

Traitements anti-cancéreux Chimiothérapie

Dr Hélène PLUCHART

Pharmacienne

CHU Grenoble Alpes / Université Grenoble Alpes

Traitements médicaux du cancer

Chimiothérapie

**Thérapies
ciblées**

Hormonothérapie

Immunothérapie



Alkylants

Liaison covalente à l'ADN au niveau de sites actifs grâce à leur fraction ALKYLante

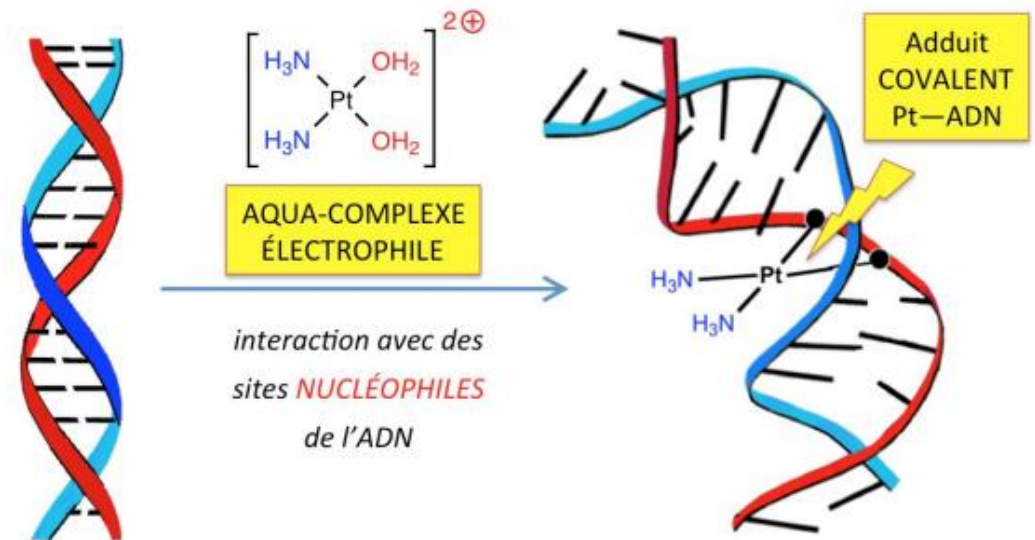
Formation de ponts intra ou inter brins (adduits covalents)



Exemples:

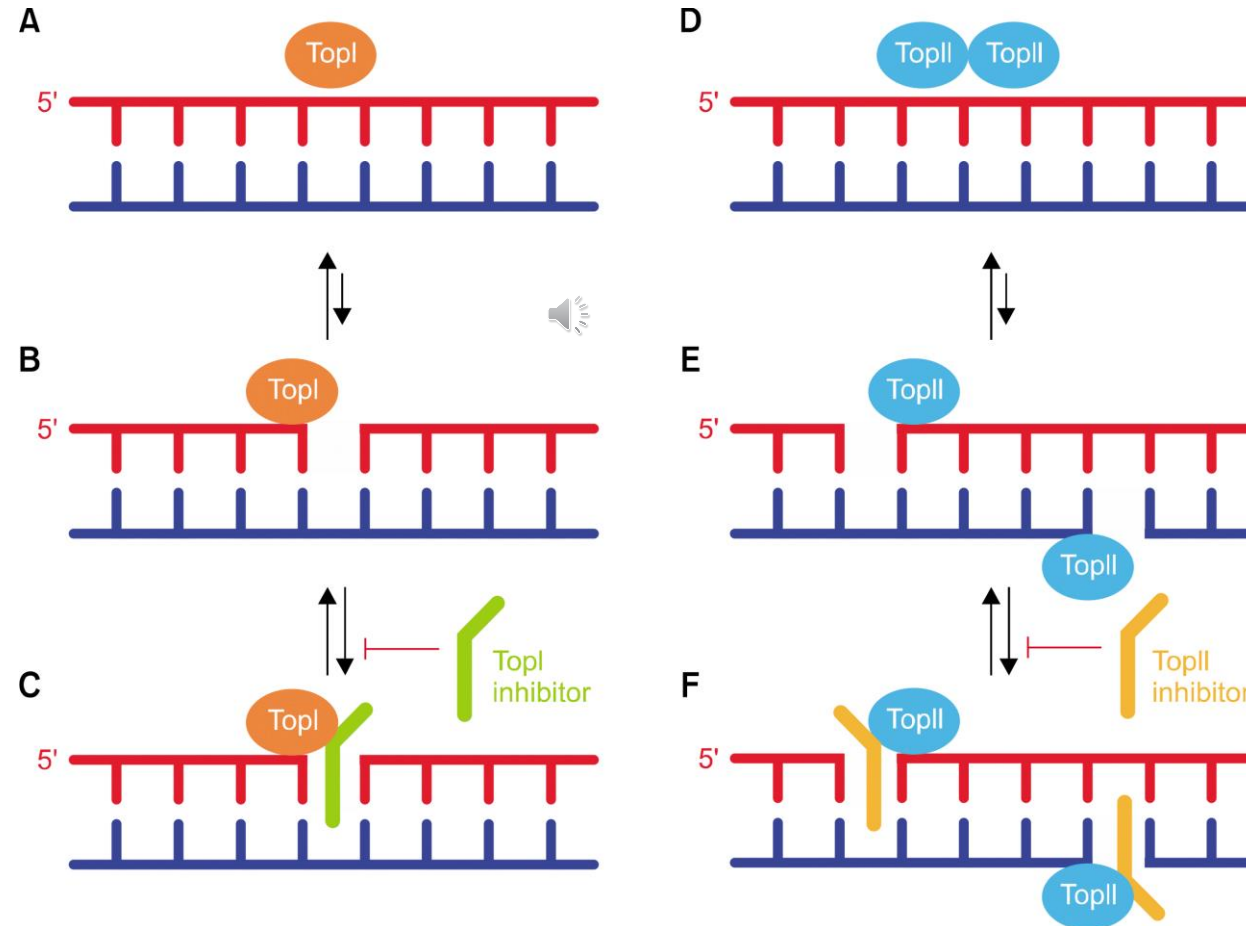
Cisplatine

Cyclophosphamide (moutardes à l'azote)



Les complexes de platine se comportent comme des agents électrophiles

Inhibiteurs de topoisomérase I ou II

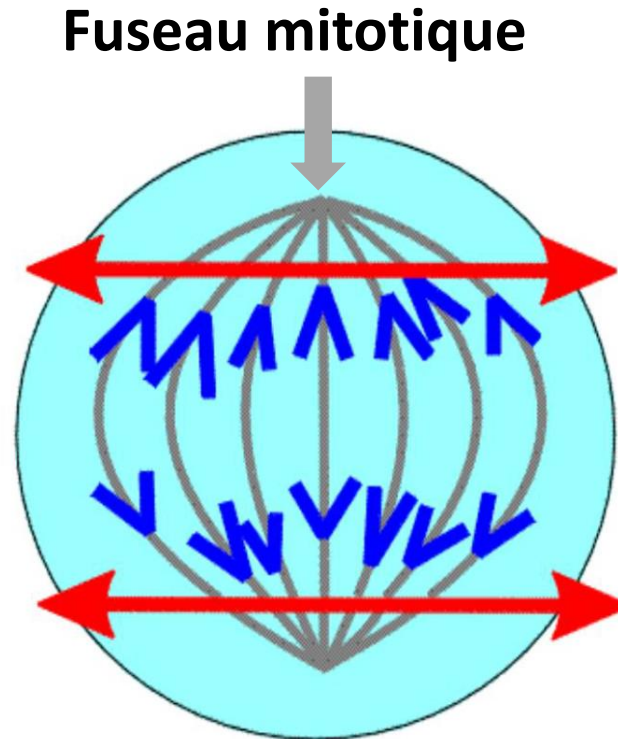


Inhibition des
topoisomérases I ou II

Exemples:
Irinotécan
Topotécan
Etoposide
Doxorubicine (= anthracycline
= agent intercalant)
...

Poisons du fuseau

Exemples:
Paclitaxel
Vincristine
Vinblastine
etc



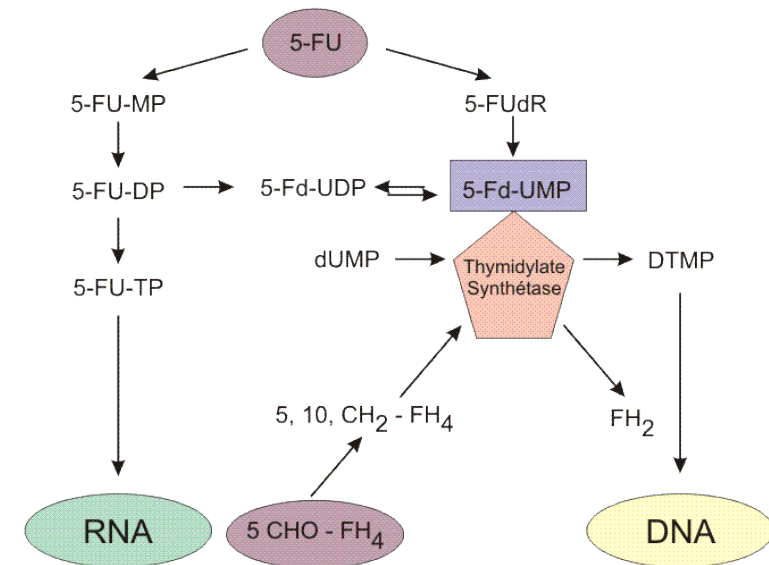
Les antimétabolites

Molécules dont la formule chimique:

- Présente une analogie avec la structure de substances endogènes nécessaires (=bases puriques ou pyrimidiques) aux synthèses des acides nucléiques et des protéines
- Est suffisamment différente pour agir en tant qu'**inhibiteur compétitif** (« Leurre biochimique »)

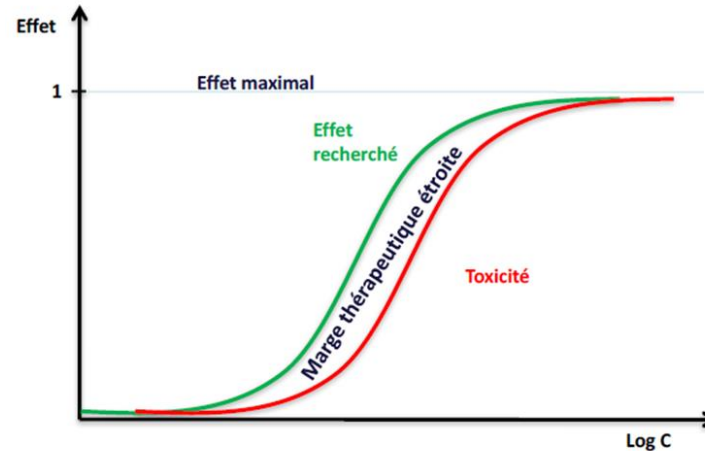
Interférence avec la synthèse d'ADN: inhibition spécifiques des enzymes/incorporation dans l'ADN

- Exemples: 5-fluorouracile, methotrexate etc



La chimiothérapie

Traitement à **marge thérapeutique étroite** car pas de spécificité d'action sur la cellule cancéreuse (action sur toute cellule en phase de multiplication)



D'après MRoustit

Prescription peut être faite en fonction de la surface corporelle (fonction poids et taille du patient)

Notion de cure de chimiothérapie : traitement de 1 à 5 jours puis phase de repos avant une nouvelle administration 2, 3 ou 4 semaines. Cette période de repos permet aux cellules normales de « récupérer » de la toxicité des différentes molécules

La chimiothérapie

Peut être utilisée sous forme d'association de plusieurs médicaments (protocole):
augmentation efficacité et diminution apparition résistance (toxicités augmentées)

Choix de ces médicaments :

-Actifs sur la tumeur à traiter



-Mécanismes d'action différents

-Pas de toxicité spécifique commune sur organe vital

Voies d'administration: intraveineuse, sous-cutanée, orale...

Exemple de protocole

Cancer du sein Protocole TAC

1 cure = 1 jour


J1



- Docétaxel, 75mg/m² (poison du fuseau)*
- Doxorubicine, 50mg/m² (intercalant)*
- Cyclophosphamide, 500mg/m² (alkylant)*

Fréquence: toutes les 3 semaines, 6 cures (J1=21)

Effets indésirables communs

- **Toxicité digestive:** Nausées/ vomissements, mucites...
- **Toxicité hématologique:** leuco-neutropénie, anémie, thrombopénie
- **Toxicité gonadique**
- **Toxicité sur la peau et phanères:** alopecie 
- **Cancer secondaire**
- **Asthénie**
- **Réactions d'hypersensibilité**

Toxicité hématologique

- Toxicité **dose dépendante, cumulative et réversible** (surveillée par NFS)

Neutropénie: peut avoir pour conséquence l'apparition d'un problème infectieux

Thrombopénie: entraîne un risque hémorragique

Anémie: fatigue, tachychardie, dyspnée...

- **Correction :**



–Par transfusion si toxicité importante (effet rapide mais risques liés à la transfusion)

–**Traitement de support:** Administration de facteurs de croissance, en curatif ou en préventif (systématique si par exemple protocole très neutropéniant): **facteurs de croissance des PNN** (G-CSF par exemple, à débiter le lendemain cure chimiothérapie), **facteurs de croissance érythrocytaires** (érythropoïétine ou EPO)

Toxicité sur la muqueuse digestive

-**Troubles du goût:** agueusie, dysgueusie

-**Mucites, stomatites:** accentuées par la radiothérapie et l'immunodépression. Remise en état de la dentition, utilisation de bain de bouche, + traitement curatif si besoin

-**Nausées, vomissements:**



Fonction des médicaments utilisés et du patient.

Peuvent être **anticipés, aigus** (<24h), **retardés** (>24h), **réfractaires**.

Traitement de support: Traitements antiémétiques choisis en fonction des médicaments prescrits (du potentiel émétisant du protocole de chimiothérapie) et du patient.

+ Règles hygiéno-diététiques

Classes thérapeutiques utilisées:

Antidopaminergique D2 : métoclopramide
Antagonistes 5HT3 : ondansétron...
Antagonistes des récepteurs NK1 de la substance P: aprépitant ...
Corticoïdes
Psychotropes: neuroleptiques ou benzodiazépines

Toxicité sur le système reproducteur

Risques de toxicité gonadique selon les chimiothérapies anticancéreuses reçues

Prélèvement de sperme chez l'homme jeune, de tissu ovarien chez la femme jeune.

Toxicité sur le système pilo-formateur



L'alopécie, obstacle psychologique possible à l'acceptation du traitement; fréquente et fonction du médicament

Prévention possible par le **port du casque réfrigérant**

Achat d'une perruque si traitement très alopeciant

Extravasation

- **Fuite accidentelle d'un produit hors du secteur vasculaire** vers les tissus avoisinants lors d'une injection ou d'une perfusion
- **Signes d'une extravasation** : brûlure, picotement, douleur au point d'injection, voire induration, œdème, absence de retour sanguin
- **Mesure pour éviter une extravasation** : vérifier le retour sanguin avant l'administration
- **Que faire** : arrêt perfusion dès suspicion extravasation et prévenir médecin, noter l'heure d'arrêt.
- **Délimiter** les contours de la zone extravasée et prendre des photos.
- Identifier la toxicité du produit en cause: **Vésicant / Irritant / Non irritant**
- **Surveillance et procédures +++**

Effets indésirables spécifiques

Toxicité	Molécules	Commentaires
Cardiaque	Cardiomyopathie dilatée aux anthracyclines (inhibiteur de topoisomérase II) : cumulative, dose-dépendante	Contrôle ECG et fraction d'éjection du ventricule gauche, existence d'une dose maximale cumulée pour chaque molécule, existence d'un antidote (desrazoxane)
Pulmonaire	Fibrose potentiellement irréversible: bléomycine	
Rénale	cisplatine, méthotrexate	Prévention par hyperhydratation, surveillance de la fonction rénale Antidote (amifostine)
Urologique	Cystite hémorragique: cyclophosphamide, ifosfamide	Évitée par administration concomitante d'un antidote, l'uromitexan
Neurologique:	Surdité: cisplatine Convulsions avec la vincristine Neuropathies périphériques: vincristine...	Dose maximale vincristine par injection: 2 mg
Allergique	Choc anaphylactique: Paclitaxel, etoposide	



Cas du 5-fluorouracile (5-FU) et de la capécitabine

Toxicités liées à un **polymorphisme génétique**:

Déficit en DPD et traitement à base de 5FU et capécitabine

(Capécitabine: administré par voie orale, précurseur du 5-fluorouracile)

→ Nouvelles modalités de prescription et de dispensation en prévention de leur toxicité



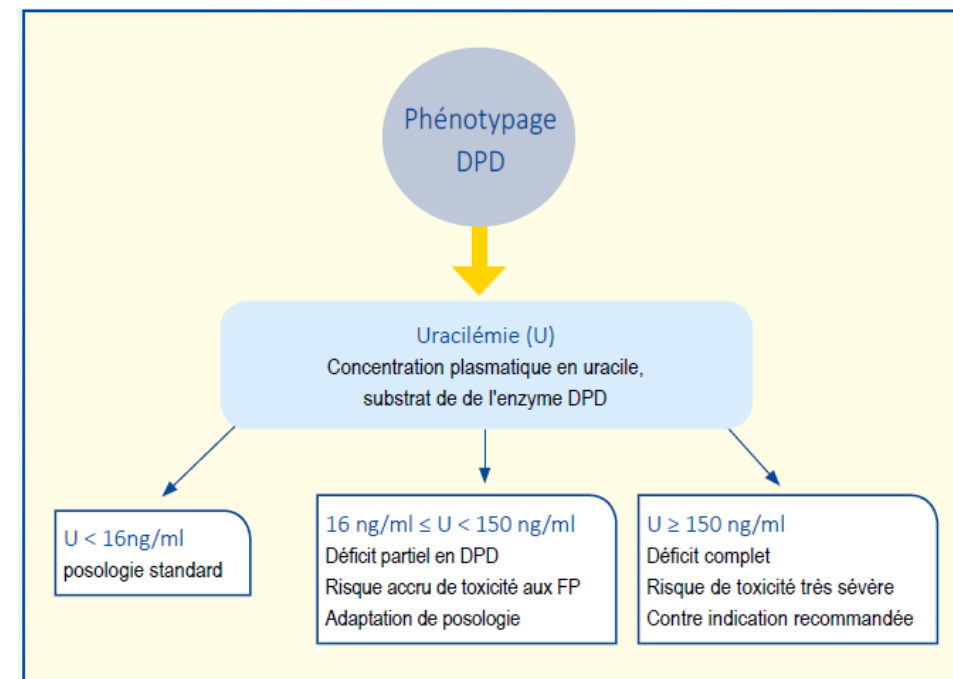
Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement - Point d'Information

Avril 2019

Bien que le déficit en DPD soit rare (entre 0.05 et 0.1% pour un déficit complet, et entre 3 et 8% pour un déficit partiel, en population générale), la recherche systématique de ce déficit avant tout traitement est indispensable ; elle est réalisée une seule fois, par simple prise du sang et mesure de l'uracilémie par un laboratoire d'analyses. Une fois l'activité de l'enzyme DPD connue pour un patient donné, il n'est pas nécessaire de la mesurer à nouveau avant chaque cycle de chimiothérapie.

Afin de garantir que tous les patients concernés bénéficient de ce test avant le traitement, la prescription, la dispensation en pharmacie hospitalière ou de ville, et l'administration du 5-FU ou de la capécitabine sont désormais subordonnées aux conditions suivantes :

- la recherche d'un déficit en DPD, au travers d'un dosage du taux d'uracile^[1] présent dans le sang des patients, a été réalisée (dosage prescrit par le médecin),
- le prescripteur mentionne « Résultats uracilémie pris en compte » sur la prescription,
- le pharmacien s'assure de la présence de cette mention avant toute dispensation.



L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées aux Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Auvergne Rhône-Alpes.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits dans les Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Auvergne Rhône-Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.