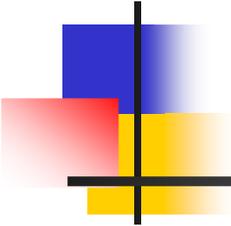
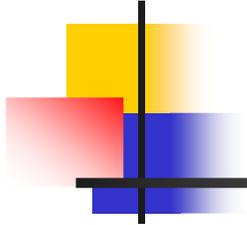


Gérer les effets secondaires des chimiothérapies : personnalisation du traitement

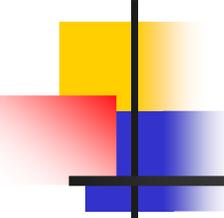


Limitation aux chimiothérapies
utilisées dans les cancers digestifs



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

Progrès réalisés pour prévenir les effets
secondaires et et les traiter



Gérer les effets II

- LES PREVENIR

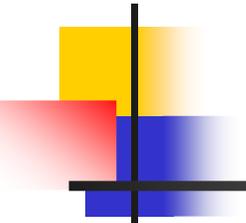
- Informer le patient : expliquer, donner des conseils
- Former l'ensemble des soignants
- Evaluer le risque
- Surveillance clinique et biologique
- Mesure hygiéno-diététiques, traitements préventifs

- LES EVALUER

- Interrogatoire, clinique, biologie
- Grade : algorithme de décision pour tmt et prévention 2^d
Evolution

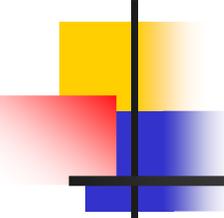
- LES TRAITER

- Mesures hygiéno-diététiques
- Traitements curatifs

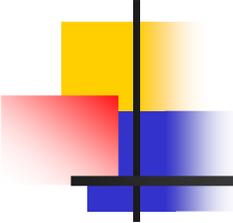


Facteurs de variabilité des effets II des chimiothérapies

- Médicaments anticancéreux
 - Drogue
 - Dose et mode d'administration
 - Polychimiothérapies, radiochimiothérapie.
- Patient
 - Etat physiopathologique
 - Antécédents
 - Traitements associés

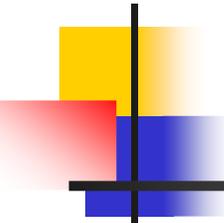


Médicaments anticancéreux



Types de chimiothérapies

- ✓ **Médicaments cytotoxiques** : action sur les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire normale ou tumorale. Action directe ou indirecte sur l'ADN.
- ✓ **Thérapies ciblées** : action sur mécanismes de l'oncogénèse et devraient donc avoir une spécificité importante pour les cellules cancéreuses. Cibles : protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération et de la mort cellulaire.



Chimiothérapies utilisées dans les cancers digestifs (1)

- Colon/rectum :

- **Cytotoxiques**

- 5Fluorouracile (5Fu) inj et formes orales 5FU : Capécitabine (Xéroda[°]), Tégafur-Uracile (UFT[°])

- Oxaliplatine (Eloxatine [°]).

- Irinotécan CPT11 (Campto[°]).

- **Thérapies ciblées**

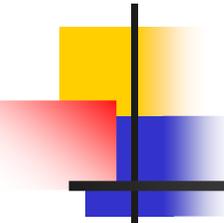
- Inhibiteurs des signaux de prolifération**, cible : EGFR

- (*Epidermal Growth Factor receptor*) : - Cetuximab (Erbitux[°])

- Panitumumab (Vectibix[°])

- Inhibiteur angiogénèse** cible VEGF : (*Vascular Endothelial Growth Factor*) : Bevacizumab (Avastin[°])

- **Protocoles** : FUFOL, LV5FU2, FOLFOX, FOLFIRI, XELOX + association aux thérapies ciblées



Chimiothérapies utilisées dans les cancers digestifs (2)

- Estomac, Oesophage
 - 5FU, Cisplatine, Carboplatine, Docetaxel (Taxotère^o)
 - 5FU + Rx (protocole Mac Donald)
- Pancréas
 - **Cytotoxiques** :
Gemcitabine (Gemzar^o), Oxaliplaine (Eloxatine^o)
 - **Inhibiteur EGFR**, (voie orale) :
Erlotinib (Tarceva^o) en association avec Gemcitabine
- Foie
 - Sorafénib (Nexavar^o), voie orale, antiangiogène et un tiprolifératif
- GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales)
 - Imatinib (Glivec^o) : voie orale

Toxicité liée au mécanisme d'action: cytotoxiques

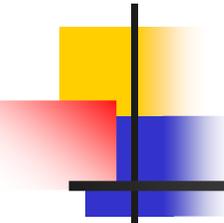
Action sur cellules en multiplication = Tissus à reproduction rapide :

- Moelle osseuse : lignées sanguines : risques infectieux, hémorragiques, anémie

- Epithélium cutanéomuqueux
 - cuir chevelu : alopécie

 - épithélium du TD : nausées, vomissements, aphtes, mucites, oesophagites, diarrhée.

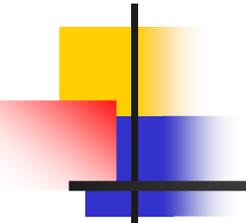
- Cellules des organes de reproduction : perturbation du cycle menstruel, stérilité.



Toxicité liée au mécanisme d'action : thérapies ciblées

- Inhibiteurs de l'EGFR : toxicité cutanée en raison de l'expression de l'EGFR au niveau des cellules de la couche basale de l'épiderme, des follicules pileux, des glandes sudorales et sébacées.

- Inhibiteurs de l'angiogénèse par leur action inhibitrice du VEGF et indirectement du monoxyde d'azote (NO) aux propriétés vasodilatatrices et antiagrégantes plaquettaires
 - HTA par leur action au niveau vasculaire
 - Accidents thromboemboliques



- **Toxicité caractéristique d'une classe ou plusieurs classes de médicaments**

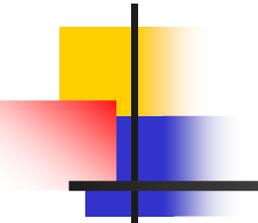
Neurotoxicité des platines : Cisplatine > oxaliplatine > carboplatine

Taxanes : Docétaxel.

- **Toxicité liée à l'élimination des médicaments:** organes impliqués dans le métabolisme des anticancéreux ou à leur élimination : foie, rein, voies urinaires

Ex: cisplatine toxicité rénale +++:

Prévention : surveillance fonction rénale +++, hyperhydratation avec apport électrolytes. Eliminer médicaments néphrotoxiques associés



- Toxicités graves pouvant engager le pronostic vital

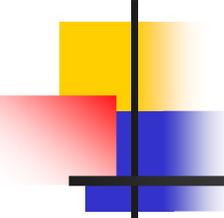
- Septicémie suite à une neutropénie
- Infarctus du myocarde (bêvacizumab, cetuximab, 5Fu)
- Hémorragies digestives, pulmonaires (bêvacizumab)
- Perforations digestives (bevacizumab)
- Hypersensibilité G4 (Cetuximab)

Les thérapies ciblées ne sont pas des petites chimiothérapies

- Toxicité sans gravité médicale

- Alopécie
- Réaction acnéiforme (Inhibiteurs EGFR)

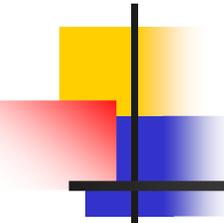
Mais retentissement sur qualité de vie du patient, à prendre en compte +++



Délai d'apparition de la toxicité

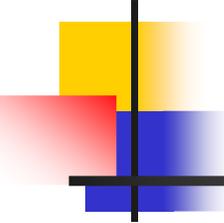
- **Toxicité immédiate** : pendant ou immédiatement après le traitement

- **Toxicité retardée** : de quelques jours à plusieurs années après la chimiothérapie. Séquelles.
Ex : séquelles neurologiques, IR



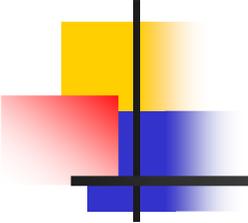
Influence de la dose, du mode d'administration et associations

- Effets secondaires : doses dépendants.
Chimiothérapies : index thérapeutique très étroit.
- Mode d'administration
 - Ex: 5FU en perfusion continu : Mucite, toxicité cardiaque > administration 5FU discontinu.
- Polychimiothérapies : augmentation de l'efficacité mais effets Il souvent majorés. Intérêt de l'association de cytotoxiques et thérapies ciblées.
- Associations radiochimiothérapie : majoration de certains effets secondaires (nausées/vomissements, mucites, diarrhées)



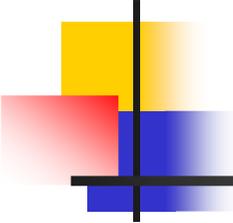
PATIENT

- Facteurs de variabilité des effets secondaires



Patient

- Sexe, âge
Femmes plus sensibles à certains effets II
ex : nausées /vomissements
Patients âgés plus fragiles, adaptation doses
- Pathologie cancéreuse (ex : maladie avancée) et pathologies associées (hypertension, insuffisance cardiaque...)
- Etat clinique et biologique (mauvais état général, anémie, perturbation du bilan hépatique...)
- Antécédents



Patient

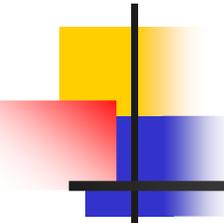
- **Traitements associés** (interactions)

- Concurrence au niveau de la métabolisation
ex : Macrolides (antibiotiques) ou antifongiques peuvent majorer la toxicité de thérapies ciblées (erlotinib, imatinib, sorafénib)
- Toxicité identique
Cytotoxiques néphrotoxiques (cisplatine) + antibiotiques néphrotoxiques (aminosides)

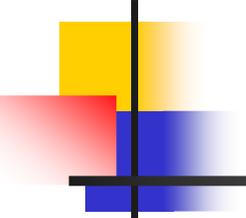
- **Polymorphisme génétique**

Mutations  diminution activité de l'enzyme de détoxification d'un médicament : la concentration plasmatique du médicament est augmentée d'où une toxicité

- Dihydropyrimidine deshydrogénase (**DPD**) : enzyme de détoxification 5FU. Dosage à réaliser avant tout traitement de 5FU.
- UDP- glucuronoxyl-transférase (UGT1A1) : enzyme de détoxification de l'irinotecan



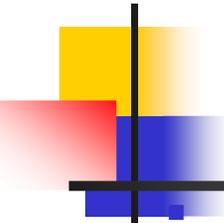
EXEMPLES DE TOXICITE



Nausées et vomissements

3 types de nausées et vomissements (N/V)

- **Les N/V anticipés** d'ordre psychologique qui surviennent avant toute administration d'anticancéreux.
- **Les N/V immédiats** survenant dans les 24 premières heures après la chimiothérapie.
- **Les N/V retardés** survenant 2 à 5 jours (voire plus) après la chimiothérapie.



Nausées et vomissements : évaluation du risque

■ Lié aux médicaments

- **Détermination du potentiel émétisant de la chimiothérapie** selon la drogue et la posologie utilisée :

Très fort : Cisplatine (> 50 mg/m²),

Modéré : cisplatine (< 50 mg/m²), carboplatine, irinotécan, oxaliplatine, imatinib,

Faible: Capécitabine, Docétaxel, 5FU, Gemcitabine.

Protocoles : potentiel émétisant = celui de la drogue la + à risque.

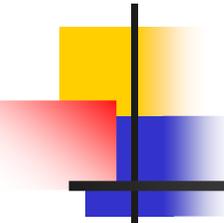
5FU + Rx : risque modéré.

- **Détermination du délai d'apparition:** immédiat et/ou retardé.

Cisplatine : vomissements retardés

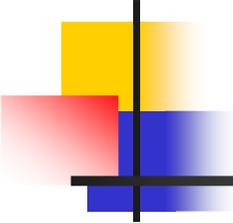
■ Lié au patients

- Âge < 50 ans
- Sexe féminin
- Anxiété
- Antécédents (N/V pdt cures précédentes, N/V pdt une grossesse, mal des transports, N/V post chirurgicaux)
- Etat pathologique (obstruction partielle ou complète du transit, dysfonctionnement vestibulaire, métastases cérébrales, déséquilibre électrolytiques)
- Traitements associés : opioïdes



Nausées et vomissements : conseils patients

- *Evitez les facteurs déclenchants : certaines odeurs d'aliments, tabac,*
- *Evitez les aliments gras et épicés, les boissons gazeuses, les fruits acides, le café au lait.*
- *Préférez les aliments légers (biscottes) et faciles à digérer (potages, fruits cuits) , les viandes maigres (poulet, veau),*
- *Prenez vos repas tièdes ou froids pour limiter les odeurs*
- *Mâchez bien les aliments, vous les digérerez mieux.*
- *Ne vous forcez pas, fractionnez votre ration quotidienne.*
- *Mangez ce dont vous avez envie et qui vous fait plaisir*
- *Reposez-vous après les repas mais ne vous couchez pas immédiatement (vous risqueriez un reflux).*



Nausées et vomissements : prévention

- **Prévention des N/V anticipés :**

Anxiolytique (benzodiazépine) la veille de la cure et soutien psychologique.
Techniques comportementales (acupuncture, relaxation...)

- **Prévention des N/V immédiats et/ou retardés**

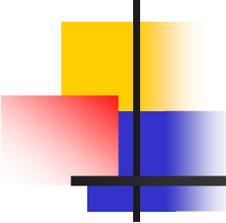
Elle repose sur l'association de plusieurs classes thérapeutiques d'antiémétique

Ex: Recommandation chimiothérapie fortement émétisante : en prévention dès le 1er cycle :

Aprépitant (Emend[®]) + corticoïde + sétron (ondansétron (Zophren[®]) ou granisétron (Kytril[®]) ou tropisétron (Navoban) ... j1, corticoïdes et aprépitant poursuivis 2 jours après cure

Si échec ajout possible d'un neuroleptique (Largactil, Vogalène..) +/- anxiolytique

Pour les autres situations, prescription en fonction du patient et de la chimiothérapie



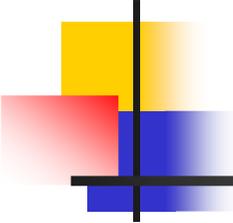
Toxicité cutanée spécifique des inhibiteurs de l'EGFR

- Hypersensibilité immédiate au cétuximab : traitement préventif (polaramine, corticoïdes), débit administration lent, surveillance.
- Eruption papulo-pustuleuse
80- 86% (cétuximab), 55 à 82 % (gefitinib) et 59-90% (erlotinib)
Sur visage et tronc (zones séborrhéiques), parfois prurigineuse. Surinfection possible. Débute 7-10 j après le début du traitement avec régression possible dans les deux mois.
 - Prévention : Information des patient, toilette avec un syndet (« savon sans savon »), application d'émollient, éviter le soleil
 - Traitement : toilette avec un syndet, crème émolliente, antalgie, anti-histaminiques, puis selon la sévérité de l'atteinte corticoïdes locaux, tétracycline



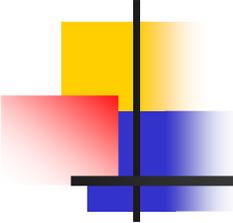
Rash papulo-pustuleux
sous erlotinib (Tarceva*)





Autres atteintes cutanées

- Syndrome mains- pieds (5FU, Capécitabine, UFT, Sorafénib, Docétaxel)
- Photosensibilisants (5FU, UFT, Capécitabine, Cetuximab, Imatinib, Panitumumab,)
- Imatinib : Oedèmes sous-cutanés (palpébraux ++) 55,5% dt <1% de grade 3-4
- Onychopathie (Docétaxel, cetuximab) : fragilisation des ongles, changement pigmentation, inflammation.
- Hyperpigmentation (Docétaxel), Décoloration de la peau (Bévacizumab, imatinib)
- Sécheresse cutanée (bévacizumab, Cétuximab, Erlotinib, Panitumumab, Sorafénib)
- Croissance des cils (Cetuximab, panitumumab)
- Alopécie (Docétaxel, Capécitabine, Irinotécan)



Conclusion

- Effets II des cytotoxiques : multiorganiques et multifonctionnels
- Thérapies ciblées : un espoir déçu
- Meilleur contrôle des effets indésirables : nouveaux antiémétiques, facteurs de croissance...
- Profilage du patient
- Bientôt des traitements sur mesure ?