

Anticancéreux :

classification et mécanismes d'action, principes de leur utilisation thérapeutique et traitements associés

1. Généralités :

1.1 La cellule tumorale :

Dérèglement des mécanismes qui régissent le comportement normal de la cellule entraînant une prolifération cellulaire anarchique ininterrompue.

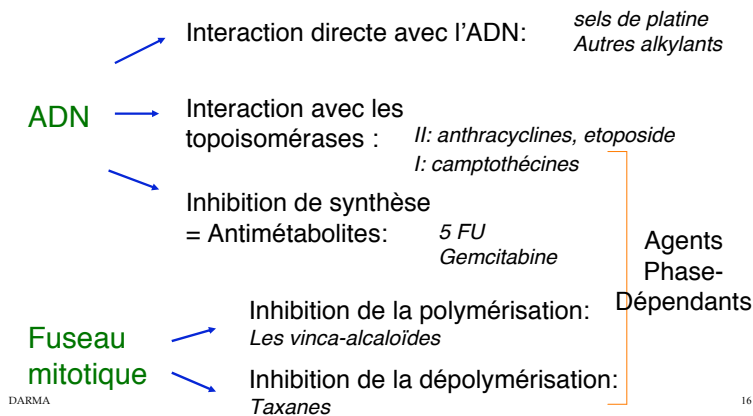
- La cellule va devenir immortelle
- Résister à l'apoptose
- Perdre le contrôle de son cycle cellulaire
- Diminuer ses besoins nutritifs
- Avoir des altérations géniques.

Les altérations géniques se font par :

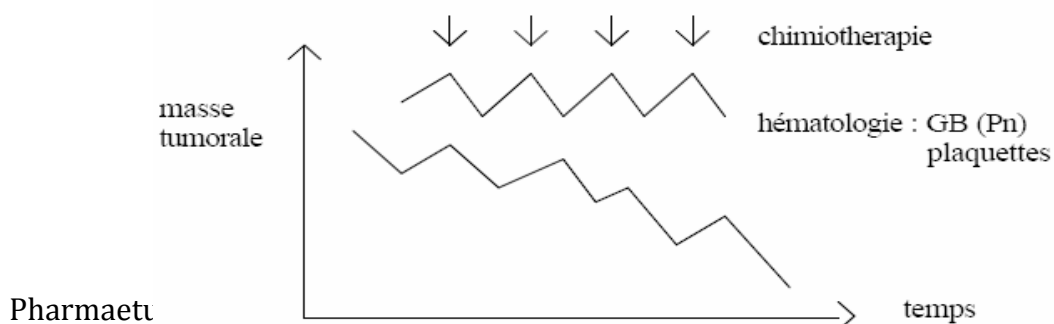
- Activation d'oncogènes
- Ou la délétion de gènes suppresseurs de tumeurs

1.2 Modalités d'administration :

Classification des principaux cytotoxiques en fonction de leur cible cellulaire préférentielle



L'administration va se faire de manière **discontinue par cures** de 1 à 5 jours entrecoupées de **périodes de repos** de 2 à 3 semaines pour récupérer des effets toxiques de la chimiothérapie.



2. Classification des agents anti cancéreux :

2.1 Classification :

Action centrée sur l'ADN :

- Action en amont de l'ADN :
 - les antimétabolites : *antifolates et analogues nucléosidiques*
- Action directe sur l'ADN :
 - Par réactions chimiques : *agents alkylants : moutardes azotés, dérivés du platine*
 - Les inhibiteurs de topoisomérases 1 & 2 : *anthracycline, Bléomycine, Etoposide*
 - Autres : *inhibiteur de la L-asparaginase, ribonucléase diphosphate réductase*
- Action en aval sur l'ADN :
 - Poisons du fuseau : *alcaloïdes de la pervenche & taxanes*

Action non centrée sur l'ADN :

- Les immuno supresseurs :
 - Les cytokines : *IFN, IL*
 - Les Ac monoclonaux : *Rituximab*
 - Les anti-angiogénèse : *inhibiteurs des tyrosines kinases ...*
 - Les corticoïdes
- Hormonothérapie : *anti oestrogènes, anti androgènes*

2.2 Principes pharmacologiques :

La cible des cytotoxiques est la cellule tumorale, mais son accessibilité est variable dans le temps selon sa position dans le cycle cellulaire et dans l'espace selon sa position au sein de la tumeur (par rapport aux axes vasculaires). L'effet des cytostatiques s'exprime essentiellement sur l'ADN des cellules tumorales (et saines également) en prolifération. On distingue plusieurs types de drogues :

- ⇒ Les drogues **cycle-dépendantes**, qui attaquent la cellule pendant toute la durée du cycle cellulaire.
- ⇒ Les drogues **phase-dépendantes**, qui attaquent la cellule pendant une seule phase du cycle cellulaire.
- ⇒ Les drogues **non cycle-dépendantes ou dose-dépendantes**, qui agissent sur toutes les populations cellulaires en division et notamment sur les cellules souches multipotentes de la moelle osseuse.

2.2.1 Action sur le cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire comprend essentiellement une période active et une période de repos. La période active se compose de 4 phases : G1, S, G2 et M. La période de repos G0 comprend des cellules susceptibles d'entrer dans le cycle à tout moment. Les anticancéreux n'ont aucune action sur les cellules en période de repos. Ceci explique pourquoi avant l'administration des médicaments phase ou cycle-dépendants, il est intéressant d'avoir le maximum de cellules dans le cycle cellulaire et non plus en phase G0 : on parle de **phénomène de recrutement**.

Le recrutement consiste à augmenter dans une tumeur le pourcentage de cellules en phase active. Par exemple, une première cure de chimiothérapie tuant un pourcentage élevé de cellules va induire un recrutement des cellules en G0. Ces cellules rentrent dans le cycle cellulaire et si on utilise une chronologie adaptée entre deux cures de chimiothérapie, on peut bénéficier de cette

augmentation de cellules dans le cycle cellulaire pour rendre plus de cellules cancéreuses sensibles à la cure de chimiothérapie suivante. On induit un « stress de la cellule tumorale ». Ce recrutement peut être obtenu également par une réduction du volume tumoral grâce à un traitement chirurgical ou par radiothérapie.

D'autre part, lors de l'administration d'un médicament phase dépendant, il est nécessaire d'avoir le maximum de cellules dans la phase où l'agent cytotoxique agit. Le blocage des cellules dans une phase déterminée du cycle s'appelle la **synchronisation**. Ce blocage peut s'effectuer par l'administration de plusieurs médicaments dans une séquence chronologique connue.

Ces deux techniques, recrutement et synchronisation, permettent pour une posologie égale, de tuer un plus grand nombre de cellules cancéreuses, ce qui permet d'avoir une activité anti-tumorale plus intense pour une toxicité moindre.

En conséquence, dans une polychimiothérapie, la séquence la plus favorable est :

- ⇒ Un produit recrutant les cellules se trouvent en G0 (par exemple, l'adriamycine administrée au J1 de la cure).
- ⇒ Un produit synchronisant bloquant les cellules en phase M (par exemple, vincristine ou vinblastine) ou en phase S (par exemple, le méthotrexate).
- ⇒ Un ou plusieurs produit phases-dépendants.

2.2.2 Action sur la multiplication cellulaire :

Dans la plupart des cas, les agents cytostatiques exercent leur action par l'intermédiaire d'une action sur l'ADN, d'une interaction avec l'ARN ou avec la synthèse des protéines qui interviennent dans la formation du cytosquelette.

- **Alkylation :**

Un médicament alkylant agit en substituant un radical alkyl réactif à un proton d'une structure nucléophile hautement réactive de l'ADN. Il en découle la formation de ponts inter ou intracaténaires non réparables. On a donc une altération de structure de l'ADN ainsi qu'une interférence lors du transfert de l'information entre ADN et ARN.

- **Intercalation :**

On entend par ce terme l'insertion d'une molécule polycyclique entre les plateaux que constituent deux paires de bases contiguës de l'ADN. La conséquence de l'intercalation est une désérialisation de l'ADN, responsable d'une inhibition de la réplication et la transcription de l'ADN.

- **Génération de radicaux libres :**

Ces molécules hautement réactives entraînent des cassures mono ou bicaténaires de l'ADN et une peroxydation des lipides membranaires.

- **Antimétabolites :**

Ils peuvent interférer avec les étapes essentielles de la synthèse de l'ADN ou de l'ARN, soit par inhibition spécifique d'une des enzymes impliquées dans cette synthèse, soit par inhibition compétitive d'une réaction enzymatique, soit par intégration fautive du composé lorsqu'il présente une analogie de structure avec le métabolite substitué.

- **Inhibition des topoisomérases I et II :**

Ces composés entraînent la stabilisation des complexes clivables ADN-topoisomérase et provoquent ainsi des coupures de l'ADN. Les cassures perturbent les phénomènes de réplication au niveau des fourches de réplication qui sont à l'origine de la mort cellulaire.

- **Inhibition de la polymérisation tubulaire :**

Ces molécules inhibent la polymérisation de la tubuline et bloquent ainsi la division mitotique.

- **Inhibition de la dépolymérisation tubulaire :**

Ces molécules se lient à la tubuline, favorisant ainsi sa polymérisation en microtubules. Elles stabilisent les microtubules et ainsi inhibent leur capacité de dépolymérisation interrompant la mitose.

2.2.3 Action ciblée sur les cellules tumorales :

Les thérapies anticancéreuses ciblées reposent sur l'inhibition de la croissance tumorale via un marqueur spécifique de la cellule cancéreuse.

- **Inhibition de la croissance cellulaire par des anticorps monoclonaux :**

Ces anticorps monoclonaux se lient au domaine extracellulaire de la cellule cancéreuse. Ils inhibent la croissance tumorale soit directement (par leur activité intrinsèque), soit indirectement en induisant une réponse immunitaire de type ADCC (Anti-body dependant cell-mediated cytotoxicity) ou en activant la cascade du complément.

- **Inhibition de la croissance cellulaire par des inhibiteurs chimiques de tyrosine kinase :**

Ces molécules inhibent au niveau intracellulaire l'activité tyrosine kinase des récepteurs aux facteurs de croissance. Ils empêchent ainsi la transduction du signal et l'activité proliférative de ces derniers.

3. Détail des anticancéreux :

3.1 Les antimétabolites : Médicaments agissant sur la biosynthèse de l'ADN

Ils interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques qui constituent l'ADN. Ils vont agir de façon prépondérante sur la phase S.

3.1.1 Antagonistes foliques :

- **Methotrexate NOVATREX® :**

➤ **Indications :** épithélioma de la tête et du cou, LAL, adénocarcinomes mammaires et ovariens, LNH, LAL (chez l'enfant), sarcome

+ Ttt de 1ere intention de la PAR non sévère et sans CI au MTX.

➤ **Spécialités :**

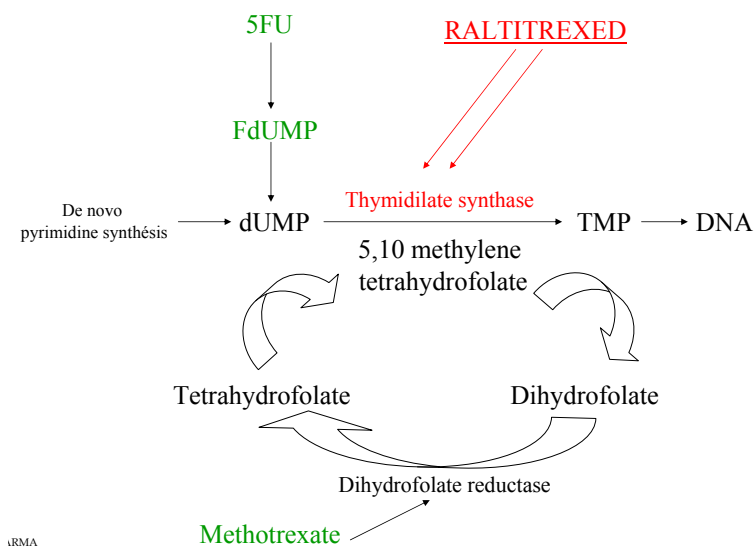
- NOVATREX PO cp à 2,5 mg - en prise hebdomadaire.
- METOJECT® SC, IM, IV : seringue préremplie 7,5mg → 25mg

➤ **Posologie :**

- 5 à 7,5 mg x 1 fois/semaine
- puis augmenter si besoin par paliers de 2,5 à 5 mg jusqu'à 25mg/semaine maximum

➤ **Mécanisme d'action :**

- = anti folique, inhibiteur de la dihydrofolate réductase (DHFR)
- inhibition de la néosynthèse des bases puriques et de la thymine, ce qui induit une diminution de la synthèse d'ADN et une diminution de la prolifération des lymphocytes.
- Effet en 4 à 6 semaines après l'instauration du traitement (rapide).
- Associé à une administration d'acide folique 48h après pour éviter la déplétion → 5mg/semaine de SPECIAFOLDINE® (acide folique).
- Une **hyperhydratation alcaline par eau de vichy** est également instaurée pour faciliter l'élimination du MTX et éviter sa précipitation rénale.
- Un bilan biologique et clinique est nécessaire avant tout traitement. Bilan rénal, hépatique et hématologique (hebdomadaire en cancérologie, mensuel à faible dose).
- Suivi par dosage méthotrexatémié (taux résiduels), hydratation, alcalinisation des urines (bicarbonates de soude)



➤ **EI :**

- Hépatotoxique, néphrotoxique (précipitation tubulaire)
- Hématotoxique (risque d'anémie mégalo-blastique, leucopénie) : dose-dpdt
- Risque infectieux
- Troubles digestifs : mucites...
- Troubles pulmonaires → toux → pneumopathies intersticielles
- Troubles neurologiques
- Tératogène (contraception d'au moins 2 mois avant le début du ttt)

➤ **CI :**

- hépatopathie,
- néphropathies,
- leucopénie,
- désir de grossesse, grossesse
- infection.

○ **Il existe 3 mécanismes de résistance au METHOTREXATE® :**

1. Apparition d'une isoenzyme avec moins d'affinité pour l'inhibiteur.
2. Diminution de l'entrée dans la cellule du méthotrexate.
3. Augmentation de l'efflux par une pompe membranaire.

→ Pour palier à ces phénomènes de résistance, un analogue du METHOTREXATE® pourra être utilisé : le **Raltitrexed TOMUDEX®** qui est un inhibiteur direct de la thymidilate synthase (indications : cancers colo-rectaux)

- **Analogue du MTX : Raltitrexed TOMUDEX® :**

- Inhibiteur direct de la thymidilate synthase (enz qui permet la synthèse de thymidine phosphate)
- Indications :
 - Traitement de la progression métastatique des cancers colo-rectaux. (chez patients naïfs en 5-FU)
 - Traitement du cancer du rectum (1ère intention dans les formes métastasées)
 - Posologie usuelle : 3 mg / m² en perfusion intraveineuse de 15 minutes toutes les trois semaines.
- EI :
 - N, V, D
 - Leucopénie, anémie, thrombopénie.
 - augmentation des transaminases
 - asthénie
 - éruptions cutanées.
- C.I. : grossesse, allaitement, toxicités médullaire et digestive graves, IR sévère

- **Autre analogue du MTX : Pemetrexed ALIMTA®** (usage hospitalier)

3.1.2 Antagonistes pyrimidiques :

- **5 Fluorouracile : 5 FU® :**

- Le 5FU n'est actif qu'après métabolisation : il doit être ribosylé par le foie pour pouvoir produire des **désoxyribosyl TriPhosphates** et des **RibosylTriPhosphates** qui sont des inhibiteurs de la thymidilate synthétase (et donc de l'ADN)
- Son activation métabolique sera fortement augmentée par l'acide folinique. Le 5 FU sera actif sur toutes les phases.
- **Indications** : cancers digestifs et colorectaux, adénocarcinomes mammaires et ovariens, cancers de l'œsophage.
- **Posologie** : IV 400 à 600 mg/m² jusqu'à 1500 mg/m²
- **EI** : mucites, stomatites, toxicité coronarienne, syndrome main-pied
- Association avec l'acide folinique permet d'augmenter le taux de réponse et le bénéfice en terme de survie. Sa toxicité pourra être réduite par l'administration d'Allopurinol ou de Thymidine.
- Action synergique avec le MTX

- **Gemcitabine GEMZAR® :**

- **Indications** : cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, cancer du pancréas ou vessie
- **Posologie** : 1000 mg/m² 1 x par semaines pdt 3 semaines.
- **EI** : hépatiques (augmentation des transaminases et des PAL) réversibles + toxicité hématologique et digestive, dyspnée fréquente et hypoxie réversible.

- **Cytarabine ou ARA C : ARACYTINE® :**

- Il a une prédominance d'action dans la phase S, sa posologie est variable : de 50-400 mg/m²/jours en IV, bolus, intrathécal ou SC.

- Sa toxicité sera essentiellement médullaire avec des perturbations digestives.
- Indications : Leucémies aiguës et lymphomes.

- Capécitabine XELODA® :

- Forme orale (traitement en ambulatoire)
- **Indications** : cancers colorectaux métastatiques, cancer du sein avancé

3.1.3 Antagonistes puriques :

- 6 mercaptopurine : Azathioprine IMUREL® :

- Administré PO
- Une partie de l'azathioprine est métabolisé en 6-mercaptopurine (analogue de l'hypoxanthine) lequel avec ses métabolites inhibe la synthèse d'ADN et d'ARN par compétition avec les bases puriques et par retro-inhibition des enzymes responsables de la synthèse endogène de bases puriques. De plus ils s'incorporent à la place des bases puriques générant des ARNm et ADN anormaux.
- Attention avec l'allopurinol qui inhibe la xanthine-oxydase enzyme qui sert à la métabolisation du médicament : il y a risque de surdosage.
- De plus la TPMT (Thiopurine méthyl transférase) qui conduit à la formation de métabolites non toxiques peut être polymorphique conduisant chez les homozygotes mutés déficients en TPMT à une augmentation de la voie de métabolisation passant par l'inositol monophosphate déshydrogénase produisant une quantité importante de 6 thioguanine nucléotides lesquels sont hématotoxiques (leucopénie, aplasie médullaire).

→ Il est donc recommandé d'effectuer un phénotypage ou génotypage de la TPMT avant l'instauration du traitement pour adaptation posologique.

- En plus de la toxicité hématologique il y a une toxicité hépatique dose dépendante. Le traitement s'accompagne ainsi d'un contrôle hématologique hépatique et rénal hebdomadaire. Une toxicité hépatique induit un arrêt du traitement, une insuffisance hépatique et ou rénal induit une diminution de posologie tout comme l'association à l'allopurinol.

- 6 thioguanine LANVIS® :

- Fludarabine FLUDARA® :

- Administré par voie IV.
- Analogue fluoré de la cytarabine, s'en distinguant par une résistance à l'inactivation par l'adénosine désaminase.
- Après déphosphorylation de la prodrogue inactive, pénètre dans la cellule où il est rephosphorylé par la désoxycytidine kinase en composé actif qui va inhiber la ribonucléotide réductase, l'ADN primase, les ADN polymérases et l'ADN ligase.
- En s'incorporant également à l'ARNm, entraîne l'interruption de la transcription.
- Présente une spécificité vis à vis des lymphocytes leucémiques

- La cladrabine (IV) : C'est un analogue de base purique, métabolisme intracellulaire triphosphaté s'incorporant à l'ADN altérant et inhibant sa transcription.

→ **Indication** : conditionnement des mini-allogreffes.

3.2 Agents alkylants : Médicaments induisant des modifications covalentes de l'ADN

3.2.1 Les dérivés de la moutarde azotée :

Les agents alkylants sont des composés possédant 1 ou plusieurs groupement alkyle très nucléophiles qui vont entrer en interaction avec l'ADN pour créer des liaisons covalentes qui vont avoir pour conséquences :

1. D'inhiber la réplication et la transcription de l'ADN
2. D'entraîner la libération de radicaux libres qui vont entraîner des cassures dans l'ADN.

Les dérivés de la moutarde azotée possèdent un groupement $-CH_2-CH_2-Cl$ qui a un puissant caractère électrophile qui va former **des liaisons covalentes avec l'ADN**.

La réaction d'alkylation va consister à remplacer un proton par un radical alkyl.

- **Le Cyclophosphamide ENDOXAN®**

- C'est le principal représentant des moutardes azotées, il n'est actif qu'après métabolisation hépatique qui va aussi libérer de l'acroléine responsable des effets indésirables.
- L'administration se fait per os à 100mg/jours ou parentérale à 50-1500 mg/jours.
- L'absorption est intestinale, la demie vie est de 4 à 6 heures et l'élimination est rénale à 90% sous forme de métabolites actifs avec donc un risque de cystites hémorragiques. Sa toxicité dépend de la concentration intracellulaire du chlore : plus elle est basse plus la toxicité est importante.
- **EI** : myélosuppression, alopecie, nausées, vomissements, cystite hémorragique.
- **Indications** : cancer du sein, de l'ovaire, des bronches, lymphomes non hodgkiniens et sarcomes.

- **Autres dérivés de la moutarde azotée** :

- **Ifosfamide** : pas d'activité supérieure sauf dans le cancer bronchique à petites cellules et le traitement des rechutes de cancers de l'ovaire même après traitement préalable au cyclophosphamide (donc pas de réactions croisées).
- **Melphalan ALKERAN®** : posologie de 2-6mg/jours
 - **Indications** : myélome, cancer du sein et de l'ovaire avancés.
- **Chlorambucil CHLORAMINOPHENE®** : sa toxicité myéloïde et digestive est modérée.
 - **Indications** : leucémie lymphoïde chronique, lymphomes, sarcome de Kaposi.

3.2.2 Agents Alkylants : le Sulfonate d'alkyl

Busulfan MISULBAN® : son activité pharmacologique est originale car elle ne s'exerce que sur **une** cible : la moelle osseuse. Sa posologie est de 2-10mg/jours, son absorption est bonne, sa demie vie est de 2-3 heures et son élimination rénale.

Effets indésirables : aplasie médullaire, nausées et à long terme leucémie aigue.

Indications : leucémies et maladie de Vaquez.

3.2.3 Agents Alkylants : Nitrosourées

Carmustine BICNU, Lomustine CCNU...

- Ils dérivent tous de la methylnitrosourée MNU qui subit une dégradation spontanée pour donner deux radicaux alkylants. Etant très lipophiles ils franchissent bien la barrière méningée et son très utilisés dans le traitement des tumeurs cérébrales.

- La Carmustine inhibe la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines. Elle provoque une myélosuppression retardée qui porte sur la lignée plaquettaire et qui est définitive.
- **Posologie** : 100-200mg/m², elle est éliminée dans les urines.
- **Effets indésirables** : méyélosuppression, nausées, vomissements, altération du SNC, du foie, et des poumons.
- **Indications** : tumeurs cérébrales.

3.2.4 Agents Alkylants : les Triazènes

Dacarbazine DETICENE® : indications : mélanomes, gliomes malins en récidence.

Temozolomide TEMODAL® : indications : gliomes en récidence

Procarbazine NATULAN® : maladie de Hodgkin, lymphomes et tumeurs cérébrales.

3.2.5 Agents Alkylants : les Sels de Platine

Ce sont des petites molécules très réactives et très électrophiles riches en charges + qui forment des liaisons covalentes avec des molécules nucléophiles. Ils possèdent **deux sites alkylants par molécule** (ils sont bi-fonctionnels).

- **Cisplatine CISPLATYL®, CISPLATINE®** :
 - il est administré par **voie IV stricte** avec un grand **volume de NaCl pour diminuer la néphrotoxicité**.
 - La posologie habituelle est de 40-120 mg/ml en 1-5 jours pdt 3-4 semaines.
 - **EI** : **toxicité rénale ++** et cumulative peut être limitée par le fractionnement ou des perfusion prolongées sur 48-120h ou par une hyperdiurèse forcée avec mannitol ou furosémide.
 - **Autres EI** : nausées, vomissements, ototoxicité et polynévrite. La myélosuppression est modérée
 - **CI** : si la clairance de la créatinine est < 60ml/min, si on a une déshydratation (par diurétiques ou par le diabète), ou une diminution de la filtration glomérulaire (via AINS ou IEC) augmentent la toxicité.
 - **Indications** : cancers des testicules de l'ovaire et de la vessie, de l'œsophage et de la sphère ORL, du poumon et (moins) du col utérin.
- **Dérivés du Platine** :
 - **Carboplatine PARAPLATINE®** : son mode d'action est identique à celui du Cisplatine, il existe une résistance croisée entre les deux sa posologie est de 400mg/m² en IV de courte durée toutes les 3-4 semaines. Mais sa myélotoxicité est limitante.
Indications : nombreuses : cancers de l'ovaire, bronches à petites cellules, cancers des voies aéro digestives supérieures.
 - **Oxaliplatine ELOXATINE®** :
 - c'est une prodrogue donc l'efficacité est supérieure à celle du Cisplatine et dont les effets indésirables sont moindres. Il n'y a pas de réactions croisées avec le Cisplatine.
 - Son élimination est rénale mais il n'y a pas de conséquences tant que la Cl Créat > 30ml/min.
 - Il est peu ou pas néphrotoxique sa toxicité limitante est liée aux neuropathies qui peuvent apparaître sans signes précurseurs.
 - Il existe une synergie d'action avec le 5FU et l'acide folinique.

- Indications : cancer colo-rectaux+++ métastatique en association avec le 5FU et l'acide folinique.

3.3 Inhibiteurs de Topoisomérases :

3.3.1 Inhibiteurs de Topoisomérases 1 :

Ce sont des dérivés de la Camptothécine, ils vont avoir pour cible la Topoisomérase 1 qui est impliquée dans la réplication de l'ADN en relaxant l'ADN superenroulé par des coupures simples brins de l'ADN. La Camptothécine stabilise les complexes ADN-enzymes en inhibant leur « restructuration ». Le mécanisme de toxicité cellulaire est caractérisé par la rencontre entre la fourche de réplication et le complexe stabilisé par la Camptothécine.

- Irinotecan ou CPT-II CAMPTO® : sa posologie est de 350 mg/m² toutes les 3 semaines.
 - El principal : survenue de diarrhées tardives et profuses qui imposent un traitement immédiat par l'administration de l'opéramide à forte dose et d'une réhydratation et une surveillance rigoureuse.
 - Indication : cancer colique métastaté après échec du 5FU.
- Topotecan HYCANTIN® : c'est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine qui présente une résistance croisée avec celle-ci. Sa posologie est de 1,5mg/m²/jours pdt 5 jours toutes les 3 semaines.
 - Effets indésirables : toxicité hématologique et digestive++, il induit aussi une alopecie.
 - Indications : Carcinome métastatique de l'ovaire en 2^{ème} ligne.

3.3.2 Inhibiteurs de Topoisomérases 2 :

a) Epipodophyllotoxines : Etoposide VEPESIDE®

- En per os ou en injection IV de 50-100 mg/m²/jours pdt 5 jours toutes les 3-4 semaines. Sa demie vie est de 12h avec une absorption intestinale de 50%.
- L'effet toxique limitant est la leucopénie. Des troubles digestifs seront observés en cas d'ingestion per os.
- Indications : cancers des testicules, du poumon, lymphome, leucémies, sarcome de Kaposi associé au SIDA.

b) Anthracyclines (= antibiotiques)

Les agents intercalants sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques.

Ils ont plusieurs actions :

- ⇒ Leur structure moléculaire plane leur permet de s'intercaler entre deux brins d'ADN.
- ⇒ Ces molécules induisent également la formation de radicaux libres qui vont altérer chimiquement l'ADN.
- ⇒ De plus, ils inhibent la topoisomérase II et entraînent des cassures mono ou bi-caténaires de l'ADN.
- ⇒ Ils altèrent la réplication et la transcription de l'ADN.

Principaux composés :

- **Daunorubicine : CERUBIDINE® , DAUNOXOME®**
- **Doxorubicine = adriamycine : ADRIABLASTINE® MYOCET® CAELYX®**

L'Adriamycine ou doxorubicine :

- Il peut exister une résistance à ce principe caractérisée par une augmentation de l'efflux de la drogue en dehors de la cellule.
- La posologie est de 10-60 mg/m²/j en bolus ou en perfusion lente ++ (moins de toxicité) mais la dose totale ne doit pas dépasser 550 mg/m² pour éviter l'apparition de cardiomyopathie.
- La demie vie est assez longue (16-40 h), la clairance hépatique est élevée (modification de la posologie en cas d'insuffisance hépatique PAS en cas d'IR).
- Indications : très nombreuses ; leucémies, lymphomes, maladie de Hodgkin, cancers du sein, sarcomes, cancers du poumons, vessie, ovaire et tumeurs solides de l'enfant.
- Mais ces indications sont limitées par une toxicité cardiaque très importante.
- Autre EI : alopecie, nausées, vomissements et nécrose au point d'injection par extravasation.
- Pour diminuer sa toxicité cardiaque, l'adriamycine est désormais incluse dans des liposomes : CAELYX®.

c) Bléomycine (= antibiotiques)

- Elle provoque la formation de radicaux libres qui altèrent l'ADN et induisent de multiples cassures de l'ADN. Il y a inhibition de la synthèse et de la transcription de l'ADN. La bléomycine est métabolisée en dérivés inactifs par une hydrolase absente des tissus cutanés et pulmonaire d'où sa toxicité pulmonaire (fibrose). Elle est peu myélosuppressive ce qui est intéressant pour son utilisation en association avec d'autres cytotoxiques.
- Sa posologie est de 10-20mg/m² 1 à 2 fois par semaines en IV ou IM, SC ou IA. Il ne faut pas dépasser la dose de 400mg à cause de sa toxicité pulmonaire.
- Sa demie vie est de 3 heures.
- Autres EI : alopecie, dermatite et hypersensibilité.
- Indications : tumeurs épidermoïdes, (ORL, œsophage, peau...), cancer des testicules et lymphomes.
- Autre composé : Actinomycine COSMEGEN®, LYOVAC®.

3.4 Autres :**3.4.1 Inhibiteur de la ribonucléase diphosphate réductase : l'hydroxyurée**

- L'enzyme inhibée a pour rôle physiologique de réduire les ribonucléotides en déoxyribonucléotides lesquels sont ensuite incorporés à l'ADN. L'action est principalement localisée sur la moëlle osseuse.
- L'hydroxyurée est bien tolérée, elle est utilisée dans les syndromes myéloprolifératifs.
- La toxicité hématologique est très rapidement réversible. Les autres toxicités sont rares (digestive, alopecie).
- Un hémogramme sera pratiqué régulièrement durant le traitement d'attaque. Une hyperhydratation pour maintenir une polyurie est nécessaire de même que l'ajout d'un hypouricémiant les 2-3 jours précédant le traitement.

3.4.2 Inhibiteur de la L-asparaginase :

- Les cellules normales sont capables de synthétiser *de novo* de la L-asparagine.
- Par contre, la L-asparagine est indispensable aux cellules leucémiques qui ne sont pas capables de la synthétiser *de novo*. La L-asparaginase (administration *iv*), enzyme hydrolysant la L-asparagine sanguine est utilisée dans le traitement de certaines leucémies (leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques).
- L'avantage de la L-asparaginase est sa **faible toxicité hématologique**. Ces principaux effets indésirables sont des réactions **d'hypersensibilité** car c'est une protéine et un risque de thrombose liée à la diminution de synthèse de facteurs anticoagulants (ATIII)

3.5 Les poisons du fuseau

Ils bloquent la cellule en mitose en se fixant à la β -tubuline dont la polymérisation est nécessaire à la construction du fuseau mitotique. Les cytotoxiques qui bloquent les cellules dans une phase antérieure à la mitose empêchent les antimitotiques d'agir et ne doivent pas être utilisés en association.

3.5.1 Alcaloïdes de la Pervenche

- Malgré les similitudes entre les différents alcaloïdes de la pervenche il n'existe pas de réaction croisée entre eux, alors qu'ils vont en présenter avec les anthracyclines, et les épipodophyllotoxines.
- Leur demie vie est longue et l'administration se fait uniquement en IV car ils sont très nécosant au point d'injection.
- Ils se fixent à la β -tubuline et bloquent sa polymérisation avec l' α -tubuline en microtubules : les cellules sont bloquées en métaphase.
- Les effets indésirables neurotoxiques des alcaloïdes de la pervenche seraient liés à l'altération des microtubules du SNC.

Vinblastine VINBLASTINE® : entraîne des leucopénies, des troubles neurologiques (polynévrites) ou neurovégétatifs (ralentissement du transit intestinal).

Indications : lymphomes, cancers des testicules, du sein, de l'ovaire et sarcome de Kaposi.

Vincristine ONCOVIN®, VINCRISTINE® : **toxicité neurologie ++** (polynévrite) et neuromusculaire (constipation) avec possible toxicité hématologique (mais faible).

Indications : Leucémies aiguës, hématosarcomes, cancers du sein, tumeurs mésoenchymateuses.

Autres : Vindésine **ELDÉSINE®**, Vinorelbine **NAVELBINE®**

3.5.2 Taxanes

Les dérivés actuellement utilisés sont :

Paclitaxel TAXOL® même structure chimique que le dérivé naturel de l'If

Docétaxel TAXOTERE®

Les taxanes se fixent aux microtubules et empêchent leur dépolymérisation. Les cellules sont bloquées en métaphase.

Ils vont présenter une résistance croisée due à une altération quantitative ou qualitative de la tubuline.

- **Paclitaxel TAXOL® :**
 - il est issu de taxus brevifolia attention à ne pas utiliser de flacon en PVC car risque de relarguage de produits hépatotoxiques.
 - **Principaux EI :** neutropénie, thrombopénie, hypersensibilité, neuropathies périphériques, alopecie, myalgies.
 - **Indications :** cancers de l’ovaire, du sein, des bronches non à petites cellules métastatiques et n’ayant pas répondu aux traitements de première ligne.

- **Docetaxel TAXOTERE® :**
 - on a moins de pbs hématologiques et neurologiques qu’avec le Paclitaxel
 - Il est alopeciant.
 - **Indications :** idem paclitaxel.

4. Les immunosuppresseurs :

4.1 Les cytokines (immunothérapie non spécifique)

- **L’interféron recombinant IFN :** INTRONA® ROFERON®
 - Ils ont de multiples fonctions : activité antivirale, cystostatique, cytotoxique, anti-angiogénèse et immuno-modulation.
 - Ils vont avoir une action antiprolifératrice sur les cellules tumorale mais aussi une action immunomodulatrice qui va augmenter l’activité des cellules tueuses NK et des macrophages. Il est administré en SC à 3M-18M UI 3X par semaines.
 - **IFN alpha 2b INTRONA® :** traitement des lymphomes associé à la chimiothérapie, à titre d’adjuvant après résection chirurgicale des mélanomes malins, leucémies à tricholeucocytes en monothérapie, leucémie myéloïde chronique associé à cytarabine ou myélome multiple en rémission.
 - **IFN alpha 2a ROFERON® :** idem que INTRONA® sauf myélome multiple et tumeurs carcinoïdes. Mais aussi d’autres indications en plus : sarcome de kaposi, cancer du rein métastatique, lymphomes à cellules T.
 - **EI :** syndrome pseudo grippal, troubles digestifs, troubles confusionnels, possible neutropénies, thrombopénies et élévation des transaminases.

- **Interleukine 2 PROLEUKIN® :**
 - elle va être capable de générer des cellules lymphocytaires cytotoxiques : LAK (lymphokine Activated Killer), TIL (tumor Infiltrating Lymphocyte) qui vont avoir une action antitumorale à partir du sang périphérique (LAK), ou du stroma tumoral (TIL)
 - L’IL2 peut aussi activer des cascades de production de cytokines antitumorale type interféron Gamma mais aussi le TNF
 - **Indication :** adénomes métastatiques du rein.
 - **EI :** syndrome de fuite capillaire avec apparition d’œdèmes, de troubles pulmonaires et cardiaques, hypersensibilité, fièvre, prurit, vomissements.

4.2 Anticorps Monoclonaux : Immunothérapie spécifique

- **Le Rituximab MABTHERA® :**
 - c’est une immunoglobuline IgG dirigée contre l’Ag CD20 exprimé par les prélymphocytes B et les lymphocytes B normaux ou tumoraux.
 - **Indications :** lymphomes non hodgkiniens en rechute.

- EI : risque de syndrome de lyse tumoral chez les patients avec une grosse tumeur (lié au relargage de cytokines), risques d'hypersensibilité.
- **Le Trastuzumab HERCEPTIN® :**
 - C'est un anticorps monoclonal de type IgG dirigé contre le domaine extra membranaire du récepteur à l'épidermal Growth Factor HER il est impliqué dans la prolifération tumoral et il est surexprimé dans 20% des cancers mammaires et autres tumeurs solides.
 - Indications : cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale HER2 soit en monothérapie de 3eme ligne soit en association avec le Paclitaxel chez les patients ne pouvant être traités par les anthracyclines (CI ou R+).
 - Posologie : 4mg/kg puis 2mg/kg.
 - EI : hypersensibilité et cardiotoxicité propre à cet Ac donc CI avec les anthracyclines.

4.3 Anti angiogénèse : inhibiteurs de tyrosines Kinases

- **Imatinib GLIVEC®**
 - inhibe 3 tyrosine-kinases : Abl, kit, PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).
 - L'imatinib est efficace dans les cancers où Abl, kit ou PDGFR jouent un rôle prédominant dans le contrôle de la prolifération cellulaire de la tumeur.
 - Donc indiqué dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques chromosome Philadelphie positive (Bcr-Abl Ph+) (*cellules leucémiques expriment la tyrosine kinase Bcr-Abl*).
 - également indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes kit positives (exprimant la tyrosine kinase kit).
 - Ces inhibiteurs spécifiques de tyrosine-kinase sont moins hématotoxiques que les autres agents cytotoxiques.
 - EI : nausées, vomissements, crampes musculaires, élévation des transaminases, neutropénie et thrombocytopénie, réactions cutanées.

4.4 Corticothérapie

Ils sont utilisés comme agents immunosuppresseurs dans les **leucémies : aiguës ou chroniques ; lymphomes non hodgkinien, la maladie de hodgkin et le cancer du sein.**

5. Hormonothérapie

- **Les progestatifs et oestrogènes** : ils sont utilisés pour les cancers du sein, de l'endomètre et de la prostate.
- **Les anti-progestatifs, anti-oestrogènes et anti-androgènes** : ils sont utilisés dans les cancers du sein (TAMOXIFENE®, NOLVADEX®) et dans les cancers de la prostate lorsque les récepteurs hormonaux sont en quantités suffisantes dans les cellules tumorales.
- **Autres** : analogues de la GRH et de la LH-RH.

Les principales toxicités et leurs traitements

Les anticancéreux cytotoxiques ont des **effets indésirables communs liés à leur effet antiprolifératif** et des **effets indésirables spécifique**.

1 Effets indésirables communs :

Les anticancéreux cytotoxiques sont de part leurs mécanismes d'action anti-prolifératifs. Ils affectent également les cellules normales en division et sont donc toxiques pour les tissus à prolifération rapide tels que la moelle osseuse, la muqueuse du tube digestif, la peau, les phanères et les gonades. Leur toxicité liée à leur effet anti-prolifératif est commune à tous les agents cytotoxiques.

1.1 Toxicité hématologique : myélosuppression

La toxicité hématologique est liée à la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Cette toxicité est **réversible, non cumulative, et dose-dépendante** le plus souvent.

Elle augmente avec le nombre de cures, la radiothérapie (surtout au niveau thoracique) et l'âge. En général, le patient récupère de moins en moins rapidement au fur et à mesure des cures.

Toutes les cellules sont plus ou moins atteintes :

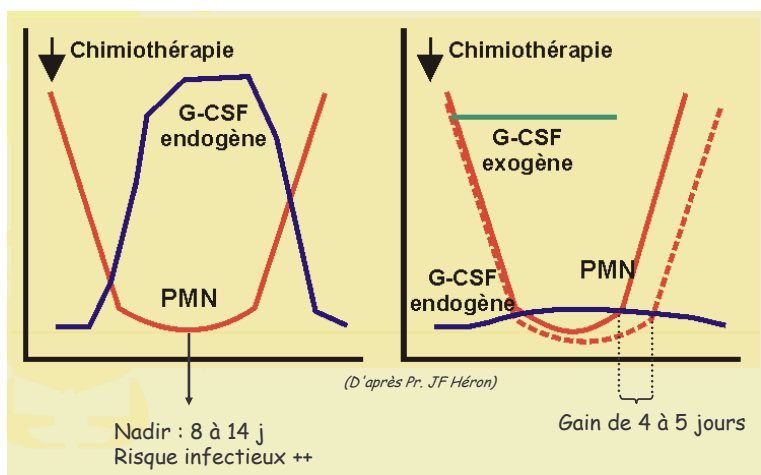
- Neutropénie : avec risque infectieux : apparaît en premier.
- Thrombopénie : risque hémorragique
- Anémie : inconstante
- Lymphopénie : immunosuppression : augmentation du risque.

a) Surveillance de la lignée blanche :

Nadir : taux le plus bas

Leucopénie (4 à 8j), le nadir des leucocytes est obtenu à environ 15j

Au fur et à mesure des cures, le nadir est de plus en plus profond et apparaît de plus en plus rapidement.



→ **Risque infectieux** : fièvre, syndrome pseudo grippal, mucites, stomatites voire infection généralisée avec pronostic vital en jeu :

- **Bactérienne** : septicémie → ttt par antibiothérapie à large spectre, adaptation selon résultats biologiques : (C3G Ceftriaxone ROCEPHINE® ; Aminoside Amikacine AMIKLIN®) + Isolement en chambre stérile + Limiter les portes d'entrée infectieuses : soins dentaires préventifs, décontamination digestive,...
- **Virale** :
 - Le plus souvent type Herpès, Zona : Aciclovir ZOVIRAX®, Foscarnet FOSCAVIR®
 - CMV : Gancyclovir CYMEVAN®
- **Parasitaire** : Pneumocystis carinii : Sulfaméthoxazole + Triméthoprim BACTRIm® ou Pentamidine PENTACARINAT®
- **Fongique** :
 - Candidose : Amphotéricine B FUNGIZONE®, Fluconazole TRIFLUCAN®
 - Aspergillose : Itraconazole SPORANOX®

- **Risque hématologique** : **Agranulocytose fébrile** ou consécutive à une thérapeutique myélosuppressive suivie d'une greffe de MO

→ **Traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques** :

- G-CSF (Granulocyte Colony Stimulated Factor): IV ou SC au plus tôt 24h après la fin de la chimiothérapie et à poursuivre jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le taux de PNN soit normalisé
 - Lenograstime = G-CSF glycosylé GRANOCYTE®
 - Filgrastim = G-CSF non glycosylé NEUPOGEN®
 - Sauf Pegfilgrastim NEULASTA®, forme pegylée : 1 inj le jour suivant la chimio
- Surveillance : NFS (arrêt conseillé pour un taux de leucocytes > 5G/L)

→ **Androgènes** (Stéroïdes anabolisants) : ttt des aplasies médullaires résistantes aux autres traitements : Noréthandrolone NILEVAR®

b) Surveillance de la lignée rouge :

Toxicité apparaissant plus tardivement, plutôt liée à des traitements longs ou à l'utilisation de certains produits comme les sels de platine.

• **Cotations OMS Anémie :**

- Grade 1 : 9,5 à 10,9 g/100mL
- Grade 2 : 8 à 9,4 g/100mL
- Grade 3 : 6,5 à 7,9 g/100mL
- Grade 4 : < 6,5 g/100mL

• **Traitement :**

- **Transfusion de culot globulaire** quand Hb < 8g/100mL
- Lors de chimiothérapies très anémiantes, on administre de l'**EPO** :
 - Epoïétine α EPREX, 150UI/kg x 3/sem
 - Epoïétine β NEORECORMON, 150UI/kg x 3/sem
 - Darbopoiétine ARANESP, 2,25 à 4,5 µg/kg/sem
 - Surveillance : TA, Taux d'Hb, le fer sérique

c) Surveillance des plaquettes :

Risque hémorragique accru quand taux < 20G/L

++ : Sels de platine, Gemcitabine GEMZAR®

- **Cotations OMS Thrombopénie :**
 - Grade 1 : 75 à 99G/L
 - Grade 2 : 50 à 74G/L
 - Grade 3 : 25 à 49G/L
 - Grade 4 : <25G/L
- **Traitement :** Transfusion de culots plaquettaires mais efficacité faible

d) Cas particuliers :

- **Sauvetage folinique lors de traitement par MTX même à faible dose :**
 - Folate de Calcium LEDERFOLINE® FOLINORAL®
 - Acide L-folinique ELVORINE® (forme lévogyre, 2 fois plus active)
 - Traitement à débiter 8h après l'administration de MTX, à renouveler toutes les 6h pendant 2 à 4j.
 - C'est un métabolite actif de l'acide folique qui s'oppose à l'apparition des manifestations toxiques hématologiques, cutanéomuqueuses et digestives sans réduire son activité antitumorale.

1.2 Toxicité gastro-intestinale :

1.2.1 Mucite, stomatite :

- Très fréquentes avec : MTX, Bléomycine, Anthracyclines, 5FU
- **Causes :** Toxicité des produits, Evolution du processus tumoral, Irradiation au niveau buccal, Aplasie médullaire avec infection
- **Prévention :**
 - Soins dentaires préventifs
 - Nettoyage soigneux des dents
 - Bains de bouche :
 - Carbonate monosodique 1,4%
 - FUNGIZONE® buvable
 - HEXTRIL® bain de bouche
 - XYLOCAINE® 5% bain de bouche
 - Maintenir la salivation : Faire sucer des glaçons ; Cristaux de citrate de sodium ; Préparation à base de teinture de Jaborandi : pilocarpine, effet parasymphomimétique entraînant une augmentation des sécrétions salivaires.
- **Traitement des stomatites déclarées :**
 - Candidoses :
 - Local : Miconazole DAKTARIN® gel buccal ; Amphotéricine B FUNGIZONE® solution buvable ; Nystatine MYCOSTATINE® solution buvable
 - Général : Fluconazole TRIFLUCAN®
 - Secondaire au MTX : injection d'acide folinique LEDERFOLINE® FOLINORAL® ou ELVORINE®
 - Herpès : Aciclovir ZOVIRAX®

- Douleur : Sérum physiologique (hydratation des zones ulcérées)
Lidocaïne XYLOCAINE® gel
Sucralfate ULCAR® (normalement utilisé en pansement sélectif des ulcères digestifs, se polymérise en gel visqueux lors du contact avec les protéines, utilisation hors AMM en bain de bouche)

1.2.2 Diarrhées :

- **Produits** : Inhibiteurs de la topoisomérase I, Irinotécan CAMPTO®, 5FU
- **Diarrhées de 2 types** :
 - **Précoce** (dès l'injection du produit, uniquement pour le CAMPTO®), effet anticholinestérasique : augmentation de l'ACH, du péristaltisme et des sécrétions intestinales
→ **Injection de 0,25mg d'Atropine**
 - **Retardées** soit 4 à 8j après la perfusion, durée 1 semaine, liées à l'altération de la muqueuse et à l'hypersécrétion intestinale
→ **Réhydratation systématique, alimentation pauvre en fibres, Lopéramide IMODIUM®** jusqu'à rétablissement du transit.

1.2.3 Constipation :

- **Produits** : Alcaloïdes de la pervenche
- Empêchent la polymérisation des microtubules des cellules cancéreuses mais aussi des neurones, perturbation de la transmission de l'influx nerveux et diminution du péristaltisme.
→ Traitement préventif par des **laxatifs osmotiques** (Lactulose, PEG)
- Parfois paralysie totale de l'intestin : **iléus paralytique**
→ Arrêt du traitement, administration de **Métoclopramide PRIMPERAN®**, arrêt de l'alimentation per os, parfois intervention chirurgicale

1.2.4 Nausées et vomissements :

Par stimulation du centre du vomissement ; Effet à traiter car altération de la qualité de vie du patient, risque de refus de poursuite de traitement.

Peut entraîner des ulcérations ou hémorragies digestives, des troubles métaboliques avec déshydratation, dénutrition.

• Il existe 3 types de nausées et vomissements :

- **Nausées et vomissements aigus** : survenant au cours des 24 premières heures de l'administration d'antinéoplasique.
- **Nausées et vomissements retardés** : survenant plus de 24h après la fin et jusqu'à une semaine après la fin de la chimiothérapie
- **Nausées et vomissements anticipés** : apparaissant avant administration de la chimiothérapie (réflexe de Pavlov)

○ **Facteurs de risque :**

▪ Liés au patient :

- Age : sujet jeune > sujet âgé
- Sexe : femme > homme
- Antécédents de vomissements pendant la grossesse/mal des transports
- Consommation d'alcool : non conso > conso
- Etat général
- Anxiété
- Antécédents de chimiothérapie avec nausées ou vomissements

▪ Liés au traitement :

- type de cytotatique : le potentiel émétogène varie selon les

cytostatiques : cf tableau

Groupel Important	Groupell Moyen	Groupelll Faible	GroupelV Infime
Carmustine	Carboplatine	5FU	2-CDA
Cisplatine	Cyclophosphamide<1,5g/m ²	Bortezomib	Bevacizumab
Cyclophosphamide<1,5g/m ²	Cytarabine>1g/m ²	Capécitabine	Bleomycine
Dacarbazine	Daunorubicine	Cetuximab	Busulfan
Dactinomycine	Doxorubicine	Cytarabine<1g/m ²	Rituximab
Métchloréthamine	Epirubicine	Docetaxel	Trastuzumab
Streptozotocine	Fludarabine	Etoposide	Vinblastine
	Idarubicine	Gemcitabine	Vincristine
	Ifosfamide	Hydrea	Vinorelbine
	Irinotecan	Méthotrexate	
	Oxaliplatine	Mitomycine	
		Mitoxantrone	
		Paclitaxel	
		Pemetrexed	
		Tomudex	
		Topotecan	
		Trastuzumab	
		UFT	

- Dose administrée
- Association d'agents anti-cancéreux
- Durée d'administration

- Heure d'administration

→ Calcul d'un score de risque

- **TRAITEMENTS :**

- **Antiémétiques non spécifiques des Rc 5HT3 :**

Benzodiazépines :

Alprazolam XANAX® (cp)
 Clorzébate dipotassique TRANXENE® (cp, inj)
 Bromazépam LEXOMIL® (cp)

Neuroleptiques :

1- Phénothiazines :

Chlorpromazine LARGACTIL® (inj, cp, sol buv)
 Métopimazine VOGALENE® (inj, lyoc, gel, suppo)

2- Butyrophénones : Halopéridol HALDOL® (cp, suppo, sol buv, inj)

3- Benzamides :

Métoclopramide PRIMPERAN® (cp, suppo, sol buv, inj)
 Métoclopramide ANAUSIN LP® (cp)
 Alizapride PLITICAN® (cp, inj)

Antidopaminergiques : Dompéridone MOTILIMUM®/PERIDYS® (sachet, cp, sol buv)

Corticostéroïdes :

Dexaméthasone SOLUDECADRON® (inj)
 Méthylprednisolone SOLUMEDROL® (inj)
 Méthylprednisolone MEDROL® (cp)

- **Antiémétiques spécifiques des Rc 5HT3 (Antagonistes) = SETRONS :**

Ondansétron ZOPHREN® (cp, sirop, sol buv, suppo, inj)
 Granisétron KYTRIL® (cp, sirop, sol buv, inj)
 Tropisétron NAVOBAN® (gel, inj)
 Dolasétron ANZEMET® (cp, inj)

- **Antagoniste des récepteurs de la neurokinine :** Aprépitant EMEND® (gel)

L'EMEND possède un schéma thérapeutique bien défini :

Chimiothérapie fortement émétisante :

J1 : EMEND 125mg + Sétron + Corticothérapie

J2, J3 : EMEND 80mg + Corticothérapie

J4 : Corticothérapie seule

Chimiothérapie moyennement émétisante :

J1 : EMEND 125mg + Sétron + Corticothérapie

J2, J3 : EMEND 80mg

PROTOCOLES :

- **Prévention nausées et vomissements aigus :**

- *Chimiothérapies hautement émétisantes :* Sétron + Corticoïdes ou Protocole EMEND® 30min avant la chimio
- *Chimiothérapies moyennement émétisantes :*
 - 1^{ère} intention : BZD la veille et le matin de la chimio + PLITICAN® 1min avant la chimio ; ou VOGALENE®/MOTILIMUM® 24h à 48h après la chimio

- 2^{ème} intention : PRIMPERAN® 1min avant la chimio
- 3^{ème} intention : Sétrons 15 à 30min avant la chimio
- 4^{ème} intention : Protocole EMEND®
- *Chimiothérapies faiblement émétisantes* : PRIMPERAN®, VOGALENE®, MOTILIUM® ou PLITICAN® si nausées
- **Prévention nausées et vomissements retardés :**
 - *Chimiothérapies hautement ou moyennement émétisante* : Sétron +/- Corticoïdes +/- VOGALENE®/MOTILIUM®/ PRIMPERAN® ou Protocole EMEND®
 - *Chimiothérapies faiblement émétisante* : PRIMPERAN®, VOGALENE®, MOTILIUM®
- **Prévention nausées et vomissements anticipés :**
 - Relaxation
 - XANAX® ou LEXOMIL® à débiter la veille de la chimio

1.2.5 Troubles du gout :

- Très fréquents, liés à une toxicité directe des produits au niveau digestif
- Association à des troubles de l'odorat
- Dégoût vis-à-vis des aliments menant à une perte d'appétit, altération de l'état nutritionnel du sujet.
- Moyens d'action :
 - Ajout de condiments, Variation de l'alimentation, Broyage des aliments
 - Stimulation de l'appétit par des anabolisants
 - Supplémentation en vitamines et sels minéraux

1.3 Toxicité dermatologique :

- Troubles de la cicatrisation
- Alopécie :
 - Produits ++ : Anthracyclines, Cyclophosphamide, Alcaloïdes de la pervenche
 - Impact psychologique important,
 - Toujours réversible
 - Début 10 j à 1 mois après chimio
 - Conseiller de se raser les cheveux, Possibilité de casque réfrigérant placé avant la chimio et jusqu'à 2h après. Entraîne une vasoconstriction au niveau du cuir chevelu, diminuant le passage des anticancéreux. Peu efficace et souvent mal supporté (céphalées), CI en cas de métastases crâniennes.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grade 0 ▪ Grade 1: peu alopeciant ▪ Grade 1-2: peu à moyennement alopeciant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Platines, mercaptop urine, thiotépa... ▪ Busulfan, carmustine, f-uracile, oh-urée gencitabine, mitomycine... ▪ Asparaginase, bléomycine, melphalan, mitoxantrone... 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grade 2 : moyennement alopeciant ▪ Grade 2-3 : ▪ Grade 3 : très alopeciants 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amsacrine, cytarabine, irinotécan Méthotrexate, d.vinca ▪ Phosfamides, topotécan ▪ Dauno et doxorubicine, taxanes, épirubicine
--	---	--	--

1.4 Retard de croissance chez l'enfant

1.5 Toxicité sur les gonades, reproduction

- **Stérilité** : surtout avec les agents alkylants
- **Tératogénèse**

1.6 Toxicité retardée : plusieurs années après le traitement

Cancérogénèse, mutagénèse : induction de tumeur maligne surtout avec les agents alkylants

1.7 Extravasation :

- **Définition :**
 - Correspond à la fuite d'une substance, en particulier d'un médicament, en dehors d'un vaisseau dans lequel elle est injectée → complication de l'injection IV d'anticancéreux.
 - Elle peut entraîner une inflammation voire une nécrose des tissus avec lesquels le cytostatique entre en contact accidentellement.
- **Symptômes :**
 - brûlure légère avec douleur
 - parfois : érythème, oedème avec induration au point d'injection (absence de retour veineux)
 - jusqu'à un mois après : phénomène inflammatoire très important voire nécrose des tissus avec lesquels le cytostatique entre en contact accidentellement.
 - Complication : surinfection d'autant plus grave que le patient est en aplasie
- **Facteurs de risque :**
 - âge
 - état du territoire vasculaire : veines fines ou fragiles, irritées par des injections antérieures
 - mouvements du patient lors d'une injection prolongée (nuit...)
- **Conduite à tenir :**
 - arrêt de la perfusion
 - laisser le matériel de perfusion en place
 - réaspirer un maximum de produit (prélever 5 à 10mL de sang)
 - injecter 5 à 10mL de sérum physiologique et réaspirer
 - prise en charge de la douleur : anesthésique local Lidocaïne XYLOCAÏNE spray ou SC
 - administration d'un antidote (s'il existe) : ex : anthracyclines < > Bicarbonates

On peut alors enlever le dispositif d'administration parentérale

 - Traitement de l'œdème et de l'inflammation :
 - Hydrocortisone LOCOÏD
 - Si anthracyclines : Thiosulfate de sodium (en + de l'antidote)
 - Compresse imprégnées de DMSO
 - Compresse froides
 - Traitement chirurgical de la nécrose : Exérèse puis greffe cutanée pour recouvrir la zone
- **Moyens d'éviter l'extravasation :**
 - jamais d'injection de produit pure en IV, dilution préalable dans solvant approprié

- choix de la zone d'injection : lors 1^{ère} chimio, commencer par le 1/3 inférieur du bras du malade puis on remonte au fur et à mesure ; Ne pas piquer aux points de flexion et sur le dos de la main
- choix du dispositif d'administration :
 - Cathéter court pour les chimio légères, les moins toxiques
 - Voies centrales pour les chimio lourdes et/ou longues
 - Chambre à cathéter implantable

1.8 Allergie :

- Plus fréquent :
 - Rituximab MABTHERA® : Ac anti CD20
 - Dérivés de l'If (taxanes, taxoïdes)
- Prévention par **corticothérapie et antihistaminiques**
- Si choc anaphylactique, administration d'adrénaline.

2 Effets indésirables spécifiques :

Certains anti-cancéreux de part leur mécanisme d'action ou leur métabolisme, ont une toxicité spécifique vis-à-vis d'un organe.

2.1 Toxicité cardiaque :

- **Produits :**
 - **Anthracyclines :**
 - Toxicité aiguë qui se manifeste par des troubles du rythme (anomalies visibles à l'ECG) : effet bref et rarement grave.
 - Toxicité chronique qui se manifeste par une IC irréversible qui ne répond pas à un traitement par la digoxine. Cette toxicité est dose-dépendante, elle est liée à la dose totale reçue (dose cumulée).
 - L'incidence est de 1 à 10 % pour une dose cumulée inférieure à 450 mg/m², et de 20 % pour une dose cumulée supérieure à 500 mg/m². Le taux de mortalité chez les patients développant cette toxicité est de 50 %.
 - Les altérations cellulaires du myocarde sont non spécifiques et sont induites par l'agression oxydative du myocarde par les radicaux libres formés à partir des anthracyclines.
 - **5-FU = 5-fluorouracile** : toxicité immédiate → ischémie du myocarde visible à l'ECG, nécrose pouvant mener à l'IC
 - **Amsacrine AMSIDINE®** : cardiotoxicité tardive
- **Prévention :**
 - Avant chimio puis tous les 3 à 6 cycles : bilan cardiaque (ECG, échocardiogramme, échotomographie (force de contraction), fraction d'éjection par angioscintigraphie,...)
 - Rem : la toxicité cardiaque est liée aux doses cumulatives Ex : Adriamycine 550mg/m²
 - Administration d'un **cardioprotecteur** : **Dexrazoxane CARDIOXANE®**
 - Analogue de l'EDTA subissant une hydrolyse intramyocardique en chélateurs d'ions métalliques, évitant la formation de complexes fer-anthracycline et prévenant la formation de radicaux libres cardiotoxiques.
 - Diminue la toxicité d'un facteur 3

- Le dexrazoxane est indiqué dans la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative liée à l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine chez des malades atteints de cancers avancés et/ou métastasés, ayant déjà reçu un traitement comportant une anthracycline.
- Il est administré en perfusion IV lente (15 min) une demi-heure avant l'admi de l'anthracycline

2.2 Toxicité pulmonaire :

- **Méthotrexate** : **pneumonie interstitielle**
- **Bléomycine** (agent scindant l'ADN) :
 - (dose cumulative 300mg/m²)
 - métabolisé en métabolite inactif par une hydrolase qui est absente des tissus cutanés et pulmonaire d'où une toxicité dermatologique (hyperpigmentation, ulcération) et pulmonaire (fibrose pulmonaire) de la bléomycine.
 - Toxicité pulmonaire chez 5-10 % des patients, risque lié à la dose totale.
 - 2 mécanismes d'action :
 - **toxicité immédiate, réversible** : dès les premières cures → Pneumopathie sévère d'hypersensibilité (hyperéosinophilie) se traduisant par une dyspnée, râles diffus, opacifications en radio, parfois œdème pulmonaire
→ Arrêt du traitement, Corticothérapie
 - **Toxicité cumulative retardée, irréversible** → Râles diffus, dyspnée, toux importante, surinfection, opacification pulmonaire menant à une insuffisance respiratoire chronique.
 - Prévention :
 - Surveillance des posologies
 - Surveillance des signes cliniques (arrêt traitement si râles diffus)
 - Radio de contrôle
 - Rmq : Sujets âgés avec antécédents pulmonaires ou sujets ayant subi une radiothérapie au niveau thoracique sont plus sensibles

2.3 Toxicité hépatique :

- **Méthotrexate** : toxicité aiguë et chronique :
 - augmentation aiguë réversible des transaminases (surveillance : si augmentation, arrêt du ttt)
 - toxicité liée à l'administration chronique : fibrose, cirrhose.

2.4 Néphrotoxicité :

- Causes :
 - Infectieuse : infection + traitement
 - Déshydratation
 - Cytostatique
- Prévention :

- **Hyperhydratation ou hyperdiurèse** : perfusion de grandes quantités (2L) de solutés isotoniques (G5% ou NaCl 0,9%) entre 12 et 24h avant la chimio et jusqu'à 24h après la chimio.
- Surveillance de la fonction rénale : Diurèse : 2 à 2,5L/24h ; Créatinémie + Clairance à la créatinine
- Prévention de la néphrotoxicité par administration d'**Amifostine ETHYOL®** :
 - (perf IV, 30min avant la chimio)
 - Prodrogue qui est métabolisée dans les cellules saines uniquement en un dérivé avec un groupement thiol (SH) qui va se complexer avec les dérivés du platine et les inactive
 - Agent cytoprotecteur indiqué dans la prévention de la néphrotoxicité des dérivés du platine
 - L'Amifostine permet également de diminuer la toxicité médullaire
 - EI :
 - HypoTA orthostatique
 - Fortement émétisant (quand association au Cisplatine lui-même fortement émétisant, nausées et vomissements sont difficilement contrôlables)
 - CI :
 - Sensibilité avérée aux aminothiols ou au mannitol
 - Patientes hypotendues ou deshydratées
 - IR ou IH
 - Grossesse, allaitement, sujet de plus de 70 ans
- **Produits :**
 - **MTX** (à des posologies de l'ordre de $1\text{g}/\text{m}^2$):
 - Précipitation au niveau des tubules rénaux pouvant mener à IR définitive
 - C'est un dérivé acide donc on essaye de le solubiliser par perfusion de sérum bicarbonaté
 - Suivi du pH urinaire : >8, pH alcalin, pas de précipitation
 - **Sels de Pt** (à des posologies $>100\text{g}/\text{m}^2$):
 - Même type de toxicité que les métaux lourds au niveau des tubules rénaux : nécrose tubulaire
 - Liée à une mauvaise élimination du produit.
 - IR irréversible
 - Bilan rénal avant début traitement
 - La créatininémie augmente dans la semaine suivant l'administration puis rétablissement.
 - Si la fonction rénale est altérée, on peut utiliser le Carboplatine PARAPLATINE® ou l'Oxaliplatine ELOXATINE® mais moins actif.
 - Il est primordial d'induire une diurèse forcée par la perfusion de sérum physiologique avant le traitement.
- **Cyclophosphamide, Ifosfamide** : néphrotoxicité induite par l'acroléine (métabolite toxique du cyclophosphamide et de l'ifosfamide éliminé par les urines) pouvant conduire à une insuffisance rénale chronique (prévention voir toxicité vésicale)
- **Nitrosurées** : lomustine, carmustine (BCNU®) : insuffisance rénale chronique

2.5 Toxicité vésicale :

Principalement avec les agents alkylants : Cyclophosphamide **ENDOXAN®**, **ifosfamide HOLOXAN®** :

- Prodrogues métabolisées en métabolites actifs (par les CYP450 hépatiques)
- Ce métabolisme conduit aussi à la production d'**acroléine** : produit toxique éliminé par le rein et les voies urinaires responsables de cystites hémorragiques.
- Peut aboutir à un cancer iatrogène de la vessie 2 à 3 ans après le traitement.

▪ **Prévention :**

- Hyperhydratation ou hyperdiurèse : perfusion de grandes quantités (2L) de solutés isotoniques (G5% ou NaCl 0,9%) entre 12 et 24h avant la chimio et jusqu'à 24h après la chimio
- Administration systématique de **Mesna UROMITEXAN®** (Mercaptoéthanethiosulfate de sodium)
 - Neutralise l'acroléine sous forme de thioesters stables solubles dans les urines et atoxique → prévient la toxicité vésicale de l'acroléine
 - Egalement utilisé comme fluidifiant bronchique
 - Dose = 60 à 100% de la dose de cytostatique administré
 - EI :
 - Réaction inflammatoire locale au point d'injection en IVD
 - Réactions cutanées allergiques

2.6 Oto-toxicité :

Cisplatine et dérivés du platine :

- → ototoxicité bi ou unilatérale : bourdonnements d'oreilles, diminution et altération de l'acuité auditive.
- Toxicité cumulative avec atteinte de la VIII ème paire de nerfs crâniens
- Prévention :
 - audiogramme entre chaque cure
 - Si perte d'audition, arrêt du traitement
- Facteurs de risque : Âge, antécédents de troubles auditifs, traitement associés ototoxiques

2.7 Neurotoxicité :

2.7.1 Neuropathies périphériques :

- **Cisplatine et dérivés :** neuropathie périphérique progressive des nerfs moteurs et sensitifs, toxicité cumulative.
- **Alcaloïdes de la pervenche** (vincristine, vinblastine, vindésine) : neuropathie périphérique débutant par une perte des réflexes ostéo-tendineux et des paresthésies. Cette toxicité est liée à la dose cumulée. Des troubles auditifs, visuels, laryngées par atteinte des nerfs crâniens ont été observés. Une atteinte motrice est possible.
→ ttt palliatif par la vitamine B6

2.7.2 Neurotoxicité centrale :

- **Ifosfamide :** à fortes doses : neurotoxicité se manifestant par un état confusionnel, une désorientation des somnolences, crises d'épilepsie, coma, altération des fonctions mentales.
- **Méthotrexate :** très rarement : crises d'épilepsie
- **Cytarabine** (= Ara-C) (analogue de cytidine : antimétabolite) : Atteinte cérébelleuse se manifestant par une dysarthrie, ataxie ; survenue de crises d'épilepsie, coma, troubles du comportement.

- **Cyclophosphamide, alcaloïdes de la pervenche** : sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique entraînant une hyponatrémie : surtout marquée avec le cyclophosphamide car le patient est souvent hyperhydraté pour prévenir la toxicité rénale et vésicale du cyclophosphamide.

2.8 Toxicité pour les veines et muqueuses : agents vésicants :

- Altération de l'endothélium vasculaire se manifestant au niveau du foie : maladie veino-occlusive
- En cas d'extravasation : nécroses, ulcérations graves.
- Les principaux agents vésicants (sont les agents alkylants [nitrosurées (lomustine, carmustine), moutardes à l'azote (ex : cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan)], les alcaloïdes de la pervenche, les anthracyclines.

2.9 Toxicité cutanée :

- **Hyperpigmentation** :
 - par augmentation de l'activité des mélanocytes
 - 5FU, Anthracyclines, Alkylants
- **Photosensibilisation** :
 - MTX, Vinblastine, Adriamycine, 5FU
 - Pour le 5FU et la vinblastine, on peut avoir une coloration du trajet veineux utilisé pendant la chimio ; Protection du bras par vêtement ou gouttière

2.10 Fièvre :

- Bléomycine
 - Hyperthermie jusqu'à 40°C
 - Liée à un phénomène allergique
 - Prévention par anti histaminiques et antipyrétiques