

Traitement du cancer par chimiothérapie

I. Le cancer

1. Epidémiologie

Incidence : 365500 nouveaux cas en France par an (56% d'hommes)

Mortalité : 147500 décès par an en France : première cause de décès

Age moyen du diagnostic : 66 ans - Age moyen du décès : 73 ans

2. Pathologie cancéreuse

Cancer = ensemble de cellules qui échappent au contrôle de l'organisme et se multiplient indéfiniment, envahissant les tissus voisins et distants et les détruisant

Caractéristiques :

- survie : cellule insensible à la mort
- prolifération : multiplication rapide
- dissémination : diffusion locale et métastases

Propriétés acquises par instabilité génétique

Symptomatologie :

- Phase infra-clinique, asymptomatique :
 - faible masse tumorale
 - marqueurs biologiques ou imagerie
 - intérêt du dépistage
- Phase de découverte :
 - signes généraux : hémorragie digestive, douleur, tuméfaction palpable, fièvre prolongée, syndrome inflammatoire, AEG, perte de poids rapide
 - signes spécifiques : troubles fonctionnels digestifs, urinaires, respiratoires, ORL, cutanée
 - complication aigue : obstruction digestive, urinaire, respiratoire, compression vasculaire ou médullaire, détresse neurologique, épanchement séreux (ascite), troubles hématologiques

Retentissement du cancer

- Conséquence sur les organes voisins de la tumeur : diminution / perte de fonction d'organe
- Conséquence sur la vie sociale :
 - familial : perturbation des relations, divorce
 - socioprofessionnel : isolement
 - socioéconomique
- Qualité de vie :
 - Fatigue et douleur chronique
 - Effets indésirables des traitements

3. Stratégie thérapeutique

a. Diagnostic

- Interrogatoire :
 - contexte : mode de vie (alcool, tabac, profession...), ATCD familiaux
 - état général : perte d'appétit, asthénie, amaigrissement
 - symptomatologie spécifique
- Examen clinique : description éventuelle de la tumeur et des ganglions
- Imagerie : échographie, scanner, IRM
- Histologie (anatomo-pathologie) :
 - Affirme le diagnostic
 - Donne le type histologique
 - Donne un pronostic
 - Permet d'orienter la prise en charge

b. Consultation d'annonce

c. Bilan d'extension

Objectif : définition du stade TNM

T = Tumor

N = Node

M = métastase

Outils :

- Imagerie
- Biologie : hématologie, fonction rénale et hépatique, marqueurs tumoraux
- Biologie moléculaire

d. Décision thérapeutique

- Traitement personnalisé selon le type de cancer, le stade du cancer, le profil biologique de la tumeur
- Décision pluridisciplinaire : RCP obligatoire
- Délivrance du Plan Personnalisé de Soins

e. Principaux types de traitement

➤ Chirurgie

- curatif si ablation complète de la tumeur mais que si tumeur solide localisée
- +/- curage ganglionnaire
- parfois sur métastases (hépatiques)

➤ Radiothérapie

- Externe ou interne
- Seule ou en complément de la chirurgie pour stériliser les micro-résidus sur la tumeur principale
- symptomatique sur métastases (osseuses)

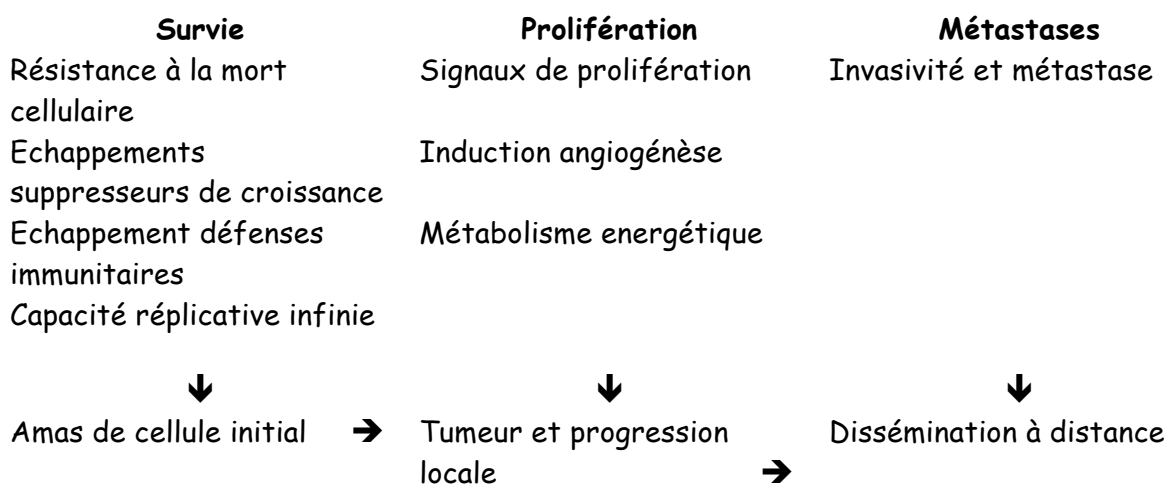
➤ Chimiothérapie

- Souvent combiné avec la chirurgie ou la radiothérapie en curatif
- Souvent seul en palliatif

II. Traitement du cancer par chimio

- Utilisation de la chimiothérapie : curatif dans les oncohématologie, très rarement dans les tumeurs solides.
- Situation non métastatique : chimiothérapie souvent en association avec la chirurgie ou la radiothérapie
 - chimiothérapie néoadjuvante : avant le geste chirurgical, pour réduire la tumeur et faciliter l'exérèse
 - chimiothérapie adjuvante : après le geste chirurgical, pour stériliser les marges opératoires
- Situation métastatique : chimiothérapie palliative souvent seule pour améliorer quantité et qualité de vie. Plusieurs lignes métastatiques à chaque échappement.
- Prescription souvent polychimiothérapie pour améliorer l'efficacité
- Prescription d'emblée de protocoles complexes

1. Oncogénèse et chimiothérapie



4 catégories de chimio :

cytotoxiques
thérapies ciblées
hormonothérapie
immunothérapie active

2. Cytotoxiques

Toutes les chimiothérapies ne sont pas cytotoxiques.

Pour empêcher la multiplication des cellules on peut agir à 3 endroits :

- altération en amont : empêcher la synthèse de l'ADN
- altération directe de l'ADN
- altération en aval : empêcher la division cellulaire

Action toxique sur toutes les cellules de l'organisme, cellules à renouvellement rapide sont les plus touchées. Efficacité anticancéreuse car lyse des cellules cancéreuses mais toxicité sur les autres cellules de l'organisme.

a. Les antimétaboliques empêchent la synthèse de l'ADN

- **antifoliques** (5 FU) : molécules qui gênent la synthèse des bases de l'ADN
- **antipyrimidiques** : faux substrat dans la synthèse de nucléotides, bloquant la synthèse de l'ADN
- **antipuriques** : faux substrat dans la synthèse de nucléotides, bloquant la synthèse de l'ADN

b. Action directe sur l'ADN

- **Alkylant** : fixation de chaînes de carbone sur l'ADN, bloquant la réplication (CISPLATINE, CARBOPLATINE, OXALIPLATINE)
- **Intercalant** : fixe le sillon de l'ADN et formation d'un complexe ternaire avec ADN et topoisomérase II (anthracyclines)
- **Médicaments scindant**
- **Inhibiteurs des topoisomérases** : enzymes indispensables dans la réplication et traduction de l'ADN

c. Poisons du fuseau

Empêche le fonctionnement du fuseau cellulaire et la migration des chromosomes aux pôles cellulaires lors de la mitose

- Alcaloïdes de la pervenche : bloque la polymérisation de la tubuline (VINORELBINE, NAVELBINE, VINCRISTINE, VINDESINE)
- Alcaloïdes de l'if (TAXOL, TAXOTERE)

Toxicité aiguë des cytotoxiques :

- Hématologie : destruction des progéniteurs de la moelle osseuse

Le plus fréquent, le plus précoce mais réversible

- Anémie : Hb < 10 → supplémentation en fer, EPO
- Neutropénie PNN < 0,5 → facteurs de croissance, surveillance, ATB large spectre si fièvre
- Thrombopénie $pq < 80$

- Cutanéomuqueux

Alopécie → casque réfrigérant, perruque

Mucites : bains de bouche au bicarbonate + antifongiques

- Digestif : destruction de la muqueuse digestive

- Nausées, vomissements
- Vomissements retardés
- Diarrhées, constipation

- Hypersensibilité aigue
- Anaphylaxie -> surveillance + prévention par corticoïdes

- Anxiété
- > anti anxiolytiques

- Syndrome de lyse tumorale (concerne les tumeurs hématologiques)
- hyper uricémie et insuffisance rénale aigue
- > hyperhydratation, hypo-uricémiant

Toxicité chronique des cytotoxiques :

- Cardiotoxicité
- Insuffisance cardiaque : anthracyclines
- Spasmes coronariens : 5 FU
- Surveillance ECG, échographie, FEV

- Neurotoxicité
- Neuropathie périphérique avec vinca-alcaloïdes, taxanes
- Surveillance clinique +++

- Toxicité rénale et vésicale
- Toxicité sur les cellules rénales : cisplatine, methotrexate
- Hyperhydratation avant, pendant et après, alcalinisation des urines
- Cystite hémorragique avec ifosfamide

- Toxicité cutanée
- Capecitabine, docetaxel
- Syndrome main-pied : sécheresse, rougeur, desquamation, bulle
- Crème hydratante

- Stérilité

- Cancer secondaire

3. Thérapies ciblées

Avec la thérapie ciblée, on ne tue pas les cellules, on les empêche de se dupliquer.

Techniques de ciblage

Ciblage spécifique de récepteurs :

- Anticorps monoclonaux

action combinée : blocage + activation de l'immunité

en IV car masse moléculaire élevée

EI : hypersensibilité immédiate

- inhibiteurs des tyrosine kinases

per os cas faible poids moléculaire

action de blocage seul

EI : troubles digestifs, hépatotoxicité

- inhibiteurs de protéines de signalisation

- inhibition de l'angiogénèse

angiogénèse : aptitude des tumeurs à augmenter le réseau vasculaire pour répondre aux besoins des cellules cancéreuses

-Blocage de l'angiogénèse permet de limiter la croissance de la tumeur

Action par blocage de la voie du VEGF, non spécifique d'une tumeur

-> blocage de la cellule mais pas de destruction : utilisation en association avec cytotoxiques

4. Hormonothérapie

Cancers hormonaux dépendant : hormones sont des facteurs de croissance qui favorisent la prolifération des tumeurs

Plutôt dans les formes les moins agressives ou à progression lente

Souvent seul ou en association avec la chirurgie

Ne tue pas la cellule mais bloque la prolifération

Cancer du sein RE+ :

- Anti-oestrogènes : analogue qui bloque les récepteurs aux oestrogènes

- Inhibiteurs de l'aromatase : blocage de l'enzyme de synthèse des oestrogènes endogènes

Cancer de la prostate :

- Analogues de la GnRH : retrocontrôle négatif

- Antagonistes de la GnRH : blocage des récepteurs

- Antiandrogènes :

- Antagonistes des récepteurs

- Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes

5. Immunothérapie active

Stimulation de l'ensemble du système immunitaire afin de renforcer l'immunité afin de détruire la tumeur.

III. Déroulement des chimiothérapies

1. Prescription

- En plus, feu vert médical indispensable à chaque journée de traitement avec bilan biologique et examen clinique : état clinique, infectieux, bilan hématologique, +/- rénal, hépatique, cardiaque
- Médicaments à marge thérapeutique étroite : individualisation des doses pour chaque patient, les doses sont planifiées en mg/m² mesure de la taille et du poids à chaque fois
Souvent la dose maximale possible est 2m²
En fonction du bilan, réduction possible de la posologie

Le patient est inclus dans un protocole par le médecin :
Les protocoles sont définis et validés à l'avance
Protocoles inclus les thérapeutiques annexes
Inclusion selon RCP, pour un nombre de cure décidé à l'avance
Problématique des validations à l'avance

2. Validation par le pharmacien

Les prescriptions doivent être validées avant d'être préparées

3. Préparation

Particularité des préparation des chimio

Combinaison de 3 difficultés :

- hygiène : préparation stérile
- sécurité : médicaments toxiques pour les manipulateurs
- qualité : doses calculées précisément pour chaque patient

Pièce dédiée à atmosphère contrôlée

Manipulation sous hotte à flux d'air laminaire ou isolateurs

Double contrôle visuel et contrôle analytique des préparations

En urgence :

Ne jamais réaliser une préparation sur une paillasse en service

Appeler le pharmacien d'astreinte / de garde qui fournit les médicaments et détail la fiche de fabrication.

4. Administration

Sécurité du patient :

IDE formé et bonne connaissance du matériel et des produits

Vérification de l'ordonnance

Vérification des préparations

Vérification de la limpidité des préparations et péremption de la préparation, respect des conditions de conservation

Respect de l'asepsie primordiale car patients immunodéprimés sous cytotoxiques

Tracer les administrations, carnet de suivi des chambres implantables

Sécurité de l'iDE :

Formation adaptée

Tenue adaptée

Poche non administrée : retour à l'unité de préparation

Connaître la procédure en cas de contact accidentel et de bris de préparation (actions immédiates à connaître)

Administration d'un soluté en dérivation

Un perfuseur par produit

Respecter les vitesses de perfusion et les intervalles entre les produits

Ne pas désolidariser le système en fin d'administration

Rinçage entre chaque produit

Mettre une compresse sous chaque site de connexion

Jeter les dispositifs ayant servis à l'administration dans les déchets contaminés

Pas de voie intraveineuse directe périphérique seule (toxicité veineuse), toujours rinçage en dérivation

Préférer les lignes de perfusion courtes (perte de produit)

Voies d'administration :

- IV

- IM / SC

- Per os

- Intra-thécale (que le méthotrexate)

Surveillance :

Surveiller la perfusion : reflux sanguin, écoulement

Surveillance du patient : plaintes, hypersensibilité immédiate, malaise durant la perfusion

Surveillance particulière avec certains protocoles

Surveillance du point d'injection : extravasation

Education thérapeutique :

Participer aux programmes d'éducation thérapeutique de chaque établissements

Primordiale pour rassurer le patient et le faire adhérer à son traitement lourd (expliquer le traitement, les EI, le mettre en capacité de comprendre)

Primordiale pour une bonne observance des traitements per os à domicile