

**LA CHIMIOThERAPIE**  
**bénéfice attendu**  
**et**  
**effets secondaires**

Docteur Emmanuel ACHILLE

Oncologue Médical

Hôpital Clinique Claude Bernard - METZ

# LA CHIMIOThERAPIE

Traitement médical du cancer, par voie injectable ou par voie orale -  
fausse opposition aux thérapeutiques dites ciblées

# LES DROGUES DISPONIBLES

## • A - LES CYTOTOXIQUES INTRAVEINEUX

### • ALKYLANTS

- Cyclophosphamide ou Endoxan\*
  - Fotémustine ou Muphoran \*
  - Ifosfamide ou Holoxan\*
  - Melphalan ou Alkéran\*
  - Dacarbazine ou Déticène\*
  - Altrétamine ou Hexalen \*
  - Busulfan ou Myléran\*
  - Carmustine ou Bicnu\*
  - Chlorméthine ou Caryolysine
  - Procarbazine ou Natulan\*
  - Carboplatine ou Paraplatine\*
  - Cisplatine ou Cisplatyl\*
  - Oxaliplatine ou Eloxatine\*
  - Streptozotocine ou Zanosar\*
  - Thiotépa ou Thiotépa\*
  - Mitomycine C ou Amétycine\*
- |              |
|--------------|
| <b>CPM</b>   |
| FTMU         |
| <b>IFM</b>   |
| LPAM         |
| PCZ          |
| HMM          |
| BSF          |
| BCNU         |
| HN2          |
| PCZ          |
| <b>CBDCA</b> |
| <b>CDDP</b>  |
| <b>L.OHP</b> |
| STZ          |
| TTP          |
| MTC          |

# LES DROGUES DISPONIBLES

- **ANTIMETABOLITES**

- Methotrexate ou Ledertrexate\*
- Raltitrexed ou Tomudex
- Mercaptopurine ou Purinéthol\*
- Phosphate de fludarabine ou Fludara\*
- Pentostatine ou Nipent\*
- Thioguanine ou Lanvis\*
- 5 FluoroUracile ou Fluorouracile\*
- Cytarabine ou Aracytine\*
- Gemcitabine ou Gemzar\*
- Hydroxyurée ou Hydréa\*
- Folate de calcium ou Elvorine
- L-asparaginase ou Kidrolase\*

MTX *Antifolique*

*antagoniste folique*

6-MP *antagoniste purique*

*Antagoniste purique*

DCF *Antagoniste purique*

6 TG *Antagoniste purique*

**5FU** *antagoniste pyrimidique*

Ara-C *Antagoniste pyrimidique*

dFdC *Antagoniste pyrimidique*

HUR *Antimétabolite*

**FOL** *Modulateur – antidote*

L.ASP *Enzyme cytotoxique  
inhibant la synthèse protéique*

# LES DROGUES DISPONIBLES

## • INTERCALANTS - ANTHRACYCLINES

➤ *Inhibiteurs de la topoisomérase II*

- Doxorubicine ou Adriblastine\* **ADR**
- Chlorydrate de doxorubicine ou Caelyx\*
- Doxorubicine liposolée ou Myocet\*
- Chlorydrate d'épirubicine ou Farmorubicine\* **4 EA**
- Mitoxantrone ou Novantrone\* DHAD
- Idarubicine ou Zavédos\* IDA
- Daunorubicine ou Cérubidine DNR  
(hématologie)
- Pirarubicine ou Theprubicine\* THP
- Dactinomycine ou Lyovac-cosmegen\* AMD
- Acétate d'elliptinium ou Céliptium\* NMHE
- Etoposide ou Vépéside \* **VP16**
- Bléomycine\* **BLM**

Induction ou stabilisation des coupures ADN

# Les drogues disponibles

- **INHIBITEURS DE LA TOPOISOMERASE I**

- Irinotécan ou Campto\* **CPT11**
- Topotécan ou Hycamtin\* **TPT**

- **POISONS DU FUSEAU - TAXANES**

➤ *Inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline*

- Paclitaxel ou Taxol \* **TXL**
- Docétaxel ou Taxotère \* **TXT**

- **POISONS DU FUSEAU - AUTRES**

➤ *Inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline*

- Vinblastine ou Velbé \* **VLB**
- Vincristine ou Oncovin \* **VCR**
- Vindésine ou Eldisine \* **VDS**
- Vinorelbine ou Navelbine\* **NVB**

- **DIVERS**

- Mitoguazone ou Méthyl-Gag **MGZ (Méca inconnu)**

# Les drogues disponibles

- B - FORMES ORALES

- Lomustine ou Bélustine  
CCNU *Alkylant*
- Témazolomide ou Témodal\* *Alkylant*
- Thalidomide ou Thalidomide \* *Antiangiogène*
- Celltop (étoposide) *Inhibiteur topoisomérase II*
- Navelbine orale (vinorelbine) *Poison du fuseau*
- Tégafur et Uracile ou UFT\* - prodrogue du 5 FU  
*antimétabolite*
- Capécitabine ou **XELODA** CAP prodrogue du 5 FU  
*antimétabolite*
- Chlorambucil ou Chloraminophène\*                      CHL
- Estramustine phosphate ou **Estracyt**\*                      EMP

# Les drogues disponibles

- C - FORMES TOPIQUES

- Miltéfosine ou Miltex\* (*Alkylant*) HOC

- D - AGENTS DIFFÉRENTIATEURS

- Trétinoïne ou Vésanoid\* ATRA
  - *Agent différenciateur de la lignée granulocytaire*

- E- CYTOPROTECTEURS

- Dexrazoxane ou **Cardioxane** =  
Cardioprotecteur (anthracyclines)
- Amifostine ou Ethyol\* : cytoprotecteur (CPM CDDP  
RTE - ovaires, T germinales et ORL)
- Mesna ou **Uromitexan** : uroprotecteur



# Les drogues disponibles

- F - PRODUITS RADIOACTIFS

- Chlorure de Strontium 89 ou Métastron      89 Sr
- Iodure de Sodium ou Capsion\*              131 I
- Silicate d'Yttrium 90                              90 Y

# Les drogues disponibles

## G - FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOIETIQUES

- Epoiétine alpha ou beta : Eprex\*, Néorécormon\* ou Aranesp\*  
EPO
- Filgastrime ou Neupogen\* ou Granocyte\*  
G-CSF
- Molgramostime ou Leucomax  
GM-CSF

# Les drogues disponibles

## • H - HORMONOTHÉRAPIE

- Antioestrogènes : tamoxifène ou Nolvadex\* ou Kessar\* ou Tamofène\*
- Progestatifs : acétate de médroxyprogestérone ou Farlutal\*
- Antiaromatases : anastrozole (Arimidex\*), létrozole (Femara\*), exemestane (Aromasine\*)
- Agonistes de la LH-RH : Goséréline (Zoladex\*), leuproréline (Enantone\*), triptoréline (Décapeptyl\*)
- Oestrogènes : diéthylsilbestrol ou Distilbène\*
- Antiandrogènes : bicalutamide (Casodex\*), cyprotérone (Androcur\*), flutamide (Eulexine\*), Nilutamide (Anandron\*)
- Analogues de la somatostatine : lanréotide (Somatuline LP 30 mg\*), octréotide (Sandostatine\*).

# Les drogues disponibles

- I - IMMUNOTHERAPIE

- Interférons alpha 2a et alpha 2b humain recombinant ou  
Introna\* ou Roféron\* IFN
- Aldesleukine ou Proleukin\* Il-2 r
- BCG ou Immucyst\* BCG

# La chimiothérapie antitumorale

- TT anticancéreux très actif : index thérapeutique peu élevé = effet différentiel cell Tu/cell saines
- Politique du risque calculé
- Protocoles standardisés : hebdomadaires, bimensuels, mensuels, séquences semicontinues
- Essais thérapeutiques permanents : toxicité et efficacités comparées
- Qualité de vie et chimiothérapie
- TT essentiellement ambulatoire
- Matériel : S.A.V.I, aiguilles de Huber, infuseurs, pompes programmables

# La chimiothérapie antitumorale

- **Curative** : guérison proche des 100%, testicule 95%, choriocarcinomes placentaires 100%
- **Palliative** : pour formes métastatiques, guérison peu fréquente, PB Posé : durée de vie /qualité de vie
- **Adjuvante** : TT d'un risque et non d'une maladie, "les micrométastases"

Il n'y a pas de petite chimiothérapie, sans risques, sans effets secondaires

Effets secondaires : gros progrès réalisés pour lutter contre ces effets

# Les effets secondaires de la chimiothérapie antitumorale

- Les effets secondaires de la chimiothérapie doivent être soigneusement expliqués au patient dès les premiers entretiens et connus de l'ensemble des soignants concernés par la procédure thérapeutique (médecin généraliste, spécialistes, infirmières...).
- Importance du PPS remis au patient, de l'information délivrée au médecin traitant et de la formation du personnel soignant

## ■ L'ALOPECIE :

Fréquente, toujours réversible, débute 10 jours après la chimiothérapie avec un effet maximal 1 à 2 mois après le traitement. La repousse des cheveux est lente (un peu plus d'un cm par mois) et la texture des cheveux peut être modifiée. Il s'agit manifestement d'un des effets majeurs dans le cadre du vécu des patients. L'alopecie est d'autant plus fréquente que la chimiothérapie associe plusieurs drogues. La CT orale est moins toxique à ce niveau. Les schémas intermittents à forte dose sont plus alopeciant que les schémas hebdomadaires.



# L'ALOPECIE :

- Les produits les plus alopéciantes :
  - 1) les anthracyclines, les taxanes.
  - 2) le CPM, l'IFM, la NVB
  - 3) DTIC, MTX, VCR, VLB
  - 4) BLM, 5 FU(IC), DHAD
  - 5) CBDCA, 5 FU, MTC, PCZ
  - 6) CDDP, Fotémustine
- Les mesures : perruque ou “prothèse capillaire” - abandon? du casque réfrigérant : effet très limité, CI nombreuses (LA, métas crâniennes, osseuses ou cutanées, APC, Tu à fort potentiel méta au niveau cérébral).

# LA MUCITE BUCCALE, LES PROBLÈMES DENTAIRES

- Les mucites et stomatites : complications fréquentes en rapport avec l'action propre des drogues ou l'immunodépression. Elles nécessitent une bonne prévention (hygiène dentaire) ou des traitements curatifs. Gêne fonctionnelle souvent importante : dysphagie et amaigrissement. Partie visible de lésions qui peuvent être plus diffuses sur l'appareil digestif. Porte d'entrée possible chez le **neutropénique** pour une septicémie.
- Toutes les chimiothérapies (à des degrés divers :BLM, CPM, Anthra, TXT, VP, 5 FU, MTX...) et la radiothérapie peuvent être responsables.

# La prévention

- Importance de l'état dentaire, remise en état nécessaire
- Bains de bouche: préventifs (Hextril\* Eludril\* Givalex\* par exemple)
- ou curatifs par une association telle que :
  - Mycostatine 2 à 3 flacons
  - Collargol 1% 1 c à soupe
  - dans 250 cc de bicarbonate de Na à 1.4 %
- ou bien
  - Fungizone susp 40 ml
  - Eludril ou autre 75 ml
  - Xylocaine 5% 1 à 2 flacons
  - dans 100 cc de bicarbonate de Na à 1.4 %
- Maintien d'une bonne salivation : glaçons, Artisial, S 25.
- Le fluconazole ou **TRIFLUCAN\*** à raison de 50 à 100 mg jour permet de résoudre le problème de la prévention des candidoses récidivantes. Le sucralfate ou **ULCAR\*** peut améliorer la situation au niveau de la cavité buccale et du tube digestif.
- Les lésions virales herpétiques sont fréquents et doivent être dépistées : prescription de **Zovirax** ou de **Zélitrex**.

# LES DIARRHEES

- Complication majeure des chimiothérapies au 5 FU en infusion continue (IC) ou utilisant de la camptothécine – Peut faire partie des phases toxiques de toute chimiothérapie très dosée (anthracyclines avec neutropénie fébrile dans les suites par exemple).- Importance d'une bonne prévention : doses de chimiothérapie à aménager et/ou traitement curatif précoce.
- Les prescriptions:
  - - Imodium, Smecta
  - - Elixir parégorique
  - - réhydratation, réalimentation
  - - antibiothérapie
- Une hospitalisation est parfois nécessaire.

# LES RALENTISSEMENTS DU TRANSIT

- Les drogues responsables : VCR, VLB, NVB (poisons du fuseau)
- Les troubles électrolytiques en rapport avec les vomissements aggravent ces phénomènes qui peuvent aller jusqu'à un tableau sub-occlusif.
- Traitement par : Prostigmine (S/C ou comprimés) puis aspiration si nécessaire, réhydratation et réalimentation parentérale complémentaire.
- Une hospitalisation est parfois nécessaire.
- Des médicaments antiémétiques aussi courants que le Zophren et le Kytril, occasionnent très souvent outre des céphalées une constipation majeure, transitoire mais mal vécue par les patients
- les antalgiques et en particulier les morphiniques ralentissent le transit, peuvent provoquer des nausées et des vomissements, et viennent accentuer les troubles digestifs déjà existants ou aggraver l'intolérance digestive à la chimiothérapie.

# LES ULCERATIONS DIGESTIVES (HAUTES)

- Complications fréquentes - Importance des hernies hiatales déjà présentes avec reflux gastrooesophagien - peuvent toucher l'ensemble du tube digestif (destruction d'un épithélium à renouvellement rapide)
- Traitement par les antagonistes des récepteurs à l'histamine, antiH<sub>2</sub> (RANIPLEX\*) ou **inhibiteur de pompe à protons** H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATP ase de la cellule pariétale gastrique (MOPRAL\*INEXIUM...) avec une très nette amélioration du confort, de la tolérance à la thérapeutique et une réduction du risque de complications. Un traitement de fond doit être installé durant la chimiothérapie.

# LES NAUSEES ET VOMISSEMENTS

- Effet secondaire majeur avec des conséquences importantes : refus de poursuivre le traitement, altération de l'état général, amaigrissement, inconfort.
  - 1) **les vomissements aigus** : contemporains de la chimiothérapie.
  - 2) **les vomissements retardés** : au delà des 48 heures qui suivent le traitement, tout aussi inconfortables, empêchent la restauration de l'état général indispensable à la poursuite du traitement - peuvent durer 10 à 15 jours.
  - 3) **les vomissements anticipés** : apparaissent avant la cure de chimiothérapie et nécessitent une préparation adaptée.

## Les drogues responsables :

- 1) CDDP, NH<sub>2</sub>, DTIC, ADM
- 2) CPM, IFM, CBDCA, EPI.
- 3) 5-FU, BLM, VP 16, DHAD, MTC, VLB, VCR, MTX
- 4) les polychimiothérapies

## Le traitement :

- 1) **les vomissements aigus** : importance d'une bonne prévention, les antiHT3 (ZOPHREN\* 1 ampoule + 2 comprimés ou KYTRIL\*), le Primpéran, le Plitican, les corticoïdes, le Tranxène, le Lexomil. Cette prévention est effectuée d'emblée en chimiothérapie ambulatoire
- 2) **les vomissements retardés** : le Primpéran, le Plitican, le Tranxène mais aussi le Zophren dans les formes majeures et l'Emend.
- 3) **les vomissements anticipés**: Primpéran, Lexomil, Tranxène ou Valium ou autre anxiolytique
  - dans les 48 heures qui précèdent la cure.
  - Problèmes :
    - Anti HT3 (céphalées, ralentissement du transit)
    - Primpéran / Plitican : troubles extrapyramidaux avec trismus (Ponalide IM ou IV, Artane IM)



# Les vomissements

CONCLUSION : il est impensable à l'heure actuelle d'effectuer une quelconque chimiothérapie sans un bon encadrement des troubles digestifs : nausées et vomissements, diarrhées ou constipation, épigastralgies, RGO, douleurs abdominales, état subocclusif... .

- EXEMPLE de PROTOCOLE ANTI EMETISANT :
- La veille (Vo anticipés) : une benzodiazépine : Xanax,, Tranxène ou Témesta ou du Lexomil
- Le jour du traitement (Vo aigus) : sétron IV, corticoïdes IV, neuroleptique IV ou anxiolytique per os,
- Les jours qui suivent (Vo retardés) : sétron per os ou Emend, neuroleptique per os, autre antiémétique si Vo moins marqués (CT moyennement émétisante).

# LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE

- La toxicité la plus constante et potentiellement la plus grave. Le risque : septicopyohémie et septicémie avec un engagement du pronostic vital possible. Surveillance habituelle: NFS,plaquettes. La myélotoxicité est variable en fonction des molécules, de la posologie. Elle est plus importante en cas d'associations de plusieurs drogues.

- **Les incidents :**

- - la leucopénie : < 2 à 3000 GB
- - la neutropénie : < 1500 PN dans les 3 à 4 jours qui suivent le traitement
- - l'agranulocytose : < 500 PN, il faut 2 fois le nadir pour obtenir la restauration)
- - importance de la lymphopénie elle est prédictive d'une neutropénie future
- - la thrombopénie à **J10**, restaurée le plus souvent à J 21 (formes avec toxicité très retardée)
- - l'anémie toujours plus tardive dans son installation

# La toxicité hématologique

- La surveillance :

- - à J 8 - J 10 pour les sujets fragiles, les protocoles agressifs, les premières cures (biologie plus complète)
- - avant chaque cure pour définir les doses de la cure à programmer et calculer les intervalles

- La conduite à tenir:

- LA NEUTROPENIE

- - elle n'est pas fébrile : surveillance quotidienne de la NFS avec ou sans facteurs de croissance
- - elle est fébrile :  $> 38^{\circ}\text{C}$  , antibiothérapie avec ou sans facteurs de croissance
- - **les facteurs de croissance** : chaque fois que la situation constitue un risque évident ou prévisible pour le malade

# La toxicité hématologique

- LA THROMBOPENIE
- > 25 000 plaquettes, pas de saignements : surveillance (Exacyl en prévention?)
- < 25 000 plaquettes , saignements ou état fébrile associé : concentrés plaquettaires, Exacyl ou autre, (facteurs de croissance en attente)
- nadir retardé par rapport à celui de la leucopénie

# La toxicité hématologique

- L'ANEMIE
- - le chiffre limite : Hb = 8 g ---- > transfusions - des transfusions sont légitimes à un taux d'Hb supérieur si sujet fatigué, âgé, tolérant mal l'anémie (insuffisant respiratoire notamment ou cardiaque).
  - - la chimiothérapie serait plus efficace chez un patient non anémique
- - facteurs de croissance disponibles : les EPO
- LA LYMPHOPENIE
  - risque infectieux (si < à 200 ou 400 / mm<sup>3</sup>) mycosique, viral ou parasitaire
  - long délai de récupération (10 à 12 mois après la CT)

# TRAITEMENT DES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES

- **La prévention** : hygiène générale, hygiène buccale, soins de SAVI, surveillance de la NFS (pas d'antibiothérapie systématique), GCSF+++
- **Prise en charge du syndrome infectieux** :
  - Hospitalisation, surveillance clinique (TA T° diurèse) Biologie (NFS iono créat bilan hépatique, hémocultures répétées sur VVP et SAVI, prélèvements gorge Urines selles vagin – RP pulmonaire pour recherche de foyer
  - Identification du germe impliqué
  - Antibiothérapie systématique avant résultats :
    - - betalactamine + aminoside à forte dose
    - - betalactamine +fluoroquinolone en cas d'insuffisance rénale
    - - glycopeptides (vancomycine ou teicoplanine) en cas d'échec
  - On maintient le TT jusqu'à apyrexie et récupération hématologique : PN > à 500
  - Autres TT éventuels : antiviraux, antifongiques et antiparasitaires (cotrimoxazole)
  - Transfusions de GR et ou de Plq si nécessaire
  - Décontamination digestive éventuelle

# TRAITEMENT DES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES

- l'hospitalisation n'est pas toujours nécessaire dans le cadre de ces complications.
- A l'heure actuelle on emploie plus largement les facteurs de croissance :
  - les EPO pour contrer l'anémie et ses effets indésirables
  - les G-CSF pour prévenir ou traiter les neutropénies.

# LES TROUBLES BIOLOGIQUES HEPATIQUES ET RENAUUX

- Modification du profil hépatique : conséquences de la chimiothérapie mais également de la maladie qui peut concerner le foie
- Une augmentation significative de la bilirubine contre-indique la poursuite du traitement ( $> 20$  à  $30$  )
- La Créatinine (bon indicateur de la fonction rénale): aucune chimiothérapie n'est possible ou raisonnable avec une créatinine anormale sauf cas particulier (produit non néphrotoxique, CT hebdomadaire, hyperhydratation avec surveillance rigoureuse)
- La **clairance de la créatinine** doit compléter l'information:
  - . normale: chimiothérapie possible
  - . si réduite de 50 % : minoration des doses pour les produits néphrotoxiques
  - si réduite de 75 % : remise en cause de la prise de risque correspondant à la Chimiothérapie



# LA FIEVRE

- Les causes essentielles:
  - -la neutropénie :  $< 500$  éléments /mm<sup>3</sup>
  - -la durée de cette neutropénie  $> 8$  jours
  - -les SAVI (contamination cutanée notamment staphylocoque)
  - -la mucite
  - -les hémopathies plus que les tumeurs solides
- Une règle fondamentale : TOUTE FIEVRE DOIT ETRE CONSIDEREE COMME INFECTIEUSE ET DOIT ETRE TRAITEE
- Prévoir des prélèvements en fonction du tableau clinique sans en attendre des résultats toujours clairs
- Les facteurs pronostiques : le choc septique ( frissons, hypoTA), pneumopathie associée, mucite associée, la profondeur de la neutropénie

# LA FIEVRE

Le traitement = AB thérapie immédiate :

Augmentin\*(betalactamine) 2 à 3 x 1 g ou Ciflox\*(quinolone) 2 x 500 mg / jour, compléter en fonction d'un antibiogramme éventuel, commencer à domicile immédiatement, poursuivre si bonne évolution

Hospitalisation à prévoir dans les cas graves (septicémie, neutropénie profonde, thrombopénie < 25000, mucite majeure, foyer infectieux déclaré)

Association par exemple en IV de Péflacine\*(quinolone)--> +Amiklin\* ( amikacine) -->les gram - + Flagyl\* (nitronidazole) --> les anaérobies

- Eventuel verrou antibiotique à la Vancomycine\* pour le SAVI s'il est infecté (ablation d'un SAVI infecté par germes résistants).

# LE SYNDROME DE LYSE TUMORALE

- La destruction massive de cellules tumorales provoque parfois complications majeure (hémopathies malignes essentiellement : Tu très chimiosensible, masse tumorale ++ TD rapide, LDH élevée, perturbations métaboliques préexistantes) :
- Avec hyperkaliémie, hyperphosphatémie(hypo Ca secondaire par précipitation cristaux de ph de Ca), acidose, hyperuricémie (catabolisme des bases puriques)
- -→ **Insuffisance rénale aiguë avec anurie par obstruction**, pronostic vital en jeu – TT hypouricémiant nécessaire – si échec Dialyse.
- **TRAITEMENT :**
- Hyperhydratation (avant la CT) 3 litres /m<sup>2</sup>+ :- diurétiques avant la CT
- Alcalinisation des urines : bicarbonate de Na 50 mmol/L
- Hypouricémiants : Allopurinol(Zyloric\*) 10 mg /kg par jour (inh de la xanthine oxydase responsable de la synthèse de l'acide urique lors de la dégradation des bases puriques)
- **Rasburicase(Fasturtec\*)** urate oxydase recombinante qui transforme l'acide urique en allantoiné 10 fois plus soluble que l'acide urique et éliminé par voie rénale (0,20 mg par Kg et par jour en perfusion de 30 mn une fois par jour)
- Dialyse en cas d'échec

# EXTRAVASATIONS

La Clinique : bien connue en périphérie sur les membres supérieurs - plus sournoise et parfois grave au niveau des SAVI - nécessitent une extrême vigilance surtout quand on utilise une IC sur SAVI et des produits dangereux.

- Les produits dangereux
  - 1) les anthracyclines, l'actinomycine D, NH<sub>2</sub>, MTC, VLB, VDN, VCR
  - 2) DHAD, CDDP, VP16,5 FU
- Le traitement :
  - - arrêter la perfusion mais ne pas dépiquer
  - - tentative immédiate d'aspiration du produit intratissulaire - injecter association de xylocaine 1% (20cc) + Isuprel (1 ampoule) avec une aiguille hypodermique ou Hyaluronidase 2 ampoules + Hydrocortisone 10 ml - poncturer la zone d'extravasation
  - - lavage
  - - marquage, surveillance pour traitement ultérieur éventuellement chirurgical
  - - ablation du SAVI parfois entouré d'une collection liquidienne qui ne demande qu'à s'infecter

# LA TOXICITE CARDIOVASCULAIRE

Une complication cardiovasculaire n'est pas exceptionnelle en cours de CT.  
Mais il existe de nombreuses causes d'atteinte cardiaque au cours d'une évolution cancéreuse.

- **L'insuffisance cardiaque**
  - - les anthracyclines ++ mais aussi
  - - l'embolie pulmonaire
  - - l'atteinte péricardique (RTE médiastinale préalable)
  - - l'atteinte tumorale thoracique
- **L'insuffisance coronarienne**
  - le 5 FU ++ mais aussi
  - - les sténoses coronariennes post RTE
  - - l'insuffisance coronarienne banale (tabac, athérome)
- Les troubles du rythme et de la conduction fréquents en cancérologie mais
  - - les troubles ioniques (déshydratation et dénutrition : Mg et K en baisse)
  - - l'envahissement tumoral du péricarde ou du myocarde
- **La surveillance** : l'ECG, L'échographie cardiaque : la FEVG

# LES ANTHRACYCLINES (ADM-EPI)

- Toxicité aigüe : imprévisible - le plus souvent sans conséquences - dans les suites immédiates de l'injection, totalement réversible, sans suites en général - exceptionnels troubles du rythme ventriculaire mortels
- Toxicité cumulative très dose dépendante - le principal risque - mortalité encore élevée - 2.2 % des cas -
  - - la dose cumulative: ADM
    - - 0.3 % 500 mg / m<sup>2</sup>
    - - 10 à 20 % entre 500 et 600 mg / m<sup>2</sup>
    - - 30 à 50 % au-delà de 600 mg /m<sup>2</sup>
- D'où la notion de DMA
  - 450 à 600 mg / m<sup>2</sup> pour l'ADM
  - 1 000 mg / m<sup>2</sup> pour l'EPI

# LES ANTHRACYCLINES (ADM-EPI)

## Les facteurs de risque :

- - l'âge: jeunes enfants, adultes > 70 ans
- - RTE dans les 6 mois précédents ou concomitante
- - association avec CPM, DTIC, MTC, BLM, Act D
- - HTA, atteinte myocardique existante
- - malnutrition

## Le mode d'administration : sont moins toxiques et tout aussi efficaces

- - injections hebdomadaires faibles doses
- - IC sur 24 heures
- - les injections très matinales 4 heures (chronobiologie)

## Prévention = la surveillance

- - l'ECG inutile
- - l'échographie cardiaque : la FEVG ++ ( si < 45 % arrêter le traitement)

# LE 5 FLUORO-URACILE

- **Insuffisance coronarienne** : 1.6 % au début des descriptions - en fait 10 % des traitements avec 2.2 % de mortalité - 68 % de modifications ECG asymptomatiques (holter) - survenue plus fréquente à la première cure - non dose dépendante - importance de la cardiopathie préexistante - 4.5 % d'accidents coronariens en cas d'antécédents - 1.1 % en l'absence d'antécédents - plus fréquents en cas de pathologie ORL - il s'agit d'un **spasme coronarien** (endothéline responsable ou fluoroacétaldéhyde produit de dégradation du 5 FU ??) - quand l'insuffisance coronarienne est certaine sous 5 FU : contreindication à la poursuite du produit.
- **Insuffisance cardiaque** : forme aiguë, globale, sévère - rapidement réversible à l'arrêt de la drogue et avec traitement adéquat



# LES AUTRES DROGUES CARDIOTOXIQUES

- - le CPM
  - - les antimétabolites : 5 FU et peut être le MTX
  - - les alcaloïdes de la pervenche: phénomène marginal
  - - DES et autres oestrogènes
- - DHAD : pas tout fait négligeable: > 10 % au delà de 120 mg / m<sup>2</sup>
- - BLM : insuffisance coronarienne dans l'association BLM-VDS-CDDP -
- -TAXOL: troubles du rythme - spontanément réversibles - un cas d'infarctus du myocarde mortel décrit - **états de choc** dans certains cas avec malaise général

# IMMUNOTHERAPIE

- IFN ALPHA: 5 à 12 % de toxicité cardiaque (cardiopathies ischémiques et atteintes myocardiques pures)
- IL 2 : toxicité cardiaque dose dépendante - réversible le plus souvent sans séquelle - troubles du rythme - hypoTA - insuffisance coronarienne -

# TOXICITE RESPIRATOIRE

- - EN COURS DE PERFUSION: SURCHARGE HYDRIQUE SIMPLE
- - A DISTANCE : Forme aigue avec fièvre, toux, dyspnée puis phase chronique avec dyspnée et insuffisance respiratoire chronique ----- > BLM, MTX, Nitrosourées - RTE + CT
- - au cours des CT hebdomadaires : infiltration du parenchyme et épanchements pleuraux : Taxotère hebdomadaire

# TOXICITE CUTANEOMUQUEUSE

- Alopécie : Anthracyclines - CPM
- Rash – éruptions – xérodermie – tâches pigmentées : BLM
- Mucite, conjonctivite, anite, épistaxis : Taxanes (Taxotère) MTX, 5 FU et toutes les autres drogues
- Onycholyse : taxanes (taxotère hebdomadaire)
- Lésions cutanées des nouvelles drogues : souvent en relation avec l'efficacité du TT (acné de l'Erbitux® ou cetuximab)

# LES ALLERGIES

- Manifestations parfois importantes avec état de choc après injections de Taxol, de L.OHP et de CBDCA nécessitant une réanimation, l'arrêt momentané ou définitif du TT (importance du rythme des perfusions et de la sensibilisation progressive aux produits).

# LES TROUBLES NEUROLOGIQUES

- Altération de l'audition : le platine
- Altération de la vision : baisse de l'acuité visuelle, phénomène transitoire ?
- Acroparesthésies : **neuropathie sensitive** (L.OHP, platine, taxanes le Taxol® en particulier)
- **Neuropathie motrice** : au niveau des MI avec un handicap fonctionnel.
- Altération des fonctions cognitives et troubles de la mémoire.

# Troubles hormonaux - Stérilité

- **LES TROUBLES HORMONAUX**
- Aménorrhées durables ou définitives
- Baisse de la libido, réduction des sécrétions vaginales
- Impuissance fréquente
- Modification du caractère, du sommeil et de l'humeur
- **LA STÉRILITÉ** (Homme>> femme)

# LES MANIFESTATIONS FONCTIONNELLES

- Bouffées d'angoisse, malaises divers difficiles à étiqueter
- Douleurs articulaires, myalgies (taxanes)
- Lombalgies (G CSF)



# Les complications des disphosphonates

Effet antiostéoclastique :

Traitement d'appoint important dans la prise en charge

des métastases osseuses : effet antalgique ++

Effets secondaires :

**Insuffisance rénale**

**Osteonécroses osseuses maxillaires**

# LES SAVI

- Des progrès indiscutables ont été réalisés en chimiothérapie ambulatoire à partir du moment où nous avons pu disposer de l'ensemble du petit matériel permettant d'effectuer la chimiothérapie moderne:
- Les SAVI ou systèmes d'accès veineux implantables : sites ou chambres d'injection posés par le chirurgien en sous cutané dans la région thoracique supérieure (principe d'une chambre creuse d'où part un cathéter placé dans une grosse veine) - ces systèmes sont mis en place avant la chimiothérapie et qui équipent la majorité des patients à l'heure actuelle - Ils permettent d'éviter l'essentiel des complications au point d'injection, complications en rapport avec la toxicité tissulaire des produits employés en chimiothérapie
- mais aussi : les aiguilles de Huber et l'ensemble du petit matériel jetable
- et enfin : les infuseurs, les pompes programmables, les pompes pour chimiothérapie chronomodulée.

# LES SAVI

- Les accidents essentiels
- **LA THROMBOSE** : développée à partir du cathéter, elle nécessite parfois une hospitalisation pour traitement anticoagulant
- **L'INFECTION** du SAVI est une complication fréquente et parfois sévère - une asepsie rigoureuse est nécessaire quand on manipule un site d'injection (désinfection des mains, port de gants et de masque, désinfection très soignée de la peau, limitation des manipulations inutiles ou trop souvent répétées, surveillance de l'état cutané et de l'environnement du SAVI).
- **LE DEPLACEMENT** de l'aiguille qui peut être responsable d'un arrêt momentané du traitement ou d'un passage indésirable de produit dans le tissu sous-cutané (extravasation)
- **LA RUPTURE OU DESINSERTION** du cathéter: il faut alors réintervenir pour enlever le cathéter et remplacer l'ensemble du système
- **LA CRISTALLISATION** : elle est due à la précipitation dans le SAVI des produits souvent incompatibles - elle nécessite dans la plupart des cas un changement de site et doit donc être évitée par un protocole d'injection des divers produits préalablement établi.

# PRECAUTIONS A PRENDRE LORS DE LA MANIPULATION DES CYTOTOXIQUES

1) Local de préparation réservé à cet usage :

- hotte à flux laminaire vertical

2) Matériel approprié à la manipulation :

- blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets

4) les déchets contaminés doivent être placés dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet et incinérés à plus de mille degrés.

- Actuellement préparation centralisée des produits et présentation des produits prêts à l'emploi aux infirmières et chimiothérapie ambulatoire.
- Multiplication des dispositifs techniques qui réduisent les manipulations et le risque de formation de microbrouillards.
- Les femmes enceintes doivent être exclues de la préparation des drogues cytotoxiques.

# LES THERAPEUTIQUES CIBLEES



x

# LES THERAPEUTIQUES CIBLEES

## • 1 - ANTICORPS MONOCLONAUX

rituximab ou MABTHERA®- anti-CD 20

trastuzumab ou HERCEPTIN®- anti c erb B2

bevacizumab ou AVASTIN® anti-EGFR

cetuximab ou ERBITUX® anti-EGF R

pertuzumab anti HER 2 et 3 ph II après HER

panitumumab VECTIBIX® cancers colorectaux

# LES THERAPEUTIQUES CIBLEES



x

# LES THERAPEUTIQUES CIBLEES

## • 2 – LES TKI

- gefitinib ou IRESSA ® anticorps anti EGFR -
- sunitinib ou SUTENT ®
- imatinib ou GLIVEC ® anticorps anti CD 117 -
- sorafenib ou NEXAVAR®
- erlotinib ou TARCEVA ® anticorps EGFR
- lapatinib ou TYVERB ®
- dasatinib ou SPRYCEL ® LLC et autres (sein, prostate)



# Le schéma-type du récepteur « tyrosine kinase »



# Les voies de la signalisation



# Le récepteur du facteur de croissance épidermique



# Activation de l'EGF R et conséquences



# Action du cetuximab (ERBITUX), anticorps monoclonal sur la cellule



# Action du cetuximab (ERBITUX), sur la cellule et ses conséquences



# L'angiogenèse : une initiation d'origine tumorale



# Le mécanisme général de l'angiogenèse





# L'angiogenèse responsable de la prolifération tumorale



# Schéma d'action du bevacizumab (AVASTIN)



# Schéma d'action du sorafenib ou NEXAVAR



# Le tosylate de sorafenib ou NEXAVAR®

## Traitement multicyclique par voie orale

### Les effets secondaires

#### Les plus fréquents :

diarrhées et troubles gastrointestinaux (nausées et vomissements, douleurs abdominales, ballonnements)  
éruptions et desquamation sur peau sèche  
Syndrome mains -pieds  
HTA

#### Les moins fréquents :

asthénie, gêne respiratoire, anémie, douleurs osseuses,  
Douleurs au niveau du site tumoral

*Ces effets secondaires = interruptions de traitement dans 10% des cas et une adaptation de dose ou une pause dans 20% des cas*

# Le malate de sunitinib ou SUTENT®

## Traitement multicyclique par voie orale

### Les effets secondaires

**FREQUENTS** : asthénie, troubles gastrointestinaux (diarrhées, nausées et vomissements, stomatite, douleurs gastriques), modification de la couleur de la peau et des cheveux, xérodermie, dysgueusie, inappétence, poussées d'HTA

**SERIEUX mais PLUS RARES** : embolie pulmonaire, thromboses veineuses, HTA sévère, neutropénie, thrombopénie, hémorragies, perforations intestinales, insuffisance cardiaque

## Le bevacizumab ou AVASTIN®

### Traitement antiangiogène injectable (IV) en association avec une chimiothérapie

#### Les plus graves :

perforations gastrointestinales : 1.4 à 2% (intervalle libre nécessaire entre acte chirurgical et l'injection d'AVASTIN®)

hémorragies : 4%, souvent mineures (épistaxis) ou au niveau de tumeurs en place (bronchiques, cérébrales)  
thromboembolies artérielles (3 à 10%) et thromboembolies veineuses (9 à 16%)

#### Les plus fréquents :

asthénie, diarrhées, nausées, douleurs diffuses, poussées hypertensives, protéinurie (dose dépendante)

# LES THERAPEUTIQUES CIBLEES



x

# Comment évaluer l'impact des TMC :

- 1) les TMC sur **anomalies moléculaires causales** jouant un rôle déterminant dans la transformation tumorale (Imatinib ou Glivec dans les LMC et les GIST) : taux de réponse élevé en monothérapie.
- 2) les TMC sur des **anomalies moléculaires plus tardives** qui contribuent à la progression mais pas à la transformation initiale (trastuzumab ou Herceptin dans le sein, ou rituximab antiCD20 dans les LNH) : rôle intéressant en additif, couplés à une chimiothérapie standard.
- 3) Les TMC sur des **anomalies moléculaires ne jouant pas de rôle direct sur la transformation** : peu ou pas d'activité en clinique.



# LES PROBLEMES POSES PAR LES TMC

## 1) les molécules sont elles réellement ciblées ?:

- Chaque TMC n'a pas une cible unique – certaines molécules antiangiogéniques agissent sur VEGF, c kit, cerb 1...- certains APMC antiEGFR ont une activité antiangiogénique – certaines TU exprimant peu HER 1 traitées par Iressa ou cetuximab répondent : l'action ne se situe donc pas uniquement sur HER 1 = inhibition de l'ensemble de la voie signalétique – les IFT n'agissent pas seulement sur cellules TU en inhibant l'adressage membranaire de ras puisque plus de 100 molécules sont soumises à l'action de la farnésyl-transférase.

# LES PROBLEMES POSES PAR LES TMC

## 2) les cibles sont-elles réellement présentes ? :

Dans le cas de c erb B2 oui : une cible et un effet par Herceptin. – par contre pour Iressa pas de corrélation entre expression R EGF et réponse au gefitinib – premières études Glivec/CPC : ne sait pas si c kit surexprimé – les cibles sont difficilement mesurables – on manque de biomarqueurs sanguins témoignant de l'activité des TMC.

# LES PROBLEMES POSES PAR LES TMC

## 3) leur place reste à définir :

La CT a évolué – Tt adjuvant / sein : séquentiel

Anthracyclines puis Taxane.- Utilisation séquentielle de la CT et des TMC ? (décevant en concomitant) – association de TMC ? – TMC + RTE ? – TMC / histoire naturelle des cancers : en chimioprévention ? en néoadjuvant ? en adjuvant ? et TT de maintenance ? et peut être plus uniquement en situation métastatique comme on l'a fait jusqu'à présent.

# CONCLUSIONS

- Chimiothérapie traditionnelle et TMC se complètent
- Les effets secondaires des TMC sont parfois majeurs : surveillance attentive et information
- Révolution culturelle : recherche clinique, appréciation des réponses, biomarqueurs, associations...