

#001

Généralités — classes thérapeutiques en hématologie



La pharmacologie hématologique moderne combine chimiothérapies cytotoxiques classiques, thérapies ciblées moléculaires et immunothérapies, transformant profondément le pronostic des hémopathies malignes.

Wikimedia Commons (CC)

- Évolution majeure des vingt dernières années : passage d'une chimiothérapie cytotoxique non spécifique à des thérapies ciblant précisément une anomalie moléculaire ou un antigène de surface tumoral.
- Grandes familles thérapeutiques : cytotoxiques classiques, anticorps monoclonaux, inhibiteurs de tyrosine kinase, immunomodulateurs, inhibiteurs du protéasome, agents hypométhylants, thérapies cellulaires (CAR-T).
- Connaissance des mécanismes d'action et des toxicités spécifiques de chaque classe indispensable pour anticiper les effets secondaires, adapter les posologies et gérer les interactions médicamenteuses.

#002

Chimiothérapies cytotoxiques classiques



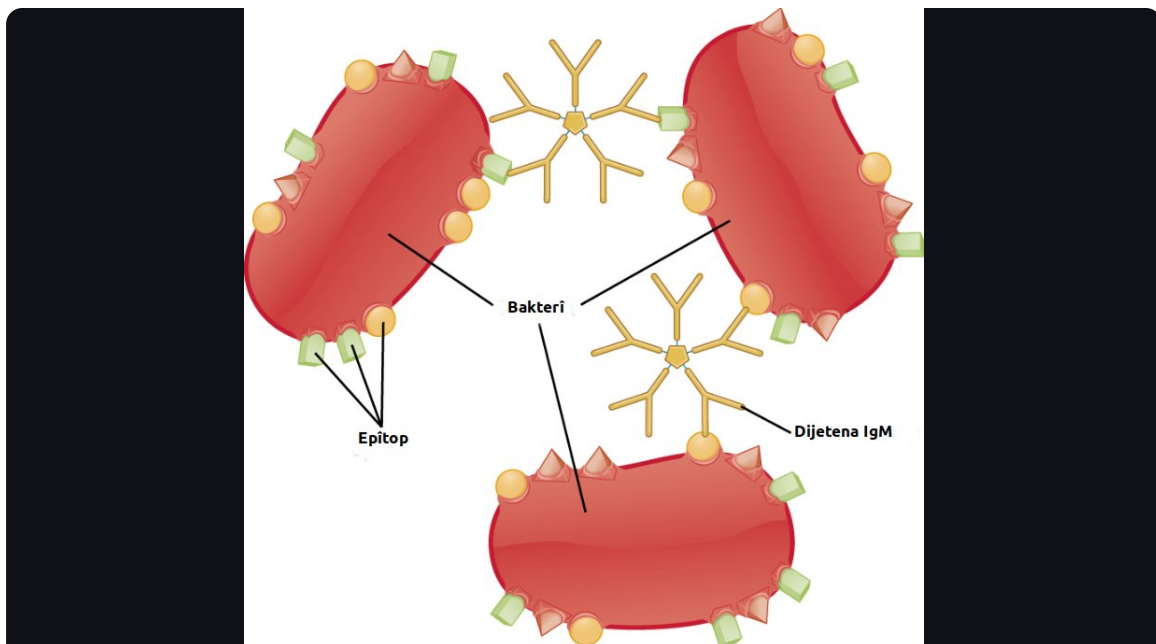
Les chimiothérapies cytotoxiques classiques agissent en perturbant la réplication ou la division des cellules à prolifération rapide, expliquant à la fois leur efficacité et leurs toxicités sur les tissus sains à renouvellement rapide.

Wikimedia Commons (CC)

- Alkylants (cyclophosphamide, melphalan) : lient l'ADN de façon covalente, empêchant sa réplication — toxicité gonadique et risque de leucémie secondaire à long terme (mutagènes).
- Anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine) : intercalation dans l'ADN et inhibition de la topo-isomérase II — cardiotoxicité dose-cumulative caractéristique, surveillance de la fraction d'éjection indispensable.
- Antimétabolites (cytarabine, méthotrexate) : miment les substrats normaux de la synthèse d'ADN, bloquant la réplication — la cytarabine à haute dose expose à une toxicité cérébelleuse spécifique.
- Alcaloïdes de la pervenche (vincristine) : inhibent la formation du fuseau mitotique — neurotoxicité périphérique caractéristique (paresthésies, constipation), sans myélotoxicité significative contrairement aux autres classes.

#003

Anticorps monoclonaux



Les anticorps monoclonaux ciblent spécifiquement un antigène de surface exprimé par les cellules tumorales, induisant leur destruction par différents mécanismes immunologiques (cytotoxicité, apoptose, opsonisation).

Wikimedia Commons (CC)

- Rituximab (anti-CD20) : pionnier de la classe, transformé le pronostic des lymphomes B et de la LLC ; réactions liées à la perfusion fréquentes lors de la première administration (fièvre, frissons).
- Daratumumab (anti-CD38) : intégré désormais en première ligne du myélome, mécanisme multiple (cytotoxicité, apoptose directe) ; interfère avec les tests de compatibilité transfusionnelle (à signaler à la banque du sang).
- Brentuximab vedotin (anti-CD30 conjugué) : anticorps couplé à un agent cytotoxique (auristatine), libéré spécifiquement dans la cellule tumorale — neuropathie périphérique comme toxicité limitante caractéristique.
- Anticorps bispécifiques (blinatumomab, teclistamab) : redirigent simultanément un lymphocyte T et une cellule tumorale, sans nécessiter la modification génétique ex vivo requise pour les CAR-T.

#004

Inhibiteurs de tyrosine kinase



Les inhibiteurs de tyrosine kinase bloquent spécifiquement l'activité enzymatique anormale d'une protéine de fusion ou d'un récepteur muté, révolutionnant le traitement de pathologies comme la LMC.

Wikimedia Commons (CC)

- Imatinib et inhibiteurs de 2e/3e génération (nilotinib, dasatinib, ponatinib) : ciblent la protéine de fusion BCR-ABL de la leucémie myéloïde chronique, transformant une maladie autrefois fatale en pathologie chronique contrôlable.
- Ibrutinib et acalabrutinib (inhibiteurs de BTK) : bloquent la signalisation du récepteur des lymphocytes B, efficaces dans la LLC et le lymphome du manteau ; risque hémorragique et de fibrillation auriculaire à surveiller.
- Inhibiteurs de FLT3 (midostaurine, gilteritinib) : ciblent la mutation FLT3-ITD retrouvée dans environ 25-30 % des LAM, associés à la chimiothérapie standard ou utilisés en monothérapie en rechute.
- Surveillance de l'observance thérapeutique essentielle pour les traitements oraux au long cours (TKI en particulier) : l'inobservance est la première cause de résistance secondaire en pratique clinique.

#005

Immunomodulateurs



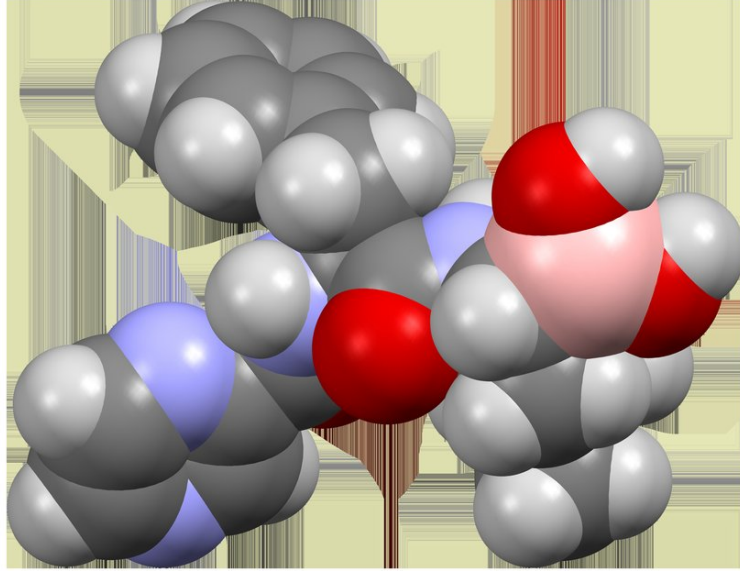
Les immunomodulateurs, dérivés de la thalidomide, combinent effets anti-angiogéniques, immunomodulateurs et anti-prolifératifs directs, devenus incontournables dans le traitement du myélome multiple.

Wikimedia Commons (CC)

- Lénalidomide : traitement pivot du myélome multiple (induction, entretien) et du syndrome myélodysplasique avec del(5q) ; myélotoxicité et risque thromboembolique nécessitant une thromboprophylaxie associée.
- Pomalidomide : immunomodulateur de génération plus récente, actif dans le myélome réfractaire au lénalidomide et au bortézomib, profil de toxicité globalement similaire.
- Tératogénicité majeure de toute la classe (héritage de la thalidomide) : programme de prévention de la grossesse strict et obligatoire chez toute patiente en âge de procréer, avec double contraception efficace.

#006

Inhibiteurs du protéasome



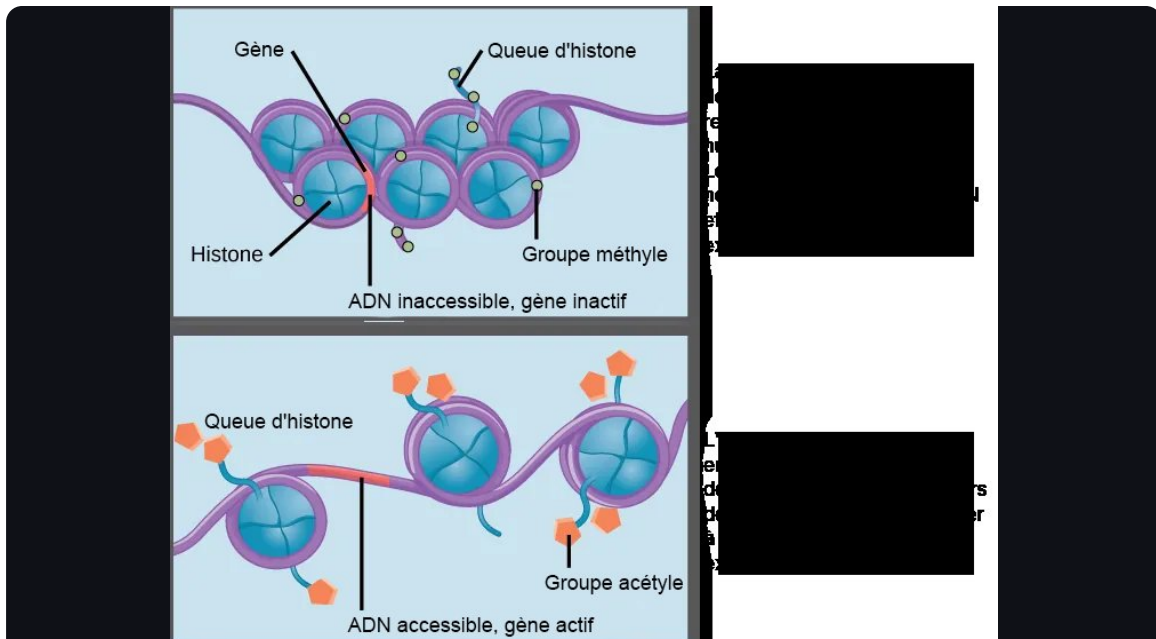
Les inhibiteurs du protéasome bloquent la dégradation des protéines mal repliées, entraînant leur accumulation toxique préférentiellement dans les plasmocytes tumoraux à forte activité de synthèse protéique.

Wikimedia Commons (CC)

- Bortézomib : premier inhibiteur du protéasome, pilier du traitement du myélome multiple en association avec immunomodulateurs et corticoïdes ; neuropathie périphérique dose-limitante réduite par l'administration sous-cutanée.
- Carfilzomib : inhibiteur de 2e génération à liaison irréversible, efficacité supérieure mais toxicité cardiovasculaire (HTA, insuffisance cardiaque) à surveiller spécifiquement, notamment chez le sujet à risque.
- Ixazomib : seul représentant oral de la classe, permettant un traitement d'entretien ambulatoire du myélome sans les contraintes de l'administration injectable.

#007

Agents hypométhylants



Les agents hypométhylants réactivent l'expression de gènes suppresseurs de tumeur silencés par hyperméthylation aberrante, restaurant partiellement une différenciation cellulaire normale dans les cellules leucémiques.

Wikimedia Commons (CC)

- Azacitidine et décitabine : traitement de référence des syndromes myélodysplasiques de haut risque et de certaines LAM du sujet âgé non éligible à la chimiothérapie intensive.
- Délai de réponse souvent long (4-6 cycles), avec possible aggravation transitoire des cytopénies en début de traitement avant l'amélioration — ne pas interrompre prématurément en l'absence de progression franche.
- Association avec le venetoclax (inhibiteur de BCL2) en 1re ligne de la LAM du sujet âgé, améliorant significativement les taux de réponse par rapport à l'hypométhylant seul.

#008

Anticoagulants et antithrombotiques



Les anticoagulants, qu'ils soient injectables ou oraux directs, sont largement utilisés en hématologie tant en prévention qu'en traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse.

Wikimedia Commons (CC)

- Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : traitement de référence de la thrombose veineuse chez le patient cancéreux, ne nécessitant pas de surveillance biologique systématique contrairement à l'héparine non fractionnée.
- Anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, apixaban) : alternative orale validée à l'HBPM dans de nombreuses indications, avec un risque hémorragique digestif légèrement supérieur dans certains cancers digestifs.
- Antagonistes de la vitamine K (AVK) : encore utilisés dans certaines indications spécifiques (syndrome des anti-phospholipides à triple positivité, valves mécaniques), nécessitant une surveillance INR régulière.
- Antidotes spécifiques disponibles pour la prise en charge des hémorragies graves : idarucizumab (dabigatran), andexanet alfa (anti-Xa), vitamine K et complexe prothrombinique (AVK).

#009

Facteurs de croissance hématopoïétiques



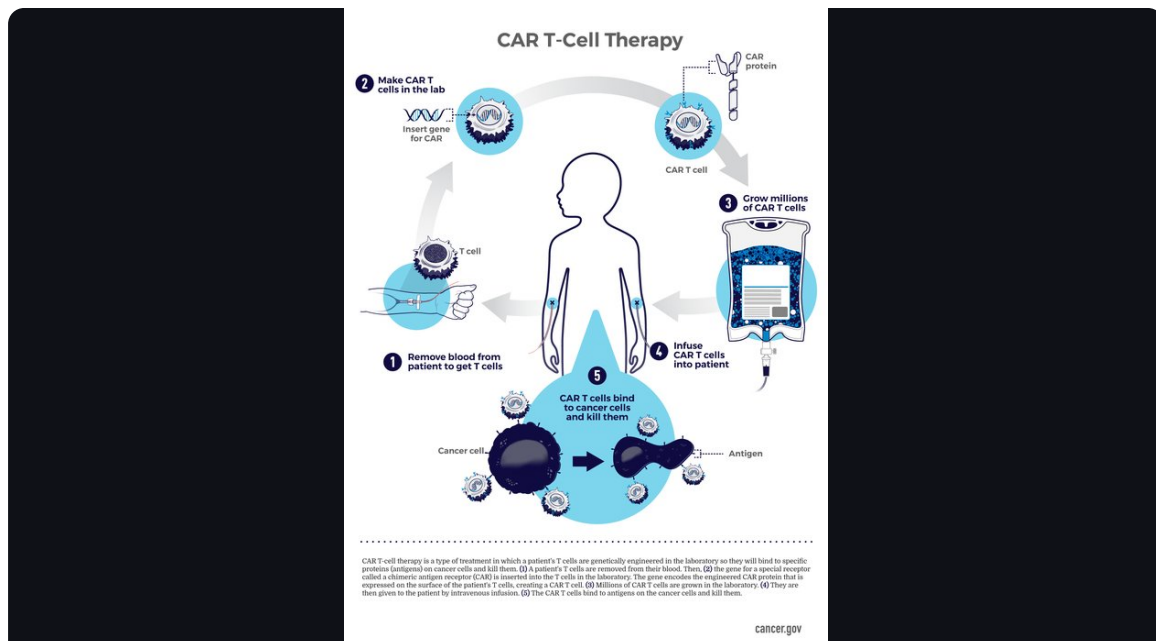
Les facteurs de croissance hématopoïétiques stimulent spécifiquement une lignée sanguine (granulocytaire, érythrocytaire ou mégacaryocytaire), réduisant la durée et la profondeur des cytopénies post-chimiothérapie.

Wikimedia Commons (CC)

- G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim) : réduit la durée de la neutropénie post-chimiothérapie et le risque de neutropénie fébrile, utilisé aussi pour mobiliser les cellules souches périphériques avant collecte.
- Agents stimulant l'érythropoïèse (époétine, darbépoétine) : indiqués dans l'anémie chimio-induite ou des syndromes myélodysplasiques de bas risque, sous réserve d'un taux d'EPO endogène bas.
- Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (romiplostim, eltrombopag, avatrombopag) : stimulent la production plaquettaire médullaire, utilisés dans le PTI chronique et l'aplasie médullaire sévère.

#010

Thérapies cellulaires et anticorps bispécifiques



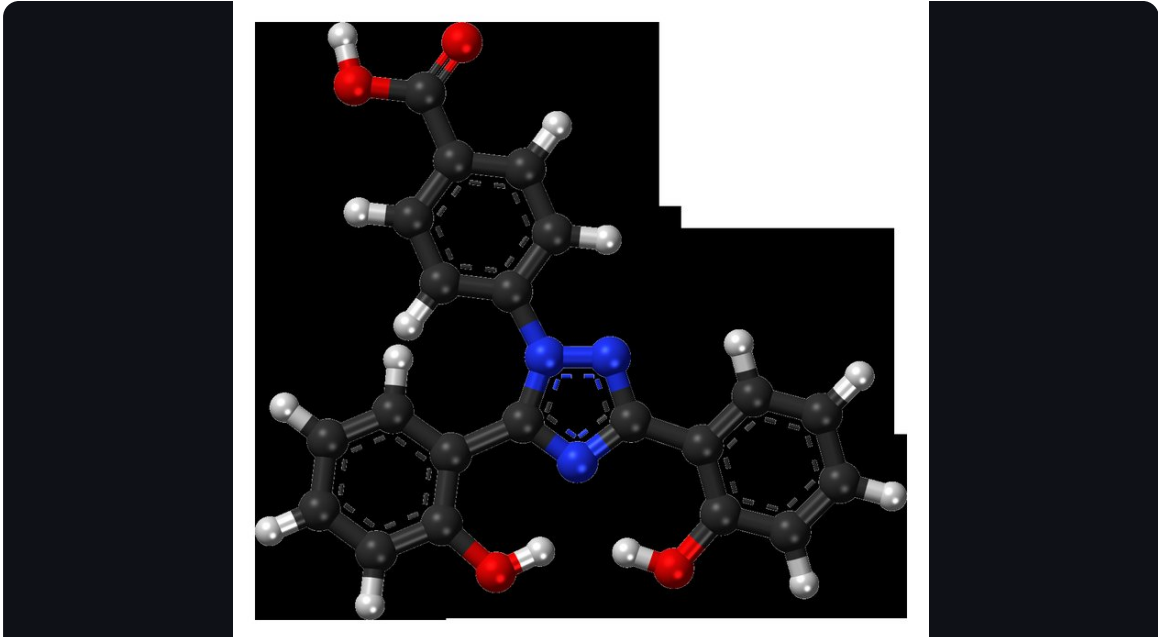
Les cellules CAR-T, lymphocytes T génétiquement modifiés pour reconnaître un antigène tumoral spécifique, représentent l'aboutissement le plus abouti de l'immunothérapie personnalisée en hématologie.

Wikimedia Commons (CC)

- CAR-T cells anti-CD19 (lymphomes B, LAL) et anti-BCMA (myélome) : fabrication individualisée à partir des propres lymphocytes du patient, délai de production de plusieurs semaines à anticiper dans la prise en charge.
- Toxicités spécifiques et potentiellement sévères : syndrome de relargage cytokinique (fièvre, hypotension) et neurotoxicité (ICANS), nécessitant une surveillance en centre expert et un traitement par tocilizumab si besoin.
- Anticorps bispécifiques (blinatumomab, teclistamab, épcoritamab) : effet immunologique similaire aux CAR-T sans fabrication individualisée, disponibles immédiatement mais nécessitant des administrations répétées.

#011

Chélateurs du fer



Les chélateurs du fer permettent d'éliminer l'excès de fer accumulé chez les patients polytransfusés au long cours, prévenant les complications cardiaques et hépatiques potentiellement fatales de la surcharge martiale.

Wikimedia Commons (CC)

- Déférasirox : chélateur oral de référence, prise quotidienne unique, principale limite étant la tolérance digestive et rénale (surveillance de la créatinine et de la protéinurie).
- Déféroxamine : chélateur historique par voie parentérale (perfusion sous-cutanée prolongée), contraignant mais toujours utilisé dans les formes de surcharge sévère ou en association.
- Indication guidée par la ferritine sérique et surtout par l'IRM T2* hépatique et cardiaque, reflet plus fiable de la charge en fer tissulaire réelle que le seul dosage sanguin.

#012

Prévention et gestion des effets secondaires communs



La prévention proactive des effets secondaires les plus fréquents des traitements hématologiques — nausées, syndrome de lyse tumorale, infections — conditionne largement la tolérance et l'observance thérapeutique.

Wikimedia Commons (CC)

- Prévention antiémétique systématique adaptée au potentiel émétisant de la chimiothérapie (antagonistes 5-HT₃, antagonistes NK₁, corticoïdes), débutée avant même la perfusion.
- Prévention du syndrome de lyse tumorale par hyperhydratation et hypouricémiant (rasburicase ou allopurinol) avant traitement des hémopathies très prolifératives à forte masse tumorale.
- Prophylaxie anti-infectieuse adaptée au risque (antifongique, antiviral, anti-pneumocystose) chez les patients sous traitements fortement immunosuppresseurs (fludarabine, alemtuzumab, corticothérapie prolongée).
- Éducation thérapeutique systématique du patient sur les signes d'alerte nécessitant une consultation urgente (fièvre sous traitement myélosuppresseur, saignement, dyspnée) — élément clé de la sécurité du traitement ambulatoire.

