

Cours de pharmacie clinique: 5^{ème} année pharmacie

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ET DE LA RADIOTHÉRAPIE

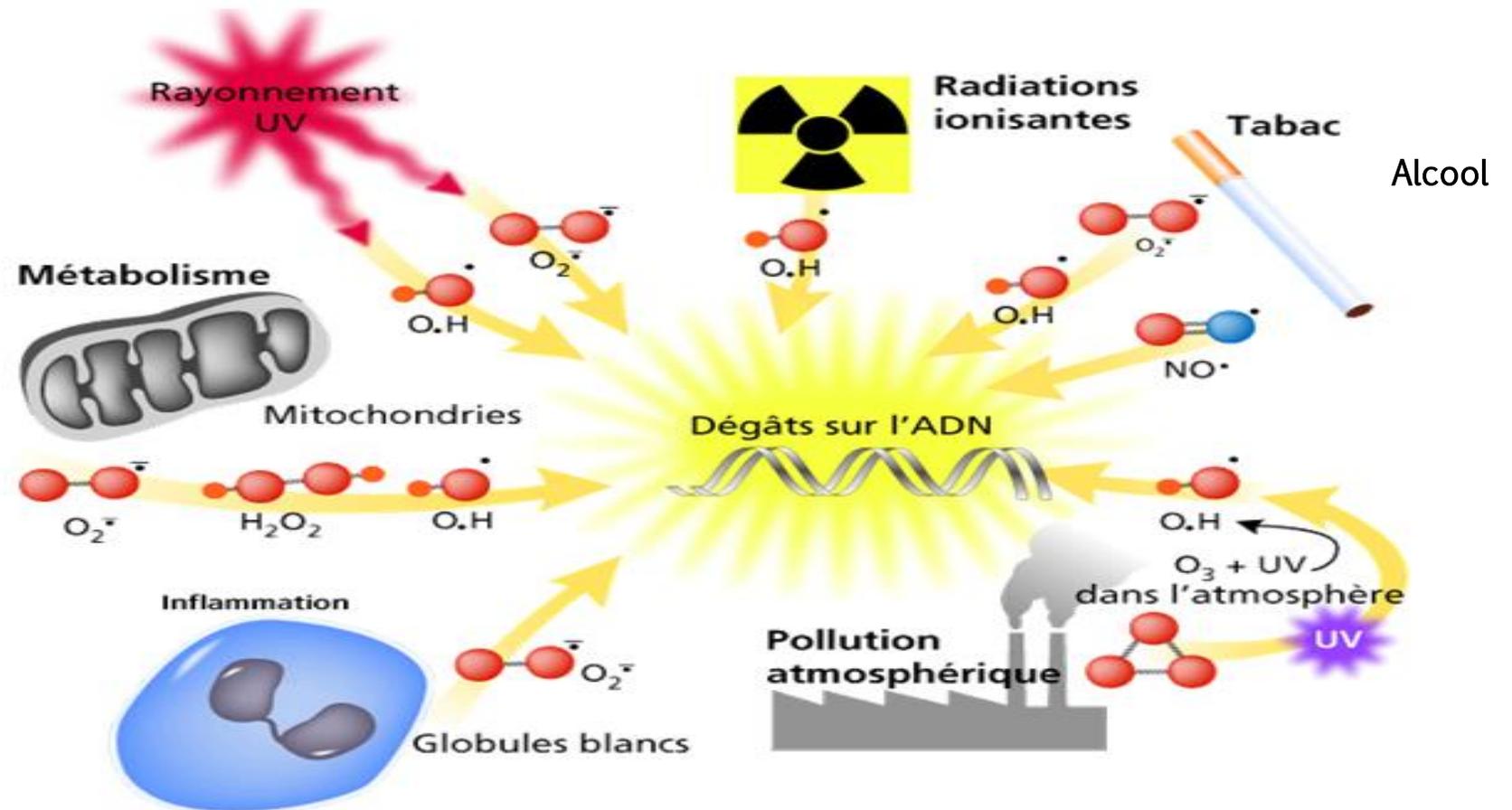
Année universitaire 2019 /2020

Élaboré par Dr.MAKHLOUF
Email: akrammakhlouf@outlook.fr

Introduction

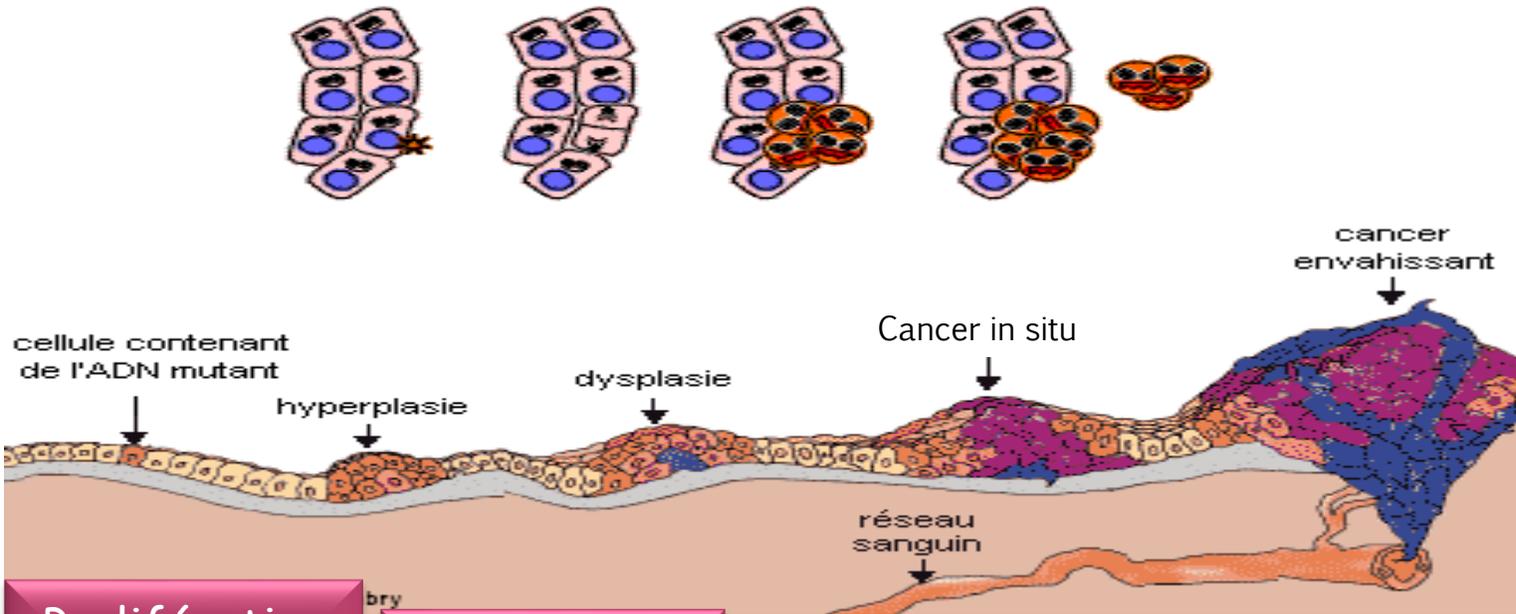
Le cancer : prolifération cellulaire anarchique

Substances cancérigènes
Infections (adénovirus,
Schistosomes)
Prédisposition génétique
Age
Obésité
Imprégnation hormonale
(œstrogènes, testostérone)



Introduction

Le cancer :: maladie génétique et auto adaptative



Prolifération incontrôlée	Perte de fonction	Angiogenèse Adaptation métabolique (switch glycolytique)	invasivité	métastase
Perte de régulation	Inhabilité à se différencier en cellule fonctionnelle	Infiltration puis envahissement des tissus adjacents		Tumeurs secondaires

Introduction

	<i>Bénigne</i>	<i>Maligne</i>
<i>Croissance</i>	<i>Lente.</i>	<i>Rapide, invasif.</i>
<i>Délimitation</i>	<i>Bien délimitée (capsule, pseudo-capsule)</i>	<i>Mal délimitée</i>
<i>Différenciation</i>	<i>bien différencié, tissu homologue</i>	<i>immature, tissu hétérologue.</i>
<i>Altération cellulaire</i>	<i>peu ou pas d'altération, faible activité mitotique</i>	<i>taux de mutation élevé, nombreuses altérations atypiques, division cellulaire importante</i>
<i>Déroulement</i>	<i>longue période, peu de symptômes, pas de métastases, récurrence rare</i>	<i>courte période, souvent léta, présence de métastases, récurrence fréquente</i>

Traitements locaux

- La Chirurgie cancérologique
- la radiothérapie

Traitements associés

Traitements à visée générale

- Hormonothérapie
- Chimiothérapie
- Immunothérapie

Les Cytotoxiques

Interactions directes avec l'ADN

- Réactions chimiques (agents alkylants)
- Modifications de structure (agents intercalants)
- Coupures (agents scindant)

Interactions indirectes avec l'ADN

- Antimétabolites
- Inhibiteurs enzymatique (topo-isomérases)
- Poisons du fuseau ou antitubuline

Les Hormones et antihormones

- Les anti-estrogènes
- Les anti-aromatases
- Les analogues de la LH-RH

Les Immunosupresseurs

- Les cytokines,
- Les Ac monoclonaux (*Rituximab*),
- Les anti-angiogénèse (*inhibiteurs des tyrosines kinases*),
- Les corticoïdes

❑ **Guérir le malade avec le minimum de séquelles anatomiques et fonctionnelles**

(Respect des cellules saines en développement / Prévention de l'iatropathologie)

❑ **TRT le moins cher possible**

➔ **À visée curative** par destruction ou élimination des cellules tumorales (proliférantes ou quiescentes)

➔ **À Visée palliative :**

- **prolonger la durée de vie** (Amélioration de la survie)
- **améliorer les symptômes liés à la maladie**
- **améliorer la qualité de vie !**

Radiothérapie

utilisation thérapeutique des radiations ionisantes

pour traiter en combinaison ou non avec la chirurgie et/ou la chimiothérapie ou l'hormonothérapie, la tumeur primitive et les adénopathies satellites et souvent certaines métastases (osseuses et cérébrales surtout).

Trois techniques sont actuellement pratiquées

Téléradiothérapie ou *radiothérapie transcutanée ou radiothérapie externe* qui utilise des faisceaux de radiations pénétrant les tissus à travers la peau,

Curiethérapie, qui consiste à implanter des sources radioactives scellées dans la tumeur (endocuriethérapie ou curiethérapie interstitielle), ou encore à son contact, dans une cavité naturelle (plésiocuriethérapie ou curiethérapie endocavitaire), ou dans un conduit naturel (curiethérapie endoluminale),

Radiothérapie métabolique, qui utilise des radioéléments administrés sous forme liquide.

Radiothérapie

Buts et Objectifs

La radiothérapie curative

→ stériliser définitivement toutes les cellules cancéreuses contenues dans le volume irradié, afin d'obtenir la guérison.

La radiothérapie palliative

→ freiner l'évolution de cancers trop évolués localement ou métastatiques dont on sait par conséquent que l'on ne pourra les guérir.

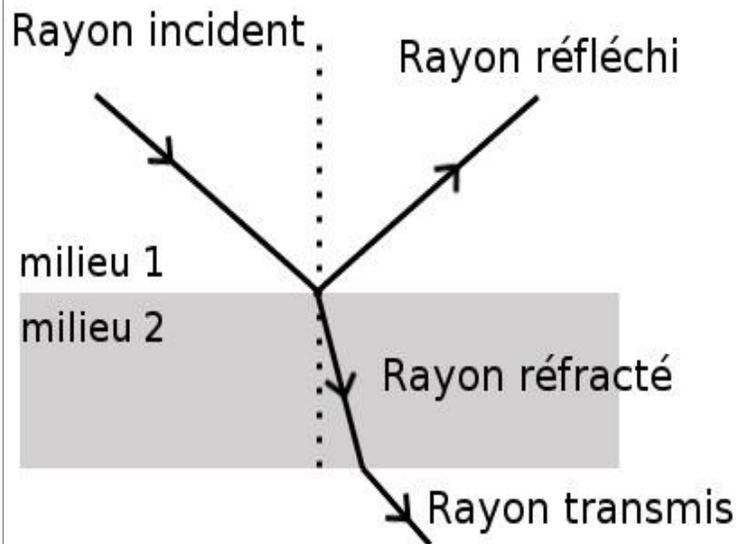
La radiothérapie symptomatique

→ soulager un symptôme majeur.

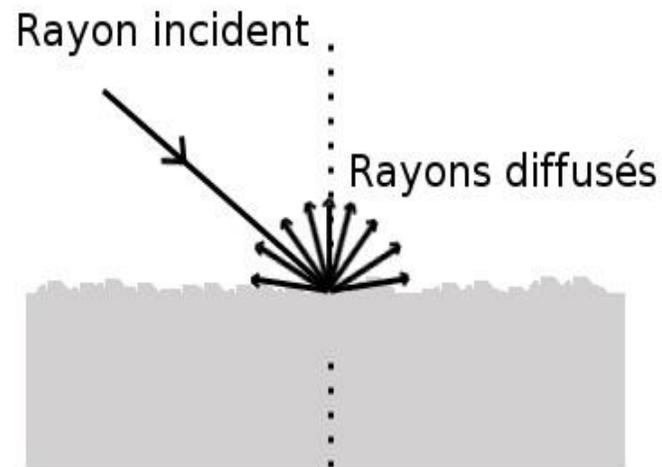
Radiothérapie

Principe et bases physiques et biologiques

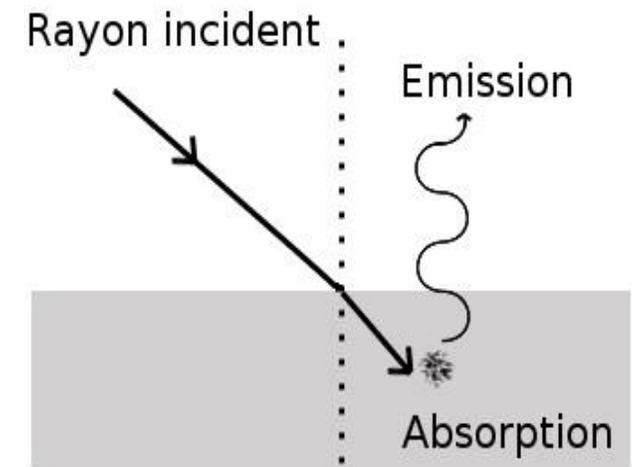
La radiothérapie consiste à exposer une partie précise du corps (zone à traiter) à des radiations ionisantes



Réflexion et réfraction



Diffusion



Absorption

L'unité de mesure des rayons est le **Gray**



Radiothérapie

Pratiques cliniques

Fractionnement - Étalement

Pour une même dose totale, l'**efficacité** biologique est différente **selon la dose par séance, le nombre total de séances (fractionnement) et la durée du traitement (étalement)**.

→ **traitement standard (2 Gy x 5 par semaine)**

- La **réparation des lésions dites sublétales** (devenant létales en cas d'accumulation) : cellules saines ;
- La **repopulation**, c'est-à-dire la prolifération cellulaire entre les séances : cellules saines / tumeurs => irradiation hyperfractionnée (↑dose totale délivrée visant à compenser la repopulation tumorale).
- La **réoxygénation du tissu tumoral** : les cellules bien oxygénées radiosensibles ;
- La **redistribution des cellules dans le cycle cellulaire**

Radiothérapie

Pratiques cliniques

Fractionnement - Étalement

Pour une même dose totale, l'**efficacité** biologique est différente **selon la dose par séance**, le **nombre total de séances (fractionnement)** et la **durée du traitement (étalement)**.

Le choix de la dose

En fonction du volume et du siège de la tumeur, de l'histologie, des organes critiques de voisinage (œil, moelle épinière, reins, grêle, ...), de l'intention palliative ou curative.

Le choix du rayonnement et le choix des faisceaux (nombre / dimensions/orientation)

dépendent de la profondeur de la tumeur

Le choix du fractionnement

Dépend de l'intention thérapeutique :

Irradiation classique / concentrée / hyperfractionnée / flash / séquentielle ou en "split course"



Pratiques cliniques

Fractionnement - Etalement

Exemples : Tumeur ORL en place : 70 Gy en 35 séances et 7 semaines,
Tumeur pulmonaire : 60 Gy en 24 séances et 6 semaines,

- **Irradiation classique** : 5 séances de 2 Gy par semaine dans le cas des traitements à visée curative.
- **Irradiation concentrée** : dose par séance plus élevée, fractionnement plus faible, pour les radiothérapies palliatives.
- **Irradiation flash** : pour les radiothérapies à visée symptomatique, par exemple prescription d'une seule séance de 8 Gy - technique anglaise - ou encore de 2 séances de 6.5 Gy à 48 heures d'intervalle, ces deux modalités délivrent l'équivalent classique de 30 Gy en 15 séances sur 3 semaines, mais apportent un soulagement beaucoup plus rapide au malade.
- **Irradiation hyperfractionnée** : une séance de 1 Gy matin et soir, 5 jours voire 7 jours par semaine pour améliorer la tolérance des tissus sains, notamment en pathologie cérébrale ou O.R.L. ;
- **Irradiation séquentielle** ou en "split course" : deux séries à rythme classique séparées par une période de repos, notamment pour les traitements palliatifs, qui aurait l'avantage d'une meilleure tolérance (notamment dans les cancers de l'œsophage, mais peut-être une moins bonne efficacité (d'où l'utilisation seulement en palliatif).

Radiothérapie

latrogénie et prévention des effets indésirables

La radiothérapie consiste à exposer une partie précise du corps (zone à traiter) à des radiations ionisantes

cellules cancéreuses

cellules saines



bien ciblé et fort efficace

ne pas utiliser des doses trop fortes

Quelques effets secondaires à court terme

- fatigue, effets hématologiques
- perte d'appétit, nausées, sécheresse buccale ... (seulement si la radiothérapie touche le niveau abdominal ou le cerveau)
- diarrhée (seulement si la région abdomen-pelvis est irradiée)
- irritation cutanée / cutanéomuqueuse
- irritation vésicale (seulement en cas d'une radiothérapie pelvienne)

Quelques effets secondaires à long terme

- rigidité des articulations ou muscles (seulement si ceux-ci sont irradiés),
- changement de la couleur cutanée (si la dose cutanée était relativement élevée), alopecie ou épilation
- réduction de la capacité respiratoire (si le poumon a été touché par la radiothérapie),

Radiothérapie

latrogénie et prévention des effets indésirables

Quelques conseils :

- Prendre des anti-nauséeux et des anti-diarrhéiques
- Soins cutanés
- Soins buccaux
- Alimentation optimale

- se laver à l'eau tiède, au savon de Marseille ;
- ne pas frotter la peau ;
- ne pas se raser ;
- ne pas mettre de déodorant ni de parfum ;
- ne pas s'exposer au soleil et porter des vêtements en coton doux ;
- ne pas appliquer des produits, des crèmes, laits, lotions ou toute autre médication sans avis médical,
- appliquer des pansements modernes spécifiques

- boire souvent et beaucoup ;
- sucer des sorbets, des glaçons, mâcher des chewing-gums pour la salivation ;
- éviter les aliments irritants, acides ;
- privilégier les aliments riches en fibres, les féculents (pâtes, riz), les légumes verts ainsi que les laitages (ou pas).
- faire des repas fractionnés et faciles à avaler ;
- supprimer alcool et tabac ;
- éviter de manger quelques heures avant et après la séance.
- faire des bains de bouche.

Surveillance du traitement

1 Contrôle des conditions techniques de l'irradiation

- ✓ bon fonctionnement du générateur de rayonnement
- ✓ bon positionnement malade/faisceau
- ✓ contrôle des temps de traitement ainsi que des doses délivrées à chaque séance

2 Surveillance clinique

début de traitement / de façon hebdomadaire

- ✓ Surveillance des EI et la tolérance au TRT
- ✓ Suivi la régression de la lésion
- ✓ Suivi psychologique

Chimiothérapie

Objectif : stopper la croissance et la multiplication des cellules cancéreuses (action sur le cycle cellulaire).

Types

- 1- **curative** : seule arme thérapeutique / tumeurs très chimiosensibles (lymphomes, leucémies++).
- 2- **néo-adjuvante** : administrée avant le traitement locorégional de la tumeur primitive.
- 3- **adjuvante** : après un traitement local curatif (chirurgie).
- 4- **palliative** : récidives et / ou métastases non curables (stades avancés).
- 5 - chimio de première ligne
- 6 - chimio de deuxième ligne



Polychimiothérapie

Chimiothérapie

Objectif : stopper la croissance et la multiplication des cellules cancéreuses
(action sur le cycle cellulaire).

Principes généraux de la chimiothérapie anticancéreuse

- Viser à l'éradication d'un maximum de cellules
 - utiliser le produit le plus adapté à la tumeur et à son stade (diagnostic précis...; **connaissance des médicaments**);
 - utiliser les doses les plus élevées possibles (**calcul des doses**; mais toxicité quasi-toujours observée...);
 - réaliser des cures successives (atteindre les cellules non-atteintes la première fois) ...
 - combiner des produits avec modes d'action différents (synergie; réduction des toxicités individuelles);
- Essayer de prévenir / diminuer les toxicités
 - dosages individualisés (**calcul des doses, SPT...**)
 - thérapies adjuvantes (**connaissance des effets indésirables**)

Principes de la polychimiothérapie

L'utilisation de plusieurs médicaments repose sur la recherche d'un meilleur index thérapeutique basé sur :

➤ *Majoration de l'activité :*

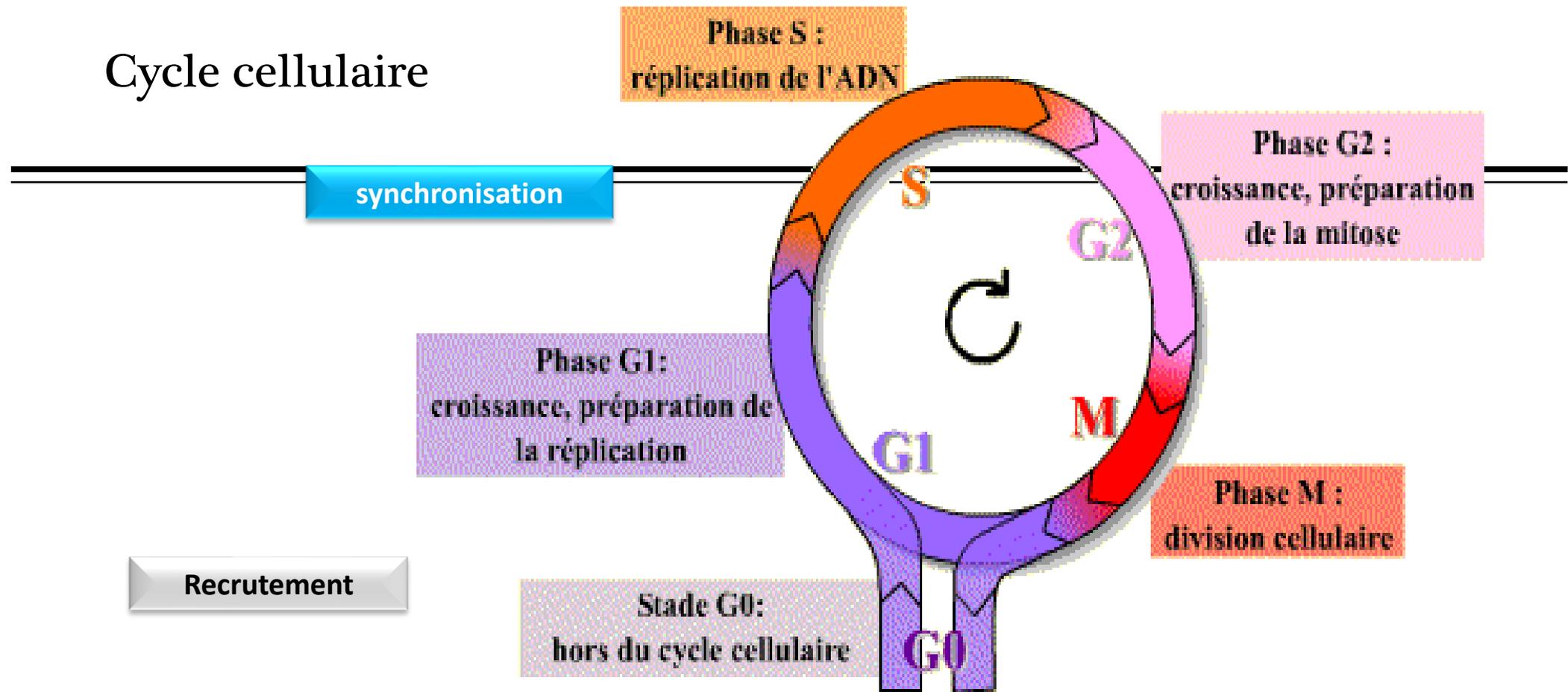
- l'utilisation de molécules ayant des mécanismes d'action différents, sans résistance croisée connue,
- parfois une réelle synergie entre deux familles thérapeutiques,

➤ *Non additivité des effets indésirables*

- des toxicités différentes permettant d'augmenter la dose et l'intensité du traitement anti-cancéreux sans augmenter les effets toxiques.
 - éviter l'association de cytotoxiques ayant une toxicité aiguë semblable,
 - recourir à l'association de cytotoxiques dont les effets indésirables sont qualitativement différents
 - recourir à des associations pour lesquelles il n'existe pas de compétition pour l'élimination et/ou le catabolisme des formes actives.

➤ *Notion de synchronisation et de recrutement*

Cycle cellulaire



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

Chimiothérapie

Cancer du sein	protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-Fluoro-Uracile), protocole FAC (5-Fluoro-Uracile, Adriblastine, cyclophosphamide), Epi-Tax (Epirubicine - Taxotère)
Cancer de l'ovaire	protocole TC (taxol, cisplatine ou carboplatine), protocole CC (cyclophosphamide, cisplatine), protocole CHAP (cyclophosphamide, hexaméthylmélamine, adriblastine, platine),
Cancer du testicule	protocole BEP (bléomycine, étoposide ou VP-16, platine) ou protocole EP (sans la bléomycine),
Cancer bronchique	protocole EP (etoposide, platine), protocole NP (navelbine, cisplatine)
Maladie de Hodgkin	protocole MOPP (moutarde azotée, oncovin, procarbazine, prednisolone), protocole ABVD (adriblastine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine)
Lymphomes non hodgkiniens	ACVBP (adriblastine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone), CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vindristine, prednisone)
Cancer de la vessie	MVAC (méthotrexate, vincalécoblastine, adriblastine, cisplatine), Gemcitabine-CDDP

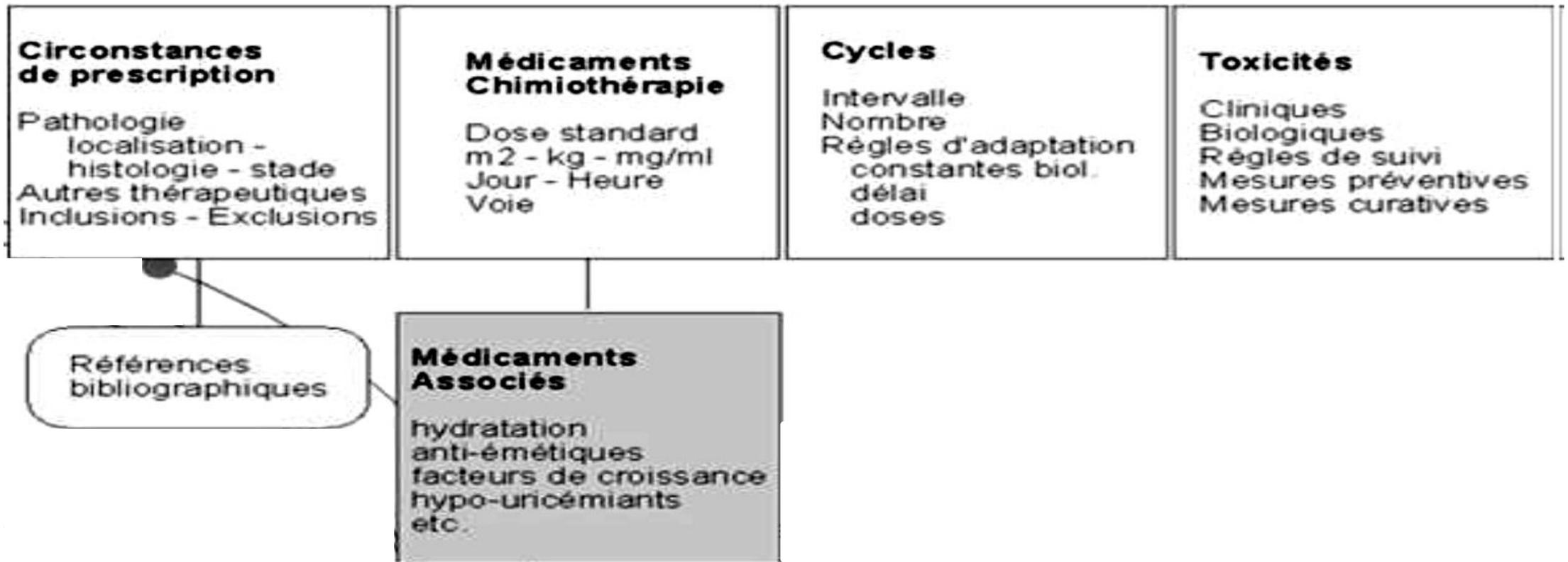
Critères de choix d'un protocole

- le type, la nature et la localisation de la tumeur
- l'atteinte ou non d'autres organes,
- l'existence d'associations synergiques
- les résultats des examens biologiques

Chimiothérapie

Principes des protocoles

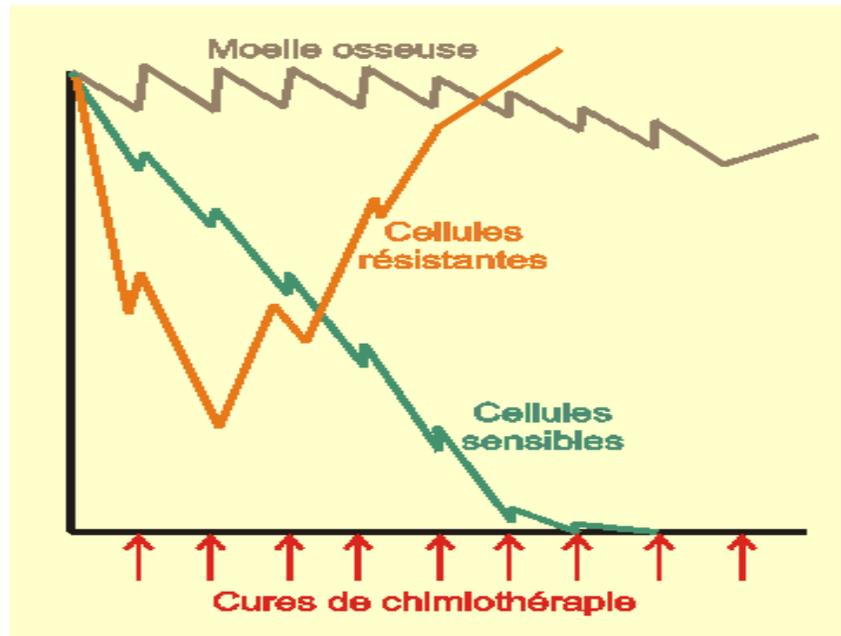
Le protocole de chimiothérapie



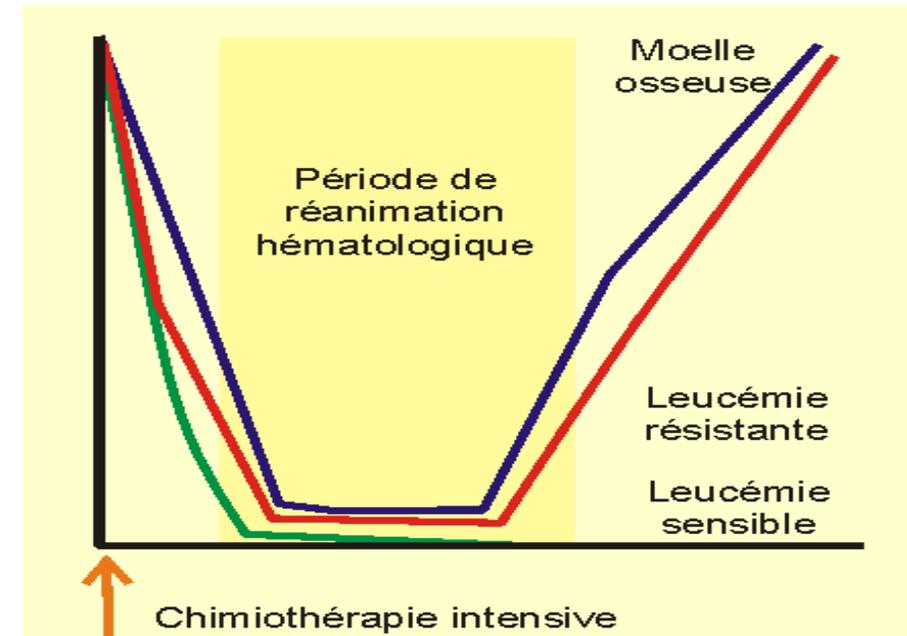
Chimiothérapie

Principes des protocoles

Cures successives de chimiothérapie



Chimiothérapie massive

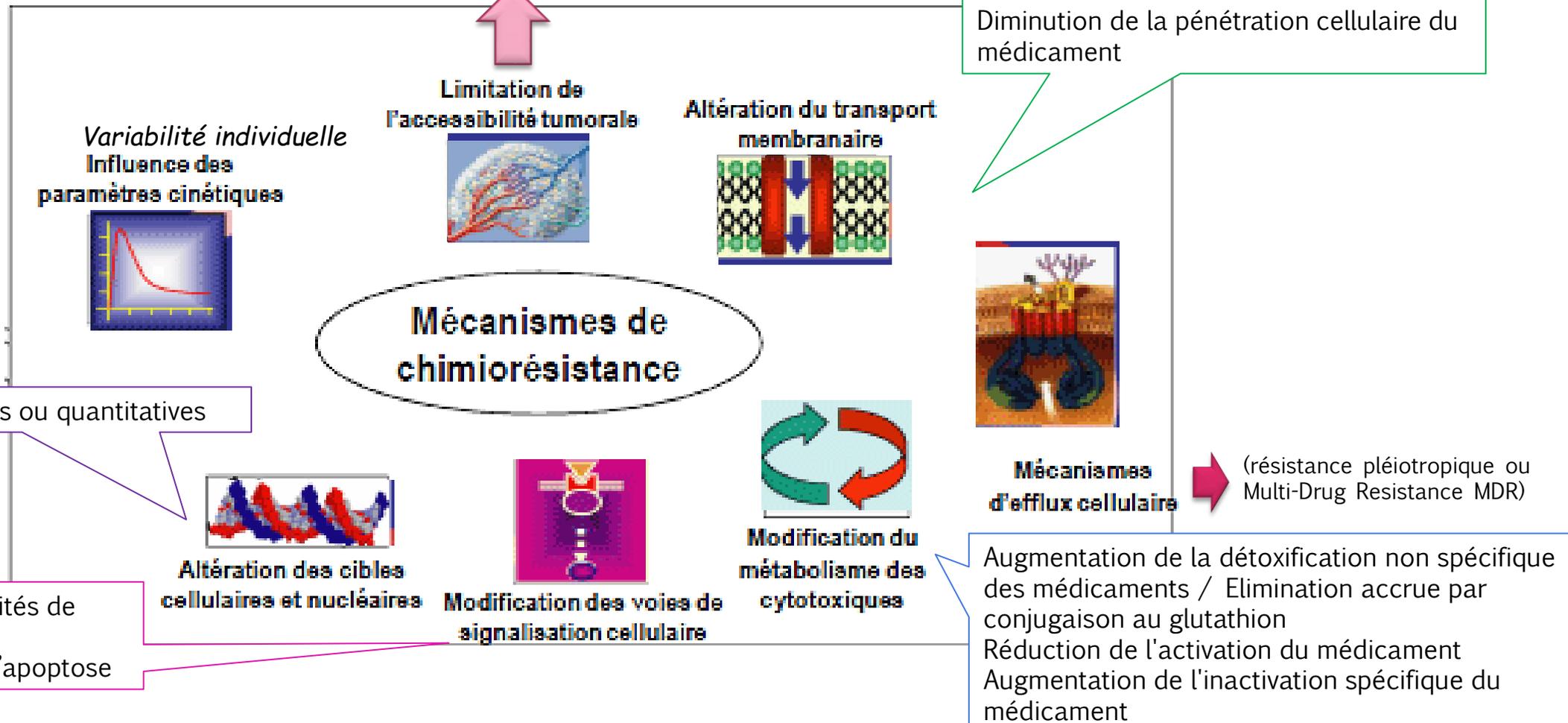


notion de dose et de mode d'administration

Chimiothérapie

Mécanismes de résistance

Cellules mal irriguées ou quiescentes



Moyens cliniques pour contourner cette résistance

Utilisation de la synergie entre médicaments → poly-chimiothérapie.

↑ dose (↓ rapidité d'apparition des résistances)

- dose totale (effet dose)
- intensité de dose (dose/m²/semaine)

Utilisation d'agents reversant du phénomène MDR (médicaments en cours d'essais).

Optimisation de l'utilisation des chimiothérapies conventionnelles :

- Adaptation pharmacocinétique de dose et chronochemiothérapie
- Apport direct dans le site tumoral (chimiothérapie in situ)
- Modulateurs d'activité (acide folinique)

Thérapie génique : Réparation des systèmes géniques déficients (traitement encore expérimental).

iatrogénie et prévention des Effets indésirables

N'oubliez pas que....

Les médicaments anticancéreux ont une marge thérapeutique très étroite, même si certains se prêtent à une forte augmentation de dose.

Toxicités aiguës

Toxicités chroniques

Toxicité hématologique leucopénie, neutropénie, thrombopénie et anémie

→ Immunodéficience et infections

Toxicité gastro-intestinale N, V, diarrhées, constipation, stomatites et mucites

Toxicité rénale

Toxicité vésicale

Toxicité dermatologique Follicules pileux : alopecie

Neurotoxicité : névrites

Réactions allergiques

Extravasation

Fatigue

iatrogénie et prévention des Effets indésirables

N'oubliez pas que....

Les médicaments anticancéreux ont une marge thérapeutique très étroite, même si certains se prêtent à une forte augmentation de dose.

Toxicités aiguës

- Effet mutagène
- Effet carcinogène (risque de second cancer)
- Effet tératogène

Toxicités chroniques

Myélotoxicité (Alkylants)
Toxicité cardiaque (anthracyclines)
Toxicité hépatique (MTHX)
Toxicité vésicale (acroléine)
Toxicité pulmonaire (Bléomycine /MTHX)
Neurotoxicité (cisplatine, alcaloïdes de la pervenche)
Néphrotoxicité (sels de platine)
Infertilité

Effet indésirable / Toxicité	Correction de l'effet indésirable
Aplasie médullaire	facteurs de croissance ou de l'acide folinique Transfusion / EPO
Neutopénie Leucopénie Thrombopénie	facteurs de croissance ATB (fièvre++) transfusions plaquettaires
Nausées vomissements	Antiémétiques (anti 5HT, aprépitant) / anxiolytiques
Diarrhées	Atropine iv (précoce) /lopéramide (tardive) +réhydratation /régime pauvre en fibres
constipations	laxatifs osmotique /régime
Toxicité cardiaque (anthracyclines)	Dexrazoxane, amifostine
Toxicité rénale	acide folinique (méthotrexate), amifostine (cisplatine), MESNA (cyclophosphamide)
Hypercalcémie	biphosphonates (inhibent la résorption osseuse)
Allergies	Anti His / corticoïdes

Chimiothérapie

Conduite pratique

Prescription de la chimiothérapie

Consultation

- Examens
- Indication
- Interférence pathologiques ou médicamenteuses

Établissement du Protocole

Administration de la chimiothérapie

Où : structures spécialisées

Qui : médecin – infirmier formés

Comment : protocole de soins infirmiers (dose, moment, endroit (abord veineux) précautions/sécurisation, suivi immédiat ...)

- De la perfusion (retour veineux, débit, extravasation)
- De la tolérance (angor, allergie, spasme laryngé,...)
- De la diurèse

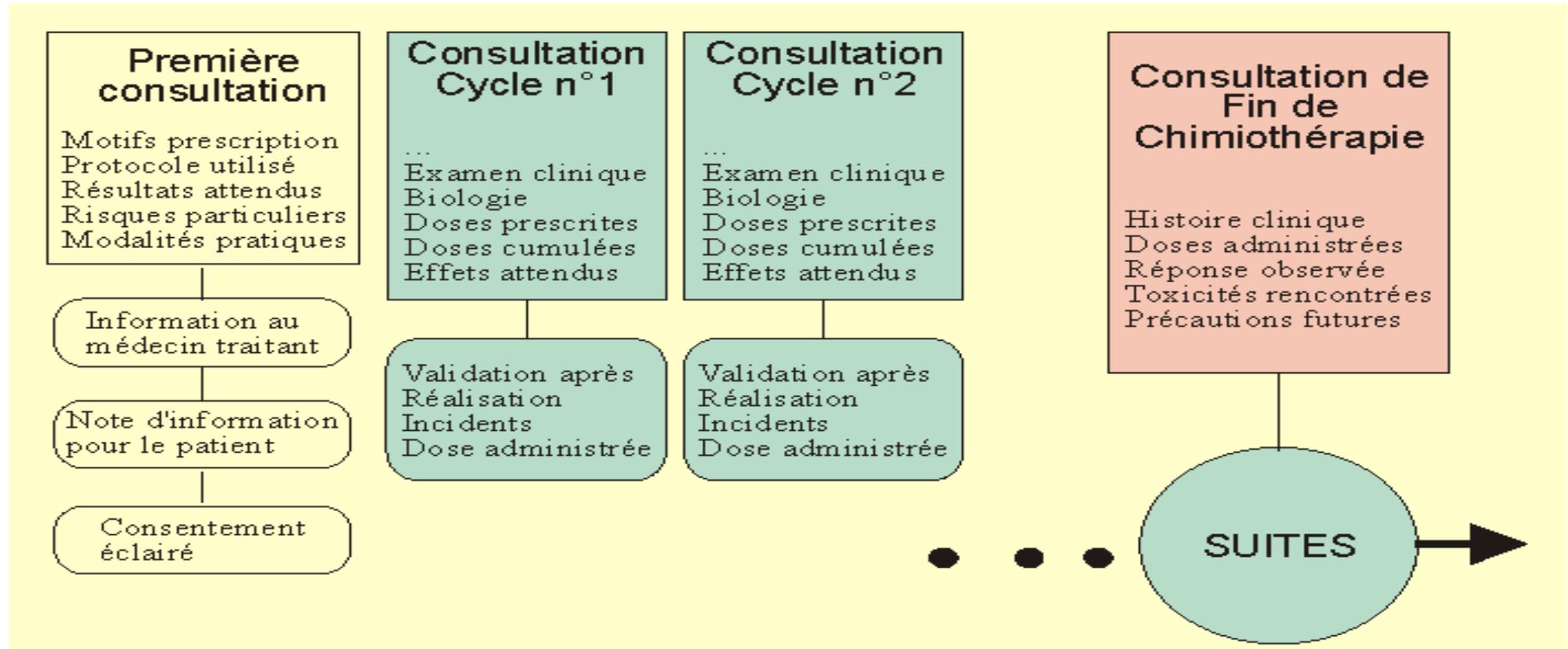
Suivi de la chimiothérapie

- Tolérance clinique
- Tolérance biologique

Information au malade

Chimiothérapie

Conduite pratique



SUIVI de la chimiothérapie

Respect des doses et du rythme (DI)

Surveillance hématologique / GCSF-EPO

Pas forcément

Surveillance biologique non-hématologique

Rénale, hépatique : selon médicaments / Contexte

Surveillance extra-hématologique

Selon toxicité attendue

Mais parfois des surprises

Aide des spécialistes d'organes

Surveillance immédiate :

- De la perfusion (retour veineux, débit, extravasation)
- De la tolérance (angor, allergie, spasme laryngé,...)
- De la diurèse

Surveillance en post-cure :

- Tolérance clinique (diarrhée, hyperthermie, mucite,...)
- Tolérance biologique (hémogramme)
- **SURVEILLANCE DES EFFETS**

SURVEILLANCE DES EFFETS

- **Evaluation de l'état général** coté selon le Performance Status de l'OMS ou le score de Karnofsky
- Recherche d'une **toxicité de la cure précédente** : clinique par **l'interrogatoire** et **l'examen physique**, et **biologique** (surveillance intercure de la numération formule sanguine, des fonctions rénales et hépatiques) systématiquement.

Des **examens spécifiques** peuvent être proposés en cas de signes d'appel cliniques (recherche d'une toxicité pulmonaire ou cardiaque en cas de dyspnée, électromyogramme en cas de signes neurologiques périphériques, etc...)

- Recherche d'interactions médicamenteuses potentielles
- Recherche et traitement de foyers infectieux ou porte d'entrée potentielle
- Contraception
- Comorbidité (fonction cardiaque, rénale, pulmonaire, hépatique)
- Examen du capital veineux
- Hémogramme avec plaquettes
- Calcémie, kaliémie, protidémie, créatininémie
- Bilirubine totale, phosphatases alcalines, transaminases

Une adaptation des doses est souvent proposée chez le patient âgé / Surveillance de l'efficacité