

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

**Tumeur maligne, affection maligne du tissu
lymphatique ou hématopoïétique**
Leucémies aiguës de l'adulte

Novembre 2011

Ce document s'inscrit dans un double dispositif :



La mise en œuvre de parcours de soins de qualité pour l'ensemble des ALD

Élaborer pour chaque maladie 3 documents complémentaires et cohérents : un guide pour le médecin traitant, une liste d'actes et de prestations support du protocole de soins ALD et un guide patient.



La mise en œuvre du plan cancer 2009-2013

Mesure 18

Personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant.

Action 18.2

Conforter la fonction de proximité du médecin traitant pendant la phase thérapeutique aiguë et lors de la période de surveillance

Ce guide médecin est téléchargeable sur
www.has-sante.fr et www.e-cancer.fr

Haute Autorité de Santé

Service documentation - information des publics
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 – Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Institut National du Cancer

52 avenue André Morizet - 92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. :+33 (0)1 41 10 50 00 – Fax :+33 (0)1 41 10 50 20

Sommaire

Liste des abréviations	4
1. Introduction	8
2. Diagnostic et bilan initial	10
3. Prise en charge thérapeutique	14
4. Suivi	24
5. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers	27
Annexe 1. Liste des participants	31
Annexe 2. Tableaux des maladies professionnelles	34
Annexe 3. Classifications.....	39
Annexe 4. Bilan pré-thérapeutique	42
Annexe 5. Prescription – encadrement réglementaire	43
Annexe 6. Prise en charge de la douleur	44
Références	45

Liste des abréviations

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATRA	Acide tout-trans-rétinoïque
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CECOS	Centre d'études et de conservation des œufs et du sperme humain
CMV	Cytomégalovirus
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
ETP	Éducation thérapeutique du patient
FAB	Franco-américano-britannique
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LA	Leucémie aiguë
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LAP	Liste des actes et prestations
OMS	Organisation mondiale de la santé
PMA	Procréation médicalement assistée
PPS	Programme personnalisé de soins
PS	<i>Performance Status</i> ou score de performance de l'OMS
PTT	Protocole thérapeutique temporaire
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TDM	Tomodensitométrie (ou scanner)
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus zona varicelle

Objectifs et méthode

L'objectif de ce guide est d'expliciter la prise en charge optimale et **le parcours de soins des patients adultes admis en ALD pour une leucémie aiguë.**

Ce guide est destiné au médecin traitant. Son contenu a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire avec l'appui d'un groupe de lecture en conformité avec la méthode HAS¹. Il repose sur les recommandations pour la pratique clinique ou les conférences de consensus disponibles datant de moins de 5 ans, secondairement complétées par des avis d'experts lorsque les données sont manquantes. Les propositions thérapeutiques dans le cadre de l'AMM et les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) ont fait l'objet d'une relecture par l'Afssaps.

Un guide ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

¹ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_458877/methode-d-elaboration-des-guides-d-affections-de-longue-duree-ald-a-destination-des-medecins-et-des-listes-des-actes-et-prestations

Points clés

1. Les leucémies aiguës constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Elles nécessitent d'effectuer, en parallèle et très rapidement, la recherche et la prise en charge de complications ainsi que l'identification de la maladie en vue d'adapter le traitement au patient et au type de leucémie. Ce sont des maladies qui engagent rapidement le pronostic vital si elles ne sont pas traitées.
2. Dans la majorité des cas, les leucémies aiguës n'ont pas de cause connue et surviennent chez des sujets jusque-là en bonne santé. Certains facteurs de risque sont néanmoins identifiés : l'exposition à des rayonnements ionisants ou à certains produits chimiques (en particulier benzènes et solvants dérivés, hydrocarbures aromatiques), les antécédents de chimiothérapie (notamment par les alkylants, les inhibiteurs de topo-isomérase II, les antimétabolites), certaines anomalies génétiques (dont la trisomie 21) et des maladies hématologiques préexistantes (telles que notamment les syndromes myélodysplasiques et les néoplasies myéloprolifératives).
3. Il n'existe pas de signe spécifique révélateur des leucémies aiguës. Deux situations cliniques sont possibles : le patient présente peu de symptômes et le diagnostic est suspecté devant un hémogramme évoquant une atteinte médullaire ; moins fréquemment, le tableau clinique initial peut être grave, avec des complications potentiellement vitales liées à une ou des cytopénies (anémie, infections, hémorragies) qui nécessitent une hospitalisation en urgence en milieu spécialisé. Il est à noter qu'une asthénie inhabituelle et durable peut être révélatrice d'une leucémie aiguë.
4. Une pancytopénie ou une blastose sanguine suffit à évoquer le diagnostic de leucémie aiguë. Un contact avec un correspondant onco-hématologue doit être pris immédiatement afin d'organiser l'hospitalisation du patient en milieu spécialisé plutôt que de chercher à préciser le diagnostic. Le myélogramme, réalisé en urgence dès l'admission en milieu hospitalier, permet de confirmer le diagnostic. Il est indispensable à l'identification de la leucémie.
5. Les options thérapeutiques sont définies en fonction du type de leucémie aiguë et des facteurs pronostiques (en particulier génétiques). La base du traitement est une polychimiothérapie longue et intensive, adaptée à l'âge. Les traitements intensifs, pratiqués en milieu hématologique spécialisé, permettent d'obtenir des rémissions complètes très prolongées et des guérisons.

6. Les traitements actuels ne permettant pas la guérison de tous les patients, ceux-ci doivent être informés de l'importance des essais cliniques et de l'intérêt d'y participer.
7. Le médecin généraliste a un rôle essentiel dans le diagnostic, la prise en charge des complications nombreuses et potentiellement graves de la maladie, et le suivi, en liaison avec l'équipe spécialisée et l'entourage du malade.
8. Le suivi repose principalement sur la clinique et l'hémogramme, pendant au moins 5 ans. Le plus souvent, ce suivi peut être fait en ville par le médecin généraliste, en alternance avec l'équipe référente du traitement les 5 premières années, puis seul.
9. Les signes de rechute les plus fréquents sont cliniquement les mêmes que ceux de la maladie à son début et biologiquement une anomalie de l'hémogramme. En cas de suspicion de rechute ou de complication, le patient doit être réadressé immédiatement par le médecin généraliste à l'équipe référente du traitement.
10. Le soutien médical et psychologique des patients doit être assuré par une coordination étroite entre soignants et impliquer les proches. Les patients guéris ne conservent que peu ou pas de séquelles sévères (en dehors de celles liées à une éventuelle greffe de cellules souches hématopoïétiques) et ils peuvent souvent retrouver une activité normale dans les domaines professionnel, social et familial.

1. Introduction

Épidémiologie

En France, près de 3 500 cas incidents de leucémie aiguë (LA) sont estimés pour 2010², soit 1 % de l'ensemble des cancers. On note une légère prédominance masculine (53 % des patients). L'âge moyen au diagnostic est variable selon le type de leucémie (cf. tableau 1). Le taux de survie varie énormément en fonction du type de leucémie et de l'âge du patient.

Définitions

Les leucémies aiguës constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes ou lymphoïdes et par une altération de l'hématopoïèse.

On distingue deux grands types de leucémies aiguës en fonction de l'origine du précurseur hématopoïétique atteint.

Tableau 1. Les deux grands types de leucémies aiguës

Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)
Les plus fréquentes des leucémies aiguës de l'adulte	Les plus fréquentes des leucémies de l'enfant
Age médian de survenue autour de 65 ans (l'incidence augmente avec l'âge)	Age de survenue surtout entre 2 et 15 ans
Rares chez l'enfant, elles surviennent alors en général avant 2 ans ou après 15 ans	Rares chez l'adulte

Seule la prise en charge des leucémies aiguës de l'adulte est détaillée dans ce guide.

Les leucémies aiguës constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Elles nécessitent d'effectuer en parallèle et très rapidement :

- la recherche et le traitement des complications ;
- l'identification de la maladie en vue du traitement étiologique.

² Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010

http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/rapport_projections_nationales_cancer_2010.pdf

Ce sont des maladies qui engagent rapidement le pronostic vital si elles ne sont pas traitées.

Des traitements intensifs, pratiqués en milieu hématologique spécialisé, permettent aujourd'hui d'obtenir des rémissions complètes très prolongées ainsi que des guérisons.

Facteurs de risque

Dans la majorité des cas, les leucémies aiguës n'ont pas de cause ou de facteur déclenchant connu et surviennent chez des sujets jusque-là en bonne santé.

Certains facteurs de risque sont néanmoins identifiés :

- une exposition à des rayonnements ionisants (accidentelle ou thérapeutique), à des produits chimiques : benzènes et solvants dérivés, hydrocarbures aromatiques (voir annexe 2 en cas de possible origine professionnelle) ;
- des antécédents de chimiothérapie, notamment par certains alkylants, inhibiteurs de topo-isomérase-II (comme les anthracyclines et l'étoposide), antimétabolites (comme la fludarabine) ;
- certaines anomalies génétiques constitutionnelles : trisomie 21, neurofibromatose de type I (maladie de Recklinghausen), maladie de Fanconi³, déficits immunitaires congénitaux ;
- des maladies hématologiques préexistantes : syndromes myélodysplasiques⁴, néoplasies myéloprolifératives (leucémie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, myélofibrose primitive).

³ Maladie génétique rare qui fait partie des syndromes d'insuffisance médullaire héréditaires

⁴ Voir guide ALD sur les syndromes myélodysplasiques : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_662211/ald-n-2-syndromes-myelodysplasiques

2. Diagnostic et bilan initial

2.1 Circonstances de découverte

Il n'existe pas de signe spécifique de leucémie aiguë.

Le diagnostic est suspecté lors d'une complication clinique d'une ou des cytopénies (altération de l'état général, syndrome anémique, syndrome hémorragique, état infectieux) et/ou devant un hémogramme faisant suspecter une atteinte médullaire (pancytopénie, blastose...).

Deux situations peuvent se présenter :

- généralement, le patient présente peu de symptômes et c'est l'hémogramme qui fait évoquer le diagnostic ;
- moins fréquemment, le tableau clinique initial est grave, avec des complications potentiellement vitales qui nécessitent que le patient soit hospitalisé en urgence en milieu spécialisé (dans ce cas, privilégier un contact direct avec le médecin hospitalier afin de permettre l'orientation initiale).

Les signes révélateurs peuvent être en rapport :

- avec **l'insuffisance médullaire** :
 - syndrome anémique,
 - infection bactérienne traînante,
 - hémorragie (hématomes spontanés, purpura cutané, saignements muqueux) par thrombopénie centrale et/ou par coagulation intravasculaire disséminée⁵ (CIVD) ;
- et/ou avec **le syndrome tumoral** :
 - adénopathies,
 - splénomégalie et/ou hépatomégalie,
 - manifestations plus rares :
 - syndrome cave supérieur en rapport avec une masse médiastinale antérieure,
 - douleurs osseuses,
 - localisation neuroméningée, y compris atteinte des nerfs crâniens (diplopie, anesthésie de la houppe du menton),
 - syndrome de leucostase⁶ (urgence thérapeutique),
 - hypertrophie gingivale,
 - nodules dermiques (leucémides) ;

⁵ Syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation

⁶ Troubles pulmonaires (insuffisance respiratoire) et neurologiques (troubles de la vigilance) liés à l'accumulation des blastes au niveau des capillaires

- et/ou avec **une altération de l'état général**, en particulier une **asthénie inhabituelle et durable**.

La prise en charge d'une leucémie aiguë peut constituer une urgence vitale.

2.2 Démarche diagnostique

► Interrogatoire

L'interrogatoire permet de préciser notamment les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risque (en particulier les traitements oncologiques antérieurs et les expositions professionnelles), et les comorbidités. Il recherche les symptômes pouvant faire évoquer une leucémie aiguë.

Il est important pour le diagnostic de retrouver des hémogrammes antérieurs permettant notamment d'évoquer l'existence d'un syndrome préleucémique.

► Examen clinique

L'examen clinique recherche les manifestations tumorales, les signes infectieux, hémorragiques et d'anémie.

2.3 Confirmation du diagnostic

► Biologie

- **Hémogramme** : il est anormal et permet très souvent de suggérer ou d'affirmer le diagnostic de leucémie aiguë, avec :
 - une anémie normocytaire, normochrome, arégénérative dans 90% des cas, rarement isolée ;
 - une thrombopénie dans 80-90% des cas, qui peut être isolée ;
 - une neutropénie, associée ou non à une hyperleucocytose (30%) ;
 - la présence de blastes circulants en nombre variable (leur absence n'exclut pas le diagnostic de leucémie aiguë).

À ce stade, un contact téléphonique avec un onco-hématologue doit être pris immédiatement afin d'organiser l'hospitalisation du patient en milieu spécialisé, plutôt que de chercher à préciser le diagnostic.

• **Myélogramme** : réalisé en urgence dès l'admission en milieu hospitalier, il permet de confirmer le diagnostic et est également indispensable à l'identification de la leucémie aiguë.

Il met en évidence une blastose médullaire. Le diagnostic est retenu si le pourcentage de blastes médullaires par rapport aux cellules nucléées est :

- ≥ 20 % pour les LAM ;
- ≥ 25 % pour les LAL.

• **Autres examens biologiques** : le diagnostic de leucémie aiguë nécessite l'évaluation morphologique de frottis sanguins et médullaires, associée à des analyses qui vont permettre de classer la leucémie, d'en préciser le pronostic et d'orienter le traitement.

Tableau 2. Autres analyses effectuées dans le diagnostic de LA

Analyses	Classement de la leucémie	Pronostic
Cytochimie	☒	
Immunophénotypage	☒	
Cytogénétique	☒	☒
Biologie moléculaire	☒	☒

Ces analyses sont fondamentales pour le traitement du patient.

La congélation des blastes médullaires est nécessaire avant traitement, à la fois pour le patient (possibilité d'examens ultérieurs), comme à des fins de recherche.

► Deux classifications

La **classification franco-américano-britannique (FAB) des leucémies aiguës** permet de distinguer 3 types de leucémies aiguës lymphoblastiques et 9 types de leucémies aiguës myéloïdes (voir annexe 3). L'identification en particulier de la LAM 3 (leucémie aiguë promyélocytaire) est essentielle : c'est une urgence vitale en raison d'un risque élevé de complications hémorragiques mais elle est hautement curable grâce à un traitement spécifique (voir paragraphe 3.1.1).

La **classification OMS**, également présentée en annexe 3, complète systématiquement la classification FAB. Elle prend en compte les caractéristiques génétiques et, dans la grande majorité des cas, sera utile pour déterminer le pronostic et le traitement optimal.

2.4 Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique identifie les comorbidités et les complications présentes et évalue la faisabilité des différentes options de traitement.

Ces éléments guident ensuite la décision thérapeutique discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Ce bilan, présenté en annexe 4, est réalisé lors de la prise en charge hospitalière.

2.5 Facteurs pronostiques

La classification des risques génétiques et moléculaires est devenue la clé principale pour guider les traitements des leucémies aiguës. Le caryotype en lui-même est le facteur prédictif le plus fort de la réponse initiale au traitement et du risque de rechute, certaines anomalies génétiques pouvant être de bon pronostic et d'autres au contraire de mauvais pronostic.

Tableau 3. Facteurs de mauvais pronostic reconnus

Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)
Facteurs de mauvais pronostic initiaux	
Âge > 60 ans	Âge > 60 ans
Cytogénétique défavorable Certains anomalies moléculaires	Cytogénétique défavorable
- Évolution depuis un syndrome myélodysplasique ou une néoplasie myéloproliférative - Secondaire à une chimiothérapie antérieure	Atteinte méningée
Score de performance OMS ⁷ > 2	Score de performance OMS > 2
Comorbidités préexistantes : diabète, maladie coronarienne, BPCO	Comorbidités préexistantes : diabète, maladie coronarienne, BPCO
Hyperleucocytose initiale	Hyperleucocytose initiale (pour les LAL B)
Facteurs de mauvais pronostic liés à la réponse aux traitements	
-----	Corticorésistance
-----	Chimiorésistance
Absence d'obtention de la rémission complète en une cure	Absence d'obtention de la rémission complète en une cure
Maladie résiduelle persistante en biologie moléculaire dans certaines formes	Maladie résiduelle persistante en biologie moléculaire dans certaines formes

⁷ Voir annexe 3

2.6 Certificat médical initial

La recherche d'une origine professionnelle de la leucémie aiguë doit être réalisée au moment qui semble le plus opportun dans la prise en charge du patient. Tout doute sur une exposition professionnelle doit faire l'objet d'un certificat médical initial établissant le lien possible entre la maladie et son origine professionnelle (voir annexe 2).

3. Prise en charge thérapeutique

3.1 Stratégie thérapeutique

Les leucémies aiguës sont des urgences thérapeutiques.

Dans ce cadre, le dispositif d'annonce peut être adapté :

- dans un premier temps, annonce de l'urgence de la situation et de la mise en route du traitement
- dans un second temps, annonce du diagnostic précis avec les résultats biologiques complets et l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)⁸.

Au cours du traitement, une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés (cf. chapitre « Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers »). Il est nécessaire de préserver la qualité de vie et de proposer un soutien au patient et à son entourage (choix d'une personne de confiance notamment).

Les patients doivent être informés sur les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels des thérapeutiques disponibles dans leur situation ainsi que de l'intérêt de participer à un essai clinique.

Les options thérapeutiques sont définies en fonction de l'identification précise de la leucémie aiguë et de ses facteurs pronostiques. La base du traitement est une polychimiothérapie longue et intensive, adaptée à l'âge.

Au sein d'une même classe thérapeutique, le choix du traitement tient compte des principes du bon usage des molécules et de leur encadrement réglementaire (voir annexe 5).

⁸ Voir 5. Bonnes pratiques communes à tous les cancers

3.1.1 Stratégie thérapeutique en cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM)

► LAM du sujet de moins de 60 ans

Chez ces patients, le traitement est à visée curative, sauf exception, et repose sur une chimiothérapie intensive d'une durée de 6 mois environ. Celle-ci comporte successivement :

- une phase d'induction ;
- une phase de consolidation adaptée au risque génétique pour prévenir la rechute (chimiothérapie ou greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)).

Pour le traitement des LAM 3, une chimiothérapie d'entretien complétera la chimiothérapie intensive.

Le protocole de référence de la chimiothérapie d'induction associe une anthracycline et la cytarabine. L'administration de cette chimiothérapie est systématiquement suivie d'une aplasie prolongée (de 4 à 6 semaines) nécessitant une hospitalisation en secteur protégé.

Pour la LAM 3, la chimiothérapie d'induction comporte au moins une anthracycline et de l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA). **Cette combinaison guérit au moins 75 % des patients.**

La rémission complète, première étape vers la guérison, est définie :

- par l'amélioration de l'hémogramme (absence de blastes circulants, nombre de polynucléaires > 1 G/L, nombre de plaquettes > 100 G/L) ;
- et par un frottis médullaire riche (comportant moins de 5 % de cellules blastiques et ne contenant pas de corps d'Auer⁹) ;
- et par la disparition de tous les autres signes de la maladie.

Le risque de rechute est important et justifie un traitement de consolidation adapté aux facteurs pronostiques.

Un patient qui reste en rémission complète plus de 5 ans est généralement considéré comme guéri.

Pour les patients en rémission complète disposant d'un donneur HLA identique, à l'exception des patients avec des résultats de génétique favorables, une allogreffe (voir 3.2.2) est systématiquement discutée.

⁹ Signe cytologique de différenciation myéloïde anormale

► LAM du sujet âgé de plus de 60 ans

Chez ces patients, hormis pour les formes LAM 3 et les formes hyperleucocytaires, il est préférable d'attendre les résultats cytogénétiques avant de prendre les décisions thérapeutiques.

Une chimiothérapie intensive d'induction est réalisée chez les patients avec :

- un bon score de performance (voir annexe 3) ;
- des dysfonctions organiques ou comorbidités minimales ;
- et une cytogénétique favorable ou intermédiaire.

Le protocole de référence est alors similaire à celui à celui utilisé chez l'adulte de moins de 60 ans.

Les patients âgés de 60 ans à 65 ans peuvent bénéficier d'une greffe de CSH à conditionnement atténué si :

- leur état clinique est satisfaisant ;
- un donneur est disponible.

Les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive se voient proposer des soins de support par transfusions, agents anti-infectieux et chimiothérapie palliative, l'objectif étant la qualité de vie. Ils peuvent également se voir proposer la participation à un essai clinique.

Les agents déméthylants (5-azacytidine) peuvent être utilisés dans certaines formes de LAM avec 20 à 30 % de blastes médullaires.

► Rechutes de LAM et formes réfractaires

La **rechute** est définie comme la réapparition de blastes dans le sang ou dans la moelle ($\geq 5\%$) chez un malade en rémission complète.

Les patients ne répondant pas à un ou deux cycles de traitement d'induction sont considérés comme **réfractaires** et à très haut risque d'échec d'un traitement ultérieur.

Dans la mesure du possible, ces patients doivent être inclus dans des essais cliniques mais le pronostic reste réservé.

Le trioxyde d'arsenic est utilisé dans le traitement des rechutes des LAM 3.

3.1.2 Stratégie thérapeutique en cas de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

► LAL du sujet de moins de 60 ans

Chez ces patients, le traitement est à visée curative, sauf exception, et repose sur :

- une chimiothérapie intensive d'une durée de 6 mois environ. Celle-ci comporte successivement une phase d'induction puis de consolidation ;
- une prévention des atteintes neuroméningées par chimiothérapie intrathécale et irradiation encéphalique ;
- une chimiothérapie d'entretien ambulatoire pendant 2 ans ;
- pour certains patients, une allogreffe de CSH.

Les molécules utilisées ayant l'AMM sont notamment le cyclophosphamide, la vincristine, la L-asparaginase, certaines anthracyclines, le méthotrexate, la cytarabine, l'étoposide, la 6-mercaptopurine et les corticostéroïdes.

L'existence d'un chromosome de Philadelphie (Ph) ou d'un transcrit de fusion BCR-ABL doit être connue dans les 8 premiers jours du diagnostic car elle oriente précocement la prise en charge. Celle-ci se fait alors de façon spécifique avec un inhibiteur de tyrosine kinase (comme l'imatinib en première intention puis le dasatinib en cas d'échec ou d'intolérance), associé à la chimiothérapie.

La phase d'entretien ambulatoire pendant 2 ans implique le médecin généraliste et le pharmacien qui ont un rôle important à jouer dans l'observance du traitement. Le médecin généraliste pourra être amené à adapter le traitement selon le protocole établi par l'équipe hospitalière.

► LAL du sujet âgé de plus de 60 ans

Chez ces patients, l'approche thérapeutique est adaptée à l'âge avec des doses de chimiothérapie réduites.

► Rechutes de LAL et formes réfractaires

La prise en charge des rechutes de LAL et des formes réfractaires est difficile à standardiser car elle dépend de chaque situation.

► Leucémie de type Burkitt

Il s'agit d'une urgence vitale. Sa prise en charge relève d'un traitement différent des autres LAL, avec une chimiothérapie initiale progressive (afin d'éviter un syndrome de lyse tumorale), puis une chimiothérapie séquentielle intensive prolongée.

3.2 Description des modalités thérapeutiques

3.2.1 Chimiothérapie

La base du traitement est une polychimiothérapie longue et intensive, en plusieurs temps.

Le traitement d'induction a pour objectif la rémission complète. Réalisé lors d'une hospitalisation d'au minimum un mois, ce traitement comporte une ou deux cures de polychimiothérapie et comprend 4 phases :

- la réduction blastique ;
- l'aplasie liée au traitement (4 à 6 semaines) ;
- la régénération ;
- la rémission.

Le traitement de consolidation a pour objectif de prévenir une rechute. Il commence après la rémission complète, clinique et biologique. Il comporte une (ou plusieurs) cure(s) de polychimiothérapie.

C'est à ce moment-là que peut être proposée une greffe de CSH, précédée d'une chimiothérapie intensive.

Le traitement d'entretien est réalisé en ambulatoire et peut ne pas être nécessaire, notamment en cas de greffe de CSH.

À savoir :

- La réalisation de la chimiothérapie nécessite la pose d'une voie veineuse centrale ou d'une chambre implantable. La chambre implantable ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des cures et ne limite pas la réalisation des activités quotidiennes.
- Une contraception doit être instaurée durant la chimiothérapie et jusqu'à 1 an après la fin de celle-ci pour les femmes en âge de procréer. Un éventuel stérilet doit être retiré pour éviter le risque de saignements et d'endométrite. Durant cette période, les rapports sexuels doivent être protégés afin d'éviter le passage de chimiothérapie toxique et de prévenir les infections sexuellement transmissibles (et également à titre contraceptif).

3.2.2 Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)¹⁰

Les greffes de CSH sont en général allogéniques et réalisées avec soit :

- un membre de la fratrie ;
- un donneur volontaire inscrit sur le Registre France Greffe de Moelle ou sur les registres internationaux ;
- du sang placentaire.

La procédure de greffe de CSH comprend un « conditionnement » préalable par une chimiothérapie très intensive (qui induit une aplasie sévère), avec ou sans irradiation corporelle totale (ICT), suivi par l'injection des cellules souches du donneur par voie veineuse.

A savoir : ce conditionnement est souvent responsable d'une stérilité définitive. C'est la raison pour laquelle des méthodes de préservation de la fertilité sont offertes aux patients avant le début du traitement lorsque cela est faisable.

3.2.3 Traitements symptomatiques

Le médecin traitant coordonne les soins en ambulatoire, et en particulier les traitements symptomatiques, en lien avec l'équipe spécialisée.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, consultation de la douleur, services et/ou unités mobiles de soins palliatifs, etc.

Il peut être fait également appel aux prestataires de services pour le matériel médical utilisé pour les soins (nutrition, etc.).

En raison d'un risque d'échec thérapeutique, la prise en charge et l'accompagnement des patients et de leur famille doivent être anticipés.

3.3 Effets indésirables et complications précoces des traitements

Le médecin traitant a un rôle essentiel dans le suivi et la prise en charge des complications, en liaison avec l'équipe spécialisée et l'entourage du patient. Pour ce faire, le protocole de traitement avec les complications les plus fréquentes doit lui être transmis rapidement.

¹⁰ Informations complémentaires sur le site de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) : <http://www.sfgm-tc.com/>

3.3.1 Complications liées à la chimiothérapie

L'aplasie, nécessaire et volontairement provoquée par la chimiothérapie d'induction, peut être source de morbidité, voire de mortalité.

La liste complète des effets indésirables est décrite dans le résumé des caractéristiques du produit des molécules correspondantes.

Les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. Principaux effets indésirables aigus de la chimiothérapie

Effets indésirables	Conduite à tenir
Nausées, vomissements, diarrhées	Prescription systématique d'antiémétiques et d'antidiarrhéiques Chez les patients sous méthotrexate ou mercaptopurine, dosage des transaminases
Anémie (due à la leucémie ou post-thérapeutique)	Si le taux d'hémoglobine est < 80 g/L (ou en cas de mauvaise tolérance), avis spécialisé pour une compensation par des concentrés érythrocytaires phénotypés
Thrombopénie (due à la leucémie ou post-thérapeutique)	Si le nombre de plaquettes est < 10 G/L, avis spécialisé pour une compensation par des transfusions de plaquettes (quand projet curatif)
Neutropénie (due à la leucémie ou post-thérapeutique)	Chez le patient ambulatoire, en cas de fièvre isolée > 38,2 °C, réalisation d'un hémogramme (si possible) puis : - prescription d'une antibiothérapie empirique à large spectre couvrant les bacilles Gram négatifs et le streptocoque (bétalactamines + quinolones), à domicile, par voie orale, en collaboration avec l'onco-hématologue ; - hospitalisation immédiate dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> • signes de gravité de la fièvre (malaise, hypotension, dyspnée), • mucite empêchant de prendre des antibiotiques par voie orale, • absence d'apyrexie 48 à 72 heures après le traitement antibiotique <i>per os</i> d'épreuve. Si la neutropénie est prolongée, il y a un risque d'infections fongiques invasives (cause majeure de morbidité et de mortalité) qui nécessitent : <ul style="list-style-type: none"> • des précautions d'hygiène au domicile ; • une prophylaxie fongique prescrite en hospitalisation.
Fièvre sans neutropénie (souvent après manipulation du cathéter)	Vérification du cathéter central Prise de contact avec l'onco-hématologue
Alopécie	Prescription d'une prothèse capillaire
Mucite	Traitement étiologique, bains de bouche, prescription d'antalgiques

3.3.2 Complications liées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques¹¹

Outre la forte toxicité des doses myéloablatives des chimiothérapies de conditionnement, les complications liées à la greffe de CSH peuvent être les suivantes :

- une réaction du greffon contre l'hôte (*graft-versus-host disease* ou GVHD), c'est-à-dire une réaction des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte.
Les principaux organes touchés sont la peau, le foie et le tube digestif, avec des manifestations qui peuvent être très variées.
La GVHD peut se manifester de manière :
 - aiguë (dans les 100 premiers jours après une allogreffe),
 - chronique ;
- des complications infectieuses comparables à celles observées dans les déficits immunitaires (CMV, aspergillus, etc.).

Ces complications relèvent d'une **prise en charge en milieu spécialisé**.

3.4 Implication du patient

3.4.1 Information du patient

Le patient doit être informé de la nécessité de consulter lors des symptômes (non spécifiques) de la maladie :

- ▶ signes généraux tels que notamment perte de poids inexplicée > 10 %, sueurs nocturnes sans infection identifiée, fatigue significative, fièvre persistante ;
- ▶ signes cliniques en rapport avec **l'insuffisance médullaire** : anémie, infection (pouvant s'accompagner de frissons), syndrome hémorragique (parfois limité à quelques ecchymoses ou hématomes spontanés, épistaxis même minimales, souvent négligés par les patients) ;
- ▶ signes cliniques en rapport avec **le syndrome tumoral** : adénopathies, splénomégalie et/ou hépatomégalie, manifestations plus rares telles que notamment douleurs osseuses, signes respiratoires (dyspnée, toux sèche), troubles neurologiques, troubles visuels, hypertrophie gingivale, nodules dermiques (leucémides).

En outre, une information lui sera fournie :

¹¹ Informations complémentaires sur le site de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) : <http://www.sfgm-tc.com/>

- sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec en particulier le concours des assistants sociaux¹² ;
- sur les organismes et associations de patients pouvant apporter un soutien aux personnes malades et à leur entourage, notamment afin de connaître et faire valoir leurs droits (cf. guide patient).

3.4.2 Éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient constitue une dimension de la stratégie de prise en charge de la personne atteinte d'un cancer et s'inscrit dans le parcours de soins du patient¹³. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie.

Elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic de la maladie ou à tout autre moment de son évolution.

Elle s'appuie sur :

- une évaluation des besoins et des attentes du patient (diagnostic éducatif) ;
- la définition avec la personne d'un ou plusieurs objectifs éducatifs, voire la définition d'un programme personnalisé si la gestion de la maladie est complexe ;
- la proposition d'un contenu éducatif et la planification de séances dédiées (individuelles ou collectives) ;
- et l'évaluation de ce que la personne a pu mettre en œuvre dans sa vie quotidienne.

Pour la personne atteinte de leucémie aiguë, l'éducation thérapeutique contribue au développement de connaissances et de compétences qui lui permettent :

- de comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels ainsi que l'intérêt de participer à un essai thérapeutique ;
- d'autogérer des situations telles que par exemple le brossage des dents, l'autosurveillance d'un cathéter central, la contraception, etc.
- d'être sensibilisé aux signes liés aux syndromes anémique, infectieux, hémorragique ou de reprise évolutive ;
- d'améliorer l'adhésion au traitement ambulatoire ;

¹² Démarches sociales et cancer (2009) : <http://www.e-cancer.fr/expertises-publications-de-l-inca/guides-cancer-info-pour-les-patients>

¹³ <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000020892069&idSectionTA=LEGISCTA000020892071&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100804>

- de participer à la planification du suivi et de son observance au cours et au décours des traitements (nécessité des contrôles réguliers) ;
- d'impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent ;
- de recourir en cas de besoin à des modalités d'accompagnement psychologique appropriées, y compris en sollicitant les réseaux de santé.

Les changements du mode de vie requis (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, etc.) sont fonction des traitements spécifiques reçus ou des complications intercurrentes. Un arrêt de l'activité socio-professionnelle de durée plus ou moins prolongée est habituel. Les patients en rémission et sans complications doivent être encouragés et accompagnés pour reprendre le travail et une vie sociale dès que leur état général et psychique le leur permet.

4. Suivi

Ce chapitre propose les actes et examens nécessaires à un suivi de qualité. Il concerne les patients qu'ils soient pris en charge dans le cadre de l'ALD ou dans le dispositif post-ALD¹⁴.

4.1 Objectifs

- Veiller à la qualité de vie
- Détecter les rechutes
- Détecter des effets indésirables tardifs liés au traitement
- Prévenir ou détecter précocement un second cancer
- Organiser les soins de support nécessaires
- Permettre un accompagnement social, psychologique et une aide à la réinsertion professionnelle

4.2 Organisation

Le plus souvent, ce suivi peut être fait en ville par le médecin généraliste, en alternance avec l'équipe référente du traitement les 5 premières années, puis seul.

4.3 Modalités

► Suivi des leucémies aiguës

Le suivi repose sur :

- l'examen clinique, qui permet notamment de surveiller les effets indésirables des traitements (voir tableau 5 page suivante). Il est réalisé :
 - à 1 mois,
 - puis tous les 2 à 3 mois pendant au moins 1 an,
 - puis tous les 6 mois, jusqu'à 5 ans après rémission complète¹⁵ ;

¹⁴ Le dispositif de suivi post-ALD est défini dans les décrets du 19 janvier 2011 :

n°2011-74 :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456230&dateTexte=&categorieLien=id>

n°2011-75 :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456236&dateTexte=&categorieLien=id>

n°2011-77 :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456250&dateTexte=&categorieLien=id>

¹⁵ Voir définition dans le paragraphe 3.1.1

- la biologie :
 - **Hémogramme** réalisé :
 - tous les 1 à 3 mois pendant 2 ans ;
 - puis tous les 3 à 6 mois pendant 3 années supplémentaires.
 - **Myélogramme** : réalisé uniquement si l'hémogramme devient anormal.
 - **Évaluation de la maladie résiduelle (biologie moléculaire, cytométrie)** : réalisée tous les 3 mois pendant 2 ans dans certains sous-types de leucémies.

Le suivi comprend un temps d'échange avec le patient pour l'accompagner en fonction de ses besoins dans l'après cancer (suivi diététique, psychologique, etc.).

► Détection de complications tardives des traitements

Tableau 5. Principales complications tardives des traitements

Complications	Détection/surveillance
Troubles de la fertilité	Chez l'homme : réalisation d'un spermogramme de contrôle 1 à 2 ans après la fin de la chimiothérapie Chez la femme : bilan de ménopause précoce Il est possible de recourir à des techniques de PMA.
Cardiaques (anthracyclines)	Examen clinique annuel Échographie cardiaque tous les 3 à 5 ans
Fibrose pulmonaire	Examen clinique annuel EFR si dyspnée
Artériosclérose prématurée	Surveillance des facteurs de risque

Par ailleurs, le suivi post-allogreffe de CSH comprend de nombreux autres examens complémentaires à la recherche de complications notamment cutanées, pulmonaires, thyroïdiennes, oculaires et osseuses. Ces examens sont prescrits par l'équipe qui a réalisé la greffe de CSH, selon un rythme adapté à chaque patient.

► Dépistage d'un second cancer

Après une LAL, le risque de développer un second cancer est légèrement supérieur à celui de la population générale. Il existe un risque d'affections hématologiques secondaires précocement et de tumeurs solides plus tardivement, notamment après une greffe de CSH.

Le développement d'une réaction chronique du greffon contre l'hôte a été rapporté comme facteur favorisant l'apparition de cancers cutanés et de cancers de la cavité buccale.

Après une LAM, le risque de développer un second cancer ne serait pas augmenté par rapport à celui de la population générale.

La participation au dépistage organisé du cancer du sein doit être encouragée chez les patientes de 50 à 74 ans.

La participation au dépistage organisé du cancer colorectal doit être encouragée chez les patients de 50 à 74 ans.

4.4 Signes évocateurs de rechute

Les signes cliniques les plus fréquents de rechute sont ceux de la maladie à son début (voir paragraphe 2.1). Le patient doit être informé sur la nécessité de consulter très rapidement lors de l'apparition de ces signes.

Sur le plan biologique, le signe le plus fréquent de rechute, chez les patients suivis, est l'apparition d'une (ou plusieurs) anomalie(s) de l'hémogramme.

En cas de suspicion de rechute ou de complication, le patient doit être réadressé immédiatement à l'équipe référente du traitement.

5. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers

Ces bonnes pratiques constituent des objectifs communs à tous les professionnels impliqués dans le traitement des patients atteints de cancer.

- ⇒ Pour la majorité des cancers, un diagnostic précoce augmente le taux de guérison. La participation aux programmes nationaux de dépistage doit donc être encouragée¹⁶. Des outils sont disponibles pour aider le médecin traitant à en informer les patients¹⁷.
- ⇒ La prise en charge des patients atteints de cancer est assurée par des équipes spécialisées dans des établissements de santé autorisés à traiter les cancers (cf. encadré 1).
- ⇒ Tout patient traité pour un cancer doit pouvoir bénéficier de mesures communes pour une prise en charge de qualité (appelées mesures transversales de qualité) auxquelles le médecin traitant participe (cf. encadré 2).
- ⇒ Le médecin traitant est le référent médical pour la coordination des soins à domicile, aux côtés des autres professionnels de santé de proximité que sont en particulier les infirmiers libéraux, les pharmaciens et les acteurs des réseaux de santé.
- ⇒ Pour ce faire, il doit recevoir de la part du médecin spécialiste présentant le dossier en RCP les documents suivants dans un délai rapide : le programme personnalisé de soins, le compte rendu de RCP, le compte rendu d'anatomopathologie¹⁶ et un courrier récapitulatif de sortie après chaque hospitalisation.
- ⇒ Pendant les traitements, le médecin traitant doit pouvoir gérer en ambulatoire leurs éventuels effets indésirables, prodiguer les soins de support nécessaires, et en premier lieu le traitement de la douleur et la prise en charge de l'asthénie.
- ⇒ De plus en plus de patients guérissant de leur cancer, une surveillance sur le long terme est nécessaire. Le médecin traitant coordonne cette surveillance qui peut être alternée entre les professionnels impliqués dans la conduite des traitements. Elle permet la recherche d'une récurrence, de séquelles ou d'effets indésirables tardifs des traitements, le dépistage d'un second cancer (16 % des patients ayant déjà eu un cancer), l'accompagnement socioprofessionnel et le soutien à la personne. Tous ces éléments constitueront un programme personnalisé de l'après-cancer qui est aujourd'hui l'objet d'expérimentations.

¹⁶ Ne s'applique pas aux leucémies aiguës

¹⁷ <http://www.e-cancer.fr/dépistage>

Encadré 1. Prise en charge dans des établissements autorisés à traiter les cancers

Pour traiter les malades atteints de cancer, les établissements de santé doivent disposer d'une autorisation délivrée par l'agence régionale de santé (ARS).

L'objectif est de garantir la sécurité et la qualité de la prise en charge des patients.

Les traitements concernés par cette autorisation sont :

- la chirurgie des cancers ;
- la radiothérapie externe ;
- la chimiothérapie et les traitements médicaux du cancer.

Les critères d'autorisation reposent sur :

- une activité annuelle minimale (par exemple : au minimum 30 interventions chirurgicales annuelles pour cancer du sein par établissement autorisé à cette activité) ;
- l'accès à des mesures transversales de qualité (cf. encadré 2) ;
- les critères techniques spécifiques pour chacune des modalités de traitement du cancer.

La cartographie des établissements autorisés est disponible en accès libre sur le site Internet de l'Institut national du cancer¹⁸.



¹⁸ <http://www.e-cancer.fr/soins/offre-de-soins-hospitaliere-en-cancerologie>

Encadré 2. Mesures transversales de qualité en cancérologie

Le dispositif d'annonce

Il vise à offrir au patient les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien. Il s'articule autour de quatre temps :

- un temps médical : annonce du diagnostic (au mieux en lien avec le médecin traitant) et proposition de traitement ;
- un temps d'accompagnement soignant : il complète les informations médicales, informe le patient sur ses droits et sur les associations de patients existantes ;
- un temps de soutien basé sur l'accompagnement social et l'accès à des soins complémentaires (psychologue, kinésithérapeute, etc.) ;
- **un temps d'articulation avec la médecine de ville** pour optimiser la coordination entre l'établissement de soins et le médecin traitant. Cette coordination doit être effective dès l'annonce du diagnostic et la demande d'exonération du ticket modérateur par le médecin traitant.

La concertation pluridisciplinaire et le respect des référentiels de bonne pratique

Une proposition de traitement est définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle s'appuie sur des référentiels de bonne pratique. La discussion en RCP n'est pas obligatoire si ces référentiels proposent un traitement validé pour la situation clinique du patient ou si celle-ci revêt un caractère d'urgence. Le compte rendu de la RCP est intégré au dossier médical informatisé. **Il est transmis systématiquement au médecin traitant par le médecin spécialiste présentant le dossier en RCP.**

La remise d'un programme personnalisé de soins

Le programme personnalisé de soins (PPS) reprend les différentes étapes de la prise en charge ainsi qu'un calendrier de soins. Les établissements autorisés doivent fournir ce programme à leurs patients. **Il est transmis au médecin traitant.**

L'accès aux soins complémentaires et d'accompagnement

Les besoins du patient en soins de support sont évalués dès l'annonce de la maladie et tout au long du suivi.

Ils visent à améliorer la qualité de vie et le confort du patient pendant la maladie. Ils se justifient quel que soit le stade d'évolution de la maladie, y compris en dehors des situations de fin de vie.

Plusieurs types de soutiens et de soins peuvent être proposés : soutien psychologique, social, traitement de la douleur, prévention et traitement des troubles de la nutrition, kinésithérapie, prise en charge de la fatigue.

Ces soins sont délivrés en établissement de santé ou en ambulatoire. Pour les patients souhaitant recevoir ces soins à domicile, le médecin traitant peut s'appuyer sur les réseaux de soins, l'hospitalisation à domicile ou les services de soins infirmiers à domicile.

L'accès aux innovations et à la recherche clinique

Des outils existent pour aider le médecin traitant à guider le patient dans sa réflexion et sa décision de participation à un essai clinique¹⁹.

¹⁹ <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique>

Annexe 1. Liste des participants

➤ Sociétés savantes impliquées :

- Collège National de Médecine Générale
- Société Française d'Hématologie
- Société Française de Biologie Clinique
- Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique
- Association Française des Infirmier(e)s de Cancérologie
- Société Nationale Française de Médecine Interne
- Société Française de Gériatrie et de Gérologie
- Société Française du Cancer
- Société Française de Psycho-oncologie

➤ Associations de patients impliquées

- Ligue nationale contre le cancer
- Association Laurette Fugain

➤ Régimes d'assurance maladie obligatoire

- Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
- Régime social des indépendants

➤ Membres du groupe de travail

- P^r Michel AROCK, hématologie biologique, Pitié-Salpêtrière
- D^r François BLOEDE, médecine générale, Paris
- D^r Clément CHARRA, médecine générale, Ladoix-Serrigny
- Mme Fabienne COLLEDANI, cadre de santé, Paris
- D^r Catherine CRUVEILLIER-BOCH, médecin conseil
- D^r Hugo DELUBAC, médecine générale, Arles
- D^r Sébastien DUCOURANT, médecin conseil
- D^r Thierry FARGE, médecine générale, Chateauneuf-de-Galaure
- D^r Isabelle LUQUET, cytogénétique, Reims
- D^r Emmanuel RAFFOUX, hématologie clinique, Saint-louis
- P^r Christian RECHER, hématologie clinique, Toulouse
- Mme Marie Line REPUSSARD, Association Laurette Fugain
- P^r Norbert VEY, hématologie clinique, Marseille
- Mme Marie-Hélène VOEGELIN, Ligue nationale contre le cancer

➤ **Membres du groupe de lecture**

- D^r Philippe AGAPE, hématologie clinique, Saint-Denis (La Réunion)
- D^r Carol ALLIOT, oncologie médicale, Annemasse
- D^r Anne Sophie ALZINGRE, gériatrie, Belfort-Montbéliard
- D^r Christine ARNOULET, hématologie biologique, Marseille
- D^r Dan BARUCH, médecine générale, Paris
- D^r Noël BLETTNER, gériatrie, Metz
- D^r Jean-Michel BLONDEL, médecine générale, Cambrin
- D^r Thérèse BUISSART, médecine générale, Isbergues
- D^r Denis CAILLOT, hématologie clinique, Dijon
- P^r Sylvie CASTAIGNE, hématologie clinique, Versailles
- D^r Alain COIFFARD, médecine générale, Aix-en-Provence
- D^r Marie-Agnès COLLONGE-RAME, cytogénétique, oncogénétique, Besançon
- D^r Pascale CONY-MAKHOUL, hématologie, Annecy
- D^r Jean-Paul COUAILLAC, hématologie biologique, Cahors
- Mme Monique DEBARD, IDE, Pau
- D^r Jacques DELAUNAY, hématologie clinique, Nantes
- D^r Paolo DI PATRIZIO, médecine générale, Dombasle-sur-Meurthe
- D^r Sylvie DOLBEAULT, psychiatrie, psycho-oncologie, Paris
- D^r Cyril FAURE, médecine générale, Besançon
- D^r Hervé FAVORITI, médecine générale, Calmire-et-Cuire
- D^r Eric FONTAN, médecine générale, Douvaine
- P^r Jean-Gabriel FUZIBET, médecine interne et cancérologie, Nice
- D^r Françoise HUGUET, Toulouse
- P^r Mathilde HUNAUT-BERGER, hématologie clinique, Angers
- D^r Florence KALT-BINDER, médecine générale, gérontologie, Thonon-les-Bains
- D^r Marina LAFAGE-POCHITALOFF, cytogénétique, Marseille
- D^r Fabrice LAROSA, hématologie clinique, Besançon
- D^r Véronique LATGER-CANNARD, hématologie biologique, Nancy
- D^r Robert LAURENT, médecine générale, Alixan
- P^r Thomas LECOMPTE, hématologie biologique, Nancy
- D^r Jean-François LESESVE, hématologie biologique, Nancy
- Mme Bertrice LOULIERE, pharmacien-coordonateur Omédit Aquitaine
- D^r Philippe MOREAUD, médecine générale, Pessac
- D^r Marie-Joëlle MOZZICONACCI, cytogénétique et biologie moléculaire, Marseille
- D^r Diane NEHAR, hématologie biologique, Roanne
- D^r Arnaud PIGNEUX, hématologie clinique, Bordeaux
- P^r Claude PREUDHOMME, hématologie biologique, Lille
- P^r Muriel RAINFRAY, gériatrie, Bordeaux
- D^r Pierre RICHARD, médecine générale, Héricourt

- Mme Sandrina RODRIGUES, cadre de soins, Villejuif
- D^r Marie-Eve ROUGÉ-BUGAT, médecine générale, Toulouse
- D^r Danielle SAINTY, hématologie biologique, Marseille
- D^r Daniel SCHLAIFER, onco-hématologie, Pau
- D^r Christine TERRÉ, cytogénétique, Versailles
- D^r Jean-Philippe VIAL, biologie, Bordeaux
- Mme Antonica VOISIN, IDE, Marseille
- D^r Aline WAGNER, gériatrie, Remiremont
- D^r Julien ZIRNHELT, gériatrie, Annecy
- D^r Jean Louis ZITOLI, gériatrie, Verdun

Spécialités	Total
Médecine générale	13
Hématologie clinique	10
Hématologie biologique	9
Gériatrie	6
Cytogénétique	4
Cadre de santé, IDE	3
Médecine interne	1
Oncologie médicale	1
Pharmacie	1
Psychiatrie	1
Total général	49

➤ **Pour l'Institut National du Cancer :**

- D^r Marie de MONTBEL - Département des recommandations pour les professionnels de santé – Direction des soins et de la vie des malades
- D^r Valérie MAZEAU WOYNAR - Responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé - Direction des soins et de la vie des malades

➤ **Pour la Haute Autorité de Santé :**

- D^r André MORIN – Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades

Annexe 2. Tableaux des maladies professionnelles²⁰

Les tableaux du régime général ou agricole concernant les leucémies d'origine professionnelle sont présentés ci-dessous.

Tout doute sur une exposition professionnelle doit faire l'objet d'un certificat médical initial établissant le lien possible entre la maladie et son origine professionnelle.

Le médecin peut, si besoin, demander un avis auprès des services de consultation de pathologies professionnelles, rattachés aux centres hospitaliers. Le formulaire de déclaration de « maladie professionnelle » (délivré par la caisse d'assurance maladie du patient ou sur ameli.fr) est ensuite rempli par le patient lui-même et adressé avec le certificat médical initial à sa caisse d'assurance maladie pour faire la demande de reconnaissance de la pathologie en maladie professionnelle.

Régime général Tableau 4

Hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant

Date de création : Loi du 1^{er} janvier 1931

Dernière mise à jour : Décret du 15 janvier 2009

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Hypoplasies et aplasies médullaires isolées ou associées (anémie ; leuconeutropénie ; thrombopénie) acquises primitives non réversibles.	3 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	Opérations de production, transport et utilisation du benzène et autres produits renfermant du benzène, notamment :
Syndromes myélodysplasiques acquis et non médicamenteux.	3 ans	- production, extraction, rectification du benzène et des produits en renfermant ;
Leucémies aiguës myéloblastique et lymphoblastique à l'exclusion des leucémies aiguës avec des antécédents d'hémopathies.	20 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	- emploi du benzène et des produits en renfermant pour la production de leurs dérivés, notamment en organosynthèse ; - préparation des carburants

²⁰ Des informations complémentaires sont disponibles sur le site de l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles : www.inrs.fr

Syndromes myéloprolifératifs.

20 ans
(sous
réserve
d'une durée
d'exposition
de 6 mois)

renfermant du benzène, transvasement, manipulation de ces carburants, travaux en citerne ;
 - emplois divers du benzène comme dissolvant des résines naturelles ou synthétiques ;
 - production et emploi de vernis, peintures, émaux, mastics, encre, colles, produits d'entretien renfermant du benzène ;
 - fabrication de simili-cuir ;
 - production, manipulation et emploi des dissolutions de caoutchouc naturel ou synthétique, ou des solvants d'avivage contenant du benzène ;
 - autres emplois du benzène ou des produits en renfermant comme agent d'extraction, d'élution, d'imprégnation, d'agglomération ou de nettoyage et comme décapant, dissolvant ou diluant ;
 - opérations de séchage de tous les produits, articles, préparations, substances où le benzène (ou les produits en renfermant) est intervenu comme agent d'extraction, d'élution, de séparation, d'imprégnation, d'agglomération, de nettoyage, de concentration, et comme décapant, dissolvant ou diluant ;
 - emploi du benzène comme déshydratant des alcools et autres substances liquides ou solides ;
 - emploi du benzène comme dénaturant ou réactif de laboratoire - poste de nettoyage, curage, pompage des boues de fosses de relevage dans le traitement des eaux usées de raffinerie.

Nota.- Pour le détail des syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs, il convient de se référer à la classification en vigueur des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

Régime général Tableau 6

Affections provoquées par les rayonnements ionisants

Date de création : loi du 1^{er} janvier 1931

Dernière mise à jour : décret du 22 juin 1984

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation aiguë.	30 jours	Tous travaux exposant à l'action des rayons X ou des substances radioactives naturelles ou artificielles, ou à toute autre source d'émission corpusculaire, notamment :
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation chronique.	1 an	Extraction et traitement des minerais radioactifs ;
Blépharite ou conjonctivite.	7 jours	Préparation des substances radioactives ;
Kératite.	1 an	Préparation de produits chimiques et pharmaceutiques radioactifs ;
Cataracte.	10 ans	Préparation et application de produits luminescents radifères ;
Radiodermites aiguës.	60 jours	Recherches ou mesures sur les substances radioactives et les rayons X dans les laboratoires ;
Radiodermites chroniques.	10 ans	Fabrication d'appareils pour radiothérapie et d'appareils à rayons X ;
Radio-épithélite aiguë des muqueuses.	60 jours	Travaux exposant les travailleurs au rayonnement dans les hôpitaux, les sanatoriums, les cliniques, les dispensaires, les cabinets médicaux, les cabinets dentaires et radiologiques, dans les maisons de santé et les centres anticancéreux ;
Radiolésions chroniques des muqueuses.	5 ans	Travaux dans toutes les industries ou commerces utilisant les rayons X, les substances radioactives, les substances ou dispositifs émettant les rayonnements indiqués ci-dessus.
Radionécrose osseuse.	30 ans	
Leucémies.	30 ans	
Cancer broncho-pulmonaire primitif par inhalation.	30 ans	
Sarcome osseux.	50 ans	

Régime agricole Tableau 19

Hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant

Date de création : 17 juin 1955

Dernière mise à jour : 28 janvier 1988

(décret du 22 janvier 1988)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Affections acquises isolées ou associées de type hypoplasique, aplasique ou dysplasique : - anémie ; - leuconeutropénie ; - thrombopénie.	3 ans	Emplois du benzène ou des produits en renfermant comme agent d'extraction, d'élution, d'imprégnation, d'agglomération ou de nettoyage, de décapage, de dissolution ou de dilution. Opérations de séchage de tous les produits, articles, préparations, substances où le benzène (ou les produits en renfermant) est intervenu au cours des opérations ci-dessus énumérées. Préparation et emploi des vernis, peintures, émaux, mastics, colles, encres, produits d'entretien renfermant du benzène.
Hypercytoses d'origine myélodysplasique.	3 ans	
Syndrome myéloprolifératif.	15 ans	
Leucémies (sous réserve d'une durée d'exposition de 1 an).	15 ans	

Régime agricole Tableau 20

Affections provoquées par les rayonnements ionisants

Date de création : décret du 22 mai 1973

Dernière mise à jour : décret du 31 décembre 1984

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation aiguë.	30 jours	Travaux exposant à l'action des rayonnements ionisants, notamment : - travaux effectués dans les services médicaux, ou médico-sociaux, ou dans les laboratoires ; - travaux concernant la conservation et l'analyse de produits agricoles divers.
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation chronique.	1 an	
Blépharite ou conjonctivite.	7 jours	
Kératite.	1 an	
Cataracte.	10 ans	
Radiodermites aiguës.	60 jours	
Radiodermites chroniques.	10 ans	
Radio-épithélite aiguë des muqueuses.	60 jours	
Radio-lésions chroniques des muqueuses.	5 ans	
Radio-nécrose osseuse.	30 ans	
Leucémies.	30 ans	
Cancer broncho-pulmonaire par inhalation.	30 ans	
Sarcome osseux.	50 ans	

Annexe 3. Classifications

Classification FAB (*French-American-British*) des leucémies aiguës

La classification franco-américano-britannique (FAB) reconnaît :

- 3 types de leucémies aiguës lymphoblastiques ;
- 7 types de leucémies aiguës myéloïdes, auxquels ont été ajoutés secondairement 2 autres types (LAM 0 et LAM 7).

LAL	LAL 1	
	LAL 2	
	LAL 3	Leucémie de type Burkitt
LAM	LAM 0	Indifférenciée
	LAM 1	Myéloblastique sans différenciation
	LAM 2	Myéloblastique avec différenciation
	LAM 3	Promyélocytaire
	LAM 4	Myélomonocytaire
	LAM 4Eo	Myélomonocytaire avec éosinophilie
	LAM 5	Monoblastique
	LAM 6	Érythroblastique
	LAM 7	Mégacaryoblastique

Classification OMS 2008 des leucémies aiguës lymphoïdes et myéloïdes (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008)

1) LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes

a. Translocations équilibrées / inversions

- LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1
- LAM avec t(15;17) (q22;q12) ; PML-RARA
- LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; CBFB-MYH11
- LAM avec t(9;11)(p22;q23) ; MLLT3-MLL
- LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; DEK-NUP214
- LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; RPN1-EVI1
- LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13) ; RBM15-MKL1

b. Mutations génétiques

- Favorables : NPM1 muté isolé sans FLT3, CEBP alpha
- Défavorables : FLT3, *KIT*

2) LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies

- Faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif/dysplasique
- Ou présentant des anomalies cytogénétiques identiques à celles des myélodysplasies
- Ou présentant une dysplasie sur > 50 % des cellules d'au moins 2 lignées myéloïdes
- Absence de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure
- Pas d'anomalies cytogénétiques récurrentes

3) LAM post-chimio ou radiothérapie

Une seule entité quel que soit le traitement

[L'entité devrait être notée avec l'anomalie cytogénétique associée (le cas échéant), par exemple : LAM post-chimiothérapie avec t(9;11)(p22;q23)]

4) LAM sans spécification particulière

- Reprend la classification FAB (M0 à M7 hors M3), en l'absence d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires pouvant les classer ailleurs.
- + LAM basophile
- + Panmyélose avec myélofibrose
- LAM avec différenciation minimale
- LAM sans maturation
- LAM avec maturation
- LA myélomonocytaire
- LA monoblastique / monocytaire
- LA érythroïde : LA érythroïde pure
Érythroleucémie (= érythroïde/myéloïde)
- LA mégacaryoblastique

5) Sarcome granulocytaire

6) Proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21 constitutionnelle

- Réaction leucémoïde transitoire
- LAM associée à la trisomie 21 constitutionnelle

7) Tumeur blastique plasmocytoïde dendritique

8) Leucémies aiguës / lymphomes lymphoblastiques B

- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B sans autre spécification
- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes :
 - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1
 - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(v;11q23) ; MLL réarrangé
 - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(12;21)(p13;q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
 - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hyperdiploïdie

- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hypodiploïdie
- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(5;14)(q31;q32) ; IL3-IGH
- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(1;19)(q23;p13.3) ; TCF3 - PBX1

9) Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique T

Remarques concernant les LAL :

- le terme leucémie ou lymphome peut être employé indifféremment, selon le type de présentation initial de la maladie, mais dans les 2 situations, le même type de blaste est en cause
- la LAL de type Burkitt (LAL3 - FAB) est appelée lymphome de Burkitt et incluse parmi les tumeurs à cellules B matures (OMS 2001 et 2008)

10) Leucémies aiguës de lignée ambiguë

LA indifférenciée

LA de phénotype mixte avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1

LA de phénotype mixte avec t(v;11q23) ; MLL réarrangé

LA de phénotype mixte B et myéloïde, sans autre spécification

LA de phénotype mixte T et myéloïde, sans autre spécification

Entité provisoire : leucémie aiguë lymphoblastique/lymphome à cellules NK

Score de performance (PS) de l'OMS

0	Activité physique intacte - Efforts possibles sans limitation
1	Réduction des efforts - Autonomie complète
2	Personne encore autonome - Se fatigue facilement - Nécessité de se reposer plus de 6 heures par jour
3	Personne dépendante - Lever possible mais ne fait pas sa toilette seule
4	Dépendance totale - Etat quasi grabataire

Annexe 4. Bilan pré-thérapeutique

▶ Clinique

- **Évaluation de l'état général**

▶ Biologie

- **Ionogramme plasmatique, fonction rénale, calcémie, phosphorémie, uricémie, LDH** à la recherche d'un syndrome de lyse
- **Bilan d'hémostase** à la recherche d'une CIVD
- **Ponction lombaire** en cas de signe d'appel neurologique ou d'hyperleucocytose $> 100\ 000 / \text{mm}^3$ et systématique pour une LAL. Elle n'est effectuée qu'après réduction d'une éventuelle hyperleucocytose.
- **Bilan pré-transfusionnel**
- **Sérologies VIH, VHB, VHC, CMV, VZV** : effectuées lors du diagnostic afin de pouvoir mettre en place les mesures prophylactiques requises
- **Typage HLA**, effectué dès que possible chez :
 - les patients susceptibles de faire l'objet, en fonction des facteurs pronostiques, d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)
 - leur fratrie
- **Hémocultures, prélèvements des sites suspects** : en cas de fièvre
- **Bilan hépatique**
- **Bilan nutritionnel avec albuminémie** : selon les besoins
- **Test de grossesse** chez une femme en âge de procréer

▶ Imagerie

- **ECG et échographie cardiaque ou scintigraphie cardiaque** : pour évaluer la fonction cardiaque
- **Radiographie thoracique**
voire **TDM thoracique** en cas de signes d'appel pulmonaires
- **Panoramique dentaire** : parfois réalisé pour identifier un foyer dentaire

▶ Préservation de la fertilité

- **Conservation de gamètes** dans un centre d'études et de conservation des œufs et du sperme humain (CECOS) :
 - chez l'homme : cryoconservation de sperme (ou à défaut, de tissu testiculaire) réalisée en urgence
 - chez la femme : possibilité de cryoconservation de tissu ovarien réalisée dans un second temps en fonction du programme thérapeutique.

Annexe 5. Prescription – encadrement réglementaire

Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend. Les molécules sont prescrites conformément à leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou dans le cadre d'un essai clinique.

Pour des situations plus rares, en attente d'une AMM dans l'indication concernée, la prescription peut se référer à une autorisation temporaire, que ce soit dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour les molécules non commercialisées, ou d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) pour celles bénéficiant d'une AMM par ailleurs.

Enfin, à défaut et par exception, pour les situations non prévues par la réglementation, le prescripteur porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à sa prescription, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

Référentiels de bon usage (RBU)

Les référentiels de bon usage (RBU) définissent pour les molécules remboursées en sus des prestations d'hospitalisation les indications thérapeutiques relevant de leur AMM ou de protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) qui sont des situations de prescription hors AMM temporairement acceptables.

Ces PTT concernent des molécules bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans une indication autre que celle ici concernée, en attente de leur extension d'indication.

Les PTT sont prévus par le décret n°2005-1023 du 24 août 2005, modifié par le décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008, relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 du Code de la sécurité sociale.

Les référentiels de bon usage et protocoles thérapeutiques temporaires en cancérologie sont disponibles sur le site de l'Institut National du Cancer : <http://www.e-cancer.fr> et sur celui de l'Afssaps : <http://afssaps.fr>.

Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

L'Afssaps délivre à titre exceptionnel, conformément à l'article L. 5121-12 du Code de la santé publique, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Les ATU sont disponibles sur le site de l'Afssaps <http://afssaps.fr>.

Annexe 6. Prise en charge de la douleur

La recherche de manifestations douloureuses doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer dès l'annonce du diagnostic et tout au long du suivi. La prise en charge de la douleur implique une évaluation globale de la personne, notamment de sa qualité de vie (fatigue, incapacités, anxiété, dépression, troubles du sommeil).

Le traitement est adapté à la nature de la douleur, au contexte et au terrain. La douleur peut être due au cancer et/ou aux traitements mis en œuvre. La douleur liée aux soins ou aux examens doit être prévenue.

Les principes de la prise en charge médicamenteuse sont décrits dans le tableau ci-dessous. Les approches non pharmacologiques (kinésithérapie notamment) peuvent aussi être utiles.

En cas de symptômes douloureux insuffisamment contrôlés ou nécessitant une prise en charge particulière (neurostimulation électrique transcutanée par exemple), le patient sera orienté vers un médecin ou une structure spécialisée.

1. Douleurs par excès de nociception (mécanisme classique de la douleur - lésions de tissus provoquant un influx douloureux transmis par un système nerveux intact)

⇒ répondent aux antalgiques

⇒ co-antalgiques parfois nécessaires : corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS), antispasmodiques, bisphosphonates.

Échelle antalgique de l'OMS

- Palier 1 : paracétamol, AINS

Dans tous les cas, réévaluation rapide (efficacité, effets indésirables) pour adaptation traitement (idéalement 48 h)

- Palier 2 (opioïdes faibles) : codéine, dihydrocodéine, tramadol
- Palier 3 (opioïdes forts) : sulfate de morphine, chlorhydrate de morphine, fentanyl, buprénorphine

Traitement opioïde :

- Dose plafond au palier 2, pas de limite de dosage au palier 3
- Palier 3 : traitement sur mesure (titration du dosage)
- Prévenir si possible les effets indésirables (en particulier au palier 3 : constipation, nausées, etc.)

2. Douleurs neuropathiques (ressenties comme des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlure, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire de nerfs atteints)

⇒ traitement première ligne par gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) ou antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitryptiline, clomipramine)

3. Douleurs mixtes (nociceptives + neuropathiques) : tramadol, oxycodone, sulfate de morphine : possible en monothérapie en première intention

Références

Circulaire N°DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en oncologie. [online]. 2005. Disponible: URL: <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer/circ101.pdf>.

Plan Cancer 2009-2013 [online]. 2009. Disponible: URL: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/3855-brochure-plan-cancer-2009-2013

Institut de veille sanitaire (InVS), Institut National du Cancer (INCa), réseau Francim, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Hospices civils de Lyon (HCL). Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 [online]. 2010.

Institut National du Cancer (INCa), Ligue nationale contre le cancer. Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé [online]. 2005. Disponible: URL: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1341-recommandationsnationalesdanov05pdf

Institut National du cancer, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Haute Autorité de Santé. Référentiel de bon usage hors GHS - Cancers hématologiques de l'adulte - INCa, Afssaps, HAS - Disponible : URL: <http://www.e-cancer.fr>

Bacigalupo A, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, Raiola AM et al. Allogeneic hemopoietic stem cell transplants for patients with relapsed acute leukemia: long-term outcome. Bone Marrow Transplantation 2007;39(6):341-6.

BC Cancer Agency. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) [online]. 2010. Disponible: URL: <http://www.healthcareprofessionals.leukemiabmtprogram.com/CMG/ALL.aspx>.

BC Cancer Agency. Acute myeloid leukemia (AML) [online]. 2010. Disponible: URL: <http://www.healthcareprofessionals.leukemiabmtprogram.com/CMG/AML.aspx>.

Cancer Care Nova Scotia. Acute Myelogenous Leukemia in Adults [online]. 2005. Disponible: URL: <http://www.cancercare.ns.ca/site-cc/media/cancercare/AcuteMyelogenousLeukemia.pdf>.

Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Chhimer T, Burnett AK et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010;115(3):453-74.

Fey MF, Dreyling M, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO

Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;21(suppl 5):v158-v161.

Leone G, Fianchi L, Pagano L, Voso MT. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms. *Chemico-Biological Interactions* 2010;184(1-2):39-45.

Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, Craddock C et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol* 2006;135(4):450-74.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute myeloid leukemia V2.2011 [online]. 2010. Disponible: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

Société Française d'Hématologie (SFH). Référentiel SFH 2009 [online]. 2009. Disponible: URL: <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf>.

START Oncology. Adult acute lymphoblastic leukaemia (ALL) [online]. Disponible: URL: http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com_content&view=category&id=35%3Aacute-leukaemias-cat&Itemid=53&layout=default&lang=en.

START Oncology. Adult acute myeloid leukaemia (AML) [online]. Disponible: URL: http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com_content&view=category&id=35%3Aacute-leukaemias-

[cat&Itemid=53&layout=default&lang=en](http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com_content&view=category&id=35%3Aacute-leukaemias-cat&Itemid=53&layout=default&lang=en).

Thomas X, Cannas G, Chelghoum Y. Problèmes spécifiques liés au traitement des leucémies aiguës chez la femme [Special issues related to the treatment of acute leukemias in women]. *Bulletin Du Cancer* 2010;97(8):1011-22.

Zaretsky Y, Crump M, Haynes AE, Stevens A, Imrie K, Meyer RM et al. Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients: Guideline Recommendations [online]. Cancer Care Ontario (CCO). 2008. Disponible: URL: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=33936>.

HAS



Toutes les publications de la HAS et de l'INCa sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr et www.e-cancer.fr