

II ANNEXES THERAPEUTIQUES

- T.1 Chimiothérapie par Lomustine (Belustine®)
- T.2 Chimiothérapie par Carmustine (Bicnu®)
- T.3 Chimiothérapie par Procarbazine (Natulan®) + Lomustine (Belustine®) + Vincristine (Oncovin®) [Protocole PCV]
- T.4 Chimiothérapie par Témzolomide (Temodal®)
- T.5 Radiochimiothérapie concomitante avec Témzolomide (Temodal®)

ANNEXE T.1 : CHIMIOTHERAPIE PAR LOMUSTINE (BELUSTINE®)

La Lomustine (BELUSTINE®) ou CCNU est indiquée dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires.

Elle peut s'administrer seule ou associée à d'autres cytotoxiques, notamment la Procarbazine et la Vincristine [cf. Annexe T.4 : Chimiothérapie par Procarbazine (NATULAN®) + Lomustine (BELUSTINE®) + Vincristine (ONCOVIN®) [PROTOCOLE PCV]].

L'administration se fait :

- en une prise unique PO, à la posologie de 90 à 110 mg/m² tous les 42 jours (6 semaines) ;
- sous forme de gélules de 40 mg à ne pas ouvrir, disponibles seulement en pharmacie hospitalière ;
- le soir au coucher ou 3 heures après un repas ;
- 30 à 45 mn après un traitement antiémétique par sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc...) à poursuivre pendant 24 à 36 heures ;
- en évitant (contre-indications) : grossesse (nécessité d'une contraception), allaitement, association à des médicaments anti-ulcéreux à base de cimétidine, vaccins vivants atténués.

Les effets secondaires sont les suivants :

- toxicité capillaire : pas ou peu d'alopecie ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements d'intensité modérée (vérifier l'absence de vomissement des gélules venant d'être ingérées), survenant 3 à 6 heures après la prise et disparaissant en 24 à 36 heures, stomatite et mucite nécessitant une bonne hygiène buccale ;
- toxicité hématologique : leucopénie et surtout thrombopénie dose-dépendante, cumulative et retardée (nadir entre J21 et J28 voire J56), impliquant une surveillance de la NFP avant chaque cycle (chimiothérapie possible si PNN $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ et PL $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ – dans le cas contraire, le traitement doit être reculé d'une semaine), pouvant justifier une réduction de la posologie, voire une interruption du traitement et nécessitant une transfusion plaquettaire en dessous de 30 000 plaquettes/mm³ ;
- toxicité pulmonaire : rare, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire, cumulative au-dessus de 1 000 mg/m² ;
- toxicité rénale : rare, cumulative au-delà de 1 400 mg/m², impliquant une surveillance de la créatininémie tous les 2 cycles ;
- toxicité hépatique : rare, augmentation des transaminases, impliquant une surveillance des transaminases tous les 2 cycles ;
- toxicité carcinologique : leucémogène.

ANNEXE T.2 : CHIMIOThERAPIE PAR CARMUSTINE (BICNU®)

La carmustine (BICNU®) ou BCNU est indiquée dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives.

Elle s'administre généralement en monothérapie, en une injection IV, tous les 42 jours (6 semaines) à la posologie de :

- 150 mg/m² en cas de chimiothérapie antérieure ;
- 200 mg/m² en l'absence de chimiothérapie antérieure ;
- les autres schémas (100 mg/m² à J1 toutes les 4 semaines ou 80 mg/m² à J1J2J3 toutes les 6 semaines) ne sont pas validés par la SNOB.

L'administration se déroule de la façon suivante :

- support de rinçage : 250 ml de GLUCOSE 5% injectable ;
- 30 mg de métopropramide (PRIMPERAN®) ou une ampoule d'un sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc...) en IVL ;
- 120 mg de SOLUMEDROL® ou d'un corticostéroïde équivalent en IVD ;
- BICNU® reconstitué dans 100 à 250 ml de GLUCOSE 5% ou de NAACL 0,9%, dans un flacon en verre, à perfuser à l'abri de la lumière en 1 à 2 heures.

Les effets secondaires sont les suivants :

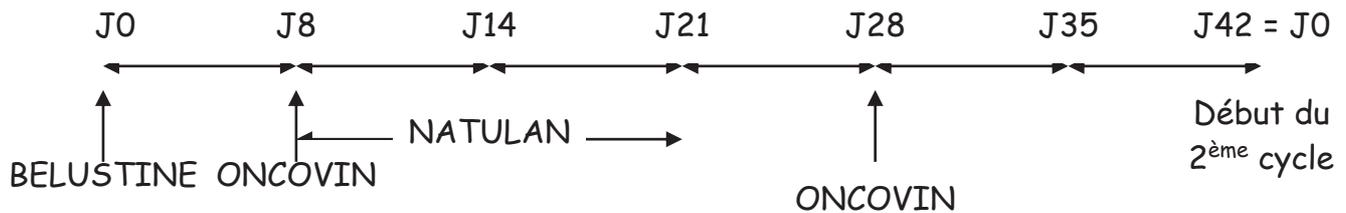
- toxicité capillaire : pas ou peu d'alopécie ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements d'intensité modérée survenant 24 à 48 heures après l'injection, stomatite et mucite nécessitant une bonne hygiène buccale ;
- toxicité hématologique : leucopénie et surtout thrombopénie dose-dépendante, cumulative, parfois retardée (nadir entre J21 et J30), impliquant une surveillance de la NFP avant chaque cycle (chimiothérapie possible si PNN \geq 1500/mm³ et plaquettes \geq 100 000/mm³ – dans le cas contraire, le traitement doit être reculé d'une semaine -), pouvant justifier une réduction de la posologie, voire une interruption du traitement et nécessitant une transfusion plaquettaire en dessous de 30 000 plaquettes/mm³ ;
- toxicité locale : veinite nécessitant un ralentissement du débit de perfusion en cas de douleur au niveau d'une veine périphérique après avoir vérifié l'absence d'extravasation (en cas d'extravasation, injection de 5 ml de bicarbonate de sodium 8,4%) ;
- toxicité allergique : réaction d'hypersensibilité, sous forme d'une rougeur et d'une sensation de brûlure cutanée intense, prévenue par une perfusion lente, à traiter par antihistaminiques (1 ampoule de POLARAMINE®) et corticostéroïdes (120 mg de SOLUMEDROL® ou équivalent) ;
- toxicité pulmonaire : rare, pneumopathie intersticielle, fibrose pulmonaire, cumulative au-dessus de 1200 mg/m² ;
- toxicité hépatique : rare, augmentation des transaminases, maladie veino-occlusive, impliquant une surveillance des transaminases tous les 2 cycles ;
- toxicité rénale : rare, impliquant une surveillance de la créatininémie tous les 2 cycles ;
- toxicité carcinologique : leucémogène (leucémie aiguë secondaire, syndromes myélodysplasiques).

ANNEXE T.3 : CHIMIOThERAPIE PAR PROCARBAZINE (NATULAN®) + LOMUSTINE (BELUSTINE®) + VINCRISTINE (ONCOVIN®) [PROTOCOLE PCV]

La chimiothérapie selon le protocole PCV est indiquée dans le traitement :

- des astrocytomes, des oligodendrogliomes et des oligoastrocytomes ;
- anaplasiques et de bas grade ;
- en adjuvant (après exérèse complète ou incomplète) et en récidive.

Le schéma d'administration est le suivant :



- BELUSTINE® :
 - ↳ en une prise unique PO, à la posologie de 110 mg/m², tous les 42 jours (6 semaines) ;
 - ↳ sous forme de gélules de 40 mg à ne pas ouvrir, disponibles seulement en pharmacie hospitalière ;
 - ↳ le soir au coucher ou 3 heures après un repas ;
 - ↳ 30 à 45 mn après un traitement antiémétique par sétron oral (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc...) à poursuivre pendant 24 à 36 heures.
- ONCOVIN® (hors AMM) :
 - ↳ support de rinçage : 50 ml de GLUCOSE 5% injectable ;
 - ↳ 10 mg de métoprolamide (PRIMPERAN®) ou une ampoule injectable d'un sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc...) en IVL ;
 - ↳ ONCOVIN® : 1,4 mg/m² IVD sans dépasser 2 mg/injection (1,5 mg chez les sujets âgés), à J8 et J29.
- NATULAN® :
 - ↳ en une prise PO, à la posologie de 60 mg/m², de J8 à J21 ;
 - ↳ sous forme de gélules de 50 mg à ne pas ouvrir, disponibles en pharmacie de ville ;
 - ↳ le soir au coucher ;
 - ↳ associé à un traitement antiémétique par métoprolamide (PRIMPERAN®, ANAUSIN®, PROKYNIL®, etc...) pendant les 2 semaines.
- en évitant : grossesse, allaitement, association à des médicaments anti-ulcéreux à base de cimétidine, vaccins vivants atténués, itraconazole (contre-indications), IMAO, antidépresseurs tricycliques, aliments riches en tyramine et histamine (certains fromages, plats exotiques, etc... : risque de réactions hypertensives), alcool (effet antabuse).

Les effets secondaires sont les suivants :

- toxicité capillaire : alopecie rare et modérée avec l'ONCOVIN® (utilisation du casque réfrigérant déconseillée) ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements d'intensité généralement modérée (vérifier l'absence de vomissement des gélules de BELUSTINE® ou de NATULAN® venant d'être ingérées), diminués par la prise au coucher (+/- intérêt d'un hypnotique), stomatite et mucite nécessitant une bonne hygiène buccale (+/- salive artificielle), constipation prévenue par l'utilisation de laxatifs pouvant nécessiter une réduction de posologie de l'ONCOVIN®, iléus paralytique à traiter par 20 mg de métoclopramide (PRIMPERAN®) toutes les 4 heures et imposant l'arrêt de l'ONCOVIN® ;
- toxicité hématologique : leuconéutropénie et surtout thrombopénie dose-dépendante, cumulative et retardée (nadir entre J21 et J28 voire J56), impliquant une surveillance de la NFP avant chaque cycle (chimiothérapie possible si PNN $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ et plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ - dans le cas contraire, le traitement doit être reculé d'une semaine et la posologie diminuée de 25% si décalage > 15 jours +/- arrêt de la BELUSTINE®) et hebdomadaire entre J21 et J42, nécessitant une transfusion plaquettaire en dessous de 30 000 plaquettes/ mm^3 ;
- toxicité locale : extravasation (ONCOVIN®) imposant une injection strictement IV, l'absence d'injection au moindre doute et la pose d'une voie veineuse centrale en cas d'abord veineux difficile ;
- toxicité allergique : rash cutané maculo-papuleux, pneumopathie intersticielle, souvent au 2^{ème} cycle de NATULAN®, imposant un traitement antihistaminique et l'arrêt définitif du NATULAN®, hyperéosinophilie ;
- toxicité neurologique : myalgies (douleurs maxillaires) et neuropathie sensitive (paresthésies) liées à l'ONCOVIN®, cumulatives, troubles cognitifs (vertige, désorientation, confusion, somnolence, agitation, céphalées, ataxie, hallucinations, psychose), souvent chez le sujet âgé, à traiter par Vitamine B1, réversibles à l'arrêt du NATULAN® ;
- toxicité pulmonaire : rare, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire, cumulative au-dessus de 1 000 mg/m^2 de BELUSTINE® ;
- toxicité rénale : rare, cumulative au-delà de 1400 mg/m^2 de BELUSTINE®, justifiant une créatininémie avant chaque cycle et une adaptation de la posologie du NATULAN® en cas d'insuffisance rénale ;
- toxicité hépatique : rare, augmentation des transaminases, justifiant une biologie hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine) avant chaque cycle et un ajustement de la posologie de l'ONCOVIN® en cas de cholestase.
- toxicité gonadique : stérilité, azoospermie, aménorrhée (NATULAN®), justifiant un prélèvement de sperme avant le début du traitement ;
- toxicité carcinologique : myélodysplasies, leucémies (NATULAN®).

ANNEXE T.4 : CHIMIOTHÉRAPIE PAR TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)

Le Témzolomide (TEMODAL®) est indiqué :

- dans les glioblastomes nouvellement diagnostiqués en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie [cf. *Annexe T.9 : Radiochimiothérapie concomitante avec Témzolomide (Témodal®)*];
- dans les tumeurs gliales de haut grade progressant ou récidivant après un traitement standard.

Le traitement par Témzolomide s'administre en monothérapie, par voie orale, à raison d'une prise par jour pendant 5 jours tous les 28 jours (4 semaines) à la posologie de :

- 150 mg/m²/jour de J1 à J5 lors du 1^{er} cycle en cas de chimiothérapie antérieure ;
- 200 mg/m²/j lors des cycles suivants (J28) en l'absence de toxicité hématologique de grade 3-4.

L'administration se fait :

- sous forme de gélules de 5, 20, 100 et 250 mg à ne pas ouvrir, disponibles seulement en pharmacie hospitalière ;
- avec un verre d'eau, le soir au coucher ;
- 30 à 60 mn après un traitement antiémétique par sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc...) à poursuivre pendant les 5 jours du traitement ;
- en évitant (contre-indications) : grossesse (nécessité d'une contraception), allaitement, vaccins vivants atténués ;
- exceptionnellement, en cas de difficultés d'alimentation, les gélules peuvent être ouvertes (en évitant tout contact avec la peau et les muqueuses) et avalées dissoutes dans un verre de jus de fruit acide (jus de pomme).

Les effets secondaires sont les suivants :

- pas ou peu de toxicité capillaire ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements justifiant un traitement antiémétique par sétron (en cas de vomissement de la prise, ne pas administrer une seconde prise le même jour), diarrhée, constipation et anorexie plus rares ;
- toxicité hématologique : leuconéutropénie et thrombopénie impliquant une surveillance de la NFP avant chaque injection (chimiothérapie possible si PNN \geq 1 500/mm³ et PL \geq 100 000/mm³ - dans le cas contraire le traitement doit être reculé d'une semaine), pouvant justifier une transfusion plaquettaire (en dessous de 30 000 PL/mm³), l'absence d'augmentation (après le 1^{er} cycle) ou une réduction de la posologie ;
- toxicité allergique : dyspnée, fièvre, rash cutané, prurit, nécessitant alors une prémédication par antihistaminiques et corticoïdes, voire un arrêt du traitement en cas d'éruption grave ;
- toxicité générale : fatigue, vertiges, malaise, modification du goût, céphalées.

ANNEXE T.5 : RADIOCHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE AVEC TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)

Le Témzolomide (TEMODAL®) est indiqué dans les glioblastomes nouvellement diagnostiqués en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie.

Le traitement associé :

- une radiothérapie focalisée sur l'encéphale: 60 Gy en 30 fractions et 40 jours : [cf. *Annexe T.5 : Irradiation des tumeurs gliales de haut grade*] ;
- et une chimiothérapie par Témzolomide avec un traitement concomitant puis un traitement adjuvant.

Traitement concomitant :

- il consiste en l'administration de Témzolomide à raison de 75 mg/m² en une prise par jour par voie orale en continu pendant les 6 semaines de l'irradiation, y compris le week-end, une heure avant chaque séance les jours de radiothérapie, les 2 traitements débutant le même jour et étant effectués à la même heure d'un jour à l'autre ;
- la 1^{ère} prise de Témzolomide doit se faire 30 à 60 mn après un traitement antiémétique par sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc...) et les suivantes après métoclopramide (PRIMPERAN®, ANAUSIN®) ou sétron si nécessaire ;
- il nécessite une prophylaxie des pneumopathies à *pneumocystis carinii* sous la forme d'un comprimé de Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (BACTRIM FORTE®) 3 fois par semaine pendant 6 semaines ;
- la surveillance se fait par une NFP une fois par semaine, 2 fois par semaine en cas de toxicité hématologique de grade 2 ou 3 fois par semaine en cas de toxicité hématologique de grade 3-4 ;
- le Témzolomide doit être interrompu transitoirement si PNN < 1 500 et/ou PL < 100 000 jusqu'à normalisation (PNN ≥ 1 500 et PL ≥ 100 000) ou en cas de toxicité non hématologique de grade 2 (sauf alopecie, nausées et vomissements) jusqu'à retour à un grade 0 ou 1 ;
- le Témzolomide doit être interrompu définitivement si PNN < 500 et/ou PL < 10 000 ou en cas de toxicité non hématologique de grade 3 ou plus (sauf nausées et vomissements) ;
- si le Témzolomide est interrompu, la radiothérapie doit être poursuivie ;
- si la radiothérapie est interrompue transitoirement, le Témzolomide doit être poursuivi et si elle est définitivement stoppée, le Témzolomide doit être également arrêté.

Traitement d'entretien :

- il doit débuter 4 semaines après la fin du traitement concomitant ;
- il consiste en l'administration de Témzolomide par voie orale pendant 5 jours tous les 28 jours (4 semaines) pour un total de 6 cycles ;
- la posologie d'entretien est de 150 mg/m²/jour lors du 1^{er} cycle et de 200 mg/m²/j lors des cycles suivants en l'absence de toxicité hématologique de grade 3-4 [cf. *Annexe T.5 : Chimiothérapie par Témzolomide (Témodal®)*].

Les effets secondaires sont les suivants : [cf. *Annexe T.5 : Chimiothérapie par Témzolomide (Témodal®)*].

L'évaluation par TDM ou IRM doit être effectuée 6 à 8 semaines après la fin du traitement concomitant, puis tous les 3 cycles de Témzolomide pendant le traitement d'entretien (soit environ tous les 3 mois).