

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNEE 2000

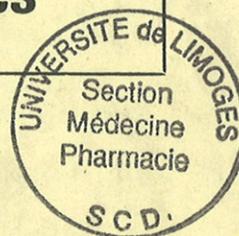
Thèse n° 321/2

CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE :
Prévention
et traitement des effets secondaires

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 144134 5



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2000

par

Céline DENIS

née le 16 juin 1975 à Châteauroux (Indre)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur HABRIOUX Gérard, *Professeur* **PRESIDENT**
Monsieur GENET Dominique, *Praticien Hospitalier* **JUGE**
Madame LAGARDE Aline, *Praticien Hospitalier* **JUGE**
Madame LARTIGUE Martine, *Maître de Conférences* **JUGE**

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE**

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur COMBY Francis Maître de Conférences

PROFESSEURS:

| | |
|----------------------------|--|
| BENEYTOU Jean-Louis | BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| BERNARD Michel | PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE |
| BOSGIRAUD Claudine | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE |
| BROSSARD Claude | PHARMACOTECHNIE |
| BUXERAUD Jacques | CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| CARDOT Philippe | CHIMIE ANALYTIQUE |
| CHULIA Albert | PHARMACOGNOSIE |
| CHULIA Dominique | PHARMACOTECHNIE |
| DELAGE Christiane | CHIMIE GENERALE ET MINERALE |
| DREYFUSS Gilles | PARASITOLOGIE |
| GHESTEM Axel | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE |
| HABRIOUX Gérard | BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| LACHATRE Gérard | TOXICOLOGIE |
| MOESCH Christian | HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT |
| LOUDART Nicole | PHARMACODYNAMIE |

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre Président de thèse

Monsieur HABRIOUX Gérard,
Professeur des Universités de Biochimie Fondamentale,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse,
Soyez remercié de l'aide apportée tout au long de ce travail et de votre
disponibilité durant nos années d'études.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A nos juges

Madame LAGARDE Aline,
Praticien Hospitalier,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury de thèse,
Nous tenons à vous remercier pour tout l'intérêt porté à ce travail,
Soyez assurée de notre respectueuse reconnaissance et de toute notre gratitude.

Madame LARTIGUE Martine,
Maître de Conférences des Universités,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce
travail.
Soyez assurée de notre profond respect.

Monsieur GENET Dominique,
Praticien Hospitalier,

L'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail nous touche
profondément.
Nous tenons à vous remercier pour l'intérêt que vous nous avez porté durant notre
stage hospitalo-universitaire ainsi que pour les qualités humaines dont vous faites
preuve envers vos patients.
En espérant que ce travail sera digne de l'estime que nous vous portons.

A mes parents,

Que ce travail soit pour vous un remerciement pour l'amour, l'aide, le soutien et les encouragements prodigués tout au long de ces années.

Merci de m'avoir aidé à grandir, à devenir ce que je suis.

J'ai l'immense chance de savoir que vous serez toujours là pour moi.

Avec tout mon amour et mon admiration

A mon « EBI^{enne} » de sœur,

Maintenant, c'est à ton tour de réviser ! Je te souhaite des années d'études aussi intéressantes et enrichissantes que les miennes ont pu l'être.

Reviens nous vite.

A mes grand parents,

Vous avez toujours crû en moi, sachez que je vous aime tous très fort.

A mon oncle, pour m'avoir permis de trouver ma vocation.

Merci de m'avoir attendue car c'est un plaisir de travailler avec toi.

A tous mes amis de Limoges avec lesquels j'ai passé six années formidables.

A Véro, Geneviève et Françoise, les rayons de soleil de mes midis Limougeaux.

A Jérôme, Isabelle, Manon, , Kris, Karine et mon Lolo, Gégé,

Merci d'avoir été là pour moi dans les mauvais comme dans les bons moments.

A tous les autres : Ronan, Virginie, Fred... et à toutes les fêtes à venir.

Un grand merci à ma Véro et à Jérôme qui m'ont beaucoup aidé à finir cette thèse.

PLAN

INTRODUCTION

DEUXIEME PARTIE : TOXICITE DES AGENTS CYTOTOXIQUES

TOXICITE IMMEDIATE

I.1. EFFETS GENERAUX

- I.1.1. NAUSEES ET VOMISSEMENTS
- I.1.2. TROUBLES INTESTINAUX
- I.1.3. DENUTRITION ET CANCER
- I.1.4. REACTIONS ALLERGIQUES ET ETATS FEBRILES
- I.1.5. TOXICITE HEMATOLOGIQUE
- I.1.6. TOXICITE CARDIAQUE
- I.1.7. TOXICITE HEPATIQUE
- I.1.8. TOXICITE PANCREATIQUE
- I.1.9. TOXICITE RENALE ET URINAIRE
- I.1.10. TOXICITE PULMONAIRE
- I.1.11. TOXICITE OCULAIRE
- I.1.12. TOXICITE NEUROLOGIQUE
- I.1.13. TROUBLES METABOLIQUES
- I.1.14. TROUBLES PSYCHIQUES
- I.1.15. DEFICIT IMMUNITAIRE
- I.1.16. COMPLICATIONS INFECTIEUSES

I.2. EFFETS LOCAUX

- I.2.1. TOXICITE CUTANEE ET PHANERIEENNE
- I.2.2. COMPLICATIONS BUCCALES
- I.2.3. COMPLICATIONS DU CATHETERISME VEINEUX

II. TOXICITE CHRONIQUE

II.1. MYELOTOTOXICITE

II.2. TOXICITE CARDIAQUE

- II.2.1. TOXICITE CHRONIQUE
- II.2.2. TOXICITE TARDIVE

II.3. TOXICITE HEPATIQUE

22 JUN 2009

RETOUR LE :

II.4. TOXICITE PULMONAIRE

II.5. NEUROTOXICITE

II.5.1. NEUROTOXICITE CENTRALE CHRONIQUE

II.5.2. NEUROTOXICITE PERIPHERIQUE

II.6. PERTURBATIONS DES FONCTIONS GENITALES ET GONADIQUES, RISQUE MUTAGENE

II.6.1. EFFETS STERILISANTS DE LA CHIMIOETHERAPIE

II.6.2. EFFETS MUTAGENES

II.7. RISQUE CARCINOGENE

II.8. DIVERS

II.8.1. TOXICITE RENALE

II.8.2. TOXICITE CUTANEE ET PHANERIEENNE

II.8.3. TOXICITE GASTRO-INTESTINALE

II.8.4. IMMUNOSUPPRESSION

II.8.5. TOXICITE OCULAIRE

DEUXIEME PARTIE : PREVENTION ET TRAITEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

I. INTRODUCTION

II. LES CHIMIOPROTECTEURS

II.1. LES CHIMIOPROTECTEURS PLEIOTROPES

II.1.1. HISTORIQUE

II.1.2. MECANISME D'ACTION

II.1.3. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

II.1.4. PHARMACOCINETIQUE

II.1.5. TOXICITE

II.1.6. ETUDES CLINIQUES

II.1.7. FORMES GALENIQUES

II.1.8. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

II.2. LES CHIMIOPROTECTEURS EXCLUSIFS D'ORGANE

II.2.1. PAR ANTAGONISME DIRECT DE L'EFFET CYTOTOXIQUE

II.2.2. PAR ANTAGONISME DE CERTAINS METABOLITES TOXIQUES PAR DES MECANISMES DIFFERENTS DE L'EFFET CYTOTOXIQUE HABITUEL DE LA CHIMIOOTHERAPIE

II.3. CONCLUSION

III. LES CHIMIOCORRECTEURS

III.1. LES ANTI-EMETIQUES

III.1.1. LES ANTI-EMETIQUES NON ANTI-SEROTONINERGIQUES

III.1.2. LES ANTI-EMETIQUES ANTI-SEROTONINERGIQUES

III.1.3. STRATEGIE DE PREVENTION DE L'EMESIS CHIMIO-INDUIT

III.2. LES FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOÏETIQUES

III.2.1. FACTEURS DE CROISSANCE DES LIGNEES LEUCOCYTAIRES

III.2.2. FACTEURS DE CROISSANCE DES LIGNEES MEGACARYOCYTAIRES

III.2.3. DES LIGNEES ERYTHROCYTAIRES

III.2.4. CONCLUSION

TROISIEME PARTIE : AMELIORATION DU CONFORT DU PATIENT

I. L'ALOPECIE

II. PRISE EN CHARGE DES MUCITES, STOMATITES

II.1. MESURES PREVENTIVES

II.1.1. REMISE EN ETAT DE LA DENTURE

II.1.2. APPRENTISSAGE D'UN BROSSAGE EFFICACE ET ADAPTE DES DENTS

II.1.3. MAINTIEN DE LA SALIVATION

II.1.4. BAINS DE BOUCHE

II.1.5. TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

II.1.6. AUTRES MOYENS THERAPEUTIQUES ENVISAGEABLES

II.2 MESURES CURATIVES

II.2.1. BAINS DE BOUCHE ANTIFONGIQUES : (cf. supra)

II.2.2. TRAITEMENTS ANTIFONGIQUES

II.2.3. TRAITEMENT ANTIVIRAL

II.2.4. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE APPROPRIE

II.2.5. TRAITEMENT DE LA DOULEUR

III. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRESENTANT UNE INFECTION

III.1. MESURES PREVENTIVES (2, 74)

III.2. MESURES CURATIVES

III.2.1. AGRANULOCYTOSE, APLASIE TRANSITOIRE

III.2.2. APLASIE DURABLE

IV. PREMEDICATION ANTI-ALLERGIQUE

V. TRAITEMENT DES TROUBLES INTESTINAUX

VI. TRAITEMENT DE L'ANOREXIE ET DE LA DENUTRITION

VII. TRAITEMENT DE LA DOULEUR

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Malgré les progrès thérapeutiques réalisés, la chimiothérapie ne fait pas de différence entre les cellules saines et les cellules tumorales, de plus les stratégies thérapeutiques se sont toutes heurtées aux toxicités aiguës et cumulatives des chimiothérapies.

L'association de plusieurs anticancéreux augmente le nombre des effets indésirables. De plus, l'apparition de nouvelles molécules ayant des modes d'action originaux a fait découvrir de nouvelles toxicités.

L'augmentation des doses dans les chimiothérapies a été possible grâce aux progrès de la réanimation hématologique conjugués à l'arrivée sur le marché de produits permettant de lutter efficacement contre les effets secondaires. En améliorant la tolérance des médicaments anticancéreux, ils contribuent à rendre plus supportables les traitements chimiothérapeutiques chez des malades déjà psychologiquement et physiquement affaiblis.

Après avoir étudié les principaux effets secondaires rencontrés dus à la toxicité immédiate et chronique des anticancéreux, nous étudierons les moyens mis en œuvre pour lutter contre ces complications, que nous classerons en chimioprotecteurs et chimiocorrecteurs, et nous aborderons les différentes possibilités pour améliorer le confort des patients.

PREMIERE PARTIE :

**TOXICITE DES AGENTS
CYTOTOXIQUES**

I. TOXICITE IMMEDIATE

I.1. EFFETS GENERAUX

I.1.1. NAUSEES ET VOMISSEMENTS (1, 2, 3, 4)

Les nausées et vomissements rencontrés lors des chimiothérapies anticancéreuses demeurent l'effet secondaire le plus fréquent et le plus redouté, avec l'alopecie, par les patients.

Ces manifestations sont causées par de nombreuses drogues. Les nausées, vomissements et leurs complications, vont être responsables de l'inconfort et de l'affaiblissement du malade entraînant :

- une déshydratation,
- un déséquilibre électrolytique,
- une malnutrition,
- une insuffisance rénale fonctionnelle,
- une diminution de l'excrétion urinaire des agents cytotoxiques, ce qui potentialise leur toxicité.

Ils pourront ainsi amener le patient au refus de poursuivre son traitement, diminuant donc ses chances de guérison.

Leur toxicité est variable dans son intensité et sa durée en fonction du potentiel émétisant des anticancéreux utilisés, de la dose, du mode d'administration et des associations réalisées. Elle dépend aussi du patient selon son sexe, son âge et le nombre de cures déjà effectuées.

Ⓞ MECANISME DU VOMISSEMENT ET DES NAUSEES

Les nausées sont sous le contrôle strict du système nerveux végétatif (S.N.V.). Les vomissements, quant à eux, sont contrôlés par le système nerveux central (S.N.C.). Le vomissement est un acte réflexe complexe qui nécessite une coordination entre le centre du vomissement, qui assure la commande, et les organes effecteurs : muscles abdominaux et respiratoires.

Le centre du vomissement se situe dans la formation réticulée latérale du buste, et reçoit des influx provenant :

- Du tube digestif par les voies afférentes du nerf vague.
- Du cortex cérébral et du système limbique en ce qui concerne les pensées, odeurs, émotions, et de l'appareil vestibulaire (mal des transports).
- De la zone chémoréceptrice (CTZ) située dans l'arée postrema. Elle est reliée au centre du vomissement par le faisceau solitaire. Elle est exposée simultanément au flux sanguin et au liquide céphalo-rachidien.

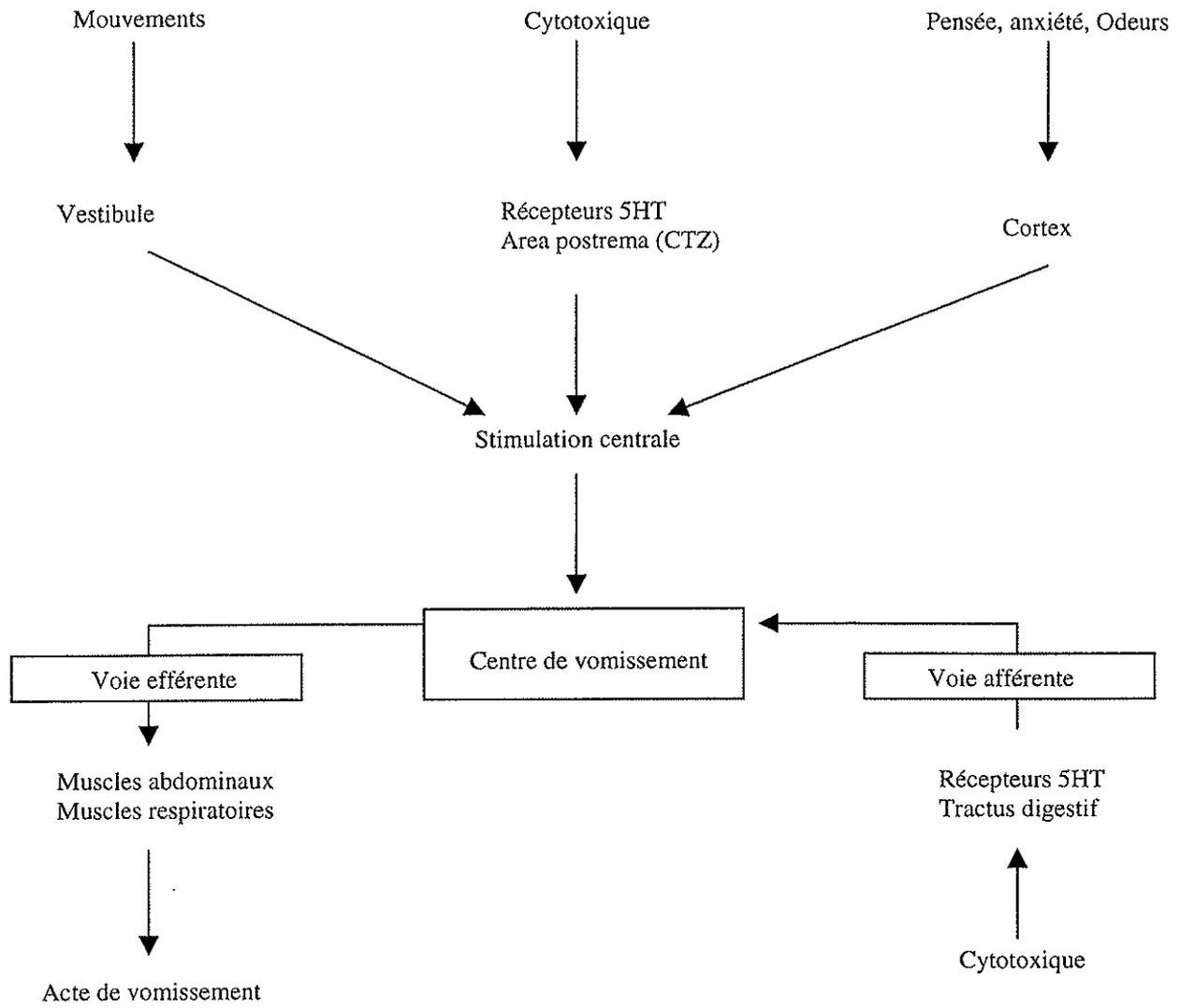
Ce réflexe met en jeu différents neuromédiateurs.

- Au niveau central :

| | Centre du vomissement | Faisceau solitaire | Zone chémoréceptrice |
|---------------|-----------------------|--------------------|----------------------|
| Histamine | + | + | + |
| Acétylcholine | + | + | + |
| Enképhalines | | + | + |
| Dopamine | | | + |
| Sérotonine | | | + |

- Au niveau périphérique, la transmission synaptique est assurée par l'acétylcholine, l'adrénaline, les neuropeptides et la sérotonine qui est le neuromédiateur majeur au niveau du système nerveux intrinsèque.

Le centre du vomissement semble surtout être stimulé par la zone chémoréceptrice réflexogène (Chemoreceptor Triggor Zona : CTZ) car cette zone est particulièrement sensible aux modifications humorales (urée, acétone, alcalose sanguine), aux stimuli labyrinthiques et surtout aux stimuli chimiques (anticancéreux, opiacés, digoxine).



Cependant, ce n'est pas la seule voie de stimulation du centre du vomissement ; les afférences périphériques peuvent être impliquées chez le sujet cancéreux (action cytotoxique sur les cellules entéro-chromaffines, libération de sérotonine, fixation sur les récepteurs 5HT₃, stimulation des terminaisons afférentes vagales avec activation du centre du vomissement soit directement soit indirectement par l'area postrema). La localisation de la tumeur ou la stimulation du nerf vague par les produits sécrétés par la tumeur peuvent expliquer la survenue des nausées et vomissements.

② CHRONOLOGIE DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS

On distingue 3 types de phénomènes émétiques selon le délai d'apparition des nausées et vomissements.

→ Les effets immédiats (vomissements aigus) surviennent quelques minutes à quelques heures après l'administration du produit (ex : chlorméthine).

→ Les effets retardés apparaissent en général en 24 heures et persistent de 24 heures à une semaine avec un maximum entre la 48^{ème} et la 72^{ème} heure. Ils sont fréquents après l'administration de drogues à haut potentiel émétisant telles que le cisplatine.

→ Les nausées et vomissements anticipés concernent environ un tiers des patients ayant déjà reçu trois à quatre cures de chimiothérapies. Ils apparaissent dans les heures ou les jours précédents la chimiothérapie ou dès l'arrivée à l'hôpital. Ils seraient déclenchés par des stimuli sensoriels, visuels, ou olfactifs en relation avec l'hôpital (locaux, personnel). La durée des symptômes persiste en général de quelques heures à 48 heures.

③ INTENSITE DES VOMISSEMENTS

Elle sera variable et dépendra d'un certain nombre de paramètres :

- La nature de l'agent utilisé. Le potentiel émétisant varie d'un médicament à l'autre et selon la dose utilisée. Par exemple, le cisplatine est peu émétisant à faible dose (< à 20 mg/m²), mais il est fortement émétisant à forte dose (> à 100 mg/m²). (cf tableau)

Tableau I-I : Classification des anticancéreux (DCI) en fonction de leur potentiel émétogène.

| Risque > 90% | Risque 60-90% | Risque 30-60% | Risque 10-30% | Risque 10% |
|---|--|---|--|-------------------------|
| Cisplatine (> 75 mg/m ²) 1-48 h | Cisplatine (<75 mg/m ²) 1-48 h | Cyclophosphamide (<0,5 mg/m ²) | Cytarabine (< 20 mg/m ²) | Busulfan |
| Dacarbazine (>500 mg/m ²) 4-24 h | Dacarbazine (<500 mg/m ²) 1-12 h | Doxorubicine (20-75 mg/m ²) | Doxorubicine (< 20 mg/m ²) | Chlorambucil |
| Cyclophosphamide (>1 g/m ²) | Cyclophosphamide (0,5-1 g/m ²) 4-24 h | Méthotrexate (100-250 mg/m ²) | Méthotrexate (< 100 mg/m ²) | Cyclophosphamide per os |
| Carmustine (>200 mg/m ²) 2-24 h | Cytarabine (250 mg-1 g/m ²) | 5-FU (>1 g/m ²) | 5-FU (< 1 g/m ²) | 6-Thioguanine per os |
| Lomustine (> 60 mg/m ²) 2-24 h | Carmustine (100-200 mg/m ²) 2-24 h | Vinblastine | Etoposide per os | |
| Streptozocine 1-24 h | Lomustine (<60 mg/m ²) 2-24 h | Téniposide | Bléomycine | |
| Chlorméthine 0,5-36 h | Doxorubicine (>75 mg/m ²) 2-48 h | Azacytidine | Vincristine | |
| 6-Thioguanine (700 mg/m ²) | Méthotrexate (>250 mg/m ²) | Asparaginase | Thiotépa | |
| | Mitomycine 1-72 h | Amsacrine | Melphalan | |
| | Procarbazine 8-24 h | Epirubicine | Cladribine | |
| | Actinomycine 12-24 h | Fludarabine | Docétaxel | |
| | Carboplatine 4-24 h | Fotémustine | Hydroxyurée | |
| | Melphalan haute dose | Mitoxantrone | Ifosfamide | |
| | Daunorubicine 2-48 h | Pentostatine | Navelbine | |
| | Altrétamine | | Paclitaxel | |
| | | | Vindésine | |
| | | | Vinblastine | |

Le risque est indiqué en pourcentage des patients présentant des épisodes émétiques. Les heures indiquées correspondent au délai de survenue des troubles digestifs.

- L'action émétique de certains cytotoxiques est moins importante en perfusion continue sur plusieurs heures qu'en perfusions courtes.
- L'administration orale est responsable de plus de nausées et vomissements que l'administration parentérale.
- Le potentiel émétogène d'un anticancéreux est souvent dose-dépendant. Les nausées et vomissements sont d'autant plus intenses que la dose d'agent cytotoxique est élevée et leur survenue paraît liée à l'existence d'un pic de concentration sérique du médicament.
- Les polychimiothérapies sont constamment plus toxiques que les monochimiothérapies car les effets émétisants des différents médicaments s'additionnent.

- Il ne faut pas méconnaître les facteurs liés à l'environnement (odeurs, type de repas...), la sensibilité au mal des transports qui peuvent avoir une influence importante s'exerçant surtout par stimulation centrale (vomissements anticipés).
- L'intensité des vomissements dépendra aussi de facteurs liés au patient :
 - l'âge (les jeunes vomissent plus que les personnes âgées),
 - le sexe (les femmes vomissent plus que les hommes),
 - l'éthylisme (le sujet alcoolique, buvant plus de 100 g d'alcool par jour, vomit moins),
 - l'état psychique (l'anxiété augmente le risque),
 - les antécédents, les cures antérieures (si un malade a vomi au cours de la première cure, le risque de récurrences lors des cures suivantes est important).

Les nausées induisent la sécrétion de vasopressine qui réduit la possibilité d'éliminer les urines diluées par le rein. Les vomissements vont donc avoir pour conséquence des troubles métaboliques et physiologiques importants. Ils induisent des troubles électrolytiques avec perte d'ions chlore, d'ions acide, potassium, et d'eau qui conduiront à une déshydratation et à une alcalose métabolique. La déplétion chlorée et potassique peut être exacerbée par la néphrotoxicité des anticancéreux, en particulier celle du cisplatine, obligeant à précéder son injection d'une importante hydratation.

L'ensemble de ces troubles entraîne une oligurie et une insuffisance rénale fonctionnelle qui vont réduire l'excrétion des anticancéreux et en accentuer la toxicité.

Outre l'altération de la qualité de vie, les vomissements sévères vont aussi entraîner déficit vitaminique, malnutrition et anorexie qui vont aggraver un état général souvent précaire. On notera plus rarement des hémorragies gastro-intestinales et des ruptures de varices œsophagiennes ou des pneumopathies de déglutition.

La sensation désagréable engendrée est telle que le patient va craindre les cures à venir, ce qui pourra entraîner des vomissements anticipés.

I.1.2. TROUBLES INTESTINAUX (5, 6, 3)

La constipation :

Elle est liée à la neurotoxicité périphérique des alcaloïdes de pervenche (vincristine et vinblastine essentiellement) et à un moindre degré des taxanes.

Ces médicaments agissent par atteinte neurologique directe au niveau du plexus de Meisner et Auerbach, et vont entraîner une parésie intestinale.

Cette toxicité est liée :

- à la dose (ne pas dépasser, pour une injection, une dose totale de 2 mg de vincristine),
- à la répétition des injections,
- à l'âge du sujet traité.

Les symptômes peuvent aller de la simple constipation opiniâtre à un tableau d'occlusion aiguë pseudo-chirurgicale avec distension aérienne diffuse de l'intestin grêle et du colon, et l'atonie complète.

Les diarrhées :

Elles surviennent dans 5 à 15 % des traitements anticancéreux.

La pathogénie est complexe :

- Le cisplatine et la dacarbazine stimulent le péristaltisme intestinal.
- On observe une atteinte de la muqueuse intestinale avec le 5 fluoro-uracile, la cytarabine et le méthotrexate. Ces diarrhées s'accompagnent d'une souffrance de la muqueuse digestive, souvent associée à une stomatite ulcéreuse, une laryngite, ou une oesophagite. C'est pourquoi on arrête le traitement si la diarrhée est trop importante afin d'éviter une perforation digestive. Elle peut persister jusqu'à 7 jours après l'arrêt du traitement.
- L'irinotécan entraîne une diarrhée sécrétoire ou mixte qui peut apparaître au cours de la perfusion (il s'agit d'une simple accélération du transit) ou quatre à huit jours après la cure (ceci se produit chez plus de 80 % des malades, avec environ 4 épisodes diarrhéiques par jour pendant approximativement 5 jours).
- Les diarrhées infectieuses sont présentes dans 16,5 % des cas de diarrhées. Les parasites les plus rencontrés sont *Entamoeba histolytica* et *Entamoeba dispar* (dans 8,5 % des cas) ; et *Giardia lamblia* (3,1% des cas). On rencontre beaucoup plus rarement des parasites tels que *Strongyloïdes stercoralis* (0,6 %), *Cryptosporidium parvum* (0,3%), et *Isospora belli* (0,1%).

I.1.3. DENUTRITION ET CANCER (3, 7, 8)

Au cours du stade diagnostique des cancers, les médecins observent généralement une perte pondérale égale à 5 % du poids corporel.

La dénutrition observée est variable selon le type de cancer, sa localisation et le stade évolutif. En effet, certains cancers peuvent évoluer très longtemps sans perte de poids (sein, utérus), alors que d'autres s'accompagnent toujours d'un amaigrissement précoce, intense, et rapide (pancréas, voies aérodigestives).

Une dénutrition importante constitue un marqueur de l'évolutivité du cancer. C'est une valeur pronostique péjorative et elle peut être un obstacle à la mise en œuvre du traitement. Elle est entraînée par une diminution des apports et une augmentation des dépenses énergétiques.

① DIMINUTION DES APPORTS

L'anorexie est un des premiers symptômes de la dénutrition cancéreuse. Elle se définit comme une diminution des ingesta, inférieurs de 20% aux ingesta habituels, et ne permettant pas de couvrir les dépenses énergétiques de base. Elle va donc se caractériser par un déficit calorique et un amaigrissement.

L'anorexie a de nombreuses étiologies :

1. Elle peut être due à la tumeur elle-même :
 - On observe des modifications de la sensibilité dans le domaine du goût, de l'odorat et de l'appétit.
 - De plus, la tumeur va sécréter des peptides anorexigènes et entraîner des modifications métaboliques [réduction du rapport plasmatique : acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine) / acides aminés aromatiques (phénylalanine et tyrosine)]. Il va y avoir une activation dopaminergique par l'augmentation du flux de phénylalanine et de tyrosine, qui va déclencher l'anorexie. Il y aura aussi une augmentation de la sérotonine intra-cérébrale.
 - La localisation de la tumeur (œsophage, tumeurs digestives) peut entraîner une dysphagie. On pourra aussi observer des troubles de l'absorption liés aux perturbations endocriniennes des tumeurs du pancréas (ou secondaires au traitement).

2. L'annonce du diagnostic et la peur de la mort peuvent engendrer des perturbations psychiques profondes, entraînant des états dépressifs qui réduiront l'appétit du patient.
3. Le traitement chimiothérapeutique va entraîner des diarrhées, mucites, altérations des épithéliums. Certains médicaments anticancéreux vont donner aux aliments un goût métallique ou une odeur insupportable qui vont rendre difficile une alimentation normale. Les médicaments du confort (antalgiques, anxiolytiques, morphiniques et antidépresseurs) peuvent aussi perturber l'alimentation.
4. Enfin, la chirurgie (le jeûn péri-opératoire) aggrave aussi la dénutrition.

② AUGMENTATION DES DEPENSES ENERGETIQUES

L'augmentation des dépenses énergétiques est causée par l'hypercatabolisme tumoral et par les perturbations métaboliques liées au cancer.

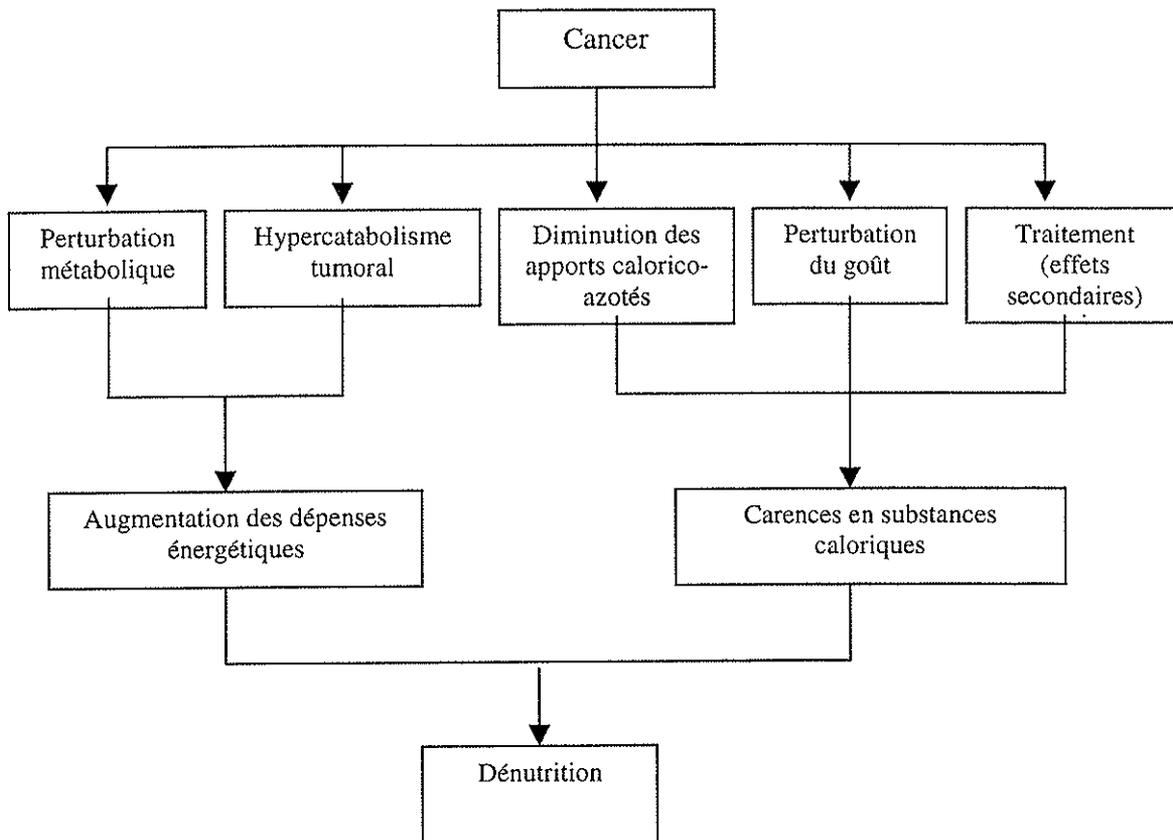
1. Hypercatabolisme tumoral

On observe des altérations des dépenses énergétiques. En effet, les dépenses énergétiques et les pertes protéiques sont augmentées par la croissance tumorale, les épanchements séreux et les pertes par fistules. La dépense énergétique de base est augmentée de 30 à 60% chez le sujet cancéreux.

2. Perturbations métaboliques

Le cancer entraîne des anomalies au niveau du :

- *métabolisme glucidique*, ceci se produit par intolérance au glucose, avec tendance à l'hyperglycémie ; de plus, la néoglucogénèse hépatique est augmentée,
- *métabolisme lipidique*. On observe une déplétion des réserves de graisses (due à une hyperlipolyse) qui entraîne une hyperlipidémie,
- *métabolisme protéique*. La consommation d'azote par le tissu tumoral s'accroît ; la synthèse protéique musculaire est abaissée, avec persistance du catabolisme musculaire.



La surveillance de l'état nutritionnel et la correction de ses troubles va permettre d'améliorer la qualité de vie des patients et de mettre en œuvre des traitements plus agressifs et mieux supportés, qui seront capables de modifier le pronostic, voire la durée de survie.

I.1.4. REACTIONS ALLERGIQUES ET ETATS FEBRILES (2, 3, 6)

Certains cytotoxiques peuvent induire des réactions d'hypersensibilité. Celles-ci surviennent selon 3 mécanismes d'action :

- réaction immunologique (ex : la cytarabine),
- dégranulation directe des mastocytes et basophiles,
- activation du complément.

Ces troubles allergiques se manifestent par différents symptômes :

- Hyperthermie et frissons.

Les médicaments impliqués sont la L-asparaginase, la chlorméthine, la cladribine, la cytarabine, l'étoposide, la pentostatine, le rituximab, le téniposide...

- Manifestations cutanées

Elles peuvent survenir sous forme d'urticaire (avec les anthracyclines), de prurit, de rash cutané, flush, eczéma (avec l'altrétamine), ou de brûlures cutanées intenses (dus en particulier à la carmustine).

- Manifestations pulmonaires

Les manifestations les plus fréquemment rencontrées sont des dyspnées (paclitaxel, étoposide, pentostatine, téniposide), des bronchospasmes (docétaxel, cisplatine, bléomycine, étoposide, téniposide, pentostatine), et des toux (avec la pentostatine).

Des congestions des muqueuses, œdèmes de Quincke dus au rituximab peuvent aussi apparaître ; ainsi qu'une pneumopathie interstitielle aiguë allergique pouvant être causée par le méthotrexate.

- Manifestations cardiaques

Il peut arriver des problèmes cardio-vasculaires tels que des hypotensions avec le rituximab, les taxanes, la cisplatine, l'étoposide et la daunorubicine.

Certains médicaments : le melphalan, le cyclophosphamide, la L-asparaginase, provoquent parfois des chocs anaphylactiques nécessitant l'arrêt du traitement. D'autres tels que la chlorméthine, l'étoposide, et le paclitaxel, sont responsables de tachycardie.

- Manifestations diverses

Certains anticancéreux peuvent être à l'origine de dermatoses de contact, de rejets de greffe ou de pathologies variables liées à la formation de dépôts intra-vasculaires ou intra-tissulaires de complexes immuns anticorps-antigène.

On observera beaucoup plus souvent des migraines, myalgies, il peut aussi se produire des onycholyses...

La cytarabine, le méthotrexate, la bléomycine, la gemcitabine et l'hydroxycarbamide peuvent entraîner une réaction hyperthermique sans hypersensibilité. Ces états fébriles sont à surveiller car ils peuvent révéler un syndrome infectieux secondaire, l'existence d'une toxicité sanguine ou une réaction générale d'intolérance.

I.1.5. TOXICITE HEMATOLOGIQUE (2, 5, 9, 10)

La toxicité hématologique est la plus fréquente et la plus précoce des toxicités aiguës des médicaments cytotoxiques. C'est le principal élément qui limite la chimiothérapie. Elle nécessite une surveillance régulière et fréquente par des numérations de formule sanguine répétées, et parfois par des myélogrammes.

Cette toxicité touche les trois lignées de cellules sanguines. Elle se caractérise par une diminution de leurs taux dès le 3^{ème} ou 4^{ème} jour, pour atteindre un taux minimal (appelé NADIR) entre le 8^{ème} et le 10^{ème} jour, et enfin remonter au bout de 3 semaines environ.

Son mécanisme est univoque, il consiste en une destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation, alors que les cellules souches autorenouvelables sont épargnées.

Les leucopénies sont plus fréquentes que l'anémie et la thrombopénie car la durée de vie des granulocytes est de 6 à 12 heures, alors que les thrombocytes vivent 7 à 10 jours et les hématies 100 à 120 jours.

Cette toxicité sera donc le plus souvent réversible, non cumulative, et dose-dépendante. Cependant, l'association de plusieurs substances myélotoxiques majore la toxicité hématologique.

Les antimétabolites, poisons du fuseau et antibiotiques endommagent les cellules se trouvant dans une (ou deux) phase(s) particulière(s) du cycle de division ; c'est pourquoi la myélosuppression est moins sévère avec les médicaments dits phase-dépendants tels que le méthotrexate, le 5 fluoro-uracile et la vincristine. Ici, la cytopénie apparaît rapidement : le NADIR survient entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour, il est suivi d'une récupération rapide en 10 à 14 jours.

D'un autre côté, les alkylants exercent leur activité cytotoxique quelle que soit la phase du cycle de division cellulaire (à l'exception de la phase G0 qui correspond à une phase quiescente) : leur action cytotoxique est qualifiée de cycle-dépendante. Certains alkylants possèdent même un pouvoir cytotoxique vis-à-vis des cellules en G0 : les nitroso-urées et le melphalan sont considérés comme cytotoxiques cycle-indépendants. Ces médicaments vont donc encore plus détruire les cellules hématopoïétiques de la moelle ainsi que leurs lignées de prolifération (cellules souches).

① ANEMIE

Elle est définie par un taux d'hémoglobine inférieure à 110 g/l chez la femme et 120 g/l chez l'homme.

L'atteinte de la lignée érythrocytaire est inconstante. Des signes de dysérythropoïèse, notamment une macrocytose sont souvent associés.

L'anémie apparaît le plus souvent tardivement, après plusieurs semaines de traitement (sauf si la moelle osseuse est envahie auquel cas elle apparaît d'emblée). Elle est moins importante que l'atteinte des polynucléaires et des plaquettes. Elle est d'installation progressive, et souvent bien supportée.

L'anémie peut aggraver les autres toxicités (la toxicité rénale notamment) et ne doit pas devenir symptomatique ; pour cela, on transfuse des concentrés érythrocytaires afin de maintenir le taux d'hémoglobine à 100 g/l.

Des anémies peuvent être causées par des hémolyses aiguës. Ces anémies sont rares et témoignent de la toxicité spécifique de deux agents anticancéreux :

- L'elliptinium est responsable de l'apparition d'anticorps anti-elliptinium. Cette toxicité est fréquente (40 % des patients) en cas d'administration hebdomadaire.
- La mitomycine C est responsable de micro-angiopathie thrombotique après administration systémique et d'une hémolyse intravasculaire qui apparaît à des doses cumulatives de 60 mg/m².

Une anémie peut aussi être causée par la toxicité rénale engendrée par les sels de platine.

② LEUCONEUTROPENIE

La leuconeutropénie est la première manifestation de la myélosuppression (le NADIR se situe environ au 10^{ème} jour). Sa gravité dépend à la fois de sa profondeur et de sa durée. Elle s'accompagne d'accidents infectieux (bactériens avant tout) dès que la neutropénie est inférieure à 1.10⁹/l :

- Pour des valeurs inférieures à 0.5.10⁹/l, on observe des accidents infectieux dans 20 % des cas.
- Pour des valeurs inférieures à 0.1.10⁹/l, les accidents infectieux sont pratiquement constants.

La mortalité infectieuse double par tranche de 7 jours de leucopénie stable :

- Pour une neutropénie de grade 4 brève (< 7 jours), l'incidence de la fièvre est de 20 %, et la mortalité infectieuse supérieure à 3 %.
- Pour une neutropénie de 7 à 14 jours, l'incidence de la fièvre et d'une infection est de 60 à 80 %, et la mortalité est inférieure à 5 % (si le patient est dans un service spécialisé).
- Pour une neutropénie de 14 à 21 jours, l'incidence de la fièvre et des infections est proche de 100 %, et la mortalité infectieuse peut atteindre 10 %.

Quand une leucopénie sévère et durable (plus de 7 jours) est attendue, des mesures de prévention contre ces infections doivent être envisagées, ou alors on peut considérer l'emploi de facteurs de croissance granulo-monocytaires (voire deuxième partie).

Ces infections chez le sujet neutropénique ont une symptomatologie pauvre en dehors de la fièvre. On ne doit pas attendre pour instaurer une antibiothérapie à large spectre. Celle-ci doit être prescrite dès l'apparition de fièvre. Le traitement est commencé avant l'identification des germes en cause.

On réalise 48 heures avant chaque cure de chimiothérapie une numération de la formule sanguine, et si les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à $1.10^9/l$ et les neutrophiles sont inférieurs à $0.5.10^9/l$, on repousse la chimiothérapie pour ne pas aggraver la leuconeutropénie.

③ THROMBOPENIE

Les cures de chimiothérapie ne sont réalisées que si le taux de plaquettes est supérieur à $100.10^9/l$. Il existe différents types d'atteinte plaquettaire :

- **centrale** : par atteinte des cellules souches, elle est responsable de thrombopénie différée
- **périphérique** : par développement d'une maladie veino-occlusive, elle se produit aux doses conventionnelles avec les alkylants (actinomycine D, carboplatine, cytarabine, dacarbazine, mitomycine C) et les antimétabolites (mercaptopurine, 6-thioguanine), mais aussi lors d'intensification thérapeutique avec greffe de moelle osseuse nécessitant l'emploi d'alkylants tels que le busulfan, le cyclophosphamide, la carmustine et la lomustine.

La thrombopénie apparaît pour des doses généralement plus élevées que celles neutropéniantes, sauf en cas d'atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytaire. Le NADIR est souvent retardé par rapport à celui des leucopénies.

Tableau I-II : Date du NADIR de la thrombopénie

| | |
|--------------|---|
| De J7 à J10 | Procarbazine Vinblastine Vincristine Vinorelbine |
| De J10 à J14 | Adriamycine 4'-épiadriamycine Mitoxantrone Etoposide |
| De J14 à J21 | Carboplatine Dacarbazine Thiotépa Chlorméthine |
| Après J21 | Carmustine (4 à 6 semaines) Lomustine (J28) Fotémustine (J35) Mitomycine C |

La récupération des valeurs normales est plus lente : jusqu'à 6 semaines pour les nitroso-urées, la mitomycine C et le carboplatine.

Avec les nitroso-urées et la mitomycine C, il existe un effet cumulatif ; ils induisent une thrombopénie profonde, prolongée et retardée.

Les facteurs de risque de thrombopénie lors des chimiothérapies sont multiples, on a :

- des facteurs liés au malade :
 - un sujet jeune a une moelle plus riche et tolère mieux un produit cytotoxique qu'un sujet âgé,
 - l'état de dénutrition affecte la capacité du patient à supporter la chimiothérapie,
 - les cures de chimiothérapie antérieures diminuent le potentiel régénératif médullaire,

- certains troubles de la fonction hépatique (liés à une infection, à un éthyisme ou à des métastases) perturbent l'inactivation ou l'excrétion de produits tels que les anthracyclines,
- des désordres rénaux entravent l'excrétion ou le métabolisme de certains médicaments à métabolisme rénal. Leur toxicité sur la moelle osseuse et les plaquettes en est accrue,
- enfin, les antécédents hémorragiques, la coexistence d'une hypertension artérielle, d'une infection, sont aussi des éléments qui majorent le risque hémorragique.

- des facteurs liés à la maladie :

La maladie peut être la cause de complications particulières par elle-même (exemple : coagulation intra-vasculaire disséminée), ou par l'intensité de la chimiothérapie qu'elle nécessite (ex : leucémie aiguë myéloïde). Le fonctionnement de la moelle osseuse peut être compromis par des infiltrats de cellules tumorales ou par de la fibrose.

- Enfin, les cytotoxiques exercent leur toxicité propre sur les plaquettes.

Tableau I-III : Potentiel thrombopénique des anticancéreux

| | |
|---|---|
| Médicaments les plus thrombopéniants : G2-G3 | Nitroso-urées :carmustine, lomustine, fotémustine Mitomycine C Carboplatine Busulfan Chlorambucil |
| Médicaments modérément thrombopéniants : G1-G2 | Anthracyclines Anthracène-diones Amsacrine Cytarabine |
| Réduction des doses d'anticancéreux en fonction du taux plaquettaire | - diminution de 50 % si le taux de plaquettes est < 50G/ l - diminution de 25 % si le taux de plaquettes est < 100G/ l |

On constate que les agents « cycle-dépendants », qui détruisent les cellules souches, induisent 7 à 10 jours après leur administration une neutropénie et une thrombopénie plus durable que les médicaments « phase-dépendants » qui détruisent la population médullaire en épargnant le pool de cellules matures (la thrombopénie se développe graduellement après 10 jours mais persiste plus longtemps).

Le risque majeur des thrombopénies est le risque hémorragique. Il n'est pas corrélé au chiffre de plaquettes, mais il devient important quand celui-ci est inférieur à 20000/mm³. De même, on doit surveiller les signes cliniques tels que les hémorragies extériorisées, hémorragies au fond d'œil, les épistaxis, purpura, ecchymoses et gingivorragies spontanées, qui aggravent le risque d'hémorragie.

I.1.6. TOXICITE CARDIAQUE (2, 11, 12, 13, 14)

Les accidents cardiaques aigus sont rares et en grande partie imprévisibles.

Le **cyclophosphamide** à dose massive (plus de 1500 mg/m²) peut être responsable d'une nécrose myocardique aiguë dans moins de 0.1 % des administrations.

L'emploi du **5 fluoro-uracile** à forte dose peut entraîner l'apparition d'une insuffisance coronarienne aiguë, de spasmes coronariens, de très rares cas d'infarctus du myocarde ainsi que des dysfonctionnements ventriculaires pouvant conduire à un choc cardiogénique.

Le **paclitaxel** engendre des troubles du rythme.

L'**amsacrine**, lui, peut entraîner une mort subite par fibrillation ventriculaire. On observe aussi une cardiotoxicité avec la mitoxantrone.

Cependant, les complications cardiaques surviennent essentiellement avec l'utilisation des **anthracyclines**. La toxicité aiguë de ces médicaments survient dans les 48 heures suivant leur injection et est indépendante de la dose, du mode d'administration et de l'état du malade.

La meilleure connaissance du devenir cellulaire des anthracyclines a permis de constater que l'activité antitumorale et la cardiotoxicité correspondaient en fait à des mécanismes d'action différents. L'activité antitumorale est essentiellement liée à une intercalation de la molécule au niveau de l'ADN et à son interaction avec la topoisomérase II, alors que le mécanisme de la toxicité cardiaque fait intervenir le métabolisme oxydatif de la cellule myocardique et la libération de radicaux libres.

① MECANISME DE LA CARDIOTOXICITE

Rappels biochimiques :

Les radicaux libres sont des molécules ayant un électron libre sur leur orbitale externe. Il s'agit de corps chimiquement très réactifs, réagissant avec des molécules voisines (constituants des membranes cellulaires, acides nucléiques...) et entraînant leur destruction.

La structure particulière de la molécule d'oxygène (O₂) lui permet d'accepter des électrons pour donner naissance à des formes partiellement réduites.

Ces anions, formes actives de l'oxygène moléculaire, peuvent apparaître au cours des transferts d'électron de la chaîne respiratoire ou des hydroxylations.

Les anions, instables, sont des oxydants très toxiques pour les cellules. Il existe heureusement dans l'organisme des mécanismes permettant la neutralisation de ces molécules.

La superoxyde dismutase (SOD) accélère la dismutation spontanée de l'anion superoxyde et donne naissance au peroxyde d'hydrogène :

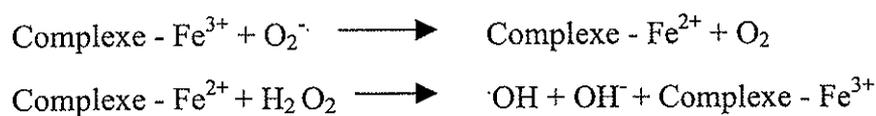


Mais, en présence d'H₂O₂, l'anion peroxyde peut donner naissance à un radical hydroxyle encore plus toxique, ·OH, selon la réaction proposée par Haber et Weiss en 1934 :



Cette réaction est possible du point de vue thermodynamique, mais il ne semble pas qu'elle intervienne de façon significative dans la production de radicaux hydroxyles dans l'organisme.

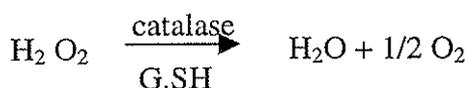
Par ailleurs, des traces d'ions métalliques étant présentes dans tous les systèmes biochimiques, de nombreux auteurs ont suggéré puis démontré qu'ils pouvaient intervenir en tant qu'agents catalytiques dans la production de ·OH, selon le mécanisme déjà proposé par Fenton au début du siècle :



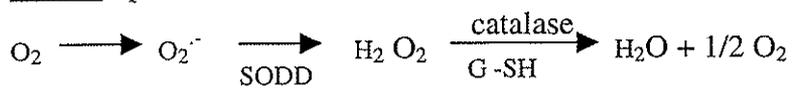
Equation



Fort heureusement, le peroxyde d'hydrogène produit dans la cellule par l'action de la SOD ne conduit normalement pas à la formation de radicaux hydroxyles, car il est réduit en eau et oxygène moléculaire grâce à la catalase ou à la glutathion peroxydase :



Résumé : production et neutralisation des RL dans la croissance



Flavines réductases :

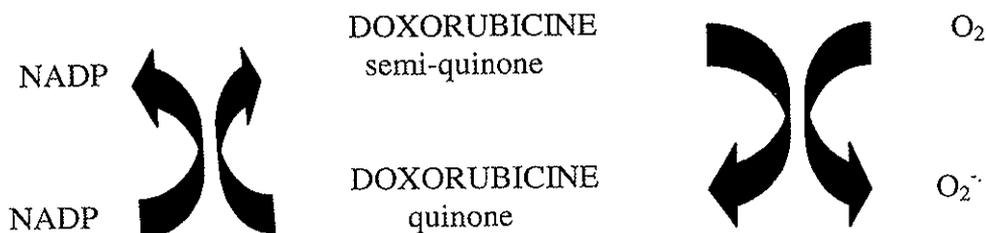
R : cyt P450 réductase
NADH des hydrogénase
cytochrome b5 réductase
Xanthine oxydase

SOD : superoxyde
dismutase

C-SH : glutathion
peroxydase

Formation de radicaux libres par les anthracyclines :

Les anthracyclines sont des quinones pouvant subir une réduction en présence d'enzymes spécifiques, les flavines réductases mitochondriales (NADPH, cytP450 réductase, NADH déshydrogénase), pour aboutir à des dérivés semi-quinones, qui sont en fait des radicaux libres. Ces dérivés semi-quinones peuvent eux-mêmes subir une réduction pour donner des hydroquinones, ou retourner à la forme quinone en cédant leur électron célibataire à l'oxygène moléculaire, produisant ainsi des radicaux superoxydes $\text{O}_2^{\cdot -}$. Du fait du cycle rédox ainsi constitué, une seule molécule d'anthracyclines peut conduire à la formation de plusieurs molécules d'oxygène radicalaire réactives.



Un deuxième mécanisme de génération de radicaux libres par les anthracyclines fait intervenir la formation d'un complexe anthracycline-fer.

Ainsi, dans la cellule, le cation Fe^{3+} se lie à trois molécules de doxorubicine pour former un complexe très stable Fe^{3+} -(doxorubicine)₃. Ce complexe peut soit catalyser le transfert d'électrons de composés soufrés (tels que le glutathion et la cystéine) vers l'oxygène moléculaire, soit subir un cycle interne d'oxydo-réduction, donnant naissance à un complexe radicalaire Fe^{2+} -(doxorubicine)₃. Ce dernier peut céder son électron supplémentaire à l'oxygène moléculaire. Ainsi le transfert d'électrons par un de ces deux mécanismes aboutit à la formation de radicaux superoxydes.

Ces radicaux sont très toxiques pour les structures environnantes. Comme indiqué précédemment, ils sont normalement neutralisés par la SOD, le peroxyde d'oxygène formé étant lui-même décomposé en eau et oxygène moléculaire grâce à l'action des catalases et des glutathion peroxydases.

Mais, par rapport aux autres tissus, le cœur est pauvre en catalase, et les anthracyclines détruisent les glutathion peroxydases. Il en résulte une accumulation de peroxyde d'hydrogène à l'origine d'une production accrue de radicaux hydroxyles par la voie de Fenton, d'autant que le complexe Fe^{3+} -(doxorubicine)₃ se comporte comme un puissant catalyseur dans la réaction.

Ceci explique que le tissu cardiaque, dont les défenses antioxydantes déjà faibles sont encore amoindries par la présence de l'anthracycline, soit particulièrement sensible à la toxicité des radicaux libres engendrés par cette dernière.

Toxicité propre du complexe anthracycline-fer

Le complexe Fe^{3+} -anthracycline est lui-même un oxydant puissant capable d'initier des peroxydations lipidiques sans l'intervention d'oxygène radicalaire.

Ce complexe possède une forte affinité pour les cardiolipides, phospholipides présents au niveau de la membrane interne des mitochondries et des membranes sarcoplasmiques, et qui sont responsables de l'activité d'un grand nombre d'enzymes membranaires. La liaison des complexes Fe^{3+} -(anthracyclines)₃ avec les cardiolipides entraîne une détérioration des fonctions membranaires et des lésions au niveau des myocytes. Il a été ainsi montré in vitro que la présence de ce complexe inactive la cytochrome C oxydase et la NADH cytochrome C réductase mitochondriale. Les principales localisations des lésions cardiaques induites par les anthracyclines sont d'ailleurs les mitochondries et le sarcoplasme.

Au total, la cardiotoxicité des anthracyclines relève de plusieurs mécanismes plus ou moins intriqués :

- Une production de radicaux superoxydes générés par le métabolisme des anthracyclines et des complexes anthracycline-Fer
- Une formation accrue de radicaux hydroxyles, encore plus toxiques, liés à un déficit des mécanismes de protection, et favorisée par la présence de complexes Fe^{3+} - (anthracyclines)₃
- La toxicité propre des complexes Fe^{3+} - (anthracyclines)₃.

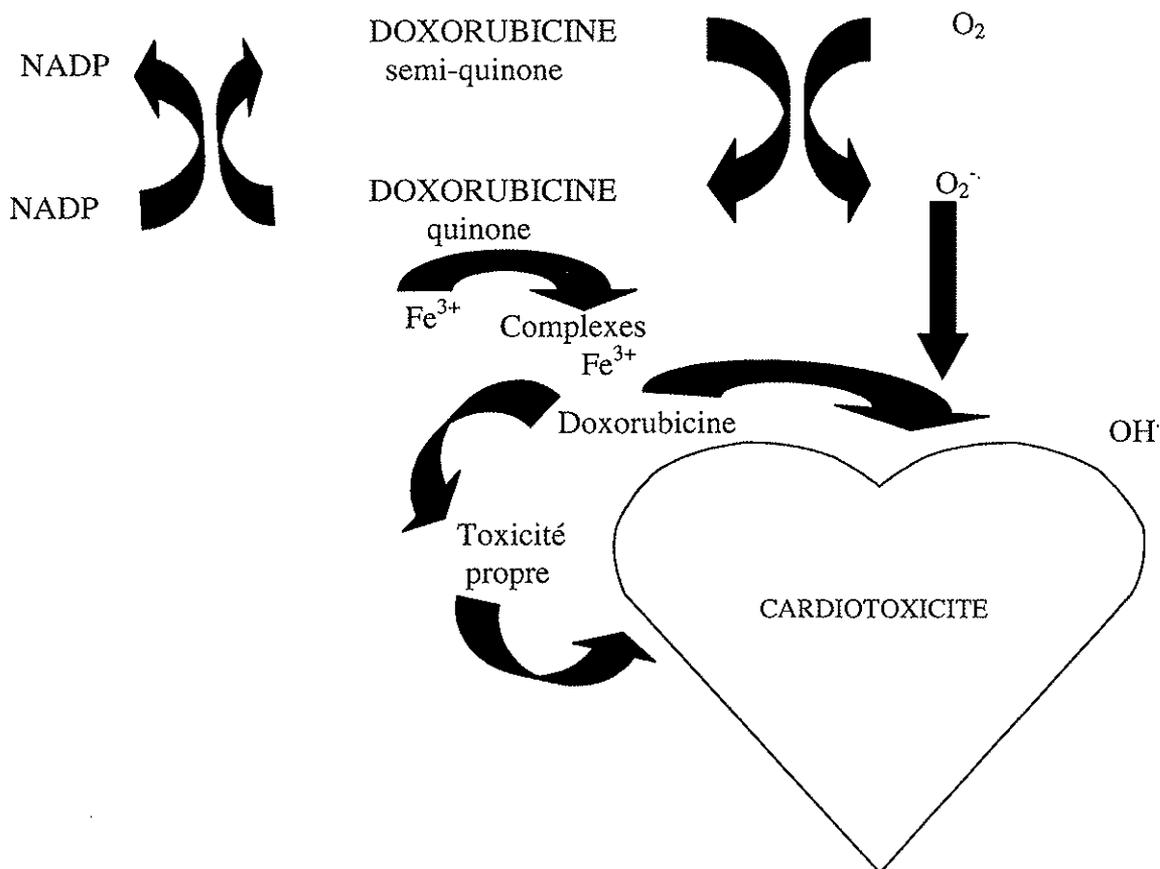


Figure I-1 : mécanisme de la cardiotoxicité des anthracyclines

② MODIFICATION DE L'ULTRASTRUCTURE DES CELLULES MYOCARDIQUES

Les anthracyclines produisent différents types de liaisons ultrastructurales au niveau des myocytes, dont la mise en évidence précoce nécessite le recours à la microscopie électronique. On observe initialement une dilatation du réticulum sarcoplasmique évoluant par coalescence vers une vacuolisation. Plus tardivement, on note un gonflement des mitochondries avec épaissement des membranes et apparition d'inclusions denses. Des modifications nucléaires accompagnent finalement la nécrose cellulaire. A un stade plus tardif, la fibrose s'installe. Les modifications histologiques progressent de manière linéaire avec la dose d'anthracyclines administrée.

③ ASPECTS CLINIQUES

La toxicité aiguë est en général sans gravité, elle se manifeste dans la majorité des cas par des troubles du rythme.

Ces troubles sont de tous ordres :

- Tachycardie supraventriculaire.
- Fibrillation auriculaire.
- Extrasystole auriculaire ou ventriculaire.
- Bloc auriculoventriculaire.

Ces troubles du rythme atteignent un malade sur trois et sont plus fréquents chez les patients âgés ou ayant une altération cardiaque antérieure. Ils sont très fréquents les vingt-quatre premières heures, ils imposent l'arrêt du traitement car ils auraient une valeur pronostique dans la prédiction de la survenue d'une insuffisance cardiaque.

Les troubles du rythme ventriculaires, tachycardies ou fibrillations, surviennent parfois après l'apparition d'une fibrillation auriculaire, et peuvent être responsables de mort subite, certains cas ont ainsi été notés au cours ou au décours de l'injection de dauno ou de doxorubicine.

Les modifications du tracé électrocardiographique sont très fréquentes (environ 30 % des patients), non spécifiques, et indépendantes de la dose d'anthracycline administrée. Ils n'ont pas de retentissement clinique net.

L'insuffisance cardiaque aiguë est une myopéricardite aiguë toxique survenant quelques jours après l'administration d'une première dose d'anthracyclines chez des patients sans antécédents cardiaques. Il s'agit d'une cardiopathie gauche compensée passée inaperçue, qui se décompose rapidement et est identique à l'insuffisance cardiaque tardive. Cliniquement, on peut observer un œdème pulmonaire aigu associé collapsus ou un état de choc cardiogénique. L'amélioration sans séquelle est possible en quelques jours sous traitement symptomatique.

Avec ces médicaments, on effectuera une surveillance clinique, échocardiographique et électrocardiographique avec enregistrement de Holter en cas de suspicion de troubles du rythme.

I.1.7. TOXICITE HEPATIQUE (2, 5)

La plupart des cytostatiques ont un métabolisme hépatique. Donc, avant de commencer tout traitement, on s'assurera que le bilan hépatique est normal. Si le bilan initial est perturbé, certains anticancéreux seront alors contre-indiqués ou devront être utilisés à des posologies inférieures. C'est par exemple le cas pour le busulfan, le carboplatine, le cyclophosphamide et l'étoposide qui verront leurs doses diminuer.

La toxicité hépatique aiguë se traduit souvent par une cytolysse modérée et transitoire (elle est observée chez moins de 10 % des malades). En effet, les taux plasmatiques des transaminases, des phosphatases alcalines ainsi que de la bilirubinémie peuvent augmenter avec de nombreuses drogues : l'amsacrine, le cisplatine, la cytarabine (cytolysse hépatique dans 25 % des cas), la fotémustine, l'idamycine, la gemcitabine, la lomustine, le paclitaxel...

On peut dans de rares cas observer une cholestase avec le méthotrexate et surtout avec la mercaptopurine (pour laquelle le risque d'ictère est dose-dépendant).

L'administration de L-asparaginase, quant à elle, peut entraîner dans 18 à 25 % des cas, des signes transitoires d'insuffisance hépatocellulaire avec hypoalbuminémie, hypoprotidémie, et une baisse des facteurs de coagulation synthétisés par le foie (V, VII, VIII, IX, prothrombine et fibrinogène) qui seront associés à des signes de cytolysse hépatique.

I.1.8. TOXICITE PANCREATIQUE (2, 6)

Les deux médicaments pour lesquels on a observé une toxicité pancréatique sont :

- L'**azathioprine**, immunodépresseur quelquefois utilisé en cancérologie, il entraîne dans de rares cas une pancréatite aiguë oedémateuse.
- La **L-asparaginase**, qui est responsable de diabète acido-cétosique, il faut donc adapter le traitement chez le diabétique. Elle entraîne une hypoinsulinémie pouvant créer une hyperglycémie et un coma. Ce phénomène peut s'accompagner d'une pancréatite aiguë mortelle.

L'utilisation de ces produits imposera une surveillance attentive de l'amylasémie du patient.

I.1.9. TOXICITE RENALE ET URINAIRE (2, 5, 6)

① TOXICITE RENALE

Le méthotrexate et le cisplatine sont les deux cytotoxiques anticancéreux les plus néphrotoxiques.

Le **méthotrexate** subit une précipitation tubulaire ainsi que son métabolite, le 7-hydroxyméthotrexate, qui est cinq fois moins hydrosoluble. Cette tubulopathie va retarder l'élimination urinaire du méthotrexate et majorer toutes les toxicités d'organe.

L'alcalinisation des urines est indispensable pour l'élimination rapide du produit, qui est un acide faible. Elle est obtenue par la prise orale de bicarbonate de sodium à une dose de 200 mg/kg/jour en 4 fois. A chaque miction, le pH urinaire doit être contrôlé (papier pH). Cette alcalinisation permet d'éviter une précipitation intratubulaire du méthotrexate ; le malade doit également boire abondamment.

Par voie parentérale, on administre pendant les 24 heures suivant le début du méthotrexate : 1200 ml/m² de glucose à 5 % avec 2 g/l de chlorure de potassium et 600 ml/m² de bicarbonate de sodium à 1,4 %. Puis pendant les deux jours suivants, on administre 2000 ml/m² de glucose à 5 % avec 2 g/l de chlorure de potassium et 1000 ml/m² de bicarbonate de sodium à 1,4 %.

Il est indispensable d'obtenir, par hydratation orale ou parentérale, une diurèse d'au moins 1,6 l/m² pendant les 24 premières heures suivant le début du traitement au méthotrexate et de 2 l/m² par jour pendant les deux jours suivants.

Le **cisplatine**, lui, peut provoquer dans 25 à 75 % des cas des insuffisances rénales par nécrose tubulaire distale. Elles sont dose-dépendantes (que ce soit la dose par cure ou la dose totale cumulée, elles apparaissent dès 100 mg/m²) et se décomposent en trois phases :

- La phase d'induction survient en 48 heures, elle est caractérisée par une polyurie avec fuite de magnésium (le patient pourra souffrir de crises de tétanie).
- La phase de plateau (2-7 jours) où l'on observe une réduction du débit de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal.
- Ces deux phases sont suivies d'une phase de récupération partielle car l'atteinte est incomplètement réversible.

La prévention de l'atteinte rénale due au cisplatine repose sur une suppression des facteurs associés tels que l'hypovolémie et les autres médicaments néphrotoxiques, ainsi que sur une hyperhydratation de l'ordre de 100 ml par heure (2 à 4 litres par jour) de glucose à 5 % supplémenté à raison de 6 g de chlorure de sodium par litre 12 heures avant la chimiothérapie et poursuivie 36 heures après.

L'utilisation de chlorure de sodium à 3 % comme vecteur de perfusion est considéré par certains auteurs comme moyen de diminuer cette toxicité.

Le mannitol et les inhibiteurs calciques n'ont pas fait preuve d'efficacité pour traiter cet effet secondaire, le furosémide quant à lui, relance la diurèse dans les situations d'hypoperfusion rénale.

D'autres médicaments cytotoxiques sont néphrotoxiques.

→ La streptozocine est néphrotoxique chez 25 à 40 % des sujets traités. En cours de traitement, il apparaîtra une protéinurie et une glycosurie, puis des signes d'insuffisance rénale (diminution de la clearance à la créatinine) ; celle-ci pouvant évoluer de manière autonome vers l'atrophie rénale. D'autres nitroso-urées (carmustine, lomustine) ont le même type de toxicité.

→ La mitomycine C est responsable de microangiopathies thrombotiques (syndrome hémolytique et urémique). L'insuffisance rénale s'accompagnera donc d'une hypertension artérielle.

→ L'acétate d'élliptinium peut engendrer une tubulopathie subaiguë qui pourra évoluer vers l'atrophie rénale.

→ La L-asparaginase est responsable d'une insuffisance rénale aiguë qui se traduit par une protéinurie et une hyperuricémie.

② TOXICITE URINAIRE

Elle est essentiellement due aux oxazaphosphorines. En effet, un des métabolites du cyclophosphamide et de l'ifosfamide, l'acroléine, est toxique pour l'épithélium urinaire. Il va s'accumuler dans la vessie d'autant plus que ces cytotoxiques peuvent faire apparaître une rétention hydrosaline.

Cette toxicité urinaire se traduit par une hématurie macro ou microscopique qui survient dans plus de 60 % des administrations, et par une cystite pouvant évoluer vers une fibrose de la vessie. Les symptômes débutent habituellement 5 à 20 jours après le début du traitement et peuvent persister 10 à 12 jours.

De rares cas de cystites hémorragiques sont à noter avec la fludarabine, ainsi que des cystites avec le thiotépa.

I.1.10. TOXICITE PULMONAIRE (2, 15)

La toxicité pulmonaire aiguë est rare. Des dyspnées surviennent avec la fludarabine, la gemcitabine, la vinorelbine et la bléomycine. On peut aussi trouver des bronchospasmes (avec la vincristine), des œdèmes pulmonaires et une toux.

Le méthotrexate peut entraîner une pneumopathie interstitielle aiguë et réversible, il semblerait entraîner d'autre part des douleurs pleurales inconstantes.

La fréquence élevée de la toxicité pulmonaire (comparée aux autres toxicités d'organe) est due aux caractéristiques propres aux poumons. Grande vascularisation, endothélium fin des parois alvéolaires, grande surface pulmonaire, et la teneur en oxygène, font que le poumon contient le tissu capillaire initial, et est donc le site de fortes concentrations en médicaments cytotoxiques.

I.1.11. TOXICITE OCULAIRE (16)

L'utilisation accrue des agents cytotoxiques combinée à une augmentation de la durée de vie des patients, a permis de constater une augmentation de l'incidence des effets secondaires oculaires. Les cliniciens devraient être avertis de la toxicité oculaire potentielle afin de mettre en place un suivi ophtalmologique du patient.

Agents alkylants :

Avec le chlorambucil, la toxicité oculaire est rare. On a pu cependant noter des cas de kératites, et de rares cas de diplopie, œdèmes bilatéraux, hémorragies rétiniennes et hallucinations visuelles (effet dose-dépendant).

L'administration intraveineuse de cisplatine peut entraîner des œdèmes palpébraux, pertes de vision provisoires, des troubles de la vue, ainsi que des troubles de vision des couleurs. Les troubles de la vue disparaissent progressivement à l'arrêt du traitement alors que les troubles de vision des couleurs peuvent persister environ 16 mois.

Le cyclophosphamide peut être responsable de troubles de vision (réversibles en quelques heures et jusqu'à deux semaines) et de blépharoconjunctivites.

On n'a pas noté de toxicité oculaire pour les moutardes azotées, par contre, les nitroso-urées entraînent des troubles de vue, des pertes de la perception profonde et des rétinoopathies, la semaine qui suit leur administration.

Inhibiteurs des topoisomérases I et II :

L'irinotécan en intraveineux entraîne parfois des troubles de l'accommodation.

La toxicité oculaire la plus courante avec la doxorubicine est la conjunctivite, mais des larmoiements peuvent aussi apparaître cinq à quinze jours après une dose unique.

Antimétabolites :

A forte dose, la pentostatine peut entraîner une kératoconjunctivite.

Le méthotrexate a des effets secondaires tels que conjunctivite, larmoiements, troubles de vision, photophobie et douleur chez 25 % des patients. Ces symptômes cessent à l'arrêt du traitement.

Avec le 5 fluoro-uracile, on a pu constater des conjunctivites, des larmoiements. De plus il potentialise l'effet des radiations sur l'œil, ce qui pourra conduire à des pertes de vision et des lésions de la cornée.

La cytarabine est toxique pour la cornée à fortes doses. On notera des conjunctivites, troubles de vision, douleur et une photophobie.

Poisons du fuseau :

La vincristine et la vinblastine bloquent la division cellulaire des cellules de l'épithélium oculaire en métaphase, et provoquent la formation d'inclusions cristallines. Il va en résulter des troubles de l'accommodation, diplopies, œdèmes palpébraux, photophobies, ainsi qu'une cécité provisoire.

Ces toxicités sont généralement réversibles si les effets secondaires sont détectés rapidement afin de stopper la chimiothérapie à temps.

I.1.12. TOXICITE NEUROLOGIQUE (2, 5, 17, 10, 18, 19)

Une neurotoxicité survient avec de nombreux agents anticancéreux. Les alcaloïdes de pervenche (notamment la vincristine) et le cisplatine sont les plus incriminés.

Neurotoxicité périphérique :

Les phénomènes de toxicité aiguë au niveau du système nerveux périphérique sont surtout dus aux vinca-alcaloïdes, aux taxanes et aux sels de platine. Ils sont secondaires à des lésions axonales.

Les alcaloïdes de pervenche induisent une neurotoxicité périphérique cumulative qui consiste en une atteinte sensorielle, des paresthésies, puis, si le traitement est poursuivi (environ 15 à 20 mg de vincristine), le patient présente des douleurs névritiques et des difficultés motrices :

- disparition des réflexes ostéotendineux,
- constipation,
- iléus paralytique.

Parmi les vinca-alcaloïdes, la vincristine induit des neuropathies périphériques plus sévères que la vinblastine et la vinorelbine. Les cas de neurotoxicité sévère à la vindésine sont rares.

Les taxanes (paclitaxel, docétaxel) peuvent provoquer des myalgies transitoires dans les deux ou trois jours suivant la cure. Ils peuvent aussi être responsables de polyneuropathies sensitives, de difficultés motrices (constipation...) et de myopathies toxiques.

Pour les sels de platine, la toxicité du cisplatine et de l'oxaliplatine est beaucoup plus importante pour les nerfs périphériques que celle du carboplatine. Ils sont responsables d'une neurotoxicité cumulative dose-dépendante et irréversible au niveau de la cochlée (ototoxicité cochléaire) et au niveau périphérique (polyneuropathie sensitive). Le risque de survenue d'ototoxicité est corrélé à l'âge, à la fonction rénale, à la dose cumulée, à la rapidité d'administration, à la déshydratation, et à l'administration simultanée de diurétiques ou d'aminoglycosides.

Les manifestations sont :

- des bourdonnements d'oreille (9 %),
- une perte d'audition (6 %),
- des perturbations de l'audiogramme (25 %).

Tous ces signes de neurotoxicité imposent l'arrêt du traitement ou une réduction de la posologie.

Après l'arrêt d'un traitement neurotoxique, une repousse de l'axone est de règle, avec une récupération progressive des fonctions sensibles et motrices. Le délai de récupération de la neuropathie dépend de la sévérité de l'atteinte, la réversibilité des symptômes peut donc demander de quelques semaines à plusieurs mois.

Neurotoxicité centrale :

La neurotoxicité centrale est surtout le fait des antimétabolites (comme le 5 fluoro-uracile, la cytarabine, le méthotrexate), de certains alkylants (carmustine, fotémustine, ifosfamide, procarbazine, cyclophosphamide, thiotépa) et de la vincristine.

La neurotoxicité centrale des vinca-alkaloïdes (notamment la vincristine) et des taxanes peut induire une crise comitiale. On pourra instituer un traitement anti-épileptique pendant la durée du traitement.

Un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique est induit par le cyclophosphamide à haute dose et également par la vincristine. Cette toxicité est dose-dépendante dans le cas du cyclophosphamide et l'antidiurèse induite peut aggraver le risque de cystite. Un traitement diurétique préventif doit alors être systématique.

La procarbazine peut être responsable d'encéphalopathie aiguë (sommolence, syndrome confusionnel, état stuporeux) et d'un syndrome cérébelleux. Il en est de même pour le 5 fluoro-uracile, l'ifosfamide et le thiotépa à très forte dose, et encore plus avec la cytarabine à très forte dose.

D'autres médicaments peuvent être responsables d'encéphalopathies aiguës comme le méthotrexate et la L-asparaginase.

Enfin, l'administration intra-thécale de médicaments anticancéreux (en particulier le méthotrexate et la cytarabine) peut entraîner des arachnoïdites.

L'arachnoïdite chimique se caractérise par la survenue, dans les heures ou les jours suivant l'injection, de nausées, céphalées, raideurs méningées accompagnées d'un syndrome fébrile persistant (qui peut fausser le diagnostic en faisant penser à une infection).

Lors d'injections répétées, des anomalies neurologiques localisées peuvent survenir : paraplégies, hémiparésies, quadriparésies, syndromes cérébelleux, atteintes des nerfs crâniens (surtout le nerf optique) et convulsions.

Les toxicités au niveau du système nerveux central sont généralement transitoires et disparaissent après l'arrêt définitif de la drogue. Il faut savoir que l'existence d'une neuropathie sous-jacente clinique ou infra-clinique qu'elle soit d'origine métabolique (diabète), toxique (alcoolisme) ou héréditaire, accroît sévèrement les risques de voir se développer une neuropathie sévère.

I.1.13. TROUBLES METABOLIQUES (9, 20)

Hyperuricémie, hyperuraturie :

Dans le cas où la tumeur est très chimiosensible et si la masse tumorale est importante, la lyse cellulaire entraînée par la chimiothérapie, libère de grandes quantités d'acides nucléiques dont le catabolisme aboutit à une augmentation du pool d'acide urique. L'acide urique étant essentiellement éliminé par le rein, si les urines sont acides, il ne sera pas dissocié et précipitera dans les tubules distaux.

Syndrome de lyse tumorale :

En plus de la production accrue d'acide urique, la chimiothérapie déclenche parfois une libération brutale dans la circulation sanguine de potassium, phosphate, et d'ions H^+ . Il peut se produire une hyperkaliémie aiguë mortelle ou une anurie par précipitation intra-rénale de cristaux de phosphate de calcium.

Hyponatrémie :

Elles sont la conséquence de l'impact sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ou sur le tube collecteur rénal de certains cytotoxiques. Cela entraîne une sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques. Les principales drogues responsables sont la vincristine, le cyclophosphamide (à forte dose, > à 35 mg/kg/jour) et le cisplatine.

L'hyponatrémie provoque un tableau clinique avec :

- des signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements),

- des troubles psychiques (sommolence et irritabilité) ; si la natrémie est inférieure à 120mmol/l on peut avoir une survenue de crises convulsives et un coma.
- des signes biologiques (hyponatrémie, hypo-osmolarité sanguine, hypernatriurie, hyperosmolarité urinaire, taux d'hormone anti-diurétique plasmatique élevé).

Hypomagnésémie :

Une hypomagnésémie par fuite tubulaire rénale est fréquente chez les patients traités par le cisplatine. Volontiers asymptomatique chez l'adulte, elle peut être responsable de troubles graves de l'excitabilité neuromusculaire chez l'enfant.

Hypercalcémie :

Son origine est tumorale, métabolique ou osseuse mais elle n'est pas due au traitement anticancéreux.

I.1.14. TROUBLES PSYCHIQUES (3, 21, 22, 23)

La survenue du cancer chez le malade provoque une agression physique, morale et thérapeutique. En effet, la chimiothérapie représente pour le malade, un second traumatisme après l'annonce du diagnostic. Le patient va devoir gérer la peur de la maladie car le cancer a une image d'autant plus effrayante que les causes en sont mal connues, l'évolution est imprévisible et le plus souvent mortelle dans des circonstances douloureuses. A cela se rajoute donc la peur du traitement antitumoral qui va constituer un stress supplémentaire pour le patient.

Les inconvénients majeurs du traitement sont, pour le malade :

- les nausées et vomissements (c'est l'effet indésirable le plus redouté),
- la perte des cheveux,
- le rythme cyclique des cures de chimiothérapie et les hospitalisations à chaque cure,
- le désagrément des perfusions.

Il va falloir, pour l'équipe soignante, faire la distinction entre l'anxiété pathologique et l'anxiété légitime du patient (peur des mutilations, de la douleur, de la mort).

L'**anxiété aiguë** survient lors des périodes transitionnelles : à l'annonce du diagnostic, pour la mise en place d'un nouveau traitement, avant une intervention chirurgicale, ou encore à l'arrêt du traitement (peur des rechutes). Avant une nouvelle cure de chimiothérapie, l'anxiété est responsable des vomissements anticipés.

L'anxiété peut aussi être associée à une cause médicale (douleur mal contrôlée, trouble métabolique, tumeur hormono-dépendante) ou médicamenteuse (corticostéroïdes, akathisie du traitement neuroleptique anti-émétique, sevrage morphinique non progressif).

L'évolution psychologique du malade peut se décomposer en cinq phases. Ces stades ne se retrouvent pas nécessairement chez tous les patients, certains peuvent manquer, d'autres se chevaucher, d'autres revenir plusieurs fois :

1. **la négation** : le malade refuse le diagnostic ainsi que le traitement proposé, certains malades peuvent occulter le diagnostic initial jusqu'à l'oublier.
2. **la colère** : c'est le sentiment de révolte face à une situation injuste, cette phase s'accompagne parfois d'agressivité et de violence.
3. **la négociation** : le malade comprend la nécessité d'être traité et l'accepte, mais les traitements proposés doivent être expliqués et motivés par le médecin. Le malade élabore des projets pour retarder l'inévitable en mettant des étapes entre lui et la mort.
4. **la dépression** : la prévalence des manifestations dépressives chez les patients cancéreux varie selon les auteurs de 23 à 56 %. Elle est difficile à dépister car ses aspects somatiques (asthénie, amaigrissement) vont se confondre avec ceux de la maladie. Il existe des facteurs de risque tels que les antécédents de dépression ou d'alcoolisme, une douleur mal contrôlée, un stade avancé dans la maladie, certains médicaments comme les corticoïdes, les anti-hypertenseurs, la cimétidine et certains anticancéreux (vincristine, vinblastine, L-asparaginase), des causes médicales, métaboliques, endocriniennes ou neurologiques.
5. **l'acceptation** : c'est la dernière étape de la maladie, elle fait souvent place au désespoir.

I.1.15. DEFICIT IMMUNITAIRE (2, 5, 6)

L'immunosuppression est cliniquement significative pour une lymphocytose circulante inférieure à $0.5 \cdot 10^9/l$ associée ou non à une hypogammaglobulinémie inférieure à 5 g/l. Elle se manifeste par des infections mycosiques, virales ou à protozoaires. Il n'y a pas d'augmentation de l'incidence des infections à V.I.H.

Le déficit immunitaire, apparaissant lors de chimiothérapies intensives portera essentiellement sur l'immunité à médiation cellulaire et durera environ deux ans. Il faudra donc revacciner tous les malades au cours de la première année suivant le traitement et assurer un suivi régulier du bilan immunitaire.

On a remarqué que l'administration chronique à faible dose d'un même agent entraîne un déficit immunitaire plus marqué que son administration discontinue (ceci a été vérifié avec le cyclophosphamide, le méthotrexate, le chlorambucil, le melphalan...).

I.1.16. COMPLICATIONS INFECTIEUSES (9, 24, 25, 26, 27, 28)

Les infections sont une cause de mortalité fréquente chez le patient cancéreux. Ce ne sont pas seulement les leucémies aiguës et les greffes de moelle qui exposent à ce risque infectieux, mais aussi les lymphomes ainsi que les tumeurs solides en raison de l'intensification constante des chimiothérapies.

Le facteur de risque infectieux dominant est la neutropénie qui intervient tant par sa durée que par sa profondeur. Ces deux facteurs dépendent de la posologie, du mode d'administration et/ou des associations de cytotoxique utilisés. Le risque apparaît dès que les polynucléaires sont inférieurs à $1.10^9/l$. De nombreux autres facteurs sont associés et conditionnent le type d'infection à laquelle est exposé un cancéreux.

Tableau I-IV : Facteurs de risque infectieux chez le cancéreux

| Nature du risque | Intensité du risque | Germes dominants |
|--|---------------------|---|
| Neutropénie $< 1 * 10^9/l$ | + | BGN, cocci +, levures |
| Neutropénie $< 0.5 * 10^9/l$ | ++ | BGN, cocci +, levures |
| Neutropénie $< 0.1 * 10^9/l$ | +++ | BGN, cocci +, levures |
| Durée de la neutropénie > 10 jours | +++ | BGN, cocci +, levures, champignons filamenteux |
| Voie veineuse centrale | ++ | Staphylocoques |
| Mucite post chimiothérapique | ++ | BGN, cocci +, levures |
| Déficit de l'immunité humorale, splénectomie | ++ | Pneumocoques, <i>Haemophilus</i> |
| Déficit de l'immunité cellulaire | ++ | Mycobactéries, Salmonelles, Cryptocoques, virus parasites |
| Déficit fonctionnel des cellules phagocytaires | ++ | BGN, cocci +, levures, champignons filamenteux |

+ : risque réel mais encore faible
 ++ : risque important
 +++ : risque majeur
 BGN : Bacille à Gram négatif
 Cocci + : Cocci à Gram positif

L'origine des infections est donc surtout d'ordre thérapeutique :

- soit mécanique, de par l'utilisation de cathéters centraux et de sondes, notamment lors de l'alimentation entérale ou parentérale.
- soit liée à la chimiothérapie ou à la radiothérapie neutropéniantes ; la toxicité hématologique des agents cytotoxiques est quasi-constante et aboutit à une neutropénie voire à une aplasie qui peut être transitoire ou durable.

Approche clinique

Le diagnostic des infections est essentiellement basé sur la survenue de fièvre car la neutropénie entraîne une diminution de l'expression inflammatoire qui accompagne normalement les épisodes infectieux. La recherche d'un foyer doit donc être effectuée soigneusement.

Les foyers les plus fréquemment rencontrés sont :

- pulmonaires, d'évolution volontiers brutale et péjorative ; les germes en cause sont de façon dominante les bacilles à gram négatif, les cocci à gram positif et les champignons.
- oro-pharyngés, d'origine bactérienne, fongique mais aussi virale (herpès).
- cutanés ou sous-cutanés, fréquemment staphylococciques ou candidosiques; ces infections peuvent avoir une évolution rapidement extensive. Si on observe une nécrose, il faudra penser aux bactéries anaérobies mais aussi à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Escherichia coli*.
- urinaires, ils sont rares en l'absence de cause locale favorisante.
- intestinaux, souvent liés au déséquilibre de la flore digestive (induit par une antibiothérapie, par exemple) ; les levures sont fréquemment impliquées.
- neurologiques; le Bacille de Koch, les cryptocoques, les levures (*aspergillus*) et le toxoplasme sont responsables de méningites et d'encéphalites.

La moitié des épisodes infectieux sont cependant non documentés ; il s'agit de fièvres d'origine indéterminée qu'il faudra néanmoins toujours considérer comme infectieuses à moins qu'une autre cause ne puisse être identifiée (transfusion plaquettaire ; certains cytostatiques comme la cytarabine, la bléomycine...).

Agents infectieux responsables

Tous les agents infectieux peuvent être rencontrés.

1. Les infections bactériennes

Elles sont, de loin, les plus fréquentes. Les germes les plus souvent en cause sont :

-les bacilles à gram négatif (*Escherichia coli* entre autres entérobactéries, et *Pseudomonas aeruginosa* toujours redouté). Les infections à bacille gram négatif mettent toujours immédiatement en jeu le pronostic vital et c'est contre elles que sera principalement dirigé le traitement de première intention.

- les cocci gram positif: - les Streptocoques (jusqu'à 30 % des germes), l'évolution peut être rapidement fatale.
- les Staphylocoques à coagulase négative (40 à 60 % des germes), l'évolution est rarement brutale.
- *Staphylococcus aureus* est moins souvent en cause, mais le pronostic est plus préoccupant.

2. Les infections virales

Elles sont quasiment toujours causées par les *Herpès viridae*. Parmi-eux, les infections à *Herpès simplex* et à cytomégalovirus sont les plus fréquentes. C'est l'immunodépression qui va permettre la réactivation des virus.

H.S.V.1 est responsable d'herpès labial. Les lésions vont se traduire par des ulcérations nécrotiques très douloureuses, l'extension à l'intérieur de la cavité buccale se traduit par une gingivo-stomatite voire une pharyngite. Le traitement chimiothérapique et l'intubation favorisent la survenue d'œsophagites.

La dissémination peut entraîner une pneumopathie interstitielle, une hépatite subaiguë et une encéphalite. L'infection herpétique peut aussi atteindre les doigts, les fesses et les joues.

Les récurrences habituelles génitales (causée par H.S.V.2) peuvent aussi se transformer en lésions sévères avec des ulcérations génitales chroniques d'aspect nécrotique.

Les infections à Cytomégalovirus se traduisent par une fièvre prolongée et un syndrome mononucléosique. Dans de rares cas, on observe une pneumopathie interstitielle bilatérale, une splénomégalie diffuse et une rétinite.

L'infection à Epstein-Barr virus est souvent asymptomatique, sinon elle se traduit par un syndrome mononucléosique ou une leucopénie, voire une fièvre prolongée isolée.

Le risque majeur avec le virus Zona-Varicelle (VZV) est la dissémination pulmonaire, hépatique, oculaire (kératite). Au niveau du système nerveux central cela peut provoquer une encéphalite.

D'autres familles de virus peuvent être impliquées : paramyxovirus, adénovirus, virus respiratoire syncytial, BK virus et les virus des hépatites.

3. Infections mycosiques

Les agents responsables sont des micro-organismes habituellement saprophytes et devenus pathogènes à l'occasion de la diminution des défenses de l'hôte qui les héberge. En outre, les mycoses localisées chez l'individu sain, ont tendance à disséminer chez les sujets cancéreux.

Approche clinique :

Les infections les plus souvent rencontrées sont les candidoses et les aspergilloses.

- Les candidoses sont causées à 70 % par *Candida albicans*, mais *Candida tropicalis* est aussi impliqué dans 20 % des cas. Elles sont responsables dans la majorité des cas d'infections localisées au niveau cutané (plis, périné), au niveau de la muqueuse digestive et au niveau de la muqueuse urinaire. Les germes peuvent aussi disséminer, entraînant des pneumopathies, des atteintes neuroméningées, cutanées, oculaires, cardiaques et hépatiques.
- Les aspergilloses (principalement dues à *Aspergillus fumigatus*) engendrent des pneumopathies aiguës.

Les cryptococcoses (*Cryptococcus néoformans*) atteignent les poumons et les méninges. L'infection va disséminer au niveau du système nerveux central, du cœur, de la rate, des surrénales...

Les autres types de mycoses (infections à *Fusarium sp.*, histoplasmoses, coccidioses, blastomycoses et Mucor) entraînent surtout des infections disséminées.

Qu'il s'agissent d'infections invasives pulmonaires ou d'infections disséminées, le pronostic est mauvais quel que soit le germe responsable (levures ou champignons filamenteux).

Tableau I-V : Champignons induisant des infections dans le cadre d'affections malignes

| Fréquents chez l'hôte sain | Banals chez l'hôte immunodéprimé | Rares chez l'hôte immunodéprimé |
|--|--|--|
| <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i> | <i>Candida sp.</i> <i>Aspergillus sp.</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> | <i>Zygomycetes</i> <i>Fusarium sp.</i> <i>Trichosporon beigellii</i> <i>Geotrichum candidum</i> <i>Torulopsis pintolopesii</i> <i>Pseudallescheria boydii</i> |

En plus des **facteurs de risque** infectieux généraux, il est important de préciser que l'utilisation d'antibiotiques et de corticoïdes a une place importante dans la survenue d'infections fongiques. Les antibiotiques utilisés par voie orale provoquent une suppression de la flore commensale endogène et entraînent un déséquilibre entre les bactéries et les levures au niveau digestif. Il en découle une surcroissance fongique et une colonisation du tractus gastro-intestinal par les levures, qui favorisent les infections fongiques digestives.

Les corticoïdes ont quant à eux une action dépressive sur les moyens de défense de l'organisme face aux agressions fongiques par diminution de la capacité de migration des leucocytes vers le foyer infectieux, une baisse de production d'anticorps et de macrophages, et une inhibition des processus de phagocytose.

La chimiothérapie anticancéreuse va non seulement induire une diminution des réponses immunitaires de l'organisme, mais aussi provoquer des altérations au niveau de la muqueuse digestive :

- les poisons du fuseau interfèrent avec la maturation des cellules épithéliales, réduisant ainsi la barrière tissulaire aux infections.
- les cytotoxiques provoquent une inflammation et des ulcérations de la muqueuse digestive qui perd ainsi son intégrité.
- les médicaments leucopéniants entraînent des ulcérations orales.

Les antimétabolites agressifs vis-à-vis des muqueuses sont donc plus susceptibles de favoriser les infections fongiques digestives que les autres antimétabolites.

4. Les infections parasitaires

Les infections parasitaires les plus courantes sont la pneumocystose (*Pneumocystis carinii*) et la toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*). Elles ne sont pratiquement rencontrées que chez les allogreffés de moelle osseuse et ne sont donc pas imputables à la neutropénie et à l'immunosuppression causées par les traitements cytotoxiques.

I.2. EFFETS LOCAUX

I.2.1. TOXICITE CUTANEE ET PHANERIEENNE

① ALOPECIE (2, 29, 30)

L'alopecie, totale ou partielle, est un des effets indésirables fréquemment rencontré lors de certaines chimiothérapies cytotoxiques. En effet, de nombreux médicaments anticancéreux sont responsables d'une chute diffuse des cheveux due à un arrêt pathologique et prématuré de la croissance des cheveux et à une dystrophie du follicule pileux accompagnée d'une dégénérescence de l'appareil pigmentaire folliculaire.

Le résultat est un cheveu fin et cassant qui se rompt à la surface du cuir chevelu.

L'alopecie est toujours réversible, elle est cependant un obstacle psychologique sérieux à une bonne observance du traitement; c'est la première image qui vient à l'esprit quand on parle de chimiothérapie.

La chute des cheveux débute 10 jours après le début du traitement, l'effet maximal apparaît au bout de un à deux mois. Toute chimiothérapie risque d'induire une alopecie car les cellules germinales du follicule pileux, par leur activité de division cellulaire importante, deviennent des cibles privilégiées. Cependant, le risque de survenue ainsi que l'intensité de l'alopecie vont dépendre des médicaments utilisés.

Après l'arrêt de la chimiothérapie, la repousse des cheveux peut demander de plusieurs semaines à plusieurs mois. La texture ainsi que la couleur de la chevelure peuvent être modifiées. Il est à noter que les malades perdent également les poils de leurs aisselles et de leurs jambes, mais parfois aussi leurs cils, sourcils et poils du pubis.

Le patient devra toujours être informé avant le début de la chimiothérapie du caractère alopeciant de son traitement. L'alopecie est en effet très mal acceptée par le patient, elle est vécue comme une atteinte supplémentaire à son intégrité physique.

Tableau I-VI : Risque d'alopecie et chimiotherapie

| RISQUE | PRODUITS UTILISES | |
|---|--|--|
| Grade 0 : non alopeciant | Chlorambucil Cisplatine Fotémustine Mercaptopurine Oxaliplatine. | Pentostatine Streptozocine Thioguanine Thiotépa |
| Grade 1 : peu alopeciant | Altrétamine Busulfan Carboplatine Carmustine Cladribine Chlorméthine Elliptinium | Fluorouracile Gemcitabine Hydroxyurée Lomustine Mitomycine Procarbazine |
| Grade 1-2 : peu à moyennement alopeciant | Asparaginase Bléomycine Dactinomycine Fluorouracile | Melphalan Mitoxantrone Raltitrexed |
| Grade 2 : moyennement alopeciant | Amsacrine Cytarabine Dacarbazine Irinotécan | Méthotrexate Téniposide Vincristine Vinblastine |
| Grade 2-3 : moyennement à très alopeciant | Cyclophosphamide Ifosfamide Pirarubicine | Topotécan Vinorelbine |
| Grade 3 : très alopeciant | Daunorubicine Docétaxel Doxorubicine | Epirubicine Paclitaxel |

② INHIBITION DE LA CROISSANCE UNGUEALE (2)

L'onychodysplasie est particulièrement marquée avec l'utilisation du docétaxel, mais elle peut aussi survenir avec le chlorambucil.

Le docétaxel entraîne aussi une hyperpigmentation des ongles.

③ TOXICITE CUTANEE (2, 31)

L'effet secondaire le plus rencontré est l'hyperpigmentation cutanée (on observe aussi parfois une hyperpigmentation des ongles associée) causée par la toxicité directe du busulfan, bléomycine, cyclophosphamide, 5 fluoro-uracile, et du thiotépa sur la peau. En effet, la peau est un tissu à renouvellement rapide qui est prioritairement touché par l'action des antimétabolites. Cette toxicité est souvent incomplètement réversible.

Une desquamation palmo-plantaire est signalée avec le cyclophosphamide, la cytarabine, le 5 fluoro-uracile, le méthotrexate et la miltéfosine.

La bléomycine, le 5 fluoro-uracile et l'idarubicine vont provoquer une photosensibilité.

La bléomycine a une toxicité cutanée importante; cette toxicité prédomine au niveau des extrémités et la peau prend un aspect érythrosique, légèrement violacé, épaissi. Au niveau des coudes, un aspect squameux se surajoute. Cette toxicité est lentement réversible à l'arrêt du traitement.

Enfin, une sécheresse cutanée pourra apparaître (miltéfosine, trétinoïde) ainsi que des érythèmes, prurits et ulcérations. Ces manifestations se développent souvent sur le bras qui reçoit la perfusion intra-veineuse de cytotoxique.

④ REACTIONS CAUSTIQUES (5, 32)

La plupart des chimiothérapies se font par voie veineuse. Les produits sont souvent irritants pour les veines (par irritation de l'endothélium) occasionnant veinites et nécroses. Il est donc important de s'assurer de la protection de l'abord veineux, qu'il s'agisse d'une veine périphérique ou d'une veine profonde, par le biais d'un cathéter tunnellié sous la peau ou d'une chambre d'injection (cathéter veineux central).

Les produits les plus toxiques sont les anthracyclines (adriamycine), les alcaloïdes de pervenche, l'actinomycine D, le 5 fluoro-uracile, la dacarbazine et les taxanes. Leur administration se fait uniquement par voie intra-veineuse, la veine perfusée doit être abondamment rincée. On préconise pour ces médicaments l'utilisation d'un cathéter veineux central.

1.2.2. COMPLICATIONS BUCCALES (33)

Les cancers et leurs traitements sont des causes fréquentes d'affections buccales à type de mucites (ulcérations de la cavité buccale et de la gorge), stomatites (inflammation de la muqueuse buccale), xérostomies (sécheresse de la bouche), et infections fongiques (candidoses) ou virales (herpès).

Ces complications souvent douloureuses diminuent la qualité de vie du patient et sont une porte d'entrée pour les infections systémiques. Elles peuvent aussi conduire à une malnutrition, à des hémorragies ou à des manifestations fonctionnelles (hyposialie, dysgueusie...) qui pourront compromettre l'observance au traitement anticancéreux par réduction des posologies ou retard dans l'administration de la cure suivante.

La codification des atteintes toxiques des traitements anticancéreux proposée par l'O.M.S. schématise l'évaluation des atteintes muqueuses buccales en 5 grades :

| Echelon | Erythème | Ulcération | Alimentation solide | Alimentation liquide |
|---------|----------------|------------|---------------------|----------------------|
| 0 | Non | Non | Oui | Oui |
| 1 | Oui ou douleur | Non | Oui | Oui |
| 2 | Oui | Oui | Oui | Oui |
| 3 | Oui | Oui | Non | Oui |
| 4 | Oui | Oui | Non | Non |

La fréquence des mucites est variable, mais elles pourraient toucher près de 40 % des patients recevant une chimiothérapie.

Le mécanisme d'apparition des lésions est double :

- Une toxicité directe se manifeste sur l'épithélium buccal 5 à 10 jours après la chimiothérapie. En effet, les cellules de la muqueuse buccale se renouvellent continuellement et assez rapidement (14 jours environ), donc la plupart des cytotoxiques vont perturber ce renouvellement. Les cellules détruites ou exfoliées n'étant pas remplacées, on aura des lésions superficielles surtout sur les muqueuses les plus fines (joues, face interne des lèvres et face inférieure de la langue). Certains cytotoxiques sont supposés avoir aussi une action toxique sur les glandes salivaires déterminant une hyposialie, ou un effet local lié à un passage salivaire important de certains cytostatiques (5 fluoro-uracile, méthotrexate, doxorubicine). Le risque de survenue de mucite dépend donc directement du type d'anticancéreux utilisé ainsi que de la dose et de la fréquence d'administration. Les anthracyclines, le méthotrexate et le 5 fluoro-uracile sont des exemples d'anticancéreux souvent impliqués.
- Les effets indirects de la chimiothérapie ont pour conséquence une aggravation des lésions. Ces effets indirects résultent essentiellement de la dépression médullaire et peuvent donc être observés avec pratiquement tous les traitements anticancéreux.
 - ⇒ Les ulcérations neutropéniques sont nécrotiques et creusantes, toujours très douloureuses.
 - ⇒ La gingivite ulcéro-nécrotique peut commencer au niveau d'une ou plusieurs dents, mais

elle s'étend souvent à toutes les arcades dentaires. Il peut s'en suivre une chute des dents.

⇒ Des infections virales peuvent être observées: poussées herpétiques, zona de la face atteignant la cavité buccale.

⇒ Les infections mycosiques (dus à *Candida albicans*) auront une forme clinique pseudomembraneuse (« muguet ») ou érythémateuse.

⇒ La chute des plaquettes au dessous de $100000/\text{mm}^3$ se manifestera au niveau buccal par l'apparition de taches purpuriques (pétéchies, ecchymoses), et par des gingivorragies spontanées ou dues au brossage.

Il sera important dans le bilan pré-thérapeutique de rechercher les foyers infectieux dentaires, car ils seront susceptibles d'induire une septicémie lors de la chimiothérapie.

En raison des complications importantes liées aux mucites, il sera nécessaire de les prendre en charge et de les traiter efficacement lors du traitement chimiothérapique afin d'éviter les infections systémiques et d'améliorer le confort du patient.

1.2.3. COMPLICATIONS DU CATHETERISME VEINEUX (2, 24, 30)

Afin d'éviter le contact direct entre l'anticancéreux et les cellules épithéliales de l'endothélium vasculaire, on va poser chez le patient un cathéter. Si on veut un abord veineux périphérique, on va cathétériser les veines de l'avant bras : c'est la tunnellation.

L'abord veineux central, répond mieux aux nécessités imposées par l'administration au long cours des cytotoxiques.

Avant la première cure de chimiothérapie, le malade sera hospitalisé pour mettre en place une chambre à cathéter implantable (ou site implantable). Ces sites vont permettre aux malades d'effectuer leurs cures en ambulatoire, lorsque c'est possible, grâce à des diffuseurs portables.

Les complications pouvant survenir au niveau des cathéters sont nombreuses :

1. Ces cathéters devront être fréquemment héparinisés afin d'éviter la survenue de microthromboses.
2. Les **infections** liées aux abords veineux centraux représentent 25 % des affections nosocomiales. Un cathéter sur dix, en moyenne, va s'infecter. Ces infections sont dues à la colonisation le long du trajet sous-cutané du cathéter par la flore saprophyte au niveau

de l'émergence cutanée. La colonisation du cathéter par sa lumière interne, depuis le site de branchement, est également fréquente. La majorité de ces infections est due à des Staphylocoques coagulase négatifs (*Staphylococcus épidermidis...*), les autres germes rencontrés sont *Staphylococcus auréus*, les bacilles à gram négatif (bacille pyocyanique, *Acinetobacter*) et les *Candida*.

3. Une **extravasation accidentelle** se produit en général au cours de 1 à 5 % des traitements, et peut conduire à des complications sévères si un traitement n'est pas entrepris dès la prise de conscience de l'incident.

Une extravasation doit être suspectée si le patient se plaint de douleurs, brûlures, picotements au point d'injection, en cas d'induration ou d'œdème au point d'injection et en cas d'absence de retour sanguin après aspiration à la seringue.

Les réactions locales peuvent évoluer de la simple réaction inflammatoire à la nécrose dermo-hypodermique ou placard scléreux pouvant atteindre les tendons et les os. La réaction nécrotique apparaît lors de la première semaine et va évoluer sur 3 à 6 semaines, voire plus.

On distingue trois niveaux de risque liés à l'extravasation des médicaments cytotoxiques :

- *Survenue de nécroses sévères:*

Les médicaments responsables sont dits « vésicants », il s'agit des alcaloïdes de pervenche, des anthracyclines, de la mitomycine et des organoplatinés.

- *Survenue d'irritations:*

Les médicaments entraînant ces irritations sont la carmustine, le cyclophosphamide, la dacarbazine, l'ifosfamide, le melphalan, les taxanes, le thiotépa, la pentostatine...

- *Absence de réactions sévères:*

Il n'y a aucune réaction sévère avec les inhibiteurs de la topo-isomérase I, le méthotrexate, le 5 fluoro-uracile, la cytarabine, la fludarabine, l'étoposide, la L-asparaginase et la bléomycine.

II. TOXICITE CHRONIQUE

II.1. MYELOTXICITE (5, 34)

Les cytopénies prolongées peuvent être irréversibles avec les alkylants, particulièrement les nitroso-urées, le busulfan et l'amycétine.

Des leucémies secondaires sont observées avec des traitements ayant comporté un inhibiteur de la topo-isomérase II (anthracyclines, épipodophylotoxines). Ces leucémies surviennent aussi bien avec des traitements prolongés à faible dose d'étoposide qu'après des traitements à forte dose. Elles apparaissent entre trois à cinq ans après le traitement.

Les leucémies secondaires liées aux agents liant l'A.D.N. sont le plus souvent causées par les agents alkylants : le melphalan, la chlorméthine, le chlorambucil, les nitroso-urées, et l'amycétine ; le cisplatine a aussi été mis en cause dans la survenue de syndromes myélodysplasiques et de leucémies non lymphocytaires (il semblerait qu'il potentialise les effets leucémogènes des agents alkylants et des inhibiteurs des topo-isomérases II). Elles surviennent après des administrations prolongées à dose faible. Le pic d'incidence se situe sept ans après le traitement et le risque d'apparition de cet effet indésirable augmente avec l'âge du patient. Le tableau clinique est celui d'une myélodysplasie dans 75 % des cas, évoluant en quelques mois vers un tableau de leucémie aiguë myéloïde dont le traitement s'est souvent avéré peu efficace.

II.2. TOXICITE CARDIAQUE

II.2.1. TOXICITE CHRONIQUE (12, 35, 36, 37)

Le développement d'une myocardiopathie due aux anthracyclines correspond au principal risque lié à l'utilisation de ces produits. Cette toxicité reste un problème d'actualité, car malgré la recherche d'anthracyclines moins cardiotoxiques, elle est le seul facteur limitant définitif de l'utilisation de ces médicaments.

Cette toxicité est **cumulative** ; en effet, les effets cardiotoxiques des différentes anthracyclines s'ajoutent les uns aux autres. Plusieurs années après le traitement, l'effet cardiaque demeure, et la réintroduction des anthracyclines doit tenir compte des doses utilisées les années auparavant, et justifie une surveillance maximale.

La fréquence de survenue des complications tardives est de :

- 0.3 % pour des doses cumulées inférieures à 400 mg/m²,
- 1.5 à 3 % pour des doses cumulées entre 400 et 500 mg/m²,
- 10 à 20 % pour des doses cumulées entre 500 et 600 mg/m²,
- 30 à 50 % pour des doses cumulées supérieures à 600 mg/m².

On constate donc une progression importante des risques au-delà de 500-550 mg/m².

Cette toxicité est **retardée**, les signes cliniques apparaissent de manière décalée par rapport à l'administration du médicament. Les signes de cardiotoxicité surviennent un à trois mois après la dernière cure et jusqu'à deux ans après.

Cette toxicité peut apparaître plus tôt en fonction de certains facteurs favorisants :

- L'âge (supérieur à 70 ans ou inférieur à 4 ans).
- Une irradiation cardiaque (radiothérapie médiastinale).
- L'association avec les alkylants (en particulier avec le cyclophosphamide à forte dose, le déticène et la mitomycine).
- Une hypertrophie ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque compensée.
- Des cardiopathies ischémiques (s'il y a une réduction significative de la masse myocardique).

Dans tous ces cas, c'est à partir de 350 mg/m² que des signes cliniques de cardiotoxicité peuvent être observés.

Les signes cliniques de la toxicité chronique sont bien connus et classiques. Il s'agit d'une insuffisance cardiaque congestive d'installation rapide (15 jours environ), évolutive, et résistant aux traitements usuels de l'insuffisance cardiaque. Le pronostic est effroyable, puisque 50 % des malades décèdent dans les 15 jours qui suivent l'apparition des premiers symptômes.

II.2.2. TOXICITE TARDIVE (35, 38)

On entend ici par toxicité tardive, une toxicité qui se développe dans les quatre à vingt ans après une cure. Cette toxicité est de nature différente selon qu'il s'agit d'enfants ou d'adultes.

Toxicité retardée chez l'enfant :

Le traitement par anthracyclines chez l'enfant altère la croissance myocardique d'autant plus que la dose cumulée administrée est importante. Lipshultz et coll. (40) ont montré chez l'enfant la possibilité d'apparition tardive d'insuffisance cardiaque très sévère. Ils constatent, 4 à 5 ans après la dernière cure, 10 % d'insuffisances cardiaques gauches, qui ont conduit pour 20 % d'entre elles à une transplantation cardiaque (soit 2 % d'insuffisances cardiaques gravissimes tardives chez les enfants traités par anthracyclines).

Un à quinze ans après la fin de leur traitement, 57 % ont des anomalies patentes de la postcharge (l'augmentation de la postcharge est ici due à une diminution d'épaisseur de la paroi ventriculaire) et/ou de la contractilité.

Le risque survient surtout si la chimiothérapie est administrée avant l'âge de quatre ans, si la dose cumulée a dépassé 240 mg/m^2 , et ce risque est accru pour le sexe féminin.

Le mécanisme de cette cardiopathie tardive serait dû, selon Lipshultz, à une perte fonctionnelle et anatomique en myofibrilles : le nombre de myocytes est définitivement fixé à l'âge de six mois, la croissance cardiaque ultérieure se fait par hypertrophie des fibres. Avant l'âge de quatre ans, les anthracyclines vont détruire un grand nombre de ces myocytes, l'hypertrophie des myocytes restant ne pourra donc pas faire face aux besoins grandissant liés à la croissance de l'enfant ; d'où l'apparition d'une insuffisance cardiaque secondaire.

Toxicité retardée chez l'adulte :

Chez l'adulte, aucun résultat d'exploration fonctionnelle cardiaque réalisée de façon systématique à distance d'un traitement par anthracyclines n'a encore été publié. Cependant, des observations de survenue d'une symptomatologie cardiaque plusieurs années après le traitement par anthracyclines ont été rapportées. De plus, dans la série étudiée par Steinherz (39), qui comprenait des enfants et des adolescents d'âge supérieur à quinze ans, aucune différence significative d'incidence d'anomalies cardiaques n'a été mise en évidence en fonction des groupes d'âge.

La cardiotoxicité est évolutive, une surveillance échocardiographique régulière est donc nécessaire au long cours chez 10 % des patients ayant reçu des anthracyclines. Cela justifie la prévention lors d'une reprise des anthracyclines plusieurs années après les cures précédentes.

II.3. TOXICITE HEPATIQUE (2, 5)

La toxicité hépatique est mal connue.

Une *cirrhose* est possible avec le méthotrexate, la cytarabine et la floxuridine.

Une cytolyse persistante peut annoncer une *hépatite chronique*.

La *maladie veino-occlusive* est rapportée après des chimiothérapies à doses élevées, souvent associées à une irradiation hépatique et/ou à une chimiothérapie antérieure. Elle peut survenir après l'utilisation de busulfan à forte dose, de carmustine, de cyclophosphamide à dose myélosuppressive, de dactinomycine ou de thioguanine.

S'il est logique de réduire les doses des agents cytotoxiques à élimination principalement hépatobiliaire (anthracyclines, amino-anthraquinones, alkylants, épipodophyllotoxines, agents tubulo-affines) de 30 à 50 % en cas d'hyperbilirubinémie supérieure à deux fois la normale, il n'y a pas de règle précise pour adapter les doses des anticancéreux en cas d'anomalies fonctionnelles hépatiques.

II.4. TOXICITE PULMONAIRE (2, 5, 10, 15, 32)

La toxicité pulmonaire tardive se manifeste par l'apparition d'une fibrose. Celle-ci survient surtout avec la bléomycine, le busulfan, la mitomycine C et la carmustine, d'autres médicaments peuvent être en cause (la lomustine, le melphalan, le cyclophosphamide...).

Les personnes les plus susceptibles de développer une telle toxicité sont les personnes âgées (de plus de 70 ans) et les personnes présentant déjà des dysfonctionnements pulmonaires.

La toxicité pulmonaire de la bléomycine est due à sa forte pénétration dans cet organe. Son incidence dépasse 10 % lorsque la dose cumulée est supérieure à 300 mg. Elle est mortelle dans deux pour cent des cas. La clinique est peu évocatrice et tardive : dyspnée d'effort, toux sèche, râles crépitants. La radiologie est peu spécifique, on peut voir quelques infiltrats. La conjonction de ces signes impose l'arrêt définitif du traitement sous peine de voir s'installer une fibrose pulmonaire interstitielle diffuse et irréversible. Une radiothérapie médiastinale et/ou pulmonaire avant ou pendant le traitement, ainsi qu'une oxygénothérapie à forte concentration peuvent majorer cette toxicité.

La fréquence de **la toxicité pulmonaire de la carmustine** est dose-dépendante :

- 30 à 50 % avec des doses cumulées $>1500 \text{ mg/m}^2$,
- 20% avec des doses cumulées $>1200 \text{ mg/m}^2$.

Elle peut aussi survenir dès que les doses cumulées atteignent $650 \text{ à } 750 \text{ mg/m}^2$ si on associe la carmustine avec d'autres cytotoxiques (ex : le cyclophosphamide), et chez les sujets prédisposés comme les fumeurs ou anciens fumeurs.

Les manifestations pulmonaires à type de fibrose ou de rétraction du lobe supérieur peuvent être précoces ou retardées (jusqu'à douze ans après le début du traitement). Elles débutent par une dyspnée brutale et peuvent évoluer vers la mort plus ou moins rapidement. Tardivement, la toxicité pulmonaire due à la carmustine peut être létale chez l'enfant.

Bien que rare (moins de 5 % des patients traités), **la toxicité pulmonaire du busulfan** est importante. La symptomatologie initiale est peu évocatrice: toux, dyspnée d'effort, hyperthermie; mais le cliché pulmonaire évoque souvent une pneumopathie interstitielle. Environ 12 % des malades présentent des lésions histologiques de fibrose interstitielle diffuse. Cette toxicité est essentiellement présente lors de traitements prolongés (environ 40 mois) et pour une dose totale reçue de 3000 mg ; la dysplasie évoluant vers une fibrose irréversible dans les quatre ans. Cette toxicité pulmonaire est plus fréquente chez les malades qui développent, sous busulfan, une hyperpigmentation cutanée. L'évolution reste très souvent défavorable malgré l'arrêt du médicament.

II.5. NEUROTOXICITE (2, 5, 18)

II.5.1. NEUROTOXICITE CENTRALE CHRONIQUE

Il peut apparaître, avec le méthotrexate, une leuco-encéphalopathie nécrosante et démyélinisante. Celle-ci survient après plusieurs mois, voire plusieurs années de traitement, elle se manifeste surtout à la suite d'injections de méthotrexate intrathécales ou intraveineuses à forte dose. Les manifestations les plus précoces sont radiologiques : on observe une atrophie corticale minime avec dilatation ventriculaire, et plus tardivement des calcifications de la substance blanche.

Le tableau clinique, plus tardif, débute insidieusement par une confusion, une ataxie, une difficulté de l'apprentissage, des troubles mnésiques ou des crises convulsives. Si le traitement est poursuivi, le tableau évolue progressivement vers une démence, un tableau d'atrophie corticale, un coma et la mort.

Cette encéphalopathie résulte de la nécrose en foyer de la substance blanche. Elle se voit essentiellement avec des traitements prolongés par voie intrathécale, à forte dose (40 à 80 mg/m²/semaine), et surtout si une irradiation supérieure à vingt Grays de la région encéphalique est réalisée conjointement au traitement par méthotrexate (ce qui altere la barrière hémato-encéphalique et permet une pénétration accrue du méthotrexate).

II.5.2. NEUROTOXICITE PERIPHERIQUE

Une persistance, voire une évolutivité, après arrêt du traitement, des neurotoxicités cumulatives a été décrite avec :

- les organoplatinés,
- les alcaloïdes de pervenche (les polynévrites peuvent évoluer avec abolition des réflexes ostéotendineux, dyskinésies, puis des atteintes motrices si le traitement est poursuivi),
- les taxanes.

II.6. PERTURBATIONS DES FONCTIONS GENITALES ET GONADIQUES, RISQUE MUTAGENE (41, 42, 43)

Les traitements anticancéreux modernes permettant d'obtenir la guérison de nombreux malades, leur retentissement sur la fonction reproductrice des patients jeunes devient un sujet de préoccupation car cinq pour cent des cancéreux ont moins de 35 ans au moment du diagnostic.

Les médicaments antimitotiques sont susceptibles de provoquer une stérilité transitoire ou définitive chez l'homme, des troubles du cycle ou une ménopause précoce chez la femme, et des mutations responsables d'accidents de la reproduction, de malformations congénitales ou de maladies génétiques de la descendance.

II.6.1. EFFETS STERILISANTS DE LA CHIMIOThERAPIE

Chez l'homme, les médicaments antimitotiques altèrent sélectivement les cellules germinales, la sécrétion de testostérone restant normale. Les spermatogonies différenciées et les spermatoocytes de premier ordre sont particulièrement sensibles, et de nombreux produits les atteignent, entraînant une oligo ou une azoospermie transitoire. Jusqu'à présent, seuls les alkylants (busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide, chlorméthine, cisplatine...) se sont avérés capables de détruire les spermatogonies souches, pouvant provoquer une stérilité définitive. Selon l'âge du traitement, on pourra conseiller une congélation de sperme préalable. Cependant, si le traitement a épargné quelques spermatogonies, elles repeupleront les tubes séminifères et des récupérations de la spermatogenèse pourront être observées longtemps après la fin du traitement (parfois au bout de dix ans). Lorsqu'une récupération survient, elle est souvent incomplète, et une oligospermie sévère peut persister. Cependant, après une chimiothérapie, des grossesses sont observées avec des numérations spermatisques très souvent inférieures à cinq millions par millilitre. Le spermogramme des patients doit donc être interprété avec prudence, et si une grossesse n'est pas souhaitée, une contraception est conseillée dès que des spermatozoïdes sont visibles dans l'éjaculat.

La plupart des associations de produits utilisées en cancérologie peuvent entraîner une azoospermie pendant le traitement et les mois suivants, mais leur effet gonadique à long terme est conditionné par la présence, et le cas échéant, la dose d'alkylants utilisée.

Chez la femme, les alkylants sont également responsables de la plupart des troubles gonadiques car, si de nombreux produits entraînent un arrêt de la croissance folliculaire, les alkylants peuvent en outre détruire les petits follicules. Le stock folliculaire, définitivement établi dès la vie fœtale, baisse au cours des ans, l'âge de la patiente au moment du traitement jouera donc un rôle prépondérant : plus il augmente, plus le risque de ménopause précoce s'accroît, et pratiquement n'importe quelle chimiothérapie pourra provoquer une aménorrhée définitive chez une femme de 40 ans. Ainsi, la dose de cyclophosphamide susceptible d'induire une ménopause précoce a été estimée à 20,4 g avant trente ans, et 5,2 g à partir de quarante ans.

Pendant le traitement, il peut survenir des irrégularités du cycle, voire une aménorrhée avec chute d'estradiol et des gonadotrophines normales ou augmentées. Elles peuvent se poursuivre plusieurs mois après la fin du traitement et s'accompagner de signes de carence hormonale.

Le diagnostic de ménopause précoce est difficile à porter car le retour des cycles normaux et des grossesses spontanées peuvent survenir après plusieurs années d'aménorrhée.

Chez l'enfant, on a longtemps pensé que les gonades étaient peu sensibles aux traitements antimétaboliques. En fait, elles peuvent être atteintes par les mêmes traitements que chez l'adulte, mais plus l'enfant est jeune, moins il a un risque d'atteinte de la fertilité.

Chez le garçon, après une puberté normale, une azoospermie a été rapportée après un traitement alkylant.

L'ovaire de la petite fille semble plus résistant, la plupart des traitements étant suivis d'une puberté normale. Des cas d'aménorrhées primaires et d'impubérisme ont cependant été rapportés. Une réduction du stock des petits follicules a été observée chez l'enfant, après des chimiothérapies comportant des alkylants, et il existe probablement chez ces fillettes un risque important de ménopause précoce.

Il n'existe aucun moyen de protéger suffisamment la fonction gonadique contre les effets de la chimiothérapie. Aussi est-il logique de choisir, parmi les protocoles d'efficacité similaire, ceux qui sont le moins gonadotoxiques. Il est indispensable de proposer chez l'homme jeune une autoconservation du sperme avant le début du traitement. Enfin, chez l'homme comme chez la femme, l'impossibilité de prévoir avec certitude le devenir de la fécondité après le traitement, doit être soulignée.

II.6.2. EFFETS MUTAGENES

Tous les médicaments antimétaboliques sont expérimentalement mutagènes. Les mutations chromosomiques et génétiques dominantes ont des effets visibles dès la première génération :

- mort *in utero*,
- malformations congénitales,
- maladies génétiques.

Les mutations récessives, quant à elles, sont transmises à la descendance et ne s'expriment qu'à l'état homozygote, parfois après plusieurs générations.

Le risque est définitif, et deux périodes doivent être distinguées. Pendant le traitement et les mois suivants (3 chez l'homme, 6 chez la femme), des mutations ont pu atteindre des cellules en cours de maturation. Le risque est donc maximal pendant cette période, alors que par la suite, ce risque est moindre mais persiste car des mutations ont pu se produire dans les spermatogonies souches ou les ovocytes des petits follicules.

Les mutagènes augmentent la fréquence des mutations spontanées mais n'en provoquent pas de nouvelles. C'est donc différent d'un produit tératogène qui entraîne toujours les mêmes malformations (ex : la trétinoïne). Ici, un même traitement peut provoquer n'importe quelle malformation ou maladie génétique se produisant spontanément.

L'effet mutagène des traitements antimétaboliques existe donc certainement chez l'homme, mais son incidence ne semble pas très importante par rapport à la fréquence spontanée des anomalies survenant dans notre espèce (trois à cinq pour cent des enfants sont porteurs d'une malformation visible à la naissance due à des mutations diverses). Ce risque ne justifie donc aucunement une interruption de grossesse. Il convient de rassurer les couples, souvent très anxieux à ce sujet, et de leur proposer une surveillance échographique ainsi qu'une amniocentèse précoce afin de rechercher une anomalie chromosomique. Cependant, on conseille toujours aux personnes souhaitant un enfant d'attendre la fin de la période à plus haut risque mutagène.

II.7. RISQUE CARCINOGENE (3)

Le risque de voir apparaître un deuxième cancer chez les malades traités dix à quinze ans auparavant, est l'une des complications tardives de la chimiothérapie.

Parmi les médicaments à risque, on classe :

- les agents alkylants: chlorméthine, chlorambucil, melphalan, cyclophosphamide, busulfan, dacarbazine, procarbazine et carmustine ;
- les antibiotiques: dactinomycine, daunorubicine, doxorubicine, mitomycine.

Les symptômes apparaissent au bout de un à dix ans, sous forme de leucémies aiguës myéloïdes, de syndromes myélodysplasiques, d'anomalies caryotypiques, ou encore sous forme d'un lymphome non hodgkinien.

Des tumeurs solides peuvent survenir dans un délai supérieur à dix ans.

Dans les facteurs favorisants, outre les agents cités précédemment et l'association de la radiothérapie à la chimiothérapie, ce seront les traitements employés lors des leucémies lymphoïdes chroniques, des myélomes, ou encore ceux utilisés lors des cancers mammaires ou ovariens qui présenteront le plus de risques carcinogènes.

II.8. DIVERS

II.8.1. TOXICITE RENALE (44, 45, 46, 47)

La toxicité rénale aiguë due au **cisplatine** est dans la majorité des cas incomplètement réversible. L'insuffisance rénale chronique est due à l'accumulation des séquelles au cours des cures.

Dans quelques cas, l'insuffisance rénale aiguë évoluera vers une insuffisance rénale chronique terminale en douze mois, malgré l'arrêt de toute thérapeutique néphrotoxique et en l'absence de radiothérapie.

Les **nitroso-urées** (carmustine, lomustine, fotémustine) peuvent être responsables d'insuffisance rénale lorsque la dose totale administrée est supérieure à $1,2 \text{ g/m}^2$. Une nécrose tubulaire aiguë réversible peut se produire au début du traitement, mais parfois une fibrose interstitielle progressive se développe en l'absence de cette première phase de nécrose tubulaire aiguë. En dépit de l'arrêt de la chimiothérapie, la cicatrisation des lésions rénales peut progresser jusqu'à un stade d'insuffisance rénale terminale.

Avec la streptozocine, l'insuffisance rénale est pratiquement constante pour des doses supérieures à $1,5 \text{ g/m}^2$. Elle entraîne une nécrose des cellules épithéliales tubulaires suivie d'une fibrose interstitielle et conduisant aussi à une insuffisance rénale terminale.

II.8.2. TOXICITE CUTANEE ET PHANERIENNE

La bléomycine, le busulfan et le cyclophosphamide sont responsables de toxicités chroniques à type d'hyperpigmentation ou de mélanodermie, incomplètement réversibles.

II.8.3. TOXICITE GASTRO-INTESTINALE

Les troubles digestifs induits par les médicaments anticancéreux sont en général réversibles. Cependant, des signes biologiques de malabsorption ont été notés chez les enfants recevant du méthotrexate au long cours.

II.8.4. IMMUNOSUPPRESSION

La distinction entre la toxicité aiguë et chronique est difficile à établir car l'immunosuppression chimio-induite apparaît dès les premières administrations.

II.8.5. TOXICITE OCULAIRE (16)

Le développement de cataractes chez les patients traités au busulfan a été rapporté pour la première fois en 1969. Chez dix-neuf patients ayant reçu un traitement oral de busulfan de façon répétée pour traiter des leucémies myéloïdes chroniques, six patients eurent des opacités cornéennes et deux des cataractes postérieures subcapsulaires définitives. Les patients n'ayant pas développé de changements de la cornée avaient reçu du busulfan pendant environ 27,2 mois, alors que les patients ayant développé des cataractes avaient reçu du busulfan pendant 113,5 mois en moyenne. Les patients sans toxicité oculaire avaient été traités en moyenne douze mois. Il n'y avait pas de différence d'âge entre les différents groupes.

D'autres groupes ont depuis été étudiés, montrant un développement de cataractes pour des patients prenant de un à six milligrammes de busulfan pendant au moins 4 ans.

Le mécanisme d'induction des cataractes provoquées par le busulfan est mal connu. Il pourrait être la conséquence de l'effet toxique direct du busulfan sur les cellules épithéliales oculaires prolifératives.

L'examen des lentilles extraites des patients montre un gonflement des fibres oculaires, la formation de vacuoles, une liquéfaction corticale et une migration postérieure des cellules épithéliales oculaires.

DEUXIEME PARTIE :
PREVENTION ET TRAITEMENT DES
EFFETS SECONDAIRES

I. INTRODUCTION (48, 49)

L'objectif d'une chimiothérapie est d'obtenir le maximum d'effet létal sur les cellules tumorales. Malheureusement, la « fenêtre thérapeutique » entre l'effet antitumoral et la toxicité est étroite. Les stratégies pour obtenir un effet antitumoral maximal ont été d'augmenter successivement le nombre de cytotoxiques administrés simultanément pour réduire la probabilité de résistance. Parallèlement, la découverte de nouveaux agents anticancéreux permettait d'élargir le spectre thérapeutique et les possibilités de traitement. Le concept dose-intensité de chimiothérapie donne l'espoir d'une augmentation de l'efficacité des chimiothérapies par une augmentation de la dose de cytotoxique administrée en un laps de temps donné.

Cependant, malgré les progrès thérapeutiques réalisés, la chimiothérapie ne fait pas de différence entre le patient et son cancer, et les stratégies thérapeutiques se sont toutes heurtées aux toxicités aiguës et cumulatives des chimiothérapies. L'association de plusieurs anticancéreux augmente leur toxicité en additionnant ou même en multipliant les toxicités respectives de chacun des cytotoxiques. De plus, l'apparition de nouvelles molécules ayant des modes d'actions originaux, a fait découvrir de nouvelles toxicités. L'augmentation des doses de chimiothérapie n'a donc été possible que grâce au progrès de la réanimation hématologique conjuguée à l'autogreffe de moelle et aux facteurs de croissance hématopoïétiques.

Plusieurs voies de recherche se sont développées au cours des dernières années. La première a été de mettre au point des molécules visant à diminuer la toxicité des traitements anticancéreux. La seconde a été de développer des molécules ayant elles-mêmes peu d'effets anti-tumoraux, mais permettant d'augmenter l'efficacité des chimiothérapies (exemples : l'acide folique qui augmente l'activité antitumorale du 5-fluorouracile, les immunostimulants tels que le lévamisole, les interférons alpha et gamma et l'interleukine 2. Ces molécules n'étant pas des modificateurs de la toxicité, nous ne les étudierons donc pas dans ce travail.

On peut actuellement distinguer, dans la famille des agents susceptibles de réduire la toxicité des chimiothérapies, les médicaments chimioprotecteurs et les chimiocorrecteurs qui peuvent être définis selon les critères du tableau suivant.

Tableau II-I : Caractéristiques distinctives des chimioprotecteurs et chimiocorrecteurs

| | CHIMIOPROTECTEURS | CHIMIOCORRECTEURS |
|---------------------------------------|---|---|
| Administration/chimiothérapie | Avant - Pendant | Après |
| Dose | Unique | Répétée |
| Activité | Spécifique du mode d'action du cytotoxique sur la cellule normale | Spécifique de la physiologie de l'organe considéré |
| Type de chimiothérapie | Spécifique de certains anticancéreux | Non spécifique d'un anticancéreux |
| Type de protection | Toxicité aiguë et cumulative | Toxicité aiguë surtout |
| Effets indésirables propres | Oui | Faibles |
| Effets sur la cellule tumorale | Non | Inconnus chez l'homme |

II. LES CHIMIOPROTECTEURS (48, 49)

Les chimioprotecteurs représentent une nouvelle famille de médicaments dont l'intérêt est de permettre une diminution de l'effet toxique des chimiothérapies sur les tissus sains sans réduire l'activité antitumorale.

Les médicaments chimioprotecteurs sont des molécules de classes pharmacologiques très différentes, susceptibles d'améliorer la tolérance d'une chimiothérapie en diminuant la toxicité qui s'exerce sur les cellules normales. Cette chimioprotection doit impérativement être spécifique des cellules saines et ne pas concerner les cellules tumorales.

Les agents chimioprotecteurs peuvent, soit exercer leur action protectrice envers toutes les cellules non tumorales de l'organisme, soit être exclusifs d'un certain type de cellules ou d'organes. Leur action peut être directement antagoniste de l'effet cytotoxique de la chimiothérapie sur la cellule saine, ou être dirigée contre des mécanismes différents des mécanismes de cytotoxicité dirigés envers les cellules tumorales.

Ces caractéristiques permettent d'établir une classification :

1. Les chimioprotecteurs pléiotropes,
2. Les chimioprotecteurs exclusifs d'organe :
 - a) Par antagonisme direct et spécifique de l'effet cytotoxique d'un anticancéreux.
 - b) Par antagonisme d'un métabolite agissant sur un organe cible par un mécanisme différent de la cytotoxicité exercée envers les cellules tumorales.

Parallèlement à leur effet protecteur, ces médicaments doivent présenter des caractéristiques pharmacologiques telles que leur utilisation ne modifiera pas le déroulement habituel des chimiothérapies.

Bien évidemment, les cellules cancéreuses ne doivent pas être concernées par l'effet protecteur. Pourtant, l'une des caractéristiques des cellules malignes est de présenter une adaptation à leur environnement telle qu'elles peuvent profiter de tous les éléments en présence pour assurer leur prolifération. Cela implique que les études précliniques et cliniques des ces nouveaux agents éliminent à chacune des étapes les molécules susceptibles de protéger les cellules tumorales.

Ces molécules ne doivent pas interagir avec l'activité antitumorale et ne pas modifier les paramètres pharmacocinétiques des anticancéreux auxquels elles sont associées, ou, si c'est le cas, de façon parfaitement reproductible. De plus, leur principal intérêt étant de diminuer la toxicité des chimiothérapies, elles se doivent de ne présenter que des effets indésirables limités et rapidement réversibles.

II.1. LES CHIMIOPROTECTEURS PLEIOTROPES (48, 49, 50, 51, 52, 53, 54)

Le premier médicament chimioprotecteur pléiotrope développé est l'amifostine (WR 2721), commercialisé sous le nom d'Ethyol®. Il est capable de protéger le patrimoine chromosomique de toutes les cellules saines, sans distinction, vis-à-vis des agents alkylants et des sels de platine sans affecter la cytotoxicité de ces agents à l'égard des cellules cancéreuses.

II.1.1. HISTORIQUE

La découverte que la cystéine, et plus généralement les médicaments possédant une fonction sulfhydryle, pouvait réduire de façon considérable la létalité chez l'animal soumis à de fortes doses de radiations ionisantes a été le point de départ de recherche par l'Institut militaire de recherche américain Walter Reed, de médicaments radioprotecteurs. Après criblage de quatre mille molécules ayant une fonction thiol, l'amifostine (cf. figure II-1) est le médicament qui s'est révélé être le plus efficace et le mieux toléré.

Les autres médicaments sont principalement la cystéine, la cystéamine, le glutathion et le diéthylthiocarbamate. Très rapidement, ces médicaments ont été étudiés en association avec une chimiothérapie pour en diminuer les effets secondaires (Wasserman 1994).



Figure II-1 : Structure chimique du WR 2721
ou acide S2-(3-aminopropylamino)-éthylphosphorothioïque

Il a été montré sur des modèles animaux que l'amifostine protégeait les tissus normaux de la toxicité du cisplatine, du cyclophosphamide, des nitroso-urées et de la L-phénylalanine. L'amifostine améliorerait de 1,5 à 2 fois la tolérance rénale du cisplatine et la tolérance hématopoïétique du cyclophosphamide.

II.1.2. MECANISME D'ACTION

Les mécanismes par lesquels les composés sulfhydryles protègent les cellules de la radiothérapie ou de la chimiothérapie sont imparfaitement connus.

Les hypothèses proposées sont :

- la captation de radicaux libres,
- le transfert d'atomes d'hydrogène aux radicaux de l'ADN,

- la déplétion de l'oxygène près de l'ADN,
- l'augmentation des mécanismes biochimiques de réparation de l'ADN.

Il a été montré que le groupe phosphate d'amifostine recouvre la partie de la molécule contenant le groupe sulfhydryle, ce qui permet de diminuer la toxicité générale de ce médicament lors d'une injection intraveineuse.

La charge électrolytique contenue dans le groupe phosphate et la faible lipophilie de la molécule expliquent sa faible diffusion à travers l'ensemble des systèmes membranaires de l'organisme. L'amifostine est une « prodrogue ». La molécule intacte est inactive et nécessite d'être transformée pour devenir active. L'amifostine intacte passe mal les membranes basales, la barrière hématoencéphalique et les membranes cellulaires. *In vitro*, la captation du cisplatine ou du carboplatine par l'amifostine est inférieure à celle du thiosulfate ou du diéthylthiocarbamate. Ces résultats suggèrent un faible risque de réduire l'activité des organoplatines par une inactivation dans le sang par l'amifostine ou ses métabolites.

Il a été montré, *in vitro*, que l'amifostine devait être transformée en un métabolite déphosphorylé, le WR 1065, pour devenir actif (cf. figure II-2). L'enzyme de cette déphosphorylation est une phosphatase alcaline membranaire. De fortes concentrations de cette enzyme ont été retrouvées sur la membrane basale de nombreuses cellules parmi lesquelles, notamment, les cellules endothéliales des petits vaisseaux et de la bordure en brosse des cellules des tubules contournés proximaux du rein. Le WR 1065 apparaît donc comme le premier métabolite actif de l'amifostine mais il est probable que d'autres métabolites soient synthétisés ensuite comme la cystéamine, la cystéine, le glutathion ou certains autres composés sulfhydryles actifs. Certaines études ont montré que le WR 1065 inhibait les liaisons cisplatine-ADN (Calabro-Jones 1988, Cockcroft 1993, Shaw 1984, 1986).

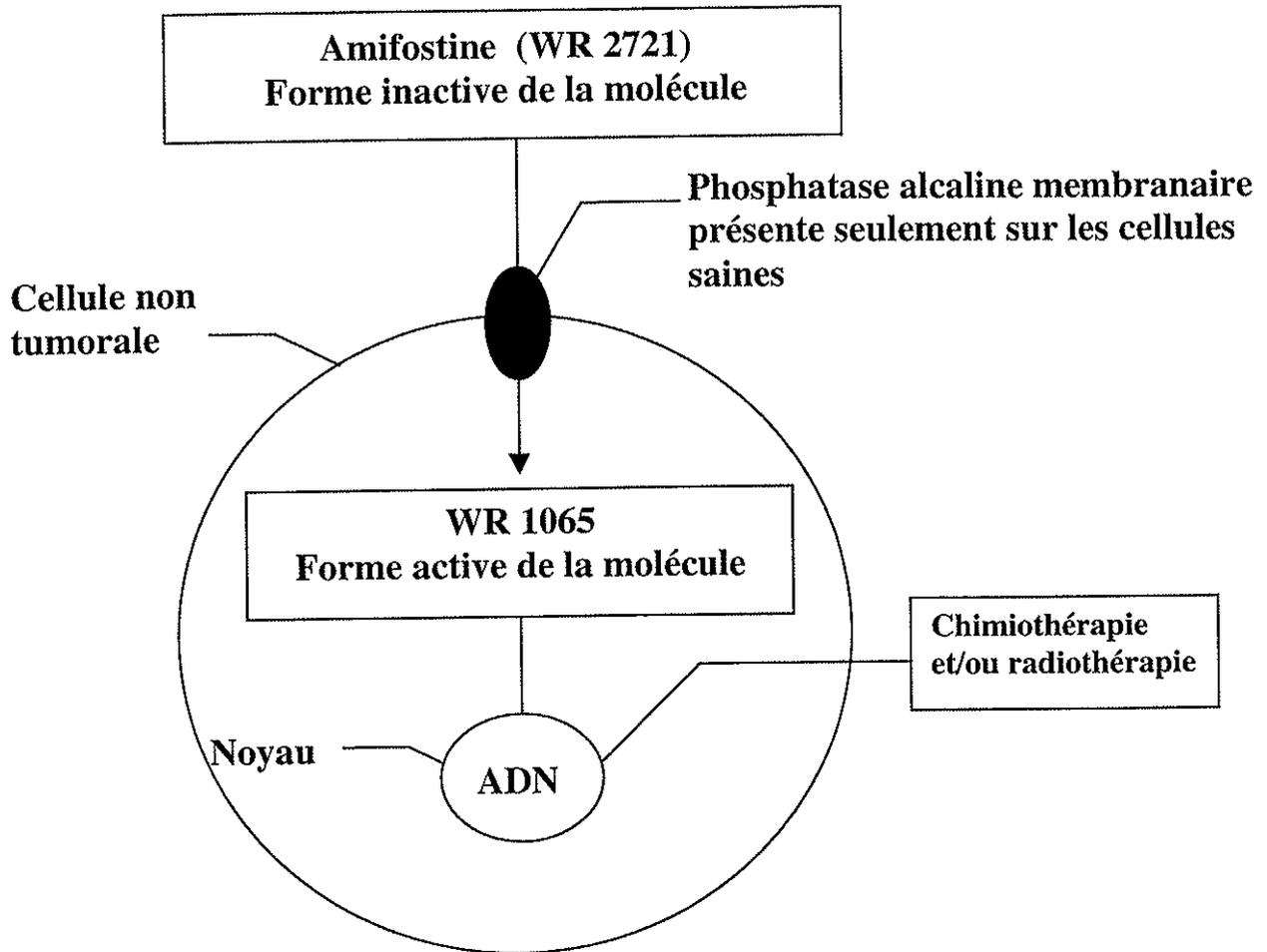


Figure II-2 : Mécanisme d'action simplifié de l'amifostine

La protection sélective des tissus sains par rapport aux tissus tumoraux semble liée à une pénétration préférentielle d'amifostine dans les cellules saines. Il a été montré que la concentration du médicament est plus importante dans les tissus normaux en raison d'une meilleure vascularisation. De plus, l'activité des phosphatases alcalines membranaires des cellules saines est supérieure à celle des cellules tumorales et le pH des tissus sains est plus élevé que celui des tissus cancéreux. La conjonction d'une meilleure vascularisation et d'une activité enzymatique qualitativement supérieure dans les tissus sains permet une augmentation de la vitesse et de la quantité d'amifostine convertie en WR 1065, une augmentation de la concentration intracellulaire en WR 1065, et explique l'effet protecteur différentiel.

II.1.3. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Chez l'homme comme chez l'animal, 90 % de l'amifostine administrée par voie intraveineuse disparaît en six minutes de la circulation sanguine, pour être très rapidement déphosphorylée et entrer dans les tissus sous la forme de WR 1065, actif dans la cellule saine pendant plus de deux heures. Ces résultats suggèrent que des doses multiples d'amifostine puissent être nécessaires pour protéger contre la toxicité des cytotoxiques à durée de vie longue. Le métabolisme ultérieur du WR 1065 est inconnu.

Cependant, les études précliniques ont montré que l'accumulation se fait dans la moelle osseuse, la muqueuse intestinale, la peau, le foie et les glandes salivaires sous-mandibulaires. Des taux faibles ont été retrouvés dans le sang et les muscles. La concentration dans le cerveau est pratiquement nulle.

II.1.4. PHARMACOCINETIQUE

La molécule a une demi-vie inférieure à une minute après administration en bolus ou en perfusion intraveineuse de quinze minutes. Elle se lie faiblement aux protéines plasmatiques. Une faible proportion est éliminée sous forme inchangée par le rein, le reste étant métabolisé en molécule active. La concentration intracellulaire du métabolite est maximale quinze minutes après la fin de la perfusion.

Il faut noter que l'amifostine réduit la clearance rénale du carboplatine.

II.1.5. TOXICITE

Au cours du développement clinique, les nausées et vomissements ont été les effets secondaires les plus fréquemment observés (ils étaient initialement observés chez 80 % des patients). Ils sont prévenus par les anti-émétiques usuels, notamment les corticoïdes par voie intraveineuse associés aux anti-5HT₃. Ils semblent favorisés par une longue durée de perfusion. En effet, les perfusions courtes diminuent de façon significative la fréquence des nausées et vomissements chez les patients traités par amifostine.

Des flushs sont rencontrés dans 30 à 40 % des cas de même qu'une hypotension artérielle parfois importante (chez environ 19 % des patients) nécessitant chez moins de 5 % des patients une interruption du traitement.

Enfin, l'amifostine réduit la sécrétion de parathormone après plusieurs cures et peut induire une hypocalcémie, qu'il convient donc de prévenir, d'autant plus que le cisplatine peut entraîner une hypomagnésémie.

A ce jour, trois indications ont été retenues par la commission d'A.M.M. :

- La prévention de la neutropénie et de ses conséquences (en particulier les infections) dues à l'utilisation du cyclophosphamide et du cisplatine chez les patientes atteintes de carcinome ovarien avancé.
- La protection des patients atteints de tumeurs solides non germinales avancées, de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine et des traitements contenant du cisplatine, lorsque les doses unitaires de cisplatine sont comprises entre 60 et 120 mg/m², en association à des mesures d'hydratation adéquates.
- La prévention des xérostomies aiguës et tardives dans les cancers O.R.L., en association avec une radiothérapie fractionnée standard.

II.1.6. ETUDES CLINIQUES

Une recherche clinique approfondie a été conduite pour définir l'activité de l'amifostine en combinaison avec les principaux agents anticancéreux et principalement avec les alkylants et les analogues du platine.

① ASSOCIATION DE L'AMIFOSTINE AUX SELS DE PLATINE

Les résultats des premiers essais cliniques montrent que l'administration d'amifostine au cours de chimiothérapies par cisplatine peut diminuer la fréquence des effets indésirables les plus rencontrés avec le cisplatine tels la néphrotoxicité, la neurotoxicité, et l'ototoxicité.

Différents essais ont montré que l'association de l'amifostine au cisplatine permet une amélioration de la tolérance rénale. Ainsi, pour une dose de cisplatine de 120 mg/m², la néphrotoxicité n'est observée que dans 7 % des cas et de façon transitoire puisque, dans tous les cas, la créatinine s'est normalisée en moyenne en 15 jours et qu'aucun patient n'a gardé d'insuffisance rénale chronique (Glover 1987, 1988).

L'association carboplatine (300 mg/m²), cisplatine (100 mg/m²) et amifostine chez 9 patients a permis d'observer respectivement une ototoxicité, une neurotoxicité, une toxicité rénale, une neutropénie et une thrombopénie dans 33, 33, 44, 56 et 22 % des cas. Les auteurs suggèrent dans cet essai non contrôlé un rôle protecteur de l'amifostine sur la toxicité médullaire de la chimiothérapie (Gill 1992).

Quatre études ont été réalisées chez des patientes recevant une monothérapie par carboplatine, cytotoxique reconnu pour sa toxicité plaquettaire à forte dose. La fréquence et la profondeur des thrombopénies étaient peu différentes de celle attendue sans traitement chimioprotecteur (Basser 1992, Luginbuhl 1992, Browne 1993, Budd 1993).

D'autres auteurs ont étudié chez quinze patientes présentant un cancer bronchique non à petites cellules stade III l'association amifostine (740 mg/m²), cisplatine (120 mg/m²), vinblastine (5 mg/m²) et radiothérapie (60 Gray). Dans cet essai, aucune toxicité rénale (supérieure à un grade 2) n'a été observée. Quatre patients ont présenté une hypotension artérielle et huit une neutropénie. Le taux de réponses objectives est de 75 % dont une rémission complète (Mehta, 1993)

Dans tous les essais utilisant une association de cisplatine ou carboplatine avec l'amifostine, les taux de réponse observés sont identiques à ceux observés avec le cisplatine seul, ce qui confirme que l'amifostine ne semble pas diminuer l'efficacité antitumorale du cisplatine.

La chimioprotection envers la toxicité cumulative du cisplatine, pour laquelle il n'existait pas à ce jour de traitement préventif ou curatif, est particulièrement intéressante car dans de nombreuses chimiothérapies, cette toxicité est un facteur rapidement limitant ou invalidant.

② ASSOCIATION DE L'AMIFOSTINE AU CYCLOPHOSPHAMIDE

Une protection hématologique a été observée avec l'amifostine contre les effets myélotoxiques du cyclophosphamide et d'autres alkylants. Cet effet de protection des lignées hématopoïétiques concerne actuellement la protection immédiate contre la neutropénie. Il est encore trop tôt pour savoir s'il existe un effet protecteur de la myélotoxicité cumulative de certains alkylants et une protection de la survenue de dysmyélopoïèses et des leucémies induites tardivement par la chimiothérapie. Au regard du mode d'action de cette molécule, cet effet de protection à moyen et à long termes est envisageable et pourrait être particulièrement intéressant, là encore, chez des patients potentiellement curables par une chimiothérapie alkylante.

Un essai de phase II chez 21 malades a étudié la protection hématologique d'amifostine à la dose de 740 mg/m² en perfusion avant l'administration de cyclophosphamide à la dose de 1500 mg/m² (Glover 1987, Shpall 1994). Cette étude a montré une diminution significative de la profondeur de la leucopénie et de la neutropénie. La durée moyenne du NADIR était statistiquement plus courte chez les patients prétraités par amifostine. Aucune thrombopénie n'a été observée dans le groupe prétraité par amifostine contre deux dans le groupe non traité (10 %). Ces résultats suggèrent qu'une protection de la myélotoxicité du cyclophosphamide puisse être obtenue par un prétraitement par amifostine.

③ UTILISATION COMBINÉE D'AMIFOSTINE ET DE CYCLOPHOSPHAMIDE/CISPLATINE

Cette combinaison a fait l'objet d'une large étude randomisée incluant des patientes atteintes de carcinome ovarien avancé. Quatre-vingt-dix-huit patientes ont été randomisées pour recevoir l'amifostine suivie de cyclophosphamide et cisplatine (ACP), 102 ont reçu cyclophosphamide et cisplatine (CP). L'incidence des neutropénies fébriles était de 27 % dans le bras CP contre 10 % dans le bras ACP. Les résultats des toxicités observées sont résumés dans le tableau II-II.

Les effets indésirables dus à l'amifostine ont été l'hypotension et l'émésis, tous deux réversibles à l'arrêt de la perfusion. L'effet chimioprotecteur pléiotrope d'amifostine vis-à-vis des tissus sains se confirme, sans altération de l'efficacité thérapeutique du cyclophosphamide et du cisplatine (Glick 1992).

Tableau II-II : Comparaison des toxicités observées dans le carcinome ovarien avancé traité par cisplatine/cyclophosphamide, avec (ACP) ou sans (CP) prétraitement par amifostine.

| Toxicités | CP (n = 102) | ACP (n = 98) |
|--------------------|--------------|--------------|
| Neutropénies | 8 | 1 |
| Toxicités rénales | 7 | 0 |
| Ototoxicité | 14 | 7 |
| Neurotoxicité | 1 | 0 |
| Toxicités cumulées | 22 | 7 |

④ ASSOCIATION DE L'AMIFOSTINE A LA MITOMYCINE C

Une étude randomisée a montré que le prétraitement par amifostine à la dose de 910 mg/m² pouvait réduire significativement la sévérité des thrombopénies chez quatre vingt dix sept patients traités par la mitomycine C à la dose de 20 mg/m² pour cancer colique. La fréquence des thrombopénies sévères au premier cycle était de 10 % dans le groupe prétraité par amifostine contre 23 % dans le groupe contrôle.

⑤ ASSOCIATION DE L'AMIFOSTINE AU 4HC

(métabolite actif du cyclophosphamide)

Certains auteurs ont utilisés l'amifostine *in vitro* en association avec divers cytotoxiques utilisés dans la purge des moelles avant greffe en hématologie. Les résultats semblent montrer un effet protecteur de l'amifostine sur les cellules souches.

⑥ DES ESSAIS PRELIMINAIRES

Ils ont également montré une éventuelle chimioprotection lors du traitement par paclitaxel.

⑦ CONCLUSION

La chimioprotection envers la toxicité cumulative du cisplatine, pour laquelle il n'existait pas de traitement préventif ou curatif, est particulièrement intéressante. En effet, dans un bon nombre de pathologies néoplasiques potentiellement curables par une chimiothérapie contenant du cisplatine, cette toxicité est un facteur rapidement limitant ou invalidant. Chez les patients ayant un traitement palliatif, elle a un lourd retentissement sur le choix du traitement et la qualité de vie des patients.

Une protection hématologique contre les effets myélotoxiques du cyclophosphamide et d'autres alkylants a été observée avec l'amifostine. Cet effet de protection des lignées hématopoïétiques concerne actuellement la protection immédiate contre la neutropénie et il est encore trop tôt pour savoir s'il existe un effet protecteur de la myélotoxicité cumulative de certains alkylants et une protection de la survenue des dysmyélopoïèses et des leucémies induites

tardivement par la chimiothérapie. Au regard du mode d'action de cette molécule, cet effet de protection à moyen et à long terme est envisageable et pourrait être particulièrement intéressant, là encore, chez les patients potentiellement curables par une chimiothérapie alkylante.

II.1.7. FORMES GALENIQUES

| | | | |
|-----------------------|-------------------------|--|---|
| Amifostine trihydraté | ETHYOL® Liste I, RSH | Lyophilisat pour usage parentéral en flacon (500 mg d'amifostine anhydre) Utilisé pour les chimiothérapies. | ETHYOL injectable est reconstitué avec 9.5 ml de sérum physiologique stérile à 0.9 %. La solution reconstituée se conserve 6 heures à température ambiante (15-25°C) et 24 heures au réfrigérateur (2-8°C). |
| | | Lyophilisat pour usage parentéral en flacon de 375 mg Utilisé pour les radiothérapie. | Chaque flacon est reconstitué avec 7.3 ml de solution stérile de NaCl à 0.9 %. |

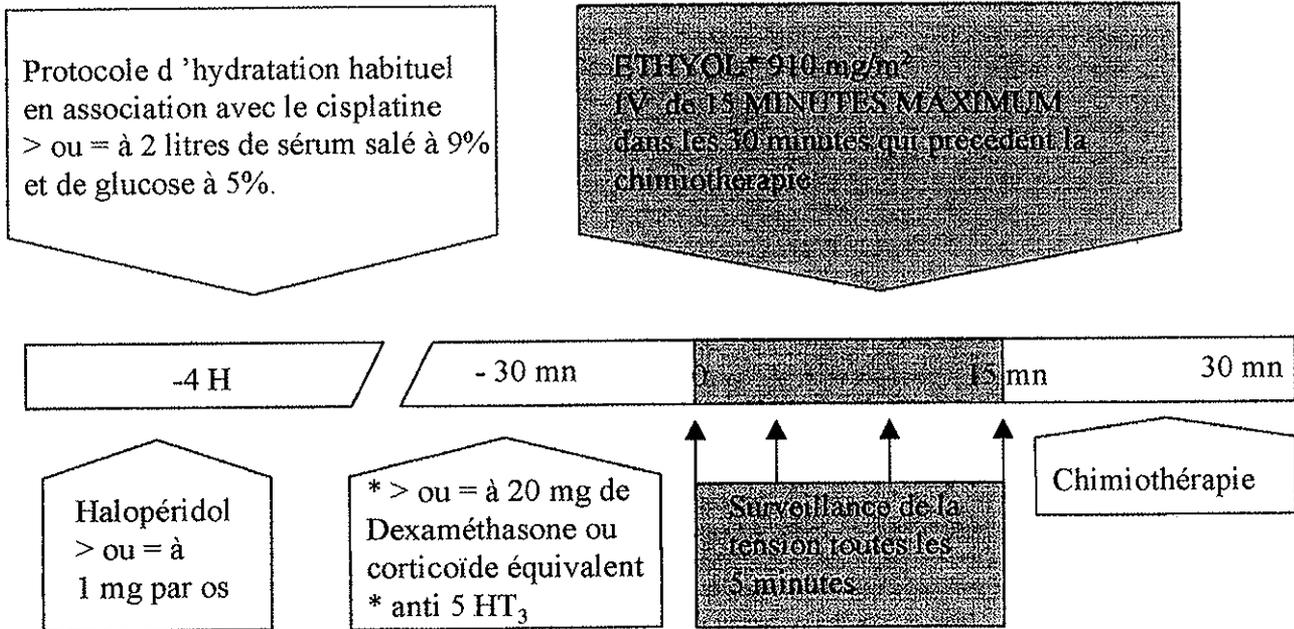
II.1.8. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Chez les patientes atteintes de carcinome ovarien avancé recevant un traitement associant cisplatine et cyclophosphamide, la dose initiale recommandée d'Ethyol® est de 910 mg/m² administrée une fois par jour en perfusion intraveineuse de quinze minutes débutant dans les trente minutes qui précèdent la chimiothérapie.

Lorsque Ethyol® est administré dans le but de réduire la néphrotoxicité associée du cisplatine, la dose initiale recommandée est fonction de la dose de cisplatine et du schéma d'administration :

- Pour des doses de cisplatine comprises entre 100 et 200 mg/m², la dose initiale d'Ethyol® est de 910 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse de maximum quinze minutes débutant dans les trente minutes qui précèdent la chimiothérapie.
- Pour des doses de cisplatine supérieures ou égales à 60 mg/m² et inférieures à 100 mg/m², la dose initiale recommandée est de 740 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse de quinze minutes maximum, qui débute dans les trente minutes qui précèdent la chimiothérapie.

Schéma du protocole d'administration :



Il est nécessaire de surveiller la tension artérielle durant la perfusion d'Ethyol[®]. La perfusion doit être interrompue si la tension artérielle systolique décroît de façon significative par rapport à sa valeur initiale, selon les recommandations suivantes :

- Tension systolique initiale (mm/ Hg) <100 . 100-119 . 120-139 . 140-179 . >180
- Baisse de la tension systolique durant la perfusion d'amifostine (mm/Hg) respectivement : 20 . 25 . 30 . 40 . 50 :
 - Arrêt de la perfusion.
 - Sérum physiologique.
 - Position Trendelenburg.
- Si la tension artérielle redevient normale dans les cinq minutes et si la malade est asymptomatique, on peut recommencer la perfusion afin que la totalité de la dose prescrite soit administrée.
- Si on ne peut pas administrer la dose totale d'Ethyol, il y aura lieu de réduire la dose d'Ethyol de 20 % soit de 910 mg/m² à 740 mg/m² lors des perfusions ultérieures.

II.2. LES CHIMIOPROTECTEURS EXCLUSIFS D'ORGANE

II.2.1. PAR ANTAGONISME DIRECT DE L'EFFET CYTOTOXIQUE

Les toxicités rénales et neurologiques cumulatives du cisplatine ont fait rechercher des composés chimiques nouveaux pouvant avoir une action cytoprotectrice sur les tissus sains. De nombreux composés possèdent des groupements thiols et sont capables d'exercer une protection contre les sels de platine et les alkylants. Nous ne citerons que les molécules avec lesquelles une activité chimioprotectrice a été observée.

① LE THIOSULFATE ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3, 5 \text{H}_2\text{O}$) (48, 49)

Le thiosulfate est un composé soufré capable de se lier de façon covalente avec le cisplatine. Après injection intraveineuse, il se distribue rapidement dans l'ensemble de l'organisme. En interagissant avec le cisplatine au niveau des tubules rénaux, le thiosulfate est apparu comme un agent intéressant dans la prévention de la néphrotoxicité induite par les sels de platine. Harkman et al. (48) ont en effet montré que la toxicité rénale du cisplatine donné par voie intra-péritonéale à une dose de plus de 200 mg/m^2 pouvait être réduite par l'injection concomitante de thiosulfate à la dose de $2,13 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ pendant douze heures.

D'après ces résultats, cette substance ne semble pas protéger de la neurotoxicité du cisplatine. Il n'existe pas non plus d'effet protecteur sur la moelle hématopoïétique. Mais surtout, en se complexant avec le cisplatine dans la circulation sanguine, le thiosulfate réduit la quantité de cisplatine intratumoral et diminue ainsi l'efficacité de la chimiothérapie.

La seule indication actuelle du thiosulfate pourrait donc être la chimiothérapie intrapéritonéale des cancers de l'ovaire, puisque dans cette indication, l'objectif est limité au traitement de la cavité péritonéale.

② LE DIETHYLDITHIOCARBAMATE (DDTC) (48, 49)

Le DDTC (figure II-3) est un chélateur, métabolite du disulfirame, dont les résultats préliminaires ont montré qu'il était capable de réduire la toxicité du cisplatine tout en préservant son activité anticancéreuse. Certaines données biologiques suggèrent que le DDTC pourrait agir après l'injection de cisplatine, une fois les aduits créés dans l'ADN.

Les effets indésirables dus au DDTC sont une hypertension artérielle, un flush, ou une agitation. Ces réactions sont le plus souvent réversibles mais des troubles prolongés ont été observés chez certains patients, des études sont donc en cours pour s'assurer de l'innocuité de ce médicament.

Un effet antabuse avec l'alcool est décrit (ceci est dû au fait que le médicament est un des métabolites du disulfirame).

Les études cliniques ont montré un effet protecteur de la toxicité rénale du cisplatine, alors qu'aucun effet protecteur significatif n'a été observé pour les toxicités neurologiques et hématologiques.

Bien que le mécanisme d'action du DDTC et les expérimentations animales suggèrent un effet non sélectif d'organe, la seule toxicité ayant réellement été réduite chez l'homme est la toxicité rénale ; c'est pourquoi le DDTC est classé parmi les « protecteurs spécifiques d'organe » de la toxicité rénale des chimiothérapies. Compte tenu des toxicités observées, les modalités optimales d'administration du DDTC restent à définir.

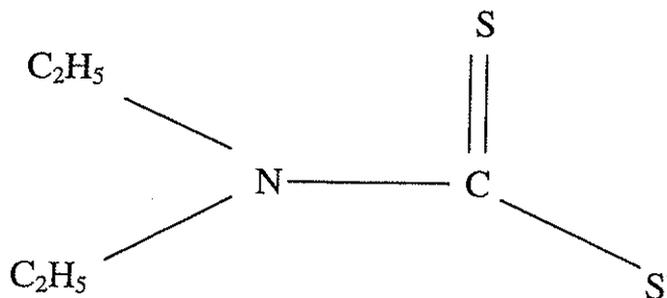


Figure II-3 : Formule chimique du DDTC

③ LE PROBENECIDE (48, 49)

Le probénécide (figure II-4) permet d'augmenter la clairance du platine ultrafiltrable chez les rats. Sur des modèles animaux, une diminution de la toxicité rénale a été observée. Chez l'homme, les études réalisées par Jacobs en 1986 suggéraient qu'un traitement par probénécide puisse permettre d'augmenter la dose de cisplatine administrée.

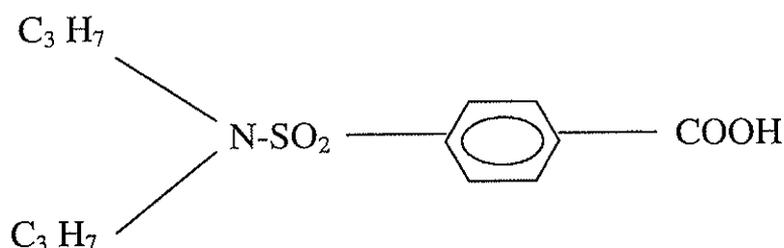


Figure II-4 : Formule chimique du probénécide

④ L'ORG 2766 (48, 49, 50, 51)

L'ORG 2766 est un fragment de neuropeptide analogue de l'ACTH, mais dénué d'effet corticotrope, capable d'atténuer la neurotoxicité périphérique des sels de platine. Les premières observations réalisées chez le rat, ont montré qu'il était susceptible de retarder la survenue des neuropathies induites par le cisplatine et d'en accélérer la récupération.

Les mécanismes d'action sont très partiellement connus, il pourrait diminuer la neurotoxicité du cisplatine plutôt par une neurorégénération que par une neuroprotection.

Son utilisation clinique reste actuellement très préliminaire. Néanmoins, il a été montré dans une étude contre placebo en double aveugle, qu'il était possible de diminuer significativement l'incidence et la sévérité de la neurotoxicité sans réduire l'effet antitumoral de la chimiothérapie.

Aucun effet indésirable n'a été attribué à l'ORG 2766.

La durée d'administration de l'ORG 2766 après l'arrêt de la chimiothérapie n'a pas été définie. Une étude préliminaire a montré que l'ORG 2766, donné pendant la période de la chimiothérapie, pouvait prévenir l'apparition de neuropathies jusqu'à un mois après cessation du traitement. Cependant, des signes de détérioration de la fonction neurologique apparaissent dans les

quatre mois après le dernier cycle de cisplatine, ils sont suivis par une récupération graduelle mais incomplète entre 4-12 et 12 à 24 mois.

Les auteurs proposent donc que l'ORG 2766 soit continué dans les quatre mois qui suivent le dernier cycle de cisplatine.

L'ORG 2766 a peu d'action sur les neuropathies pré-existantes induites par le cisplatine, son rôle majeur consiste donc en une chimioprotection immédiate.

⑤ LE GLUTATHION (48)

Le glutathion (figure II-5) est l'un des composés thiol intracellulaires le plus abondant dans les cellules, et l'un des agents responsables de la résistance aux sels de platine dans les cellules tumorales car il complexe rapidement les sels de platine. Chez l'animal, un traitement par glutathion avant l'administration de la chimiothérapie permet de réduire la létalité et les effets toxiques de la chimiothérapie par le cisplatine.

Dans une étude réalisée en 1988 chez des patients recevant de fortes doses de sels de platine, un effet protecteur de la toxicité rénale et neurologique a été observé, sans diminution apparente de l'activité antitumorale (Borch 1989).

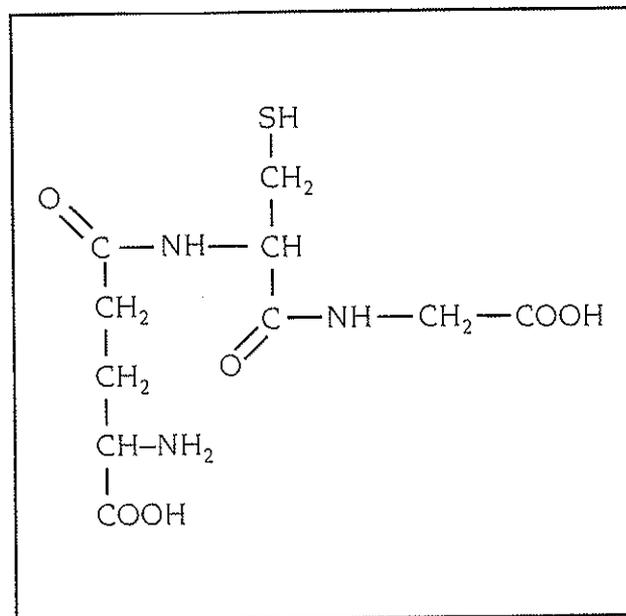


Figure II-5 : Formule chimique du glutathion

II.2.2. PAR ANTAGONISME DE CERTAINS METABOLITES TOXIQUES PAR DES MECANISMES DIFFERENTS DE L'EFFET CYTOTOXIQUE HABITUEL DE LA CHIMIOTHERAPIE

① LE MESNA : UROMITEXAN® (2, 48, 50, 53, 55)

L'un des premiers médicaments ayant démontré une activité correspondant à la définition d'un chimioprotecteur est le 2-mercaptoéthanesulfonate (mesna) (figure II-6).

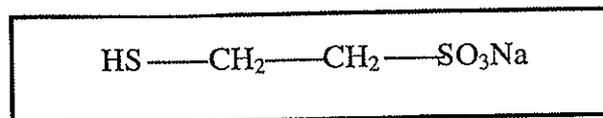


Figure II-6 : Formule chimique du mesna

La découverte des propriétés protectrices des médicaments possédant un groupement SH sur la toxicité vésicale induite par l'acroléine, métabolite urinaire toxique de l'ifosfamide et du cyclophosphamide, a conduit à tester divers composés vers la fin des années 1970.

Parmi ces composés, la N-acétylcystéine est le premier à avoir démontré une activité protectrice chez l'animal après instillation intravésicale. Sa faible élimination urinaire après injection intraveineuse et la mise en évidence d'une diminution de l'activité cytotoxique du cyclophosphamide en sa présence ont fait abandonner l'utilisation de ce composé.

De plus, des essais cliniques comparant la N-acétylcystéine avec le mesna en tant que protecteurs de l'épithélium urinaire vis-à-vis de l'ifosfamide ont confirmé la supériorité du mesna (27,9% des patients recevant de la N-acétylcystéine ont développé des hématuries contre 4,2% des patients ayant reçu du mesna).

⇨ Pharmacologie :

Le mesna, développé dans les années 1980, s'est révélé être un médicament remarquablement bien toléré et efficace dans la prévention des cystites hématuriques induites par les oxazaphosphorines. Après injection intraveineuse, il est transformé en quelques minutes en un composé stable, le dimesna, formé de deux molécules de mesna liées par un pont disulfure,

incapable de sortir du compartiment vasculaire et incapable d'interagir avec les métabolites du cyclophosphamide ou de l'ifosfamide. Après réduction dans les tubules rénaux, le mesna est de nouveau capable d'interagir avec l'acroléine en formant un thioéther inactif non toxique pour la muqueuse vésicale. Il agit également en diminuant la production locale d'acroléine par stabilisation de métabolites intermédiaires, notamment le 4-OH cyclophosphamide.

Sa courte demi-vie (une heure) impose des injections répétées ou l'utilisation de perfusions continues.

Sa toxicité chez l'homme est faible et n'apparaît que pour des doses très élevées. Depuis maintenant plusieurs années, le mesna est utilisé en clinique humaine sans qu'aucune modification de l'activité antitumorale des médicaments avec lesquels il est utilisé n'ait été observée.

⇒ Indications thérapeutiques et contre-indications :

Uromitexan® est indiqué dans la prévention de la toxicité urinaire des oxazaphosphorines (cyclophosphamide et ifosfamide).

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue au mesna ou aux molécules contenant des radicaux thiols, en particulier chez les patients souffrant d'une maladie auto-immune.

Chez les patients susceptibles de présenter des vomissements, il est indispensable de remplacer la forme orale par la forme intraveineuse. Il en est de même chez les patients traités par irradiation corporelle totale et haute dose de cyclophosphamide, dans l'attente de données complémentaires.

⇒ Effets indésirables :

Voie parentérale : il n'y a pas d'effets indésirables connus aux doses usuelles de 10 à 30 mg/kg en injection, hormis la possibilité d'une réaction inflammatoire locale de la paroi veineuse au point d'injection, en cas d'administration intra-veineuse directe.

Voie orale : en cas d'administration orale, à posologie supérieure à 60 mg/kg, il est noté :

- Une toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs digestives.
- Des réactions allergiques cutanées.
- Des douleurs articulaires et des membres.
- Une hypertension.

⇒ Posologies et modalités d'administration chez l'adulte :

Uromitexan® est disponible en ampoules de 400 mg, en flacons de 1000 mg et 5000 mg et en comprimés dosés à 400 et 600 mg.

Plusieurs schémas d'utilisation sont possibles. La tendance actuelle est d'utiliser une dose correspondant à 100 % de celle du cytotoxique.

Chez l'enfant, il est possible d'utiliser des doses standard de mesna.

- Voie intraveineuse :

La posologie habituelle d'Uromitexan® intraveineux est de 60% de la dose d'oxazaphosphorine administrée. Lorsqu'il est administré en perfusion continue, la dose totale de mesna peut atteindre voire dépasser 100 % de la dose d'oxazaphosphorine utilisée.

Le mesna est reconstitué dans 100 ml de chlorure de sodium à 0,9 % et perfusé en trente minutes en perfusion continue. La stabilité de la solution ainsi diluée est de huit heures. Le mesna est compatible avec les solutions diluées d'ifosfamide et de cyclophosphamide, et peut donc être ajouté aux solutions contenant ces agents, le plus souvent extemporanément.

Lors d'une perfusion continue de l'anticancéreux (essentiellement l'ifosfamide) et du mesna sur quatre à cinq jours, il est administré à la même posologie que l'anticancéreux durant toute la durée de la perfusion du cytotoxique, puis 50 % de la dose précédente sont injectés jusqu'à huit à douze heures après la fin de la perfusion du cytotoxique, afin d'éviter les toxicités retardées.

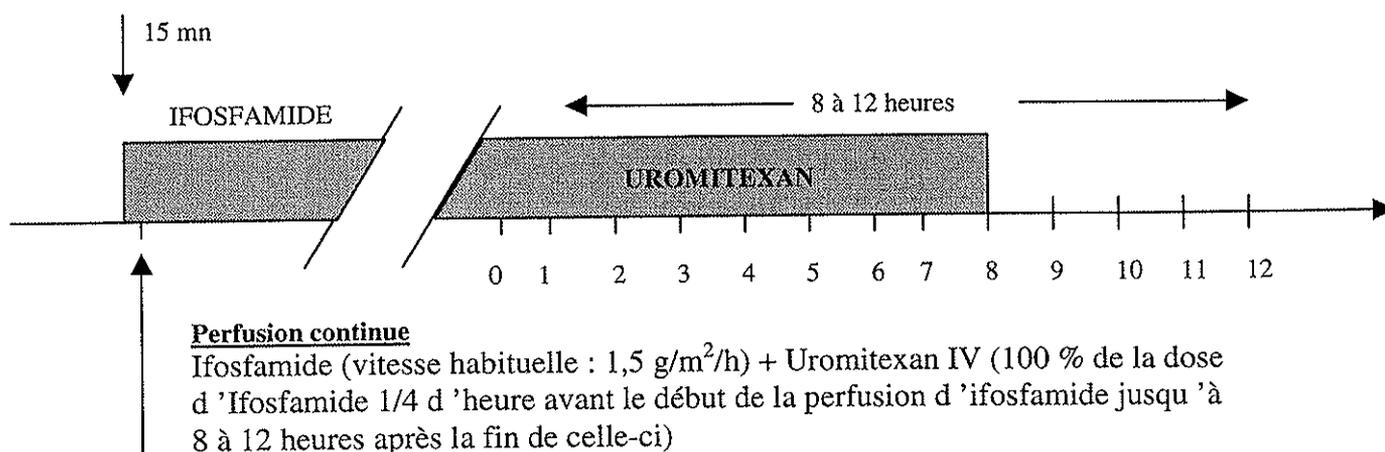


Figure II-6 : Perfusions continue d'ifosfamide

Lors d'une perfusion fractionnée sur quatre à cinq jours, le mesna est administré à la même posologie que le cytotoxique, mais répartie à un tiers à T0 (avec la perfusion d'anticancéreux), un tiers à T4 et à T8 après la fin de la perfusion du cytotoxique.

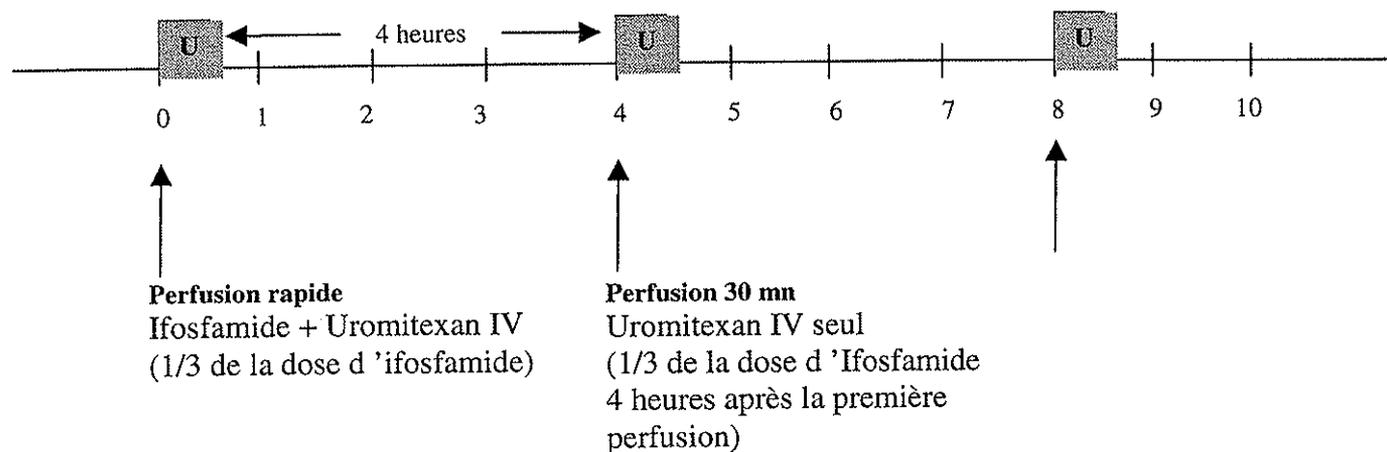


Figure II-7 : Perfusions répétées d'ifosfamide de courte durée

En cas de chimiothérapie à très forte dose (avec du cyclophosphamide essentiellement), la dose de mesna sera de la moitié de la dose de cytotoxique, elle sera administrée toutes les trois heures, jusqu'à douze heures après la fin de la chimiothérapie.

- Voie orale :

La biodisponibilité du mesna par voie orale est voisine de 50 % de celle par voie intraveineuse. En cas de faibles doses d'oxazaphosphorines (ifosfamide < 1,5g/m²/j ou cyclophosphamide < 600 mg/m²/j), le mesna oral est administré deux heures avant l'injection de l'oxazaphosphorine puis deux heures et six heures après. Dans ce cas, la dose totale de mesna correspond au moins à 120 % de la dose du cytotoxique et remplace la formulation intraveineuse habituellement administrée à 60 % de la dose. Une association des voies intraveineuses et orales est toutefois à privilégier.

Les comprimés sécables d'Uromitexan® 400 mg et 600 mg permettent d'adapter les doses par paliers de 100 mg.

Le mesna est stable 24 heures dans les jus de fruits (orange et pomme) et les boissons gazeuses sucrées (Coca-Cola®, limonade), ces solutions permettent de masquer sa saveur soufrée. La stabilité dans le lait est moins bonne (perte de 10 % en 24 heures).

L'administration par voie orale du mesna est utile en cas de doses fractionnées d'ifosfamide, en cas de traitement en hôpital de jour ou en ambulatoire, afin d'éviter l'hospitalisation. Le traitement doit être précédé d'une hydratation satisfaisante, éventuellement réalisable per os.

- Association des voies intraveineuses et orales:

En cas de fortes doses d'oxazaphosphorines (ifosfamide $\geq 1,5 \text{ g/m}^2/\text{j}$; cyclophosphamide $\geq 600 \text{ mg/m}^2/\text{j}$), Uromitexan® comprimés s'utilise en relais de la voie intraveineuse pour prolonger les taux urinaires de mesna ; sa posologie correspond habituellement au double de la dose de mesna intraveineux.

Après perfusion concomitante de courte durée (≤ 4 heures) d'oxazaphosphorine et de mesna, à un tiers de la dose du cytotoxique, il convient d'administrer en fin de perfusion une première dose orale de mesna au double de la dose intraveineuse (soit deux tiers de la dose de cytotoxique) et une deuxième dose équivalente quatre heures plus tard.

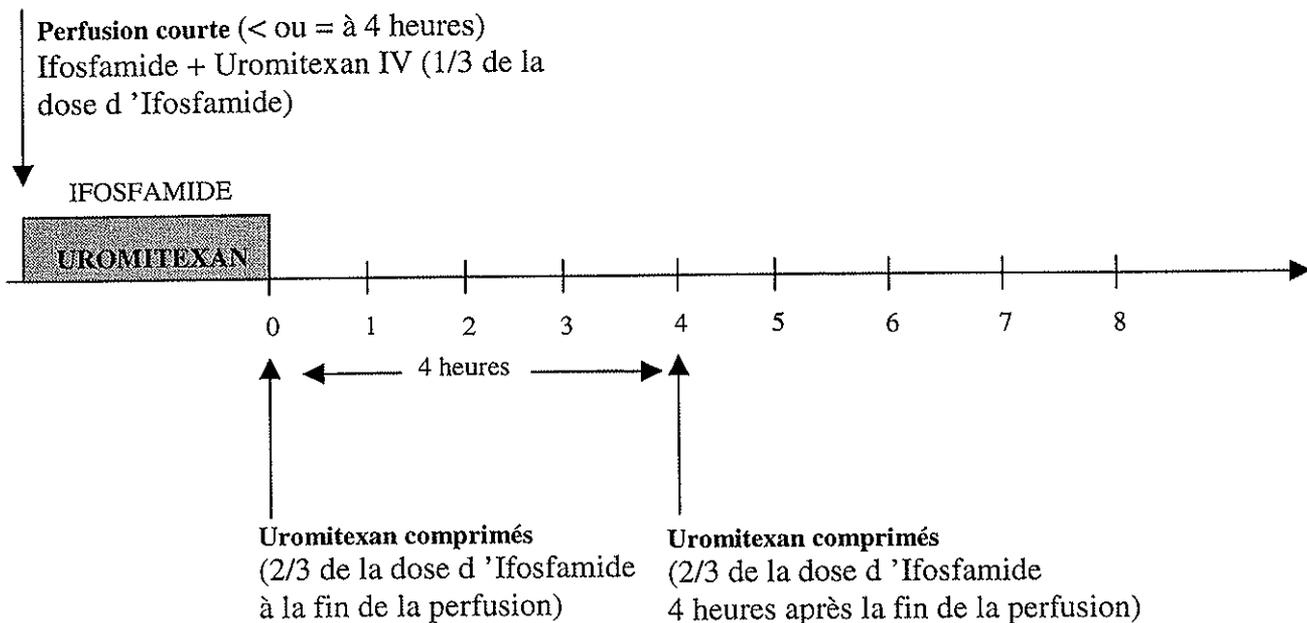


Figure II-8 : Perfusions répétées d'ifosfamide de courte durée ($< \text{ou} = \text{à } 4$ heures)

A la fin d'une perfusion de longue durée de cytotoxique (\geq à quatre heures et particulièrement pour les perfusions continues) en présence de l'uroprotecteur à 100 % de la dose d'oxazaphosphorine, l'uroprotection peut être poursuivie en administrant le mesna par voie orale à 40 % de la dose d'oxazaphosphorine à deux heures, six heures, voire dix heures après l'administration intraveineuse concomitante du cytotoxique et du mesna.

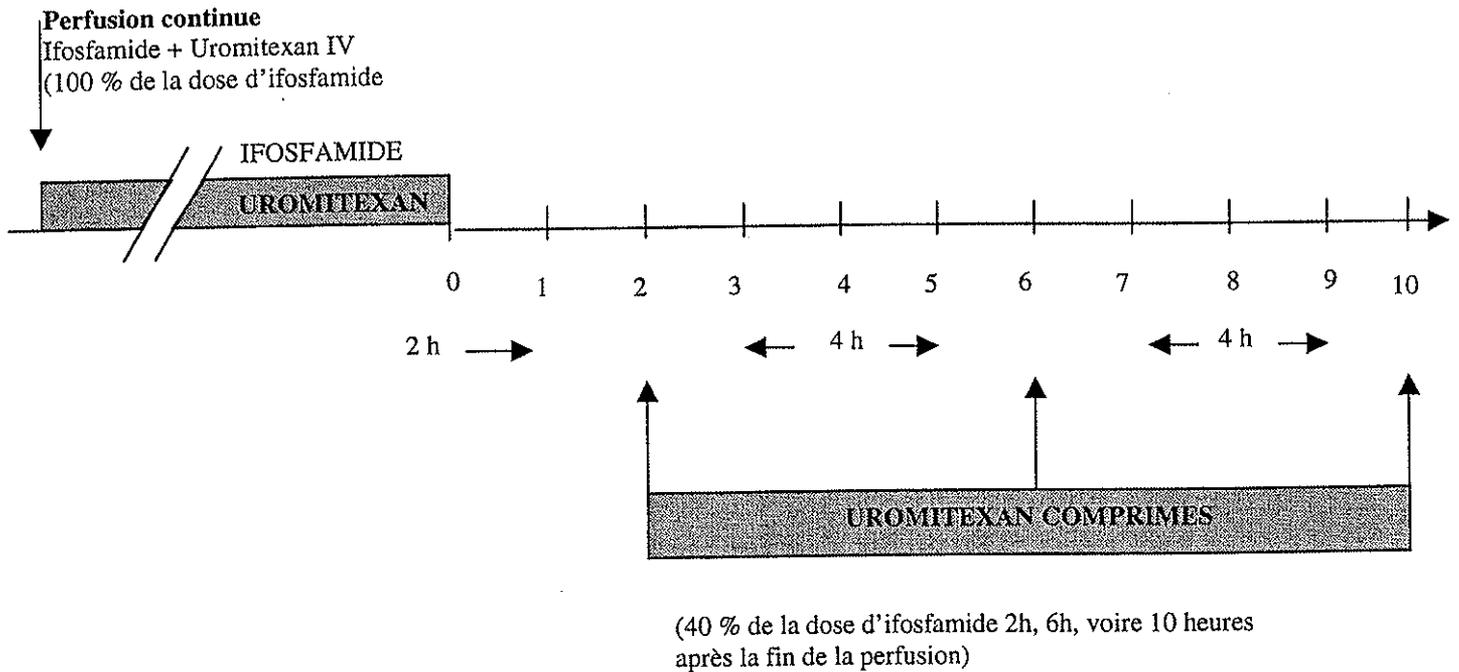


Figure II-9 : Perfusion continue d'ifosfamide

- Voie sous-cutanée:

La biodisponibilité du mesna par voie sous-cutanée lente (supérieure à quinze minutes) est équivalente à celle de la voie intraveineuse.

② LE DEXRAZOXANE (IRCF-187, ADR-529): CARDIOXANE®,
ZINECARD®

La toxicité myocardique des anthracyclines est probablement le principal facteur limitant de leur utilisation. Pour la doxorubicine et la plupart de ses dérivés, on sait qu'il existe une dose cumulée toxique pour le myocarde qui ne doit pas être dépassée de crainte de voir survenir une insuffisance cardiaque. La survenue d'une cardiomyopathie sous anthracycline est un événement grave puisque 58 % des patients décéderont dans un tableau d'insuffisance cardiaque.

De nombreux efforts ont été faits pour tenter de limiter cette cardiotoxicité. La fréquence de ces accidents est actuellement limitée à 1,7 % des patients par une meilleure connaissance des facteurs de risque que sont :

- l'existence d'une dose cumulée d'anthracyclines proche des valeurs maximales,
- la connaissance de facteurs de risque myocardiques indépendants,
- l'association à d'autres molécules de chimiothérapies cardiotoxiques (cyclophosphamide à forte dose par exemple).

Les mécanismes par lesquels les anthracyclines provoquent des lésions myocardiques sont imparfaitement connus, plusieurs auteurs ont démontré qu'elles sont responsables de la formation de radicaux libres oxygénés et d'ions hydroxyles. Les dommages causés aux myocytes par les anthracyclines font intervenir une peroxydation des lipides du réticulum sarcoplasmique, l'extension de ces lésions est associée à des modifications du flux calcique et provoque des altérations de la contraction myocardique. La génération d'oxydant semble augmenter en présence d'ion fer et la liaison anthracycline-fer est capable de catalyser la formation d'une plus grande quantité de radicaux oxygène. Ces mécanismes ont été expliqués dans la première partie de ce travail.

Les doses cumulées suivantes sont considérées comme les seuils au-delà desquels toute prescription devient un cas particulier car les risques de toxicité, notamment cardiaque deviennent très importants :

- daunorubicine : 600 mg/m²
450 mg/m² chez l'enfant
(à adapter en fonction de la surveillance cardiaque)
- doxorubicine : 550 mg/m²
- épirubicine : 900 mg/m²
- idarubicine : 93 mg/m²
- pirarubicine : 600 à 900 mg/m²

⇒ **Historique** : (56, 57, 58)

Les études initiales réalisées sur la prévention de la cardiotoxicité due aux anthracyclines se sont focalisées sur l'administration d'antioxydants qui capteraient les radicaux libres. Ainsi, des études ont été réalisées avec l'alpha tocophérol (vitamine E), la N-acétylcystéine, et l'ubiquinone, mais n'ont pas été un succès dans la prévention de la cardiotoxicité chez l'homme.

Plusieurs agents chélateurs, appartenant à la famille des dioxopipérazines ont été évalués. L'IRCF-159 (Razoxane) a montré une activité protectrice envers la cardiotoxicité induite par la doxorubicine et la daunorubicine chez les souris et les hamsters, ces résultats ont été confirmés chez d'autres animaux, avec une protection maximale quand le composé était administré quinze à trente minutes avant l'anthracycline.

Le Dexrazoxane (ICRF-187) est un énantiomère du razoxane (figure II-10) dont la solubilité dans l'eau est meilleure. Chez l'animal, le dexrazoxane permet de réduire significativement la fréquence de lésions myocardiques liées aux anthracyclines, la fréquence des insuffisances cardiaques, et donc d'augmenter la dose cumulée. Cette protection cellulaire semble spécifique des cellules myocardiques et ne permet pas de réduire la toxicité médullaire des anthracyclines ou la fréquence des alopecies.

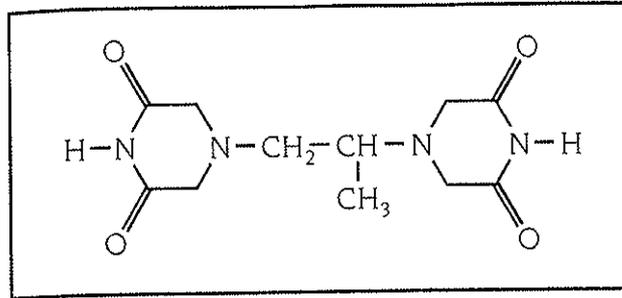


Figure II-10 : Formule chimique du dexrazoxane

⇒ **Mécanisme d'action** : (11, 59)

Le fer joue un grand rôle dans le mécanisme de la cardiotoxicité des anthracyclines. En effet, l'ion Fe^{3+} s'associe à trois molécules d'anthracyclines pour former un complexe Fe^{3+} -(anthracycline)₃ qui, outre ses puissantes propriétés oxydatives, génère des radicaux libres superoxydes et favorise la formation de radicaux hydroxyles selon la réaction décrite par Fenton.

L'action cardioprotectrice de l'ICRF-187 est liée à sa capacité de chélater le fer présent au sein des complexes Fe^{3+} -(anthracyclines)₃, et ainsi d'éviter la production de radicaux libres par ce dernier. L'ICRF agit essentiellement par l'intermédiaire de son produit d'hydrolyse, l'ICRF-198, obtenu par ouverture du cycle.

Le complexe Fer-anthracycline en présence du dexrazoxane provoque la formation par hydrolyse de l'ICRF-198, qui est capable de capter le fer métal lié aux anthracyclines car il complexe le fer plus fortement que ne le fait la doxorubicine.

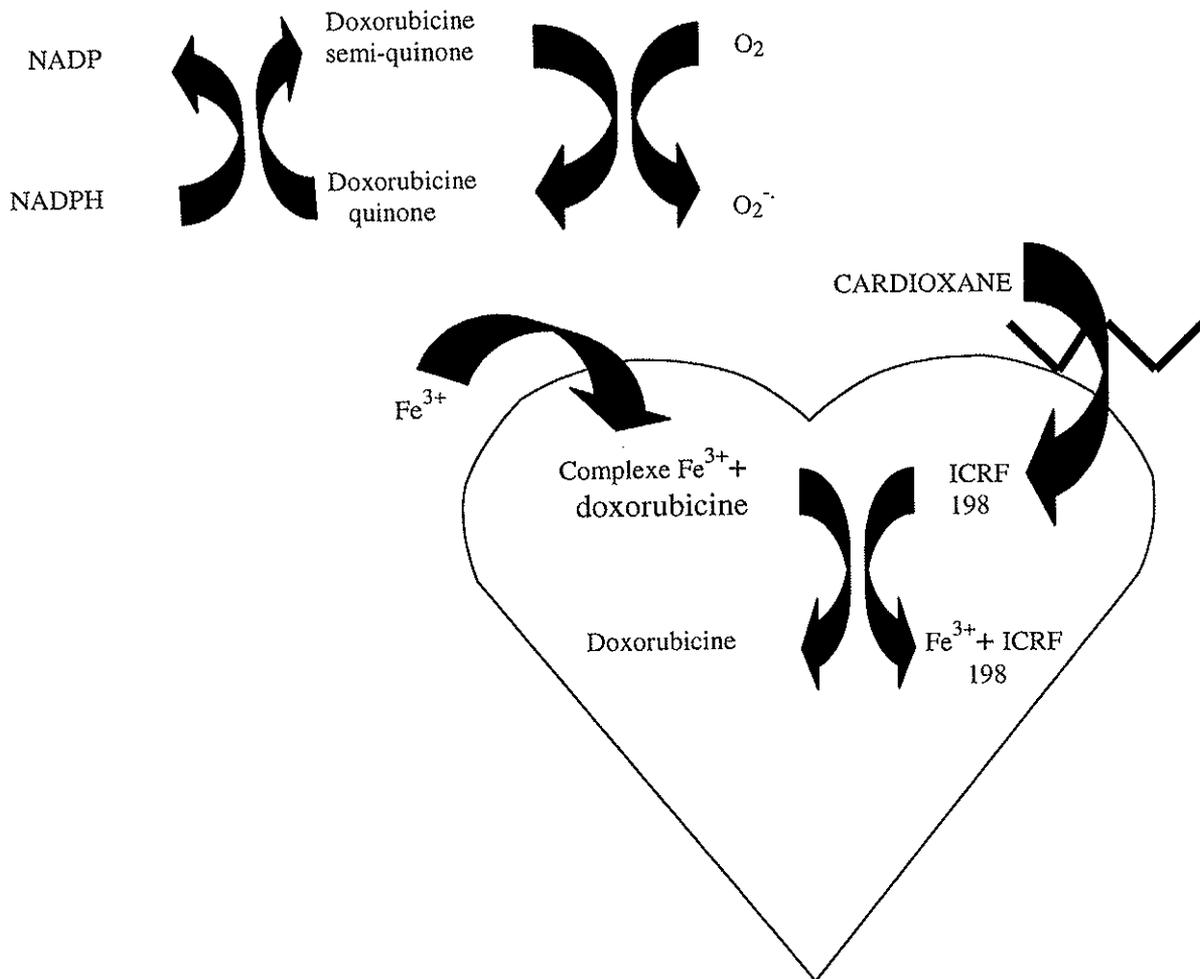


Figure II-11: Mécanisme d'action du Cardioxane®

L'ICRF-187 possède aussi une action cytotoxique car il inhibe l'action de la topoisomérase II en agissant directement au niveau de l'enzyme, et non en se liant au complexe formé par celle-ci avec l'ADN.

⇒ **Etudes cliniques** : (60, 61)

La première étude clinique du dexrazoxane chez l'homme a été réalisée par J.L. Speyer et coll. (60) chez des patientes ayant un cancer du sein avancé et traitées par doxorubicine dans le cadre d'un protocole associant 5-Fluoro-uracile (500 mg/m^2), Doxorubicine (50 mg/m^2) et Cyclophosphamide (500 mg/m^2).

Le dexrazoxane a été administré à la dose de 1000 mg/m^2 dans les trente minutes précédant l'injection de F.D.C. à 76 patientes.

Dans cet essai randomisé, 74 patientes ont reçu la même chimiothérapie sans dexrazoxane. La survie globale et la survie sans rechute sont identiques dans les deux groupes. La fréquence des épisodes de toxicité myocardique clinique (grade I) est de 38 % dans le groupe contrôle contre 40 % dans le groupe traité par dexrazoxane.

La probabilité d'observer une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale après une dose cumulée de doxorubicine de 400 mg/m^2 était significativement plus élevée dans le groupe traité. Dix-sept patientes ont eu une biopsie myocardique dans chaque groupe. Le score histologique de Billingham permettait de mesurer la cardiotoxicité des anthracyclines. Un score de deux a été observé chez 35 % des patientes du groupe contrôle contre 0 % dans le groupe traité par dexrazoxane.

Les résultats des différents essais utilisant le dexrazoxane comme cardioprotecteur en association aux anthracyclines ont montré une toxicité faible et une cardioprotection significative. De plus, il a été prouvé que le dexrazoxane n'avait aucune incidence sur l'action antitumorale de la doxorubicine.

⇒ **Effets secondaires** : (60)

La toxicité du dexrazoxane est proche de la toxicité des cytotoxiques.

Chez l'adulte, la toxicité limitante de Cardioxane® est la myélosuppression, se traduisant par une neutropénie et une thrombocytopénie. Cependant, la posologie préconisée dans la cardioprotection est bien inférieure à la dose entraînant une toxicité hématologique limitante. Lors des études comparatives de phase III, il a été montré que l'adjonction du Cardioxane® au protocole F.D.C. entraînait une accentuation discrète de la leucopénie et de la thrombocytopénie, sans expression clinique.

Des nausées et vomissements ont été observés ainsi que des alopecies. Dans certains cas, une élévation transitoire des transaminases a été observée de même qu'une augmentation de l'élimination urinaire du fer et du zinc.

⇨ Indications thérapeutiques :

Cardioxane® est préconisé dans la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative liée à l'utilisation de la doxorubicine chez des malades atteints de cancers avancés et/ou métastasés, ayant déjà reçu un traitement comportant une anthracycline.

L'effet protecteur n'est démontré que pour la doxorubicine.

⇨ Posologie et mode d'administration :

Cardioxane® se présente sous forme de lyophilisat pour usage parentéral, dosé à 500 milligrammes de principe actif (chlorhydrate de dexrazoxane) par flacon. Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier, il est en liste I.

Il doit être administré par perfusion intraveineuse brève (de quinze minutes) environ trente minutes avant l'administration de l'anthracycline à une dose égale à vingt fois celle de l'équivalent doxorubicine. Par exemple, la dose préconisée est de 1000 mg/m² pour une posologie habituelle de 50 mg/m² de doxorubicine tous les vingt et un jours.

II.3. CONCLUSION

L'apparition progressive sur le marché de chimioprotecteurs ayant une activité spécifique contre les principales toxicités des chimiothérapies permettra sans doute dans l'avenir d'améliorer la qualité de vie des patients.

De nombreuses autres molécules ont été ou sont actuellement étudiées pour leurs propriétés chimioprotectrices parmi lesquelles nous citerons l'AcSDKP (seraspénide), la nimodipine, le carbetimer, le glucane, l'arotinoid RO 40-8757, et l'interleukine I. Les mécanismes par lesquels un effet protecteur est obtenu avec ces molécules sont encore imparfaitement connus, et la plupart de ces molécules sont à des stades de développement clinique très précoces (Eliason 1993, Neta 1986, Smith 1993, Bonnet 1993).

III. LES CHIMIOCORRECTEURS

III.1. LES ANTI-EMETIQUES

Les antiémétiques furent peut-être l'une des premières applications visant à réduire puis à prévenir la survenue des effets indésirables des chimiothérapies. Plusieurs molécules de classes pharmacologiques très différentes (corticoïdes, anti-5HT₃, neuroleptiques, benzodiazépines...) font aujourd'hui partie de l'arsenal thérapeutique du chimiothérapeute. Ces médicaments, administrés le plus souvent avant la chimiothérapie, interfèrent avec des mécanismes indépendants de la cytotoxicité des anticancéreux. Leur utilisation systématique et préventive avant la chimiothérapie a considérablement contribué à améliorer l'acceptation des traitements et la qualité de vie des patients.

Les caractéristiques de l'anti-émétique idéal doivent inclure un contrôle anti-émétique complet, quel que soit le traitement en cause, agissant immédiatement et durablement, avec :

- une absence d'effets secondaires,
- une facilité d'administration,
- un coût supportable n'entravant pas son utilisation.

III.1.1. LES ANTI-EMETIQUES NON ANTI-SEROTONINERGIQUES

(4, 62, 63, 64)

Avant l'introduction des antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₃, plusieurs classes médicamenteuses étaient utilisées.

① LES NEUROLEPTIQUES

⇒ Les **phénothiazines** (prochlorpérazine, chlorpromazine, métopimazine) furent les premiers anti-émétiques utilisés. Elles sont capables de bloquer les récepteurs dopaminergiques de la CTZ. Elles sont efficaces pour des chimiothérapies peu ou modérément émétogènes.

Leur activité anti-émétique peut être majorée par une augmentation des doses (10-30 mg à 100-200 mg), mais cela entraîne l'apparition d'effets secondaires gênants (somnolence, hypotension orthostatique, effets extrapyramidaux).

Elles se sont avérées en outre moins efficaces, dans les essais comparatifs, que la dexaméthasone ou le métoclopramide à haute dose.

Les médicaments les plus utilisés dans cette famille sont :

| D.C.I. | SPECIALITES | FORMES GALENIQUES | POSOLOGIES |
|----------------|-------------------|---|---|
| Chlorpromazine | Largactil® | comprimés à 25mg et à 100mg injectable 25 mg/5 ml gouttes 4 % | <u>per os</u> : 25 à 50 mg toutes les 3 à 6 heures <u>I.M. ou perfusion</u> : au maximum, 250 mg/ jour |
| Métopimazine | Vogalène® | lyoc à 7.5 mg suppositoires à 5 mg gélules à 15 mg solution buvable 0.1 et 0.4% comprimés à 2.5 mg ampoules injectables à 10 mg/ml | <u>per os</u> : 15 à 30 mg/ jour <u>voie rectale</u> : 5 à 10 mg/ jour <u>I.M. ou I.V. lente</u> : 10 mg à renouveler toutes les 4 à 6 heures |

⇒ Les **butyrophénones** (dropéridol, halopéridol), antidopaminergiques, n'ont également été que peu utilisées. Leur activité anti-émétique est modérée, cependant, de fortes doses d'halopéridol (3 mg en intraveineux toutes les deux heures pendant cinq fois) donnent d'aussi bons résultats que les fortes doses de métoclopramide dans la prévention des vomissements induits par le cisplatine.

| D.C.I. | SPECIALITES | FORMES GALENIQUES | POSOLOGIES |
|-------------|-------------------|--|---------------------------------|
| halopéridol | Haldol® | ampoules injectables à 5 mg/ml solution buvable à 2 mg /ml comprimés à 5 et 20 mg solution buvable à 20 mg/ ml (R.S.H.) | 2 à 4 mg/ jour |
| dropéridol | Droleptan® | ampoules injectables à 0.05 % solution buvable à 2 % | Bolus de 0,625 à 2,5 mg en I.V. |

⇒ **Les benzamides** (métoclopramide, alizapride) :

Le métoclopramide est un dérivé des benzamides, il inhibe les récepteurs dopaminergiques. Il a été prescrit à doses croissantes. Le mérite de l'avoir utilisé à fortes doses (10 mg/kg) revient à Gralla en 1981. En effet, à ces doses, son efficacité anti-émétique s'exerce non seulement en bloquant les récepteurs dopaminergiques, mais aussi sérotoninergiques. Depuis cette date, le métoclopramide à fortes doses est considéré comme le traitement de choix.

A ces doses, le risque de réactions extrapyramidales est important, surtout chez le sujet jeune (20 %), mais le patient pourra aussi souffrir de dyskinésies, de bouffées vasomotrices et de somnolence. Ces effets secondaires peuvent être prévenus par l'adjonction systématique d'un antihistaminique (la diphénhydramine: NAUTAMINE® à 50 mg en intraveineux) et l'association avec une benzodiazépine telle que le lorazépam (TEMESTA®).

Un contrôle complet des vomissements aigus dus au cisplatine à forte dose obtenu dans 40 % des cas et les résultats passent à 60 % lorsqu'on ajoute un corticostéroïde. C'est-à-dire qu'avant l'arrivée des anti-sérotoninergiques, le traitement standard était, dans les années 87, l'association de :

- métoclopramide à 3 mg/ kg deux fois par jour,
- dexaméthasone (20mg),
- diphénhydramine (50 mg/ kg),
- lorazépam (1.5 mg/m²).

L'alizapride, un autre dérivé des benzamides, paraît moins efficace pour le modèle du cisplatine; en revanche, il paraît aussi intéressant dans les chimiothérapies moyennement émétisantes. Les effets secondaires sont identiques à ceux du métoclopramide.

| D.C.I. | SPECIALITES | FORMES GALENIQUES | POSOLOGIE |
|----------------|-------------------|---|--|
| métoclopramide | Primpéran® | ampoules injectables à 10mg et 100 mg comprimés à 10 mg solution buvable de 60 et 200 ml suppositoires à 10 et 20 mg | <u>I.V.</u> : 2 mg/ kg 2 à 3 fois par jour en perfusion de 15 minutes <u>V.O.</u> : 1 à 3 mg/ kg toutes les 2-4 heures |
| | Anausin® | comprimés à 15 mg LP | <u>V.O.</u> : 0,5 mg/kg 4 fois par jour |
| | Prokinyl® | gélules à 15 mg LP | <u>V.O.</u> : 1 gélule matin et soir |
| Alizapride | Plitican® | comprimés à 50 mg sol. buvable de 30 ml amp. inj. à 50 mg | <u>V.O.</u> :100 à 200 mg (soit 2 à 4 mg/kg) <u>I.M., I.V.</u> : 2 à 4 mg/kg trente minutes avant, 4 à 8 heures après, puis toutes les 6 heures |

② LA DOMPERIDONE

La dompéridone est un antagoniste dopaminergique périphérique qui stimule la mobilité gastrique. Elle est dénuée d'effets secondaires, à doses conventionnelles, et a surtout été utilisée en pédiatrie dans les chimiothérapies moyennement émétisantes.

| D.C.I | SPECIALITES | FORMES GALENIQUES | POSOLOGIE |
|-------------|------------------|---|--|
| dompéridone | Motilium® | comprimés à 10 mg sol. buvable de 200 ml | <u>V.O.</u> : 20 à 30 mg toutes les 7 heures |
| | Péridys® | comprimés à 10 mg sol. buvable de 200 ml | |

③ LES GLUCOCORTICOIDES

Les corticoïdes les plus employés sont *la dexaméthasone* et *la méthylprednisolone*. Utilisés seuls, ils sont efficaces dans les chimiothérapies peu ou moyennement émétisantes.

Leur mécanisme d'action est mal expliqué. Les agents cytostatiques stimuleraient la synthèse de prostaglandines ; et les corticoïdes bloqueraient cette synthèse.

Les effets secondaires sont fonction de la posologie et de la durée du traitement. Pour les traitements de courte durée (inférieurs à sept jours), on n'observe pas d'effets indésirables en dehors d'hyperglycémies.

| D.C.I. | SPECIALITES | FORMES GALENIQUES | POSOLOGIE |
|--------------------|----------------------|---|---|
| dexaméthasone | Soludécadron® | amp. inj. à 4 mg/ ml | I.V.: 4 à 20 mg V.O.: 4 mg/ jour en 2 ou 3 prises à dose dégressive |
| | Décadron® | | |
| | Dectancyl® | | |
| méthylprednisolone | Solumédrol® | inj. 20, 40, 120 et 500 mg flacon inj. de 500 mg | I.V.: 80 à 240 mg V.O.: 32 mg/ jour à dose dégressive |
| | Médrol® | comprimés à 4 et à 16 mg | |
| | Dépo-médrol® | inj. à 40 et 80 mg | |
| | Solpredrone® | inj. à 20, 40, 120 et 500 mg | |

Le tétracosactide retard est également utilisé. Il pourrait agir sur les récepteurs membranaires des cellules surrénaliennes, en stimulant la sécrétion d'hormones corticosurrénaliennes naturelles (glucocorticoïdes) et aurait donc une action indirecte de type corticoïde. Il pourrait aussi agir par action directe au niveau central par un phénomène compétitif entre l'A.C.T.H. et la met-enképhaline.

| D.C.I | SPECIALITE | FORMES GALENIQUES | POSOLOGIE |
|----------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------|
| tétracosactide | Synacthène® retard | inj. à 1 mg/ ml et à 0.5 mg/ ml | 0.5 à 1 mg par jour |

④ LES BENZODIAZEPINES

Leur pouvoir anti-émétique propre est mal connu. Actuellement, les benzodiazépines, en particulier l'alprazolam, le lorazépam et le chlorazépate dipotassique seraient plutôt utilisées comme adjuvant du traitement anti-émétique pour leurs propriétés sédatives, anxiolytiques et amnésiantes des épisodes émétiques. De plus, elles diminueraient la survenue d'effets secondaires dus au métoclopramide. Cependant, elles peuvent avoir une utilité réelle, notamment dans la prévention des vomissements anticipés.

| D.C.I. | SPECIALITES | FORMES GALENIQUES | POSOLOGIES |
|------------------------------|------------------|---|---|
| alprazolam | Xanax® | comprimés à 0,25 et 0,5 mg | 0.5 à 1,5 mg/ jour en 1 à 2 prises |
| chlorazébate dipotassique | Tranxène® | amp. inj. à 20 mg/2ml, 50 mg/2,5ml et 100 mg/5ml gélules à 5 et 10 mg comprimés à 50 mg | V.O.: 5 à 30 mg/ jour I.V. ou I.M.: 20 à 50mg/jour |
| lorazépam | Témesta® | comprimés à 1 et 2,5 mg | 2 à 4 mg/ jour en 2 à 3 prises |

III.1.2. LES ANTI-EMETIQUES ANTI-SEROTONINERGIQUES

(2, 4, 63, 65, 66, 67, 68, 69)

Dans la mesure où il a été démontré que l'activité anti-émétique du métoclopramide à fortes doses était due à un effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT_3 (situés au niveau du centre du vomissement, de la C.T.Z. et des afférences vagales et splanchniques), des recherches ont été effectuées pour la mise au point d'inhibiteurs spécifiques des récepteurs 5-HT_3 . En effet, les traitements anticancéreux entraînent une libération de sérotonine au niveau des cellules entérochromaffines du tractus digestif, qui déclenche par voie réflexe les vomissements aigus en activant les récepteurs sérotoninergiques des afférences abdominales.

Les récepteurs 5-HT_4 semblent également jouer un rôle additionnel dans le contrôle des nausées et vomissements, et certains agonistes (zacopride) sont en cours d'évaluation.

Les premiers produits de cette famille, testés dans les années 1986-87, ont permis d'abolir complètement les vomissements induits par le cisplatine et le cyclophosphamide chez le furet.

Quatre produits sont actuellement disponibles :

- l'ondasétron: ZOPHREN®,
- le granisétron: KYTRIL®,
- le tropisétron: NAVOBAN®,
- le dolasétron: ANZEMET® mis sur le marché récemment,

et d'autres sont en cours d'investigation (itasétron...).

Sur le plan préclinique, des différences de profil pharmacologique existent entre le granisétron, l'ondasétron et le tropisétron, concernant la puissance, la durée d'action, et la relation dose-réponse. Le granisétron et le tropisétron semblent plus puissants que l'ondasétron et paraissent avoir une action plus durable (demi-vie plus longue : 9 à 11 heures par rapport à 4 à 5 heures), avec une courbe dose-réponse plus linéaire (plus haute spécificité) vis-à-vis des récepteurs 5-HT₃. En effet, le granisétron et le tropisétron se lient uniquement aux sites 5-HT₃ ; alors que l'ondasétron se lie à 20 % avec des sites non 5-HT₃ (récepteurs 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, α -1 adrénergiques et récepteurs opiacés μ). L'ondasétron, après une efficacité initiale, va donc perdre une partie de son effet anti-émétique, mais le retrouve à des doses plus élevées.

Une étude française réalisée par le Professeur J. Bonnetterre en 1993 (63) a montré qu'une dose de 3 mg de granisétron semblait pouvoir égaler la performance d'une totalité de 80 mg d'ondasétron administrée en dix fois.

Le granisétron permet donc un contrôle supérieur des vomissements par rapport à l'ondasétron et au tropisétron, et il est préféré aux autres agents par les patients (étude finlandaise de I.T. Jantunen, 1993) (63).

Sur le plan clinique, les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ répondent à une quadruple exigence :

① L'OBTENTION D'UN CONTROLE EMETIQUE COMPLET :

Ce contrôle est important à un double titre au cours de la phase aiguë. Tout d'abord, l'expérience émétique lors de la première cure de chimiothérapie est probablement l'élément pronostique le plus important pour les cures ultérieures ou pour la réintroduction d'une chimiothérapie chez un malade antérieurement traité.

D'autre part, le contrôle émétique complet de la phase aiguë va conditionner le contrôle émétique des vomissements et nausées de la phase retardée et aussi des vomissements anticipés.

Un contrôle émétique complet signifie aussi aucun vomissement et aucune nausée. Les critères d'évaluation varient selon les essais et les produits, ils sont beaucoup plus draconiens avec les derniers antagonistes anti-5HT₃ (0 vomissement + 0 nausée).

② UNE ABSENCE D'EFFETS SECONDAIRES :

Les antagonistes anti-5HT₃ se caractérisent par une excellente tolérance. Les effets indésirables les plus fréquents sont dans 10 % des cas des céphalées et, plus rarement, une constipation.

③ UNE FACILITE D'ADMINISTRATION :

Si le schéma d'administration et les doses d'ondasétron ont beaucoup varié depuis les premiers essais, l'administration unique de 32 mg en bolus intraveineux avant la chimiothérapie a la même efficacité que son administration fractionnée ou de charge suivie d'une perfusion continue de 24 heures. Les schémas d'administration du granisétron et du tropisétron ont été d'emblée déterminés avec une dose unique en bolus intraveineux de 3 mg de granisétron et de 5 mg de tropisétron quelques minutes avant la chimiothérapie.

④ UN COUT SUPPORTABLE :

L'impact du prix de ces médicaments dans le budget pharmaceutique des hôpitaux devenait de plus en plus important (plus de 25% pour certains centres), mais la diminution des doses d'ondasétron (de 32 à 8 milligrammes) et la concurrence ont fait que les prix ont baissé.

⇨ Formes galéniques :

| D.C.I. | SPECIALITES | FORMES GALENIQUES | POSOLOGIES |
|-------------|-------------|--|--|
| ondasétron | Zophren® | Amp.inj. 4 mg/2 ml 8 mg/4 ml comprimés à 4 et 8 mg sirop à 4 mg/5 ml suppositoires à 16 mg lyophilisat oral à 4 et 8 mg | <p><u>En préventif chez l'adulte :</u></p> <p>Une injection unique de 8 mg en I.V. lente 30 minutes avant le début de la chimio. Jusqu'à 32 mg en cas de risque émétogène extrême. Relais per os : 1 comprimé de 8 mg deux fois par jour pendant 2 à 3 jours jusqu'à 5 jours.</p> <p>Ou 1 comprimé de 8 mg deux heures avant une chimio moyennement émétisante.</p> <p><u>En préventif chez l'enfant de plus de 2 ans :</u></p> <p>Une injection unique de 5 mg/m² en perfusion sur 15 minutes, 30 minutes avant le début de la chimiothérapie. Relais per os par 1 comprimé de 4 mg (enfant de 10 à 25 kg) ou 2 comprimés à 4 mg (> 25 kg) deux fois par jour et jusqu'à 5 jours.</p> |
| granisétron | Kytril® | Solution buvable à 200 µg/ml (enfant et nourrisson) Amp.inj. 3 mg/3ml Comprimés à 1 mg réservé au jeune adulte de plus de 15 ans Comprimés à 2 mg | <p><u>En préventif :</u></p> <p>Une ampoule de 3 mg est administrée 5 minutes avant le début de la chimio. En cas de nausées et de vomissements, injection d'une 2^{ème} ampoule.</p> <p>Un comprimé unique de 2 mg, une heure avant une chimio moyennement émétisante. Ou 1 comprimé de 1 mg une heure avant la chimio moyennement émétisante et un autre 12 heures plus tard.</p> <p><u>En curatif :</u></p> <p>Sans traitement préventif préalable : 1 à 3 doses espacées d'au moins 10 minutes.</p> <p>En cas de traitement préventif préalable : 1 à 2 doses de 3 mg espacées d'au moins 10 minutes.</p> <p>La dose maximale journalière est de 9 mg, soit 3 perfusions de 3 mg/ 24 heures.</p> |
| tropisétron | Navoban® | Amp. inj. 5 mg/5 ml 2 mg/2 ml A partir de 15 ans Gélules à 5 mg | <p>Une amp. injectable de 5 ml en perf. de 15 à 30 minutes, ou en I.V. lente (< 1 minute) avant le début de la chimiothérapie.</p> <p>Relais per os : 1 gélule le matin au lever pendant 2 ou 3 jours (jusqu'à 5 jours).</p> |
| dolasétron | Anzemet® | Amp. inj. à 12.5 mg/0.625 ml et à 100 mg/5 ml comprimés à 200 mg | <p><u>En I.V. :</u> une injection de 100 mg, 30 minutes avant la chimiothérapie (chimiothérapie hautement émétisante).</p> <p><u>Par voie orale :</u> 200 mg une heure avant la chimiothérapie (chimiothérapie moyennement émétisante).</p> |

Ces médicaments (les formes comprimés) sont à prescription restreinte, ils sont disponibles à l'officine sur présentation d'une ordonnance de médicaments d'exception. Les médecins se procurent ces ordonnances auprès de la Caisse d'Assurance Maladie à laquelle ils sont affiliés.

Ces médicaments peuvent aussi être délivrés par la pharmacie hospitalière, la prescription se fait ici sur une ordonnance habituelle.

III.1.3. STRATEGIE DE PREVENTION DE L'EMESIS CHIMIO-INDUIT

① CHIMIOETHERAPIES FORTEMENT EMETISANTES

Lors de la première cure :

- Traitement préventif en intraveineux et/ou associé à un corticoïde :
 - 1 Ampoule d'un anti 5 HT₃
 - associé à un corticoïde.

- En cas d'échec immédiat :
 - Sétron, une à deux prises maximum,
 - Alizapride, métoclopramide ou métopimazine selon les habitudes.

- Relais per os :
 - Ondasétron 8 mg deux fois par jour,
 - Ou tropisétron 5 mg une fois par jour (le matin au lever),
 - Pendant deux à trois jours (cinq jours maximum).

Pour les cures suivantes :

- Si le traitement préventif de la première cure s'est révélé efficace, il faut refaire la même prévention.
- En cas de vomissements anticipés, il faut entreprendre une prémédication anxiolytique (benzodiazépines).
- En cas d'échec, on instaure un traitement préventif en intraveineux :
 - changer de sétron,
 - augmenter les doses d'ondasétron à 16 ou 24 mg en association à un corticoïde,
 - ajouter des neuroleptiques et/ ou des anxiolytiques.
- En cas d'échec immédiat :
 - Sétrons : deux prises maximum,
 - Alizapride, métoclopramide ou métopimazine selon les habitudes.
- Relais per os :
 - Ondasétron 8 mg deux fois par jour ou tropisétron 5 mg une fois par jour pendant deux à trois jours (cinq jours maximum) avec des corticoïdes per os,
 - Neuroleptiques per os ou par voie rectale (le recours au phénobarbital doit être réservé aux cas très résistants, à cause du risque de régurgitation).

② CHIMIOTHERAPIES MOYENNEMENT EMETISANTES**Lors de la première cure :**

- Traitement préventif en intraveineux :
 - 1 ampoule d'un anti 5 HT₃.
 - Un corticoïde : 10 mg de dexaméthasone ou 60 mg de méthylprednisolone.
- Traitement préventif per os :
 - Ondasétron : un comprimé de 8 mg une heure avant,
 - Ou granisétron : un comprimé unique à 2 mg dans l'heure qui précède le début de la chimiothérapie ou bien un comprimé à 1 mg dans l'heure qui précède la début de la chimiothérapie et un douze heures après le début de la chimiothérapie (plus ou moins 4 heures).

- En cas d'échec immédiat :
 - Sétron : une à deux prises maximum,
 - Alizapride, métoclopramide ou métopimazine selon les habitudes.
- Relais per os : neuroleptiques par voie orale ou rectale.

Pour les cures suivantes :

- Si le traitement préventif de la première cure s'est avéré efficace, il faut refaire la même prémédication.
- En prémédication, on utilise des benzodiazépines.
- En cas d'échec :
 - Traitement préventif et/ou curatif en I.V. ou per os : changer de sétron, augmenter les doses d'ondasétron à 16 ou 24 mg, association aux corticoïdes et/ou aux anxiolytiques.
 - Relais per os : ondasétron 8 mg deux fois par jour ou tropisétron 5 mg une fois par jour pendant deux à trois jours (cinq jours maximum).

③ CHIMIOThERAPIES FAIBLEMENT EMETISANTES

Pour les premières cures ainsi que les cures suivantes :

- traitement préventif et/ou curatif par voie intraveineuse : alizapride, métoclopramide ou métopimazide selon les habitudes,
- en cas d'échec, passer à un sétron.

④ CHIMIOThERAPIES FRACTIONNEES SUR PLUSIEURS JOURS

Pour les chimiothérapies fractionnées, on préfère utiliser les neuroleptiques, plus ou moins associés aux corticoïdes.

Les sétrons sont à réserver au cas où des anticancéreux connus pour être fortement émétisants seraient employés.

III.2. LES FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOÏÉTIQUES

Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont des cytokines agissant sélectivement sur les cellules hématopoïétiques, capables de stimuler la prolifération et la différenciation des cellules hématologiques (figure II-12).

Ces médicaments ne sont pas des cytoprotecteurs car ils n'agissent pas en modifiant l'effet de la chimiothérapie sur les cellules saines, mais favorisent sélectivement la croissance de cellules possédant des récepteurs spécifiques. Ils appartiennent donc à la famille des chimiocorrecteurs.

Même si des récepteurs à la plupart des facteurs de croissance ont pu être identifiés sur les différentes variétés de cellules tumorales, aucun effet stimulant de la croissance des tumeurs n'a été observé chez l'homme après l'utilisation de ces facteurs de croissance.

La plupart des médicaments disponibles actuellement sont spécifiques d'une ou de deux lignées hématopoïétiques.

III.2.1. FACTEURS DE CROISSANCE DES LIGNEES LEUCOCYTAIRES

La neutropénie est le principal effet secondaire limitant la posologie des chimiothérapies cytotoxiques. La neutropénie augmente le risque infectieux et peut mettre en danger le patient car la profondeur et la durée de la neutropénie sont fortement corrélées avec le risque d'infection mortelle. De plus, le report des cycles de chimiothérapie ou la diminution des doses entraînent une baisse de la dose-intensité de la chimiothérapie et risquent de diminuer l'efficacité du traitement.

Les C.S.F. (Cell Stimulating Factors) sont des cytokines actives sur les cellules hématopoïétiques. In vitro, ils stimulent la prolifération des précurseurs des granuleux (G- C.S.F., G.M.- C.S.F), des monocytes (G.M.- C.S.F), et activent la différenciation des cellules matures. Quelques études ont également rapporté pour le G.M.- C.S.F. une action plus marginale sur les lignées érythrocytaires et mégacaryocytaires, ainsi qu'une stimulation de l'activité antitumorale des macrophages.

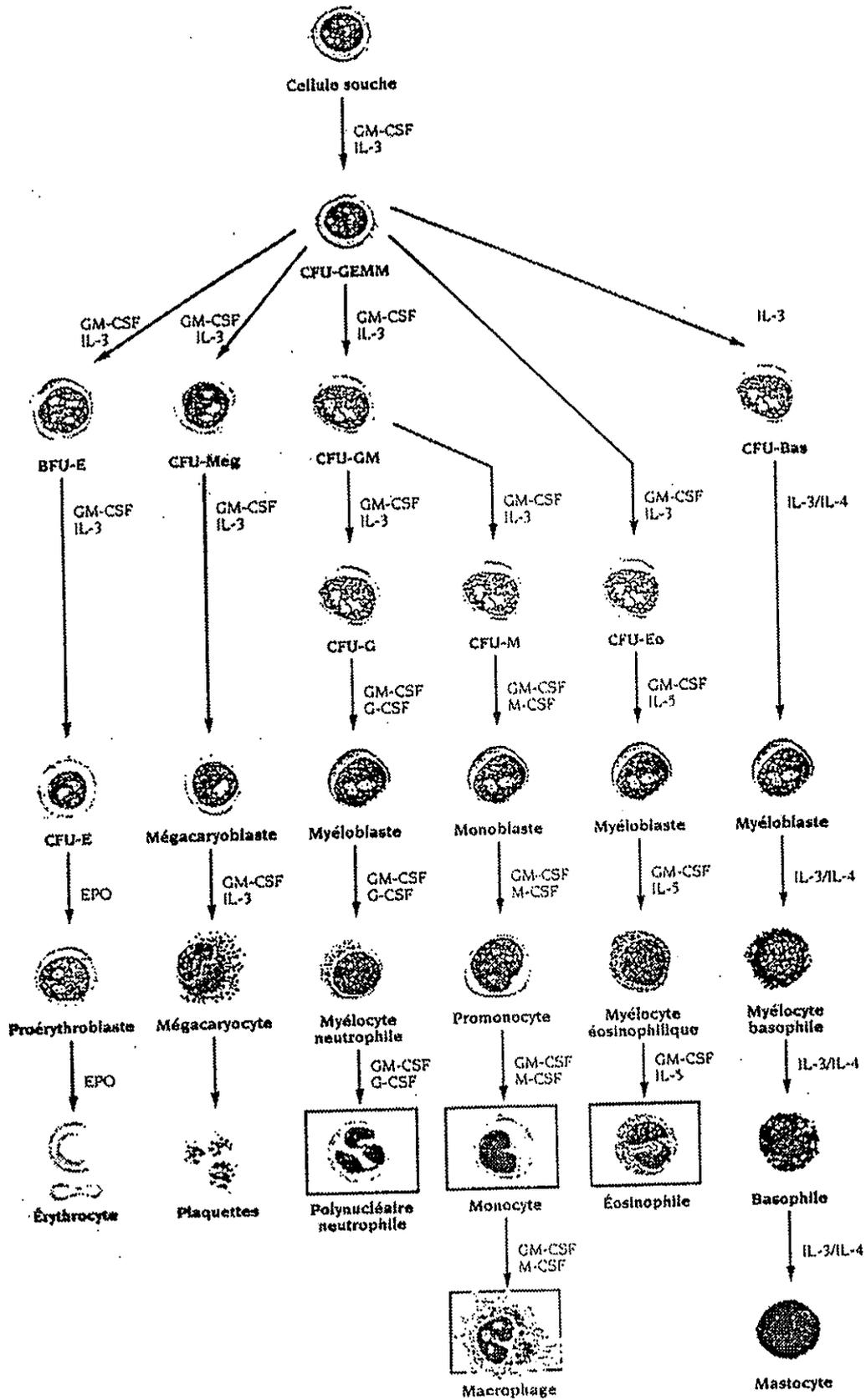


Figure II-12 : Activité des facteurs de croissance sur l'hématopoïèse.

Ces facteurs de croissance augmentent donc les effets de la chimiothérapie de deux façons : ils permettent le maintien de la dose optimale et ils amplifient la mobilisation des cellules souches périphériques utilisées comme soutien hématopoïétique de la chimiothérapie à haute dose (on a noté un moindre recours à l'antibiothérapie, un temps d'isolement plus court, et moins de transfusions de plaquettes et d'hématies).

Sur le plan clinique, le raccourcissement de la durée de la neutropénie se traduit par une diminution du risque infectieux et de la durée d'hospitalisation pour cette infection.

Ces facteurs de croissance hématopoïétiques sont administrés après la réalisation de la chimiothérapie. Cependant, certains auteurs ont envisagé un autre mode d'administration, avant la chimiothérapie, comme cytoprotecteur des lignées leucocytaires. En effet, l'administration du facteur de croissance entraîne une augmentation rapide de la production médullaire des cellules hématopoïétiques, qui chutent en deçà de leur valeur initiale à l'arrêt du traitement, en raison d'une régulation par feed-back négatif sur les précurseurs hématopoïétiques. Il en résulte une inhibition transitoire (48 heures) de la prolifération de ces cellules.

Il est connu que l'action des cytotoxiques sur les cellules hématopoïétiques est dépendante de leur prolifération et que les cellules, qui ne sont pas dans le cycle cellulaire, sont peu sensibles à l'effet des cytotoxiques.

L'idée développée par Aglietta (48) a été de mettre à profit l'effet de feed-back négatif provoqué par l'arrêt de la stimulation médullaire par le G.M.-C.S.F. pour administrer la chimiothérapie au moment où les cellules sont les moins réceptives aux cytotoxiques. Les résultats préliminaires publiés de ces travaux ont été positifs et ont motivé des études en cours sur de nombreux patients.

Les travaux similaires réalisés avec le G- C.S.F. (48) n'ont pas, à ce jour, démontré de bénéfice clinique.

Deux facteurs sont actuellement commercialisés (ils sont réservés à l'usage hospitalier) :

- le G- C.S.F. (Granulocyte Colony Stimulating Factor) :
 - filgrastime : NEUPOGENE® 30 et 48,
 - lénograstime : GRANOCYTE® 13 et 34,
- le G.M- C.S.F (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) :
 - molgramostime : LEUCOMAX® 150 µg, 300 µg, 400 µg, 700 µg.

① LE G-C.S.F. : (2, 48, 70, 71)

Les **indications** de ce produit sont :

- la réduction de la durée des neutropénies sévères et de leurs complications chez l'adulte et chez l'enfant :
 - a) telles qu'elles surviennent lors de l'emploi de chimiothérapies cytotoxiques connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles ;
 - b) chez les patients recevant une thérapie myéloablatrice suivie de greffe de moelle (l'innocuité de l'emploi de filgrastime n'a pas été démontrée avec les agents anticancéreux tels que les nitrosourées et l'amycétine, doués de myélotoxicité cumulative ou prédominant sur la lignée plaquettaire ; l'utilisation de filgrastime pourrait même conduire à une majoration des toxicités notamment plaquettaires) ;
- la collection de cellules souches progénitrices (C.S.P.) dans le sang circulant, chez l'adulte et chez l'enfant, par administration de filgrastime seul ou après chimiothérapie myélosuppressive, en vue de la réinjection de ces cellules souches afin d'accélérer la reconstitution hématopoïétique après thérapie myélosuppressive ou myéloablatrice.

L'administration à long terme de Neupogen[®] est indiquée chez les patients (enfants ou adultes), atteints de neutropénies sévères congénitales, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à 0.5×10^9 par litre et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter de taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.

Les posologies utilisées sont :

- 5 µg/ kg/ jour pour le filgrastime (NEUPOGEN[®])

Pour les malades de moins de 80 kg, la posologie est de 300 µg/jour, soit un flacon de Neupogen[®] 30 par jour.

Pour les malades de plus de 80 kg, la posologie est de 480 µg/jour soit un flacon de Neupogen[®] 48 par jour.

② LE G.M.- C.S.F. : (2, 48)

L' **indication** du G.M.- C.S.F. est la réduction de la durée des neutropénies sévères et de leurs complications :

- telles qu'elles surviennent lors de l'emploi de chimiothérapies cytotoxiques connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles,
- chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle (autogreffe),
- en cas de traitement par ganciclovir chez les patients présentant une rétinite à cytomégalovirus lié au S.I.D.A. afin de maintenir la dose efficace de ganciclovir en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement alternatif.

NB : L'innocuité de l'emploi de Leucomax[®] n'a pas été démontrée avec les agents anticancéreux doués de myélotoxicité cumulative ou prédominant sur la lignée plaquettaire (nitrosourées, amycétine), l'utilisation de Leucomax[®] pourrait même conduire à une majoration des toxicités notamment plaquettaires.

La **posologie** utilisée pour la chimiothérapie anticancéreuse est de 5 à 10 µg/kg/jour en injection sous-cutanée.

Le traitement doit être commencé au plus tôt 24 heures après l'arrêt de la chimiothérapie et poursuivi pendant sept à dix jours.

La posologie initiale conseillée est de 5 µg/kg/jour.

③ RECOMMANDATIONS PRATIQUES :

Pour le premier cycle de chimiothérapie, la posologie des agents anticancéreux, administrés seuls ou en association doit être connue, car ces médicaments sont responsables de neutropénies sévères. L'incidence des neutropénies fébriles rapportées doit être démontrée supérieure à 40 % dans les essais publiés.

Il doit, de plus, être tenu compte de certains facteurs de risques individuels associées, tels que :

- un âge supérieur à 65 ans,
- des antécédents de radiothérapie étendue,
- une sérologie V.I.H.,
- des antécédents de chimiothérapie de plus de six mois et/ ou d'intensification thérapeutique suivie de greffe de cellules hématopoïétiques sanguines.

Si une cure antérieure a provoqué une neutropénie fébrile ayant nécessité une hospitalisation, la première démarche est de diminuer, le cycle suivant, la posologie des anticancéreux connus pour être les plus myélotoxiques, et non d'ajouter un facteur de croissance hématopoïétique.

En cas de chimiothérapie justifiant un strict respect de la dose-intensité, la prescription de ces facteurs de croissance est validée, et est possible en préventif pour toutes les cures suivantes.

On peut aussi utiliser les facteurs de croissance hématopoïétique à titre curatif, pour traiter une neutropénie fébrile ou ses complications infectieuses. Ce traitement n'est à envisager que pour les malades présentant une neutropénie sévère (polynucléaires neutrophiles inférieurs à 500 par microlitre), fébrile, prolongée, compliquée d'une infection tissulaire avérée (pneumopathie...) ou à haut risque septique (syndrome septique, infection fongique systémique...).

Le traitement préventif doit toujours débiter dans les 24 à 72 heures suivant la fin de la chimiothérapie. Il doit être stoppé dès le retour à la normale des polynucléaires neutrophiles, après passage du N.A.D.I.R.. Les facteurs de croissance hématopoïétique ne doivent pas être administrés pendant la chimiothérapie (autorisation non admise par l'A.M.M.), ni être utilisés avec les cytotoxiques dotés d'une myélotoxicité cumulative ou prédominante sur la lignée plaquettaire.

III.2.2. FACTEURS DE CROISSANCE DES LIGNEES MEGACARYOCYTAIRES (2, 48)

Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à dose optimum, la thrombopénie est devenue un problème important pour lequel le seul recours actuellement en clinique est la transfusion plaquettaire.

Une transfusion de concentrés standards plaquettaires est entreprise en cas de thrombopénie inférieure à 30 G/l et/ou de signes hémorragiques : hémorragie du fond de l'œil, hématuries, pétéchies,...

Il est utilisé soit des concentrés standards (unité contenant au moins $5 \cdot 10^{10}$ plaquettes sous un volume de 25 à 60 ml, prescription de 6 à 10 UP par 24 heures en fonction du poids du malade), soit des concentrés unitaires ou C.U.P. obtenus par cytophérèse d'un seul donneur (au moins $4 \cdot 10^{10}$ plaquettes sous un volume inférieur à 50 ml). La transfusion des concentrés unitaires permet de limiter les phénomènes d'allo-immunisation.

La transfusion plaquettaire n'est pas dénuée de risque infectieux et représente un coût important pour les services d'oncologie et d'hématologie. Elle présente de plus l'inconvénient de provoquer fréquemment une immunisation en générant des anticorps antiplaquettaires réduisant progressivement le rendement et le bénéfice transfusionnel. Plusieurs molécules agissant sur la thrombopoïèse sont actuellement en cours de développement dont nous citerons les principales : le PIXY 321, les interleukines (1,3,4,11), le SC-55494 et la thrombopoïétine (TPO).

Tableau II-III : Principales molécules ayant un effet sur la différenciation et la prolifération des lignées plaquettaires

| CYTOKINES | TOXICITE(S) LIMITANTE(S) |
|-------------|-------------------------------------|
| 1. IL1 | Hypotension/ Œdème |
| 2. IL3 | Celles des cytokines |
| 3. PIXY 321 | Celles des cytokines |
| 4. SC-55494 | Non évaluée |
| 5. IL6 | Hépatique, fibrillation auriculaire |
| 6. IL11 | Œdèmes périphériques |
| 7. TPO | Non évaluée |

① LE PIXY 321

Le PIXY 321 est une nouvelle molécule hybride présentant à la fois le domaine actif du GM-CSF et celui de l'interleukine 3 couplés par l'intermédiaire d'une séquence d'acides aminés flexibles permettant aux deux domaines actifs de se lier avec leurs récepteurs respectifs.

La raison du développement du PIXY 321 était l'observation d'une activité distincte et complémentaire in vivo entre l'interleukine 3 et le GM-CSF. En effet, l'interleukine 3 permet une augmentation du taux de plaquettes et de réticulocytes in vivo dont l'effet est complémentaire de l'augmentation du taux de leucocytes engendrée par le GM-CSF.

Les premières expériences réalisées chez le primate ont montré que le PIXY 321 permettait d'accélérer la récupération des leucocytes et des plaquettes après irradiation corporelle totale. Parmi les études cliniques réalisées, nous citerons celle du Docteur Anderson chez des patients présentant des sarcomes évolués et nécessitant une chimiothérapie myélosuppressive par cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dacarbazine. Vingt-quatre patients ont reçu le PIXY 321 sous forme d'injection sous-cutanée deux fois par jour à des doses variant de 25 à 1000 µg pendant quatorze jours. Le traitement a été bien toléré et la dose maximale tolérable non atteinte dans cet essai.

Les principaux effets indésirables étaient la survenue de céphalées et de fatigue en cours de traitement. A ces doses, la durée et la profondeur de la neutropénie ont été réduites par rapport à une population historique de patients traités selon la même chimiothérapie. De même, la profondeur de la thrombopénie était réduite par rapport à des patients n'ayant reçu aucun facteur de croissance, ou par rapport à ceux n'ayant reçu que du GM-CSF. Aucune toxicité plaquettaire cumulative n'a été observée sous ce traitement. Ces résultats confortent l'activité du PIXY 321 dans la prévention des chimiothérapies chimio-induites. Cette molécule n'est pas encore disponible en clinique en France.

② L'INTERLEUKINE 1

L'interleukine 1 est une cytokine représentée dans l'organisme sous deux formes et ayant des activités identiques notamment dans la réponse inflammatoire provoquée par les infections. Les études réalisées chez l'animal ont montré que cette molécule pouvait avoir des propriétés de protection contre les cytotoxiques soit en agissant comme chimiocorrecteur soit en agissant comme chimioprotecteur selon que son administration était réalisée après ou avant la chimiothérapie.

Les résultats de phase I chez l'homme ont montré que l'interleukine 1 pouvait augmenter le taux de plaquettes circulantes, s'accompagnant parfois d'une augmentation des polynucléaires

neutrophiles par production en cascade de G-CSF et d'interleukine 6. Les principaux effets indésirables rappellent ceux observés lors d'une infection, principalement la fièvre, frissons, céphalées, myalgies et des nausées. Les toxicités les plus sévères observées lors de l'administration d'interleukine 1 à forte dose sont l'hypotension artérielle, des œdèmes pulmonaires et l'insuffisance rénale. Ces effets constituent actuellement un obstacle important au développement de ce médicament dans le traitement des effets secondaires hématologiques liés aux chimiothérapies. De plus, il est possible qu'une part non négligeable de l'activité de ce médicament soit due à la production en cascade d'autres cytokines comme l'interleukine 6 et le G-CSF.

Les essais ayant utilisés l'interleukine 1 comme chimiocorrecteur (avant l'administration de la chimiothérapie) sont actuellement discordants. Dans l'un des essais, une protection de la toxicité hématologique du traitement a été observée alors que dans un autre la protection observée était restée très marginale. De même dans différents essais de phase II, une amélioration de la reconstitution plaquettaire après carboplatine a été notée.

Malheureusement, cet effet n'a pas été observé dans les essais de polychimiothérapie contenant du cisplatine et du cyclophosphamide ou une intensification thérapeutique (Johnson 1993, Miller 1995, Pelet 1991).

③ L'INTERLEUKINE 3

L'interleukine 3 est une cytokine ayant une activité stimulatrice agissant précocement sur les progéniteurs multipotents hématopoïétiques. *In vitro*, une activité stimulatrice de la prolifération des mégacariocytes a été observée, s'accompagnant *in vivo* d'une thrombocytose et parfois d'une leucocytose modérée. Comme pour l'interleukine 1, les essais cliniques réalisés chez des patients en cours de chimiothérapie sont discordants. Certaines études ont ainsi montré qu'une correction plus rapide de la thrombopénie était observée chez les patients traités par l'interleukine 3 après une chimiothérapie conventionnelle ou une chimiothérapie aplasante avec autogreffe de moelle.

Parmi les toxicités les plus fréquentes, certaines sont non spécifiques et rencontrées avec les autres interleukines comme la fièvre, les douleurs osseuses, l'érythrose faciale et les réactions inflammatoires aux sites d'injection. D'autres toxicités sont surtout observées lors de l'augmentation des doses et se traduisent surtout par un syndrome poly œdémateux avec tachycardie, dyspnée, œdème et épanchement péricardique. De plus, certaines cellules lymphomateuses étant porteuses de récepteurs pour l'interleukine 3, des études sont actuellement en cours pour étudier si un effet favorisant la prolifération des lymphomes est observé chez l'homme.

Comme pour le PIXY 321, la combinaison de l'interleukine 3 au G-CSF a fait l'objet d'études cliniques chez des patients sous chimiothérapie intensive dans le but de favoriser à la fois la correction de la toxicité sur les polynucléaires neutrophiles et sur les plaquettes. L'impact de cette combinaison et son utilité dans ce type de chimiothérapie sont actuellement en cours d'évaluation.

Dans le but d'augmenter l'activité de l'interleukine 3, certains biologistes ont réussi à fabriquer une molécule dérivée mais ayant, *in vitro*, une affinité dix fois supérieure à la molécule native sur la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques. Cette molécule développée à Seattle est le SC-55494. La spécificité de cette molécule pour les cellules hématopoïétiques étant supérieure à la molécule de départ, les effets indésirables en rapport avec l'action inflammatoire de l'interleukine 3 devraient être réduits. Chez le singe, une correction de la thrombopénie induite par l'irradiation a été observée avec un effet très modéré sur la correction de la neutropénie. Aucune toxicité sérieuse n'a été observée avec cette molécule chez l'animal. Cette molécule est maintenant entrée dans des essais thérapeutiques de phase I (Lindemann 1993, Miller 1995, Pelet 1991).

④ L'INTERLEUKINE 6

L'interleukine 6 est une cytokine avec laquelle une augmentation significative du taux de plaquettes a été observée dans les études pré cliniques. Chez l'homme, une augmentation du taux de plaquettes est observée lors de la première semaine après l'injection d'interleukine 6. Comme pour les autres interleukines, les toxicités principales sont la fièvre, les myalgies, les frissons, une asthénie, des céphalées, des douleurs osseuses, une anorexie et des douleurs aux sites d'injections. Certaines toxicités plus sévères, comme une neurotoxicité ou des fibrillations auriculaires, ont été décrites. De plus, des perturbations des paramètres de biologie hépatique et rénale ont été rapportées.

Sur le plan hématologique, en parallèle à l'augmentation des plaquettes, une augmentation non significative des globules blancs a parfois été rapportée, mais surtout, une anémie réversible à l'arrêt du traitement par interleukine 6 a été décrite.

Chez les patients sous chimiothérapie, le bénéfice de l'administration d'interleukine 6 n'est pas encore complètement établi. La plupart des essais randomisés actuellement publiés portent sur un faible nombre de patients ayant été traités par intensification thérapeutique et autogreffe de moelle. Le bénéfice de l'interleukine 6 dans ces essais n'a pas été clairement démontré. A noter, la survenue dans l'un de ces essais d'un nombre plus important de maladies veino-occlusives dans le groupe traité par interleukine 6.

Comme pour les autres cytokines, la combinaison avec le GM-CSF se traduit *in vitro* par une augmentation de la stimulation des lignées blanches hématopoïétiques (Lotz 1993, Miller 1995, Pelet 1991).

⑤ L'INTERLEUKINE 11

L'interleukine 11 est connue pour agir *in vitro* comme un agent potentialisateur de l'activité de l'interleukine 3 sur la formation de colonies de mégacaryocytes. Chez l'animal, un effet stimulant de l'interleukine 11 a été observé, se traduisant par une augmentation du taux de plaquettes dans les quinze jours suivant le traitement par cette cytokine. Chez des patients ayant un cancer évolutif, une augmentation du taux de plaquettes a également été observée entre le 13^{ème} et le 19^{ème} jour de traitement. Comme pour l'interleukine 6, le taux de globules blancs est peu modifié par l'injection d'interleukine 11 mais, en revanche, une diminution du taux d'hémoglobine a été rapportée.

Les effets indésirables connus sont principalement la survenue d'œdèmes périphériques, un cathare nasal, une asthénie, des myalgies, des arthralgies et des douleurs aux sites d'injection. En revanche, à l'inverse des autres cytokines impliquées dans la restauration de la thrombopoïèse, l'interleukine 11 n'est pas responsable d'un syndrome fébrile. Comme pour l'interleukine 6, des troubles neurologiques en rapport avec un accident vasculaire cérébral et une fibrillation auriculaire ont été rapportées.

L'effet correcteur de la thrombopénie induite par la chimiothérapie a été étudié chez des patientes porteuses de cancer du sein et également chez des patients traités par intensification thérapeutique et autogreffe de moelle pour différentes autres tumeurs. En l'absence de groupe contrôle, il est difficile d'apprécier l'effet correcteur réel de l'interleukine 11 chez ces patients. Dans un autre essai, l'interleukine 11 a été associée au G-CSF et a permis une correction de la neutropénie et de la thrombopénie plus rapide que celle normalement attendue par comparaison à des témoins historiques (Miller 1995, Pelet 1991).

⑥ LA THROMBOPOIETINE

La thrombopoïétine a été isolée initialement comme la protéine se liant au récepteur d'un oncogène murin c-mpl et ayant une influence sur la thrombopoïèse. Chez la souris, l'injection de thrombopoïétine s'accompagne d'une élévation du taux de plaquettes après une semaine de délai. L'augmentation peut atteindre jusqu'à six fois le niveau initial du taux de plaquettes. Aucun effet

sur les lignées leucocytaire et érythrocytaire n'a été observé. Chez l'animal, une réduction des effets thrombocytopeniants de la radiothérapie et de la chimiothérapie a été rapportée.

Aucun effet indésirable sévère n'a été décrit dans les études pré cliniques. Cette molécule devrait prochainement faire l'objet d'essais thérapeutiques (Miller 1995).

III.2.3. DES LIGNEES ERYTHROCYTAIRES (2, 48)

L'anémie est un symptôme très fréquent rencontré en cancérologie dont les conséquences sur le traitement, la qualité de vie des patients et le coût des traitements sont encore souvent sous-estimés. Elle peut être due soit à la maladie cancéreuse, soit au traitement par chimiothérapie. La majorité des patients atteints de cancer en sera affectée au cours de l'évolution de leur maladie.

Lorsque cette anémie est due à la chimiothérapie, le seul traitement est actuellement la transfusion de culots globulaires ou de concentrés érythrocytaires afin de maintenir un taux d'hémoglobine de 100 g/l. Une transfusion de deux culots globulaires (200-250 ml pour les unités adulte, 100-125 ml pour les enfants) par 24 heures est entreprise dès que le taux d'hémoglobine devient inférieur à 8 g/dl. Elle devra suivre les règles de sécurité transfusionnelle : vérification du groupe sanguin au chevet du malade, surveillance tensionnelle, thermique, et clinique stricte tout au long de la transfusion, une numération de contrôle sera effectuée en fin de transfusion afin de vérifier son efficacité.

Certains concentrés peuvent avoir des caractéristiques particulières en fonction d'indications spécifiques : appauvris en leucocytes, déleucocytés, déplasmatisés, phénotypés, irradiés et/ou ayant subi une recherche de cytomégalovirus.

Cependant, pour des raisons de risque transfusionnel et de coût, l'attitude transfusionnelle est actuellement remise en cause.

L'érythropoïétine humaine est une glycoprotéine dont la synthèse par génie génétique a été obtenue par Miyake en 1997. L'érythropoïétine humaine recombinante est actuellement utilisée exclusivement dans la correction de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique. Chez ce type de patient, le seul effet indésirable notable rencontré, est la survenue d'une hypertension artérielle liée probablement à une augmentation rapide de la masse sanguine. Parmi les autres effets indésirables notables, on notera la survenue de thromboses veineuses et de céphalées. Chez les patients cancéreux, l'hypertension artérielle n'est pas retrouvée.

L'érythropoïétine humaine recombinante a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché en France en 1995 dans le traitement de l'anémie induite par les sels de platine. Son utilisation semble surtout intéressante chez les patients curables par une chimiothérapie contenant du cisplatine (cancer du testicule et de l'ovaire). Pour les patients ayant une chimiothérapie palliative, il est possible que l'érythropoïétine induise une amélioration des symptômes liés à l'anémie et peut-être également une amélioration de la qualité de vie. Des études de qualité de vie et de coût, comparées avec une attitude classique de transfusion devraient permettre de préciser plus clairement la place de cette molécule chez les patients traités à visée palliative.

Deux médicaments à base d'érythropoïétine humaine recombinante sont actuellement sur le marché :

- l'érythropoïétine alfa (EPREX[®], EPREX[®] multidose),
- L'érythropoïétine bêta (NEORECORMON[®], NEORECORMON[®] multidose).

⇒ EPREX[®]:

L'indication de ce médicament est le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple état cardiovasculaire, anémie pré-existante au début de la chimiothérapie).

Les formes commercialisées sont :

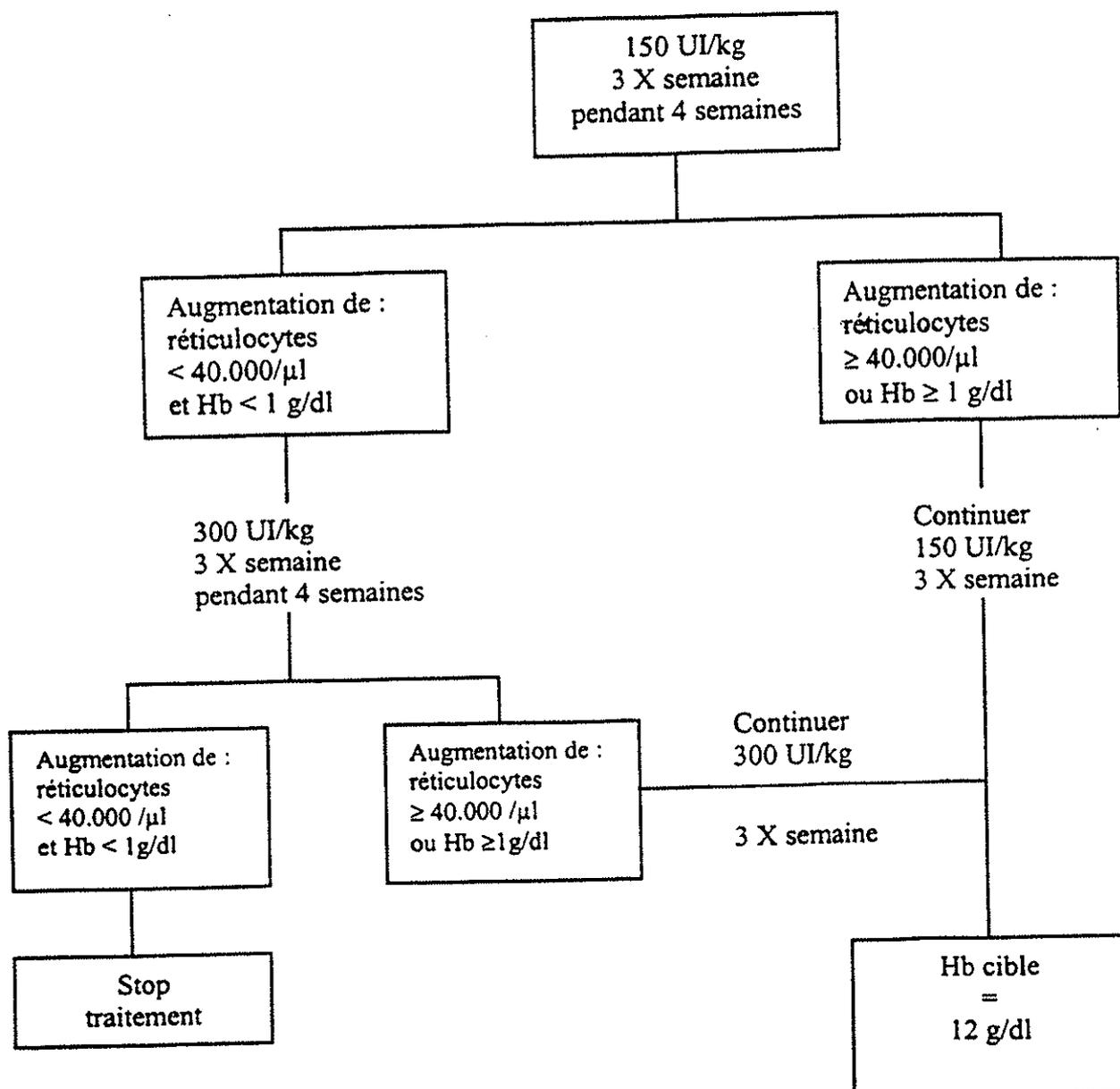
* Flacons (verre) boîte de 6 :

- 1000 UI/0,5 ml
- 2000 UI/1 ml
- 4000 UI/1 ml
- 10000 UI/1 ml.

* Seringues pré-remplies boîte de 6 :

- 1000 UI/0,5 ml
- 2000 UI/0,5 ml
- 3000 UI/0,3 ml
- 4000 UI/0,4 ml
- 10000 UI/1 ml.

La dose initiale pour le traitement de l'anémie est de 150 UI/kg administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine et jusqu'à trois semaines après l'arrêt des cures. Si l'hémoglobine a augmenté d'au moins 10 g/l par rapport aux valeurs initiales après quatre semaines de traitement, la dose doit rester à 150 UI/kg. Si l'augmentation est inférieure à 10 g/l, la dose est augmentée à 300 UI/kg.



⇐ NEORECORMON®:

Ses indications sont la prévention et le traitement de l'anémie des adultes atteints de tumeurs solides et traités par chimiothérapie à base de platine susceptible d'entraîner une anémie (cisplatine : 75 mg/ kg/cycle ; carboplatine : 350 mg/ m²/cycle).

La solution est administrée par voie sous-cutanée, la posologie hebdomadaire peut être fractionnée en trois à sept injections. La dose initiale recommandée est de 450 UI/kg/ semaine. Si après quatre semaines, le malade ne présente pas de réponse satisfaisante, en terme de taux d'hémoglobine, alors la dose doit être doublée. Après l'arrêt de la chimiothérapie, le traitement doit être poursuivi pendant trois semaines. Si le taux d'hémoglobine chute de plus de 10 g/l au cours du premier cycle de chimiothérapie malgré l'administration concomitante de Néorecormon®, la poursuite du traitement ne sera pas efficace.

Pour ces deux médicaments, une adaptation posologique est possible :

- Si la réponse est majeure (augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 20 g/l), la posologie sera diminuée de moitié.
- Si le taux d'hémoglobine atteint 140 g/l, il faut arrêter le traitement et ne le reprendre à demi dose qu'à partir de 120 g/l.

III.2.4. CONCLUSION

L'apparition progressive sur le marché de chimiocorrecteurs ayant des activités spécifiques de chacune des lignées hématopoïétiques permettra sans doute dans l'avenir d'améliorer la prévention des toxicités hématologiques des chimiothérapies. Plusieurs problèmes risquent néanmoins d'apparaître. Hormis le coût de ces traitements, il est possible que l'association simultanée ou successive de plusieurs facteurs de croissance hématopoïétiques réduise progressivement les réserves médullaires et qu'un épuisement progressif de la moelle hématopoïétique soit observé. De plus, la combinaison de deux facteurs de croissance pourrait être responsable d'un « vol médullaire » au niveau des lignées non stimulées. Ces éléments seront probablement à prendre en compte dans l'avenir lors de l'utilisation concomitante de plusieurs cytokines agissant sur l'hématopoïèse.

TROISIEME PARTIE :
AMELIORATION DU CONFORT
DU PATIENT

I. L'ALOPECIE (2)

Avant un traitement alopeciant, des mesures préventives doivent être mises en place :

- Il faut informer le patient sur la réversibilité de l'alopecie.
- L'équipe médicale préconise toujours l'achat d'une perruque avant le début du traitement. Le C.H.R.U. Dupuytren fournit à tous les patients une liste des instituts capillaires de la région, afin qu'ils sachent où s'adresser (voir liste page suivante).
- On peut prévenir la chute des cheveux par l'utilisation d'un casque réfrigérant lors de la chimiothérapie.

LE CASQUE REFRIGERANT :

Celui-ci doit être mis en place cinq à dix minutes avant le début de l'injection et maintenu jusqu'à deux heures après son arrêt.

Les oreilles doivent être protégées par un coton ou autre pansement.

L'efficacité est imprévisible, celle-ci dépend du temps de perfusion, de la dose administrée, et du cytotoxique utilisé. Elle semble modeste en cas de polychimiothérapie comportant plusieurs agents alopeciants.

Certaines contre-indications théoriques s'opposent à l'utilisation du casque réfrigérant :

- Cancer anaplasique des bronches.
- Métastases crâniennes (cutanées ou osseuses).
- Tumeurs à doublement rapide (leucémies).
- Tumeurs cérébrales.
- Tumeurs ayant un fort potentiel métastatique au niveau cérébral.

Certains patients ne supportent pas le port de ce casque car la sensation de froid est très désagréable de plus, il peut entraîner de violentes migraines.

Actuellement, les inconvénients et les limites de l'efficacité de ce type de prévention ne lui laissent qu'une place très modeste.

LISTE NON EXAUSTIVE DES INSTITUTS CAPILLAIRES DE LA REGION

ESPACE COIFFURE

59 Av de Lattre de Tassigny

87000 LIMOGES

Tél : 55 30 40 56

HAIR STYLE INSTITUTE

11 Boulevard Louis Blanc

87000 LIMOGES

Tél : 55 79 51 26

et

52 Avenue Garibaldi

87000 LIMOGES

Tél : 55 32 46 13

SUZANNE COIFFURE

3 cours Jourdan

87000 LIMOGES

Tél : 55 77 50 23

MARCEL WIEDER

Place Saint Louis

24000 PERIGUEUX

Tél : 53 53 29 85

et

5 rue Jean Jaurès

24800 THIVIERS

Tél : 53 55 06 38

Galleries LAFAYETTES

Stand Gamaflex

6 rue Porte Tourny

87000 LIMOGES

Tél : 55 33 17 51

INSTITUT CAPILLAIRE**GALATEAU BIS**

1 Place Denis Dussoubs

87000 LIMOGES

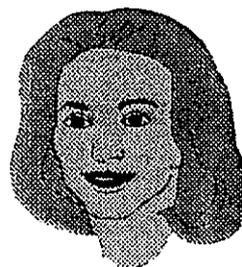
Tél : 55 77 42 25

INSTITUT CAPILLAIRE SURIN

8 Avenue Saint Surin

87000 LIMOGES

Tél : 55 77 16 74

**COIFFURE MARIE-CLAUDE**

10 rue Pierre Mouly

19140 UZERCHE

Tél : 55 73 00 58

L'ACHAT D'UNE PROTHESE CAPILLAIRE

Pendant la chimiothérapie, il est conseillé d'éviter tout produit pouvant agresser les cheveux tels que l'ionisation, les permanentes ou les couleurs.

L'achat de la prothèse capillaire se fait souvent avant la chimiothérapie, pour que le patient choisisse la couleur et la coupe de sa prothèse.

Les patients doivent se rendre dans des instituts capillaires spécialisés en trichodermie. La clientèle est essentiellement féminine, les demandes se font en général à partir de quinze ans.

Les bases des prothèses capillaires sont en fibre coton, elles sont douces et très aérées. Ces bases peuvent être implantées à la main : elles sont plus légères, et coûtent environ 1500 francs (la prise en charge par la sécurité sociale est de 500 francs) ; elles peuvent aussi être implantées à la machine (le prix reste le même).

Le coût peut être plus élevé si la patiente désire des cheveux naturels (3000 francs), ou si elle veut une prothèse sur mesure avec des cheveux naturels (9000 francs).

La sécurité sociale rembourse une perruque par an, il faut une demande d'entente préalable.

La perte des cheveux débute environ dix jours après la première séance de chimiothérapie, les cheveux tombent en plaque, il est donc conseillé de les raser car il est très démoralisant pour les patients de voir leurs cheveux tomber quotidiennement par poignées. Il faut attendre quatre bons mois avant la repousse.

La prothèse n'abîme en aucun cas les cheveux qui repoussent. Si les patients ne veulent pas de prothèse capillaire, on leur conseille quand même de mettre un turban ou une casquette.

Conseils d'entretien :

- Laver la perruque une fois par mois à l'eau froide ou tiède.
- Essorer la perruque puis la secouer pour qu'elle reprenne sa forme, et la mettre sur une tête ou un socle.
- Ne pas porter la perruque la nuit.

Ne pas faire :

- Peigner une perruque mouillée.
- Pas d'eau chaude.
- Pas de laque ni de séchage chaud.
- Pas de piscine, de barbecue, ni de retour de fumée.

II. PRISE EN CHARGE DES MUCITES, STOMATITES (2, 33, 72, 73)

II.1. MESURES PREVENTIVES

II.1.1. REMISE EN ETAT DE LA DENTURE

Elle doit se faire avant tout début de traitement si l'état du malade le permet (malade non aplasique).

Elle consiste en :

- Une extraction des dents à haut risque infectieux, des chicots et des dents branlantes dans les quinze jours à trois semaines précédents la première cure de chimiothérapie. Une absence complète d'hygiène buccale fait préférer l'exérèse à la réparation.
- Un traitement restaurateur des dents cariées.
- Un détartrage, une pulpectomie et des soins parodontaux.
- Un réajustement parfait des prothèses et des bagues d'orthodontie.

II.1.2. APPRENTISSAGE D'UN BROSSAGE EFFICACE ET ADAPTE DES DENTS

Si le taux de plaquettes est supérieur à 30 G/l, le nettoyage se fait par brossage régulier des dents avec une brosse souple (type chirurgical) et à l'aide d'un gel fluoré. L'utilisation d'un fil dentaire est recommandée.

Si le taux de plaquettes est inférieur à 30 G/l, le nettoyage s'effectue à l'aide d'un coton tige et d'un hydropropulseur.

Des applications locales de gel fluoré à 2 % (Fluocaril® bi fluoré) sont préconisées. Dans une gouttière de résine thermoformée adaptée à la denture du malade est introduit régulièrement le gel fluoré. Il faut appliquer et maintenir cette gouttière cinq à dix minutes, le soir de préférence. Il convient ensuite de brosser ou de nettoyer à nouveau les dents jusqu'à disparition complète de la coloration rouge.

II.1.3. MAINTIEN DE LA SALIVATION

Le maintien de la salivation est le plus sûr moyen d'empêcher de développement des caries. Il est assuré en faisant sucer des glaçons (cryothérapie), des cristaux de citrate de sodium placés sous la langue, par l'utilisation de stimulants de la salivation (pilocarpine, teinture de Jaborandi ou produits commercialisés : sulfarlem® 12.5 mg, Génésérine® à dose suprathérapeutique : 9 granules par jour), ou par utilisation de substituts salivaires (Artisial®, Sulfarlem S25®).

II.1.4. BAINS DE BOUCHE

La *chlrexidine*, un antiseptique utilisé en bains de bouche, a été testée dans plusieurs études dans la prévention des mucites induites par les anticancéreux. Des résultats positifs et négatifs ont été obtenus.

Des antifongiques locaux tels que la *nystatine*, l'*amphotéricine B*, le *miconazole* ont été utilisés dans la prévention des infections systémiques. Leur efficacité est controversée.

L'association de deux ou plusieurs produits dans un bain de bouche est chose courante, il existe peu de données sur la stabilité et l'efficacité de ces associations. Ces préparations magistrales sont variées, mais on retrouve assez souvent l'association d'un antifongique, d'un antiseptique, et d'un agent alcalinisant. Les excipients alcooliques sont écartés car ils aggravent la sécheresse de la bouche.

La formule utilisée dans le service d'Oncologie de l'Hôpital de Jour de Limoges est :

- Un sachet de bicarbonate de soude (14 g/l).
- Deux flacons de FUNGIZONE® (ou MYCOSTATINE®).
- Compléter à un litre avec de l'eau distillée.

Cette solution se conserve au maximum quinze jours au frigidaire, et doit être agitée avant chaque utilisation.

Il est souvent difficile de faire prendre aux patients ces bains de bouche car leur goût est très désagréable. On leur préconise de faire trois à six bains de bouche par jour.

II.1.5. TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

Le fluconazole (TRIFLUCAN®), par voie systémique, est le seul antifongique actuellement utilisé en prévention des mucites dues aux anticancéreux. Ses effets indésirables sont rares. Sa posologie est variable, habituellement 50 à 100 µg/ jour.

II.1.6. AUTRES MOYENS THERAPEUTIQUES ENVISAGEABLES

De nombreux produits ont été étudiés mais aucun n'a fait preuve de son efficacité. En outre, pour un même produit testé, les résultats des différentes études peuvent être contradictoires.

Tableau III-I : exemples de produits ayant été testés dans la prévention des mucites induites par la chimiothérapie.

| | |
|-----------------|------------------|
| Acide folinique | GM-CSF |
| Allopurinol | Glutamine |
| Bêta carotène | Nitrate d'argent |
| Camomille | Pentoxifylline |
| Capsaïne | Sucralfate |
| Dinoprostone | Vitamine E |
| G-CSF | |

L'utilisation buccale topique de prostaglandine de la série E₂ (**dinoprostone**) a été proposée. Un effet bénéfique a été observé sur la prévention des mucites. Néanmoins, l'absence d'étude en double aveugle rend difficile l'appréciation de l'intérêt de la dinoprostone.

L'**allopurinol** a été testé dans une étude en double aveugle et cross over dans la prévention des mucites induites par le fluorouracile. Lors de la première cure, 77 patients ont reçu au début de la chimiothérapie 20 mg d'allopurinol (sous forme d'un bain de bouche concentré à 1 mg/ ml) toutes les heures, et ceci quatre fois. Aucune différence nette n'a été observée avec le placebo. En revanche, dans une étude en double aveugle contre placebo chez 44 patients, l'allopurinol s'est révélé efficace dans le traitement des stomatites. 300 mg d'allopurinol étaient dissous dans un verre d'eau et utilisés en bain de bouche quatre à six fois par jour. Le mécanisme d'action de l'allopurinol est inconnu, il serait susceptible de diminuer la formation de métabolites toxiques du 5 fluorouracile. Per os, l'allopurinol s'est révélé inefficace.

Le **G-CSF** (Granulocyte- Colony Stimulating Factor), a été testé dans plusieurs études par voie sous-cutanée. Les résultats sont contradictoires mais ne semblent pas être en faveur de son efficacité.

Dans une étude randomisée avec cross over chez 20 patients, les auteurs ont montré un effet bénéfique de l'injection de **GM-CSF** (Granulocyte Macrophage- Colony Stimulating Factor) dans la réduction de l'intensité et de la durée des mucites. Le GM-CSF pourrait agir directement sur la muqueuse buccale en stimulant sa prolifération. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Dans une étude ouverte, quatorze patients ont reçu deux grammes deux fois par jour pendant 28 jours de **glutamine** sous forme d'une suspension à 500 mg/ ml. Les patients se rinçaient la bouche avec la solution puis ils l'avaient. Les auteurs ont observé une diminution de l'échelon de sévérité de la mucite. D'autres travaux en double aveugle sont nécessaires avant de pouvoir recommander la glutamine.

Le **sucralfate** a été évalué versus placebo chez 48 patients traités pour une leucémie. Il était administré toutes les six heures sous forme d'un bain de bouche. La douleur a diminué chez les enfants sous sucralfate. En revanche, aucune réduction dans l'intensité de la mucite n'a été constatée. Pfeiffer et al. (72) ont comparé un bain de bouche à base de sucralfate (un gramme administré quatre fois par jour) à un placebo, chez 40 patients. 17 patients sont sortis de l'étude. Les auteurs concluent à une efficacité du sucralfate.

D'autres produits tels que le **bêta carotène** sous forme de supplémentation orale ou le **nitrate d'argent** en application locale ont été étudiés. On rapporte une faible efficacité de ces produits.

Des résultats préliminaires avaient montré que la **pentoxifylline** pouvait être utile dans la prévention des mucites. Dans une étude en double aveugle contre placebo chez dix patients, elle a été inefficace à la posologie de 400 mg quatre fois par jour per os. Les auteurs concluent que les concentrations plasmatiques étaient trop faibles.

Des bains de bouche à base de **camomille** se sont révélés inefficaces dans la prévention des stomatites chez des patients recevant du fluorouracile.

La **capsaïne** administrée sous forme de bonbons au piment de Cayenne a soulagé temporairement des patients souffrant de mucites. Quatre à six bonbons par jour pendant deux à quatre jours ont été nécessaires pour diminuer la douleur mais sans toutefois l'abolir totalement. Les

bonbons sont déconseillés chez des patients ayant eu des réactions indésirables à l'absorption de nourriture épicée.

L'emploi topique d'**acide folinique**, antidote du méthotrexate, est controversé. Les résultats n'apparaissent pas très probants et une diminution de l'activité antitumorale est possible.

La vitamine E aurait un rôle protecteur vis-à-vis de la peroxydation lipidique, notamment au niveau cutané et hépatique. Elle protégerait les membranes des cellules constituées d'acides gras poly insaturés. La vitamine E a été testée en double aveugle contre placebo chez 18 patients recevant une chimiothérapie. On a appliqué un millilitre d'une solution huileuse dosée à 400 mg/ ml de vitamine E deux fois par jour sur les lésions orales. La cicatrisation a été plus rapide sous vitamine E que sous placebo.

II.2 MESURES CURATIVES

II.2.1. BAINS DE BOUCHE ANTIFONGIQUES : (cf. supra)

Dans le cas de lésions secondaires à l'emploi du méthotrexate, il est possible d'ajouter une ampoule d'acide folinique dans chaque bain de bouche ou de l'administrer en sublingual.

II.2.2. TRAITEMENTS ANTIFONGIQUES

Un traitement local peut être mis en place en utilisant de la nystatine (100000 unités quatre fois par jour, à continuer deux jours après éradication des lésions) ou du clotrimazole (TRIMYSTEN®) à la dose de 10 milligrammes cinq fois par jour pendant quatorze jours.

II.2.3. TRAITEMENT ANTIVIRAL

On utilise de l'aciclovir (ZOVIRAX®).

II.2.4. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE APPROPRIÉ

II.2.5. TRAITEMENT DE LA DOULEUR

On irrigue localement les zones ulcérées par du chlorure de sodium à 0.9%.

Puis, on peut appliquer différentes substances telles que du gel de lidocaïne, du gel de diphénhydramine (non commercialisé), du sucralfate (un gramme dans 100 millilitres de liquide conservé deux minutes dans la bouche quatre à six fois par jour), du bêta carotène, de l'allopurinol... Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces agents ne sont pas toujours établies.

III. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRESENTANT UNE INFECTION

Les signes d'appel d'une infection sont :

- une hyperthermie (température supérieure à 38,5°) ou une hypothermie,
- des frissons.

III.1. MESURES PREVENTIVES (2, 74)

Il faut informer les patients qui vont recevoir une chimiothérapie potentiellement aplasante du risque infectieux et des précautions à prendre.

La prévention de ces infections repose sur :

- des mesures d'hygiène : hygiène générale, buccale (cf prévention des mucites, stomatites), et soin de cathéter.
- Le suivi de la numération formule sanguine.
- Une antibiothérapie par voie orale à large spectre dès la suspicion d'une infection.
- On peut prévenir des infections à H.S.V. en utilisant l'aciclovir (ZOVIRAX® : quatre comprimés par jour en cas d'immunodépression).

III.2. MESURES CURATIVES (2, 26, 75)

III.2.1. AGRANULOCYTOSE, APLASIE TRANSITOIRE

✓ Conduite à tenir :

La conduite à tenir consiste en :

- une hospitalisation (trois jours minimum) en cas d'hyperthermie supérieure à 38,5°,
- un isolement du malade en chambre stérile, avec port de masques, de calots, de surchaussures, limitation des visites et apports extérieurs, lavage des mains,
- une surveillance clinique : pouls, tension artérielle, température, diurèse,
- une surveillance biologique : N.F.S., ionogramme à l'entrée,
- la recherche du germe impliqué en pratiquant une hémoculture en cas de température supérieure à 38,5°, inférieure à 36° ou de frissons (deux hémocultures espacées d'un maximum quatre à six heures). D'autres prélèvements bactériologiques et mycologiques peuvent être effectués au niveau de la sphère O.R.L. (bouche, nez), des urines (E.C.B.U.), du vagin, et du cathéter.

✓ Traitement :

- Une antibiothérapie est mise en œuvre après la réalisation de trois hémocultures. Elle consiste en l'association systématique de bêta-lactamine et d'aminoside à forte dose ; si nécessaire, elle est adaptée en fonction du germe, ou en cas d'altération de l'état général, après deux à quatre jours de traitement.
- Les autres traitements anti-infectieux éventuels sont :
 - L'aciclovir (ZOVIRAX®), utilisé à 5 mg/kg/8h pour les adultes présentant des infections à herpesviridae, et à 10 mg/ kg/ 8h pour les adultes ayant des infections à V.Z.V. et méningo-encéphalites herpétiques.
 - L'amphotéricine B (FUNGIZONE®), à 1,5-2g/ jour en deux à trois prises orales en dehors des repas.
 - Le ganciclovir (CYMEVAN®), le foscarnet (FOSCAVIR®)
 - Le cotrimoxazole (BACTRIM®, EUSAPRIM®)

- Des soins locaux doivent être pratiqués : soins de cathéter, hygiène buccale (bains de bouche).

✓ Prophylaxie secondaire par les facteurs de croissance hématopoïétiques :

En cas de retraitement par la même chimiothérapie, une prescription à titre prophylactique secondaire de facteurs de croissance hématopoïétique (G ou GM-CSF) est à discuter à une posologie de 5 µg/ kg/ jour.

III.2.2. APLASIE DURABLE

✓ Conduite à tenir :

La conduite à tenir consiste en une hospitalisation de trente à cent jours en cas de greffe de moelle, voire plus dans d'autres cas ; et en un isolement en chambre stérile éventuellement avec lit sous flux laminaire stérile.

✓ Traitement :

Une antibiothérapie consistant en une association systématique de bêta-lactamines/ aminosides/vancomycine/aciclovir à adapter en fonction du germe, est mise en œuvre.

Le traitement de l'aplasie est complété par des transfusions de culots globulaires (quand le taux d'hémoglobine est inférieur à 100 g/l) et plaquettaires si nécessaire.

IV. PREMEDICATION ANTI-ALLERGIQUE

Avec les taxanes, en particulier le paclitaxel (TAXOL[®]), les réactions allergiques sont relativement fréquentes et justifient une prémédication systématique par corticoïdes, antihistaminiques et inhibiteurs du récepteur 2 de la sérotonine.

Ces réactions semblent en grande partie en rapport avec le solvant et apparaissent plus rares et moins sévères avec le docétaxel (TAXOTERE[®]).

Deux protocoles anti-allergiques différents sont recommandés par les laboratoires pour ces produits :

- pour le TAXOL[®], les patients doivent prendre douze et six heures avant la chimiothérapie 130 milligrammes (soit 6,5 comprimés) de Solupred[®] 20 mg.
- Pour le TAXOTERE[®], le protocole est de 50 mg de Solupred[®] 20 mg (soit 2,5 comprimés) à prendre matin et soir la veille, le jour et le lendemain du traitement.

Dans le Vidal on trouve comme indications le traitement des poussées oedémateuses et inflammatoires associées au traitement antinéoplasique. Solupred[®] 20 mg est adapté au traitement d'attaque ou au traitement de courte durée nécessitant des doses moyennes ou fortes chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 kg. La posologie varie en fonction du diagnostic, de la sévérité, de l'affection, du pronostic et de la tolérance au traitement. Des doses de 0,35 à 1,2 mg/kg/jour sont utilisées en traitement d'attaque.

En cas de manifestation allergique, une injection de corticoïdes est réalisée si nécessaire et le produit en cause ne doit pas être réutilisé.

V. TRAITEMENT DES TROUBLES INTESTINAUX (5, 76, 77)

Pour la constipation, le traitement est uniquement symptomatique. La constipation simple est sensible aux laxatifs (qu'ils soient stimulants, osmotiques, de lest ou lubrifiants) et régressive. En cas d'occlusion aiguë, le traitement se limite à l'aspiration digestive jusqu'à reprise spontanée du transit.

Le traitement de la diarrhée est également symptomatique. Il faut maintenir une bonne hydratation et surveiller le potassium.

Les antidiarrhéiques ralentisseurs du transit intestinal tels que le loperamide (IMODIUM[®]), ou le diphénoxylate (DIARSED[®]) sont d'une efficacité inconstante, mal évaluée ou associée à la survenue d'une constipation.

Il semblerait que l'utilisation d'inhibiteurs de l'enképhalinase (acétorphan : TIORFAN[®]) agisse également sur les autres symptômes digestifs (douleurs abdominales, nausées) et n'entraîne pas de constipation.

Les diarrhées précoces survenant au décours des perfusions d'irinotécan répondent à 0,25 à 0,5 mg de sulfate d'atropine par voie sous cutanée en traitement curatif comme en prophylaxie secondaire. Les diarrhées retardées sont stoppées par l'utilisation de loperamide à raison de 2 mg toutes les deux heures dès la première diarrhée liquide ainsi que par l'administration d'une solution riche en électrolytes.

La perfusion continue d'acétate d'octréotide à 150 µg par heure associée à un maintien de l'hydratation par voie intraveineuse s'est montré un moyen efficace de traiter les diarrhées chimioinduites par le 5-fluorouracile associé à la leucovorine chez les patients atteints d'adénocarcinomes colorectaux. L'acétate d'octréotide (SANDOSTATINE[®]) est un analogue de la somatostatine naturelle, peptide qui inhibe entre autres les sécrétions endocrines pancréatiques (insuline, glucagon), les sécrétions gastro-intestinales (gastrine, sérotonine, cholecystokinine, motiline, entéroglucagon, vasoactive intestinal peptide : V.I.P.) et les sécrétions exocrines gastro-intestinales et pancréatiques.

Aux vues de ces actions, l'acétate d'octréotide pourrait être utile pour traiter les diarrhées de diverses étiologies rebelles aux traitements classiques.

Les opiacés, utilisés dans le traitement de la douleur, possèdent aussi une action antidiarrhéique en ralentissant le temps de transit.

VI. TRAITEMENT DE L'ANOREXIE ET DE LA DENUTRITION

(3, 9, 78)

La dénutrition se caractérise par un amaigrissement important du malade. Elle peut être due au traitement chimiothérapique lui-même, ou à la tumeur, qui empêche le malade de s'alimenter alors qu'il le souhaiterait.

Afin d'éviter l'installation d'une dénutrition importante, on évalue régulièrement l'état nutritionnel du patient. Les critères d'évaluation nutritionnelle sont nombreux, mais, en pratique, ils sont surtout d'ordre clinique et biologique.

Le **critère clinique** le plus simple à apprécier est le poids, en particulier la rapidité d'installation d'un amaigrissement. Une perte de poids récente (dans les trois mois précédents) de plus de 10 % signifie une malnutrition protéino-énergétique sévère. L'examen clinique peut aussi révéler des signes de dénutrition (œdèmes, atrophie musculaire, langue rouge et dépapillée, ongles cassants, peau sèche...). Des critères anthropométriques permettent également de préciser les variations de composition corporelle liées à la perte de poids : le pli cutané tricipital est le reflet de la masse adipeuse, et la circonférence brachiale est corrélée à la masse musculaire.

Les **critères biologiques**, appréciés par un bilan, sont :

- Les taux de protéines plasmatiques (albumine, pré albumine, transferrine, Rétinol Binding Protéine) qui permettent d'apprécier le pool de protéines viscérales.
- La mesure de la créatinurie des 24 heures.
- Le dosage des immunoglobulines.

En cas de perturbation de ce bilan ou de perte de poids importante, il conviendra de réaliser une ré-alimentation du sujet par une hyper nutrition, afin de restaurer la masse maigre du patient, l'état fonctionnel de son tube digestif, et rétablir l'immunocompétence.

D'une façon générale, les apports protidiques se situent autour de 1,5 g/ kg de poids et par jour. Les apports énergétiques (qui comprennent les apports caloriques protidiques, lipidiques et glucidiques) doivent couvrir 1,3 à 1,5 fois la dépense énergétique du patient. Ils varient entre 2200 kcal et 2800 kcal en fonction de l'âge, du poids et de la taille du patient.

Il existe plusieurs techniques de ré-alimentation du malade adaptées à l'état de santé du patient et à la capacité qu'il a de s'alimenter.

✓ Alimentation par la bouche

Quand celle-ci est possible, on peut augmenter la ration quotidienne en enrichissant les préparations alimentaires avec, par exemple, du lait, des œufs, du sucre, ou encore de la mayonnaise. On peut également changer la texture des aliments, varier les mets, la présentation, la saveur, choisir des aliments de bonne valeur nutritionnelle et non irritants pour les muqueuses, ceci afin de limiter l'anorexie.

On pourra aussi donner au malade des aliments énergétiques prêts à l'emploi (type Rénutryl[®], Nutrigyl[®], Fortimel[®]...) qui constituent des solutions nutritives toutes prêtes, bien dosées et assez complètes.

✓ Nutrition entérale

La nutrition entérale et parentérale ont la même efficacité nutritionnelle mais leur choix respectif se fait en fonction des situations cliniques. Ce type de nutrition est nécessaire lorsque l'alimentation par voie orale est rendue impossible par des problèmes d'ordre mécanique (obstruction, trismus), ou psychologiques (refus alimentaire, dégoût).

La nutrition entérale est préférée quand le tube digestif est fonctionnel. Elle utilise le plus souvent une sonde nasogastrique. En cas de nutrition prolongée, on peut envisager une gastrostomie, voire une jéjunostomie.

Les solutions nutritives les plus utilisées sont des mélanges prêts à l'emploi, mieux tolérés et présentant toutes les garanties bactériologiques contrairement aux mélanges artisanaux. Ces solutions apportent : protéides 15 % - lipides 35 % - glucides 50 % de l'apport énergétique total. Certaines sont hypercaloriques (> 1 kcal/ml) et normoprotéinées, d'autres hyperprotéidiques (protéides > 20 %) et hypercaloriques.

✓ Nutrition parentérale

C'est la voie utilisée quand le tube digestif n'est plus utilisable (le plus souvent en cas d'obstruction intestinale). La voie centrale est nécessaire car on utilise des mélanges hyperosmolaires.

On utilise surtout des poches d'alimentation parentérale du commerce (standard) ou préparées à la pharmacie de l'hôpital (mélanges à la carte, adaptés aux besoins des patients hospitalisés). Elles contiennent tous les éléments nutritifs nécessaires au malade, dans des conditions garanties de stérilité.

- Les glucides :

Ils sont apportés par un soluté de glucose hypertonique à des concentrations de 20 à 30 %.

- Les lipides :

Ils sont apportés sous forme d'émulsions lipidiques (20 à 30 %).

- Les acides aminés :

Ils apporteront l'ensemble des éléments nécessaires à la synthèse protéique (l'apport azoté se situe à 150-200 mg d'azote par kilo de poids corporel et par jour, soit 7 à 30 grammes d'azote total par litre).

- Les solutés ioniques :

Ils renferment du sodium (Na), du magnésium (Mg), du calcium (Ca), des phosphates (PO₄) et des chlorures (Cl) ; ils sont administrés sous forme d'ampoules injectables concentrées (ex : Ionitan[®]).

- Les oligoéléments :

Le fer, cuivre, manganèse, zinc, fluor, cobalt, iode, sélénium et molybdène sont essentiels à doses infinitésimales. Ils sont tous contenus dans le Nonan[®].

- Les vitamines :

Elles seront aussi apportées sous formes d'ampoules injectables intraveineuses. Des spécialités comme l'Hydrosol polyvitaminé[®] couvriront les besoins vitaminiques pour une courte durée ; d'autres, comme le Cernevit[®], le Soluvit[®] et le Vitalipid[®], seront nécessaires lors des nutrition parentérales au long cours.

VII. TRAITEMENT DE LA DOULEUR (2, 3, 9)

La chimiothérapie est souvent à l'origine de douleurs importantes : polynévrites, rhumatismes cortisoniques, neuropathies dues au cisplatine ou encore l'apparition d'une mucite. Ces douleurs sont souvent accompagnées de douleurs liées au cancer lui-même (envahissement et compressions vasculaires, envahissement osseux avec risques de fractures ou de tassement, inflammations et infections).

La première étape du traitement est l'évaluation de la douleur chez le cancéreux. Elle est essentielle et consiste à déterminer la cause de la douleur :

- douleur provoquée par le cancer lui-même,
- douleur provoquée par le traitement (stomatite, douleur cicatricielle...),
- douleur liée à l'état de faiblesse (constipation, escarre...),
- douleur sans rapport avec le cancer (arthrose).

A la douleur, se superposent anxiété, crainte de la mort et dépression car le sujet prend conscience de la progression de sa maladie. Le traitement antalgique devra être associé à un traitement psychotrope adapté, et il sera important de prévenir la douleur plutôt que d'attendre sa réapparition pour agir.

Les règles de prescription des analgésiques suivent donc deux concepts de base :

- l'administration selon un horaire fixe,
- l'administration par paliers.

En effet, on ne pratique jamais « d'administration à la demande », la dose est ajustée selon la douleur ressentie, et augmentée progressivement jusqu'au soulagement. L'administration de la dose suivante doit être faite avant que l'effet de la dose précédente n'ait cessé.

L'administration par paliers se fait selon la définition de l'O.M.S. des trois paliers d'analgésiques (tableau III-II) :

- la classe des non-opioïdes,
- la classe des opioïdes faibles associés ou non à un non-opioïde,
- la classe des opioïdes forts.

En premier lieu sont utilisés les non-opioïdes. Si ceux-ci se montrent inefficaces aux doses et fréquences recommandées, il est nécessaire de passer au palier supérieur. Si le traitement est toujours insuffisant, il faut passer aux opioïdes forts.

A chacun des paliers du traitement antalgique de base peuvent être ajoutés un ou plusieurs traitements adjuvants tels que :

- des anticonvulsivants : Tégrétol[®], Rivotril[®], Dihydan[®],
- des antidépresseurs : Laroxyl[®], Anafranil[®], utilisés pour les douleurs à composante émotionnelle,
- des anxiolytiques : Valium[®], Atarax[®],
- des corticostéroïdes : Solupred[®], Décadron[®], ils contrôleront essentiellement les douleurs dues à une compression (vasculaire ou nerveuse) en agissant localement sur l'œdème et l'inflammation,
- des neuroleptiques : Largactil[®], Haldol[®], qui vont prévenir les nausées et vomissements, renforcer l'effet analgésique et tranquilliser le patient.

Tableau III-II : Antalgiques utilisés dans le traitement de la douleur cancéreuse

| MEDICAMENT | DOSES EFFICACES | FREQUENCE D'ADMINISTRATION |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Aspirine - Paracétamol (Doliprane[®], Efferalgan[®]) - Naproxène (Apranax[®], Naprosyne[®]) - Indométacine (Indocid[®]) | <p><i>1^{er} palier : non-opioides</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 250 à 1000 mg - 500 à 1000 mg - 500 mg - 100 à 200 mg | <ul style="list-style-type: none"> - toutes les 4 à 6 heures - toutes les 4 à 6 heures, seul ou en association - toutes les 12 heures - en 3 prises par jour |
| <ul style="list-style-type: none"> - Dihydrocodéine (Dicodin[®]) - Codéine + paracétamol (Efferalgan codéiné[®]) - Dextropropoxyfène (Antalvic[®]) - Dextropropoxyfène + paracétamol (Diantalvic[®], Propofan[®]) | <p><i>2^{ème} palier : opioides faibles</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 60 mg - 30 à 150 mg en association avec 250 à 500 mg d'aspirine ou 500 mg de paracétamol - 50 à 130 mg en association avec 250 à 600 mg d'aspirine ou 500 mg de paracétamol | <ul style="list-style-type: none"> - toutes les 12 heures - toutes les 4 à 6 heures - toutes les 4 à 6 heures |
| <ul style="list-style-type: none"> - Buprénorphine (Temgésic[®] orale, sublinguale, IV, IM, SC, intrarachidien) - Morphine <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>par voie orale</u> (solution buvable et formes à libération prolongée Moscotin[®], Skénan[®], Actiskénan[®], Sevredol[®]) ➤ <u>par voie rectale</u> ➤ <u>par voie parentérale</u> (SC, IM) ➤ <u>par voie intrarachidienne</u> (morphine sans conservateur) ➤ <u>par voie intracérébro-ventriculaire</u> (morphine sans conservateur) - Nalbuphine (Nubain[®]) - Péthidine (Dolosal[®]) - Fentanyl (Durogésic[®]) <p>Système transdermique (patch) dosés à 25-50-75-100 µg/ h</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chlorhydrate d'hydromorphone : Sophidone[®] (gélules LP à 4, 8, 16 et 24 mg) | <p><i>3^{ème} palier : opioides forts</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dose de départ : 0,2-0,4 mg - pas de plafond de dose : de 5 mg à plus de 200 mg - dose de départ : 5 à 10 mg - 1 à 60 mg - tiers ou demi de la dose utile par voie orale - 1 à 2 mg par jour - 0,2 à 0,4 mg - 10 à 20 mg SC, IM, IV - dose maximale 160 mg/ jour - 50 à 100 mg - adapter la posologie selon l'individu. Le choix de la posologie initiale doit être basé sur les antécédents d'utilisation de morphiniques, le degré de tolérance de ces morphiniques, et doit tenir compte de l'état général du patient. - La posologie dépend de la sévérité de la douleur et des besoins antérieurs en morphine du patient. Une dose de 4 mg correspond à 30 mg de sulfate de morphine | <ul style="list-style-type: none"> - toutes les 6 à 8 heures - toutes les 4 heures pour la forme buvable, - toutes les 12 heures pour les formes à libération prolongée - toutes les 3 à 6 heures - toutes les trois heures - toutes les 72 heures - toutes les 2 heures |

CONCLUSION

L'arsenal thérapeutique du cancérologue s'élargit progressivement avec des molécules originales non plus seulement par leurs effets cytotoxiques mais aussi par leur activité préventive de la toxicité sur les cellules saines.

Différentes molécules permettant une chimiocorrection des effets de la chimiothérapie sont déjà disponibles sur le marché.

De nouvelles molécules ayant une activité réellement chimioprotectrice sont également apparues dont le bénéfice porte sur les toxicités immédiates et à moyen terme de la chimiothérapie.

Certaines de ces molécules, comme l'amifostine, présentent une activité sur les toxicités aussi bien immédiates que cumulatives des agents de chimiothérapie ayant pour cible l'ADN.

Ces nouvelles familles de médicaments devraient permettre l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients cancéreux.

De même, la thérapie génique est l'un des outils de traitement du cancer parmi les plus prometteurs de cette décennie.

L'origine du cancer étant multigénique, il est peu probable que l'on puisse un jour traiter la maladie cancéreuse en modifiant seulement un ou plusieurs gènes impliqués dans la transformation en cancer.

La possibilité de manipuler les gènes des cellules fait pourtant entrevoir plusieurs nouvelles approches thérapeutiques. Il paraît en effet intéressant dans un premier temps d'utiliser cet outil pour :

- soit renforcer l'efficacité thérapeutique en inhibant des mécanismes de résistance cellulaire développés envers tel ou tel cytotoxique,
- soit protéger les cellules saines de l'action des chimiothérapies,
- soit modifier génétiquement les cellules immuno-compétentes pour favoriser la sécrétion de cytokines ayant une activité immunologique antitumorale ou modulatrice de la réponse à la chimiothérapie.

La thérapie génique est l'un des espoirs les plus sérieux dans l'approche thérapeutique modificatrice de la réponse aux traitements anticancéreux.

| |
|----------------------|
| BIBLIOGRAPHIE |
|----------------------|

1 – Supplément aux cahiers de Cancérologie« **Biologie clinique thérapeutique** »

1991, Vol 3, n° 2, 5-29 p

2 –« Cytotoxiques : utilisation pratique »**Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament**3^{ème} édition, Paris, 1998, XIX, 2-3**3 –CATALA Sophie :**« **Chimiothérapie anticancéreuse, principaux effets secondaires :Traitements préventifs et curatifs des complications.** »

Th. Pharm. : Montpellier 1 : 1994 ; 95

4 –RUFFIE P.« **Les antiémétiques en Cancérologie** »

La lettre du Cancérologue, 1996, V, 4, 140-156 p

5 –COTTU P., MARTY M« **Chimiothérapies anticancéreuses, hormonothérapies incluses** »

Impact Internat : Cancérologie (2), 1996, 1996, HS, 5-14 p

6 –ASTIER L.« **Chimiothérapie anticancéreuse. Effets secondaires et traitement** »2^{ème} édition - Laboratoire Roger Bellon, 1989, 97 pp**7 – Docteur LE MAT A. M.**« **Nutrition et cancer** »

Lettre Q S Anesthésie-Réanimation-Nutrition

Laboratoire Roger Bellon, n° 1, avril 1985, 8 pp

8 –FLINOIS A.« **Prescription des antiémétiques : étude Louis Harris** »

Thérapeutique et pratique hospitalières (Paris), 1996, n° 42, 4, vol. 7, 11-13 p

9 –BERGERAT J.P. –DUFOUR P. –OBERLING F.« **Onco hématologie: guide pratique"**

Thoiry, Heures de France, 1996, 495 pp

10 –GOODMAN M.“ **Managing the side effects of chemotherapy**”

Sem. Oncol. Nurs., May 1989, vol 5, n°2, suppl. 1, 29-52 p

11 – CHIRON THERAPEUTICS« **Cardioxane 500 mg (dexrazoxane) – Chimio-cardioprotecteur** »

Monographie produit, Chiron France, 1995, 80 pp

12 – FERRIERE M. - DONADIO D.

« Problèmes cardiologiques posés par l'administration d'anthracyclines »
L'information cardiologique, oct. 1981, 813-816 p

13 – VILLANI F., LACAITA G., GENITONI V., COMAZZI R., GUINDANI A.

« Comparative cardiotoxicity of different anthracyclines derivatives »
Clin. Res., 1983, IX (11): 781-788 p

**14 – BOURGEOIS H. –PERRAULT M.C.– RAUD-RAYNIER P. –
FAVRELIERE S. –DABAN A. –VANDEL B.**

« Cardiotoxicité du 5 fluoro-uracile »
Thérapie 1993 (Paris), 48 : 255-258 p

15 –SPAIN R. C. and WHITTLESEY D.

“Respiratory emergencies in patients with cancer”
Sem. Oncol., déc. 1989, vol. 16, n° 6, 471-489 p

16 – Linda J. BURNS

“Ocular toxicities of chemotherapy”
Sem. Oncol., 1992, 19 (5) , 492-500 p

17 – Lilly Oncology

« Neurotoxicité en cancérologie »
Abstract Hôpital, numéro spécial, janv. 1996, p. 5

18 – M. HUSSAIN – A.J. WOZNIAK M.B. EDELSTEIN

« Neurotoxicity of antineoplastic agents »
Crit. Rev. Oncol./ Hematol., 1993 - 14 : 61-75 p

**19 –. THOMPSON S.W, DAVIS L.E., KORNFELD M., HILGERS R.D, and STANDEFER
J.C.**

“Cisplatin Neuropathy” - Clinical, Electrophysiologic, Morphologic and Toxicologic Studies.
Cancer 54 : , 1269-1275 p

20 – LORTHOLARY A.

« Hypercalcémies sévères d'origine tumorale »
Cancer et Os (Rueil-Malmaison), 1993, vol. 2/n°1, 20-22 p

21 – ANONYME

« Aspects psychiques liés au diagnostic et traitement des cancers »
Manuel de cancérologie : 112-115 p

**22 – Dr BRASSEUR L., Dr BURUCOA B., CARLIER A.M., Dr GOMAS J.M., DR LARUE
F., NECTOUX M., Dr PAVLOVITCH J.M.**

Mémento pratique des soins continus
Février 1994, 217 pp

23 – ANONYME

« Y-a-t-il un modèle spécifique de la dépression du cancer ? »
Psychologie médicale 1994, 26 - spécial 7, 661-663 p

24 –FERME C. –IBRAHIM A.

Hématologie maligne : Pratique clinique et thérapeutique

Maloine, 1992, 180-211 p

25 –AUBERTIN J.– LACUT J.Y.– HOERNI B. –DURAND M.

« Les infections chez les Cancéreux »

Masson - 1976, 165 pp

26 –PICARD O. – P.H. Hôpital St Antoine – Paris

« Cancérologie et infections à *herpès viridae* »

Collection stratégique antivirale, laboratoire Wellcome, juin 1993, 19 pp

27 –BODEY G.P.

« Mycoses et cancer »

Laboratoire Pfizer - 1992, 66 pp

28 –GRANGER Pascale

« Cinétique d'apparition des mycoses digestives au cours des chimiothérapies anticancéreuses »

Th. Pharm. : Limoges : 1990; n°327

29 –MAURER M.– HANDJISKI B. –PAUS R.

« Hair Growth Modulation by topical Immunophilin Ligands »

Am. J. of pathology, vol. 150, 4, avril 1997, 1433-1441 p

30 –NICHOLSON M. –LEONARD R.C.F. LEONARD

“Adverse effects of cancer Chemotherapy”

Drug Safety 7 (5) 1992, 316-322 p

31 –PRUSSIC R. –THIBAUT A. –L. TURNER M.

“Recall of cutaneous toxicity from fluorouracil”

Arch. Dermatol., May 93, Vol. 129, 644-645 p

32 – Dr LE JEUNNE C. – Dr PAULE B.

« Chimiothérapie anticancéreuse »

Impact Internat, avril 1995, 421-443 p

33 –ZAMPARUTTI P.

« Prévention des mucites induites par les thérapeutiques anticancéreuses »

Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance, sept/oct 1997, n° 73, 4 pp

34 –CHERUKU R. –HUSSAIN M. –TYRKUS M. –EDELSTEIN M.

“Myelodysplasic syndrome after Cisplastin Therapy”

Cancer, July 1 1993, vol 72, n° 1, 213-218 p

35 –FERRIERE M. –DONADIO D. –RAMIREZ R.

“Cardiotoxicité des anthracyclines”

Arch. Mal. Cœur. Vaiss., 1993 ; 86 (II) : 53-58 p

36 –GANRY O.– TABONE X. - MEYER P.

“La cardiotoxicité des anthracyclines”

Cahiers d' oncologie, 1993, 2 : 53-56 p

37 - HENNETON

« Complications cardiaques de la chimiothérapie anticancéreuse »

Bull. soc. fr. Cancérol. Priv., 1991, tome 10, n° 30, Maloine, 100-107 p

38 –PEIN F.– VASSAL G. –SAKIROGLU C.– TOURNADE M.F. –LEMERLE J.

«Aspects pédiatriques de la toxicité cardiaque des anthracyclines et implications pratiques pour la prévention»

Arch. Pédiatr. (Paris), 1995, 2, 988-999 p

39 –STEINHERTZ L.J. –STEINHERTZ P.J. –TAN Ch.T.C. –HELLER G. –MURPHY L.

« Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy »

JAMA, sept 25 1991, vol 266, n°12, 1672-1677 p

40 –. LISHULTZ S.E and coll.

“ Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicine Therapy for childhood cancer”

N. Engl. J. med.,1995

41 – Dominique MARMOR

" Fertilité après traitements cytostatiques "

Bull Cancer (Paris), 1994, 81, 764-769 p

42 –MARMOR D.

« Les effets indésirables de la chimiothérapie et de la radiothérapie sur la fécondité »

Rev. Prescr.(Paris), mars 1994 / tome 14, n° 138, 168-170 p

43 – Dr REAU D.

« La chimiothérapie ne contre-indique plus la procréation »

Impact Médecin, mardi 3 octobre 1995,quotidien n° 789, 8 p

44 – Ph. VENNIN – M. CHAZARD

“Connaître, comprendre et prévenir les effets secondaires des sels de platine »

Lettre du Cancérologue, oct. 1993, vol II, n° 8 (Tiré à part), 7 pp

**45 –BRILLET G. –DERAY G. –LUCSKO M. –FAUCHER C. –AUBERT P. –
ROTTEMBOURG J. –JACOBS C.**

« Insuffisance rénale chronique terminale définitive après traitement par le cisplatine »

Néphrologie, 1993, vol 14, n° 5, 227-229 p

46 – HEALY H.G., CLARKSON A.R.

“ Les complications rénales des traitements cytotoxiques”

J. int. med. - vol 10 - n° 59, 287 -302 p

47 –KESSLER M.

« **Complications rénales des traitements anticancéreux** »

Bulletin de la société française de cancérologie privée

Tome 10, 1991, n° 30, Maloine, 92-98 p

48 - Dr RAYMOND E.

« **Les modifications de la réponse aux traitements anticancéreux** »

Schering-Plough - 1996, 32 pp

49 – Dr RAYMOND E.

« **Les médicaments chimioprotecteurs. Mécanismes d'action et applications cliniques** »

La revue de la médecine interne, 1996, 17 : 936-944 p

50 –LEWIS C.

« **A review the use of chemoprotectants in cancer chemotherapy**”

Drug safety 11 (3) : 1994,153-162 p

51 –SAGJATCHIAN M. – Laboratoire INSERM

«**Les cytoprotecteurs en cancérologie**”

Cancérologie aujourd'hui - nov-déc. 1996, vol 5 (n°6): 261-268 p

52 –TANNEHILL S.P. –MEHTA M.P. –LARSON M. –STORER B. –

PELLET J. –KINSELLA T.J. –CHILLER J.H.S.

«**Effect of Amifostine on toxicities Associated with Sequential Chemotherapy and radiation therapy for Unresectable Non-Small – Cell Lung Cancer : Results of a phase II trial**”

J. Clin. Oncol., 1997, vol.15, n° 8 (august), : 2850-2857 p

53 –HEBBAR M.– LECOMTE S. – BONNETERRE J.

«**Les agents chimioprotecteurs**”

Thérapeutique et pratique hospitalières (Paris). 1996, n° 42, 4, vol 7, 26 p

54 – Dr Alain RIMAILHO

« **Apport de l'amifostine, chimioprotecteur inhibiteur sélectif de cytotoxicité** »

Thérapeutique et pratique hospitalières (Paris). 1996, n° 42, 4, vol 7 -

55 – Asta Medica Oncology

Uromitexan® en Pratique

Fiche technique, 26-27 p

56 –HERMAN E. –ARDALAN B. –BIER C. –WARAVDEKAR V. –KROP S.

«**Reduction of Daunorubicin Lethality and Myocardial Cellular alterations by pretreatment with ICRF-187 in Syrian Golden hamsters**”

Cancer treat. Rep., january 1979, vol. 63, n° 1, 89-92 p

57 –HERMAN E.H. –WITIAK D.T. –HELLMAN K. –. WARAVDEKAR V.S.

« **Biological properties of ICRF – 159 and related Bis (dioxopiperazine) compounds.**

Adv. Pharmacol. Chemother. 1985, vol. 19 : 249-301 p

- 58 –HERMAN E. H. – FERRANS V.J. – YOUNG R.S.K. – HAMLIN R.L.**
“Effect of Pretreatment with ICRF – 187 on the total cumulative dose of Doxorubicin tolerated by Beagle Dogs”
 Cancer Res., December 1 1988, 6918-6925 p
- 59 –HASINOFF B.B.**
“The hydrolysis activation of the doxorubicin cardioprotective agent ICRF –187 ((+) – 1,2 bis (3,5- Dioxopiperazinyl-I-yl) Propane)”
 Drug Metab. Dispos., 1990, 18 : (3), 344 - 349 p
- 60 –.SPEYER J.L –GREEN M.D. – ZELENIUCH – JACQUOTTE and al.**
“ICRF – 187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer”
 Clin. Oncol., 1992, vol 10, n° 1 (january), 117-127 p
- 61 –ROBERT J. –BELLOTT R. –DEBLED M. –VILLENEUVE A. –HERRERA A. – BUI B.N.**
“Lack of interference of dexrazoxane on the pharmacokinetics of doxorubicin in cancer patients.”
 Excerpta med., sect 30. Clinical and experimental pharmacology (Proceedings of ASCO), 1998, vol. 17, 960 p
- 62 –DEBRAIZE HAZARD Nathalie**
“Les vomissements, un des facteurs limitants des chimiothérapies anticancéreuses : leur traitement”.
 Th.Pharm.: Limoges: 1994; n°328
- 63 –LECOMTE S. –ADENIS A. –BONNETERRE J.**
« Traitement antiémétique et chimiothérapie : revue générale »
 Rev. Med. Interne, 1994 - 15, 752-769 p
- 64 –VIAU P.**
« Antiémétiques : un collège d'experts »
 Le Moniteur Hospitalier, avril 1995, n° 75
- 65 –SADO P.A.**
« Maîtrise des effets émétisants des anticancéreux »
 J. Pharm. Clin. (Paris), 1994 ; 13, 61-62 p
- 66 –MARTY M. – PAPPO M. (Eds)**
“Ondasétron et vomissements induits par la chimiothérapie”
 Springer-Verlag France - 1991, 67 pp
- 67 – ANDREWS P.**
« Issus de la collaboration entre recherche fondamentale et clinique, les antagonistes des récepteurs 5-HT3 sont-ils tous identiques ? »
 Cah. Oncol., 1993 , 2, 78-81 p
- 68 –MARTY M.**
« Nausées et vomissements chimio-induits : de l 'expérimentation à l'expérience »
 Bull. Cancer, 1996, 83, 1014 - 1018 p

69 – NICOLET C.

« Nausées et vomissements chimio-induits : ANZEMET »
L' Officinal n° 48, juin 1998, p. 4

70 – Dr ROCHE H.

„Rôle du filgrastime dans l'intensification de la chimiothérapie des cancers
du sein à haut risque »
Document AMGEN, 1997, 38 pp

71 – Dr HAIOUN C. « Place du filgrastime dans les protocoles de chimiothérapie des lymphomes malins agressifs »

Document AMGEN, 1996, 38 pp

72 – EDOUARD B. – HAZEBROUCQ G. – RICORDEL I. – POUSOT P.

“Traitement des complications buccales de la chimiothérapie anticancéreuse »
J. Pharm. Clin., 1993, 12, 112 - 117 p

73 – LOPEZ I. – GOUDON C. – RIBRAG V. – SAUVAGE C. – HAZEBROUCQ G. – DREYFUS F.

“Traitement des mucites par la vitamine E lors de l'administration d'antinéoplasiques neutropéniants”
Ann. Méd. Interne, 1994, 145, n° 6, 405-408 p.

74 – Dr RUFFIE P. – Dr RISSE M.L. – Dr GRALL I.

« Fièvre chez le patient atteint de cancer en cours de traitement »
Le quotidien du Médecin - mardi 25/11/1997, n° 6172, cahier 2, 2-7 p

75 – Gérald BODEY P.

« Les mycoses chez les cancéreux. Vue d'ensemble »
Pfizer International, 1992

76 – DORVAL E.D. – REGIMBEAU C. – GAMELIN E. – PICON L. – BERARD H.

« Traitement de la diarrhée aiguë chimioinduite par inhibition de l'enképhalinase »
Gastroenterol.Clin. Biol., 1995, 19-27-30

77 – PETRELLI N.J. – RODRIGUEZ-BIGAS M. – RUSTUM Y. – HERRERA L. – CREA VEN P.

« Bowel rest, intravenous hydration and continuous high-dose infusion of octreotide acetate for the treatment of chemotherapy induced diarrhea in patients with colorectal carcinoma »
Cancer – september I 1993, vol. 72, n° 5, 1543-1546 p

78 – Dr BACHMANN P.

« Nutrition parentérale de l'adulte en cancérologie : effets, indications et modalités particulières éventuelles »
Thérapeutique et pratique hospitalières (Paris), 1996, n° 42, 4, vol 7, 30-31p

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|------|
| INTRODUCTION | p 9 |
| <u>PREMIERE PARTIE :</u> | |
| <u>TOXICITE DES AGENTS CYTOTOXIQUES</u> | p 11 |
| <u>I. TOXICITE IMMEDIATE</u> | p 12 |
| I.1. EFFETS GENERAUX | p 12 |
| I.1.1. NAUSEES ET VOMISSEMENTS | p 12 |
| ① MECANISME DU VOMISSEMENT ET DES NAUSEES | p 12 |
| ② CHRONOLOGIE DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS | p 15 |
| ③ INTENSITE DES VOMISSEMENTS | p 15 |
| I.1.2. TROUBLES INTESTINAUX | p 18 |
| I.1.3. DENUTRITION ET CANCER | p 19 |
| ① DIMINUTION DES APPORTS | p 19 |
| ② AUGMENTATION DES DEPENSES ENERGETIQUES | p 20 |
| I.1.4. REACTIONS ALLERGIQUES ET ETATS FEBRILES | p 21 |
| I.1.5. TOXICITE HEMATOLOGIQUE | p 23 |
| ① ANEMIE | p 24 |
| ② LEUCONEUTROPENIE | p 24 |
| ③ THROMBOPENIE | p 25 |
| I.1.6. TOXICITE CARDIAQUE | p 28 |
| ① MECANISME DE LA CARDIOTOXICITE | p 29 |
| ② MODIFICATION DE L'ULTRASTRUCTURE DES CELLULES MYOCARDIQUES | p 33 |
| ③ ASPECTS CLINIQUES | p 33 |
| I.1.7. TOXICITE HEPATIQUE | p 34 |
| I.1.8. TOXICITE PANCREATIQUE | p 35 |

| | |
|--|-------------|
| I.1.9. TOXICITE RENALE ET URINAIRE | p 35 |
| ① TOXICITE RENALE | p 35 |
| ② TOXICITE URINAIRE | p 37 |
| I.1.10. TOXICITE PULMONAIRE | p 37 |
| I.1.11. TOXICITE OCULAIRE | p 37 |
| I.1.12. TOXICITE NEUROLOGIQUE | p 39 |
| I.1.13. TROUBLES METABOLIQUES | p 41 |
| I.1.14. TROUBLES PSYCHIQUES | p 42 |
| I.1.15. DEFICIT IMMUNITAIRE | p 43 |
| I.1.16. COMPLICATIONS INFECTIEUSES | p 44 |
| I.2. EFFETS LOCAUX | p 49 |
| I.2.1. TOXICITE CUTANEE ET PHANERIEENNE | p 49 |
| ① ALOPECIE | p 49 |
| ② INHIBITION DE LA CROISSANCE UNGUEALE | p 50 |
| ③ TOXICITE CUTANEE | p 50 |
| ④ REACTIONS CAUSTIQUES | p 51 |
| I.2.2. COMPLICATIONS BUCCALES | p 51 |
| I.2.3. COMPLICATIONS DU CATHETERISME VEINEUX | p 53 |
| <u>II. TOXICITE CHRONIQUE</u> | p 55 |
| II.1. MYELOTOXICITE | p 55 |
| II.2. TOXICITE CARDIAQUE | p 55 |
| II.2.1. TOXICITE CHRONIQUE | p 55 |
| II.2.2. TOXICITE TARDIVE | p 57 |
| II.3. TOXICITE HEPATIQUE | p 58 |
| II.4. TOXICITE PULMONAIRE | p 58 |
| II.5. NEUROTOXICITE | p 60 |
| II.5.1. NEUROTOXICITE CENTRALE CHRONIQUE | p 60 |
| II.5.2. NEUROTOXICITE PERIPHERIQUE | p 60 |

| | |
|---|------|
| II.6. PERTURBATIONS DES FONCTIONS GENITALES ET GONADIQUES, RISQUE MUTAGENE | p 61 |
| II.6.1. EFFETS STERILISANTS DE LA CHIMIOETHERAPIE | p 61 |
| II.6.2. EFFETS MUTAGENES | p 63 |
| II.7. RISQUE CARCINOGENE | p 64 |
| II.8. DIVERS | p 64 |
| II.8.1. TOXICITE RENALE | p 64 |
| II.8.2. TOXICITE CUTANEE ET PHANERIENNE | p 65 |
| II.8.3. TOXICITE GASTRO-INTESTINALE | p 65 |
| II.8.4. IMMUNOSUPPRESSION | p 65 |
| II.8.5. TOXICITE OCULAIRE | p 66 |

DEUXIEME PARTIE :PREVENTION ET TRAITEMENT

DES EFFETS SECONDAIRES

I. INTRODUCTION

II. LES CHIMIOPROTECTEURS

| | |
|--|------|
| II.1. LES CHIMIOPROTECTEURS PLEIOTROPES | p 70 |
| II.1.1. HISTORIQUE | p 71 |
| II.1.2. MECANISME D'ACTION | p 71 |
| II.1.3. PHARMACOLOGIE CLINIQUE | p 74 |
| II.1.4. PHARMACOCINETIQUE | p 74 |
| II.1.5. TOXICITE | p 74 |
| II.1.6. ETUDES CLINIQUES | p 75 |
| ① ASSOCIATION DE L'AMIFOSTINE AUX SELS DE PLATINE | p 75 |
| ② ASSOCIATION DE L'AMIFOSTINE AU CYCLOPHOSPHAMIDE..... | p 76 |
| ③ UTILISATION COMBINEE D'AMIFOSTINE ET DE CYCLOPHOSPHAMIDE/CISPLATINE | p 77 |
| ④ ASSOCIATION DE L'AMIFOSTINE A LA MITOMYCINE C | p 78 |

| | |
|--|-------------|
| ⑤ ASSOCIATION DE L'AMIFOSTINE AU 4HC | p 78 |
| ⑥ DES ESSAIS PRELIMINAIRES | p 78 |
| ⑦ CONCLUSION | p 78 |
| II.1.7. FORMES GALENIQUES | p 79 |
| II.1.8. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION | p 79 |
| II.2. LES CHIMIOPROTECTEURS EXCLUSIFS D'ORGANE | p 81 |
| II.2.1. PAR ANTAGONISME DIRECT DE L'EFFET CYTOTOXIQUE | p 81 |
| ① LE THIOSULFATE | p 81 |
| ② LE DIETHYLDITHIOCARBAMATE (DDTC) | p 82 |
| ③ LE PROBENECIDE | p 83 |
| ④ L'ORG 2766 | p 83 |
| ⑤ LE GLUTATHION | p 84 |
| II.2.2. PAR ANTAGONISME DE CERTAINS METABOLITES TOXIQUES PAR DES MECANISMES DIFFERENTS DE L'EFFET CYTOTOXIQUE HABITUEL DE LA CHIMIOETHERAPIE | p 85 |
| ① LE MESNA : UROMITEXAN® | p 85 |
| ② LE DEXRAZOXANE (IRCF-187, ADR-529): CARDIOXANE®, ZINECARD® | p 91 |
| II.3. CONCLUSION | p 96 |
| <u>III. LES CHIMIOCORRECTEURS</u> | p 97 |
| III.1. LES ANTI-EMETIQUES | p 97 |
| III.1.1. LES ANTI-EMETIQUES NON ANTI-SEROTONINERGIQUES... | p 97 |
| ① LES NEUROLEPTIQUES | p 97 |
| ② LA DOMPERIDONE | p 100 |
| ③ LES GLUCOCORTICOIDES | p 100 |
| ④ LES BENZODIAZEPINES | p 101 |
| III.1.2. LES ANTI-EMETIQUES ANTI-SEROTONINERGIQUES | p 102 |
| ① L'OBTENTION D'UN CONTROLE EMETIQUE COMPLET | p 103 |
| ② UNE ABSENCE D'EFFETS SECONDAIRES | p 104 |

| | |
|---|--------------|
| ③ UNE FACILITE D'ADMINISTRATION | p 104 |
| ④ UN COUT SUPPORTABLE | p 104 |
| III.1.3. STRATEGIE DE PREVENTION DE L'EMESIS | |
| CHIMIO-INDUIT | p 106 |
| ① CHIMIOETHERAPIES FORTEMENT EMETISANTES | p 106 |
| ② CHIMIOETHERAPIES MOYENNEMENT EMETISANTES | p 107 |
| ③ CHIMIOETHERAPIES FAIBLEMENT EMETISANTES | p 108 |
| ④ CHIMIOETHERAPIES FRACTIONNEES SUR PLUSIEURS JOURS | p 108 |
| | |
| III.2. LES FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOÏETIQUES | p 109 |
| III.2.1. FACTEURS DE CROISSANCE DES LIGNEES | |
| LEUCOCYTAIRES | p 109 |
| ① LE G-C.S.F. | p 112 |
| ② LE G.M.-C.S.F. | p 114 |
| ③ RECOMMANDATIONS PRATIQUES | p 114 |
| III.2.2. FACTEURS DE CROISSANCE DES LIGNEES | |
| MEGACARYOCYTAIRES | p 116 |
| ① LE PIXY 321 | p 117 |
| ② L'INTERLEUKINE 1 | p 117 |
| ③ L'INTERLEUKINE 3 | p 118 |
| ④ L'INTERLEUKINE 6 | p 119 |
| ⑤ L'INTERLEUKINE 11 | p 120 |
| ⑥ LA THROMBOPOIETINE | p 120 |
| III.2.3. DES LIGNEES ERYTHROCYTAIRES | p 121 |
| III.2.4. CONCLUSION | p 124 |

TROISIEME PARTIE :AMELIORATION DU CONFORT

| | |
|--------------------------------|--------------|
| <u>DU PATIENT</u> | p 125 |
|--------------------------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| <u>I. L'ALOPECIE</u> | p 126 |
|-----------------------------------|--------------|

| | |
|---|--------------|
| <u>II. PRISE EN CHARGE DES MUCITES, STOMATITES</u> | p 129 |
|---|--------------|

| | |
|--|-------|
| II.1. MESURES PREVENTIVES | p 129 |
| II.1.1. REMISE EN ETAT DE LA DENTURE | p 129 |
| II.1.2. APPRENTISSAGE D'UN BROSSAGE EFFICACE ET ADAPTE DES DENTS | p 130 |
| II.1.3. MAINTIEN DE LA SALIVATION | p 130 |
| II.1.4. BAINS DE BOUCHE | p 130 |
| II.1.5. TRAITEMENT ANTIFONGIQUE | p 130 |
| II.1.6. AUTRES MOYENS THERAPEUTIQUES ENVISAGEABLES.... | p 131 |
| | |
| II.2 MESURES CURATIVES | p 133 |
| II.2.1. BAINS DE BOUCHE ANTIFONGIQUES | p 133 |
| II.2.2. TRAITEMENTS ANTIFONGIQUES | p 133 |
| II.2.3. TRAITEMENT ANTIVIRAL | p 133 |
| II.2.4. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE APPROPRIE | p 133 |
| II.2.5. TRAITEMENT DE LA DOULEUR | p 134 |
| | |
| <u>III. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRESENTANT UNE INFECTION</u> | p 134 |
| | |
| III.1. MESURES PREVENTIVES | p 134 |
| | |
| III.2. MESURES CURATIVES | p 135 |
| III.2.1. AGRANULOCYTOSE, APLASIE TRANSITOIRE | p 135 |
| III.2.2. APLASIE DURABLE | p 136 |
| | |
| <u>IV. PREMEDICATION ANTI-ALLERGIQUE</u> | p 137 |
| | |
| <u>V. TRAITEMENT DES TROUBLES INTESTINAUX</u> | p 137 |
| | |
| <u>VI. TRAITEMENT DE L'ANOREXIE ET DE LA DENUTRITION</u> | p 139 |
| | |
| <u>VII. TRAITEMENT DE LA DOULEUR</u> | p 142 |
| | |
| CONCLUSION | p 145 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE | p 147 |

SERMENT DE GALIEN

JE JURE en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

321

BON A IMPRIMER N° _____

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

DENIS (Céline). — Chimiothérapie anticancéreuse : Prévention et traitement des effets secondaires. — 159 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2000).

RESUME :

Détruire le maximum de cellules cancéreuses : tel est l'objectif des cancérologues et chimiothérapeutes.

Protéger au maximum l'organisme du patient : tel est leur objectif implicite.

Jusqu'à une date récente, ces deux objectifs pouvaient être considérés comme contradictoires et incompatibles dans la mesure où la cytotoxicité des agents antitumoraux ne pouvait pas être spécifiquement orientée à l'encontre des cellules cancéreuses et, par conséquent, épargner les cellules saines.

Dans une première partie, les effets secondaires et toxiques des anticancéreux sont répertoriés. Dans une deuxième partie, de nouvelles molécules sans activité cancéreuse propre, développées pour diminuer la toxicité ou augmenter l'efficacité des chimiothérapies sont présentées.

Parmi les médicaments utilisés contre la toxicité des agents anticancéreux sont distingués les chimioprotecteurs (qui interagissent par une inhibition spécifique du mécanisme d'action de la chimiothérapie sur les cellules saines), et les chimiocorrecteurs (qui accélèrent la reconstitution des cellules normales après exposition aux chimiothérapies).

Enfin, dans une troisième partie, les moyens permettant l'amélioration du confort du patient sont décrits.

MOTS CLES :

- Chimiothérapie.
- Cancer.
- Traitement.
- Effets secondaires.
- Chimioprotecteurs.
- Chimiocorrecteurs.

JURY : Président : M. HABRIOUX Gérard. Professeur.
Juges : M. GENET Dominique, Praticien Hospitalier.
M^{me} LAGARDE Aline, Praticien Hospitalier.
M^{me} LARTIGUE Martine, Maître de Conférences.