suite aux modifications de la législation européenne concernant la pharmacovigilance (règlement n°726/2004 ; directive 2010/83/CE) (89).

En France, l'autorité sanitaire est l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Ainsi, à la demande du directeur général de l'ANSM, le titulaire d'une AMM peut se retrouver dans l'obligation de réaliser une ou des études supplémentaires de sécurité ou d'efficacité post-autorisation, ou le suivi spécifique d'un risque. L'AMM et le PGR sont alors modifiés en conséquence.



Les synthèses des PGR pour les produits, comme les décisions d'AMM ou encore RCP, sont rendu publics par le directeur de l'ANSM.

Enfin, l'ANSM travaille en étroite collaboration avec l'EMA afin de surveiller les résultats des mesures de minimisation des risques prévues dans les PGR, les mises à jour du système de gestion des risques et la surveillance des informations contenues dans la base de données européenne EudraVigilance afin de déterminer s'il y a de nouveaux risques ou bien si les risques existants ont évolué.

Elle transmet ainsi à l'entreprise titulaire de l'AMM ainsi qu'à l'EMA toutes les informations pouvant impacter le rapport bénéfice-risque.

### III.1.1.3. Les différents modules

Les différentes parties du PGR ainsi que le contenu sont décrit dans le Module V des bonnes pratiques de pharmacovigilance (GVP) « *Risk management systems* » (90) :

- **Partie I : Présentation du produit**

On retrouve dans cette partie des informations générales sur le produit : substance(s) active(s), classe thérapeutique, nom du détenteur de l'AMM (et fabricant si différent), type de procédure d'enregistrement de l'AMM, date d'AMM, nom commercial, description du produit (classe chimique, mode d'action, indication, dosage, forme pharmaceutique...).

- **Partie II : Spécificités de sécurité**

Cette partie contient une description du profil de sécurité du médicament qui constitue la base du plan de pharmacovigilance ([Partie III](#)). Pour une demande initiale d'AMM, tous les modules de la partie II doivent être soumis.

- Module SI : Epidémiologie et populations cibles

Dans ce module, on retrouve les données concernant l'incidence, la prévalence, la mortalité, les comorbidités, la population visée. Les facteurs de risque de la maladie et les principales options de traitement existantes doivent également être décrites. Les données, lorsque pertinentes, sont présentées par âge, genre et origine ethnique.

Ceci permet de définir l'objectif du médicament ainsi que l'impact sur la population cible.

- Module SII : Données non-cliniques

Ce module présente un résumé des résultats non-cliniques : toxicité (aigüe/chronique, reproductive, génotoxicité...), pharmacologie... afin d'évaluer la possibilité d'une utilisation du médicament chez l'homme et d'identifier certains risques potentiels.

- Module SIII : Exposition au cours des essais cliniques

On retrouve ici, la description des populations étudiées lors des différents essais cliniques : âge, genre, origine ethnique mais également la durée d'exposition et la dose administrée au cours des études.

- Module SIV : Population non étudiée dans les essais cliniques

Dans ce module sont détaillés : les populations exclues (enfants, personnes âgées, femmes enceintes ou allaitantes, patients avec des comorbidités importantes type insuffisance rénale ou hépatique, patients avec un polymorphisme génétique...) ainsi que les limites de détection d'EI dans les programmes d'essais cliniques.

Lorsque les informations manquantes peuvent constituer un risque important lors de l'utilisation en conditions réelles, elles doivent être incluses dans le [module SVII](#) (*Risques potentiels et identifiés*).

- Module SV : Données post-autorisation

Ce module décrit les données d'utilisation après l'AMM. On retrouve, entre autres, une estimation du nombre de patients exposés, les indications (dont les utilisations hors AMM) et les populations particulières exposées.

- Module SVI : Demandes européennes supplémentaires

Des exigences supplémentaires peuvent être requises par les autorités européennes. On retrouve dans ce module les éventuels risques de mésusage, d'abus ou des risques particuliers de surdosage.

- Module SVII : Risques potentiels et identifiés

Ce module résume les risques importants potentiels et identifiés, ainsi que les informations manquantes pouvant avoir un impact sur la population cible. Ces risques peuvent être des EI, des interactions médicamenteuses ou des effets de classe. C'est ici qu'est discuté l'ajout ou la suppression de risques par rapport à la version précédente.

Pour chaque risque est détaillé : le mécanisme, les sources et forces de preuve, la caractérisation du risque (fréquence, sévérité, réversibilité, évolution, impact sur la qualité de vie), les facteurs de risque, les moyens de prévention possibles, l'impact sur la santé publique et sur le bénéfice-risque.

Le profil de sécurité du produit doit être concisément présenté dans ce module. Les informations pertinentes (ajout ou suppression) pour l'identification des risques importants identifiés et des risques importants potentiels ainsi que les mises à jour des informations manquantes doivent être décrites dans ce module.

Dans le module SVII sont ainsi présentés les risques importants qui sont regroupés en 3 catégories :

- **Risques identifiés** : tout EI pour lequel il existe des preuves suffisantes d'une association avec le médicament. Par exemple :
  - un EI établi dans les études précliniques puis confirmé dans les essais cliniques,
  - un EI démontré dans les études cliniques ou épidémiologiques et qui présente une différence significative de fréquence avec le groupe comparateur,
  - un EI pour lequel plusieurs cas bien documentés ont été rapportés, et où le délai de survenue et/ou le mécanisme biologique est/sont très évocateur(s) d'une association avec le produit concerné.
  
- **Risques potentiels** : tout EI pour lequel une association avec le produit concerné est suspectée mais non confirmée. Par exemple :
  - observations toxicologiques lors des essais précliniques mais pas d'observation lors des essais cliniques,
  - un EI observé dans des études cliniques ou épidémiologiques et qui ne présente pas de différence significative de fréquence avec le groupe comparateur,
  - un EI probablement associé au produit, mais pour lequel il n'y a pas assez d'éléments pour le prouver,
  - un signal provenant d'un cas de pharmacovigilance spontané,

- un EI connu pour être observé avec d'autres substances actives appartenant à la même classe ou qui pourrait être attendu compte tenu des propriétés de la substance active.
- **Informations manquantes** : Il s'agit d'un manque de connaissance relatif à la sécurité d'un médicament ou l'utilisation dans une population particulière, et qui pourrait avoir des conséquences cliniques importantes. Par exemple, des informations sur les populations exclues des essais cliniques (femmes enceintes, enfants, patients avec une insuffisance rénale...) ou une utilisation hors AMM qui présente un risque important.
- Module SVIII : Résumé des risques liés au médicament

On trouve ici le résumé des risques importants. Ils sont classés en 3 catégories :

- risques identifiés,
- risques potentiels,
- informations manquantes.

- **Partie III : Plan de pharmacovigilance**

Le plan de pharmacovigilance doit fournir le détail des activités et études de pharmacovigilance mises en place par le titulaire de l'AMM et visant à identifier et/ou à caractériser les risques.

Les activités de routine : la détection de signal et les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR/PBRER) étant déjà détaillés dans le PSMF (Pharmacovigilance System Master File), ils ne sont pas requis dans le PGR. Dans certaines situations, où le titulaire de l'AMM doit modifier ses pratiques habituelles sur recommandation du PRAC, du CHMP ou du CMDh, les activités de routine peuvent être mentionnées. Par exemple : les questionnaires spécifiques pour certains EI.

Les activités de pharmacovigilance supplémentaires : études non-cliniques, études cliniques ou études interventionnelles/non-interventionnelles, études de sécurité ou d'efficacité post-autorisation... doivent être détaillées dans le PGR. Elles permettent de mieux identifier et caractériser un risque associé à l'utilisation d'un médicament. Il existe 3 catégories d'études :

- Catégorie 1 : Activités de pharmacovigilance supplémentaires obligatoires qui sont des conditions de l'AMM,

- Catégorie 2 : Activités de pharmacovigilance supplémentaires obligatoires qui sont des obligations spécifiques dans le cadre d'une autorisation conditionnelle de mise sur le marché ou d'une AMM dans des circonstances exceptionnelles,
- Catégorie 3 : Activités de pharmacovigilance supplémentaires requises.

- **Partie IV : Plan pour les études d'efficacité post-autorisation**

L'objectif principal de la gestion des risques est de s'assurer que les bénéfices attendus pour un produit restent supérieurs aux risques. Ainsi, le PGR se concentre principalement sur la diminution des risques et la sécurité du produit. Cependant, des études d'efficacité peuvent être demandées pour mettre à disposition des ressources permettant de mieux utiliser le produit pour plus d'efficacité.

En effet, certains médicaments peuvent nécessiter un suivi de l'efficacité au long cours et donc potentiellement faire l'objet d'études d'efficacité post-autorisation (PAES) : demande d'AMM pour un produit de pédiatrie ou médicaments de thérapie innovante, par exemple.

Les PAES ne concernent que les indications pour lesquelles le médicament est déjà autorisé et non pas pour étudier une nouvelle indication.

Les études sont renseignées dans un tableau comprenant les délais, le nom de l'étude et son statut, les principales étapes et les objectifs prévus pour chacune d'entre elles. Les protocoles sont donnés en annexe.

- **Partie V : Mesures de minimisation des risques**

Les mesures de minimisation des risques servent à prévenir la survenue des EI liés à un médicament ou en réduire la sévérité. Le titulaire de l'AMM doit, sur la base de la caractérisation du profil de sécurité, définir les mesures de minimisation des risques associées à chaque médicament en tenant compte de différents critères : forme pharmaceutique, population cible ou encore la sévérité du risque.

On retrouve :

- les mesures de minimisation de routine qui s'appliquent à tous les médicaments. Parmi les mesures de routine, on retrouve :
  - les supports d'information pour les professionnels et les patients (RCP, notice) avec notamment la section 4.8 du RCP et la section 4 de la notice

où sont détaillés les EI mais aussi les sections 4.2 à 4.4 du RCP et les sections 2 et 3 de la notice concernant les mises en garde et précautions d'emploi,

- la présentation du médicament (taille de l'emballage, unités de dosage, formulation, étiquetage) qui peut être très importante en cas de survenue d'erreurs médicamenteuses ou de surdosage,
  - le statut légal : conditions d'AMM, administration restreintes (en milieu hospitalier par exemple), prescription restreintes (uniquement par un spécialiste par exemple).
- des activités additionnelles de minimisation des risques peuvent être mises en place si nécessaire. Elles doivent être justifiées et détaillées, et la nécessité de poursuivre ces mesures est réévaluée périodiquement. On retrouve des supports de communication comme par exemple des lettres d'information aux professionnels de santé (DHPC) envoyées par les laboratoires pharmaceutiques lorsqu'il y a un problème de sécurité pour un médicament.

Ainsi, pour chaque risque présent dans le PGR, les informations suivantes doivent être détaillées : objectifs, activités de minimisation des risques de routine ou additionnelles, moyens pour évaluer ces mesures, critères de jugement de l'efficacité...

- **Partie VI : Résumé du PGR**

Un résumé du PGR pour chaque médicament autorisé doit être rendu public. Ces résumés se trouvent dans un tableau repris dans l'EPAR (European Public Assessment Report) et rendu public par l'EMA. Il comprend les éléments clés du PGR et doit être présenté de façon technique, claire et en langage courant.

Le résumé du PGR doit être mis à jour lorsqu'il y a un changement important : ajout ou suppression d'un risque important identifié ou potentiel, ajout ou suppression de mesures de minimisation des risques ou bien un changement majeur du plan de pharmacovigilance.

On retrouve ainsi dans ce résumé les informations présentées dans la partie I (modules SVII, SVIII) et les parties III, IV et V. Ainsi que les informations suivantes :

- le médicament et son indication,
- le résumé des risques importants identifiés, potentiels et les informations manquantes,
- les mesures de minimisation des risques (mesures de routine et supplémentaires),
- les activités supplémentaires de pharmacovigilance.

- **Partie VII : Annexes**

On retrouve dans cette partie toutes les annexes du PGR.

#### III.1.1.4. Exemple du PGR de Pixuvri® indiqué dans le LNH

Pixuvri® est un agent antinéoplasique dont le principe actif est la pixantrone, une aza-anthracènedione cytotoxique appartenant au groupe des anthracyclines. Il est indiqué en monothérapie dans la prise en charge des adultes atteints de LNH, agressifs à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaires.

Pixuvri® a un mécanisme d'action multiple incluant une intercalation avec l'ADN, des ruptures de brin d'ADN et une interaction avec la topoisomérase II. Pixuvri® entraîne une suppression du système hématopoïétique et une destruction potentielle des progéniteurs mégacaryotiques aux premiers stades de différenciation(91).

Dans le PGR de Pixuvri®, la myélotoxicité est un risque identifié, c'est-à-dire qu'il existe des preuves suffisantes de l'association entre Pixuvri® et la survenue du risque de myélotoxicité. Le résumé du PGR de Pixuvri® est disponible sur le site de l'EMA ([Annexe 1](#)) (92).

Les mesures principales encadrant le risque de myélotoxicité sont détaillées dans la section 4.4 « Mise en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP de Pixuvri® et font partie des mesures de minimisation du risque de routine détaillées dans le PGR Partie V « Mesures de minimisation des risques ».

Ces mesures sont présentées dans le tableau ci-dessous :

*Tableau 7 : Mesures de minimisation du risque de myélotoxicité pour Pixuvri®*

<p>Mesures de minimisation du risque de routine</p>	<p>Communication de routine sur le risque de myélotoxicité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Section 4.8 du RCP</li> <li>- Section 4 de la notice d'information du patient</li> </ul> <p>Activités de routine de minimisation des risques recommandant des mesures cliniques spécifiques pour faire face au risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Section 4.2 du RCP : modifications posologiques pour la toxicité hématologique</li> <li>- Section 4.3 : contre-indication en cas de myélosuppression profonde</li> <li>- Section 4.4 du RCP : recommandations pour la surveillance de la numération globulaire</li> <li>- Section 2 de la notice d'information du patient : recommandations pour les patients ayant un faible nombre de cellules sanguines</li> </ul> <p>Utilisation réservée aux médecins expérimentés dans le traitement du lymphome.</p>
<p>Mesures de réduction du risque additionnelles</p>	<p>Aucune mesure additionnelle proposée.</p> <p>Les activités de routine de minimisation du risque sont suffisantes pour gérer les problèmes de myélotoxicité sous Pixuvri®.</p>



### III.1.2. Prévention et facteurs de croissance hématopoïétiques

Afin de prévenir la survenue d'une myélotoxicité, il est nécessaire de surveiller les taux de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans le sang. Il peut également être nécessaire de modifier la posologie, selon les lignes directives de modification de doses décrites en section 4.2 du RCP, pour les patients qui ont/ou développent une myélosuppression.

En effet, la neutropénie sévère et notamment les épisodes de NF sont des facteurs majeurs de retard et de réduction des doses de chimiothérapie (57–59), ce qui compromet les résultats de survie dans divers contextes curatifs (58,60,61). Il est donc important de prévenir leur survenue.

Ainsi, l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques tels que le G-CSF recombinant peut être utilisé en prévention. La prophylaxie par un G-CSF réduit l'incidence, la gravité, la durée de la neutropénie induite par la chimiothérapie (NIC) et le risque de NF qui en résulte (93,94) et joue un rôle de plus en plus important dans l'administration de la chimiothérapie myélosuppressive (95,96).

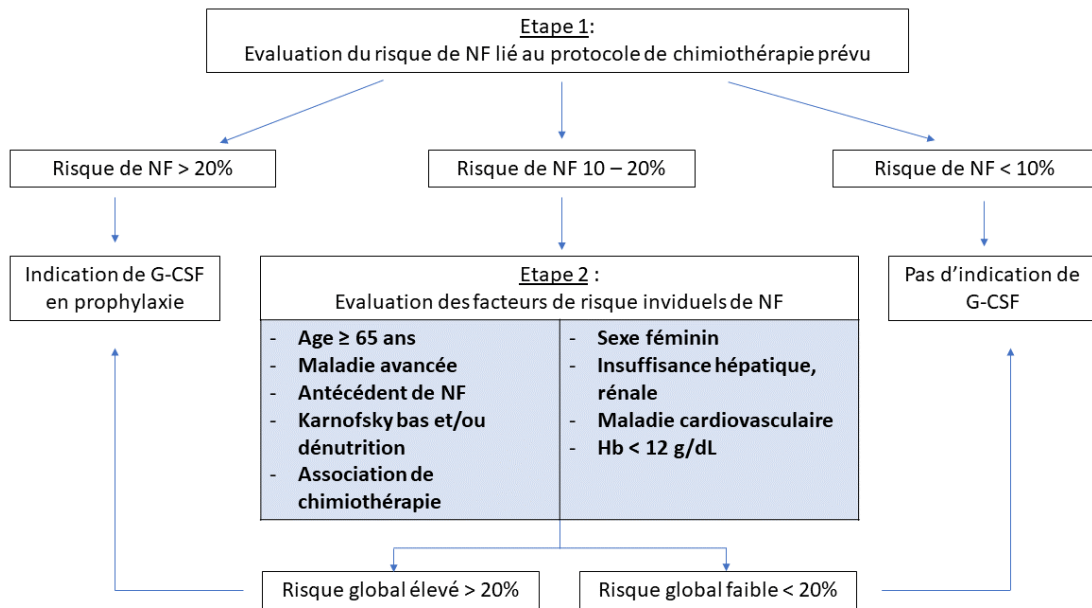
Parmi les agents commercialisés, nous retrouvons notamment le filgrastim (Neupogen®), le pegfilgrastim (Neulasta®) et le lénograstim (Granocyte®).

Il existe deux types d'usages des G-CSF : en prévention primaire ou en prévention secondaire.

La prophylaxie primaire doit être utilisée dans le but de diminuer le risque de NF dès le premier cycle de chimiothérapie. Quant à la prophylaxie secondaire, elle doit être utilisée après la survenue d'un premier évènement de neutropénie (au moins après un cycle) afin également de diminuer le risque de NF(97).

Les directives officielles européennes et américaines s'accordent désormais sur le fait que la prophylaxie primaire par G-CSF doit être administrée lorsque le risque global de NF (grade 3 à 4 selon les critères CTCAE) dû aux facteurs liés au régime et au patient est supérieur à 20 % (95,96,98). Avant 2006, la prophylaxie primaire par G-CSF était recommandée pour les régimes de chimiothérapie associés à un risque de NF relativement élevé de 40 % (99).

Figure 13 : Arbre décisionnel de la prophylaxie primaire dans le cadre d'une NF (95,96)



Cependant, les données ont montré que le bénéfice clinique était obtenu à un seuil de risque beaucoup plus bas (100,101) et l'importance des facteurs de risque individuels des patients a également été reconnue (95,96). En effet, des paramètres supplémentaires sont suggérés pour les patients présentant un risque de NIC ou de NF de grade CTCAE 3 à 4 inférieur à 20 %.

Pour les schémas thérapeutiques qui sont associés à un risque de NF de 10 à 20 %, les facteurs de risque individuels du patient doivent également être pris en compte pour déterminer la nécessité d'un soutien par G-CSF (Fig. 13). Il existe des preuves de haut niveau que l'âge avancé, le stade avancé de la maladie et la survenue de NF lors d'un premier cycle de chimiothérapie ou d'un cycle précédent sont des facteurs de risque de NF (95). D'autres facteurs ont été signalés comme augmentant le risque comprenant la présence de comorbidités et un mauvais état de performance/nutritionnel (95,96,102). Étant donné qu'un âge supérieur à 65 ans est systématiquement associé à un risque accru de NF, la prophylaxie par G-CSF doit être envisagée pour soutenir l'administration de la chimiothérapie chez tous les patients âgés recevant une chimiothérapie myélotoxique (103).

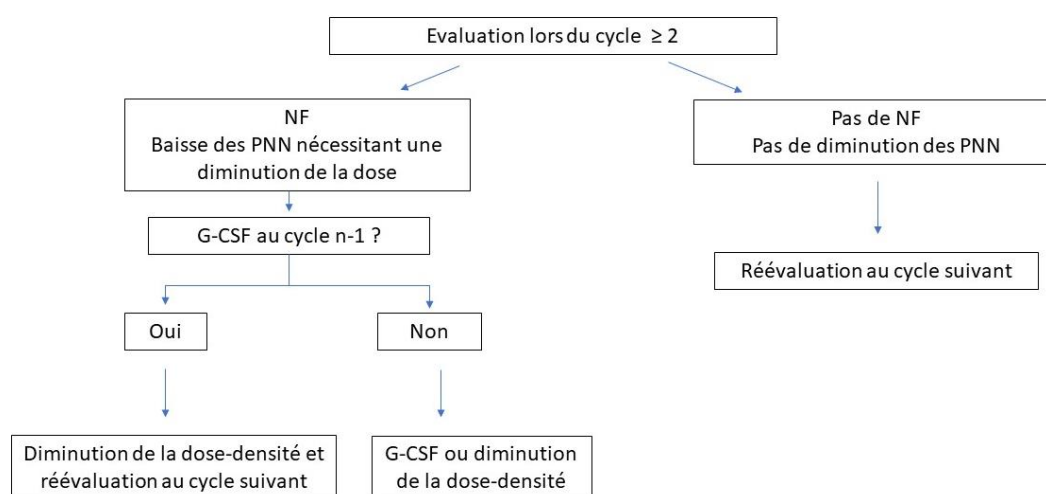
Parmi les régimes de chimiothérapie présentant un risque de NF supérieur à 20%, nous retrouvons l'association cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone (CHOP) utilisée dans le traitement du LNH (95).

Des données prospectives récentes provenant d'une vaste étude communautaire ont confirmé les observations précédentes selon lesquelles la NF est plus fréquente au cours du premier cycle de chimiothérapie (104), ce qui souligne la nécessité de commencer le G-CSF dès le premier cycle chez les patients appropriés. Il a été démontré que l'utilisation prophylactique du G-CSF (pegfilgrastim notamment) dès le premier cycle réduisait l'incidence des NF d'environ 60 % par rapport à une utilisation curative (initiée après le premier cycle après la décision du médecin) chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans ;  $n=852$ ) recevant une gamme de schémas de chimiothérapies myélosuppressives légères à modérées pour des tumeurs solides (cancer du poumon, du sein ou de l'ovaire) ou des LNH (105). Parmi les patients atteints de tumeurs solides, une NF est survenue chez 10 % (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 7-14 %) du groupe utilisant le pegfilgrastim comme réactif contre 4 % (IC à 95 % : 2-6 %) du groupe recevant le pegfilgrastim en prophylaxie primaire ( $p=0,001$ ). Parmi les patients atteints de LNH, une NF est survenue chez 37 % (IC 95 % : 26-49 %) du groupe utilisant le pegfilgrastim en prophylaxie réactive contre 15 % (IC 95 % : 8- 25 %) du groupe recevant le pegfilgrastim en prophylaxie primaire ( $p=0.004$ ).

De plus en plus de données indiquent que la réduction des NF grâce au G-CSF associé à une meilleure administration des chimiothérapies pourraient se traduire par de meilleurs résultats en termes de survie(59,106).

L'utilisation du G-CSF comme prophylaxie secondaire a également été étudiée. Les lignes directrices proposées par l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) et le NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) suggèrent l'utilisation du G-CSF chez les patients recevant une chimiothérapie myélotoxique légère à modérée avec intention curative et qui ont connu un épisode de NIC ou NF de grades CTCAE 3 à 4(64).

Figure 14 : Arbre décisionnel de la prophylaxie secondaire dans le cadre d'une NF



Légende : PNN= Polynucléaire Neutrophile

Les facteurs de croissance myéloïdes ne sont pas exempts d'EI potentiels, le plus fréquent étant la douleur osseuse. Les douleurs osseuses associées au G-CSF sont généralement autolimitées mais peuvent être sévères. L'administration d'un agent anti-inflammatoire tel que le naproxène et d'un antihistaminique comme la loratadine au début de l'apparition de la douleur osseuse et poursuivie pendant 48 à 72 heures permet de réduire la douleur, avec un faible risque de toxicité et un coût minime pour le patient(74).

Dans la chimiothérapie à dose dense, le G-CSF joue un rôle important car le cycle de traitement est court (14 jours) et ne laisse pas suffisamment de temps pour la récupération de la moelle osseuse entre les cycles. Désormais, il existe des preuves de l'efficacité du G-CSF (filgrastim ou pegfilgrastim) pour supporter l'administration de la chimiothérapie à dose dense comme le CHOP (avec ou sans rituximab) dans les délais prévus chez des patients atteints de LNH, y compris les personnes âgées. Des patients atteints de LNH agressif et plus jeunes ont pu recevoir un régime CHOP à dose intense et à dose dense avec du G-CSF en support(107–109).

## III.2. Prise en charge et gestion des myélotoxicités

Nous allons maintenant détailler la prise en charge requise pour chaque type de myélotoxicité.

### III.2.1. Gestion des neutropénies

Dans le cadre d'une NIC, il est tout d'abord nécessaire de mettre en œuvre une prévention primaire telle que décrite dans la [section III.1.2](#) ci-dessus.

Par la suite, une surveillance étroite de la numération sanguine doit être établie dans la phase initiale du traitement, phase où le risque est le plus élevé. Le patient doit être informé des signes et symptômes évocateurs d'une NIC, et, en cas de survenue, savoir qui contacter. Le traitement ultérieur peut nécessiter une modification de la dose, un retard de la dose ou l'administration d'agents G-CSF en tant qu'agents de prévention secondaire.

Dans le cadre d'une NF, c'est une urgence médicale qui nécessite une intervention rapide et essentielle afin d'éviter la morbidité et la mortalité. Le risque de détérioration clinique doit ainsi être évalué rapidement notamment au travers du score MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index*) qui est une aide afin de déterminer si le patient présente peu de risques lors d'une NF, et peut éventuellement être traité en ambulatoire. Parmi les critères d'exclusion du risque, nous retrouvons un âge inférieur à 60 ans, une absence d'hypotension, de déshydratation ou encore une absence d'infection fongique préalable. Un score  $\geq 21$  signifie que le risque est faible(110).

Des soins standards doivent être mis en place pour traiter une NF. Parmi ces soins, des mesures thérapeutiques comme les gestes barrières et l'isolement respiratoire, la poursuite d'une prophylaxie avec du G-CSF et un support transfusionnel (plaquettes et globules rouges). Dans le cadre de la recherche du germe impliqué dans la NF, un diagnostic et un pronostic doivent être pratiqués comprenant l'obtention de cultures (sang, urine, ORL, selles), une radiographie pulmonaire et une radiographie latérale du thorax, et enfin l'administration rapide d'antibiotiques par voie intraveineuse. Le céfépime, qui est un antibactérien de la famille des bêta-lactamine, est l'agent de première intention le plus utilisé(64,72–74,111).

### III.2.2. Gestion des anémies

La première approche chez un patient anémique consiste à établir la ou les causes sous-jacentes, traiter la ou les causes en question, évaluer les symptômes de l'anémie en tenant compte des caractéristiques individuelles du patient, et enfin évaluer les risques et les avantages de chaque approche thérapeutique.

Au-delà du traitement des comorbidités et des autres causes, les principales interventions pour une anémie induite par une chimiothérapie sont la transfusion de culots globulaires (CGR) et l'administration d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE). L'ASE est réservée aux patients recevant une chimiothérapie et donc sans intention curative(63).

Le traitement curatif par transfusion de CGR consiste en une transfusion de deux CGR par 24 heures en suivant les règles de sécurité transfusionnelle : vérification du groupe sanguin ainsi qu'une surveillance tensionnelle, thermique et clinique stricte tout au long de la transfusion. En fin de transfusion, une numération de contrôle est réalisée afin de vérifier son efficacité. Les seuils de transfusion varieront en fonction de l'âge du patient, de ses comorbidités, de la maladie sous-jacente, de la capacité attendue de récupération hématologique et du traitement en cours. Il est recommandé d'avoir recours à une transfusion sanguine lorsque le taux d'Hb est inférieur à 8 g/dL.

Concernant le traitement par ASE, son principal objectif sera plutôt de prévenir la transfusion globulaire et améliorer la qualité de vie. Parmi les traitements par ASE, nous retrouvons actuellement sur le marché l'époïétine alpha (Eprex®) et ses biosimilaires (Binocrit®) et (Retacrit®), l'époïétine bêta (Neorecormon®), la darbepoïétine (Aranesp®) et l'époïétine thêta (Eporatio®). Un traitement par ASE peut être initié dès le début de la chimiothérapie si l'Hb est inférieure à 10 g/dL ou par la suite si l'Hb chute entre 9 et 11 g/dL avec la présence de signes associés d'anémie.

L'administration de l'ASE est sous cutanée et hebdomadaire mais elle peut être augmentée ou diminuée selon les besoins. Les molécules sont équivalentes en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi. A la 4ème semaine de traitement, une évaluation est faite et une adaptation posologique peut être possible en fonction du taux d'Hb: le traitement est poursuivi mais la posologie peut être diminuée en cas de réponse majeure (augmentation de plus de 2 g/dL ou proche de 12 g/dL) ou le traitement suspendu en cas d'Hb supérieure à 13 g/dL. En revanche,

en cas d'inefficacité des ASE (augmentation de l'Hb inférieure à 1g/dL), il n'est plus recommandé d'augmenter les doses et le traitement est alors arrêté, sauf pour l'époïétine théta.

Durant les 8 premières semaines de traitement, un hémogramme complet ainsi qu'un dosage du taux d'Hb et des plaquettes doivent être réalisés de façon hebdomadaire. L'apparition des thromboses doit être surveillée notamment en cas de chirurgie, d'immobilisation, d'antécédents thrombotiques ou lors de traitement d'un myélome. En cas de réponse, le traitement par ASE doit être poursuivi 4 semaines après l'arrêt de la dernière cure de chimiothérapie.

Si le patient présente une carence en fer, il est recommandé d'associer une supplémentation ferrique, par voie veineuse de préférence, si la ferritinémie est inférieure à 100 µg/L (posologie de 200 à 300 mg par jour) (112,113).

La FDA (*Food and Drug Administration*), l'AABB (*American Association of Blood Banks*) et le NCCN ont récemment révisé les directives relatives à l'administration des ASE et des CGR en fonction des risques et des avantages spécifiques de chaque approche. La familiarisation avec ces recommandations très récentes est essentielle pour que le praticien puisse donner un consentement éclairé au patient, maintenir la sécurité et assurer la conformité aux exigences réglementaires, notamment le programme d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS) pour les agents stimulant l'érythropoïèse réglementés par la FDA et les exigences des banques de sang institutionnelles(63,114,115).

Il faut toujours garder à l'esprit que les bénéfices de toute transfusion sont temporaires, et que la restauration de la fonction normale de la moelle osseuse et de l'érythropoïèse est l'objectif le plus souhaitable. Comme indiqué dans les directives REMS, il existe des risques spécifiques associés à l'administration d'ASE, notamment la thrombose, une survie inférieure et une diminution du temps de progression de certains types de tumeurs(63).

### III.2.3. Gestion des thrombocytopénies

Comme pour les anémies, la cause peut être multifactorielle, y compris une maladie sous-jacente, des comorbidités, des médicaments associés, une destruction liée à la maladie, ou un effet direct du traitement sur les macrophages du pool mitotique. Contrairement à la neutropénie ou à l'anémie, l'utilisation de facteurs de stimulation des colonies pour la thrombocytopénie induite par la chimiothérapie n'est pas encore approuvée par la FDA, en partie à cause des préoccupations concernant les effets hors cible des agents thrombopoïétiques.

La durée de vie d'une plaquette mature dans le pool post mitotique peut être de 24 heures seulement, d'où un besoin constant de remplacement. Les patients souffrant de troubles de la moelle osseuse, d'une destruction périphérique continue ou d'une séquestration comme dans le cas d'une splénomégalie sont particulièrement exposés à une thrombocytopenie prolongée. Pour ces patients, le risque d'hémorragie est ainsi la plus grande préoccupation(75,76).

Dans le cadre d'une thrombocytopenie induite par une chimiothérapie, voici quelques recommandations pour gérer au mieux cet EI. Tout d'abord, il convient d'évaluer le risque en se basant sur le risque CTCAE ([tableau 0-2](#)) et sur les grades de saignement de l'OMS:

- Grade 1 : Pétéchies, ecchymoses, sang occulte dans les selles, légers saignements vaginaux anormaux,
- Grade 2 : Perte de sange légère, hémorragie macroscopique ne nécessitant pas de transfusion de globules rouges au-delà des besoins habituels : épistaxis, hématurie, hématurie,
- Grade 3 : Hémorragie d'une ou plusieurs unités de CGR par jour, hémorragie nécessitant une transfusion de globules rouges en sus des besoins transfusionnels habituels,
- Grade 4 : Perte de sange invalidante, hémorragie mettant en danger la vie du patient, définie comme une hémorragie massive provoquant un compromis hémodynamique ou une hémorragie dans un organe vital (par exemple, hémorragie intracrânienne, péricardique ou pulmonaire).

Ensuite, évaluer les symptômes et les maladies sous-jacentes, déterminer la chronicité et également tenir compte des caractéristiques individuelles des patients (y compris la proximité du centre de traitement, un traitement anticoagulant ou des médicaments antiplaquetaires concomitants, une réponse antérieure aux plaquettes, un processus inflammatoire/infection concomitant, une maladie du système nerveux central) (75,76,85,116).

La transfusions de plaquettes est déterminée en fonction des taux de plaquettes et des caractéristiques du patient. Dans le cadre d'un **traitement prophylactique** (patient stable hémodynamiquement), voici les recommandations pour une prescription de transfusion de plaquettes(117):

- Thrombopénie < 10 000/ $\mu$ L : thrombopénie chronique secondaire à une chimiothérapie,



- Thrombopénie < 20 000/ $\mu$ L : patients ayant des antécédents d'hémorragie ou un processus infectieux actif (fièvre > 38.5°C, leucocytose > 75 000 / $\mu$ L) et pour certains actes chirurgicaux peu invasifs (myélogramme, mise en place d'un cathéter, biopsies),
- Thrombopénie < 40-50 000/ $\mu$ L : intervention chirurgicale ou invasive,
- Thrombopénie < 100 000/ $\mu$ L : intervention neurochirurgicale.

Pour une **transfusion thérapeutique** (saignement actif), voici les critères :

- Thrombopénie < 100 00/ $\mu$ L : saignement  $\geq$  grade 2 de l'OMS + épistaxis > 1h,
- Thrombopénie < 50 000/ $\mu$ L : coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou saignement important.

Deux types de concentrés sont utilisés : des concentrés classiques obtenus à partir de différents donneurs aléatoires ou des concentrés unitaires obtenus à partir d'un seul donneur, limitant les phénomènes d'auto-immunisation. Les transfusions permettent une remontée rapide mais brève (moins de 48h) du taux plaquettaire d'où leur indication en cas de thrombopénie de grade élevé. Une réduction des doses pourra être envisagée en fonction du taux plaquettaire(112).

Enfin, la mise en place de mesures de prévention est également capitale et cela comprend notamment l'évaluation du risque de saignement comme décrit ci-dessus, la mise en place d'une surveillance de la numération sanguine ainsi qu'un suivi : interrompre un traitement anticoagulant lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 50 000/ $\mu$ L et informer le personnel soignant et le patient des précautions à prendre en cas de saignement et des signes et symptômes à signaler. Enfin, pour les patients recevant des transfusions fréquemment, maintenir une bande d'identification du sang de type et de dépistage à jour.

Une analyse de la base de données en hématologie/oncologie appelée PLADO (étude sur la dose de plaquettes) de 3 447 patients ayant reçu des transfusions de plaquettes, a révélé qu'une numération plaquettaire de 10 000/ $\mu$ L était le seuil de déclenchement recommandé pour la transfusion prophylactique, avec une adaptation pour les patients présentant des facteurs de complication, conformément aux directives et recommandations. L'éducation du patient et du personnel soignant est essentielle afin de prendre les précautions nécessaires en cas de saignement et également les informer des signes et symptômes à signaler pour éviter des EI plus graves(75,76,116).

### III.2.4. Autres

Afin de prendre en charge la myélotoxicité, d'autres moyens peuvent être mis en place par le médecin comme la réduction de la dose de chimiothérapie ou bien le décalage d'un ou plusieurs cycles de chimiothérapie.

Cependant, l'utilisation du G-CSF présente de meilleur résultat sur la survie. De nombreuses données montrent désormais que la réduction de l'intensité de la chimiothérapie due à des retards et à des réductions de dose peut potentiellement compromettre les résultats de survie chez les patients recevant un traitement curatif.

Historiquement, il était courant de réduire la dose de chimiothérapie au lieu d'administrer du G-CSF chez les patients à risque, mais cette stratégie risque d'obtenir des résultats sous-optimaux. L'utilisation du G-CSF doit plutôt être guidée par l'intention du traitement (c'est-à-dire s'il s'agit d'un traitement curatif ou destiné à prolonger la survie, par opposition à un traitement palliatif).

Si la réduction de l'intensité ou de la densité de la dose de chimiothérapie est associée à un mauvais pronostic ou si les régimes de chimiothérapie à dose dense ou à dose intense présentent des avantages pour la survie, la prophylaxie par G-CSF doit être utilisée.

Lorsque cela n'est pas crucial, l'utilisation d'un régime de chimiothérapie moins myélosuppressif ou la modification de la dose/du calendrier peut être envisagé.

### III.3. La prise en charge dans le LNH

La prise en charge dans le traitement du LNH est relativement la même que celle décrite ci-dessus avec des spécificités propres au LNH qui vont être décrites.

Dans le cadre d'un LNH, les lymphocytes et donc le système immunitaire sont déjà affectés. Il faut ainsi redoubler de vigilance lors de la mise en place d'une chimiothérapie et de potentiels effets myélotoxiques associés et, le cas échéant, prendre les mesures nécessaires.

Le LNH est une hémopathie maligne issue des cellules immunitaires transformées, les lymphocytes, appartenant à la lignée des globules blancs et qui constituent un élément clé du système immunitaire. Il s'agit d'une tumeur maligne hématologique liée à l'âge les plus courantes avec environ 57% des cas de LNH à haut risque diagnostiqués chez des patients âgés de plus de 65 ans(23,118).

Les patients atteints d'un LNH sont généralement âgés et présentent des antécédents médicaux. Les personnes âgées sont plus à risque que les patients plus jeunes de développer une myélosuppression et notamment des neutropénies, des thrombocytopénies et/ou des anémies. Ce risque est lié à une diminution de la réserve hématopoïétique, et après une chimiothérapie, la formation d'élément du sang devient insuffisante. De plus, l'incidence et la gravité des myélotoxicités induites par une chimiothérapie augmentent remarquablement après 70 ans(119,120).

La majorité des traitements utilisés dans les protocoles de chimiothérapie sont myélotoxiques, et les protocoles de polychimiothérapie incorporant plus d'un agent myélosuppresseur peuvent avoir de profonds effets sur la moelle osseuse. Parmi les régimes de chimiothérapie présentant un risque de NF supérieur à 20%, nous retrouvons l'association de cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (CHOP) utilisée dans le traitement du LNH(95,102).

De nombreux patients atteints d'hémopathies malignes développent des anémies entraînant une fatigue et un essoufflement qui diminuent considérablement la qualité de vie(121,122). Cette diminution de la qualité de vie peut être particulièrement prononcée chez les patients âgés de plus de 65 ans, qui présentent souvent des complications liées à l'âge renforçant les séquelles de l'anémie liée au cancer(124). Bien que la maladie en elle-même peut provoquer une anémie via divers mécanismes comme l'infiltration de cellules néoplasiques dans la moelle osseuse et l'altération de l'érythropoïèse, l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique aggrave souvent le problème. Il a été rapporté que jusqu'à 50 % des patients

atteints de lymphome développent une anémie après la chimiothérapie(125). Comme détaillé précédemment en [section III.2.2.](#), l'utilisation de l'ASE est recommandée chez les patients présentant une anémie symptomatique induite par la chimiothérapie.

La neutropénie est également un EI fréquent de la chimiothérapie du LNH et peut être particulièrement grave chez les personnes âgées. Les patients âgés (65 ans) sont nettement plus susceptibles d'être hospitalisés en raison d'une NF que les patients plus jeunes (28 % contre 16 %, respectivement). Malgré une réserve hématopoïétique plus faible chez les personnes âgées, une prophylaxie avec le G-CSF ou le GM-CSF peut considérablement réduire l'incidence des neutropénies sévères et fébriles(123). Il est important de prendre également en compte l'impact de la neutropénie sur la qualité de vie car il est désormais évident qu'elle peut avoir des effets négatifs sur les résultats de survie des patients.

En raison de l'incidence élevée de complications neutropéniques et de décès au cours des premiers cycles de chimiothérapie et du potentiel d'amélioration des résultats, la prophylaxie par G-CSF dès le premier cycle doit ainsi être systématiquement envisagée chez les patients âgés atteints de LNH et traités par un régime CHOP ou par des régimes de chimiothérapie de type CHOP(123).

Les effets secondaires de la chimiothérapie sur la moelle osseuse peuvent également entraîner une thrombocytopénie. Cette complication peut être particulièrement destructrice chez les personnes âgées en raison du risque accru de saignement spontané des petits vaisseaux fragiles. Les thrombocytopénies sévères induites par la chimiothérapie sont généralement traitées par des transfusions de plaquettes, en effet, il n'existe actuellement aucun traitement efficace par facteur de croissance recombinant. La nécessité d'une transfusion est évaluée en fonction des taux de plaquettes et des caractéristiques du patient. Cependant, la maladie réfractaire à la transfusion de plaquettes n'est pas rare et représente un enjeu thérapeutique majeur(119).

## Discussion/Conclusion

Le LNH est un type de cancer affectant le système lymphoïde et représente plus de 90% de l'ensemble des lymphomes diagnostiqués. En 2020, on dénombre environ 544 352 nouveaux cas de LNH dans le monde. La chimiothérapie est largement indiquée dans le traitement du LNH et peut engendrer des myélotoxicités sévères, un EI très courant des chimiothérapies. L'association la plus utilisée étant la polychimiothérapie CHOP, une association de 4 chimiothérapies, cela augmente considérablement le risque de développer une myélotoxicité. Ce travail a permis de mettre en évidence les moyens de prévention et de prise en charge des différentes myélotoxicités de façon générale puis celles rencontrées chez des patients atteints d'un LNH.

Les myélotoxicités les plus courantes sont les cytopénies comprenant la neutropénie, l'anémie et la thrombocytopénie. Parmi elles, les neutropénies sont les manifestations les plus fréquentes. La fréquence d'apparition des myélotoxicités mise en évidence dans la littérature démontre que les patients atteints de cancers hématologiques sont plus à risque que ceux qui développent des tumeurs solides en raison de la diminution de la réserve de moelle osseuse. Cette fréquence augmente également avec l'âge.

De plus, les données issues d'EudraVigilance s'alignent avec celles de la littérature et montrent que les manifestations les plus courantes de la myélotoxicité sont la neutropénie (incluant la NF), suivie de la thrombocytopénie et enfin l'anémie.

Les données extraites d'EudraVigilance montrent également que la chimiothérapie utilisée dans le LNH la plus susceptible d'entraîner une myélotoxicité est l'ifosfamide (44%) suivi de la cyclophosphamide (41%) puis de la vincristine (35%) qui sont deux chimiothérapies retrouvées dans la polychimiothérapie CHOP, un traitement qui est largement utilisé dans le LNH. De plus, la neutropénie (incluant la NF) est la myélotoxicité la plus importante chez les patients traités avec la doxorubicine (50.6% des cas) et la vincristine (46.5% des cas), chimiothérapies également utilisées dans le régime CHOP.

Le plus grand risque de NIC sévère, comprenant la NF, se trouve lors du premier cycle de chimiothérapie. Il est donc important de prévenir ce risque le plus tôt possible afin de conserver une bonne qualité de vie chez les patients en mettant en place une prophylaxie primaire ou secondaire en fonction de l'état du patient et/ou de ses antécédents. Il a été démontré que l'utilisation prophylactique du G-CSF dès le premier cycle réduisait l'incidence

des NF d'environ 60 % par rapport à une utilisation réactive (après le premier cycle) chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) recevant une chimiothérapie myélosuppressive légère à modérée.

Enfin, à côté d'une prévention du risque, il est nécessaire de prendre en charge les myélotoxicités retrouvées dans le traitement du LNH. L'évaluation des symptômes et des maladies sous-jacentes dans le cadre d'une anémie et d'une thrombocytopénie est indispensable afin d'avoir une prise en charge optimale. Pour ce qui est du traitement de la neutropénie, la prophylaxie par un G-CSF joue un rôle de plus en plus important dans l'administration de la chimiothérapie myélosuppressive en réduisant l'incidence, la gravité, la durée de la NIC et le risque de NF qui en résulte.

Toutes ces mesures de prévention et de gestion des risques peuvent être retrouvées dans le PGR des spécialités concernées. Le PGR est un document réglementaire proposant des mesures de minimisation du risque, allant de simples mesures de routines à des mesures additionnelles.

## Bibliographie

1. Qu'est ce qu'un lymphome ? France Lymphome Espoir [Internet]. France Lymphome Espoir. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/le-systeme-immunitaire>
2. Othman M. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 14th Edition. [cité 6 août 2021]; Disponible sur: [https://www.academia.edu/37006818/Junqueiras\\_Basic\\_Histology\\_Text\\_and\\_Atlas\\_14th\\_Edition](https://www.academia.edu/37006818/Junqueiras_Basic_Histology_Text_and_Atlas_14th_Edition)
3. Boes KM, Durham AC. Bone Marrow, Blood Cells, and the Lymphoid/Lymphatic System. *Pathol Basis Vet Dis*. 2017;724-804.e2.
4. Lymphoma Action | The lymphatic system [Internet]. Lymphoma Action. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://lymphoma-action.org.uk/about-lymphoma-what-lymphoma/lymphatic-system>
5. SIMON M. Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html>
6. Les cellules sanguines. :16.
7. Tedder TF, Zhou L-J, Engel P. The CD19/CD21 signal transduction complex of B lymphocytes. *Immunol Today*. 1 sept 1994;15(9):437-42.
8. Józsi M, Prechl J, Bajtay Z, Erdei A. Complement Receptor Type 1 (CD35) Mediates Inhibitory Signals in Human B Lymphocytes. *J Immunol*. 15 mars 2002;168(6):2782-8.
9. Justement LB, Brown VK, Lin J. Regulation of B-cell activation by CD45: a question of mechanism. *Immunol Today*. 1 sept 1994;15(9):399-406.
10. Lanier LL, O'Fallon S, Somoza C, Phillips JH, Linsley PS, Okumura K, et al. CD80 (B7) and CD86 (B70) provide similar costimulatory signals for T cell proliferation, cytokine production, and generation of CTL. *J Immunol*. 1 janv 1995;154(1):97-105.
11. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*. 1 sept 2008;112(5):1570-80.
12. Sansom DM, Walker LSK. The role of CD28 and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) in regulatory T-cell biology. *Immunol Rev*. 2006;212(1):131-48.
13. Trowbridge IS, Thomas ML. CD45: An Emerging Role as a Protein Tyrosine Phosphatase Required for Lymphocyte Activation and Development. *Annu Rev Immunol*. 1994;12(1):85-116.
14. The immunological function of CD52 and its targeting in organ transplantation | SpringerLink [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00011-017-1032-8>

15. Romagnani S, Prete GD, Maggi E, Chilosi M, Caligaris-Cappio F, Pizzolo G. CD30 and type 2 T helper (Th2) responses. *J Leukoc Biol.* 1995;57(5):726-30.
16. The Immune System and Primary Immunodeficiency | Immune Deficiency Foundation [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://primaryimmune.org/immune-system-and-primary-immunodeficiency>
17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
18. Maladie de Hodgkin et Lymphome Non Hodgkinien - FLE [Internet]. France Lymphome Espoir. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/infos-mg/les-lymphomes>
19. Lymphome non hodgkinien : points clés - Lymphome non hodgkinien [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Lymphome-non-hodgkinien/Points-cles>
20. Globocan. Non-hodgkin lymphoma. 2020;
21. Cancer today [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
22. Cancer today Mortality [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
23. Non-Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>
24. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK’s Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 28 avr 2015;112(9):1575-84.
25. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version - National Cancer Institute [Internet]. 2021 [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq>
26. Mak T, Saunders M. Primer to the Immune Response. In 2008.
27. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2375-90.
28. Anonymous. Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. 2015 [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.llscanada.org/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma>
29. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet.* juill 2017;390(10091):298-310.
30. Haute Autorité de Santé. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique; Lymphomes non hodgkiniens de l’adulte. 2012;



31. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 12 mai 2011;117(19):5019-32.
32. Masdin N. ABELOFF'S CLINICAL ONCOLOGY FIFTH EDITION. [cité 6 août 2021]; Disponible sur: [https://www.academia.edu/5809223/ABELOFFS\\_CLINICAL\\_ONCOLOGY\\_FIFTH\\_EDITION](https://www.academia.edu/5809223/ABELOFFS_CLINICAL_ONCOLOGY_FIFTH_EDITION)
33. Non-Hodgkin Lymphoma Risk Factors [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
34. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 20 sept 2014;32(27):3059-67.
35. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2015;26:v116-25.
36. Harkins RA, Chang A, Patel SP, Lee MJ, Goldstein JS, Merdan S, et al. Remaining challenges in predicting patient outcomes for diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol*. nov 2019;12(11):959-73.
37. Chemotherapy for Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/treating/chemotherapy.html>
38. High-Dose Chemotherapy and Stem Cell Transplant for Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/treating/bone-marrow-stem-cell.html>
39. Rituximab : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rituximab-18205.html>
40. Salles G, Długosz-Danecka M, Ghesquières H, Jurczak W. Tafasitamab for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Opin Biol Ther*. avr 2021;21(4):455-63.
41. Alemtuzumab : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/alemtuzumab-21871.html>
42. Brentuximab vedotine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/brentuximab-vedotine-23577.html>
43. Immunotherapy for Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/treating/immunotherapy.html>

44. Radiation Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/treating/radiation-therapy.html>
45. Targeted Therapy Drugs for Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/treating/targeted-therapy.html>
46. Surgery for Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/treating/surgery.html>
47. Toxicités médullaires cancer, Leucocytes, Erythrocytes, Plaquettes | Effets secondaires Cancer [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.centreleonberard.fr/professionnel-de-sante-chercheur/adresser-mon-patient/effets-secondaires/toxicites-medullaires>
48. Kurtin S. Myeloid Toxicity of Cancer Treatment. *J Adv Pract Oncol.* 2012;3(4):209-24.
49. Chimiothérapie : les effets indésirables lymphome [Internet]. France Lymphome Espoir. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/comment-soigner-un-lymphome/les-effets-indesirables-de-la-chimiotherapie>
50. Undevia SD, Gomez-Abuin G, Ratain MJ. Pharmacokinetic variability of anticancer agents. *Nat Rev Cancer.* juin 2005;5(6):447-58.
51. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.hematocell.fr/index.php/les-cellules-du-sang/15-les-cellules-du-sang-et-de-la-moelle-osseuse/valeurs-normales-de-lhemogramme-selon-lage/129-hemogramme-selon-lage>
52. Crea F, Giovannetti E, Zinzani PL, Danesi R. Pharmacologic rationale for early G-CSF prophylaxis in cancer patients and role of pharmacogenetics in treatment optimization. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 oct 2009;72(1):21-44.
53. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer.* 1 mai 2005;103(9):1916-24.
54. Courtney DM, Aldeen AZ, Gorman SM, Handler JA, Trifilio SM, Parada JP, et al. Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. *The Oncologist.* août 2007;12(8):1019-26.
55. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 15 mai 2006;106(10):2258-66.
56. Mayordomo JI, López A, Viñolas N, Castellanos J, Pernas S, Domingo Alonso J, et al. Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain. *Curr Med Res Opin.* oct 2009;25(10):2533-42.

57. Link BK, Budd GT, Scott S, Dickman E, Paul D, Lawless G, et al. Delivering adjuvant chemotherapy to women with early-stage breast carcinoma: current patterns of care. *Cancer*. 15 sept 2001;92(6):1354-67.
58. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, De Bock R, Berneman Z, Ferrant A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol*. avr 2008;87(4):277-83.
59. Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, Bosly A, Paridaens R, Constenla M, et al. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. nov 2008;16(11):1299-309.
60. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 6 avr 1995;332(14):901-6.
61. Lee K-W, Kim D-Y, Yun T, Kim D-W, Kim T-Y, Yoon S-S, et al. Doxorubicin-based chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients: comparison of treatment outcomes between young and elderly patients and the significance of doxorubicin dosage. *Cancer*. 15 déc 2003;98(12):2651-6.
62. Les effets indésirables des chimiothérapies sur le sang [Internet]. VIDAL. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/effets-indesirables-chimiotherapie-cancer/sang-anemie.html>
63. Rodgers GM, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. mai 2012;10(5):628-53.
64. Crawford J, Armitage J, Balducci L, Becker PS, Blayney DW, Cataland SR, et al. Myeloid growth factors. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 1 oct 2013;11(10):1266-90.
65. Rad UH and A. English: Hematopoiesis as it occurs in humans, with important hemopoietic growth factors affecting differentiation. [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoietic\\_growth\\_factors.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoietic_growth_factors.png)
66. L'anémie – un effet secondaire fréquent de la chimiothérapie [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <http://cancer-du-sein.ch/l'anmie--un-effet-secondaire-frquent-de-la-chimiothrapie-l'anmie-a-de-nombreuses-causes-et-doit-tre-traite-au-cas-par-cas>
67. ANEMIE ET THROMBOPENIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER. :7.
68. Anonymous. EudraVigilance [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
69. European database of suspected adverse drug reaction reports - Disclaimer [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html>

70. History | MedDRA [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.meddra.org/about-meddra/history>
71. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
72. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. janv 2011;47(1):8-32.
73. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: a critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol Hematol*. juin 2011;78(3):185-94.
74. Wingard JR, Elmongy M. Strategies for minimizing complications of neutropenia: Prophylactic myeloid growth factors or antibiotics. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 nov 2009;72(2):144-54.
75. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al. Dose of Prophylactic Platelet Transfusions and Prevention of Hemorrhage. *N Engl J Med*. 18 févr 2010;362(7):600-13.
76. Triulzi DJ, Assmann SF, Strauss RG, Ness PM, Hess JR, Kaufman RM, et al. The impact of platelet transfusion characteristics on posttransfusion platelet increments and clinical bleeding in patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood*. 7 juin 2012;119(23):5553-62.
77. Kurtin S, Aocn, Anp-C. Risk Analysis in the Treatment of Hematologic Malignancies in the Elderly. 2010;
78. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. juill 2006;6(7):546-58.
79. Carreca I, Balducci L. Cancer chemotherapy in the older cancer patient. *Urol Oncol*. 1 nov 2009;27(6):633-42.
80. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol [Internet]*. 21 sept 2016 [cité 9 août 2021]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2005.04.242>
81. Smith RE. Trends in recommendations for myelosuppressive chemotherapy for the treatment of solid tumors. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. août 2006;4(7):649-58.
82. Chan A, Verma S, Loibl S, Crawford J, Choi MR, Dreiling L, et al. Reporting of myelotoxicity associated with emerging regimens for the treatment of selected solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 févr 2012;81(2):136-50.
83. Miyoshi N, Yano M, Takachi K, Kishi K, Noura S, Eguchi H, et al. Myelotoxicity of preoperative chemoradiotherapy is a significant determinant of poor prognosis in patients with T4 esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 1 avr 2009;99(5):302-6.

84. Sekeres MA. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. *J Natl Compr Canc Netw*. 1 janv 2011;9(1):57-63.
85. Kurtin SE, Demakos EP, Hayden J, Boglione C. Treatment of Myelodysplastic Syndromes. *Clin J Oncol Nurs*. 28 mai 2012;16(0):23-35.
86. Nos missions - Surveiller les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 12 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/surveiller-les-medicaments>
87. Règlement (UE) no 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) no 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) no 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. :16.
88. EUR-Lex - 32010L0084 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=celex%3A32010L0084>
89. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance - Légifrance [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000026592596>
90. Anonymous. Risk management plans [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pharmacovigilance/risk-management/risk-management-plans>
91. Minotti G, Han H, Cattan V, Egorov A, Bertoni F. Pixantrone: novel mode of action and clinical readouts. *Expert Rev Hematol*. juill 2018;11(7):587-96.
92. Anonymous. Pixuvri [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pixuvri>
93. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 18 juill 1991;325(3):164-70.
94. Crawford J. Neutrophil growth factors. *Curr Hematol Rep*. nov 2002;1(2):95-102.
95. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 2006;42(15):2433-53.
96. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 1 juill 2006;24(19):3187-205.

97. Mollon DD. Toxicité hématologiques des traitements du cancer chez la personne âgée. :35.
98. Greil R, Psenak O, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO recommendations for the applications. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2008;19 Suppl 2:ii116-118.
99. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 oct 2000;18(20):3558-85.
100. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 févr 2005;23(6):1178-84.
101. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, Biesma B, Wilschut FA, Cheragwandi SA, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2005;23(31):7974-84.
102. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Hematopoietic Growth Factors. Disponible sur: [https://www.nccn.org/docs/default-source/clinical/order-templates/appendix\\_c.pdf?sfvrsn=2cdf1855\\_6](https://www.nccn.org/docs/default-source/clinical/order-templates/appendix_c.pdf?sfvrsn=2cdf1855_6)
103. Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH, Luebbe AS, Soubeyran P, Tjan-Heijnen VCG, et al. EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2003;39(16):2264-72.
104. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* févr 2008;6(2):109-18.
105. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *The Oncologist.* déc 2007;12(12):1416-24.
106. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2007;25(21):3158-67.
107. M P, J S, M Z, R S, M M, E L, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol [Internet].* févr 2008 [cité 28 oct 2021];9(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226581/>

108. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity | Haematologica [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.haematologica.org/article/view/3927>
109. Hartmann F, Zeynalova S, Nickenig C, Reiser M, Lengfelder E, Duerk H, et al. Peg-filgrastim (Peg-F) on day 4 of (R-)CHOP-14 chemotherapy compared to day 2 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results of a randomized trial of the German high-grade non-Hodgkin's lymphoma study group (DSHNHL). *J Clin Oncol*. 20 juin 2007;25(18\_suppl):19511-19511.
110. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. août 2000;18(16):3038-51.
111. Talcott JA, Yeap BY, Clark JA, Siegel RD, Loggers ET, Lu C, et al. Safety of early discharge for low-risk patients with febrile neutropenia: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2011;29(30):3977-83.
112. Livre : Oncologie générale et éléments de soins de support écrit par Caroline Even et Nicolas Pécuchet - Margaux Orange [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.lalibrairie.com/livres/oncologie-generale-et-elements-de-soins-de-support\\_0-1800194\\_9782914206396.html](https://www.lalibrairie.com/livres/oncologie-generale-et-elements-de-soins-de-support_0-1800194_9782914206396.html)
113. Agents Stimulant l'Erythropoïèse – AURA [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <http://referentiels-aristot.com/286-soins-de-support-et-nutrition/301-anemie-chimio-induite/304-agents-stimulant-l-erythropoiese/>
114. Ji C, Bj G, S K, At T, Mb M, Mk F, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann Intern Med* [Internet]. 7 mars 2012 [cité 21 oct 2021];157(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22751760/>
115. Ap V, Jj H, Rm D, Dp V, F P, W K, et al. The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood* [Internet]. 21 avr 2011 [cité 21 oct 2021];117(16). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21325598/>
116. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2001;19(5):1519-38.
117. Critères de transfusions prophylactiques de plaquette – AURA [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <http://referentiels-aristot.com/286-soins-de-support-et-nutrition/306-thrombopenie-chimio-induite/308-criteres-de-transfusions-prophylactiques-de-plaquette/>
118. Balducci L. The geriatric cancer patient: equal benefit from equal treatment. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. avr 2001;8(2 Suppl):1-25; quiz 27-8.
119. Zinzani PL. Complications of cytotoxic chemotherapy in older patients: focus on myelotoxicity in lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 15 oct 2003;48(Suppl):S27-31.

120. Balducci null, Beghe null. Pharmacology of Chemotherapy in the Older Cancer Patient. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* oct 1999;6(5):466-70.
121. Voliotis D, Diehl V. Challenges in treating hematologic malignancies. *Semin Oncol.* juin 2002;29(3 Suppl 8):30-9.
122. Littlewood T, Mandelli F. The effects of anemia in hematologic malignancies: more than a symptom. *Semin Oncol.* juin 2002;29(3 Suppl 8):40-4.
123. Balducci L, Repetto L. Increased risk of myelotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 1 janv 2004;100(1):6-11.
124. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options? *Semin Oncol.* juin 2002;29(3 Suppl 8):45-54.
125. Coiffier B. The impact and management of anaemia in haematological malignancies. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* nov 2000;17 Suppl 1:S2-10.



## Annexe 1

Annexe 1 : Part VI : Résumé du PGR de Pixuvri® (pixantrone)

## **Part VI: Summary of the risk management plan**

### **Summary of risk management plan for Pixuvri (pixantrone)**

This is a summary of the risk management plan (RMP) for Pixuvri. The RMP details important risks of Pixuvri, how these risks can be minimised, and how more information will be obtained about Pixuvri's risks and uncertainties (missing information).

Pixuvri's summary of product characteristics (SmPC) and its package leaflet give essential information to healthcare professionals and patients on how Pixuvri should be used.

This summary of the RMP for Pixuvri should be read in the context of all this information including the assessment report of the evaluation and its plain-language summary, all which is part of the European Public Assessment Report (EPAR).

Important new concerns or changes to the current ones will be included in updates of Pixuvri's RMP.

#### **I. The medicine and what it is used for**

Pixuvri is authorised as monotherapy for the treatment of adult patients with multiply relapsed or refractory aggressive Non-Hodgkin B cell Lymphomas (NHL) (see SmPC for the full indication). It contains pixantrone as the active substance and it is given by intravenous only.

Further information about the evaluation of Pixuvri's benefits can be found in Pixuvri's EPAR, including in its plain-language summary, available on the EMA website, under the medicine's webpage: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pixuvri>

#### **II. Risks associated with the medicine and activities to minimise or further characterise the risks**

Important risks of Pixuvri, together with measures to minimise such risks and the proposed studies for learning more about Pixuvri's risks, are outlined below.

Measures to minimise the risks identified for medicinal products can be:

- Specific information, such as warnings, precautions, and advice on correct use, in the package leaflet and SmPC addressed to patients and healthcare professionals;
- Important advice on the medicine's packaging;
- The authorised pack size — the amount of medicine in a pack is chosen so to ensure that the medicine is used correctly;
- The medicine's legal status — the way a medicine is supplied to the patient (e.g. with or without prescription) can help to minimise its risks.

Together, these measures constitute routine risk minimisation measures.

In addition to these measures, information about adverse reactions is collected continuously and regularly analysed, including Periodic Safety Update Report (PSUR) assessment, so that

immediate action can be taken as necessary. These measures constitute *routine pharmacovigilance activities*.

## ***II. A List of important risks and missing information***

Important risks of Pixuvri are risks that need special risk management activities to further investigate or minimise the risk, so that the medicinal product can be safely administered. Important risks can be regarded as identified or potential. Identified risks are concerns for which there is sufficient proof of a link with the use of Pixuvri. Potential risks are concerns for which an association with the use of this medicine is possible based on available data, but this association has not been established yet and needs further evaluation. Missing information refers to information on the safety of the medicinal product that is currently missing and needs to be collected (e.g. on the long- term use of the medicine);

<b>List of important risks and missing information</b>	
Important identified risks	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiotoxicity</li> <li>• Myelotoxicity</li> </ul>
Important potential risks	None
Missing information	None

## ***II.B Summary of important risks***

<b>Important identified risk: Cardiotoxicity</b>	
Evidence for linking the risk to the medicine	<p><b>Clinical trials:</b> Cardiac disorder left ventricular dysfunction, cardiac failure congestive, bundle branch block and tachycardia are considered as common and arrhythmia as uncommon drug-related adverse reactions reported as such during clinical development. The most common related PT is decreased left ventricular ejection fraction, hence the importance of risk</p> <p><b>Literature data:</b> Very few cases of cardiotoxicity have been found in the literature search. For example, only two cases were reported in a study (Dawson 2000); no other real world cases have been reported</p> <p><b>Post-marketing data:</b> In most cases the chronology was suggestive of the role of pixantrone in cardiotoxicity, although for most patients a history of cardiac events or cardiotoxicity is present, and it usually linked to the use of anthracyclines in previous lines of treatment. Most events were considered as serious.</p>

<b>Important identified risk: Cardiotoxicity</b>	
Risk factors and risk groups	<p>The patients at highest risk are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Those with pre-existing cardiac disease, particularly those affecting cardiac function (such as previous myocardial infarction or cardiomyopathy).</li> <li>- Older patients, who may have some degree of subclinical or clinical cardiac dysfunction</li> <li>- Patients who have been previously treated with cardiotoxic drugs (e.g. other anthracyclines, trastuzumab, etc.)</li> <li>- All patients who have had anthracycline therapy are at risk for late onset congestive heart failure. Although pixantrone had substantially less cardiotoxicity than doxorubicin in preclinical studies of mice that had received prior doxorubicin, there is still a potential for enhanced toxicity in humans.</li> <li>- Patients who have received mediastinal radiotherapy</li> <li>- Patients with uncontrolled hypertension</li> <li>- Females have a higher risk for anthracycline induced heart disease than do men</li> </ul>
Risk minimisation measures	<p><u>Routine risk minimisation measures:</u> SmPC section 4.2, 4.4, 4.8 PL section 2 , 4</p> <p><u>Additional risk minimisation measures:</u> None</p> <p><u>Legal status</u></p>

<b>Important identified risk: Myelotoxicity</b>	
Evidence for linking the risk to the medicine	<p><b>Clinical trials:</b> Neutropenia, leukopenia, lymphopenia, anaemia, and thrombocytopenia are considered as very common, febrile neutropenia and blood disorders as common and bone marrow failure and eosinophilia as uncommon drug-related adverse reactions reported as such during clinical development. While the most predominant manifestation is neutropenia, the incidence of severe marrow suppression with clinical consequences is relatively low, and patients treated with Pixuvri were closely monitored by frequent blood counts, particularly for neutropenia.</p> <p><b>Literature data:</b> It is well known that bone marrow suppression is an important dose-limiting side effect of chemotherapy for cancer. (Wang 2006).</p> <p><b>Post-marketing data:</b> In most of the cases, the causal role of pixantrone was suspected. While myelotoxicity is an expected side-effect of cytotoxic therapy, the decrease in the white cell counts, particularly neutrophils and lymphocytes, remains the most frequent event in the post-marketing setting.</p>

<b>Important identified risk: Myelotoxicity</b>	
Risk factors and risk groups	<p>People with haematological cancers are more at risk than those with solid tumours, due to decreased bone marrow reserve as a result of the type of and intensity of therapies that they receive. The risk of white blood cell or platelet toxicity increases with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Combination therapy with other myelotoxic agents, particularly if there has been previous prolonged neutropenia with previous chemotherapy.</li> <li>▪ Multiple prior regimens</li> <li>▪ Prior marrow ablative therapy with a stem cell transplant</li> <li>▪ Increasing age, with elderly patients more likely to develop neutropenic fever</li> <li>▪ Bone marrow infiltration by lymphoma</li> <li>▪ Low white blood cell or platelet count at the outset of treatment</li> </ul>
Risk minimisation measures	<p><u>Routine risk minimisation measures:</u> SmPC Section 4.2 , 4.3 ,4.8PL section 2 , 4</p> <p><u>Additional risk minimisation measures:</u> None</p> <p><u>Legal status</u></p>

## ***II.C Post-authorisation development plan***

### ***II.C.1 Studies which are conditions of the marketing authorisation***

There are no studies which are conditions of the marketing authorisation or specific obligation of Pixuvri.

### ***II.C.2 Other studies in post-authorisation development plan***

There are no studies required for Pixuvri.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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

## **Résumé :**

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est un cancer affectant le système lymphoïde.

Actuellement, la chimiothérapie est le traitement le plus utilisé dans la prise en charge du LNH avec notamment la polychimiothérapie « CHOP », une association de quatre chimiothérapies. Néanmoins, les chimiothérapies sont à l'origine d'importants effets indésirables (EI) dont la myélotoxicité.

L'objectif de ce travail est de présenter les moyens de prévention et de prise en charge des myélotoxicités de façon générale puis chez les patients atteints d'un LNH.

Ce travail met en évidence une fréquence d'apparition des myélotoxicités augmentant avec l'âge et plus élevée chez les patients atteints de cancers hématologiques par rapport à ceux développant des tumeurs solides. De plus, les myélotoxicités les plus courantes sont la neutropénie (incluant la neutropénie fébrile (NF)), puis la thrombocytopénie et l'anémie. Les thérapies à fortes doses et combinées sont utilisées dans le traitement du LNH, représentant pour les patients un risque élevé de développer une myélotoxicité en réponse au traitement.

En raison des conséquences néfastes sur la qualité de vie du patient, une prévention et une prise en charge adéquate sont nécessaires. La prophylaxie par un facteur de croissance hématopoïétique joue un rôle clé dans l'administration d'une chimiothérapie en réduisant l'incidence, la gravité, la durée de la neutropénie et le risque de NF associé. Enfin, l'évaluation des symptômes et des maladies sous-jacentes est indispensable pour une prise en charge optimale.

**Mots-clés** : lymphome non hodgkinien, myélotoxicité, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, prophylaxie, prise en charge, chimiothérapie