

## **COMPLICATIONS DES CHIMIOThERAPIES ANTI-CANCEREUSES CHEZ L'ENFANT : PLACE DE L'IMAGERIE**

M. LENOIR\*, A. PETIT\*\*, C. SILEO\*

\* Service de Radiologie

\*\* Service d'Hématho-oncologie

Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Paris

### **INTRODUCTION**

La prise en charge des cancers de l'enfant (0 à 14 ans) s'est considérablement améliorée ces 30 dernières années permettant tous cancers confondus d'obtenir pour les patients traités dans les années 1990, des taux de survie à 10 ans de 72 % (1). Les cancers pédiatriques sont des maladies à croissance rapide, le plus souvent très chimiosensibles, qui nécessitent pour être traités d'appliquer une certaine intensité de traitement par l'utilisation de polychimiothérapie et de respecter un rythme rapproché des cures.

Les médicaments anti-cancéreux utilisés sont toujours la source de toxicités diverses, voire de complications, parfois graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces 15 dernières années, l'arsenal thérapeutique anti-cancéreux disponible s'est étoffé peu à peu, avec le développement des thérapeutiques innovantes dites « ciblées », ouvrant l'espoir de traitements plus efficaces, mais faisant également émerger des toxicités et/ou des complications nouvelles liées à leurs mécanismes d'action.

Le pédiatre oncologue sera donc amené fréquemment à interroger le radiologue pour identifier un tableau clinique incompris, souvent dans le contexte de l'urgence. Selon la chimiothérapie utilisée, la maladie oncologique sous-jacente et la symptomatologie présente, un dialogue sera nécessaire entre le clinicien et le radiologue afin de déterminer l'imagerie la plus adaptée pour répondre à la question posée. L'objectif pour le radiologue est d'aider le clinicien à établir un diagnostic précis et de le guider dans le suivi de la complication identifiée. L'objectif pour le clinicien est de savoir si la symptomatologie doit conduire à un arrêt temporaire de la chimiothérapie, ou si le traitement anti-cancéreux peut se poursuivre. En soi, la normalité d'un examen radiologique face à une symptomatologie incomprise sera également une réponse utile pour le clinicien.

Cet article a pour but d'aider le radiologue à savoir décrypter les demandes du clinicien, afin d'optimiser le dépistage des toxicités et complications des chimiothérapies anticancéreuses classiques et innovantes chez l'enfant et d'optimiser le protocole d'examen.

### **1. CHIMIOThERAPIES ANTI-CANCEREUSES**

#### **a. PRINCIPES GENERAUX**

La majorité des anti-cancéreux utilisés en pédiatrie sont des thérapeutiques développées dans les années 1960 à 1980. Ces agents sont des « cytotoxiques » dont le but est de détruire les cellules cancéreuses. Leur mécanisme d'action va altérer directement ou indirectement la biosynthèse de l'ADN, bloquant ainsi la réplication de l'ADN et la division cellulaire. De ce

fait, ces médicaments vont agir principalement de manière non spécifique sur toutes les cellules à renouvellement rapide, dont les cellules cancéreuses, mais également certains tissus sains (principalement muqueuses intestinales, moelle osseuse, phanères, mais aussi système nerveux central (SNC) ...). L'ancienneté de ces médicaments et une bonne connaissance de leurs doses limites permettent d'anticiper et de reconnaître précocement la survenue des toxicités ou complications.

La biologie cellulaire et la description de l'oncogenèse ont révolutionné le développement des thérapeutiques anti-cancéreuses depuis les années 1990 et 2000. En effet, les traitements sont désormais « développés » à partir des découvertes biologiques, pour contrer un évènement cellulaire ou une voie de signalisation biologique. Ces médicaments innovants « pensés » spécifiquement pour inhiber un évènement biologique précis sont souvent appelés thérapeutiques « ciblées ». Cette dénomination reste confuse, car certains médicaments anciens sont d'authentique médicament ciblé, et certaines thérapeutiques innovantes touchent des cibles bien plus larges qu'initialement annoncées. Retenons de manière simple, pour les différencier des traitements « classiques » que la majorité d'entre eux n'agissent pas sur la synthèse de l'ADN, mais sur des cibles ou des mécanismes d'action différents. Les cellules cancéreuses exposées à ces traitements vont alors rentrer en apoptose et mourir. Parmi les thérapeutiques « ciblées », sont apparues deux grands types de médicaments, les anticorps monoclonaux d'une part, les inhibiteurs de voie de signalisation, dont principalement les inhibiteurs de tyrosine kinase (2). Ces derniers ciblent des voies de signalisation communes à toutes les cellules de l'organisme, faisant apparaître des toxicités nouvelles, insidieuses, inattendue dans le temps, et intéressant tout type de tissu et parfois de manière diffuse.

Une classification des principaux anti-cancéreux utilisés en pédiatrie est proposée dans le *tableau 1*.

#### **b. DEUX GRANDES CLASSES DE THERAPEUTIQUES « CIBLEES » : les « -mab » et les « -ib »**

Les anticorps monoclonaux, dont la dénomination finie toujours par **-mab** (**monoclonal anti body**), vont fixer de manière spécifique des antigènes cellulaires de surface. Par exemple, le *rituximab*, est l' anticorps monoclonal, anti-CD20, le plus ancien et le plus largement utilisé en pédiatrie. Cet anticorps anti-lymphocytaire B est utilisé aussi bien dans les pathologies malignes (lymphome B, lymphome lymphoprolifératif EBV induit), que dans des pathologies auto-immunes (anémie hémolytique auto-immune ou purpura thrombopénique idiopathique réfractaires, ...). Son mécanisme d'action n'est pas très bien connu. De manière plus récente, se sont développés des anticorps couplés à un médicament chimiothérapie. En pédiatrie, ce sont principalement actuellement, le *gemtuzumab ozogamicin* qui est utilisé dans certaines leucémies aiguës myéloblastiques en rechute, ou le *brentuximab vedotin* actuellement en phase de développement précoce dans la maladie de Hodgkin réfractaire ou en rechute. Ces médicaments ont des profils de toxicité différents et leur récente apparition dans l'arsenal thérapeutique des pédiatres amène à identifier des toxicités nouvelles au fur et à mesure de leur utilisation.

Les inhibiteurs de voie de signalisation intra-cellulaire, dont la dénomination finie toujours par **-ib**, sont principalement représentés en pédiatrie par les inhibiteurs de tyrosine kinase. Le chef de file de cette classe est l'*imatinib*, développé initialement pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Les tyrosines kinases sont des récepteurs transmembranaires dont l'activation est impliquée dans la prolifération cellulaire. Une hyperactivation de cette voie de signalisation est parfois impliquée dans certains cancers. L'inhibition spécifique de cette voie de signalisation va permettre de réduire ou limiter la prolifération cellulaire. Notons enfin, que certains anticorps monoclonaux comme le *bevacizumab*, ciblant le récepteur VEGF, qui est une tyrosine kinase, inhibe finalement une voie de signalisation intra-cellulaire de manière proche à l'action d'un inhibiteur de tyrosine kinase.

## **2. POINTS D'APPEL CLINIQUE**

La survenue d'un *symptôme inhabituel dans sa présentation ou dans sa durée* est toujours, à l'échelle individuelle du patient traité par une chimiothérapie anticancéreuse, un événement inattendu. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la douleur, l'apparition d'une tuméfaction, ou la survenue d'un symptôme respiratoire. Le pédiatre oncologue va alors solliciter le radiologue, dans l'urgence, pour répondre à des questions souvent récurrentes et assez précises. Le caractère urgent repose sur les nécessités d'établir rapidement le diagnostic pour lui permettre d'adapter précocement le traitement ; d'anticiper un éventuel passage en réanimation car l'enfant immunodéprimé est à haut risque d'aggravation rapide et enfin d'informer précisément les parents sur la gravité de la complication présentée par leur enfant.

La situation la plus fréquente est le *syndrome infectieux* réfractaire au traitement anti-infectieux large spectre *en contexte neutropénique*, en particulier chez les enfants traités pour une hémopathie maligne. Ces patients reçoivent des traitements responsables de neutropénies prolongées qui les exposent aux infections graves, en particulier à champignons. Les symptômes cliniques sont souvent frustrés et peu intenses, mais l'identification précise des foyers infectieux est essentielle pour guider le traitement. A titre d'exemple, la survenue d'une douleur thoracique unilatérale, peu intense, chez un enfant en aplasie fébrile d'une leucémie aigüe, conduit le pédiatre, même en l'absence d'anomalie radiologique sur le cliché thoracique standard, à s'interroger sur un diagnostic d'aspergillose broncho-pulmonaire invasive (ou autre infection à champignons émergents). Ces infections sont graves et peuvent menacer le pronostic vital. Le radiologue va alors aider le pédiatre dans l'orientation diagnostique et le guider dans les explorations complémentaires à réaliser. Il va également évaluer avec le chirurgien si la configuration anatomique de l'infection peut menacer une structure vasculaire et évaluer son opérabilité éventuelle. Un bilan d'extension pourra être réalisé, parfois même en l'absence de point d'appel clinique, dans certaines infections à haut potentiel de diffusion, comme les infections à Mucormycoses, à certains *Staphylococcus aureus* ou à certains *Pseudomonas aeruginosa*.

Une *toxicité* directe de la chimiothérapie, comme un épanchement pleural ou péricardique, au cours d'un traitement par *dasatinib*, peut parfois être révélée de manière fortuite sur un cliché thoracique, ou sur un symptôme respiratoire. Cette thérapie ciblée est

essentielle pour le contrôle de certaines leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome philadelphie, ou leucémies myéloïdes chroniques. Une complication de ce type va soulever la question d'une interruption du traitement. Cet arrêt temporaire, s'il est prolongé, expose le patient à un risque de rechute de la maladie.

En oncologie, certains tableaux cliniques peuvent faire suspecter une *évolutivité de la maladie*. Par exemple, l'apparition d'un syndrome fébrile et d'une ascite, ou d'une augmentation du volume abdominal, dans une tumeur abdominale ou rétro-péritonéale volumineuse, va conduire le pédiatre à interroger le radiologue pour voir s'il existe des signes évolutifs de la maladie ou si ces symptômes sont en rapport avec une complication.

Enfin, notons que la *normalité* d'un examen radiologique, en particulier en hématologie où la symptomatologie est parfois peu bruyante, est en soit une réponse pour le pédiatre oncologue, qui peut ainsi poursuivre sereinement le traitement anti-cancéreux.

On voit facilement que la qualité du dialogue clinicien-radiologue est essentielle pour guider le radiologue dans le choix des explorations radiologiques à réaliser et fondamentale pour le pédiatre qui conduit de traitement de l'enfant traité pour un cancer.

### **3. LES COMPLICATIONS PAR ORGANES**

Chaque médicament de chimiothérapie présente un certain nombre de toxicités, qui peuvent être responsables de complications diverses. Par exemple, tous les médicaments ayant une toxicité hématologique peuvent entraîner des complications infectieuses. Le *Tableau 1* illustre les principales toxicités des anticancéreux utilisés en pédiatrie. Néanmoins, ce tableau ne tient pas compte de l'utilisation des polychimiothérapies fréquemment utilisées chez l'enfant, qui vont potentialiser l'effet anti-cancéreux, mais qui vont également majorer la toxicité et la survenue de complications.

L'objet de ce chapitre est de faire un rapide état des lieux des principales complications par organe pouvant survenir au décours des mono ou polychimiothérapies utilisées en pédiatrie (*Tableau 2*)(3, 4).

#### ***Complications vasculaires***

Tout enfant en cours de traitement pour un cancer est porteur d'un cathéter veineux central. Certains traitements (Asparaginase), certaines conditions (infection, position inadéquate) peuvent entraîner la survenue d'un thrombus sur le trajet du cathéter veineux central. L'échodoppler et le scanner avec injection de produit de contraste sont les examens clés.

L'hyperviscosité sanguine dans les formes très hyperleucocytaires de leucémies aiguës peut être responsable d'hémorragies cérébrales inaugurales, parfois multifocales, qui sont d'une extrême gravité, ou parfois d'infarctus splénique comme dans la leucémie myéloïde chronique. Le syndrome de lyse associé à la mise en route du traitement anticancéreux peut aggraver ces complications inaugurales et la répétition des imageries cérébrales sera parfois nécessaire, pour faire discuter si nécessaire un geste neurochirurgical.

Au cours du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, l'asparaginase est responsable de complications thrombotiques plus retardées, comme la thrombophlébite cérébrale, ou de complications hémorragiques. Toutes les maladies oncologiques en

progression, le décubitus prolongé, l'âge (adolescents), peuvent amener à diagnostiquer des embolies pulmonaires. Néanmoins ces tableaux restent assez rares en pédiatrie et sont souvent de découverte fortuite.

L'utilisation de certaines chimiothérapies à haute dose, comme le busulfan, utilisé par exemple dans les autogreffes pour neuroblastome métastatique, le jeune âge de l'enfant, certaines combinaisons thérapeutiques (actinomycine D et radiothérapie abdominale), peuvent entraîner une maladie veno-occlusive hépatique. Cette complication, qui correspond à une thrombose de la microcirculation hépatique, est associée à une surmortalité. Son dépistage précoce permet de mettre en route les traitements symptomatiques et spécifiques nécessaires. L'échographie abdominale couplée au doppler confirme l'hépatosplénomégalie et l'ascite identifiés par l'examen clinique, associés à un épaississement de la paroi vésiculaire mais surtout les signes échographiques doppler suivants : un diamètre du tronc porte supérieur à 8 mm associé à une vitesse inférieure à 0.1m/s et un flux non modulé par la respiration (voire inversion du flux), un flux uniphase dans les veines hépatiques, un index de résistance de l'artère hépatique supérieur ou égale à 0,75 et la présence de flux dans la veine ombilicale. A l'examen tomodensitométrique, les signes radiologiques suivants seront identifiés : une hépato-splénomégalie, un œdème de la paroi vésiculaire (>3mm), un œdème périportal, une ascite, et une veine hépatique droite de moins de 0.45cm de diamètre)(5).

#### ***Complications neurologiques***

Les médicaments anti-métaboliques, tels que le méthotrexate ou l'aracytine, surtout lorsqu'ils sont utilisés à haute dose, ou s'ils sont injectés par voie intra-thécale, sont parfois responsables de complications neurologiques à type d'encéphalopathie. L'encéphalopathie au méthotrexate est souvent transitoire, elle se manifeste par des troubles du comportement, des troubles sensoriels et moteurs voire des convulsions ; plus rarement des syndromes cérébelleux. Le scanner cérébral montre une hypodensité globale de la substance blanche en sus-tentorielle et l'IRM confirme l'atteinte sous la forme de restriction de la diffusion précocément puis secondairement en hypersignal en séquences T2, FLAIR. Cette encéphalopathie peut être régressive assez rapidement si le traitement est arrêté assez tôt (6).

L'ifosfamide à forte dose, utilisé notamment dans le traitement des sarcomes, peut également être responsable d'une encéphalopathie avec état confusionnel voire convulsions. Ce tableau est rapidement réversible après administration d'un antidote, le bleu de méthylène. L'imagerie cérébrale n'est en général pas nécessaire dans cette situation (7).

De rares cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), ou neuropathies démyélinisantes ont été décrits après utilisation du rituximab et sont régulièrement décrits avec plusieurs autres anticorps monoclonaux (8).

Les poisons du fuseau, d'utilisation large en pédiatrie, entraînent fréquemment des douleurs neuropathiques rapidement réversibles. Néanmoins, ils peuvent provoquer des neuropathies périphériques sévères, à type d'occlusion intestinale prolongée, de troubles de la marche ou de troubles sphinctériens. Dans cette situation, l'examen radiologique tentera d'éliminer une complication centrale urgente et dirigera le clinicien vers la réalisation d'explorations fonctionnelles.

### ***Complications uro-digestives***

Les alkylants, comme le cyclophosphamide ou l'ifosfamide à fortes doses, peuvent provoquer des cystites hémorragiques, dont l'incidence est fortement réduite par l'administration d'un protecteur vésical associée à une hyperhydratation permettant la vidange régulière de la vessie. L'imagerie est rarement nécessaire mais elle permettra, si besoin, d'explorer l'appareil urinaire.

Des pancréatites sévères, pouvant engager le pronostic vital, peuvent survenir lors des administrations répétées d'asparaginase, au cours du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques. Mais il existe également parfois des élévations non symptomatiques de la lipasémie. Compte-tenu du risque important de pancréatite grave, l'imagerie permet alors de guider le clinicien dans la poursuite ou l'arrêt définitif de cette classe thérapeutique (9). Par ailleurs, l'association à d'autres médicaments perturbant fréquemment le bilan hépatique, l'examen radiologique de l'abdomen cherchera autant que possible à éliminer une migration lithiasique.

La colite du patient neutropénique, encore appelée typhlite lorsqu'elle touche le caecum, est une complication dont le point d'appel est souvent une douleur abdominale localisée ou diffuse fébrile. L'examen de l'abdomen va permettre d'orienter le diagnostic et de rechercher une complication locale ou péritonéale.

### ***Complications de la peau et/ou des tissus mous***

Des syndromes œdémateux, de mécanisme souvent incompris, peuvent survenir au niveau de la face, ou des membres inférieurs, en particulier avec les inhibiteurs de tyrosine kinase. En cas de symptomatologie unilatérale, l'échodoppler des vaisseaux permettra d'éliminer une thrombose veineuse profonde.

La peau, comme les muqueuses, sont fortement fragilisées par la chimiothérapie. En contexte neutropénique, la survenue d'une douleur dans les tissus mous ou d'une cellulite localisée doit conduire à rechercher une atteinte plus profonde. Chez l'enfant, les localisations les plus fréquentes sont le siège et l'anus, mais toutes les localisations sont possibles. Une description radiologique très précise des zones infectées et le suivi dans le temps sont indispensables, car le contrôle de l'infection passe parfois par un parage chirurgical des zones atteintes.

### ***Complications de l'os et de la moelle osseuse***

Outre les tassements vertébraux, qui peuvent être révélateurs ou présents au diagnostic d'une leucémie aiguë, l'exposition à des doses importantes de corticoïdes peut être responsable, en particulier chez les adolescents d'ostéonécrose des têtes fémorales. L'exploration radiologique de l'os permet d'orienter le diagnostic et d'écartier une suspicion de rechute, qui peut provoquer des douleurs osseuses, qui sont néanmoins volontiers diffuses.

Dans certaines situations infectieuses, mal ou non contrôlées, comme dans les infections à Staphylocoques aureus, il peut exister une ou des atteinte(s) articulaire(s) ou osseuse(s) métastatique(s). L'examen radiologique est alors guidé par la symptomatologie. Un état des lieux exhaustifs des localisations infectieuses est indispensable pour optimiser le suivi.

### *Complications pulmonaires et cardiaques*

Chez l'enfant immunodéprimé, en particulier en hématologie maligne, le poumon est un organe particulièrement vulnérable à l'infection. Toute symptomatologie pulmonaire prolongée, non contrôlée par le traitement anti-infectieux large spectre, conduit à explorer le poumon par le scanner thoracique, pour traquer une infection à champignons. Certaines chimiothérapies, telles que la bléomycine et le méthotrexate, peuvent provoquer des pneumopathies interstitielles. La détection précoce de ces complications permet d'éviter l'évolution vers des formes irréversibles de fibrose (10).

Enfin, les inhibiteurs de tyrosine kinase entraînent souvent des symptômes pulmonaires diverses à type de douleur, toux ou dyspnée. L'imagerie thoracique peut révéler des épanchements pleuraux minimes ou des épanchements péricardiques, mais également des hypertensions pulmonaires (11, 12). Ces complications sont plus fréquentes avec le dasatinib.

Toutes ces situations de pneumopathies interstitielles, d'épanchement liquidien doivent faire évoquer une défaillance myocardique, en particulier lors le patient a été exposé à des fortes doses d'antracyclines et/ou d'alkylants.

### **CONCLUSION**

L'exposition des enfants aux anti-cancéreux est responsable de toxicités connues et parfois prévisibles, qui sont souvent la source de complications, dont l'expression peut être extrêmement hétérogène et faire discuter parfois plusieurs diagnostics différentiels.

Certaines complications, comme les complications infectieuses du poumon, chez l'enfant traité pour une hémopathie maligne, sont classiques et bien connues. Néanmoins l'émergence de champignon émergent d'une grande virulence, et le potentiel de dissémination de ces infections doit conduire à une programmation réfléchie des examens complémentaires, ce d'autant que l'enfant fortement immunodéprimé doit rester autant que possible dans une chambre à pression positive, et que toute sortie hors de cette enceinte l'expose à des complications infectieuses.

L'arrivée de nouvelles molécules innovantes, en phase de développement précoce, nécessite un apprentissage continu des toxicités qui sont le plus souvent inconnues. A titre d'exemple, des cas de cécité brutale, temporaire voire définitive, lors de l'administration de l'anticorps monoclonal anti-GD2 (MAb ch14.18), utilisé dans le neuroblastome, a montré la survenue d'atrophie du nerf optique (13).

Pour répondre aux questions posées par le clinicien, un temps de concertation et de dialogue entre le clinicien et le radiologue est indispensable pour établir un diagnostic radiologique de qualité.

**Médicaments "classiques" ciblant la synthèse de l'ADN****Inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques**

<i>Sous-classe / Cible</i>	<b>DCI (Nom commercial)</b>	<b>Principales indications</b>	<b>Toxicités les plus fréquentes</b>
<b>Antimétaboliques</b>			
Analogues des purines	6-mercaptopurine (Purinéthol®), thioguanine (Lanvis®), fludarabine (Fludara®), cladribine (Leustatine®)	Leucémies aiguës	Hématologique, hépatique, MVO hépatique (thioguanine)
Analogues des pyrimidines	Cytarabine (Aracytine®), 5-fluoro-uracile (5-FU®), gemcitabine (Gemzar®)	Leucémies aiguës, UCNT, sarcomes	Hématologique, neurologique centrale, digestive
Analogues de l'acide folique	Méthotrexate (Méthotrexate®, Ledertrexate®)	Leucémies aiguës, ostéosarcome	Neurologique centrale, rénale, hépatique
<b>Inhibiteurs d'ADN topoisomérases</b>			
Topo-isomérase I	Irinotécan (Campto®), topotécan (Hycamtin®)	Neuroblastomes	Hématologique
Topo-isomérase II	Etoposide (Celltop®, Etopophos®, Vépésidé®)	Leucémies aiguës, neuroblastome, néphroblastome	Hématologique

**Agents interférants avec l'ADN****Antibiotiques intercalants**

Antracyclines	Daunorubicine (Céribidine®, Daunoxome®), doxorubicine ou adriamycine (Adriblastine®, Caelyx®), épirubicine (Farmorubicine®), idarubicine (Zavedos®)	Leucémies aiguës, neuroblastome, néphroblastome, rhabdomyosarcome	Hématologique, cardiaque
Anthracènediones	Mitoxantrone (Novantrone®)	Leucémies	Hématologique, cardiaque
Autre antibiotique	Actinomycine D	Néphroblastome, sarcomes	Hématologique, MVO hépatique

**Intercalants électrophiles**

Alkylants et apparentés	Busulfan, cyclophosphamide (Endoxan®), ifosfamide (Holoxan®), melphalan (Alkéran®), thiotépa, temozolomide (Temodal®)	Leucémies, sarcomes, neuroblastome	Hématologique, cardiaque, neurologique, vésicale, fertilité
Nitroso-urée	Carmustine (BiCNU®)	Lymphome de Hodgkin	Hématologique, pulmonaire
Sels de platine	Carboplatine, cisplatine, oxaliplatine	Hépatoblastome, neuroblastome	Hématologique, rénale, auditive
Apparentés	Procarbazine (Natulan®), dacarbazine (Déticène®)	Lymphome Hodgkin	Hématologique, pulmonaire
<b>Agents scindants</b>	Bléomycine	Tumeurs germinales malignes	Pulmonaire

**Agents interférants sur la synthèse protéique****Agents agissant sur la tubuline (poison du fuseau)**

Alcaloïdes de la pervenche	Vincristine (Oncovin®), vinblastine (Velbé®), vinorelbine (Navelbine®), vindésine (Eldésine®)	Leucémies, sarcomes, neuroblastome	Hématologique, neurologique périphérique
Taxanes	Paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotère®)	Sarcomes, UCNT	Hématologique, neurologique périphérique, digestive, rétention hydrique
<b>Agent de déplétion de l'asparagine</b>	Asparaginase (Kidrolase®, Erwinase®, Oncaspar®)	Leucémies aiguës	Hématologique, pancréatique, thrombo-embolique

**Médicaments ne ciblant pas la synthèse de l'ADN: thérapeutiques "ciblées"****Anticorps monoclonaux**

CD20	Rituximab (Mabthera®)	Lymphomes B, AHAI/PTI réfractaires	Hématologique, neurologique, cardiaque
CD33	Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)	Leucémies aiguës CD33+	Hématologique, MVO hépatique
CD30	Brentuximab vedotin	Lymphome anaplasique à grandes cellules, lymphome de Hodgkin	Hématologique, neurologique (LEMP, neuropathie), pulmonaire
GD2	MAb ch14.18	Neuroblastome métastatique	Atteinte du nerf optique

**Immunothérapie cytokines**

Interleukine 2 signaling pathway	Interleukine 2 (Proleukine®)	Leucémie aigue myéloblastique, neuroblastome	Hématologique, fuite capillaire
Activateur des cellules natural killer	Interferon alpha-2a	LMC, tumeurs vasculaires	Hématologique

**Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK)**

KIT, BCR-ABL, + 5 autres TK	Imatinib (Glivec®)	Leucémie myéloïde chronique, GIST gastro-intestinale	Hématologique, cardiaque, œdème
KIT, BCR-ABL, + 30 autres TK	Dasatinib (Sprycel®)	Leucémie myéloïde chronique	Hématologique, cardiaque, épanchement pleural, hémorragies (SNC, digestives)
KIT, BCR-ABL, + 5 autres TK	Nilotinib (Tasigna®)	Leucémie myéloïde chronique	Hématologique, cardiaque, œdème

**Agents qui ciblent d'autres molécules**

Protéasome	Bortezomib (Velcade®)	Ostéosarcome (Essai)	Hématologique, neurologiques périphérique et centrale, vasculaire, rénale
PML-RARA	Trétinoïne (Vesanoïde®)	Leucémie aigue promyélocytaire	HTIC, AVC, rénale, cardiaque
?	Isorétinoïne (Curacné®, Procuta®)	Neuroblastome	Hématologique
mTOR	Rapamycine = sirolimus (Rapmune®)	Neuroblastome (Essai)	Hématologique, pulmonaire, thrombo-embolique

**Tableau 1 : Principaux anti-cancéreux utilisés en pédiatrie, indications, principales toxicités.**

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune ; AVC : accident vasculaire cérébral ; DCI : dénomination commune internationale ; HTIC : hypertension intracrânienne ; MVO : maladie veino-occlusive ; PTI : purpura thrombopénique idiopathique ; UCNT : carcinome indifférencié du nasopharynx.



Type d'atteinte	Médicaments anti-cancéreux	Points clés imagerie, remarques
<b>Complications vasculaires</b>		
Thrombose artérielle	Cisplatine, gemcitabine	Thrombophlébite cérébrale: CT: hyperdensité spontanée du thrombus sans injection et visualisation du thrombus sur les acquisitions après injection ; MR hypersignal T1, signal intermédiaire T2, thrombus endoluminal sur les séquences T1 gadolinium, défaut de visualisation de sinus sur le séquence d'angio-IRM veineuse
Thrombose veineuse / Hémorragie cérébrales	Asparaginase	
Maladie veino-occlusive (hépatique +++)	Busulfan, actinomycine D, chimiothérapies hautes doses	US: hépatosplénomégalie, épaississement de la paroi vésiculaire, ascite, veine hépatique droite de moins de 0.45 mm de diamètre, IR de l'artère hépatique supérieur ou égale à 0.75, diminution de la vitesse du flux dans la veine porte (voire inversion du flux), flux dans la veine ombilicale  Diagnostic différentiel: maladie du greffon contre l'hôte en contexte d'allogreffe de moelle osseuse
<b>Complications Système Nerveux</b>		
Arachnoïdite aiguë	Méthotrexate, aracytine (injection intra-thécale)	MR: anomalies de signal de la substance blanche péri ventriculaire initialement identifiée en séquence de diffusion puis secondairement en T2 et FLAIR (méthotrexate); avec dilatation ventriculaire et atrophie corticale (ifosfamide)
Convulsions	Ifosfamide, cytarabine, busulfan, carboplatine	
Encéphalopathies aiguës	Ifosfamide, cytarabine, méthotrexate	MR: hypersignaux T2 symétrique, bilatéraux des lobes pariéto-occipitaux de distribution sous corticale
Encéphalopathie métabolique par SIADH (par tubulopathie)	Vincristine, ifosfamide, cyclophosphamide (cisplatine, ifosfamide)	
Encéphalopathie postérieure réversible (Cécité corticale aiguë, céphalées, troubles du comportement, de l'humeur ou de la conscience, déficit neurologique focal)	Rituximab, 5 FU, cytarabine, cisplatine, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, paclitaxel, bortezomib	MR Hypersignal T2; iso ou hyposignal T1; augmentation de volume
Myélite aiguë	Méthotrexate, aracytine, thiotepa (injection intra-thécale)	
Neuropathie périphérique (douleurs, déficit neurologique périphérique)	Poisons du fuseau	Anomalies de signal de la substance blanche sous corticale, bilatérale et asymétrique, pariéto-occipitale, frontale, voire infra tentoriale, en hyposignal T1, Hypersignal T2 et FLAIR, sans effet de masse avec respect de la substance grise.
LEMP (LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive)	Rituximab et autres anticorps monoclonaux	
Syndrome cérébelleux	5 FU, cytarabine, ifosfamide	
<b>Complications digestives</b>		
<b>Intestin / colon</b>		
Pneumatose colique	IL2, 5FU, cisplatine	Pneumatose asymptomatique transitoire voire perforation Donc imagerie pour recherche de critères de gravité tels que épaississement de la paroi intestinale, aéroportie, pneumopéritoine, défaut ou intense rehaussement de la muqueuse par colite ischémique ou nécrose intestinale
Entérocolite neutropénique (ou typhlite) (triade : fièvre, douleurs abdominales et neutropénie)	Tous	ASP: Distension caecale, iléus digestif et pneumatose pariétale intestinale; US: épaississement intestinale et hyperhémie. Diagnostics différentiels: appendicite et perforation digestive
Intestin grêle (Diarrhée sécrétoire)	Tous	CT épaississement de la paroi intestinale et "target sign" (hypervascularisation des muqueuse et serreuse et hypodensité de la sous muqueuse par œdème)
Hémorragie gastro-intestinale	Imatinib	GIST
Ileus	Vincristine et autres poisons du fuseau	
<b>Foie/Rate</b>		
Stéatose hépatique réversible	Corticothérapie	CT: stéatose hypodensité à contour géographique, bien limité, densité inférieure à celle de la rate (<40 UH) Hyperdensité relative des structures vasculaires MR: séquence avec suppression de la graisse et IP/OP in phase, out phase afin de différencier les infiltration graisseuse des métastases
Pseudo-cirrhose		US: rétraction capsulaire, contours bosselés, développement rapide en 1 à 3 mois, Hyperplasie nodulaire régénérative, signes d'hypertension portale splénomégalie, ascite, circulation porto systémique collatérale
Lithiases réversibles	Cytarabine, asparaginase	
Cholécystite alithiasique	Vincristine, cyclophosphamide, et cytosine arbinoside	Epaississement de la paroi vésiculaire, leucémie de l'enfant
Candidose hépato-splénique (ou autre infection fongique)		US : lésions arrondies hypoéchogènes (microabcès hépatospléniques) ; CT IV+ : lésions arrondies hypodenses multiples hépatospléniques, parfois rehaussement périphérique (cible)
Maladie veino-occlusive hépatique		cf supra
<b>Pancréas</b>		
Pancréatite	Asparaginase +++, ifosfamide, paclitaxel, cisplatine, vinorelbine, cytarabine, tréinoine.	CT: œdème pancréatique, infiltration de la graisse périphérique, épanchement, collections liquidiennes, coulées de nécrose
<b>Complications uro-néphrologiques</b>		
Néphrotoxicité (Protéinurie, hypertension artérielle, syndrome néphritique)	Cisplatine, ifosfamide, nitroso-urée, mytomycine, méthotrexate	CT/MR: atrophie rénale témoignant de la chronicité ; US: hyperéchogénéité corticale
Néphrotoxicité (Syndrome de lyse tumorale)	Toutes chimiothérapies des lymphomes / leucémies	Contexte: leucémie aiguë et lymphome de Burkitt US: hyperéchogénéité des structures tubulaires secondaire à la précipitation
Cystite hémorragique, dysurie	Cyclophosphamide, ifosfamide	CT: hyperdensités focales sur le scanner non injecté US CT épaississement de la paroi vésicale diffuse ou focale Hypervascularisation doppler MR œdème de la paroi vésicale
Vessie neurologique	Vincristine, bortezomib, inhibiteur de la topoisomérase	MR: médullaire normale
<b>Complications pulmonaires</b>		
Aspergillose bronchopulmonaire invasive	Toutes chimiothérapies (Leucémies aiguës +++)	CT Lésions nodulaires unique ou multiples ; signe du halo précoce (nodule aspergillaire au centre d'une opacité en verre dépoli) ; signe du croissant gazeux tardif
Pneumopathies interstitielles, bronchiolite oblitérante	Méthotrexate, bléomycine, carmustine, busulfan, infiltrat pulmonaire interstitiel bilatéral, fibrose gemcitabine	
Pneumopathies bactériennes ou virales	Toutes chimiothérapies	
Epanchement pleural	Inhibiteurs de tyrosine kinase	

**Tableau 2 : Principales complications des anti-cancéreux. Points clés de l'imagerie.**  
US : échographie, CT : tomodensitométrie, MR : Imagerie par résonance magnétique.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Desandes E, Berger C, Tron I, Demeocq F, Bellec S, Blouin P, et al. Childhood cancer survival in France, 1990-1999. *Eur J Cancer* 2008;44(2):205-15.
2. Bernstein ML. Targeted therapy in pediatric and adolescent oncology. *Cancer* 2011;117(10 Suppl):2268-74.
3. Torrissi JM, Schwartz LH, Gollub MJ, Ginsberg MS, Bosl GJ, Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology* 2011;258(1):41-56.
4. Ganeshan DM, Salem U, Viswanathan C, Balachandran A, Garg N, Silverman P, et al. Complications of oncologic therapy in the abdomen and pelvis: a review. *Abdom Imaging* 2012.
5. Erturk SM, Mortele KJ, Binkert CA, Glickman JN, Oliva MR, Ros PR, et al. CT features of hepatic venoocclusive disease and hepatic graft-versus-host disease in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(6):1497-501.
6. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol* 2008;19(1):178-84.
7. Dufour C, Grill J, Sabouraud P, Behar C, Munzer M, Motte J, et al. [Ifosfamide induced encephalopathy: 15 observations]. *Arch Pediatr* 2006;13(2):140-5.
8. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2011;7(3):165-72.
9. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol* 2012;159(1):18-27.
10. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20(5):1245-59.
11. Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol* 2011;6(4):235-43.
12. Dasanu CA, Padmanabhan P, Clark BA, 3rd, Do C. Cardiovascular toxicity associated with small molecule tyrosine kinase inhibitors currently in clinical use. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(3):445-57.
13. Navid F, Santana VM, Barfield RC. Anti-GD2 antibody therapy for GD2-expressing tumors. *Curr Cancer Drug Targets* 2010;10(2):200-9.