

# La chimiothérapie anticancéreuse

Quelques grands principes  
Mécanismes d'action  
Administration  
Effets secondaires

Sylvain POUJOL



Institut régional du **Cancer**  
Montpellier | Val d'Aurelle

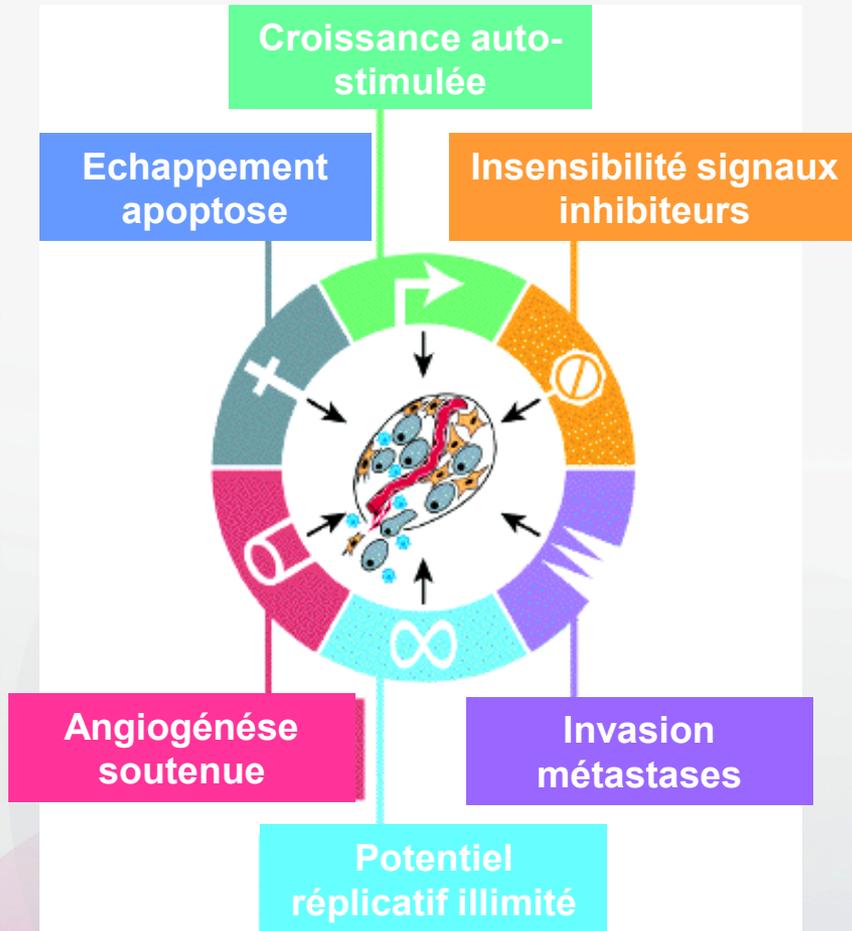
# Le traitement de la maladie cancéreuse

- Pluridisciplinaire:
  - prise en charge optimale
  - Intervention de différents spécialistes
  - traitement possible après connaissance de la malignité
    - tumeur: type, grade, degré de différenciation...
    - Extension
    - état général

# Le traitement

- Trident thérapeutique:
  - chirurgie (loco-régional)
  - radiothérapie (loco-régional)
  - chimiothérapie (loco-régional et général)
- Principe de traitement:
  - curatif = guérison du patient  
maladie locale ou loco-régionale  
toxicité lourde acceptée
  - palliative = prolongation de la vie et maintien de la qualité de vie  
confort du patient, approche personnalisée

# Caractéristiques des cellules tumorales



Capacité à intégrer les signaux/messages extracellulaires

-Fournir une réponse biologique adaptée

Capacité à modifier son environnement

-Obtenir des réponses biologiques adaptées

# Les voies de signalisation cellulaire

59

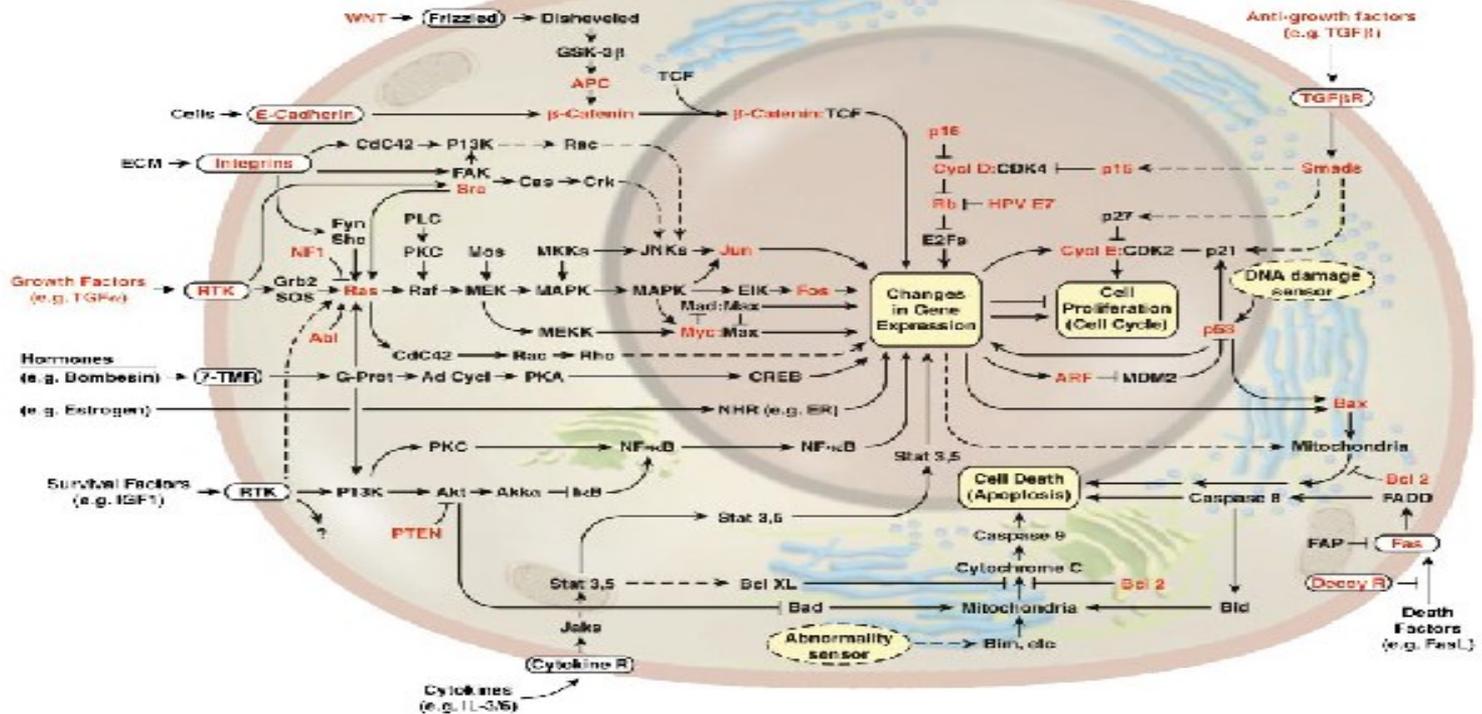
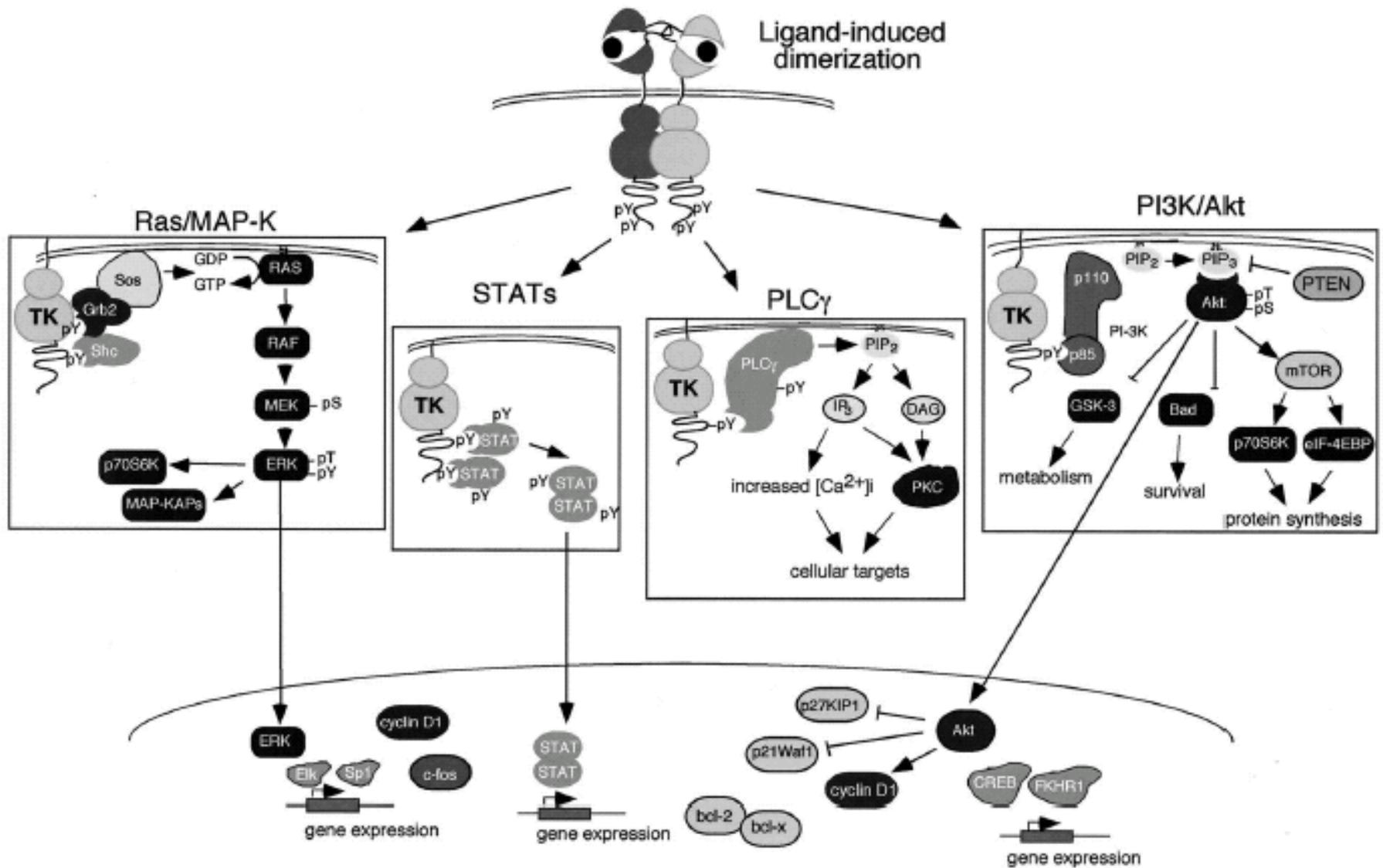


Figure 2. The Emergent Integrated Circuit of the Cell

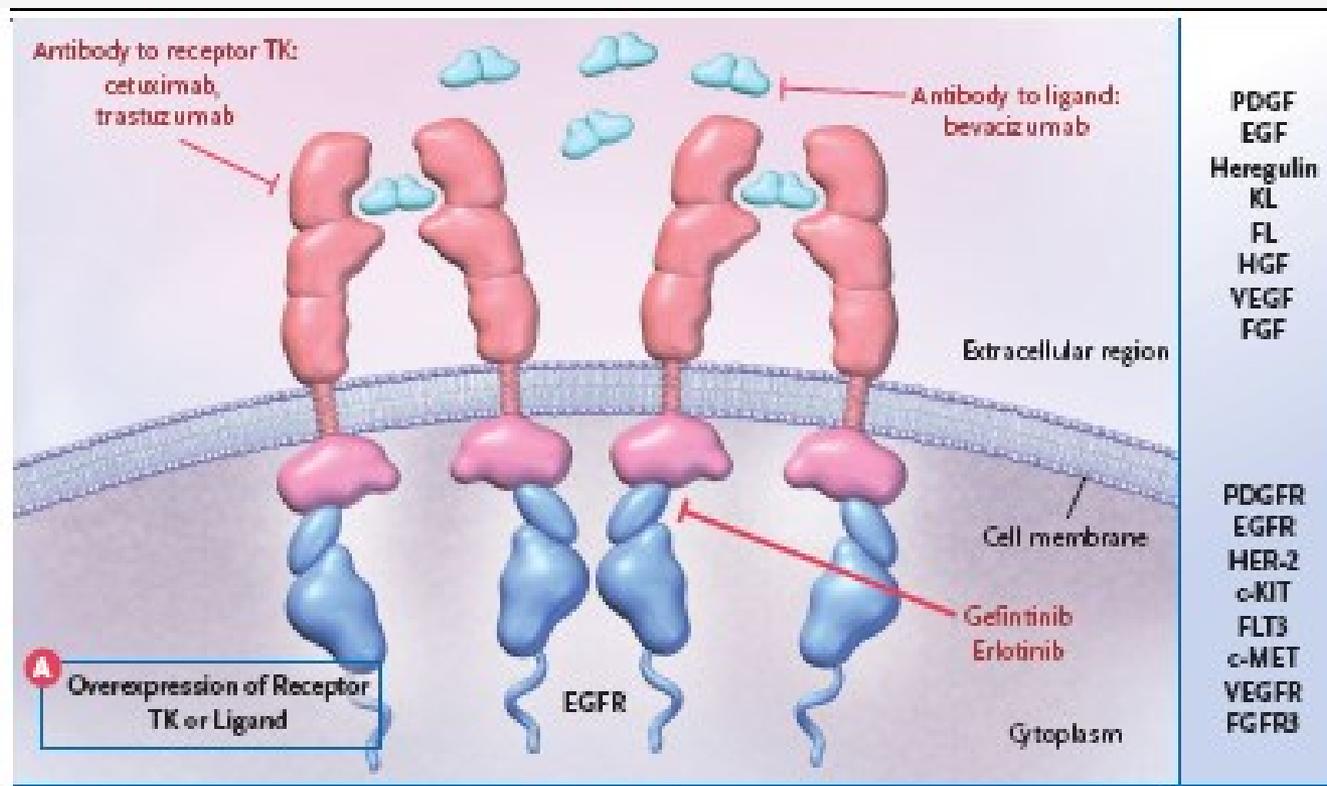
Hanahan D, cell, 2000



**Prolifération Antiapoptose Angiogènèse Invasion-  
Métastase Survie**

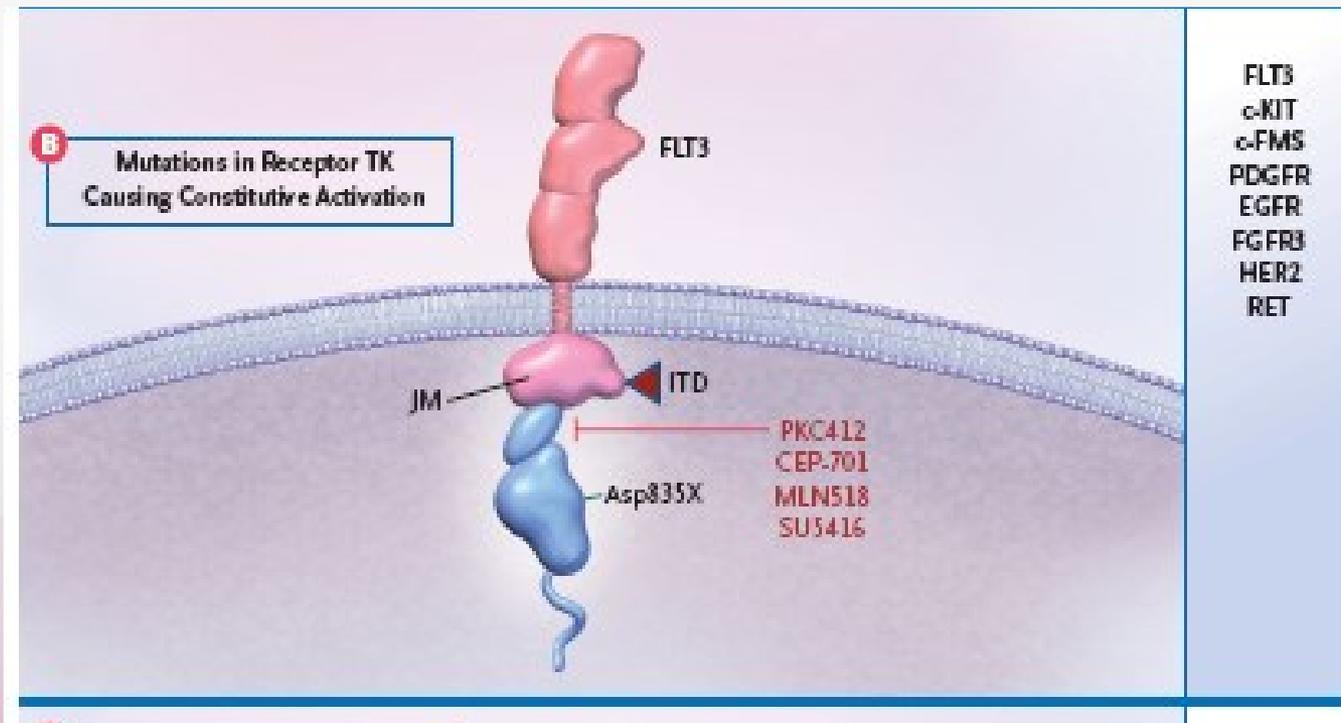
# Comment transformer un proto-oncogène en oncogène?

## A. Hyperexpression du récepteur ou du ligand



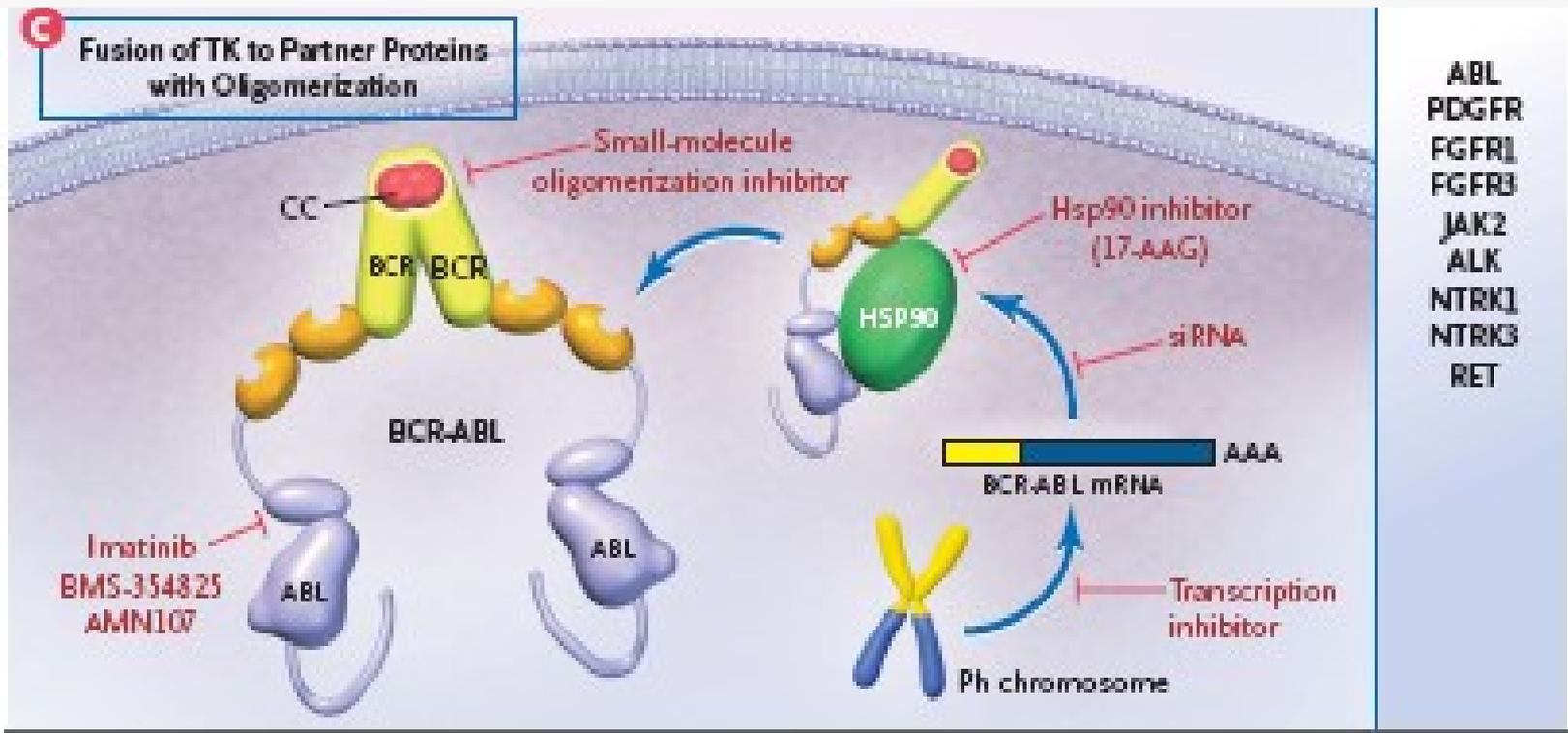
# Comment transformer un proto-oncogène en oncogène?

## B. Mutation du récepteur causant sont activation constitutive



# Comment transformer un proto-oncogène en oncogène?

## C. Création après translocation d'une protéine de fusion constitutivement activée

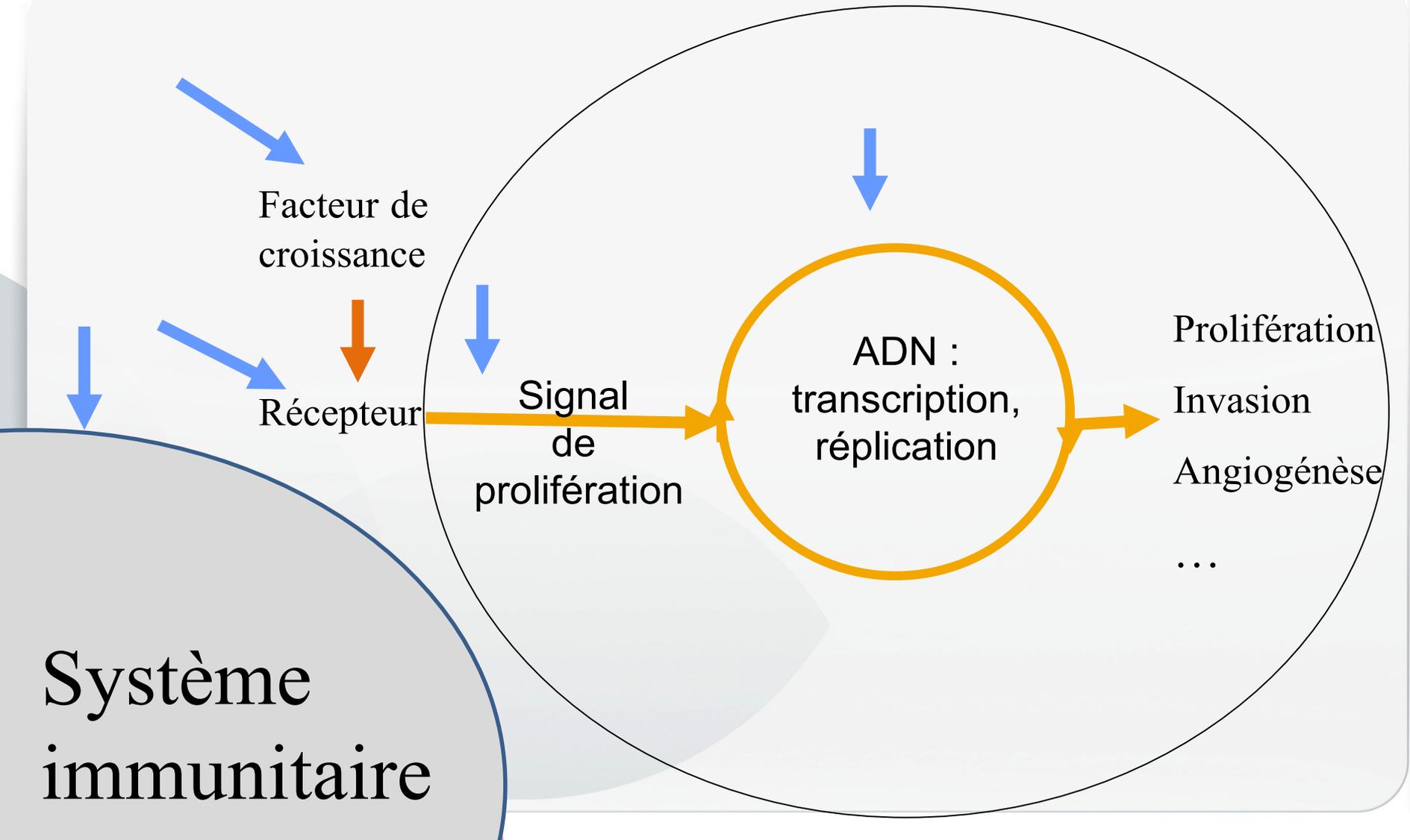


# Place des anomalies dans l'évolution tumorale

- Anomalie moléculaire :
  - Causale : précoce, constante
    - Ex bcr-abl, c-kit muté
  - Fréquente : plus tardive, inconstante, pronostique
    - Ex HER, ...

# Site d'action des anticancéreux

Agents pharmacologiques inhibiteurs : →



# Les données de base

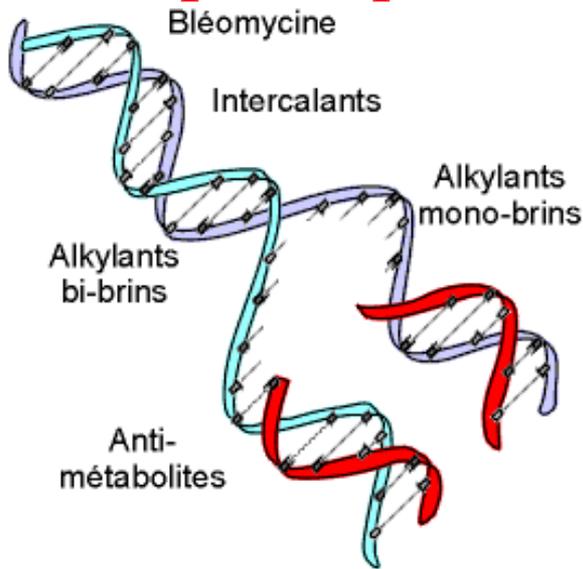
- **La chimiothérapie** = ensemble des molécules chimiques utilisées dans le traitement du cancer en raison de leurs propriétés communes à pouvoir détruire les cellules eucaryotes
- Cibles préférentielle = cellules eucaryotes engagées dans le cycle cellulaire
  - 2 conséquences:
    - L'efficacité thérapeutique fonction du nombre de cellules engagées dans le cycle cellulaire
    - Action non limitées aux tissus malins mais aussi aux tissus sains

# La chimiothérapie

- France: 80% à l'hôpital et 20% en ville
- USA: 20% à l'hôpital et 80% en ville
- 1943 : agents alkylants dans le traitement de la maladie de Hodgkin
- Environ 60 médicaments commercialisés
- Traitement de 1 patient sur 2

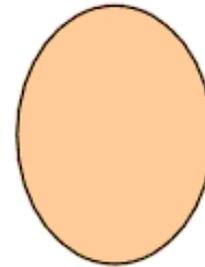
# Les principales cibles

## Cibles non spécifiques :



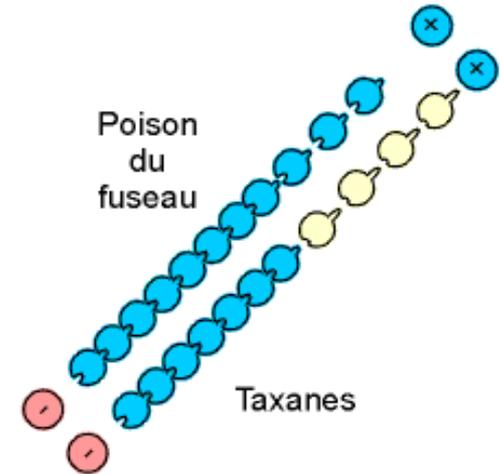
**DNA**

Anti-topoisomérases



Anti-foliques

**Enzymes**



**Tubules**

**Cibles spécifiques** : récepteurs, facteurs de croissance, marqueurs, transduction du signal...

# Chimiothérapie et effets secondaires

- Les effets secondaires des chimiothérapies dépendent fortement des classes de médicaments utilisés :
- **Médicaments non ciblés** : effets secondaires très variés touchant essentiellement les tissus à renouvellement rapides avec quelques spécificités pour certains médicaments (tox cardiaque des anthracyclines, ...)
- **Médicaments ciblés par anticorps ou hormonothérapie** : les effets secondaires dépendent de la cible.
  - Exemple : bouffées de chaleur des antioestrogènes, troubles de la cicatrisation des anti-angiogènes, maladies auto-immunes des inhibiteurs checkpoint

- **Toxicités communes à de nombreux cytotoxiques non ciblés:**

**Myélotoxicité**

**Tox digestive (NVD Constipation)**

**Mucites-Stomatites**

**Alopécie**

**Atteinte de la peau et des ongles**

**Complications métaboliques**

**Extravasations**

**Toxicité gonadique**

**Dénutrition**

**Douleurs liées à la chimiothérapie**

**Fatigue**

**Hypersensibilité**

-

**Rénale**

**Hépatique**

**Cardiaque**

**Pulmonaire**

**Neurologique (périphérique et centrale)**

**Oedèmes**

**Toxicité vésicale**

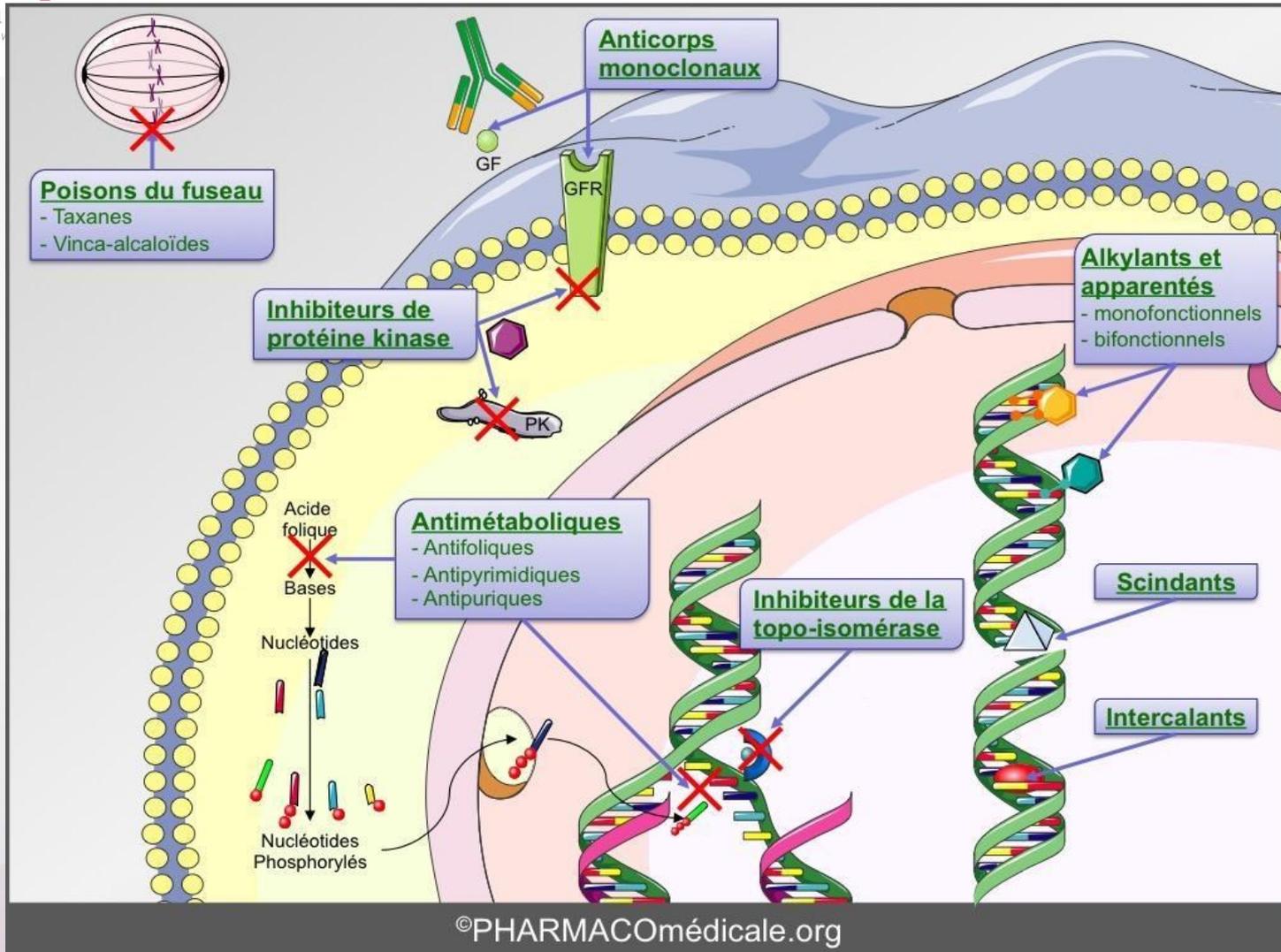
**Toxicité cutanée**

**Hémorragies, perforations, thrombo-embolisme,  
hypertension artérielle (bévacizumab)**

**Maladies d'origine immunologique**

# Mode d'action des médicaments anticancéreux

- Cibles non spécifiques :
  - Agents alkylants
  - Agents intercalants
  - Antimétabolites
  - Poisons du fuseau
  - Autres
- Cibles spécifiques :
  - Hormonothérapie
  - Anticorps monoclonaux
  - Inhibiteurs de la transduction du signal
- Immunothérapie active
  - Inhibiteurs de checkpoint : anti PD-1 et PDL-1
  - CART-cells



# Mécanismes d'action :

## Cibles non spécifiques

### Intéraction directe avec l'ADN:

- Alkylation
  - Cyclophosphamide (Endoxan), ifosfamide (Holoxan), melphalan (Alkéran), chlorambucil (Chloraminophène), chlorméthine, dacarbazine (Déticène), temozolomide (Temodal), estramustine (Estracyt)
  - Thiotépa, mitomycine (Amétycine), busulfan (Myléran)
  - Nitroso-urées: bendamustine (Levact), carmustine (Bicnu), lomustine, fotémustine (Muphoran), streptozocine (Zanozar)
  - Apparentés: cisplatine, carboplatine, oxaliplatine (Eloxatine)
- Trabectedin (Yondelis)

- Toxicité rénale :
  - Aiguë et cumulative
  - Vasoconstriction intra-rénale + toxicité cellulaire tubulaire directe avec :
    - Phase d'induction (48h) avec polyurie
    - Phase plateau (2-7 jours) réduction du DFG et débit sanguin rénal
    - Phase de récupération partielle

# Cisplatine : effets IIaires

- Hypomagnésémie : liée à un trouble de la réabsorption rénale
- Hypokaliémie
- Hypocalcémie : réactive, liée à l'hypomagnésémie
- Ototoxicité : cumulative
- Neuropathie : cumulative, paresthésie
- Anémie
- Nausées/Vomissements ++

# Oxaliplatine

- Neurotoxicité :
  - dysesthésies (péri-orale, aérodigestive supérieure, paresthésies distales périphériques)
  - Toxicité cumulative, dose limitante, aggravée par le froid
- Troubles laryngés

# Mécanismes d'action :

## Cibles non spécifiques

- **Interaction directe avec l'ADN : Intercalation**
  - **Anthracyclines**: doxorubicine (+forme liposomale), épirubicine (Farmorubicine), pirarubicine, idarubicine (Zavédos), daunorubicine (Cérubidine)
  - **Anthraquinone**: mitoxantrone (Novantrone)
  - **Actinomycine**: dactinomycine
  - **Anti-topo-isomérases**
    - **Topo-isomérases I = tékans**
      - Irinotécan (Campto), topotécan (Hycamtin)
    - **Topo-isomérases II = épipodophyllotoxines**
      - étoposide
  - **Intercalant +scindant** : Bléomycine

## *Toxicité cardiaque :*

### *- aiguë*

Survient dans les 48 heures après l'administration, indépendante de la dose, du mode d'administration et de l'état du patient.

Modification asymptomatique de l'électrocardiogramme, troubles du rythme

### *- chronique*

Progressive, irréversible, fonction de la dose cumulée des produits administrés (! si  $>900\text{mg/m}^2$ ), d'apparition parfois très tardive et pouvant être fatale

Troubles du rythme, cardiomyopathie pouvant évoluer vers une défaillance cardiaque congestive ou une insuffisance cardiaque évolutive

- Diarrhées précoces : liées à un syndrome cholinergique : prévention par Atropine
- Diarrhées retardées :
  - Apparition en moyenne 5 jours après la perfusion
  - Traités par antidiarrhéiques
  - Peut nécessiter une réhydratation
  - Attention à la neutropénie

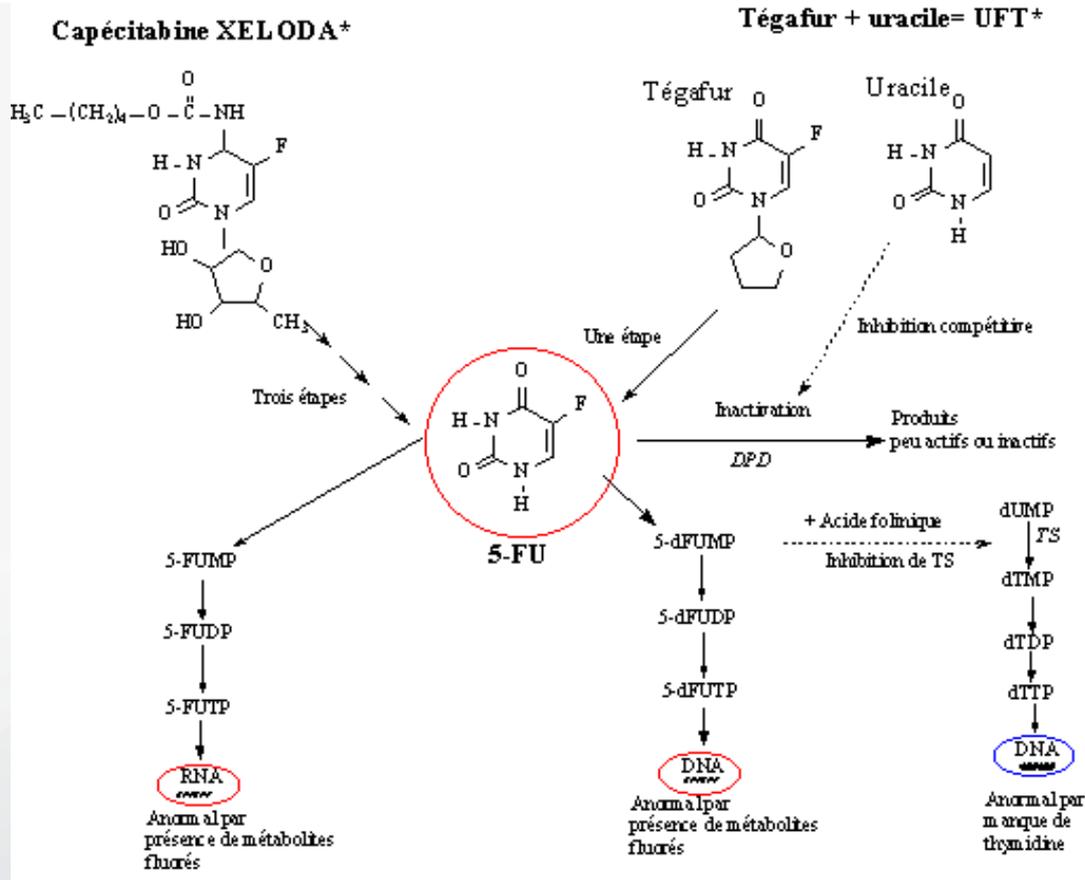
# Mécanismes d'action :

## Cibles non spécifiques

- Interaction indirecte avec l'ADN : Antimétabolites
  - Caractérisés par une analogie structurale avec des bases nucléiques ou l'acide Folique
  - 5 fluoro-uracile, capécitabine (Xeloda), tégafur-uracile (UFT), gemcitabine (Gemzar), aracytine
  - méthotrexate, raltitrexed (Tomudex), pentostatine
  - Azacytidine (Vidaza), Cytarabine (Aracytine), fludarabine (Fludara), cladribine (Litak), mercaptopurine (Purinéthol), thioguanine (Lanvis)

- La DPD métabolise 80% du 5FU
- 50% des tox sévères sont dues à une mutation de la DPD
- Des déficits sévères sont observés dans moins de 1% de la population
- 2018 : l'ANSM rend obligatoire la recherche des mutations de la DPD

# Capécitabine, 5 Fluoro-uracile



## Transformations de la capécitabine et du tégafur en 5-FU

**Métabolisme et effets du 5-FU** (d = déoxy, U = uracile, FU = fluorouracile, MP = monophosphate, DP = diphosphate, FT = triphosphate, TS = thymidilate synthase, DPD = didihydropyrimidine déhydrogénase)

# Phénotypage par uracilémie

Si uracilémie  $< 16 \text{ ng/ml}$  : traitement à dose classique

Mais si :

*- Une valeur d'uracilémie  $>$  ou  $=$  à  $150 \text{ ng/ml}$  est considérée comme évocatrice d'un déficit complet en DPD associé à un risque de toxicité très sévère aux fluoropyrimidines. Le traitement par fluoropyrimidine est alors contre-indiqué.*

*En cas d'absence d'alternative thérapeutique, le recours aux fluoropyrimidines ne peut être envisagé qu'à dose extrêmement réduite et sous surveillance très étroite. Dans ce cas, un suivi thérapeutique pharmacologique (dosage sanguin du médicament) est fortement recommandé.*

*- Une valeur d'uracilémie  $>$  ou  $=$  à  $16 \text{ ng/ml}$  et  $<$   $150 \text{ ng/ml}$  est considérée comme évocatrice d'un déficit en DPD associé à un risque accru de toxicité aux fluoropyrimidines. La posologie initiale des fluoropyrimidines doit être adaptée sur la base d'un dialogue clinico-biologique en fonction du niveau d'uracilémie du protocole de chimiothérapie et des critères physiopathologiques du patient, la valeur de l'uracilémie devenant ainsi un nouveau paramètre à prendre en compte. Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le 2<sup>ème</sup> cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou d'un suivi thérapeutique pharmacologique (dosage sanguin du médicament) s'il est disponible.*

- Toxicité cardiaque :
    - Spasme coronarien, arythmie, douleurs thoraciques, ischémie
      - Facteur favorisant : coronaropathie, perf continue
- Arrêt de la perf, ECG, enzymes cardiaques, consultation cardiologue
- CI à la reprise des fluoro-pyrimidines
- Mucites, stomatites
  - Syndromes mains-pieds

# Mécanismes d'action :

## Cibles non spécifiques

- Poisons du fuseau:
  - Inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline :
    - alcaloïdes de la pervenche
      - Vindésine (Eldisine), vincristine, vinblastine (Velbe), vinflunine (Javlor), vinorelbine (Navelbine)
    - analogue de l'halichondrine B : Eribuline (Halaven)
  - Inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline = taxanes
    - Cabazitaxel (Jevtana), paclitaxel (Taxol), docétaxel (Taxotère)

# Mécanismes d'action :

## Cibles non spécifiques

- **Autres mécanismes:**
  - Anti-proteines : L-asparaginase
  - Agents interagissant avec l'ARN : antimétabolites
  - Agents dérivés de la vitamine A : trétinoïde (Vésanoïd)
  - Agents inducteurs de l'apoptose :
    - Anthracyclines
    - Taxanes

# Mode d'action des médicaments anticancéreux

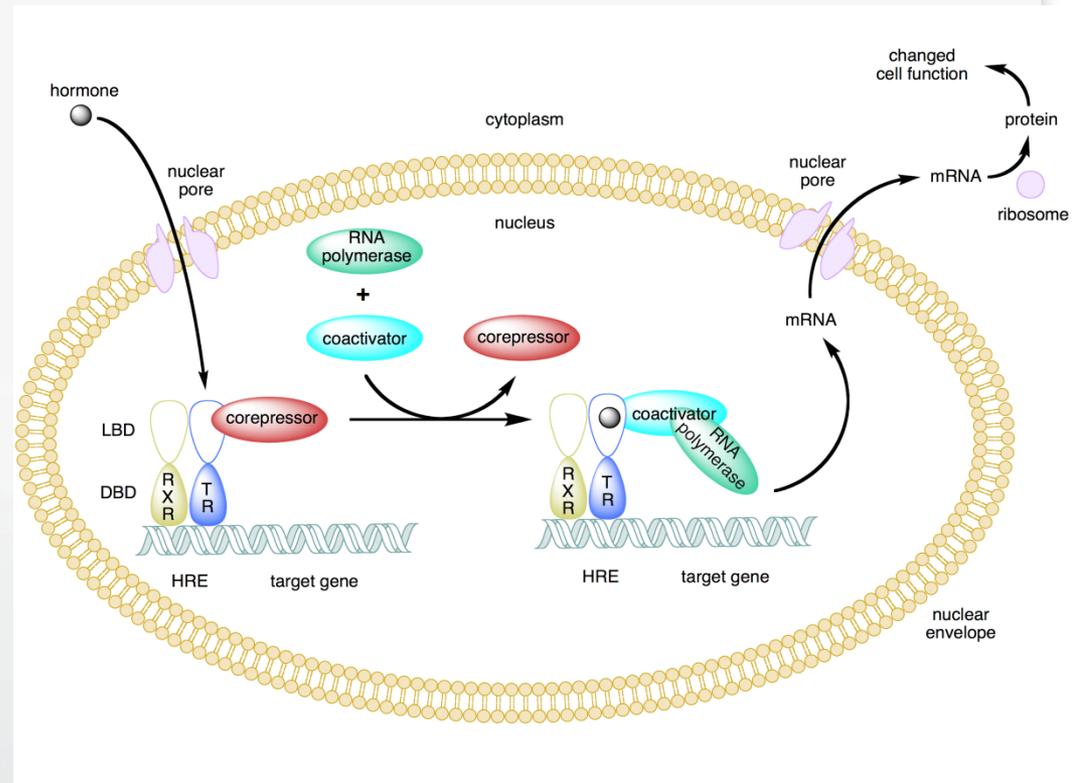
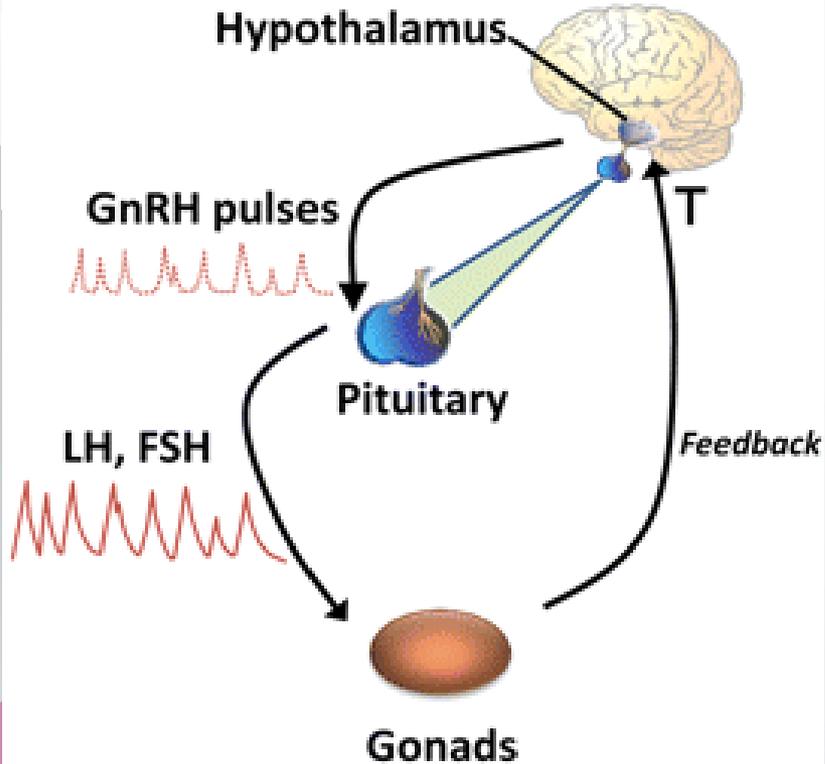
- Cibles non spécifiques :
  - Agents alkylants
  - Agents intercalants
  - Antimétabolites
  - Poisons du fuseau
  - Autres
- Cibles spécifiques :
  - Hormonothérapie
  - Anticorps monoclonaux
  - Inhibiteurs de la transduction du signal
- Immunothérapie active
  - Inhibiteurs de checkpoint : anti PD-1 et PDL-1
  - CART-cells

# Hormonothérapie

- **Principe**
- **Inhibition des récepteurs que certaines cellules tumorales possèdent et utilisent pour leur développement et leur survie**
  - **Estrogènes** : cancer du sein RH+ (2/3 des cas)
  - **Androgènes** : **adénocarcinome prostatique**
  - Dans une moindre mesure, progestatifs et ADK de l'endomètre
- **Traitement anti-hormonal, bloquant**
  - soit la **sécrétion** hormonale
  - soit l'**action** de l'hormone au niveau de son récepteur

# Physiologie

## HPG AXIS



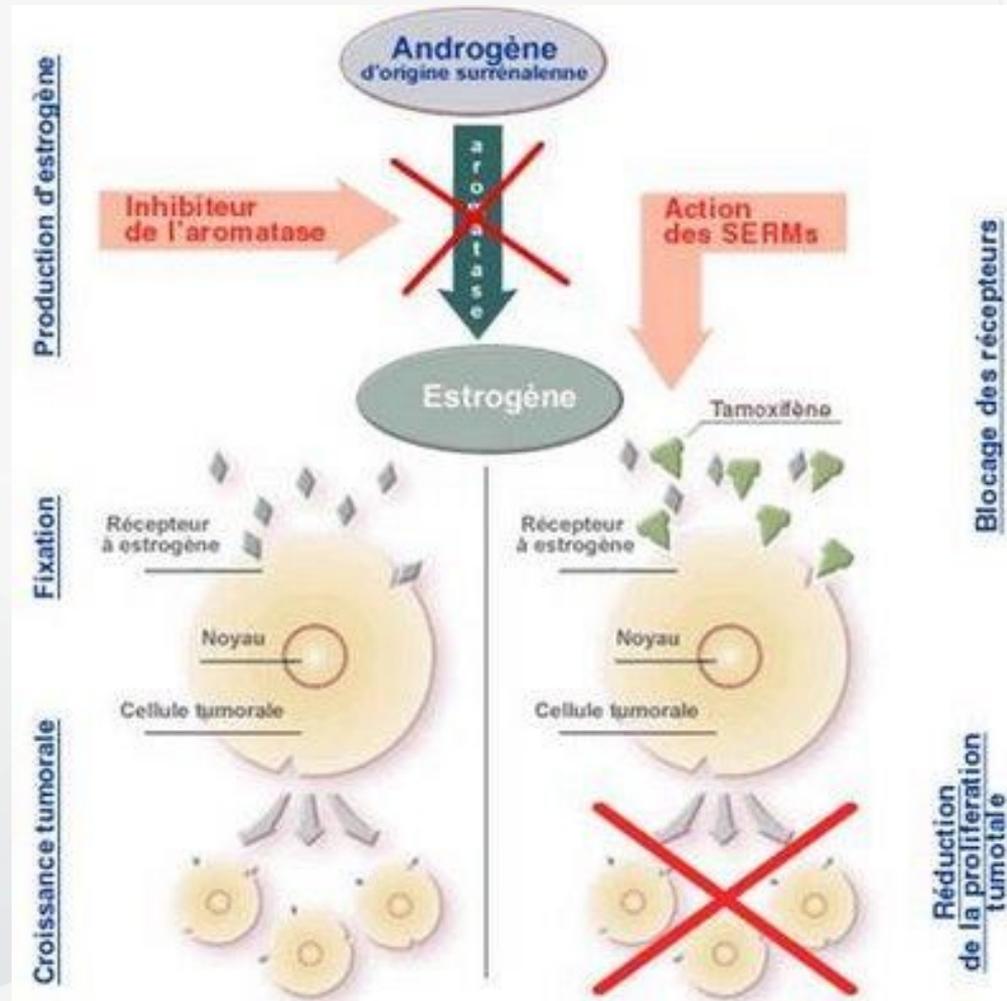
# Suppression gonadique chirurgicale

- Castration
- Définitive
- Suppression > 95% de la sécrétion hormonale
- Persistance de la sécrétion surrénalienne



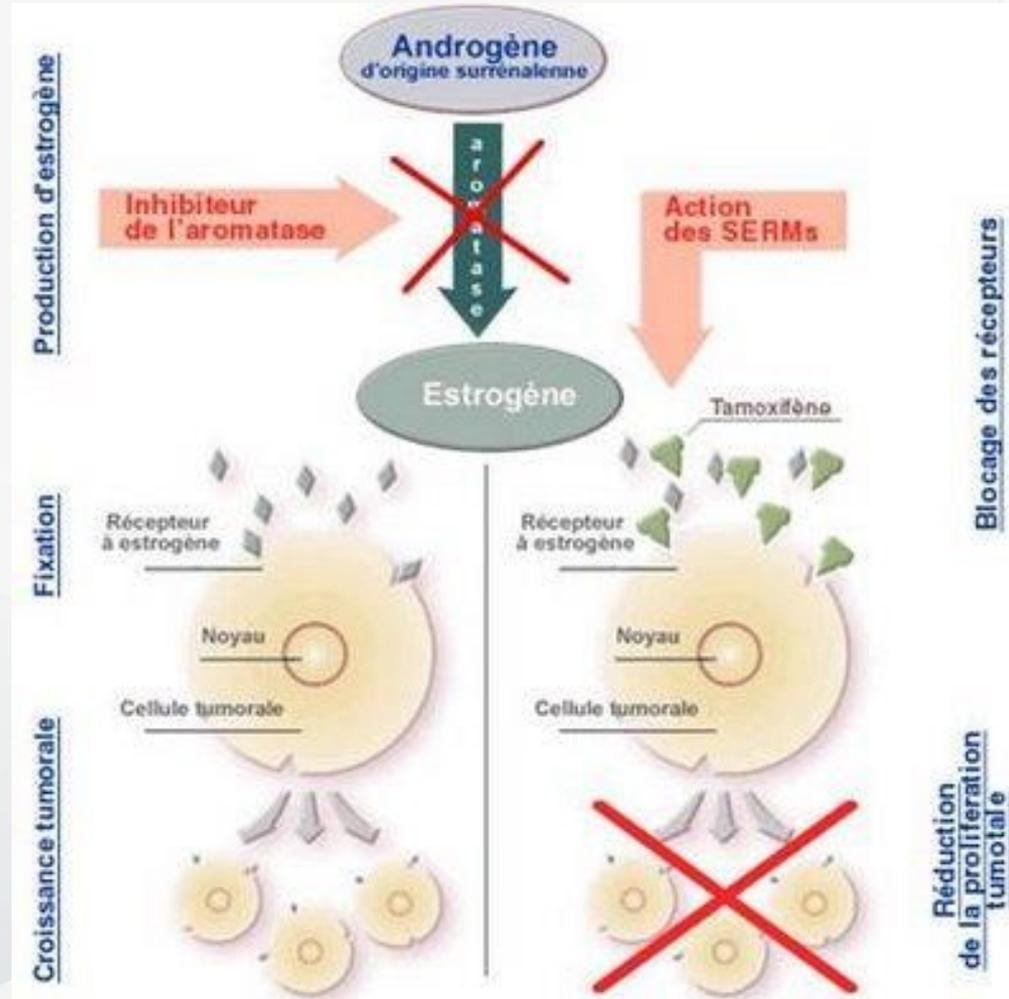
# Inhibiteurs de l'aromatase

- Anastrozole, exemestane, létrozole
- Blocage de l'aromatase, qui convertit les androgènes surrénaliens (testostérone et androstènedione) en estrogènes dans les tissus périphériques et les cellules tumorales
- Cancer du sein RH+ en période post-ménopausique
- Avant la ménopause, la source œstrogénique liée à l'aromatase reste minoritaire par rapport à la production ovarienne



# Antagonistes des récepteurs hormonaux

- Aux estrogènes
  - Tamoxifène
  - Fulvestrant
- Aux androgènes
  - Bicalutamide...
- Blocage par compétition sur le site de liaison du récepteur

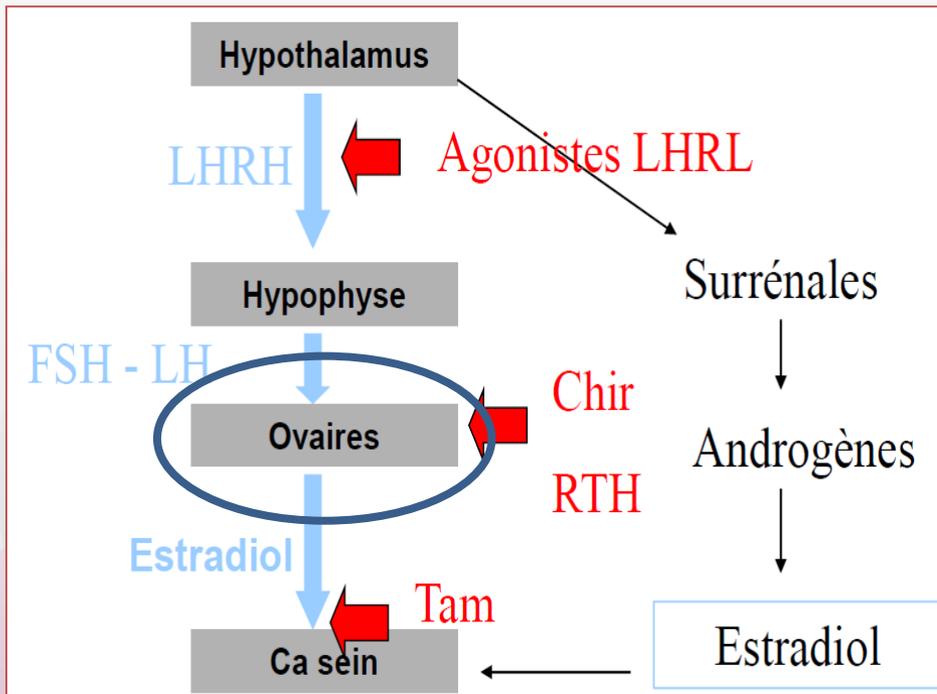


# Hormonothérapie du cancer du sein

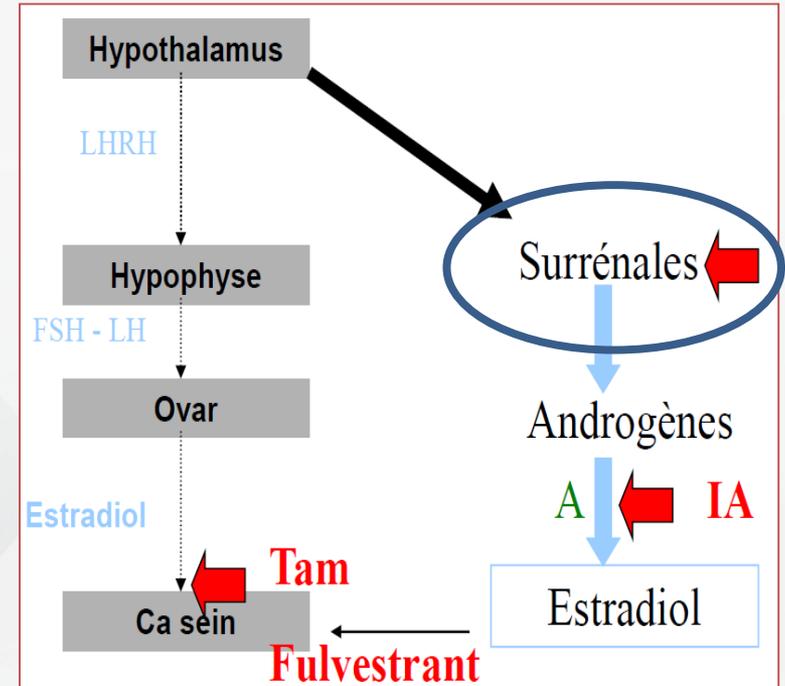
- Bloquer la fonction ovarienne
  - Castration chimique
  - Castration chirurgicale
- Bloquer le récepteur oestrogenique
  - Tamoxifene
  - Fulvestrant (Faslodex)
- Inhibiteurs de l'aromatase
  - Letrozole (Femara)
  - Anastrozole (Arimidex)
  - Exemestane (Aromasine)
- Progestatifs

# Principe de l'HT du cancer du sein

## Préménopause



## Post-ménopause



# Hormonothérapie du cancer de la prostate

- Castration
  - Chirurgicale
  - Médicale (agonistes de la LH-RH)
- Anti-androgènes
  - Stéroïdiens (Androcur)
  - Non stéroïdiens (Casodex)

# Liste des produits

## Hormonothérapie :

### – Anti-oestrogènes :

- Tamoxifène, torémifène, fluvestrant (Faslodex) : sein

### – Anti-aromatases :

- Anastrozole (arimidex), létrozole (femara), exemestane (aromasine) : sein

### – Analogues LH-RH :

- Buséreliné (bigonist), goséreliné (supréfact), leuproréline (eligard, zoladex), triptoréline (décapeptyl) : sein, prostate

### – Antagonistes LH-RH :

- Dégarelix (Firmagon)

### – Progestatifs

- Medroxyprogestérone, mégestrol : sein, endomètre

– **Anti-androgènes :**

- Bicalutamide (casodex), cyprotérone (androcur), nilutamide (anandron), flutamide (eulexine...); enzalutamide : prostate

– **Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes**

- Abiratérone (Zytiga)

– **Analogues de la somatostatine :** Lanréotide (Somatuline) et octréotide (sandostatine) : tumeurs carcinoïdes

– **Anticortisolique :** Mitotane (lysodren) : carcinome surrénalien

# Mode d'action des médicaments anticancéreux

- Cibles non spécifiques :
  - Agents alkylants
  - Agents intercalants
  - Antimétabolites
  - Poisons du fuseau
  - Autres
- Cibles spécifiques :
  - Hormonothérapie
  - Anticorps monoclonaux
  - Inhibiteurs de la transduction du signal
- Immunothérapie active
  - Inhibiteurs de checkpoint : anti PD-1 et PDL-1
  - CART-cells

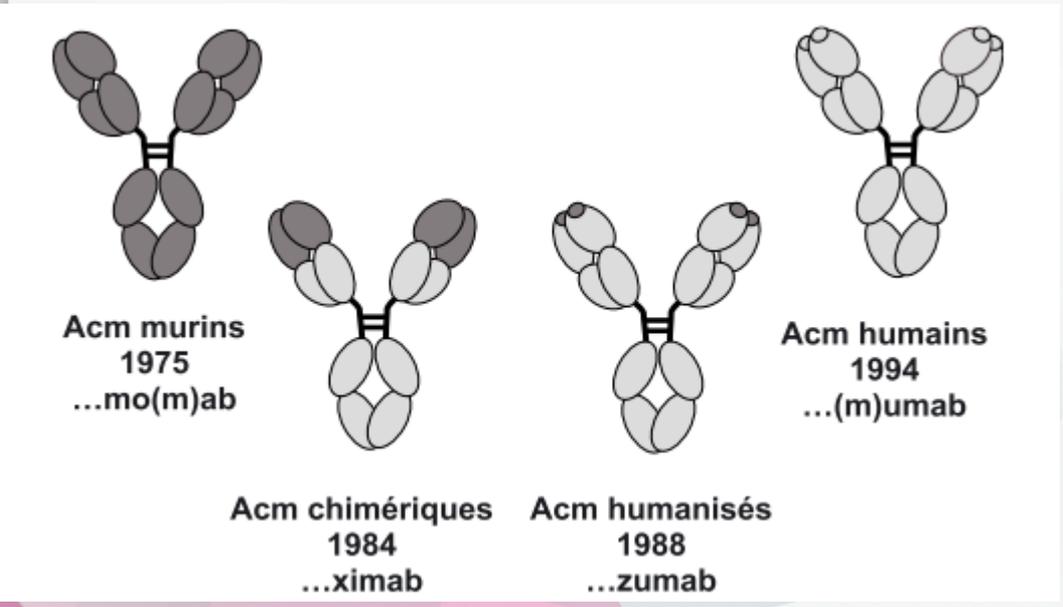
# Immunothérapie

- Quelques Dates

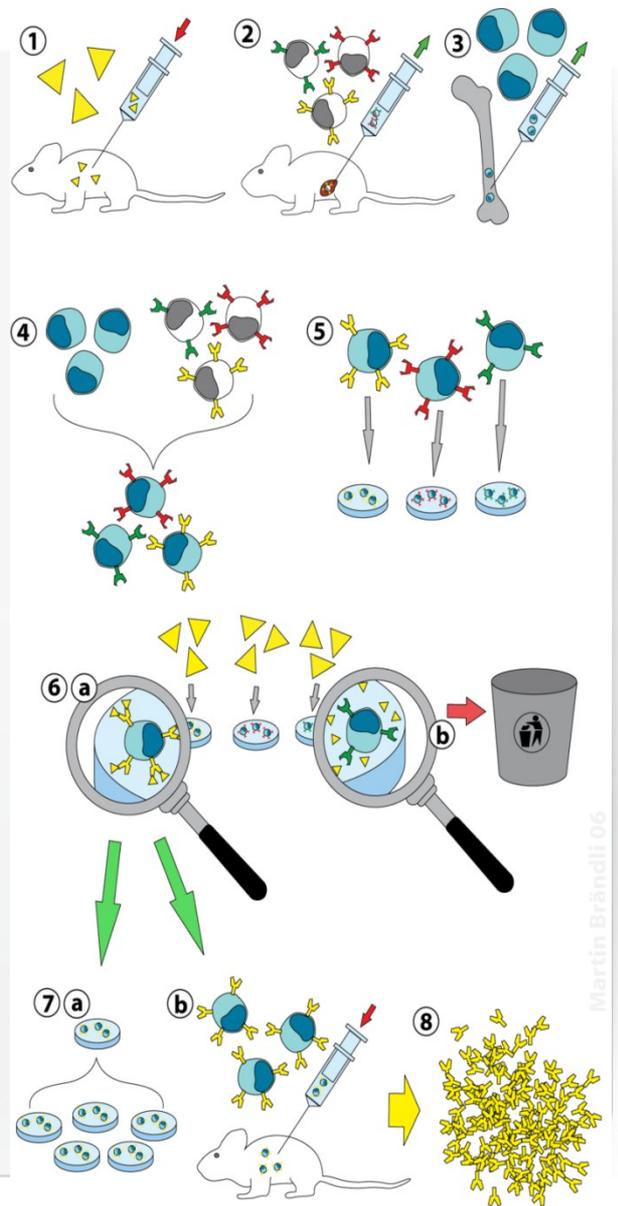
- 1985 LAK : lymphocyte activated killers
- 1992 : IL2 Interleukine 2
- 1997 : Anticorps anti-CD20 : 1<sup>er</sup> Ac en oncologie
- 2010 : Sipuleucel T : Provenge : 1<sup>er</sup> vaccin
- 2011 : Inhibiteurs checkpoint
- 2014 : Ac bispécifique, CART cells

# Mécanismes d'action

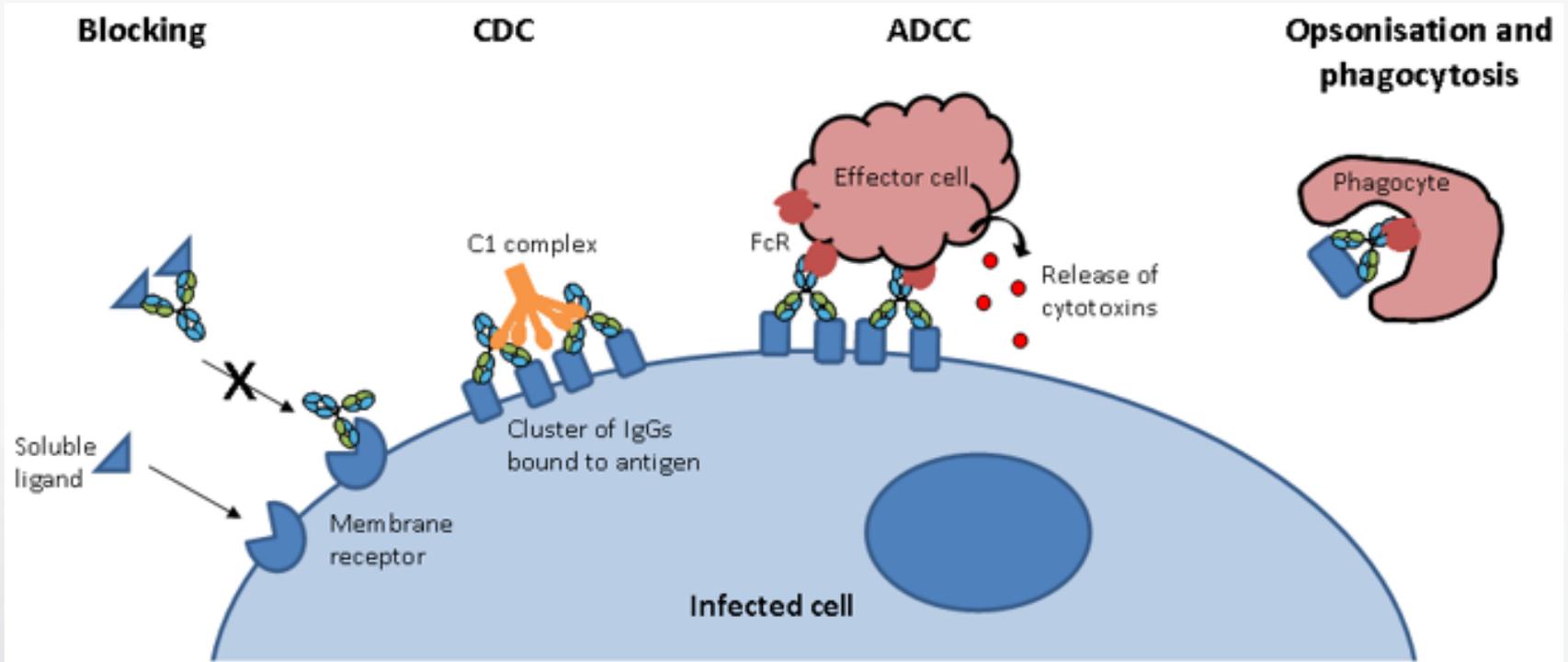
- **Immunothérapie:**
  - Les anticorps monoclonaux :



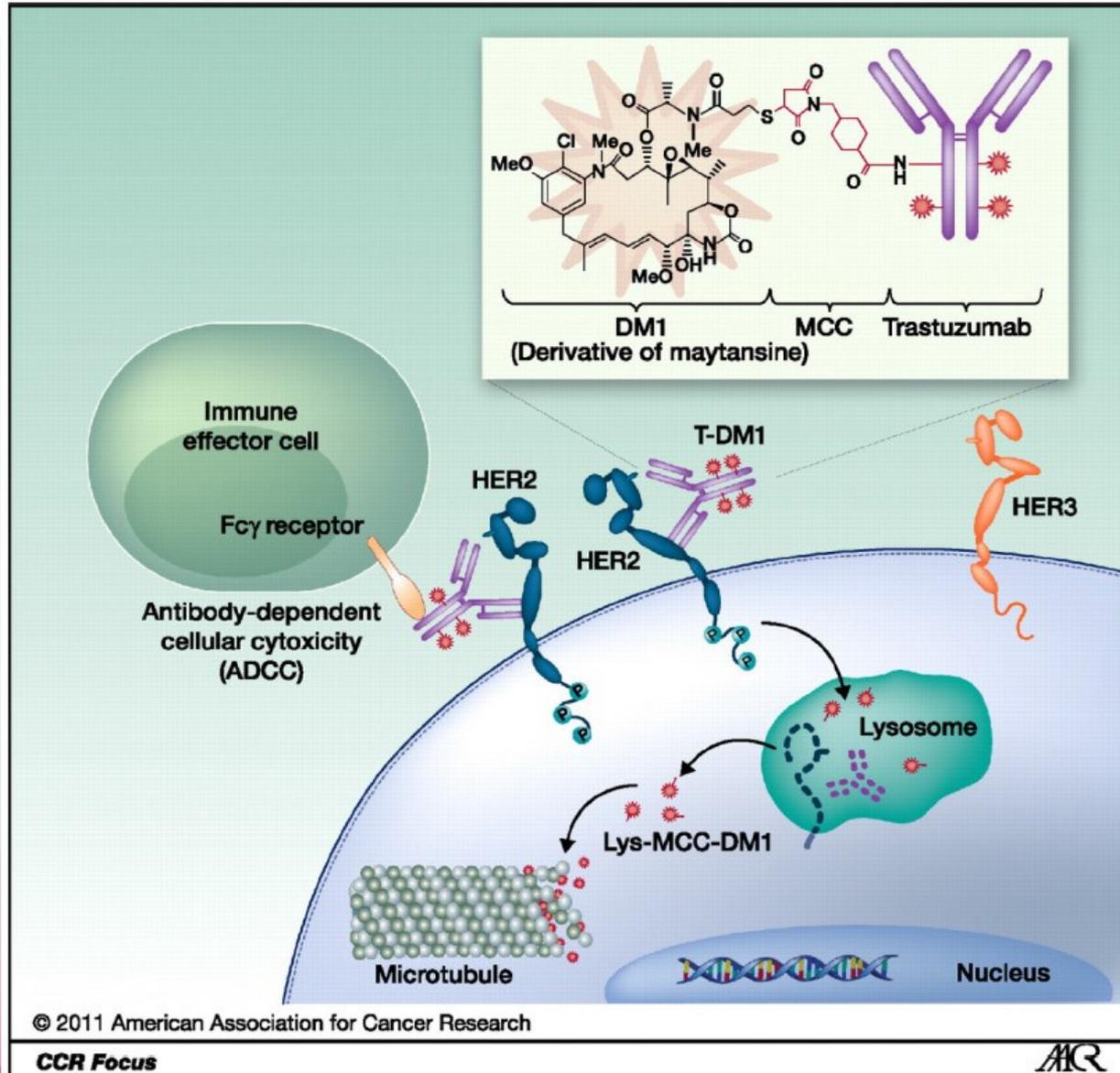
## Hybridom - Technik



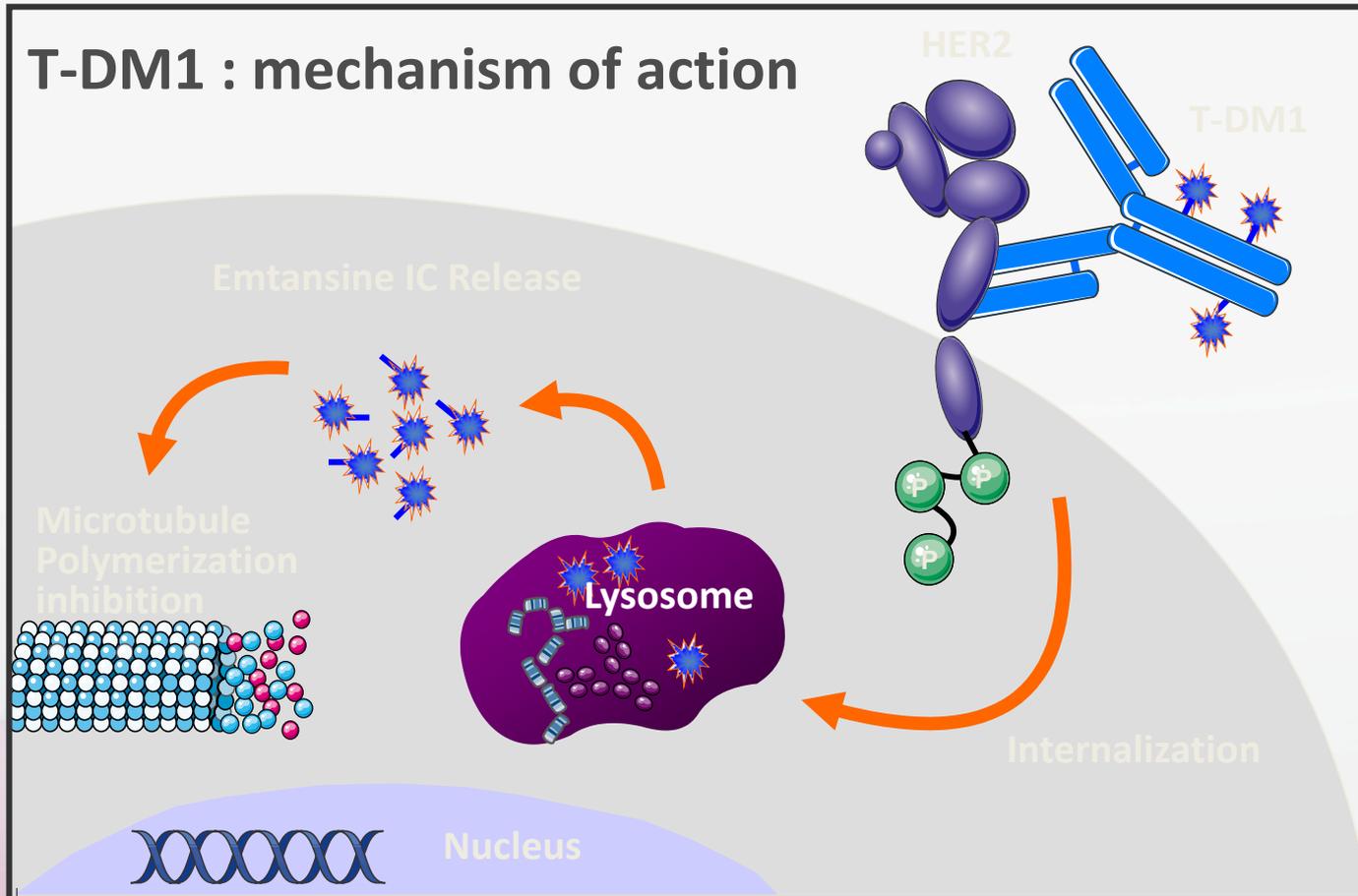
# Mode d'action de l'anticorps



# T-DM1 (trastuzumab-emtansine)

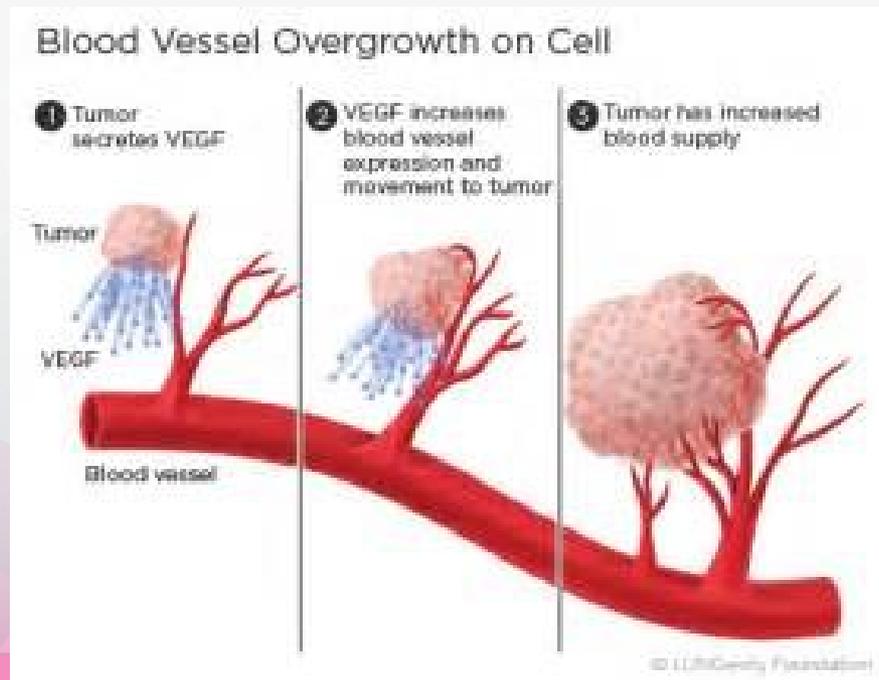


# T-DM1 (trastuzumab-emtansine)



Les anti-angiogènes :

**Bévacizumab** = anti VEGF (Avastin®) **Antiangiogène**



- **Immunothérapie:**
  - Passive= anticorps monoclonaux (sauf anti PD-1 et PDL-1)
    - **Alemtuzumab** : anti CD52 (Mabcampath)
    - **Rituximab** = anti CD20 (Mabthéra)
    - **Trastuzumab** = anti HER2 (Herceptin)
    - **Cétuximab** = anti HER1 (Erbix)
    - **Panitumumab** = anti HER 1 (Vectibix)
    - **Bévacizumab** = anti VEGF (Avastin) **Antiangiogène**
    - **Pertuzumab** = anti HER2
    - **Trastuzumab emtansine** = anti HER2 couplé
    - **Brentuximab vedotin** = anti CD30 couplé
    - ...

# Mode d'action des médicaments anticancéreux

- Cibles non spécifiques :
  - Agents alkylants
  - Agents intercalants
  - Antimétabolites
  - Poisons du fuseau
  - Autres
- Cibles spécifiques :
  - Hormonothérapie
  - Anticorps monoclonaux
  - Inhibiteurs de la transduction du signal
- Immunothérapie active
  - Inhibiteurs de checkpoint : anti PD-1 et PDL-1
  - CART-cells

## Les inhibiteurs de tyrosine kinase

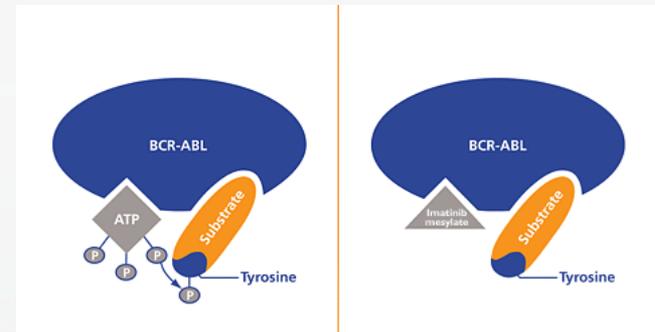
- **Inhibiteurs des tyrosines kinases**

- Imatinib (Glivec) (bcr-abl)      - Sorafénib (Nexavar) (VEGFR)
- Erlotinib (Tarceva) (HER1)      - Dasatinib (Sprycel) (bcr-abl)
- Sunitinib (Sutent) (VEGFR)      - Lapatinib (Tyverb) (HER2)
- Axitinib (Inlyta) (VEGFR)      -Vémurafénib (Zelboraf) (RAF)

- **Inhibiteurs de mTOR**

- Évérolimus (Afinitor)
- Temsirolimus (Torisel)

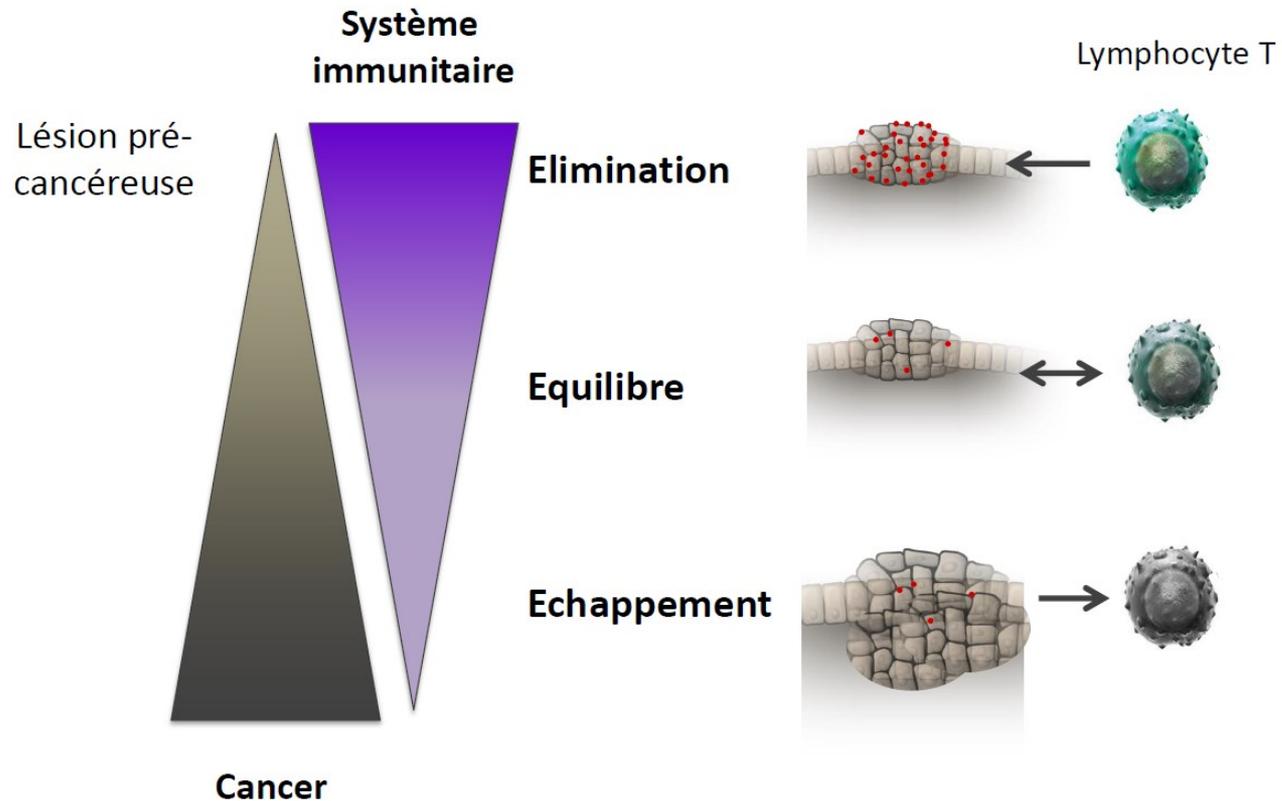
- **Inhibiteurs CDK4/6** : Palbociclib (Ibrance), Abémaciclib (Verzenios)



# Mode d'action des médicaments anticancéreux

- Cibles non spécifiques :
  - Agents alkylants
  - Agents intercalants
  - Antimétabolites
  - Poisons du fuseau
  - Autres
- Cibles spécifiques :
  - Hormonothérapie
  - Anticorps monoclonaux
  - Inhibiteurs de la transduction du signal
- Immunothérapie active
  - Inhibiteurs de checkpoint : anti PD-1 et PDL-1
  - CART-cells

## Immunosurveillance: les 3 E



Présentation  
antigénique



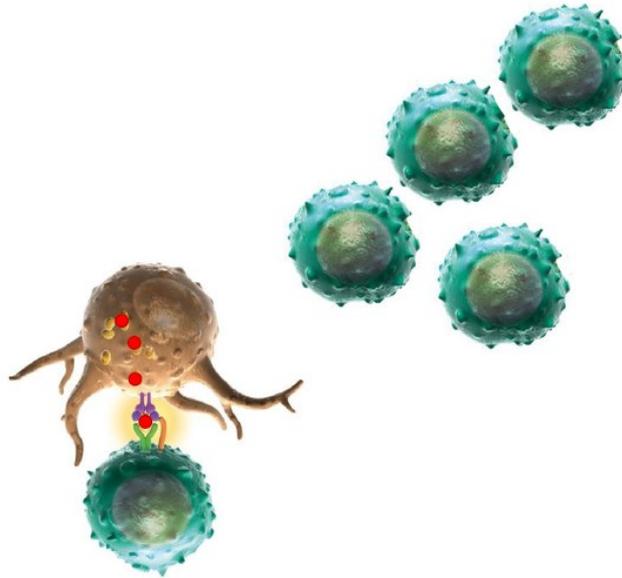
Prolifération



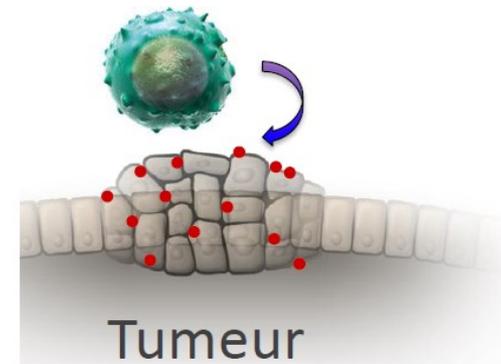
Activation

Cellule  
CPA

T CD8+



Perforine  
Granzyme  
➤ Destruction

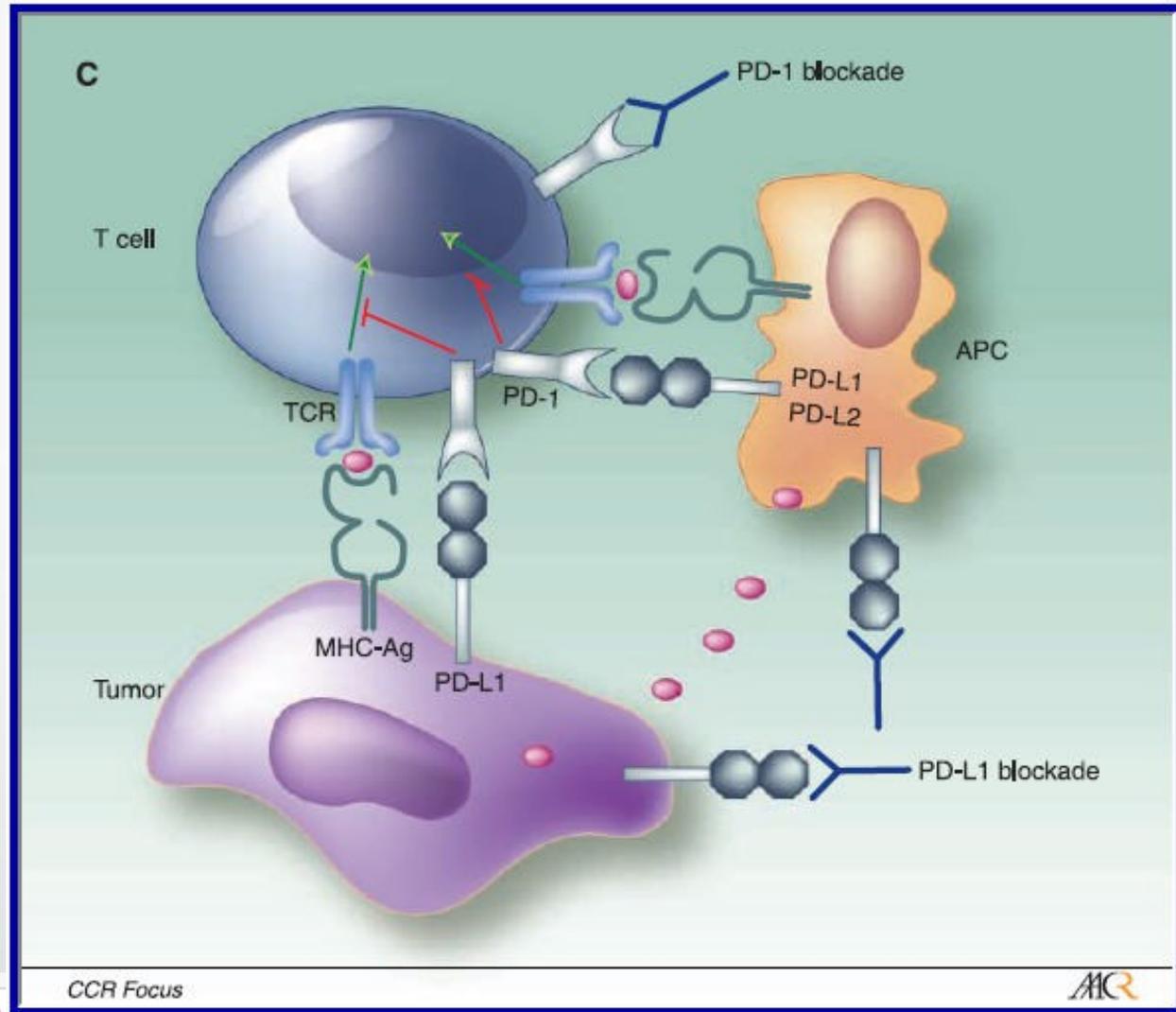


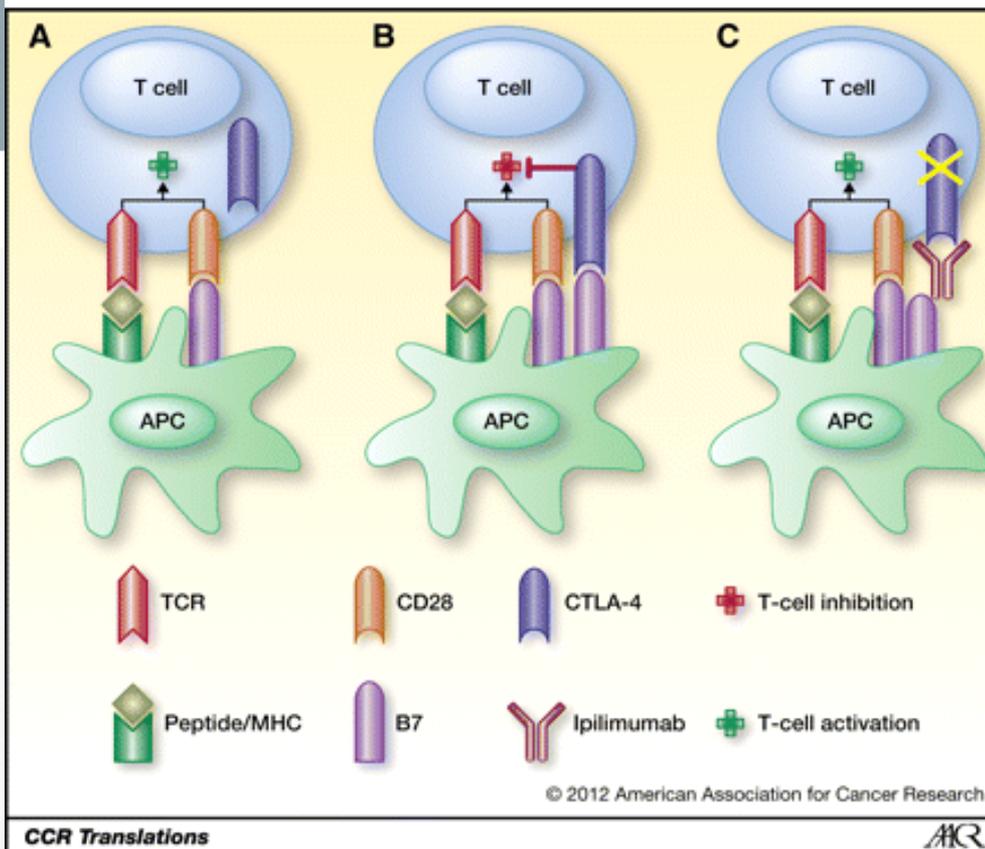
Tumeur

# Immunothérapie active

- Immunothérapie active :
  - Active:
    - BCG
    - Interféron (Introna, Roféron)
    - Interleukine 2 (Proleukin)
    - Vaccin (Sipuleucel-T)
  - Active mais ciblée (inhibiteur de checkpoint) :
    - Ipilimumab (Yervoy) anti CTLA4
    - Nivolumab (Opdivo) anti PD1
    - Pembrolizumab (Keytruda) anti PD1
    - Durvalumab (Imfinzi) anti PD-L1
    - Avélumab (Bavencio) anti PD-L1

# Les anti PD1 et anti PDL1

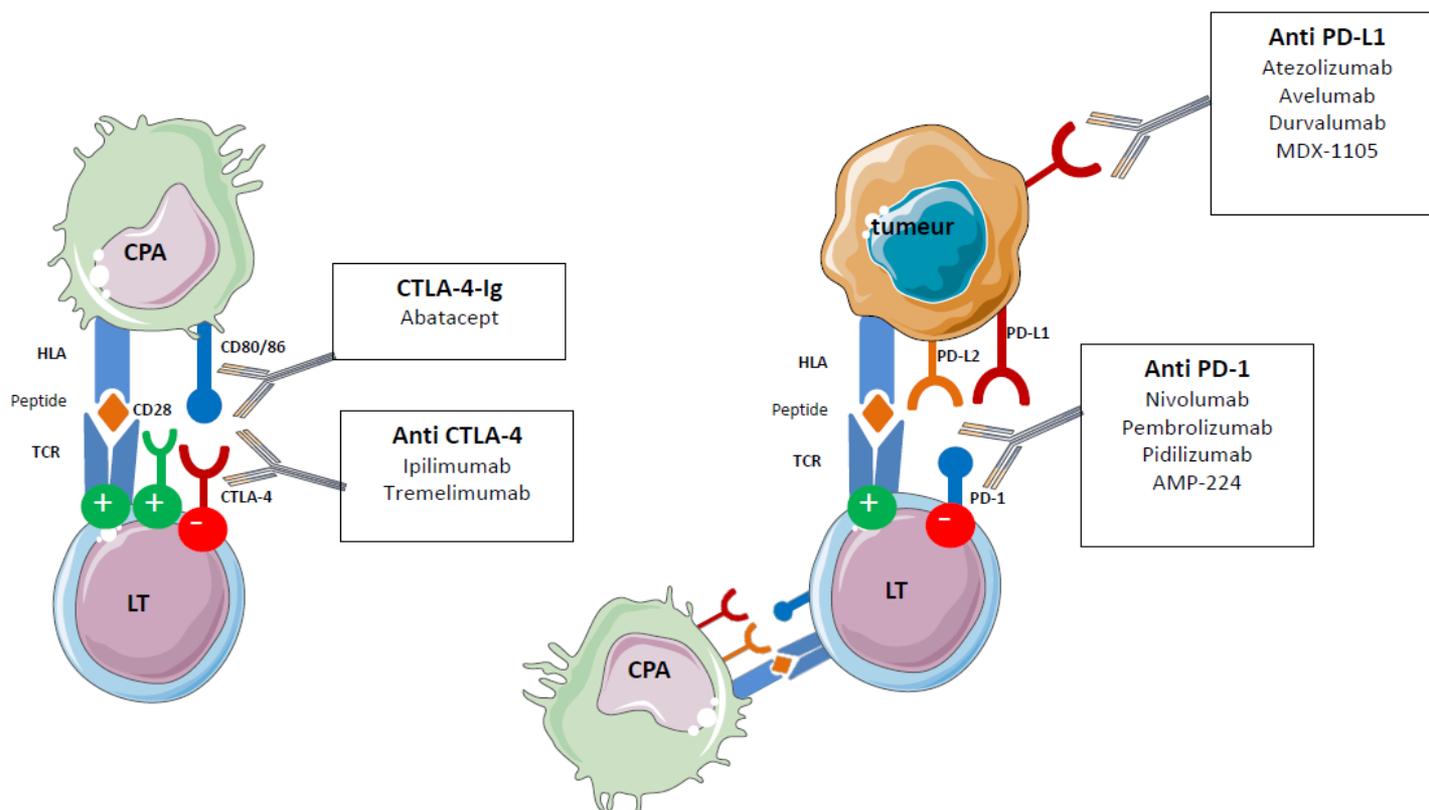




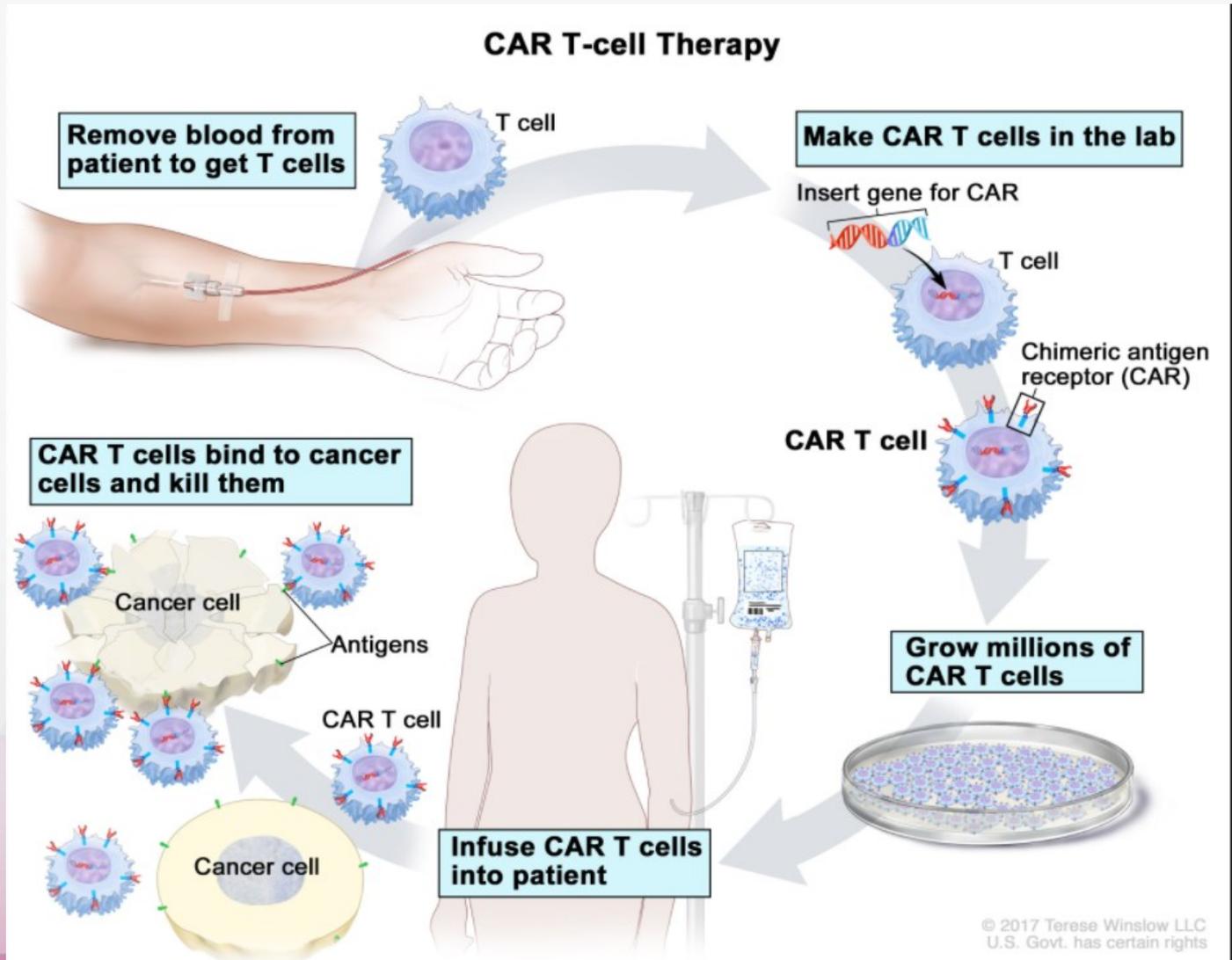
**Figure 1.**

A, T-cell activation requires 2 signals (arrow). One signal involves the TCR recognizing a peptide antigen bound to an MHC on the surface of an APC. The second signal involves costimulation through the interaction of CD28 on T cells with B7 (B7-1/CD80, B7-2/CD86) molecules on APCs. B, upon T-cell activation, CTLA-4 is recruited to the plasma membrane and functions in an inhibitory role, binding with higher affinity than CD28 to B7. Through several mechanisms, this binding results in inhibition of T-cell activation and function. C, ipilimumab binds to CTLA-4 and blocks its inhibitory role. By disabling the inhibitory functions of CTLA-4, ipilimumab enhances T-cell activity. APC, antigen-presenting cell; TCR, T-cell receptor.

# La co-stimulation



# Les CAR T-cell



# Chimiothérapie : Quelques principes

- La mise en place répond à des règles précises
- la monochimiothérapie permet des succès dans quelques rares tumeurs
- la polychimiothérapie:
  - association de plusieurs médicaments anticancéreux
  - augmentation de la fréquence des réponses
  - augmentation de la durée

# Chimiothérapie : Quelques principes

La mise en place répond à des règles précises

- Amélioration de l'efficacité
  - association de médicaments à mode d'action différents
  - action additive ou synergique
  - synchronisation: blocage des cellules
- Absence de cumulation des effets secondaires
  - médicaments présentant des toxicités différentes
  - pas de compétition pour l'élimination
- En général, pas plus de 3 médicaments

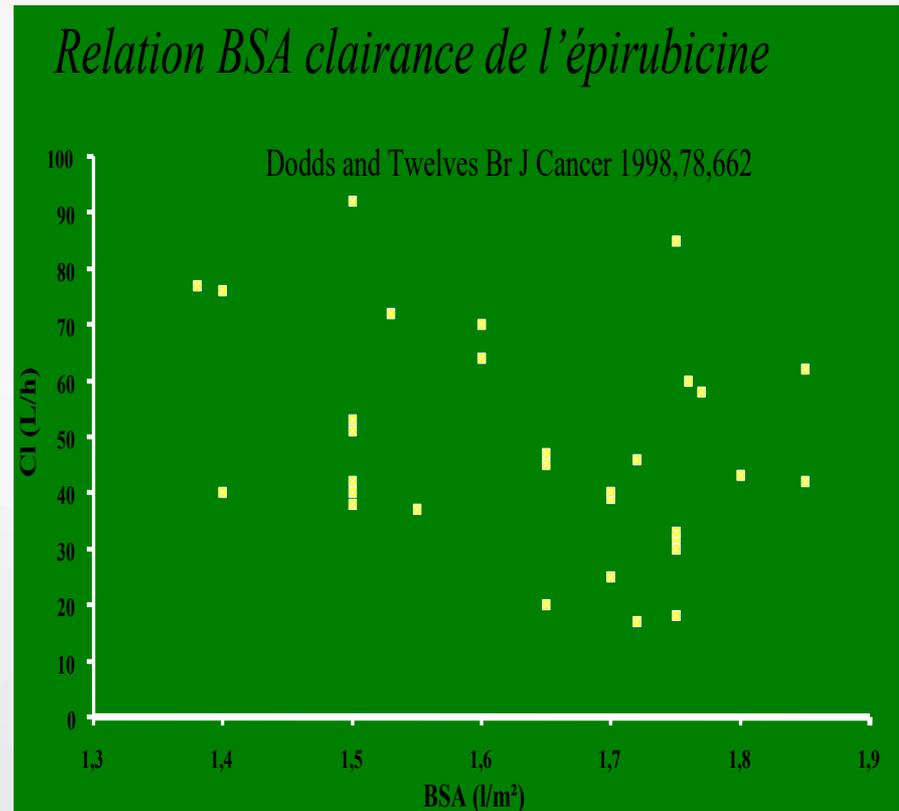
# Chimiothérapie : Quelques principes

La mise en place répond à des règles précises

- Rythme et durée d'administration:
  - Administration par cycle
  - Cycle caractérisé par:
    - sa durée (qui peut varier de quelques heures à quelques jours)
    - par l'intervalle d'administration entre 2 cycles (3 à 4 semaines)
    - Intervalle nécessaire pour permettre à l'organisme de reconstituer son capital hématologique...

## Individualisation de la thérapeutique

- Les méthodes empiriques: pratique clinique courante
  - Poids corporel
  - Surface corporelle
  
- Les méthodes d'adaptation *a priori*
  - Fonction rénale
  - Fonction hépatique
  - Age, obésité
  - Pharmacogénétique
  
- Méthodes d'adaptation en cours de traitement
  - ex: 5Fu, topotecan, carboplatine



- Après le traitement loco-régional
- Vise à détruire les métastases occultes
- Efficacité démontrée dans la prévention des rechutes
- Cancer du sein et de l'ovaire

# Chimiothérapie à visée néo-adjuvante

- Avant le traitement loco-régional de la tumeur primitive
- Lors d'un risque majeur de micro-métastases précoces
- Régression tumorale permet un geste chirurgical
- Traitement local moins mutilant

# Chimiothérapie à visée palliative

- Cancers métastatiques
- Poumon, foie, estomac, œsophage,...
- Régressions tumorales
- Gain en terme de survie
- Augmentation de la qualité de vie

# Ex: protocole FEC

- Epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> IVL J1
- 5 Fu 500 mg/m<sup>2</sup> perf J1
- Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> perf J1
  
- Toutes les 3 semaines

# Ex: protocole 5Fu-CDDP

- CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> J1 perf 2h
- 5 Fu 1 g/m<sup>2</sup>/j J1 à J5 IV Continue
- 
- 
- Toutes les 3 à 4 semaines

# Ex: protocole Xelox Avastin

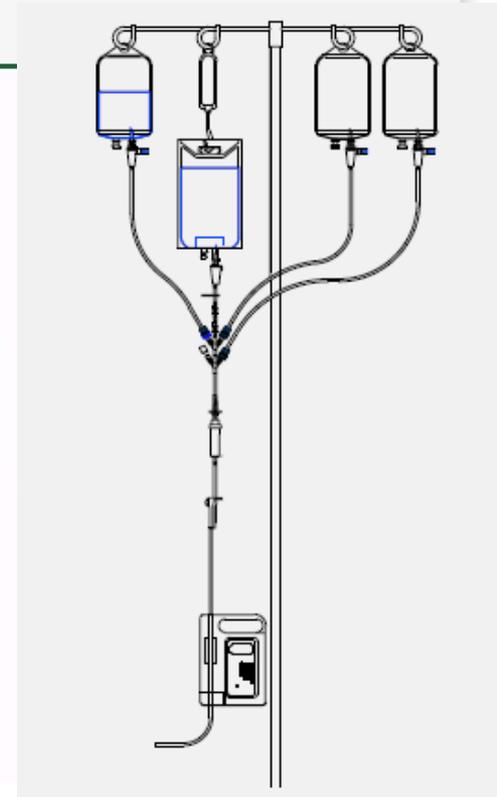
- Xeloda  $1000\text{mg}/\text{m}^2$  2 fois/j J1-J14
- Bevacizumab  $7.5\text{ mg}/\text{kg}$  J1
- Oxaliplatine  $130\text{mg}/\text{m}^2$  J1
  
- Reprise J21

# Préparation des chimiothérapies



# Administration des chimiothérapies

- Orale : respecter les horaires de prises, les interactions (pansements gastriques...), ne pas les piler
- Injectable IM, SC
- Injectable IV :





Institut régional du Cancer  
Montpellier | Val d'Aurelle

# Effets secondaires des médicaments anticancéreux

- Les effets secondaires des chimiothérapies dépendent fortement des classes de médicaments utilisés :
- **Médicaments non ciblés** : effets secondaires très variés touchant essentiellement les tissus à renouvellement rapides avec quelques spécificités pour certains médicaments (tox cardiaque des anthracyclines, ...)
- **Médicaments ciblés par anticorps ou hormonothérapie** : les effets secondaires dépendent de la cible.
  - Exemple : bouffées de chaleur des antioestrogènes, troubles de la cicatrisation des anti-angiogènes, maladies auto-immunes des inhibiteurs checkpoint

## Les effets secondaires dépendent:

- du médicament
- de la posologie
- du mode d'administration
- des autres traitements en cours
- du patient (sensibilité individuelle et état général).

## Cotation:

OMS, exprime entre 0 et 4 le degrés de toxicité du plus faible au plus fort

## Les différents types de toxicité :

- aiguë
- cumulative

## Délais d'apparition variables:

- anticipées
- immédiates
- précoces
- retardées
- tardives

# La toxicité hématologique

- Toxicité aiguë la plus fréquente
- Peut constituer une urgence thérapeutique (neutropénie fébrile)
- Prévenue par l'adaptation des posologies au fil des cures et surveillée par de fréquents contrôles hématologiques

# La toxicité hématologique

- Destruction des cellules hématopoïétiques en voie de différenciation
- Pratiquement tous les médicaments anticancéreux sont concernés
- Le plus souvent réversible, non cumulative et dose dépendante

Exception: nitroso-urées, la mitomycine C, le busulfan et le carboplatine

## Trois lignées médullaires atteintes:

- globules rouges
  - globules blancs
  - plaquettes
- La baisse des trois lignées = aplasie
- Caractérisée par :
- délai d'apparition
  - Nadir
  - temps nécessaire pour récupérer un taux normal

Défini par une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles (PN)

- Rôle primordial des PN dans la défense de l'organisme contre les germes pathogènes
- Risque: infection lors de neutropénie
- Nadir généralement une à deux semaines après le traitement, récupération en environ trois à quatre semaines.

- Les infections sont d'origine:
  - bactérienne ++++
  - mycosique ++
  - virale +
  - parasitaire +

- Symptomatologie

Signes cliniques d'origine infectieuse avec hyperthermie, hypothermie, frissons

- Prévention

Lors de la neutropénie:

diminuer les risques de contamination en limitant les contacts avec l'extérieur, les personnes porteuses de rhume, de grippe et les enfants ayant une maladie infantile

manipuler et surveiller soigneusement un cathéter ou une sonde.

Respecter les mesures d'hygiène générale :

hygiène corporelle, buccale

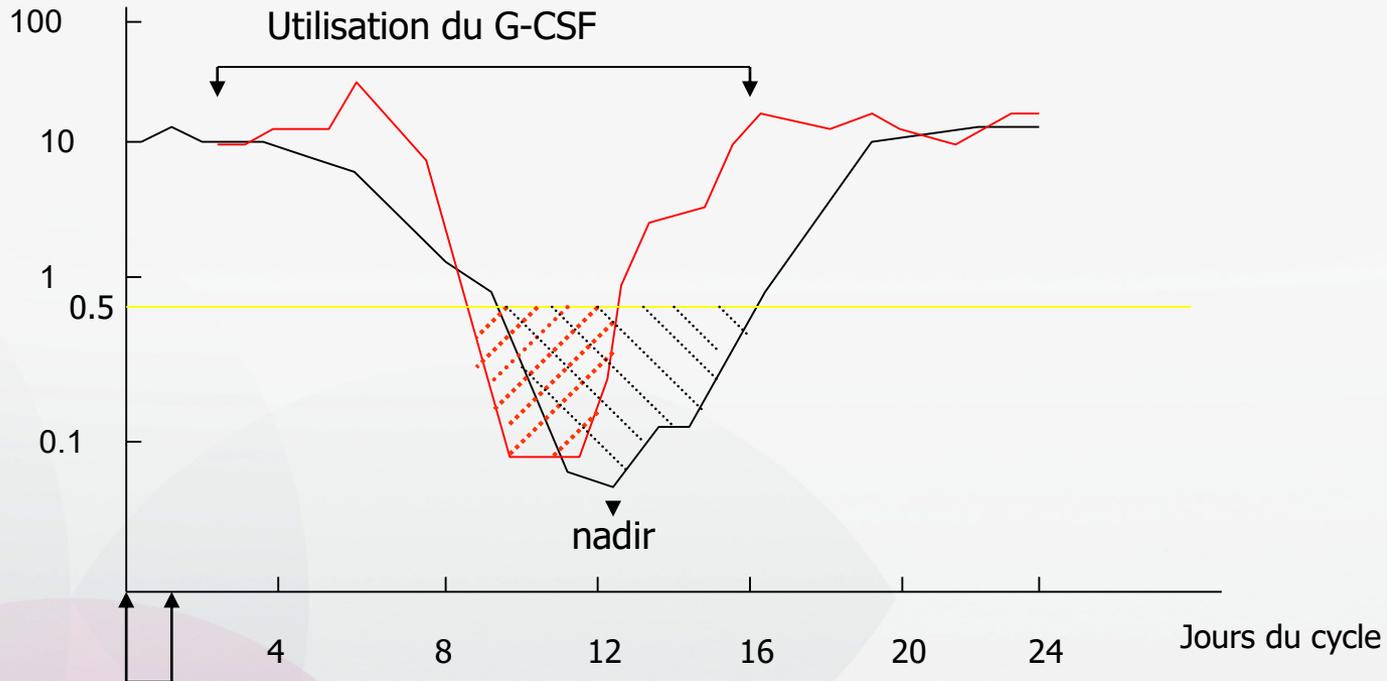
Contrôler fréquemment la formule sanguine.

- Possibilité de prévention secondaire avec un FCH, G-CSF (Neupogen, Granocyte, Neulasta)
  - Injection SC 24 heures après la fin de la chimiothérapie
  - Fin du traitement après la date du nadir supposé.
- Traitement de l'infection:
  - Réalisation d'une NFS
  - Prélèvements
  - Antibiothérapie à large spectre en urgence, éventuellement associée à d'autres anti-infectieux

# Les facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF)

Effet en clinique après chimiothérapie neutropénisante

Taux de PN en G/l



Chimiothérapie

- Définie par une hémoglobinémie inférieure à 11 g/dl chez la femme et 12 g/dl chez l'homme

- **Principaux médicaments responsables**

Hydroxycarbamide, busulfan, sels de platine (cisplatine, carboplatine), topotécan

- **Symptomatologie**

Apparition le plus souvent tardive plusieurs semaines après le traitement

Installation progressive, souvent bien supportée

- Signes cliniques : Parfois pâleur, fatigue, essoufflement à l'effort, étourdissement
- Prévention:

Facteurs de croissance de la lignée érythrocytaire (érythropoïétine : Aranesp, Eprex, Neorecormon...)

- Traitement:

EPO ou Transfusion de culots globulaires ou de concentrés érythrocytaires

# Facteurs de croissance érythrocytaire

	Transfusion	EPO
Avantages	↑ rapide Hb	Aire sous courbe d'Hb importante
Inconvénients	Risques immunologiques, allergiques, et infectieux (HBV 1/450.000, HCV 1/6.500.000, SIDA 1/2.500.500)	↑ lente si répondeur, en moyenne 15j avant ↑Hb et 40 à 50j avant +2g/dl Risque potentiel d'érythroblastopénie

- Définie par un taux de plaquettes inférieur à 150 G/l
- Une thrombopénie sévère entraîne la diminution des posologies ultérieures
- Principaux médicaments responsables
  - Doses élevées de médicaments
  - Les nitroso-urées, la mitomycine C, le carboplatine, le témozolomide, la gemcitabine, le topotécan

- Symptomatologie

- Risque hémorragique non corrélé au nombre de plaquettes mais important pour des taux inférieurs à 30 G/l
- *Signes cliniques* : saignements des gencives, du nez, d'une plaie, de l'oeil ou gynécologique, hématomes spontanés et pétéchies
- Apparaît généralement pour des doses élevées

- Prévention-traitement
  - Contrôle hématologique en cas de signes hémorragiques
  - Transfusion de concentrés plaquettaires standards ou unitaires pour des taux inférieurs à 30 G/l et/ou de signes hémorragiques
  - Arrêt de traitements à base d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires
  - Bientôt un dérivé de la thrombopoïétine?

# Nausées, vomissements

- Effets indésirables les plus redoutés
- Dus à une stimulation centrale et périphérique
- Certains facteurs de risque sont connus:
  - Âge
  - Sexe
  - Antécédents de vomissements
  - Patients sensibles au mal des transports
  - Cures précédentes mal tolérées

# Nausées, vomissements

- ***Médicaments très fortement émétisants*** : chlorméthine, cytarabine, streptozocine, cisplatine (dose >75 mg/m<sup>2</sup>), dacarbazine
- ***Médicaments fortement émétisants*** : actinomycine D, carboplatine, cisplatine (<75 mg/m<sup>2</sup>), méthotrexate (>200 mg/m<sup>2</sup>), altrétamine, carmustine, cyclophosphamide (>1500 mg/m<sup>2</sup>), lomustine, melphalan (>100 mg/m<sup>2</sup>), procarbazine
- ***Médicaments moyennement émétisants*** : oxaliplatine, fluorouracile, gemcitabine, anthracyclines (doxorubicine, farmorubicine...), amsacrine, ifosfamide, fotémustine, irinotécan, topotécan, mitomycine, raltitrexed, asparaginase, pentostatine
- ***Médicaments faiblement émétisants*** : bléomycine, cytarabine, étoposide, interleukine 2, mercaptopurine, poisons du fuseau (vincristine, vinorelbine, paclitaxel, docétaxel...), thiotépa, hydroxyurée
- ***Médicaments très faiblement émétisant*** : chlorambucil, thioguanine, busulfan

- **Symptomatologie**

- Délai d'apparition, sévérité et durée des symptômes fortement variables :
- Délai d'apparition :
  - anticipés** : avant la cure de chimiothérapie. Ils apparaissent souvent après plusieurs cures (1/3 des patients après la 3<sup>ème</sup> cure)
  - immédiats** : une à quelques heures après le début de la cure
  - retardés** : 24 heures après le début de la cure.
- Durée des symptômes : en général de quelques heures à plusieurs jours
- Ne pas négliger le risque de déshydratation pouvant survenir après des vomissements répétés

## Prévention:

### Conseils diététiques:

Eloigner les repas des séances de traitement

Fractionner l'alimentation

Plus un estomac est lesté, moins il rejette les aliments: manger des aliments homogènes et épais

Remplacer au petit déjeuner les préparations riches en lait difficiles à digérer par du thé, du café

Préférer des aliments froids ou frais moins odorants que les plats chauds

Eviter les graisses cuites et ne pas consommer d'aliments acides

Boire des boissons gazeuses

# Nausées, vomissements

- **Prévention:**

## Médicaments :

Nausées et/ou vomissements anticipés : prise la veille de la chimiothérapie de benzodiazépines.

Chimiothérapie fortement émétisante : Utilisation d'un antisérotoninergique de la classe des sétrons (Anzemet, Kytril, Navoban, Zophren) en IV + corticoïde + Inhib. récepteur NK1 (type aprépitant) puis relais par la voie orale pendant 2 jours.

Chimiothérapie moyennement émétisante : Utilisation d'un sétron en IV ou par voie orale + corticoïde.

Chimiothérapie faiblement émétisante : Utilisation corticoïde ou alizapride (Plitican), métoclopramide (Primpéran) ou métopimazine (Vogalène)

- **Traitement**

En cas d'échec de la prévention :

Chimiothérapie fortement émétisante: augmenter la posologie des sétrons, associer alizapride, métopimazine ou métoclopramide, benzodiazépine

Chimiothérapie moyennement émétisante : introduire emend, augmenter la posologie des sétrons, associer alizapride, métopimazine ou métoclopramide

Chimiothérapie faiblement émétisante : utiliser un sétron

la prescription des sétrons et d'emend doit être réalisée sur une ordonnance de médicaments d'exception

Perturbation métabolique la plus fréquente des néoplasies

trouble du métabolisme ostéoclastique

présente chez 60% des patients souffrant de métastases osseuses

- **Symptomatologie:**

La gravité est fonction du taux

troubles digestifs, neurologiques, électrolytiques, cardiaques.....

- **Prévention:**

Gluconate de calcium, chimiothérapie anticancéreuse

- **Traitement :**

Utilisation de biphosphonates (Arédia, Zometa, Bondronat) + réhydratation

# Utilisation des biphosphonates

- Hypercalcémie (corrignée/albumine  $\geq 3$ mmol/l)
  - Aredia et génériques : 15 à 90mg/adm en perf 4h
  - Bondronat : 2 à 4 mg/adm en perf 2h
  - Zometa : 4 mg/adm en perf 15min
- Métastases osseuses (toutes les 3 à 4 sem)-  
Réduction du risque de fracture
  - Aredia et génériques: 90mg/adm en perf 2h
  - Bondronat : 6 mg/adm en perf 1h
  - Zometa : 4 mg/adm en perf 15min
  - Xgéva 120mg en SC

- **Hyperuricémie:**

traitement de leucémies de forte masse = syndrome de lyse tumorale

**Prévention-Traitement:**

Hyperhydratation, alcalinisation des urines, utilisation d'un hypouricémiant (Fasturtec)

- **Hypomagnésémie:**

Avec le cisplatine

Symptomatologie: tétanie

Prévention-Traitement: magnésium

# Alopécie

- Fréquemment rencontrée
- Très redoutée par les patientes
- Dépend du médicament, dose et administration
  
- Achat d'une perruque avant le début du traitement
- Casque réfrigérant : intérêt discuté

- **Médicaments très alopéciantes :**
  - les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine...)
  - les taxanes (paclitaxel, docétaxel)
  - le cyclophosphamide, l'ifosfamide, la capécitabine, la vinorelbine
- **Médicaments moyennement alopéciantes:**
  - la dacarbazine, l'amsacrine, l'étoposide
  - l'irinotécan, le méthotrexate, la vincristine, la vinblastine

- **Symptômes:**

- Perte des cheveux:

- réversible, survenant en général environ 1 à 2 mois après le début du traitement.

- survenue brutale (quelques jours)

- Repousse:

- plusieurs semaines à plusieurs mois après l'arrêt de la chimiothérapie

- parfois texture et couleur différente

- **Prévention**

- information du patient
- conseiller une coupe courte
- ne pas se brosser les cheveux le jour de la cure
- ne pas se laver les cheveux pendant les 8 jours qui suivent
- utilisation possible d'un casque réfrigérant (CI)

liée au médicament lui même, aux modifications du mode de vie et à certains médicaments associés.

## **Principaux médicaments responsables:**

Vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine, vindésine, vinorelbine),  
sétrons, morphine

## **Symptomatologie:**

Constipation opiniâtre voire ileus paralytique et occlusion intestinale.

# Constipation



Institut régional du Cancer  
Montpellier | Val d'Aureille

## Prévention – Traitements:

### *Conseils diététiques :*

Boire en grande quantité (minimum 1.5 l/jour)

Privilégier les aliments riches en fibres (>20g/jour)

Conseils dans le choix des aliments:

pour les légumes: tous, privilégier les légumes verts: épinards, haricots...

éviter les carottes

privilégier les légumes secs: lentilles, haricots, petits pois...

pour les féculents: son de blé, céréales complètes, éviter le riz

pour les fruits: tous, préférez les fruits rouges, les pruneaux, les fruits secs: figes, dattes...

éviter les aliments qui fermentent et créent des gaz : choux fleur, brocolis, choux, salsifis, les navets, les champignons, le céleri, les poireaux

prendre des laitages qui accélèrent le transit

Activité physique

Se présenter aux toilettes à heures régulières

*Médical* : Traitement symptomatique (laxatifs)

# Diarrhées

Essentiellement due à une agression de la muqueuse digestive (rarement d'origine infectieuse)

## **Principaux médicaments responsables:**

Irinotécan, cisplatine, 5 fluorouracile, anthracyclines,  
cisplatine, abémaciclib

## **Symptomatologie:**

apparition parfois rapide

## Prévention – Traitements:

### Conseils diététiques :

alimentation: peu de fibres, pauvre en lactose, en matières grasses cuites

a) peu de fibres: ni crudité, ni légumes

possible: carottes, endives, laitues, courgettes, betteraves, fruits cuits ou au sirop

b) pas de lactose: pas de lait ou lait AL 110, pas de laitages

possible: fromages à pâte cuite (emmental, cantal, st paulin...) et fromages fondus (samos, kiri, vache qui rit)

c) matières grasses cuites: pas de plats en sauces, fritures, ajouter du beurre et de l'huile d'olive en fin de cuisson

Supprimer les fruits crus, les boissons glacées

Boire abondamment en petites quantités à chaque prise (bouillons de légumes, tisane), manger des aliments constipants (bouillon de carotte, banane, pomme râpée crue, compote ou gelée de coing, riz, pâtes...)

**Médical :** Traitement symptomatique (antidiarrhéiques). Ces diarrhées ne nécessitent qu'exceptionnellement une réhydratation parentérale

# Toxicité gonadique

## Chez l'homme :

### Principaux médicaments responsables :

Famille des alkylants : cyclophosphamide, ifosfamide, chlorambucil...

Facteurs à prendre en compte : nature du médicament, dose totale et associations

### Symptomatologie:

Arrêt de la spermatogénèse par atteinte directe des cellules germinales.

Possibilités de récupération peuvent être plus ou moins rapides.

### Prévention - Traitement:

n'existe pas de thérapeutique susceptible de prévenir, traiter ou accélérer la récupération d'une azoospermie

Cryoconservation du sperme avant chimiothérapie

Une contraception est proposée à la conjointe pour éviter tout risque de tératogénicité de la chimiothérapie

## Chez la femme :

### Principaux médicaments responsables :

Famille des alkylants : cyclophosphamide, ifosfamide, chlorambucil...

Facteurs à prendre en compte : nature du médicament, dose totale utilisée, association, âge (le retentissement sur le cycle menstruel est rare avant 35 ans, fréquent entre 35 et 45 ans et une ménopause indirecte est induite après 45 ans)

### Symptomatologie:

Apparition de troubles menstruels (aménorrhée, irrégularité des cycles) et de signes fonctionnels de ménopause

### Prévention-Traitement:

Symptomatique, fait appel à des thérapeutiques de substitution hormonale. Une contraception est aussi proposée. Ces traitements sont contre-indiqués dans certains cancers

## Atteinte du revêtement épithélial muqueux par le traitement

**Localisation** : cavité buccale et extension possible à l'appareil digestif  
Retentissement douloureux et nutritionnel, risque de retentissement sur l'observance des cures

Intensité variable

Fonction du médicament, de l'individu et de la dose

Facteur de risque : neutropénie

### **Principaux médicaments responsables:**

Bléomycine, 5 fluorouracile, méthotrexate, actinomycine D, anthracyclines, vinca-alcaloïdes, taxanes

## Symptomatologie:

Picotements, aphtes, érythèmes évoluant en plaques blanchâtres desquamatives douloureuses puis en lésions pseudo-membraneuses

## Prévention:

Remise en état de la dentition

Hygiène buccale

Bains de bouche systématiques (4 à 6 fois par jour) du début du traitement et au moins une semaine après. A base d'antifongique, de sérum bicarbonaté 1,4%, +/- antiseptique (chlorhexidine)

Traitement antifongique général possible (fluconazole : Triflucan)

## Traitement:

### Local:

Bains de bouche bicarbonatés associant antifongiques, antiseptiques et +/- lidocaïne 5% au moins 4 à 6 fois par jour

ZnCl<sub>2</sub> à 10% si aphtes

Tamponner les lésions avec H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 10 volumes avec une compresse stérile

### Général:

Antalgiques (selon la douleur: paracétamol, morphiniques)

Antimycosiques (fluconazole)

Antiviraux (50% des mucites sont d'origine virale, aciclovir)

Antibiothérapie adaptée au germe retrouvé

Bientôt : Palifermin (KGF-1)

### Conseils alimentaires:

Eviter les aliments épicés, salés ou acides (citron, tomate, orange, kiwi...) ou trop sucrés

Alimentation mixée, éviter les aliments trop chauds, les fromages à pâtes cuites (emmental...), le pain (biscottes ou pain trempé)

Si besoin, utiliser des compléments alimentaires

## **Médicament responsable :**

Docétaxel

## **Symptomatologie:**

**Apparition de façon cumulative**

Régression lente à l'arrêt du traitement

## **Prévention:**

Corticothérapie orale systématique

Réduction de doses en cas de toxicités

## **Traitement:**

Diurétiques

Symptôme le plus fréquemment décrit par les patients atteints de cancer (75% des patients sous traitement de radiothérapie ou chimiothérapie)  
Phénomène complexe multifactoriel (invasion tumorale, traitements anticancéreux, dépression...)

## **Symptomatologie:**

La fatigue peut varier en intensité (discrète, modérée, sévère) et en durée

## **Traitements:**

Fonction de l'étiologie :

**Pour une origine psychologique** : antidépresseurs, anxiolytique,...

**Pour une origine organique** : correction des troubles métaboliques, apports nutritionnels, prise en charge d'une anémie

Traitement symptomatique : exercice physique adapté, modifications des habitudes de repos

# Toxicité pulmonaire

## Médicaments en cause:

Busulfan, bléomycine, carmustine (forte dose)

Toxicité fonction de la durée du traitement et de la dose cumulée (fort risque pour plus de 300 mg de bléomycine et 3 g de busulfan)

## Symptomatologie:

Fibrose avec insuffisance respiratoire

Signes d'appel : toux, dyspnée d'effort, râles

## Prévention:

Bilans respiratoires avant et après les cures

Respecter les doses maximales

Arrêter le traitement en cas de signes de toxicité

# Toxicité cardiaque



Institut régional du Cancer  
Montpellier | Val d'Aureille

Toxicité pouvant survenir plusieurs années après le traitement et entraîner une cardiomyopathie fatale

**Médicaments en cause** : anthracyclines, mitoxantrone, 5 fluorouracile, vinorelbine, trastuzumab

## **Symptomatologie:**

*Toxicité aiguë du 5 fluorouracile et de la vinorelbine :*  
Tableau de coronaropathie avec angor, infarctus du myocarde, modifications transitoires de l'ECG

# Toxicité cardiaque

## *Toxicité aiguë des anthracyclines et de la mitoxantrone:*

Survient dans les 48 heures après l'administration, indépendante de la dose, du mode d'administration et de l'état du patient.

Modification asymptomatique de l'électrocardiogramme, troubles du rythme

## *Toxicité chronique des anthracyclines et de la mitoxantrone:*

Progressive, irréversible, fonction de la dose cumulée des produits administrés, d'apparition parfois très tardive et pouvant être fatale

Troubles du rythme, cardiomyopathie pouvant évoluer vers une défaillance cardiaque congestive ou une insuffisance cardiaque évolutive

## *Toxicité du trastuzumab*

Potentialisée en cas d'association aux anthracyclines ou aux taxanes, apparemment réversible et non dose-dépendante. Recul encore faible

## Prévention (anthracyclines, mitoxantrone)

Respecter les seuils de doses cumulées

Préférer des perfusions lentes, étalées sur plusieurs heures (discutable)

## Surveillance

Suivi de la FEV : toute diminution de 15% ou une mesure inférieure à 45% = arrêt du traitement

Surveillance clinique et échographique en cas de suspicion de troubles du rythme

Le suivi doit durer plusieurs années après le traitement

## Traitement de la cardiomyopathie constituée

Traitement palliatif à base de digitaliques et de bêta-bloquants.

# Toxicité vésicale



Institut régional du Cancer  
Montpellier | Val d'Aureille

Atteinte des muqueuses de l'appareil excréto-urinaire

## **Médicaments responsables:**

Ifosfamide, cyclophosphamide, méthotrexate

## **Symptomatologie:**

Cystite apparaissant 5 à 20 heures après le début du traitement et pouvant persister 10 à 12 jours

Hématurie parfois gravissime

## **Prévention:**

Utilisation d'un uroprotecteur (mesna : Uromitexan) systématiquement avec l'ifosfamide et pour des doses  $> 600 \text{ mg/m}^2$  pour le cyclophosphamide

Hydratation importante et alcalinisation urinaire



Institut régional du Cancer  
Montpellier | Val d'Aurelle

# Toxicité neurologique centrale

Toxicité le plus souvent réversible (mais parfois fatale). Apparaît le plus souvent pour des fortes doses

## Principaux médicaments:

Méthotrexate, cytarabine, ifosfamide, cisplatine, vincristine

## Symptomatologie:

Encéphalopathie aiguë avec confusion mentale, troubles de la vigilance ou du langage

Parfois comitialité dans les heures suivant la chimiothérapie et disparaissant généralement complètement spontanément

## Prévention:

Suppression ou diminution de la posologie pour les cures suivantes

# Toxicité neurologique périphérique

Toxicité dose-dépendante, dépend aussi de la dose cumulée (600 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine, 5 mg/m<sup>2</sup> de vincristine), vitesse de récupération fonction de la sévérité. Impose l'arrêt du traitement en cas de gêne fonctionnelle

## Principaux médicaments

Sels de platine (cisplatine, oxaliplatine), taxanes (docétaxel, paclitaxel), vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine, vindésine, vinorelbine), Capécitabine, thalidomide

## Symptomatologie

Polynévrite sensitive avec atteinte distale : perte de force, fourmillements, picotements, engourdissements des pieds s'étendant ensuite aux jambes puis aux mains. Parfois troubles digestifs, ototoxicité

Oxaliplatine : apparition de la toxicité lors de l'exposition au froid

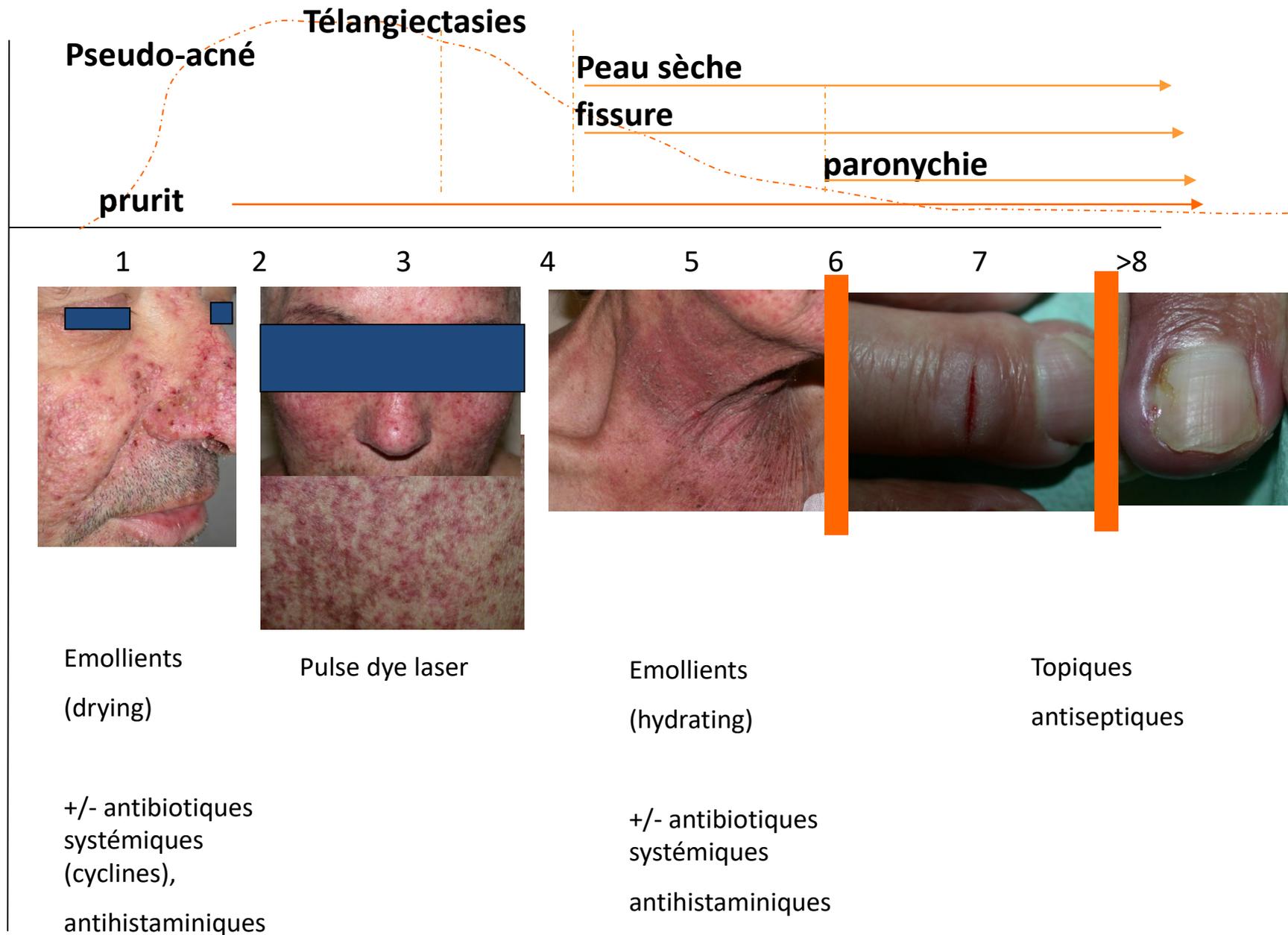
# Syndrome mains pieds



- Peut être due aux médicaments , à la radiothérapie
- **Principaux médicaments:**
  - 5 Fluorouracile, anthracyclines, bléomycine, actinomycine D, taxanes, oxaliplatine, cyclophosphamide, gemcitabine, cétuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib

- **Symptomatologie variée:**
  - Eruptions acnéiformes, photosensibilisation et radiosensibilisation, dermite serpentine, hyperpigmentation, plaques érythématosquameuses et prurigineuses, réactions anaphylactiques, xérose (sécheresse cutanée), syndrome main-pied
  - Ongles striés, cassants, colorés et pouvant tomber Retour à la normale après la fin de la chimiothérapie

# Toxicité cutanée des anti-EGFR dans le temps



## Sutent et toxicité cutanée



## Prévention-Traitement:

- Prémédication des médicaments anti-allergisants
- Eviter l'exposition solaire et utiliser des écrans pour les médicaments photosensibilisants. Utiliser des topiques locaux après les séances de radiothérapie.
- Désinfecter en cas de décollement d'un ongle

# Toxicité hépatique

- **Médicaments:**
  - Anthracyclines, méthotrexate, dacarbazine, palbociclib
- **Symptomatologie:**
  - Hépatites toxiques habituellement réversibles à l'arrêt du traitement
  - Ictère, cirrhose (méthotrexate)
  - Maladie veino-occlusive (dacarbazine)
- **Prévention:**
  - Surveillances des paramètres hépatiques avant et après les cures
  - Réduction de doses ou arrêt en cas de toxicités

- **Toxicité rénale :**

Surtout cisplatine et streptozocine

Aussi mitomycine, ifosfamide

- **Cisplatine:**

- Due à une vasoconstriction rénale et à une toxicité tubulaire directe

- Insuffisance rénale organique parfois irréversible, dose-dépendante (par cure et cumulée) se décomposant en trois phases :

- -phase d'induction (48 heures) : polyurie
- -phase de plateau (2 à 7 jours) avec réduction du débit de filtration glomérulaire
- -phase de récupération partielle

- **Streptozocine**
  - Toxicité fonction de la dose pouvant être fatale
  - Apparition en cours de traitement ou différée
- **Prévention:**
  - **Cisplatine :**
    - Adaptation de la posologie du cisplatine
    - Hyperhydratation
    - Possibilité d'administration d'amifostine
  - **Streptozocine:**
    - Hyperhydratation
    - Surveillance pendant, avant et après le traitement
    - Adaptation de posologie

# Extravasation

- Passage accidentel d'un MAC en dehors du système vasculaire
- Peut conduire à des complications sévères
- Fonction du pouvoir nécrosant du médicament en cause
- Principaux médicaments responsables:
  1. Vésicants : actinomycine, amsacrine, cisplatine, anthracyclines, vinca-alcaloïdes, chlorméthine
  2. Irritants : carmustine, cyclophosphamide, dacarbazine, docétaxel, ifosfamide, melphalan, oxaliplatine, paclitaxel, streptozocine, thiotépa
  3. Sans réactions sévères : asparaginase, bléomycine, méthotrexate, étoposide, gemcitabine, irinotécan, topotécan, raltitrexed...

- **Symptomatologie:**

- Brûlure, picotements, douleurs, induration, oedème au niveau du point d'injection, absence de retour sanguin après aspiration dans la seringue. Réaction nécrotique dès la première semaine et peut évoluer sur au moins 3 à 6 semaines.
- Sans traitement, risque allant de la simple inflammation à la nécrose ou la sclérose avec atteinte possible du derme, de l'hypoderme, de l'os et des tendons

- **Prévention:**

- Toujours vérifier la présence du retour sanguin avant l'injection
- Surveiller le patient pendant l'injection

- **Traitement:**

- Peut nécessiter l'intervention rapide d'un chirurgien.
- Mesures générales :
  - Arrêt de la perfusion, aspirer par le même dispositif si possible 3 à 5 ml de sang pour retirer le maximum de produit et y injecter 5 à 10 ml de NaCl 0,9%. Délimiter au crayon indélébile les contours du territoire extravasé. Retirer le dispositif d'injection. Placer si possible le territoire extravasé au dessus du niveau du coeur. Appliquer fréquemment une pommade calmante et éventuellement des pansements chauds ou froids. Surveiller.
  - Utilisation possible d'antidotes: corticoïdes et DMSO pour les anthracyclines, thiosulfate de sodium pour l'actinomycine, la chlorméthine, la mitomycine C, et hyaluronidase pour les vinca-alcaloïdes

# Hypersensibilité

- **Médicaments:**
  - Ac monoclonaux, paclitaxel
- **Symptomatologie:**
  - Fièvre, frisson, dyspnée, urticaire, hypotension, bronchospasme, le plus souvent à la première cure
- **Prévention:**
  - Surveillances pendant et après
  - Prémédication à base de corticoïdes, antihistaminiques
- **Traitement :**
  - Corticoïdes, bronchodilatateurs, oxygène, catécholamine, diminution de la vitesse de perfusion

# La dénutrition

- Etat retrouvé chez 20% des patients (fonction de la pathologie : 15% dans le col de l'utérus, 85% dans les cancers de l'estomac)
- Intrication de nombreux facteurs : baisse des apports alimentaires, carence d'absorption, anomalies métaboliques
- La chimiothérapie anticancéreuse induit une diminution des apports alimentaires par une action anorexigène et une toxicité digestive (nausées, vomissements, diarrhées, mucites...).
- **Symptomatologie**
- Amaigrissement
- Evaluation clinique (poids, interrogation sur les habitudes alimentaires) et biologique (albumine, préalbumine, protéines de l'inflammation)

# La dénutrition

- **Prévention et traitement**
- Nutrition entérale ou parentérale :
- Traitement envisagé pour une perte de 10 % du poids corporel
- L'objectif est d'améliorer la qualité de vie du patient
- Apports en glucides, lipides, protides, oligo-éléments, vitamines
  
- Nutrition entérale
- Utilisation préférentielle (quand possible)
- Administration via le tube digestif
- Supplémentation orale ou nutrition entérale totale
  
- Nutrition parentérale
- Quand impossibilité d'utiliser la voie entérale
- Injection directe des nutriments dans la circulation générale

# Arbre décisionnel

## Alimentation orale

Insuffisante

Impossible (ex cancer de la sphère ORL)



Alimentation orale



Evaluation nutritionnelle

+ suppléments oraux

Tube digestif fonctionnel



Oui



Non

Nutrition entérale

Nutrition parentérale

# Maladies d'origine immunologique

- Liées aux anti PD1, PD-L1 et anti CTLA4
- Pneumopathies inflammatoires
- Colites
- Néphrites
- Hépatites
- Myocardites
- Encéphalites
- Endocrinopathies (hypophysite, diabète, hyper ou hypothyroïdie)

## Toxicité checkpoint inhibiteurs

### Anti-CTLA4:

Dermatologiques, **gastrointestinaux**, **endocrinopathies** (axe HH)

→ Corticothérapie

### Anti-PD1:

Généralement grade 1/2; 7 à 12% grade 3/4

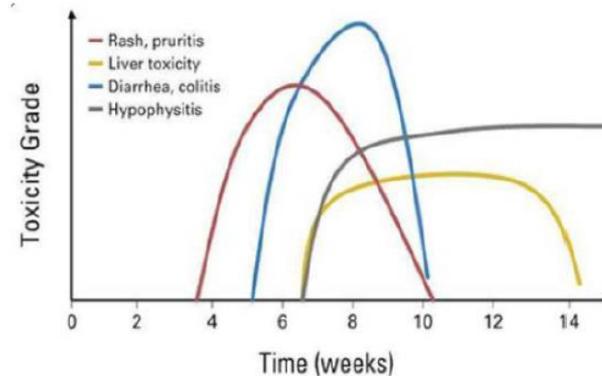
**Asthénie**, anorexie, rash, **colite/diarrhée**,

nausées, **endocrinopathies**,

**pneumopathies interstitielles (2-3%)**,

**néphropathies interstitielles (3%)**

→ Corticothérapie



# Les déchets

- Les aiguilles: container rigide
- Equipement, matériel de préparation et d'administration

## Deux possibilités de destruction

- La destruction chimique: eau de javel
- La destruction thermique: la température minimale recommandée est de 1200°C

# Les déchets

- Cas des vomissures, des urines et des fécès
  - Médicaments inchangés ou métabolisés chez les patients traités
  - Mesures de protection:
    - Le port de gants (minimum)
    - Une blouse à poignets serrés
    - Un masque et des lunettes de protection

# Incident de manipulation

- En cas de bris de flacon ou d'ampoule:
  - Garder ou mettre une tenue vestimentaire
  - Ramasser à l'aide d'un papier absorbant de l'extérieur vers l'intérieur de la tâche
    - Le papier sera humidifié s'il s'agit d'une poudre
  - Jeter le papier contaminé dans le sac à incinérer
  - Laver abondamment à l'eau de javel puis à l'eau savonneuse

# Incident de manipulation

- En cas de projection cutanée:
  - Laver abondamment à l'eau, puis au savon et rincer
- En cas de projection oculaire:
  - Laver abondamment à l'eau (5 mn)
  - Consulter
- En cas d'inoculation:
  - Avec une aiguille ayant servi à la préparation:
    - Laver abondamment à l'eau puis au savon et rincer
  - Avec une aiguille ayant servi à l'administration:
    - Idem au cas précédent, mais nécessaire de prendre en compte une pathologie associée (hépatite, HIV)