

UNITE D'ENSEIGNEMENT: « PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUES »

IFSI Roubaix - Octobre 2011

Antoine LEFEBVRE

Interne CHRU Lille

PLAN

Thème 1:

LES ANTIBIOTIQUES

Thème 2:

LES ANTI-INFLAMMATOIRES

Thème 3:

LES ANTALGIQUES

Thème 4:

LES ANTICOAGULANTS

Thème 5:

LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Thème 6:

LES ANESTHESIQUES

Thème 7:

LES PSYCHOTROPES

Thème 5:

LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

PLAN

- La pathologie cancéreuse: quelques généralités
- Principales modalités du traitement anticancéreux
- Principales molécules : anticancéreux cytotoxiques et non cytotoxiques
- Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)
- Modalités de prescription (feu vert, exemples de protocoles de chimiothérapie)
- Modalités d'administration et de surveillance
- Pour finir sur quelques notions

La pathologie cancéreuse: quelques généralités

I. Epidémiologie du cancer

INVS 2009 (BEH)

INCIDENCE: 347000 nouveaux cas (200000 cas pour l'homme)

Localisation: 1) prostate 2) sein 3) colorectal 4) poumon

MORTALITÉ: 147 000 personnes (monde: 8 millions)

Localisation: 1) poumon 2) colorectal

L'incidence du cancer a doublé entre 1980 et 2005, mais le risque de mortalité a diminué de 25%.

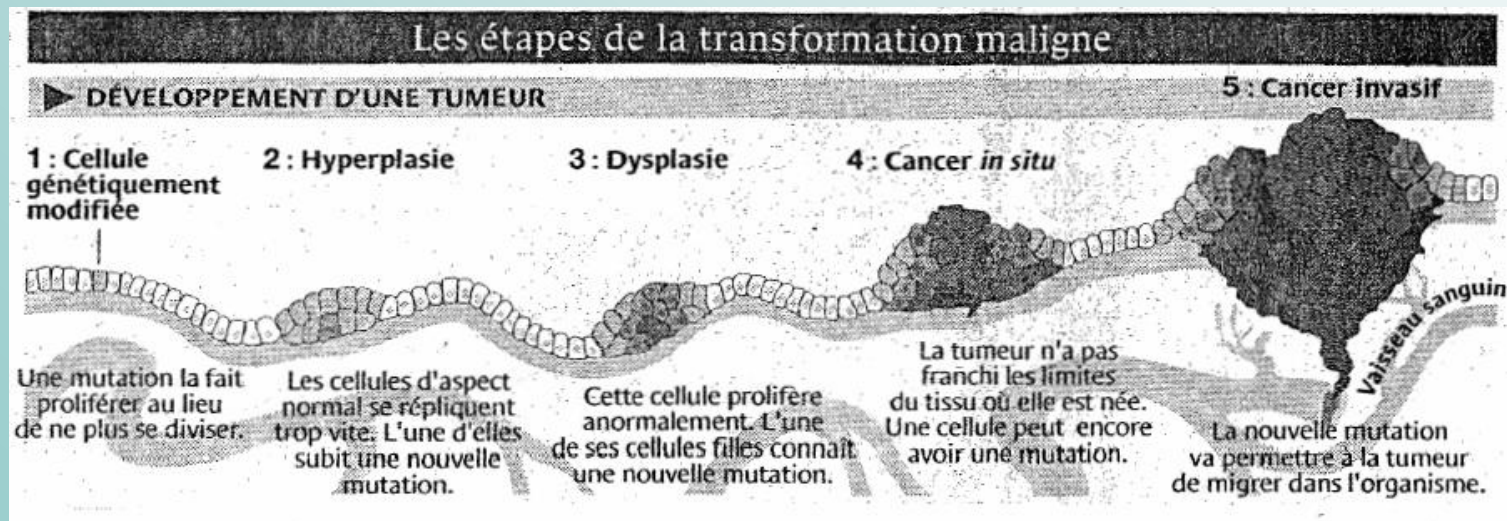
La mortalité mondiale par cancer est supérieure à celle du sida, tuberculose et paludisme réunis

2004: pour la première fois en France, le cancer est la première cause de décès devant les maladies cardiovasculaires et les accidents

La pathologie cancéreuse: quelques généralités

II. Quelques bases de physiopathologie (définitions)

- **Cellule cancéreuse**: échappe aux lois biologiques de la croissance et de la différenciation cellulaire → **prolifération incontrôlée sans processus de régulation**
= caractère d'immortalité (résistance à l'apoptose, stimulation de l'angiogénèse)
- Génération de **clones** de cellules = **tumeur**
- Tumeur maligne ou cancéreuse lorsqu'elle croît de manière indéfinie et devient **invasive**: prolifération de la tumeur à distance du site initialement atteint par diffusion de cellules malignes → **métastases** par voie sanguine ou lymphatique
- **Clinique** : 10^9 cellules ; **décès** : 10^{12}



La pathologie cancéreuse: quelques généralités

III. Le diagnostic: base du traitement anticancéreux

Classification anatomopathologique de la tumeur = **Classification TNM**

Dimension de la tumeur T	T1 tumeur < 2 centimètres
	T2 dimension comprise entre 2 et 4 centimètres
	T3 tumeur > 4 centimètres
	T4 extension aux structures adjacentes (os, tissus mous du cou, muscles profonds de la langue)
Atteinte des ganglions N	N0 pas de signe d'atteinte ganglionnaire régionale
	N1 1 ganglion homolatéral < 3 centimètres
	N2 - 1 ganglion homolatéral de dimension 3 à 6 centimètres - ganglions homolatéraux, controlatéraux ou bilatéraux < 6 centimètres
	N3 ganglion(s) > 6 centimètres
Différenciation histologique G	G1 degré élevé de différenciation histologique
	G2 degré moyen de différenciation
	G3 degré faible ou absence de différenciation
	Gx degré de différenciation non évaluable
Métastases M	M0 absence de métastases
	M1 présence de métastases

La pathologie cancéreuse: quelques généralités

- Précision du type histologique
(carcinome épidermoïde, adénocarcinome, sarcome, leucémie, lymphomes,...)
- Détermination de certains facteurs pronostiques
- Permet de cibler la chimiothérapie
- Importance du bilan d'extension

Principales modalités du traitement anticancéreux

I. Stratégie thérapeutique

- ✓ Prise en charge en développement
 - Incidence des cancers ↑
 - Indications de plus en plus précises des molécules utilisées
- ✓ Toxicité limitée par les traitements adjuvants
 - Facteur de croissance des lignées hématologiques
 - Antiémétiques
- ✓ Optimisation des modalités d'administration
 - Chambre implantable
 - Infuseur

Principales modalités du traitement anticancéreux

II. Objectifs thérapeutiques

- Thérapeutique curative: cancers chimio-curables, peu nombreux
- Thérapeutique adjuvante
- Thérapeutique néoadjuvante
- Thérapeutique palliative

Principales modalités du traitement anticancéreux

III. Efficacité antitumorale

- ✓ Relation dose-effet pour de nombreux cytotoxiques
- ✓ Relation dose-toxicité pour de nombreux cytotoxiques
- ✓ Adaptation des doses à un patient donné :
 - sujet âgé
 - insuffisance rénale
 - effets indésirables/tolérance

Principales modalités du traitement anticancéreux

IV. Différentes thérapeutiques

1. Traitements loco-régionaux:

- ✓ Chirurgie

Curative, Palliative, Réparatrice, Curage ganglionnaire

- ✓ Radiothérapie

Exclusive, Pré-opératoire, Post-opératoire

2. Traitements généraux:

- ✓ Chimiothérapie (cytotoxiques)

- ✓ Hormonothérapie : tumeurs hormonodépendantes uniquement

- ✓ Immunothérapie

Cytokines : interférons, interleukine 2, anticorps monoclonal

- ✓ Traitements adjuvants associés

Principales modalités du traitement anticancéreux

La monochimiothérapie

- Exceptionnelle
- Insuffisante pour obtenir une guérison ou une réponse clinique durable
- Apparition rapide de résistance

La polychimiothérapie

- Majoration de l'activité
 - Additive : addition des effets de chaque substance individuellement
 - Synergique : activité observée > somme des effets individuels

Principales molécules : anticancéreux cytotoxiques et non cytotoxiques

- 1) Anticancéreux cytotoxiques : la chimiothérapie
- 2) Anticancéreux non cytotoxiques
 - a) Hormonothérapie (cancer sein, prostate)
 - b) Antityrosine kinase (Glivec®, Tarceva®, Sutent®) : inhibiteur sélectif de la prolifération cellulaire.
 - c) Immunothérapie :
 - Anticorps monoclonaux (Erbix®, Avastin®, Herceptin®, Mabthera®)
 - Modulateurs de la réponse biologique (IFN, IL-2)

1. Les anticancéreux cytotoxiques

INTRODUCTION

✓ Définition:

Une substance antitumorale (anticancérereuse, antinéoplasique, cytotoxique) se définit comme une substance cytotoxique qui détruit sélectivement les cellules transformées

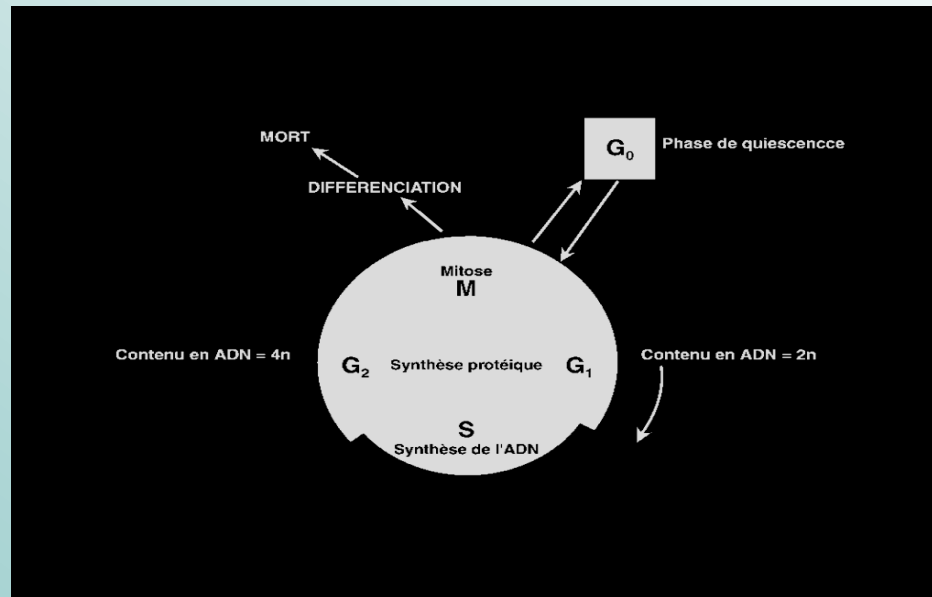
✓ Inconvénients:

- La mauvaise sélectivité
- La cytotoxicité

1. Les anticancéreux cytotoxiques

✓ Mode d'action:

- entraînent une destruction cellulaire par interférence avec le cycle cellulaire



- sont capables d'inhiber une prolifération cellulaire

1. Les anticancéreux cytotoxiques

✓ Classification des agents Cytotoxiques

Base de la classification: le **mécanisme d'action**

a) Inhibition de la biosynthèse de l'ADN

a)1. Antimétabolites = analogues de structure Gemzar®, Fluorouracile®

a)2. Inhibiteurs ADN topoisomérase Campto®, Etopophos®

b) Interactions avec l'ADN

b)1. Modifications de structure (agents intercalants)

Farmorubicine®, Adriblastine®

b)2. Réactions chimiques (agents alkylants)

Endoxan® Cisplatine® Eloxatine®

b)3. Coupures (agents scindant) Bléomycine®

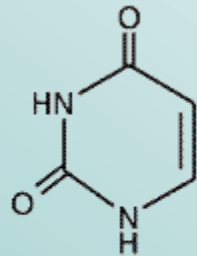
c) Interactions avec les protéines

Poisons du fuseau Navelbine® Taxol®

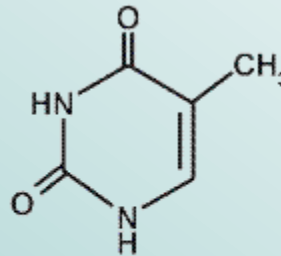
a) Les inhibiteurs de la biosynthèse de l'ADN

a) 1. Les antimétabolites

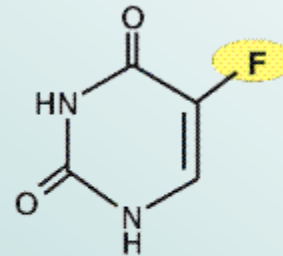
Ce sont des analogues structuraux pour la majorité d'entre eux
Exemple du 5 Fluorouracile (5FU) Fluorouracile®



Uracile



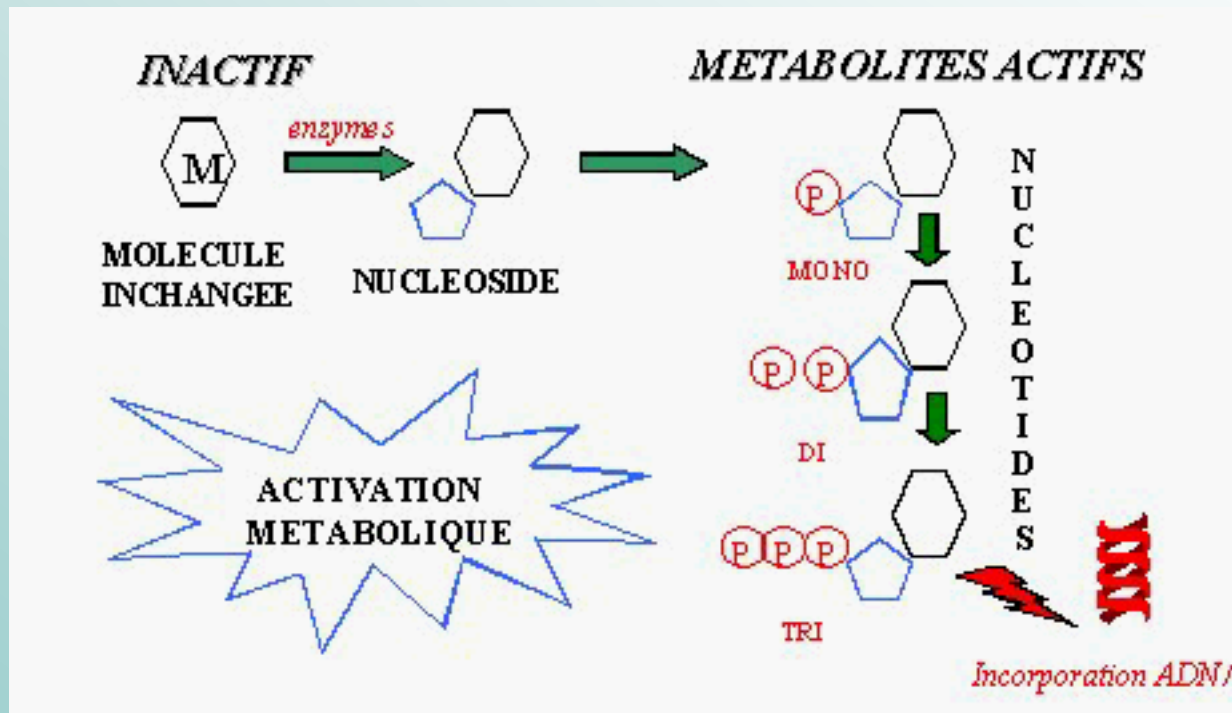
Thymine



5-Fluoro-Uracile

a) Les inhibiteurs de la biosynthèse de l'ADN

Mécanisme d'action général des analogues nucléosidiques: analogue des bases puriques et pyrimidiques



a) Les inhibiteurs de la biosynthèse de l'ADN

Les antimétabolites (ou analogues structuraux ou faux substrats):

a) 1.1. Les analogues des purines (Adénine et Guanine)

6-mercaptopurine Purinéthol® 1965

LAL

fludarabine Fludara® 1994

LLC

cladribine Leustatine® Litak® 1994

Leucémie à tricholeucocytes

- ✓ Prodrogues : métabolisation intra cellulaire
- ✓ Inhibition enzymatique, à différents niveaux, de la voie de synthèse des purines
- ✓ Incorporation dans l'ADN

a) Les inhibiteurs de la biosynthèse de l'ADN

a)1.2. Les analogues des pyrimidines (Thymine et Cytosine)

- ✓ Prodrogues: métabolisation intracellulaire, mécanismes d'action complexes
- ✓ Incorporation dans l'ADN
- ✓ Inhibition des ADN polymérases
- ✓ Inhibition de la synthèse de l'ADN

cytarabine (Ara C) Aracytine®, Cytarbel® 1985

LAL, LAM, certains LNH

5-fluorouracile (5-FU) Fluoro-Uracile® 1977

Adénocarcinome digestif, sein, ORL

!! Toxicité digestive (mucite), manifestations allergiques (Syndrome main-pied)

- ✓ Incorporation dans les acides nucléiques (ADN+ARN)
- ✓ Inhibition de la thymidylate synthétase

gemcitabine Gemzar® 1996

CBNPC, cancer de la vessie

!! Toxicité hématologique, pulmonaire

- ✓ Inhibition des mécanismes de réparation de l'ADN

a) Les inhibiteurs de la biosynthèse de l'ADN

a)1.3. Les analogues de l'acide folique

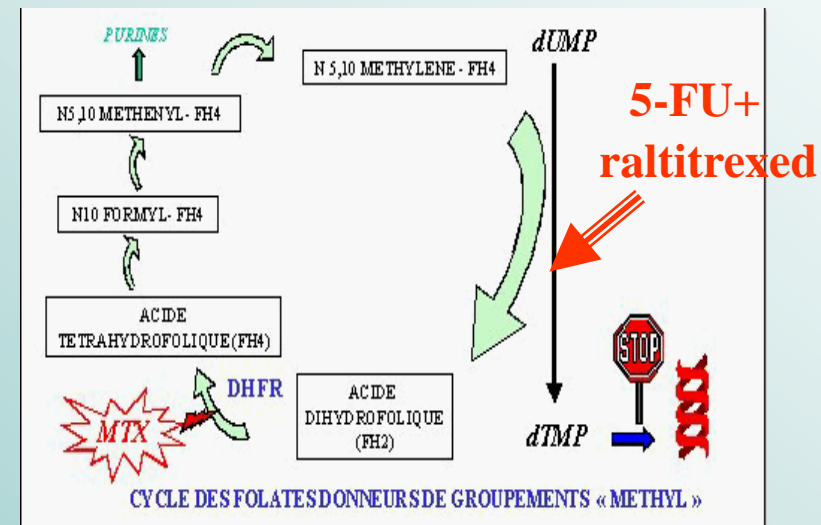
Mécanisme d'action: blocage du cycle des folates → blocage synthèse de l'ADN

méthotrexate (MTX) Ledertrexate®, Méthotrexate® 1962

- ✓ Inhibition de la dihydrofolate réductase
- ✓ Blocage du cycle des folates: sauvetage acide folinique=acide THF=Spéciafoldine®
- ✓ Ostéosarcome sein, ORL, LMNH
- ✓ Hyperhydratation alcaline
- ✓ !!toxicité digestive (mucite), hépatique cumulative (cirrhose), hématologique, rénale

raltitrexed Tomudex® 1996

- ✓ Inhibiteur de la thymidilate synthétase
- ✓ Adénocarcinome colon-rectum



a) Les inhibiteurs de la biosynthèse de l'ADN

a)2. Les inhibiteurs d'ADN topoisomérases

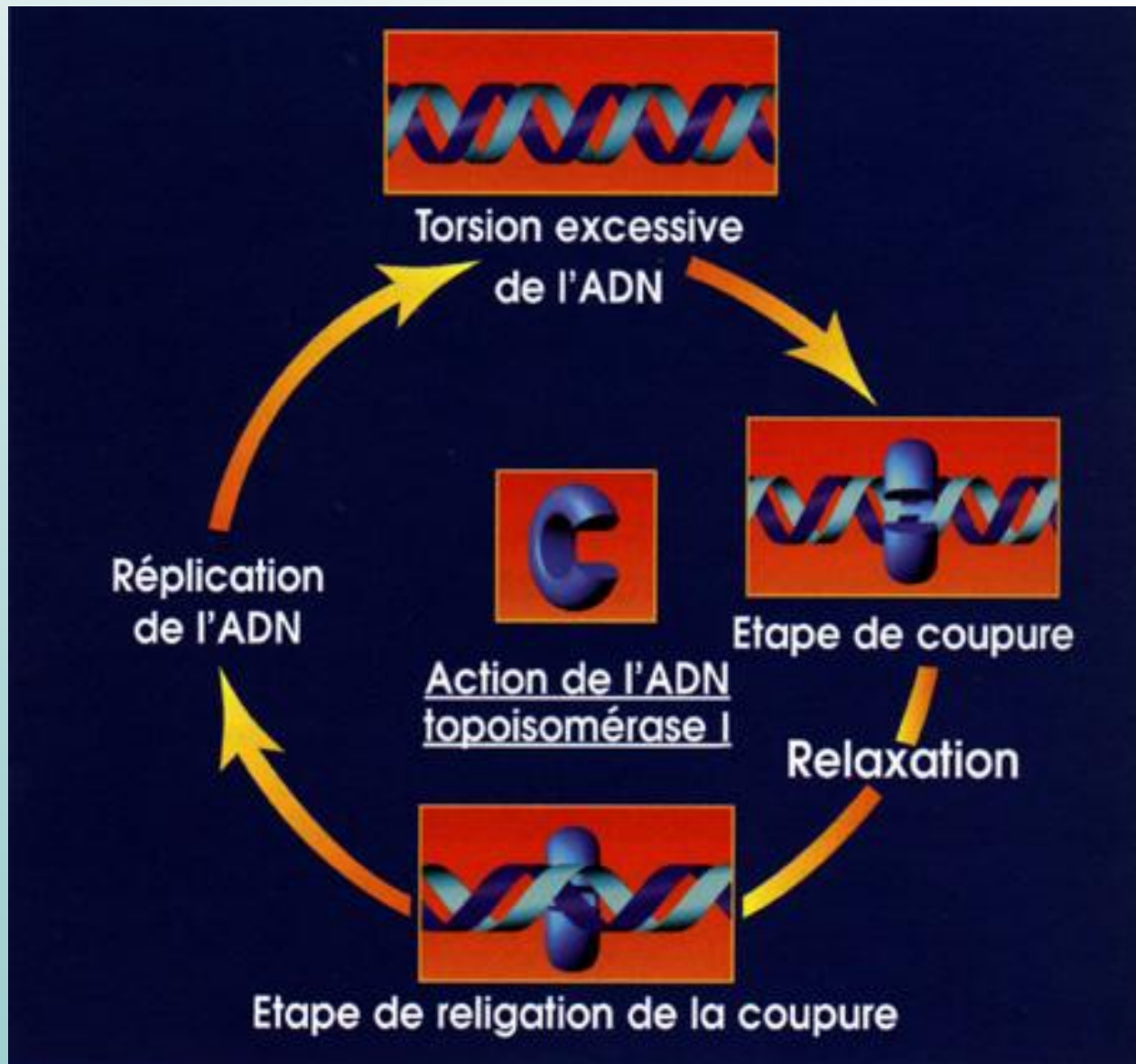
Les topoisomérases sont des enzymes assurant la spiralisation / déspiralisation de l'ADN après avoir créé des coupures transitoires de l'un (I) ou des deux (II) brins, puis leur ligation, permettant une relaxation des forces de torsion générées au moment de la réplication

Mécanisme d'action des inhibiteurs d'ADN topoisomérases I ou II:

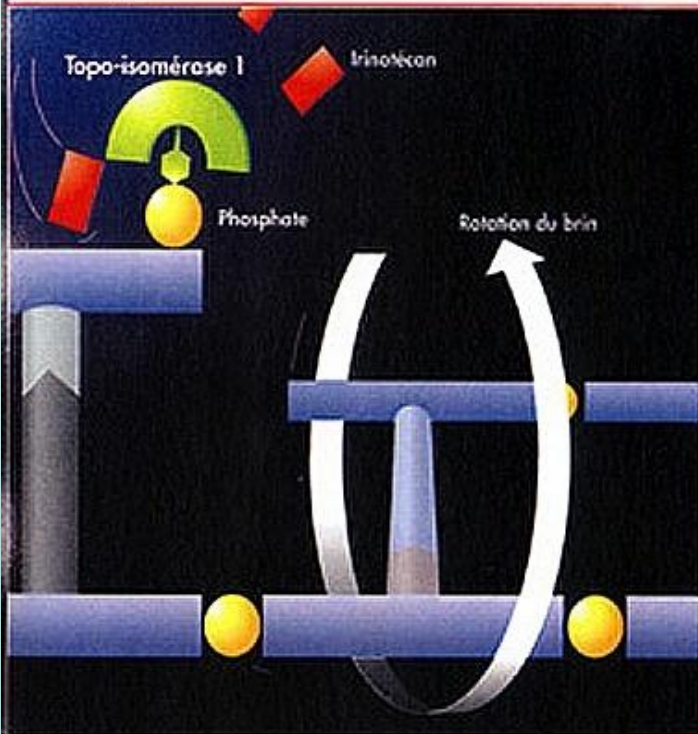
Ne s'intercalent pas dans l'ADN mais stabilisent le complexe de clivage, empêchant l'étape de religation et provoquent une coupure définitive des brins d'ADN



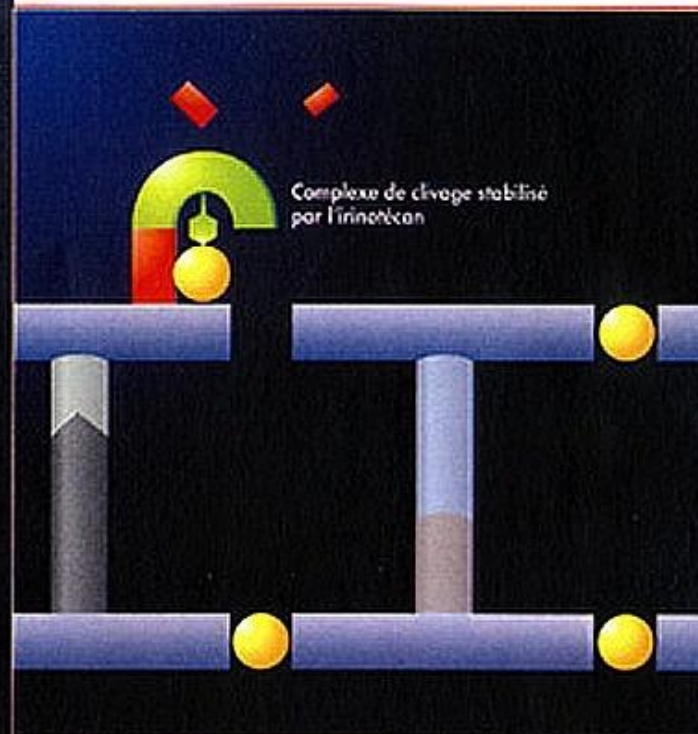
Apoptose:
mort cellulaire



1 L'irinotécan n'affecte pas l'étape de clivage mais il se fixe sur le complexe de clivage et le stabilise.



2 La religation n'a pas lieu.



3 La fourche de réplication qui progresse entre en « collision » avec le complexe de clivage stabilisé. L'un des deux brins d'ADN nouvellement répliqué est définitivement coupé et la réplication de l'autre est interrompue. Le cycle cellulaire s'arrête et la cellule meurt.



- (1) Conférence de consensus Cancer du côlon (Paris, 29 et 30 janvier 1998), G.C.B., 1998, 22 (3 bis).
- (2) The advanced Colorectal Cancer meta-analysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol*. 1992; 10 (6): 896-903.
- (3) Rougier Ph. et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997; 15 (1): 251-60.
- (4) Cunningham D. et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-1418.
- (5) Rougier Ph. et al. Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998; 352: 1407-1411.
- (6) Douillard J.Y. et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000; 355: 1041-47.

a) Les inhibiteurs de la biosynthèse de l'ADN

a)2.1 Les inhibiteurs d'ADN topoisomérases I

irinotécan

Campto®

1995

- ✓ Cancer colo-rectal
- ✓ Syndrome cholinergique ,alopécie, hématologique

topotécan

Hycamtin®

1996

- ✓ CPNPC, cancer de l'ovaire 2ème ligne
- ✓ Toxicité hématologique+++, alopécie

a)2.2 Les inhibiteurs d'ADN topoisomérases II

étoposide

Celltop®, Etopophos®, Vépéside®

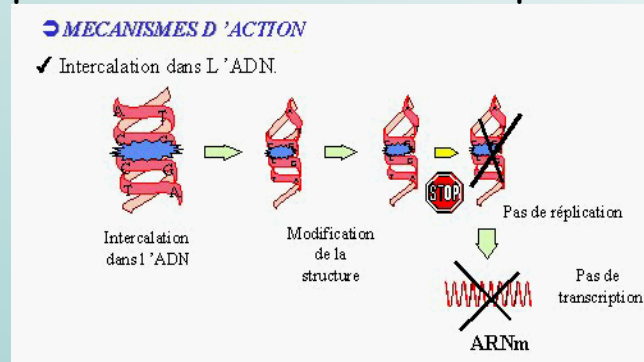
1975

- ✓ CPNPC, LMNH
- ✓ Toxicité hématologique+++, digestive

b) Interactions avec l'ADN

b)1. Modifications de structure (agents intercalants)

- ✓ Molécules caractérisées par une affinité pour l'ADN et une taille importante provoquant une modification de la structure de la molécule d'ADN →
empêchement de la progression des ARN et ADN polymérases →
inhibition de la réplication et de la transcription



Ces molécules induisent également

- ✓ la génération de radicaux libres
- ✓ une liaison non dissociable aux ADN topoisomérases II
- ✓ des cassures mono et bicaténares

b) Interactions avec l'ADN

Agents intercalants:

➤ Famille des Anthracyclines

Toxicité digestive (mucite), hémato, alopecie, toxicité cardiaque cumulative

daunorubicine Cérubidine®, Daunoxome® 1967

✓ LAM, LAL

doxorubicine Adriblastine®, Caelyx® 1991

✓ K du sein, CPPC, LA, myélomes

épirubicine Farmorubicine® 1990

➤ Famille des Anthracènediones

mitoxantrone Novantrone® 1985

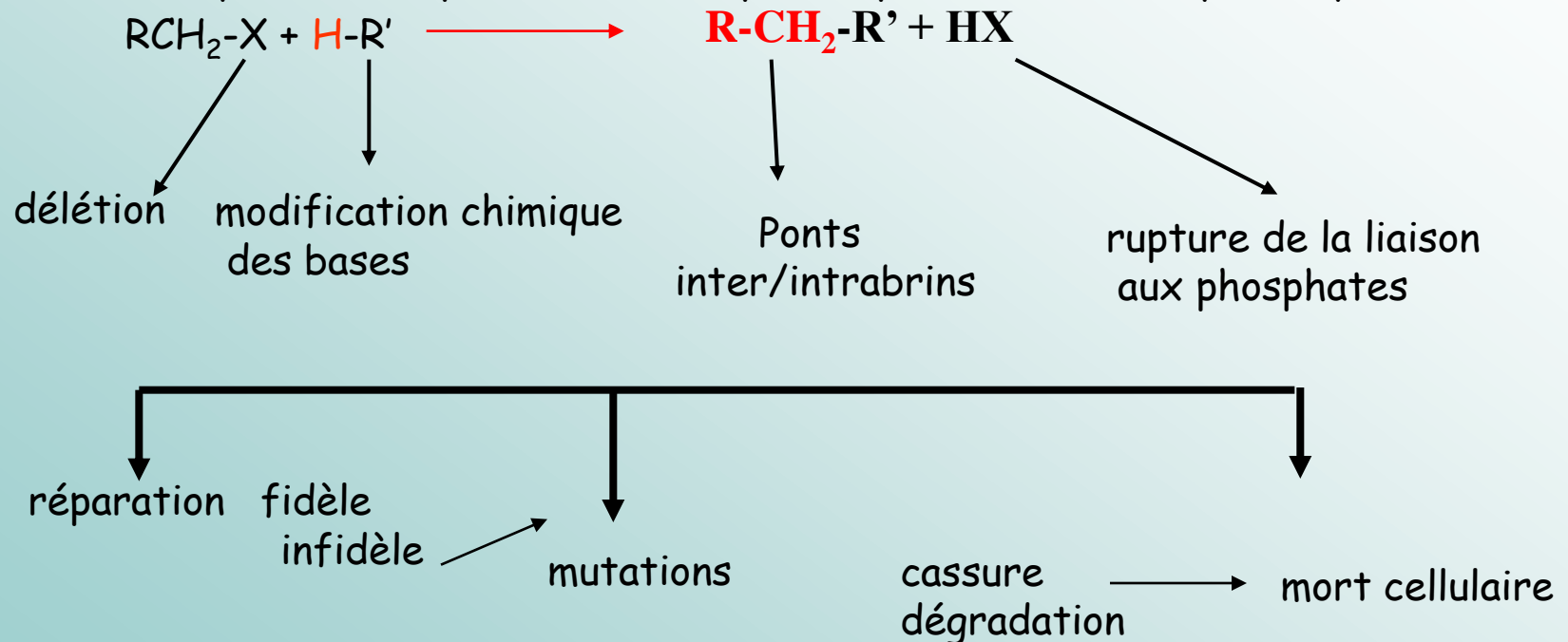
✓ cancer du sein, prostate hormonorésistant

✓ Toxicité: leucémie 2ndaire, cardiotoxicité <

b) Interactions avec l'ADN

b)2. Réactions chimiques (agents alkylants)

Réaction d'alkylation: remplacement d'un proton par un radical alkyl (alcoyl)



b) Interactions avec l'ADN

➤ Moutarde à l'azote

- | | | |
|------------------|----------|------|
| cyclophosphamide | Endoxan® | 1960 |
|------------------|----------|------|
- ✓ LA, Lymphôme, myélome, cancer du sein, ovaire, pulmonaire
 - ✓ Toxicité hématologique, digestive (mucite), alopecie, vésicale (cystite hémorragique)

ifosfamide	Holoxan®	1975
melphalan	Alkéran®	1966
chlorambucil	Chloraminophène®	1956

➤ Alkylsulfonates

busulfan	Myléran®	1998
----------	----------	------

➤ Les nitroso-urées

carmustine	Bicnu®	1981
streptozocine	Zanosar®	1985

b) Interactions avec l'ADN

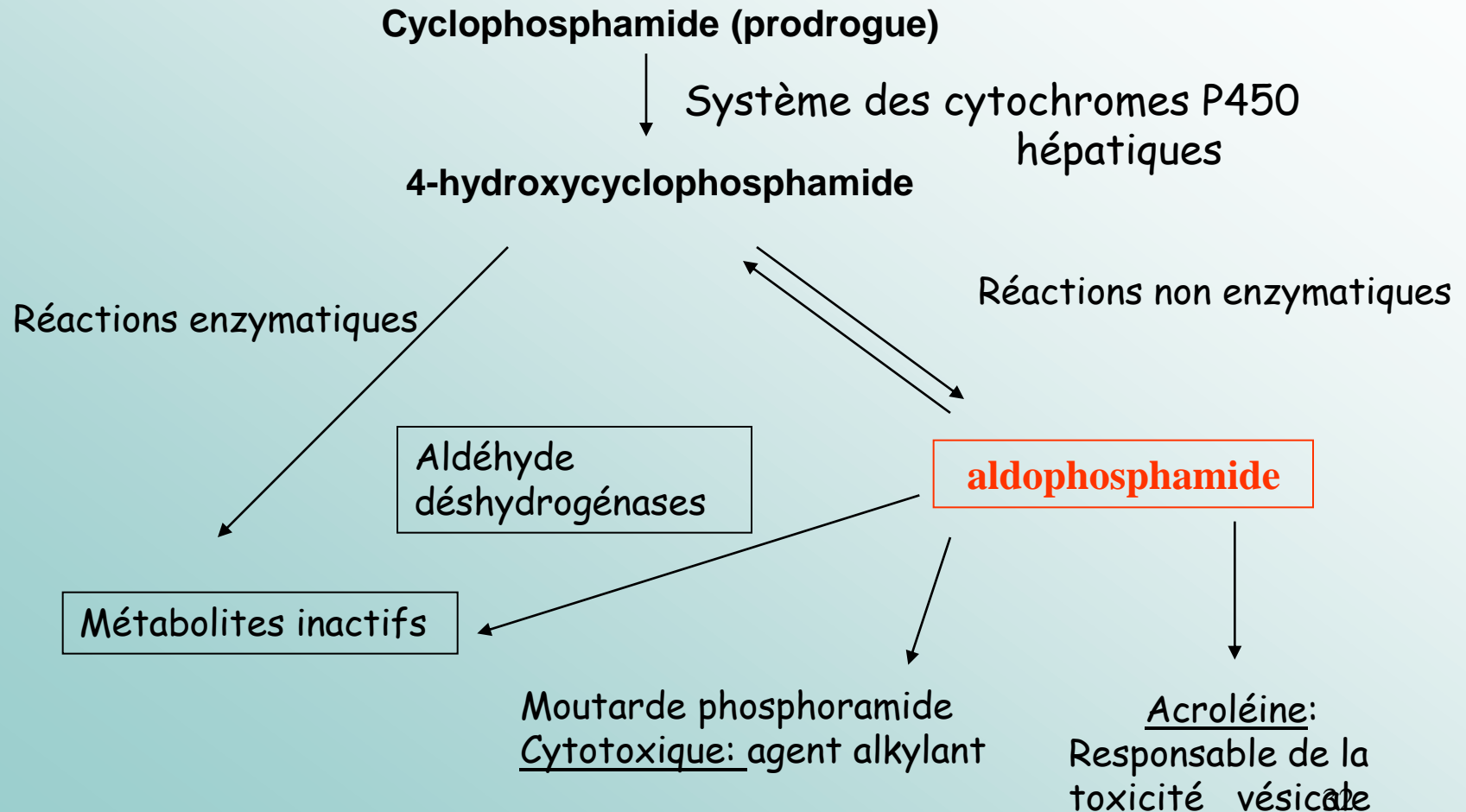
- La mitomycine C Amétycine® 1974

- Les dérivés du platine (toxicité rénale et auditive)
 - cisplatine Cisplatine®, Cisplatyl® 1979
 - ✓ Traitement de la plupart des tumeurs solides
 - ✓ Toxicité digestive+++ (N, V), rénale (Hyperhydratation), neurologique périphérique (ototoxicité), hématologique
 - carboplatine Paraplatine® 1989
 - ✓ Toxicité inférieure à Cisplatine
 - ✓ Cancer ovaire, CPNPC, ORL
 - oxaliplatine Eloxatine® 1996
 - ✓ Cancer colo-rectal
 - ✓ Toxicité neurologique périphérique, exacerbé par le froid.

- Les apparentés des dérivés du platine
 - dacarbazine Déticène® 1975

b) Interactions avec l'ADN

Métabolisme du Cyclophosphamide Endoxan®



b) Interactions avec l'ADN

b)3. Coupures (agents scindants)

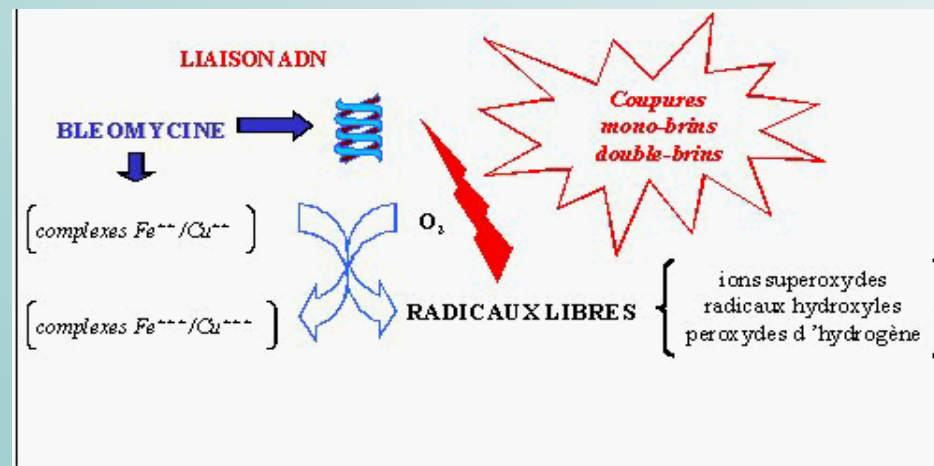
Se comportent comme des endonucléases, réalisant de multiples cassures de la molécule d'ADN: action radiomimétique

bléomycine

Bléomycine®

1970

- ✓ Inactivée par métabolisation par une hydrolase absente seulement des tissus cutanés et pulmonaires (cibles de toxicité)
- ✓ Toxicité pulmonaire avec fibroses, réactions allergiques.
- ✓ LMNH, carcinome épidermoïde



c) Interactions avec les protéines

c)1. la tubuline

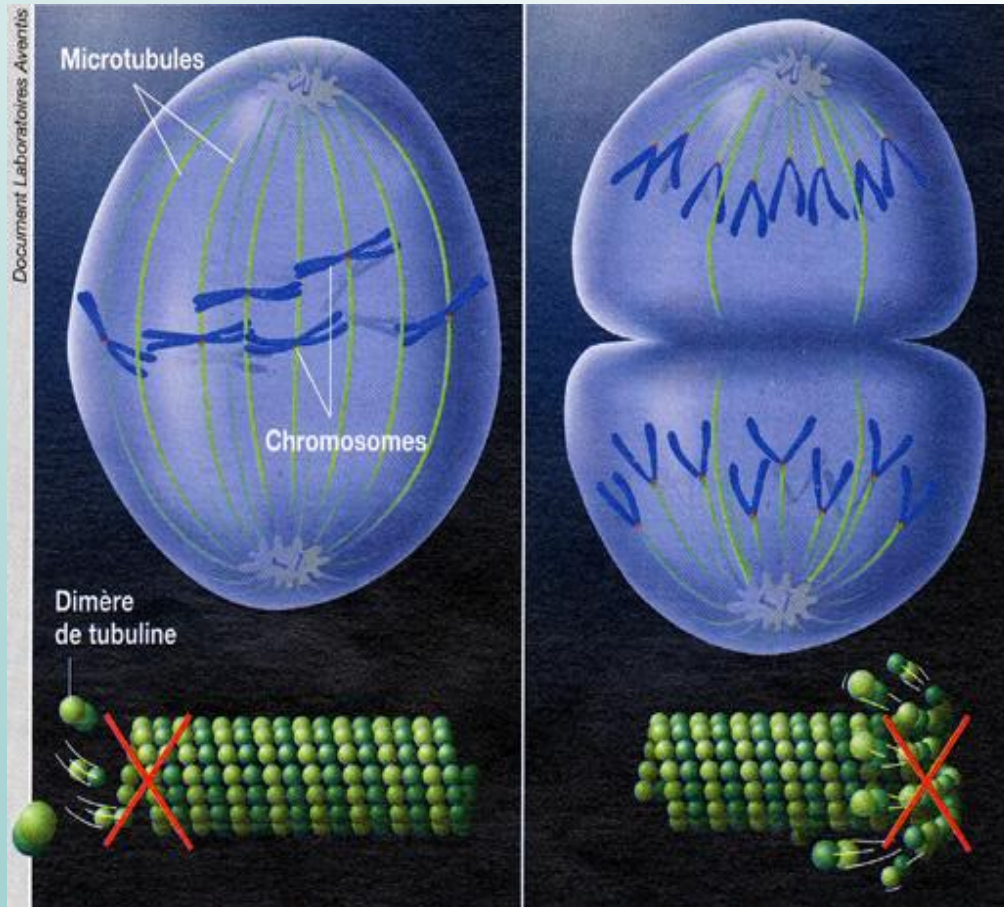
Les molécules qui interagissent avec la protéine tubuline sont nommées les "Poisons du fuseau", ce sont des antimitotiques.

La tubuline est une protéine du cytosquelette qui peut être soit sous forme de dimères ou de polymères. Les poisons du fuseau favorisent soit la forme dimère (alcaloïdes de la pervanche) ou polymère (taxanes).

Dans les deux cas, la résultante est l'inhibition du fuseau mitotique et donc l'inhibition de la division cellulaire

c) Interactions avec les protéines

En métaphase:
polymérisation
des dimères de
tubuline
entraînant la
formation et la
croissance des
microtubules
X inhibition par
les alcaloïdes de
la pervanche



En anaphase:
Les chromosomes
se séparent. Les
microtubules
raccourcissent par
dépolymérisation
X inhibition par les
taxanes

c) Interactions avec les protéines

➤ Alcaloïdes de la pervenche

vinblastine	Velbé®	1974
vincristine	Oncovin®	1983
vinorelbine	Navelbine®	1989

- ✓ Cancer sein, CPNPC,
- ✓ Toxicité hématologique+++ (grand renouvellement cellulaire)

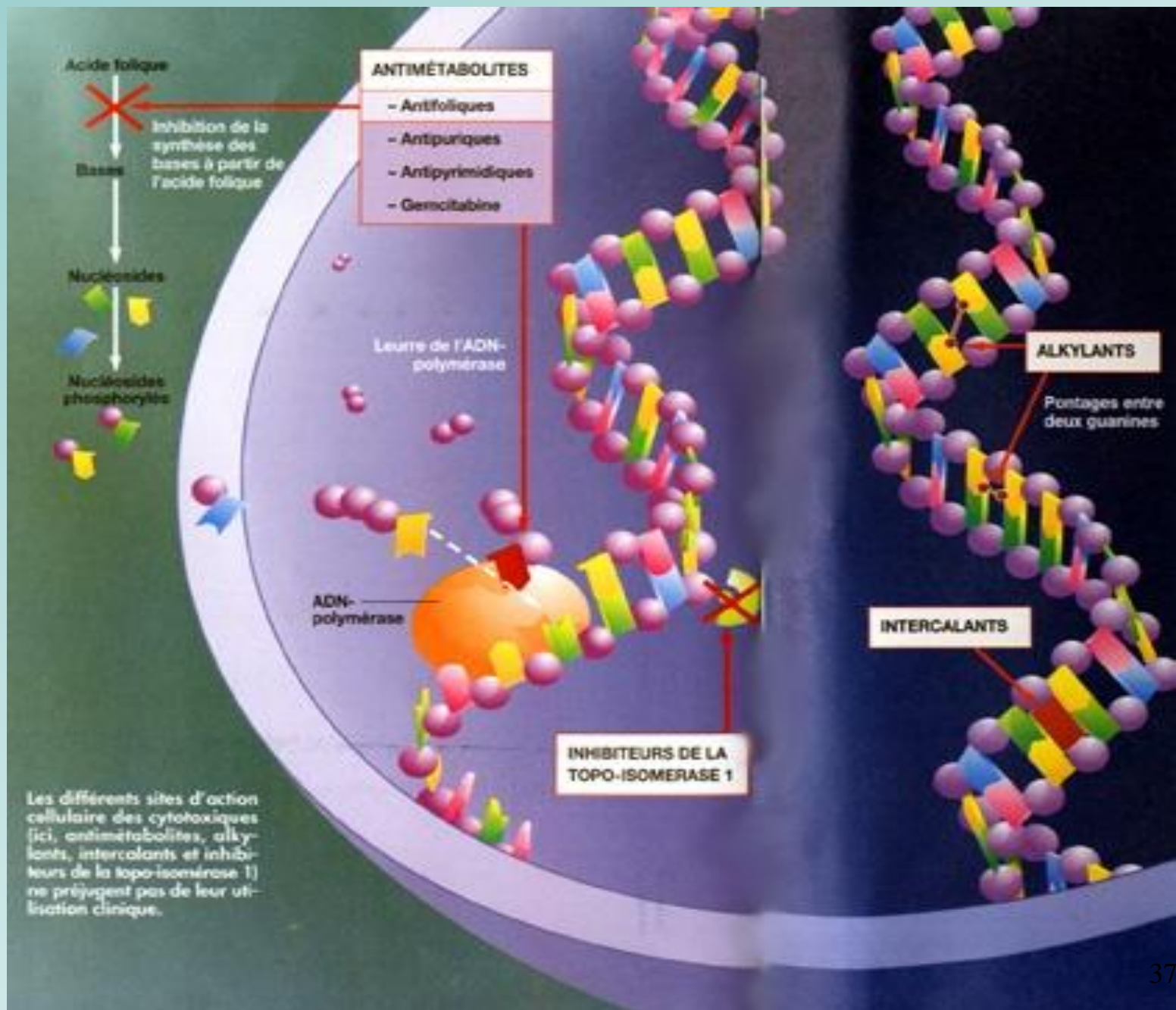
➤ Les taxanes

paclitaxel	Taxol®	1993
------------	--------	------

- ✓ Cancer ovaire, sein, CPNPC
- ✓ Toxicité digestive, hématologique, alopecie, neurologique périphérique

docétaxel	Taxotère®	1996
-----------	-----------	------

- ✓ Cancer du sein, CPNP
- ✓ Toxicité hématologique, alopecie



2. Les anticancéreux non cytotoxiques

a) L'Hormonothérapie

- ✓ Efficace que sur les tumeurs hormonodépendantes:

cancer du sein	hypersécrétion des oestrogènes
cancer de la prostate	hypersécrétion des androgènes

Hormone + récepteur nucléaire ---> activation de la transcription ---> synthèse protéique ---> facteurs de croissance ---> effet prolifératif

2 stratégies : - inhibition de la sécrétion de l'hormone endogène
- blocage du récepteur

2. Les anticancéreux non cytotoxiques

✓ TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

Objectif: Supprimer la sécrétion de testostérone

- **Castration chirurgicale** : orchidectomie bilatérale = pulpectomie
- **Administration d'estrogènes** : inhibition de la sécrétion de FSH/LH par un rétrocontrôle négatif au niveau des cellules hypophysaires
---> effondrement des taux de testostérone circulants

Diéthylstilbestrol

Distilbène®

Molécule peu utilisée car beaucoup d'effets secondaires:

- risque cardiovasculaire ++
- risque d'accidents thrombo-emboliques
- gynécomastie, ictère cholestatique

2. Les anticancéreux non cytotoxiques

➤ Castration chimique

Administration d'**analogues de la Gn-RH** : la stimulation continue des récepteurs hypophysaires de la Gn-RH entraîne une inhibition de la sécrétion de FSH/LH d'où une baisse de la production des hormones stéroïdes (testostérone) par les gonades en 2/3 semaines. Le début du traitement doit être précédé d'une imprégnation anti androgénique, du fait de la stimulation de la sécrétion des androgènes en début de traitement

Peptides de synthèse

- triptoréline	Décapeptyl®	1986
- leuproréline	Enantone®	1988
- goséréline	Zoladex®	1987

- ✓ Voie IM ou intranasale
- ✓ Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique, cancer du sein métastatique

2. Les anticancéreux non cytotoxiques

➤ Utiliser des antiandrogènes

Blocage des récepteurs aux androgènes

- non stéroïdiens

nilutamide	Anandron®	1986
bicalutamide	Casodex ®	1995

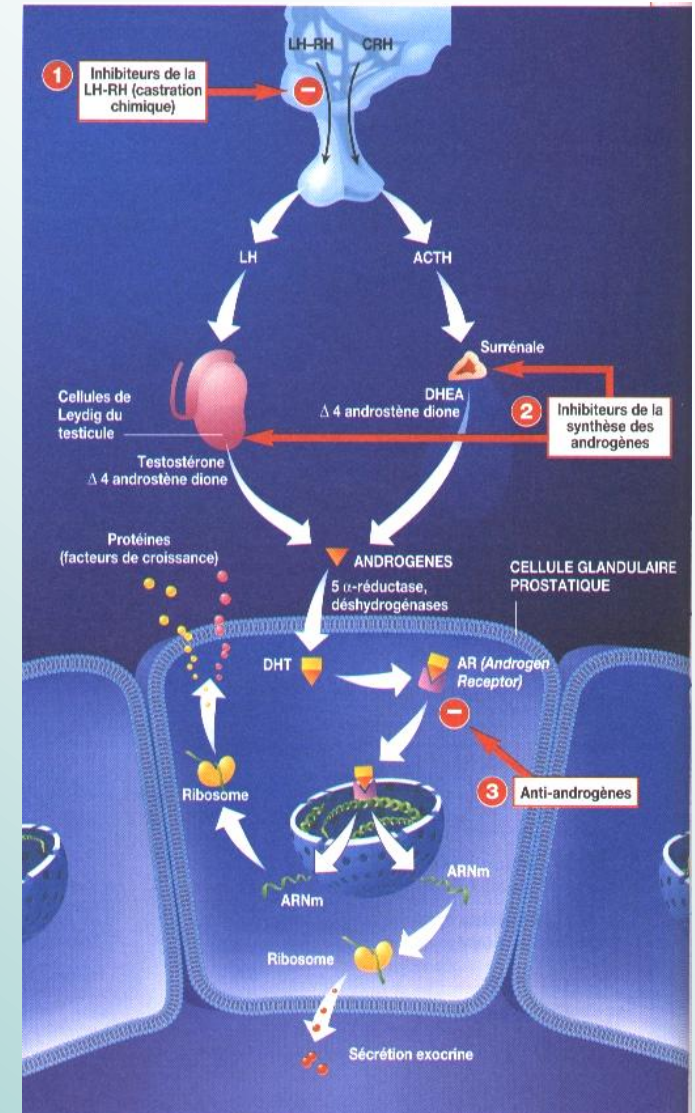
- stéroïdien

acétate de cyprotérone	Androcur®	1980
------------------------	-----------	------

Souvent en co-prescription avec les analogue Gn-RH : blocage antiandrogénique total dans les cancers de la prostate localement avancé ou métastatique

2. Les anticancéreux non cytotoxiques

Traitement du cancer de la prostate



2. Les anticancéreux non cytotoxiques

✓ TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Objectif: Supprimer la sécrétion d'oestrogènes

- **Castration chirurgicale** : ovariectomie (historique)
- **Administration de progestatifs** : rétrocontrôle négatif au niveau des cellules gonadotropes hypophysaires, blocage de la sécrétion d'estrogènes
- **Administration d'analogues de la Gn-RH** : comme le traitement du cancer de la prostate

2. Les anticancéreux non cytotoxiques

➤ Inhibition de la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens

Inhibition de la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens (principale source d'œstrogène chez la femme ménopausée) par inhibition enzymatique

aminoglutéthimide	Cytadren®	1982
anastrozole	Arimidex®	1996
létrozole	Fémara®	1998

!!! Aminogluthétimide "surrénalectomie médicale" manque de spécificité sur la synthèse des oestrogènes : risque d'insuffisance surrénalienne

Précautions d'emploi de l'aminoglutétimide:

- ✓ Surveillance de la PA, déficit en minéralo-corticoïdes, (risque d'hypotension)
- ✓ Hypoglycémie
- ✓ Hypocorticisme (corticothérapie substitutive)
- ✓ C'est un inducteur enzymatique (attention aux interactions médicamenteuses)

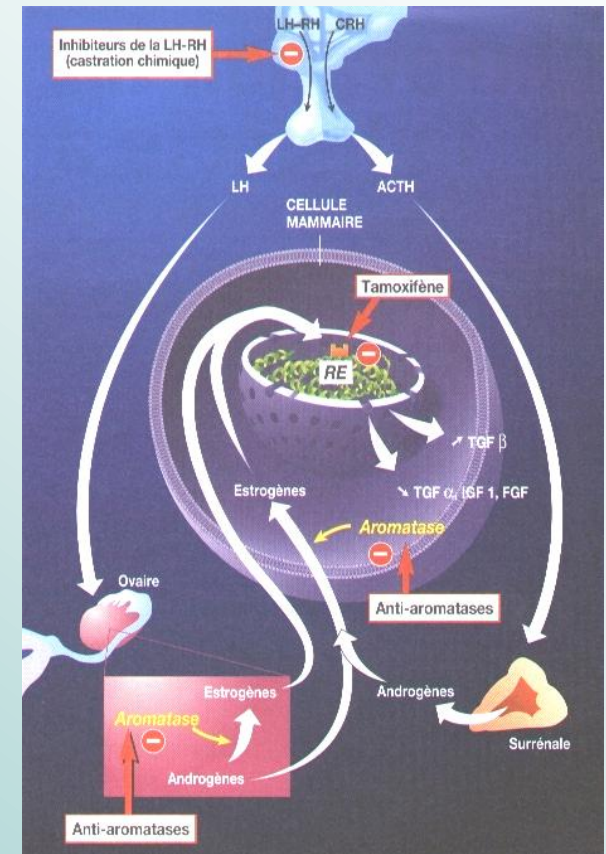
2. Les anticancéreux non cytotoxiques

➤ Anti oestrogènes

Inhibition compétitive de la liaison des oestrogènes avec ses récepteurs

tamoxifène Nolvadex® 1976

- ✓ Complications thrombo-emboliques
- ✓ Carcinome de l'endomètre



2. Les anticancéreux non cytotoxiques

b) Antityrosine kinase

Inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase → induit une inhibition de la prolifération cellulaire et l'apoptose des cellules

Imatinib Glivec®

- LMC

Erlotinib Tarceva®

- CPNPC

Sunitinib Sutent®

- Adénocarcinome rénal

2. Les anticancéreux non cytotoxiques

c) Immunothérapie Thérapie de l'avenir???

✓ Anticorps monoclonaux

Trastuzumab Herceptin® (Ac anti HER2)

Cancer du sein exprimant HER2 à la surface des cellules cancéreuses

Cetuximab Erbitux® (Ac anti EGF): facteur de croissance épidermique
Cancer Colo-rectal

Bevacizumab Avastin® (Ac anti-VEGF) facteur de croissance
angiogénèse

Cancer Colo-rectal, sein, BNPC

Rituximab Mabthera® (Ac anti CD20) Protéine CD20 présente sur les
LcB

Leucémies, LMNH

Alemtuzumab Mabcampath® (Ac anti CD52) Protéine CD52 présente
sur les Lc

LLC

!!! Hypersensibilité++

2. Les anticancéreux non cytotoxiques

✓ Les modulateurs de la réponse biologique :

Interféron (IFN) Roferon®, Introna®
immunomodulateur

- LMC, cancer du rein, mélanome
- Toxicité : syndrome grippal, dépression, dysthyroïdie

Interleukine 2 (IL-2) Proleukin®

- Cancer du rein
- Hypotension

Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

Molécules à **index thérapeutique très faible**: évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient

I - TOXICITES AIGUES

Apparaissent de quelques heures à quelques jours après l'administration, en général réversibles

➤ Toxicité hématologique

Destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation, réversible, dose-dépendante (le plus souvent)

- **Leucopénie/neutropénie** ➔ **risque infectieux** (⬇ des défenses propres de l'organisme): apparaît en premier, sa gravité dépend de sa sévérité et de sa durée
- **Thrombopénie** ➔ **risque hémorragique**
- **Anémie**

Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

- ✓ Adaptation de la posologie et de l'intervalle des cures en fonction de la tolérance hématologique (comparaison des antécédents de résultats des NFS)
- ✓ Peu de médicaments dépourvus de myélotoxicité
- ✓ Risque potentiellement mortel (neutropénie!)
- ✓ Facteur limitant de la chimiothérapie (report de cure)
- ✓ FDR : âge, dénutrition, traitements antérieurs par chimiothérapie, ou radiothérapie, métastases ostéomédullaires, type de chimiothérapie administrée.
- ✓ Neutropénie > Thrombopénie > Anémie

Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

Prise en charge de la toxicité hématologique:

a) La neutropénie

- ✓ Neutropénie **fébrile** = **urgence thérapeutique** ATBthérapie!!
- ✓ Risque infectieux dépend de sa durée et de sa profondeur (Leucopénie: GB < 4G/L, neutropénie: PNN <1.5, lymphopénie Lc<1)
- ✓ Si hyperthermie >38° à 3h d'intervalle ou > ou = à 38.5, ou si frissons: faire NFS en urgence
DOULEUR= PAS DE PARACETAMOL!!!
- ✓ Germes rencontrés : staphylocoques, streptocoques, entérobactéries, Candida, Aspergillus ou viroses

Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

- ✓ Traitement: **ATB** β lactamines + aminosides si pas de CI
 - Antistaphylococciques (glycopeptides)
 - Antifongiques (fluconazole, itraconazole)
 - Antiviraux en fonction du contexte (aciclovir)
 - Antiparasitaire (sulfaméthoxazole+ triméthoprime)
- ✓ Réduction de la durée de la neutropénie et diminution des complications infectieuses par l'apport de **facteurs de croissance hématopoïétique**: Granulocyte Colony Stimulating Factors G-CSF :
Neupogen®, Granocyte®, Neulasta®
 - Injection SC - couvrir le nadir
 - Douleurs osseuses ++, myalgies

Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

Prise en charge de la toxicité hématologique:

b) L'anémie

- ✓ Normochrome, normocytaire ou macrocytaire, arégénérative
- ✓ Installation lente
- ✓ Taux d'Hb < 11g/dl (femme), 12g/dl (homme)
- ✓ Molécules incriminées: Sels de platine++, Gemzar
- ✓ Prévention par Facteurs de croissance hématopoïétiques de la lignée érythrocytaire :
Érythropoïétine recombinante: Eprex®, Aranesp®, Neorecormon®, Retacrit® (biosimilaire EPO)
Traitement d'urgence: transfusion
- ✓ Nécessite transfusion (Hb < 8g/dL)

Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

Prise en charge de la toxicité hématologique:

c) **Thrombopénie** (< 150G/L)

- ✓ Molécules incriminées: Déticène®, sels de platine
- ✓ Clinique : pétéchies, purpura, bulles hémorragiques intra-buccales, hémorragie extériorisée
- ✓ **Transfusion de concentrés de plaquettes** quand $Pl < 30G/L$: risque hémorragique majeur

Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

➤ Toxicité gastro-intestinale

Nausées et vomissements ⇒ stimulation du centre de vomissement, vomissement par anticipation

- ✓ Motif important du refus de poursuivre la cure
- ✓ 3 types :
 - Aigus survenant dans les 24 premières
 - Retardés (> 24h) : Cisplatine +++
 - Anticipés (réflexe de Pawov) : Traitement anxiolytique
- ✓ FDR : sujet jeune, sexe féminin, ATCD de mal de transport
- ✓ Le traitement doit anticiper les NV
- ✓ Molécules utilisées:
 - Neuroleptiques : métoclopramide Primperan® dompéridone Motilium®
EI: manifestations extrapyramidales (Primperan®)
 - Antagonistes des Récepteurs à la sérotonine (anti 5HT3) :
ondansétron Zophren® EI: constipation, céphalées
 - Corticoides : méthylprednisolone Solumedrol®
 - Inhibiteur de la neurokinine 1 (NK1): aprépitant Emend®

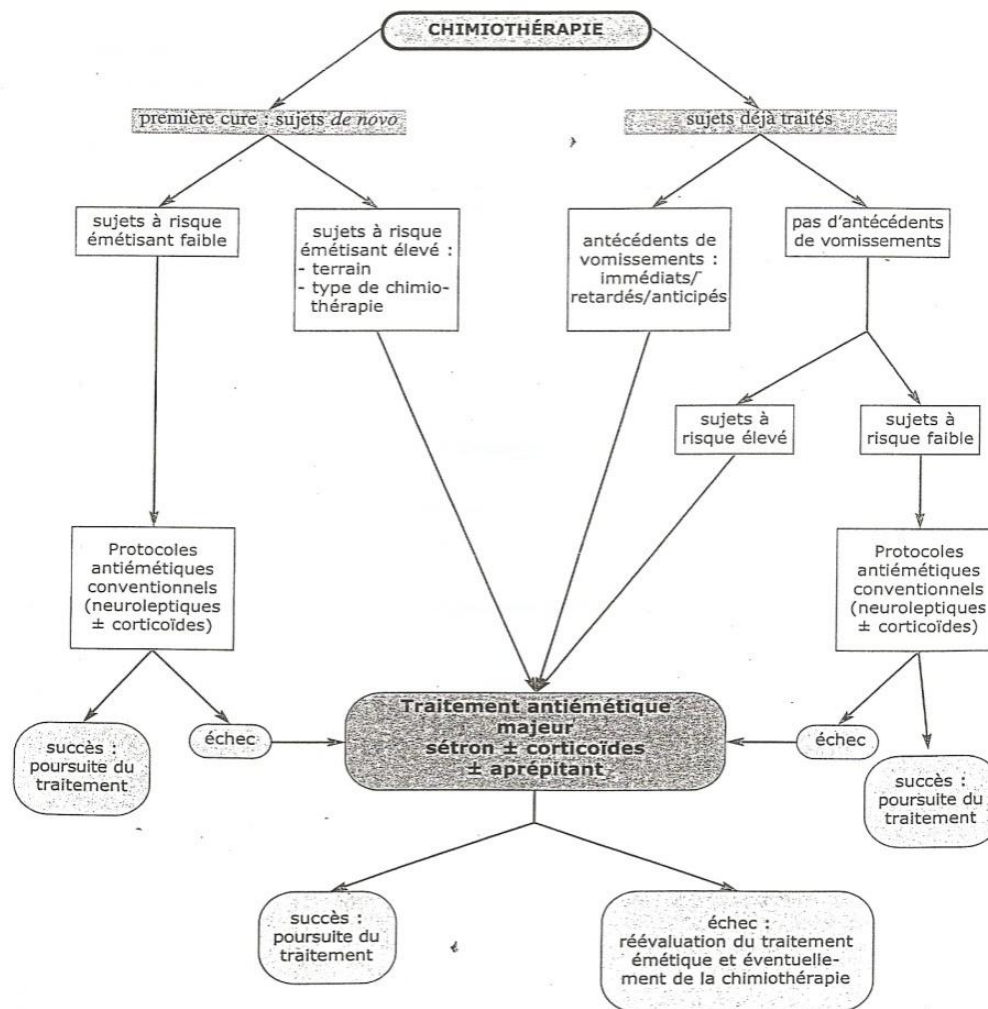


Tableau PEC (source CNHIM)

Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

Mucite, stomatite: Destruction de l'épithélium buccal

- ✓ Gravissime si liée à l'aplasie
- ✓ FDR : immunosuppression
- ✓ Traitement préventif : remise en état bucco-dentaire, hygiène dentaire, soins de bouche avec bains de bouche, maintien de la salivation (anetholtrithione Sulfarlem®)
- ✓ Traitement curatif : antalgiques, pansement gastrique (Kéal®), antifongiques (fluconazole Triflucan®, amphotéricine B Fungizone®), antiherpétiques (aciclovir Zovirax®)

Troubles du transit:

- ✓ Diarrhée : 5FU- Campto®
 - Augmentée par geste chir de type colectomie
 - Ttt symptomatique par atropine, Imodium®, Smecta®, Tiorfan®,
- ✓ Constipation : Alcaloïdes de la pervenche (Navelbine®), Zophren® (antiémétique)
 - Aggravée par antalgiques de type morphinique
 - Ttt : laxatifs et hydratation.

Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

➤ Toxicité rénale

- Méthotrexate : précipitation tubulaire (hyperdiurèse alcaline)
- Sels de platine: nécrose tubulaire
- Chimioprotection : Amifostine Ethiol®

➤ Toxicité vésicale

- Cyclophosphamide Endoxan®, ifosfamide Holoxan®: cystite hémorragique
- Chimioprotection : Mesna Uromitexan®

➤ Toxicité dermatologique

- Alopécie: inhibiteurs topoisomérases (Campto®), alkylants (sels de platine), taxanes (Taxol®)

Totale ou partielle, toujours réversible

PEC par **Casque réfrigérant** (réfrigération du cuir chevelu)

- ❖ EI!! froid intense, sinusite, rhinite, arthrose cervicale, céphalée
- ❖ CI: plaies sur le cuir chevelu, tumeur cérébrale, métastases du cuir chevelu, leucémies, lymphomes

Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

➤ Neurotoxicité

❖ Périphérique (alcaloïdes de la pervenche : Navelbine®, sels de platine)

Troubles de la sensibilité, hyporéflexie, constipation, ototoxicité (cisplatine)

❖ Centrale (alcaloïdes de la pervenche)

Épileptogène, sécrétion d'hormone antidiurétique (Endoxan®), atteintes cérébelleuses (Aracytine®), confusion, hallucinations (alcaloïdes de la pervenche)

➤ Réactions allergiques (Kidrolase®)

Choc anaphylactique

➤ Extravasation

✓ 1 à 5%

✓ Suspicion devant brûlure, douleur, œdème, induration

✓ Peut aller de la simple réaction inflammatoire à la nécrose dermo-hypodermique

✓ Molécules incriminées: intercalants, alkylants, alcaloïdes de la pervenche

✓ Pansements froids sauf pour alcaloïdes : pansements chauds

Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

CAT devant une extravasation:

- ✓ Arrêt de la perfusion
- ✓ Aspirer 3 à 5ml de sang
- ✓ Avec aiguille SC, aspirer le maximum de liquide infiltré dans les tissus
- ✓ Délimiter les contours du territoire extravasé (suivi)
- ✓ Administrer l'antidote s'il en existe un
- ✓ Enlever le dispositif de perfusion
- ✓ Pommade anti-inflammatoire
- ✓ Pansements chaud ou froid
- ✓ Maintien du bras en surélévation
- ✓ Revoir l'évolution à 24h.



Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

II - TOXICITES CHRONIQUES

Aléatoires, pas toujours réversibles

➤ Myélotoxicité

Alkylants : leucémies secondaires

➤ Toxicité cardiaque cumulative

- ✓ Dose cumulative maximale définie pour les anthracyclines : ex 550 mg/m² pour l'Adriblastine®, peut donner des insuffisances cardiaques irréversibles
 - ✓ Évaluation FEVG lors de traitement par anthracyclines
 - ✓ Chimio protection : Dexrazoxane Cardioxane®: effet cardioprotecteur
 - ✓ Toxicité cardiaque aigue possible: spasme coronarien avec le 5FU, taxanes
- Arrêt de la perfusion de 5FU devant toute douleur thoracique

Principaux effets secondaires et leur prise en charge (traitements adjuvants)

➤ Toxicité pulmonaire

- ✓ Bléomycine : formation de radicaux libres, fibrose pulmonaire irréversible (10% des cas)
- ✓ Méthotrexate: pneumopathie interstitielle imposant l'arrêt
- ✓ Toxicité pulmonaire aigue possible : bronchospasme voire détresse respiratoire aigue (Gemzar® Herceptin®, taxanes: Taxol® Taxotere®)

➤ Autres toxicités

- ✓ Hépatiques : méthotrexate
- ✓ Gonadiques : alkylants +++, anthracyclines, bléomycine, 5FU, cytarabine
- ✓ Oncogènes: étoposide, mitoxantrone

Modalités de prescription

I- Le protocole

Le protocole décrit avec précision :

- Le type de pathologie pour lequel il est prescrit (localisation cancéreuse, histologie)
- Le bilan biologique préalable
- Description des médicaments utilisés:
la dose, le jour et l'heure d'administration, l'ordre de passage des médicaments, le mode d'administration, les thérapeutiques adjuvantes nécessaires ou utiles (hydratation, antihistaminique, antiémétiques, etc....)
- Les précautions particulières d'utilisation et de surveillance
- Le numéro de cycle de traitement
- L'intervalle qui sépare les cycles de traitement (ou cures)

Modalités de prescription

Quelques exemple de protocoles:

10/03/2010

Centre Hospitalier d'ARMENTIERES

Protocole mb Colon FOLFIRI

Validation pharmacie par : EDESAINTFUSCI

01/03/2007

Validation médicale par : A.VANBOXSON

01/03/2007

Intervalle J1-J1 : **14** JOURS

Nb. Cures standard : 1

Indications : 1ère L Stade Avancé

PTT M+ 2L

Jour	N°	T.	Séquence	Médicament	Posologie	Soluté	Volume ml	Voie	Durée	Remarques
J1	1		Prémédication	Zophren	8 mg	G 5%	50 ml	Perfusion courte	00:10	Après accord médical
	2		Prémédication	Atropine sibesoin	0,25 mg			SC		
	3		Mettre le casque							
	4		Potentialisation	Folinate de Calcium	400 mg/m ²	G 5%	250 ml	Perfusion	02:00	En Y
	5		Cytotoxique	Campto (Irinotecan)	180 mg/m ²	NaCl 0,9%	250 ml	Perfusion	02:00	En Y
	6		Enlever le casque							
	7		Cytotoxique	5 FU(Fluoro-uracile)	400 mg/m ²			IV Bolus	00:10	BOLUS
	8		Cytotoxique	5 FU(Fluoro-uracile)	2400 mg/m ²	G 5%	98 ml	Infuseur		Sur 46 heures, à

Références

Toxicité attendue Alopecie ++, Asthenie ++, Diarrhee ++, Hematologique ++, Nausees-vomissements ++, Syndrome Cholinergique ++.

Observations

Modalités de prescription

10/06/2010		Centre Hospitalier d'ARMENTIERES Protocole mb Colon FOLFOX 6				Validation pharmacie par : E.DESAINTFUSCI		02/09/2010	
						Validation médicale par : A.VANBOXSOM		02/09/2010	
Intervalle J1-J1 :		14 jours		Nb. Cures standard : 1		Indications : Adjuvant St3 Résection Compl		K Colorectal M+	

Jour	N°	T.	Séquence	Médicament	Posologie	Soluté	Volume ml	Voie	Durée	Remarques
J1	1		Prémédication	Solumedrol	120 mg	G 5%	50 ml	Perfusion courte	00:10	
	2		Prémédication	Zophren	8 mg	G 5%	50 ml	Perfusion courte	00:10	
	3		Protecteur	Magnésium Sulfate 1,5 g Calcium (Gluconate) 1 g	1,5 g 1 g	G 5%	100 ml	Perfusion courte	00:15	Même pc
	4		Potentialisation	Folinate de Calcium	400 mg/m ²	G 5%	250 ml	Perfusion	02:00	En Y
	5		Cytotoxique	Oxaliplatine	100 mg/m²	G 5%	250 ml	Perfusion	02:00	En Y
	6		Protecteur	Magnésium Sulfate 1,5 g Calcium (Gluconate) 1 g	1,5 g 1 g	G 5%	100 ml	Perfusion courte	00:15	Même pc
	7		Cytotoxique	5 FU(Fuoro-uracile)	400 mg/m²			IV Bolus	00:10	BOLUS
	8		Cytotoxique	5 FU(Fuoro-uracile)	2400 mg/m²	G 5%	98 ml	Infuseur		Sur 46 h

Références

Toxicité attendue Nausée-vomissements ++, Neurotoxicité ++, Alopecie +, Cutanée +, Hématologique +.

Observations 5 FU en continu pendant 46 heures débuté dans le service et poursuivi au domicile.

Modalités de prescription

10/09/2010

Centre Hospitalier d'ARMENTIERES

Protocole mb Sein FEC 100

Validation pharmacie par : EDESAINFUSCI 02/09/2007

Validation médicale par : A.VANBOXSOM 02/09/2007

Intervalle J1-J1 : **21** jours Nb. Cures standard : 1 Indications : Sein

Jour	N°	T.	Séquence	Médicament	Posologie	Soluté	Volume ml	Voie	Durée	Remarques
J1	1		Prémédication	Solumedrol	120 mg	G 5%	50 ml	Perfusion courte	00:10	
	2		Prémédication	Zophren	8 mg	G 5%	50 ml	Perfusion courte	00:10	
	4		Cytotoxique	5FU (Fluoro-uracile)	500 mg/m ²	G 5%	250 ml	Perfusion	00:20	
	5		Mettre le casque							
	6		Cytotoxique	Endoxan (Cyclophosphamide)	500 mg/m ²	NaCl 0.9%	100 ml	Perfusion	00:20	
	7		Cytotoxique	Farmorubicine (Epirubicine)	100 mg/m ²	G 5%	100 ml	Perfusion	01:00	
	8		Enlever le casque							

Références

Toxicité attendue Allergie ++, Alopecie ++, Cardiotoxicité ++, Cystite hémorragique ++, Hématologique ++, Insuffisance Rénale ++, Mucite ++, Nausées-vomissements ++, Stomatite ++, Veinite ++, Diarrhées ++, Cutanées +, Photosensibilisation +, Pulmonaire +.

Observations

Modalités de prescription

10/08/2010

Centre Hospitalier d'ARMENTIERES

Protocole pn CISPLATINE-ETOPOSIDE

Validation pharmacie par :

Validation médicale par :

Intervalle J1-J1 : 21 JOURS

Nb. Cures standard : 1

Indications : Poumon non à petites cellules

Jour	N°	T.	Séquence	Médicament	Posologie	Soluté	Volume ml	Voie	Durée	Remarques
J1	1		Hydratation	Potassium (Chlorure) 1g Magnésium (Chlorure) 2g	2 g 2 g	NaCl 0,9%	1000 ml	Perfusion	02:00	8h 8h
	2		Prémédication	EWEND (Aprépitant)	125 mg			Per os		
	3		Prémédication	Solumedrol Zophren	80 mg 8 mg	6 5% 6 5%	50 ml 100 ml	Perfusion courte Perfusion courte	00:10 00:15	9h45 9h45
	4		Cytotoxique	Cisplatine	25 mg/m ²	NaCl 3%	280 ml	Perfusion	00:45	10h
	5		Hydratation	Potassium (Chlorure) 1g Magnésium (Chlorure) 2g	2 g 2 g	NaCl 0,9%	1000 ml	Perfusion	02:00	10h45 10h45
	6		Cytotoxique	Etoposide	100 mg/m ²	NaCl 0,9%	500 ml	Perfusion	02:00	11h
J2	1		Hydratation	Potassium (Chlorure) 1g Magnésium (Chlorure) 2g	2 g 2 g	NaCl 0,9%	1000 ml	Perfusion	02:00	8h 8h
	2		Prémédication	EWEND (Aprépitant)	80 mg			Per os		
	3		Prémédication	Solumedrol Zophren	80 mg 8 mg	6 5% 6 5%	50 ml 50 ml	Perfusion courte Perfusion courte	00:10 00:15	9h45 9h45
	4		Cytotoxique	Cisplatine	25 mg/m ²	NaCl 3%	280 ml	Perfusion	00:45	10h
	5		Hydratation	Potassium (Chlorure) 1g Magnésium (Chlorure) 2g	2 g 2 g	NaCl 0,9%	1000 ml	Perfusion	02:00	10h45 10h45
	6		Cytotoxique	Etoposide	100 mg/m ²	NaCl 0,9%	500 ml	Perfusion	02:00	11h
J3	1		Hydratation	Potassium (Chlorure) 1g Magnésium (Chlorure) 2g	2 g 2 g	NaCl 0,9%	1000 ml	Perfusion	02:00	8h 8h
	2		Prémédication	EWEND (Aprépitant)	80 mg			Per os		
	3		Prémédication	Solumedrol Zophren	80 mg 8 mg	6 5% 6 5%	50 ml 50 ml	Perfusion courte Perfusion courte	00:10 00:15	9h45 9h45
	4		Cytotoxique	Cisplatine	25 mg/m ²	NaCl 3%	280 ml	Perfusion	00:45	10h
	5		Hydratation	Potassium (Chlorure) 1g Magnésium (Chlorure) 2g	2 g 2 g	NaCl 0,9%	1000 ml	Perfusion	02:00	10h45 10h45
	6		Cytotoxique	Etoposide	100 mg/m ²	NaCl 0,9%	500 ml	Perfusion	02:00	11h

Références

Modalités de prescription

10/03/2010

Centre Hospitalier d'ARENTIERES

Protocole pn CISPLATINE- NAVELBINE

Validation pharmacie par :

Validation médicale par :

Intervalle J1-J1 : 21 JOURS

Nb. Cures standard : 1

Indications : Poumon non à petites cellules

Jour	N°	T.	Séquence	Médicament	Posologie	Soluté	Volume ml	Voie	Durée	Remarques
J1	1		Hydratation	Calcium (Gluconate)	1 g	NaCl 0,9%	1000 ml	Perfusion	08:00	8 h à 16 h
	2		Prémédication	Solumedrol	80 mg	≤ 5%	50 ml	Perfusion courte	00:10	14h30
				Zophren	8 mg	≤ 5%	50 ml	Perfusion courte	00:15	14h30
				EWEND (Aprépitant)	125 mg			Per os		14h30
	3		Cytotoxique	Navelbine (Vinorelbine)	30 mg/m ²	NaCl 0,9%	100 ml	Perfusion	00:10	15 h
	4		Hydratation	Potassium (Chlorure) 1g	2 g					16 h
				Magnésium Sulfate 1,5 g	1,5 g					16 h
				Sodium(chlorure) 4g (20%)	4 g	≤ 5%	1000 ml	Perfusion	08:00	16 h
J8	5		Cytotoxique	Cisplatine	80 mg/m ²	NaCl 3%	280 ml	Perfusion	02:00	16 h
	6		Prémédication	Zophren	8 mg	≤ 5%	50 ml	Perfusion courte	00:15	00h
	7		Hydratation	Potassium (Chlorure) 1g	2 g					00 h
				Magnésium Sulfate 1,5 g	1,5 g					00h
				Sodium(chlorure) 4g (20%)	4 g	≤ 5%	1000 ml	Perfusion	08:00	00 h
	8		Prémédication	Solumedrol	60 mg	≤ 5%	50 ml	Perfusion courte	00:10	8h
	1		Hydratation	NaCl 0,9%	500 ml			Perfusion	01:00	
	2		Cytotoxique	Navelbine (Vinorelbine)	30 mg/m ²	NaCl 0,9%	100 ml	Perfusion	00:10	14h30

Références

K broncho-pulmonaire NACP

Toxicité attendue

Alopécie ++, Auditivité ++, Hématologique ++, Insuffisance Rénale ++, Nausée-vomissements ++, Neurotoxicité ++, Constipation ++, Hypersensibilité +, Veinite +.

Observations

Surveillance de la diurèse toutes 8 heures :

Si < 800 ml à 16h, injecter 20 mg LASILIX IV

Si < 1600 ml à 00h, injecter 20 mg LASILIX IV

Si < 2400 ml à 8h (J2), injecter 20 mg LASILIX IV

ATTENTION ATTENTION EN CAS DE PRESCRIPTION CISPLATINE-NAVELBINE- RADIOTHERAPIE CONCOMITANTE

2 CURES NAVELBINE PLEINE DOSE 30 mg/m² (protocole pn CISPLATINE-NAVELBINE)

PUIS 2 CURES NAVELBINE 15 mg/m² (protocole pn CISPLATINE-NAVELBINE-radiothérapie concomitante)

Modalités de prescription

II- La prescription

- ✓ Supports de prescription: support informatique +++
- ✓ Il est nécessaire de vérifier certains paramètres avant la prescription (Feu vert) et de surveiller la tolérance en cours et après l'administration
- ✓ Contenu de l'ordonnance:
 - Identité du patient (nom, prénom, date de naissance)
 - Nom du protocole et n° de la cure
 - Unité hospitalière concernée (UF)
 - Paramètres anthropométriques avec le calcul de la surface corporelle
 - Identification du prescripteur
 - Date de prescription et signature

Modalités de prescription

✓ Calcul des doses:

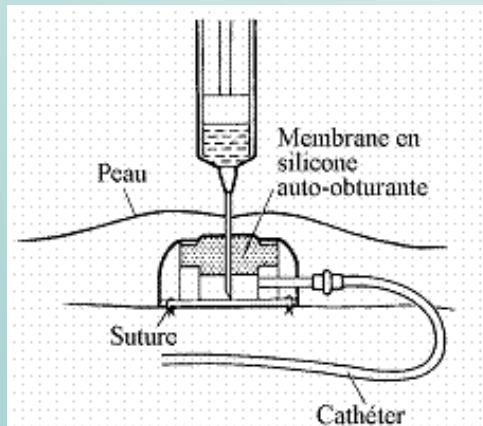
- Expression des posologies par m^2 de surface corporelle ou par Kg de poids, parfois doses fixes (rare)
- Calcul de la surface corporelle : Formule de DUBOIS et DUBOIS :
$$\text{SC (m}^2\text{)} = \text{Poids (Kg)}^{0,425} \times \text{Taille (cm)}^{0,725} \times 0,007184$$
- Abaques, réglottes, Valeurs usuelles entre 1,4 et 2,2 m^2 , Blocage à 2 m^2

Modalités de prescription

✓ Modalités d'administration

❖ la voie IV

La plus utilisée, accès facile, rapidité d'action, IVD, perfusion continue (5FU)
Simplifiée avec l'utilisation de DM tels que: la chambre implantable(PAC) ou l'infuseur



❖ la voie IM

❖ la voie SC

❖ la voie orale

Ambulatoire, qualité de vie, diminution des coûts

Modalités de prescription

III- " Le feu vert "

Mise en place du " feu vert " et signature du prescripteur oncologue ou hématologue après:

- Elimination de toute porte d'entrée infectieuse ou syndrome infectieux
- Recherche d'éventuelles affections cardiaques (ECG, FEV pour anthracyclines), pulmonaires, rénales ou hépatiques, retentissement clinique et biologique
- NFS (Hb > 8g/dl, Pq > 100 ou 150 G/L, PN > 1.5 ou 2 G/l)
- Créatininémie (< 120 $\mu\text{mol/L}$) et Cl creat (> 60 ml/min) :
cisplatine, méthotrexate (pH urinaire > 7.5)
- Transaminases (< 3 fois la normale) et bilirubinémie (< 30 $\mu\text{mol/l}$):
anthracyclines, irinotécan, asparaginase...
- Evaluation du capital veineux
- Connaître la tolérance du cycle précédent
- Vérification de l'absence de gestation ou d'allaitement

Modalités d'administration et de surveillance

✓ Généralités

- Dans le cas d'administrations consécutives de différents produits, un rinçage doit systématiquement être effectué entre chaque médicament (NaCl 0,9%)
- Au cours de toutes les étapes, éviter toute dissémination de cytostatiques pour limiter la contamination de l'environnement (respect circuit d'élimination des déchets souillés)
- Bonne préparation du patient pour un bon déroulement de la cure: importance du RCP
- Hygiène et protection personnelle: lavage antiseptique des mains, habillage du soignant (paire de gants, masque)
→ respect protocoles du service et de l'EOH

Modalités d'administration et de surveillance

✓ Administration par voie orale

- ❖ Manipulation des comprimés ou gélules :
 - Manipuler le médicament avec des gants
 - Ne **jamais** ouvrir les gélules
 - Ne **jamais** broyer les comprimés

- ❖ Administration au patient :
 - Préparer un grand verre d'eau
 - Le patient doit avaler le médicament **sans mâcher ni croquer**

Modalités d'administration et de surveillance

✓ Surveillance

Importance de la bonne transmission des informations de surveillance du patient en service de oncologie/hématologie aux prescripteurs

❖ Surveillance générale du patient :

- Paramètres (température, pression artérielle...spasme coronarien au 5FU, hypotension par étoposide)
- Faciès, nausées, état neurologique
- État cutané autour du point d'injection si voie intra-veineuse (prévention extravasation)
- Écouter les plaintes du patient

❖ Surveillance particulière : se reporter au protocole concerné

✓ Conseils au patient sortant d'hospitalisation

- Informer des EI susceptibles d'apparaître entre les cures réalisées en HDJ
- Respect de la surveillance biologique et clinique d'intercure (NFS, !! neutropénie fébrile et prise de paracétamol)
- Gestion des excréta (position assise, tirer 2 -3 fois la chasse d'eau)
- Apprentissage de la protection de soi et de son entourage proche

Pour finir sur quelques notions

✓ Protection du personnel et de l'environnement

- Manque de spécificité des cytotoxiques
- Mise en évidence d'une exposition professionnelle par la contamination des ambiances de travail
- Pénétration cutanée liée à une contamination urinaire démontrée
- Toxicité immédiate (plutôt rare)

Rougeur, œdème, prurit, asthme, céphalées, nécrose cutanée

- Toxicité retardée

Effets sur la reproduction, cancérogénèse et mutagénèse non démontrée

- Adopter le principe de précaution

Mesures de protection rigoureuses et adaptées, exclusion femmes enceintes et allaitantes

✓ Circonstances d'exposition

Lors de chaque manipulation de cytotoxique: stockage des médicaments, préparation, transport de préparations, administration, déchets non isolés, excréta des patients traités

✓ Modalités de contamination

Inhalation (aérosols), absorption percutanée directe

Pour finir sur quelques notions

- ✓ Gestion des risques: prévention de la sur-contamination
 - Bris de flacon
 - Contact accidentel du personnel avec un cytotoxique (projection oculaire, projection cutanée)
 - Mise en évidence de l'intérêt protecteur du port des gants au moment du branchement des chimiothérapies
 - Efficacité de la purge préalable des tubulures avec le solvant
- ✓ Nécessité d'un système d'assurance qualité au niveau du circuit des anticancéreux à l'hôpital : (réception/stockage, préparation, administration)
- ✓ Manipulation des produits



