

Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Les différents effets secondaires des médicaments de chimiothérapie

**Docteur O. Capitain
DU Oncogériatrie
2 Février 2010**

Avant-Propos

Histoire naturelle du Cancer

Approches épidémiologiques
Carcinogénèse
Croissance tumorale
Principales approches thérapeutiques

Le contexte...

Un problème de santé publique.

Augmentation ++ Incidence et Prévalence ces 20 Dernières
Années :

160 000 nouveaux cas en 1980

278 000 nouveaux cas en 2000

1/ Vieillesse population, augmentation des FDR dans
la seconde moitié du XX Siècle

(Alcool et Tabac ++) et FDR Professionnels ++

2/ Identification plus précoce des Cancers par le Dépistage

Poids considérable sur la Santé Publique

150 000 décès par an (26 % des DC en France)

1ère cause de DC chez l'homme (31 vs 29 % MCV)

800 000 p. vivent avec un Cancer

2 000 000 ont ou ont eu un Cancer +++ en France ce jour

Variation dans l'espace et dans le temps.

Dans l'espace :

Différence d'incidence selon les pathologies concernées et les régions considérées

Ex : K ORL (période 72-82) 48 % France vs 9.2 GB

K BP 45 % France vs 72 % GB (/100 000 hbts)

Fréquence ++ du cancer de l'estomac au Japon
(alimentation salée, fumée, tabac...)

Dans le temps :

Globalement les cancers augmentent avec l'espérance de vie de la population

(80 000 DC / an en 1954 vs 135 000 40 ans +tard)

→ Cause : Augmentation pop° > 50 ans

Variation dans l'espace et dans le temps.

Dans le temps (suite) :

Ces 30 dernières années en France :

Cancer du poumon, de la prostate et du **sein**

Mais DC en augmentation faible car Dg +
précoce et thérapie + efficace

Cancer de l'estomac et du col de l'utérus

Le cancer est d'abord lié à l'âge !!! = Mal. du Vieillessement

Il est exceptionnel avant 35 ans (2e cpdt après les morts violentes) : type embryonnaire ou proches des K expérimentaux (< -- > Virus)

Après 35 ans : « Usure » de l'organe exposé
→ Les 2 + fqts : Alcool / Tabac (25% K)

Un problème de santé publique.

La France a la plus mauvaise mortalité prématurée d'Europe due au Cancer du fait de l'exposition aux facteurs de risque et de la faiblesse de la prévention (Problèmes essentiellement socioculturels ++ QS
Détournement Loi Evin)

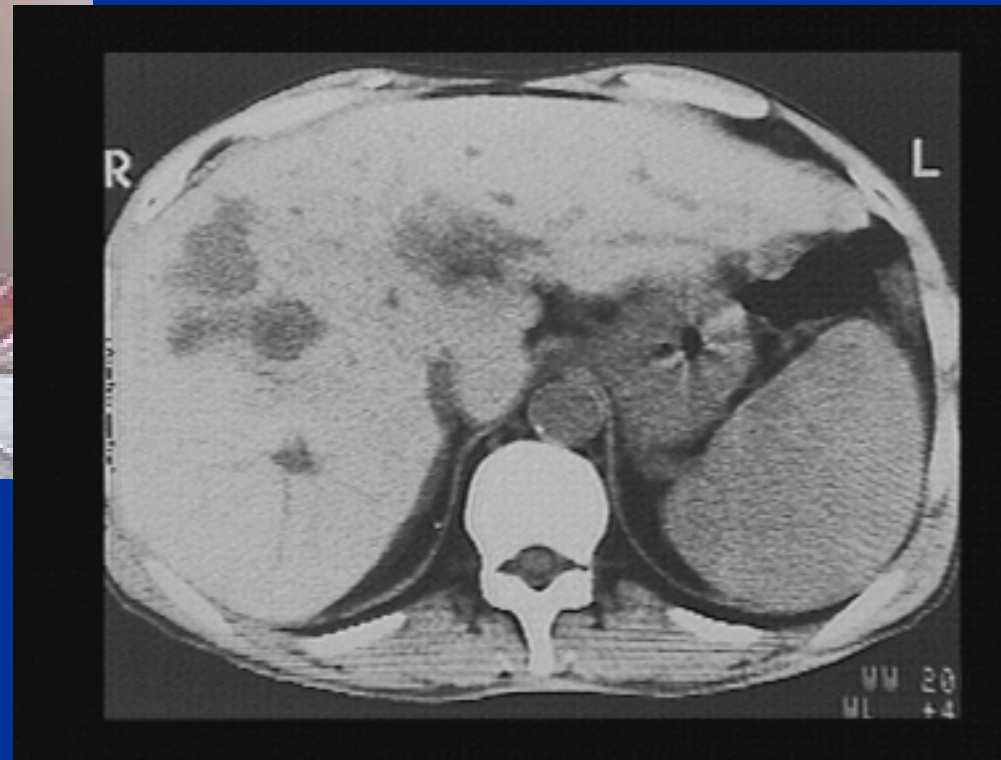
Présence médiatique importante (20 millions € AM+ Etat) mais faiblesse sur le terrain (< 3 millions €) / Industries Tabac et Spiritueux

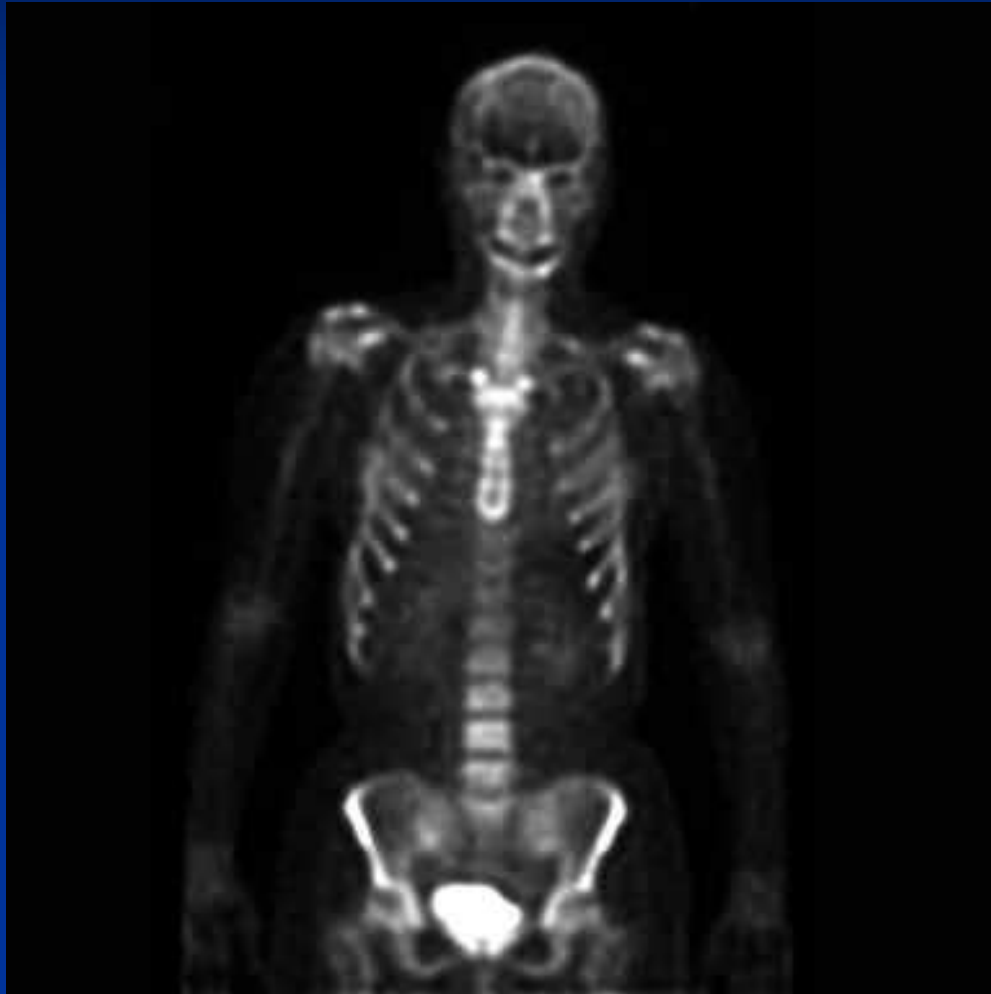
Source : Rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 16/ 01/ 03.

Extension aux organes



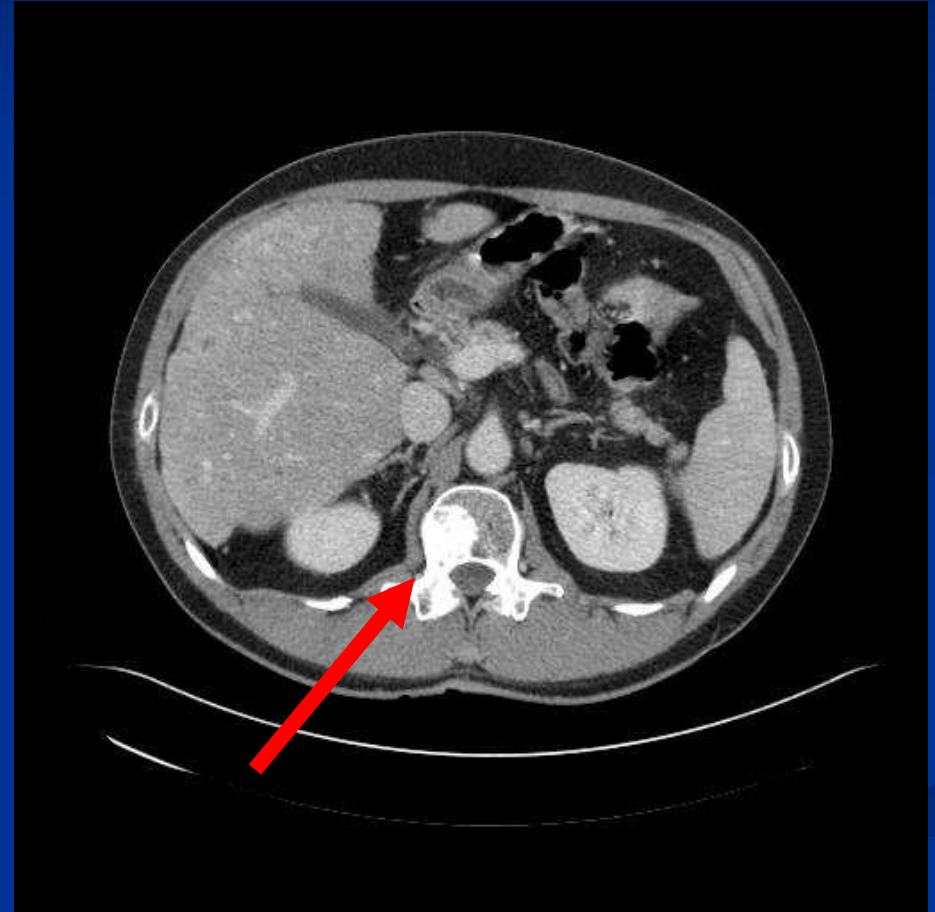
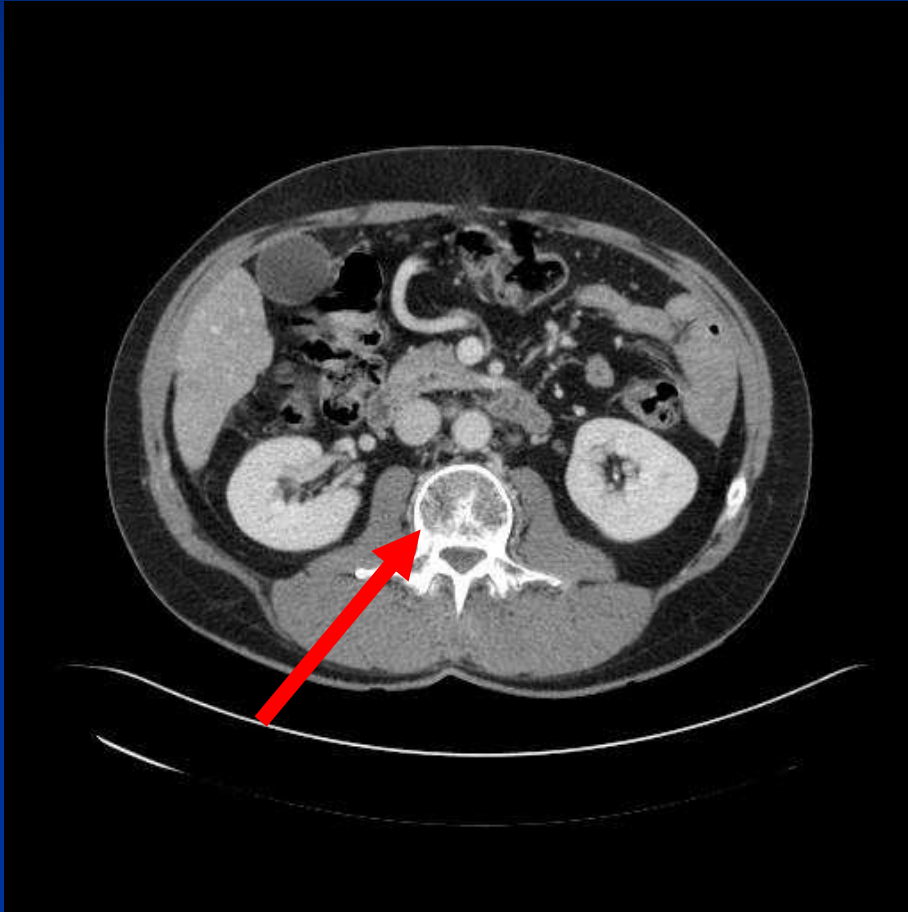
Tomodensitométrie
(scanner)





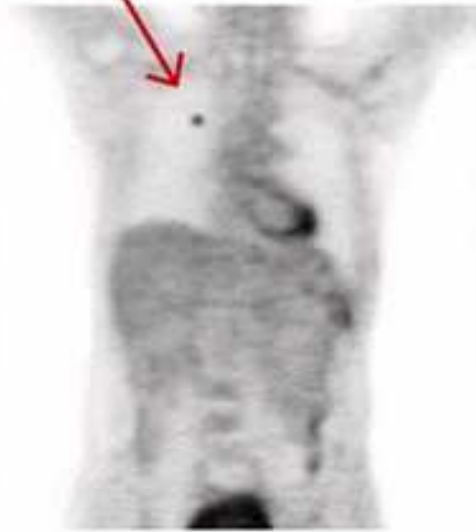
**Scintigraphie
osseuse normale**

Bilan osseux : métastase



TEP - CT





57-year-old male with lung cancer, 1cm lesion

Image TEP

+

Image TDM

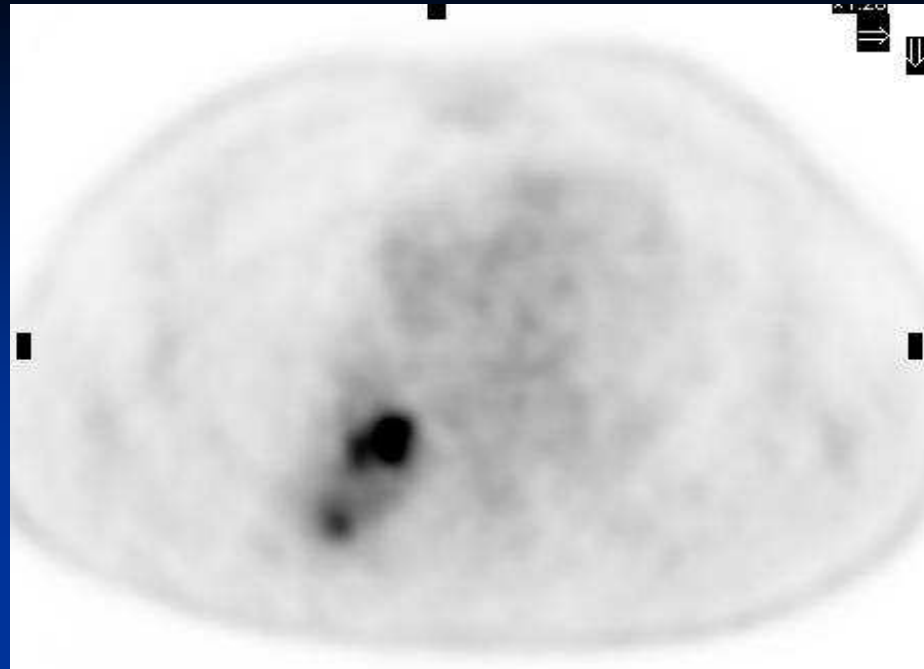


Image de Fusion



Histoire naturelle du Cancer

Approches épidémiologiques

Carcinogénèse

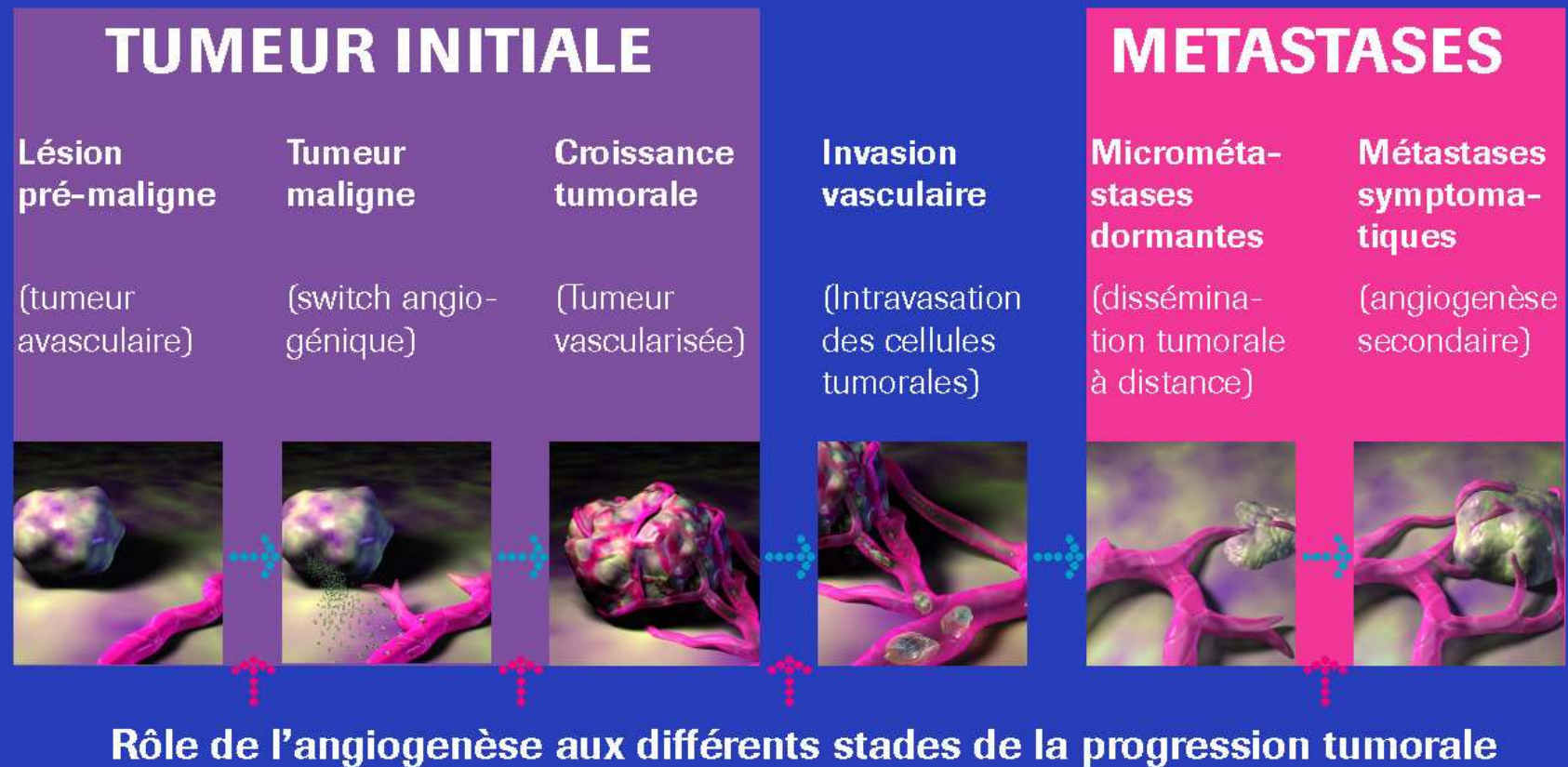
Croissance tumorale

Principales approches thérapeutiques

Cancer: phénomène multifactoriel

- actions successives de différents agents cancérigènes,
- événements génomiques multiples et coopératifs pour aboutir à la transformation cellulaire (2 à 9) Durée moyenne 20 ans:
- facteurs endogènes:
 - génétiques
 - hormonaux
 - immunitaires
- facteurs exogènes:
 - substances chimiques
 - virus
 - radiations
 - facteurs liés au mode de vie (tabac, alcool, alimentation)

Physiologie cancéreuse.



**Initiation (dysrégulation) → Promotion (clones)
→ Invasion locale puis à distance**

Prise en charge thérapeutique. Physiologie cancéreuse.

Phase DORMANTE ou avasculaire :

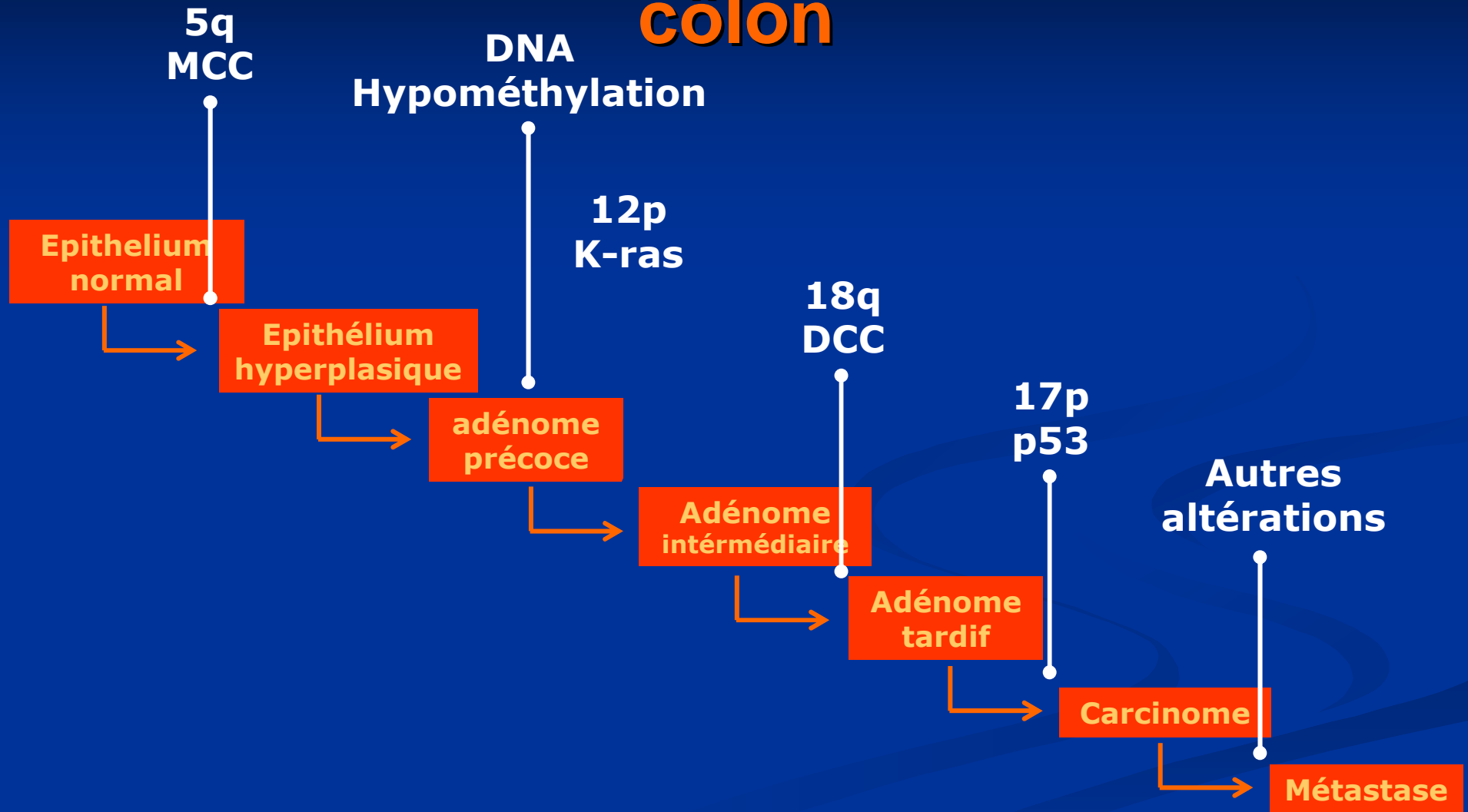
- Tumeur de petite taille
(diamètre : $\leq 1-2$ mm)

Phase VASCULAIRE :

- Développement de nouveaux vaisseaux
- Croissance tumorale locale
- Potentiel métastatique



Modifications géniques du cancer du côlon



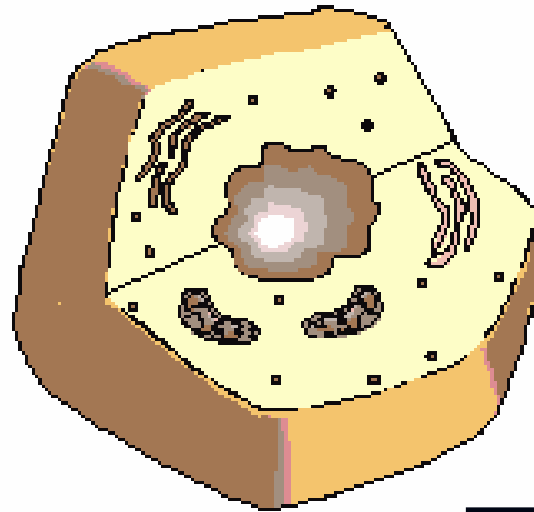
Fearon and Vogelstein, 1990

Carcinogenèse.

MORPHOLOGIE



Morphologie de la cellule cancéreuse



- Noyau volumineux
- Noyau irrégulier
- Nombreuses mitoses
- Peu de caractère de différenciation, donc des problèmes d'identification du tissu dont elles proviennent

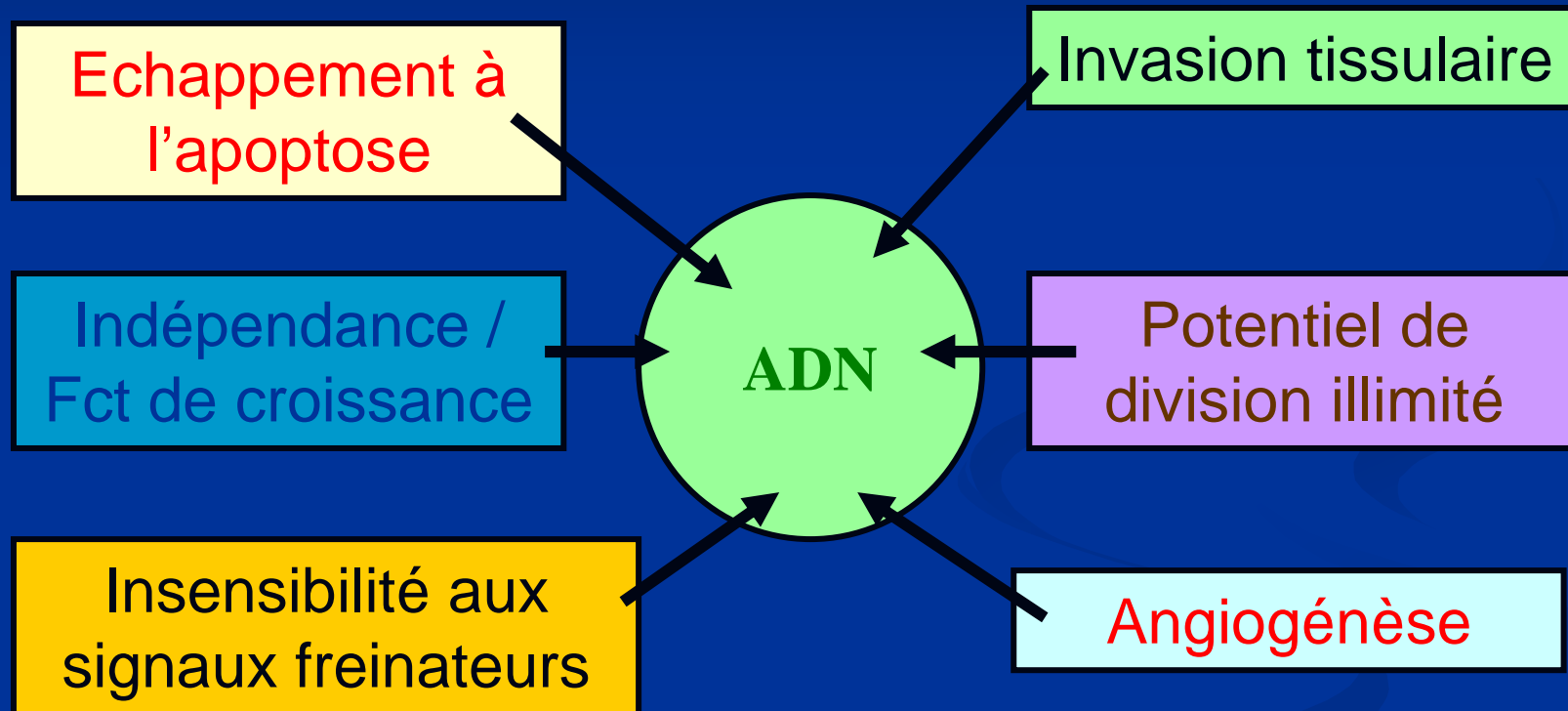
→ IMMUNOHISTOCHIMIE ++

Tissu normal → Hyperplasie → Métaplasie → Dysplasie

Cancer invasif ← Carcinome in situ

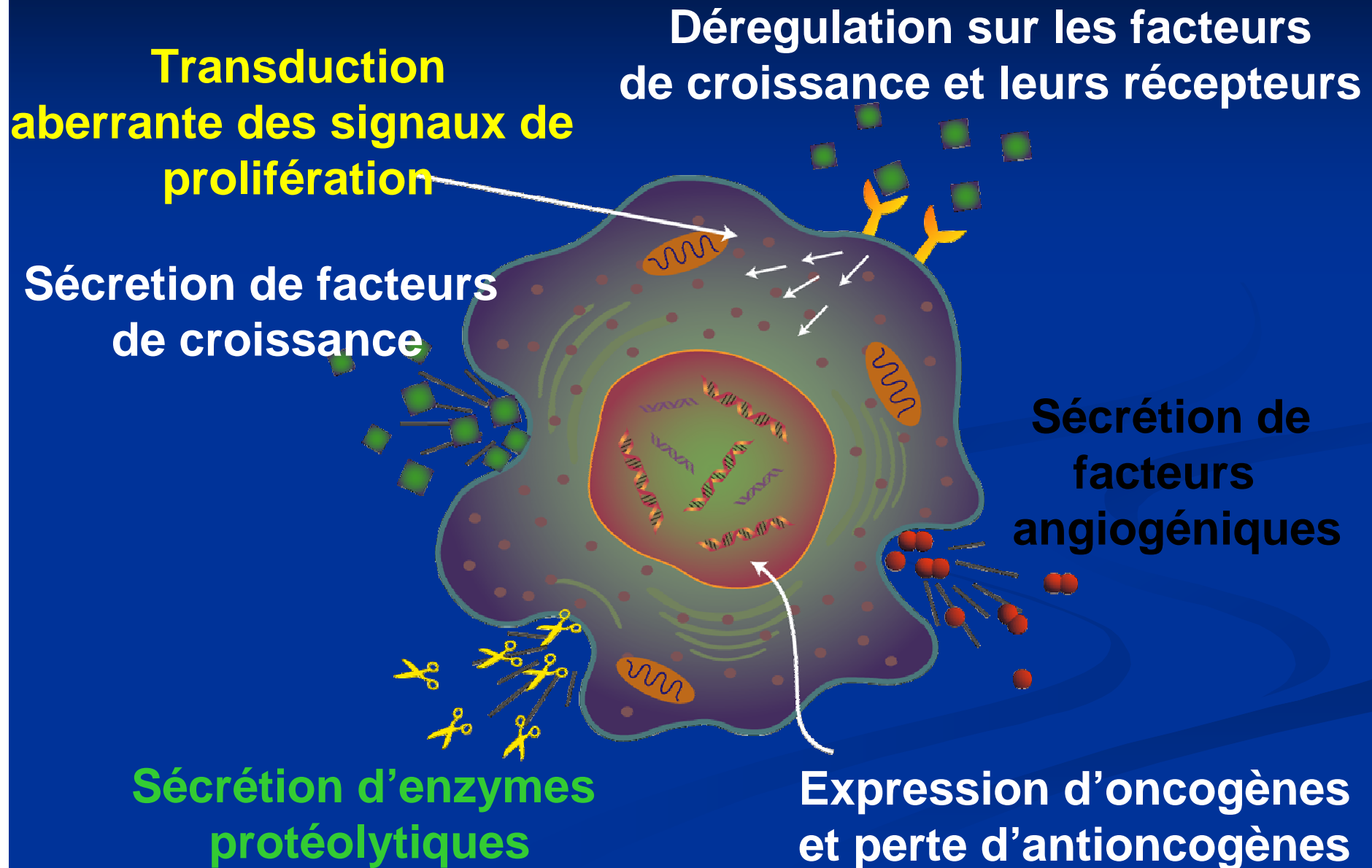
La cellule cancéreuse.

6 PROPRIETES



(« The Hallmarks of Cancer » Cell ; 100 :57-70)

Anomalies moléculaires et cancer



Différences entre tumeurs bénignes et malignes

Tumeur bénigne

- différenciée
- mitoses rares
- croissance lente
- non invasive
- non destructrice
- encapsulée
- pas de récurrence
- métastase = 0
- pas de retentissement sur l'organisme

Tumeur maligne

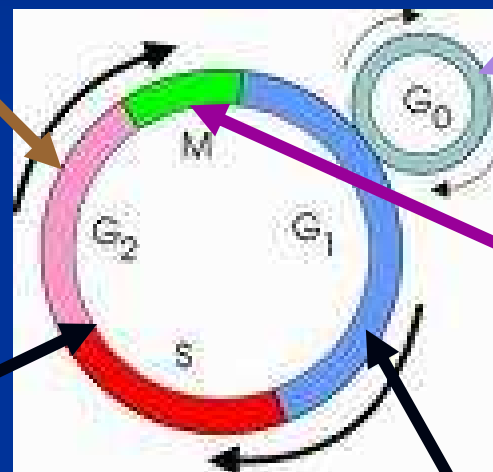
- ← peu différenciée
- ← mitoses fréq.
- ← croissance rapide
- ← invasive
- ← destructrice +++
- ← non encapsulée
- ← récurrence +++
- ← métastases
- ← retentissement sur l'organisme

Le cycle cellulaire

L'ensemble de ces cellules en prolifération parcourant activement le cycle cellulaire représente le « Pool prolifératif »

La phase G_2 est d'une durée courte (environ 2 à 3 heures). L'activité de transcription est très faible mais l'activité de traduction se produit encore notamment avec la synthèse protéique, indispensable à l'édification du fuseau cellulaire. En phase G_2 , chaque molécule d'ADN nucléaire existe sous la forme de deux chromatides sœurs correspondantes

Cette voie de différenciation a lieu pendant la phase G_1 .



La phase de Mitose (M), plus rapide (1h environ) se produit au décours : Quatre sous-phases la constituent (**Prophase, Métaphase, Anaphase et Téléphase**) au cours desquelles la chromatine atteint son niveau de compaction maximal, soit les « chromosomes »

la cellule rentre en phase S, d'une durée d'une dizaine d'heures environ, phase essentielle de réplication de l'ADN.

Quantité passant progressivement de $2n$ à $4n$ d'ADN.

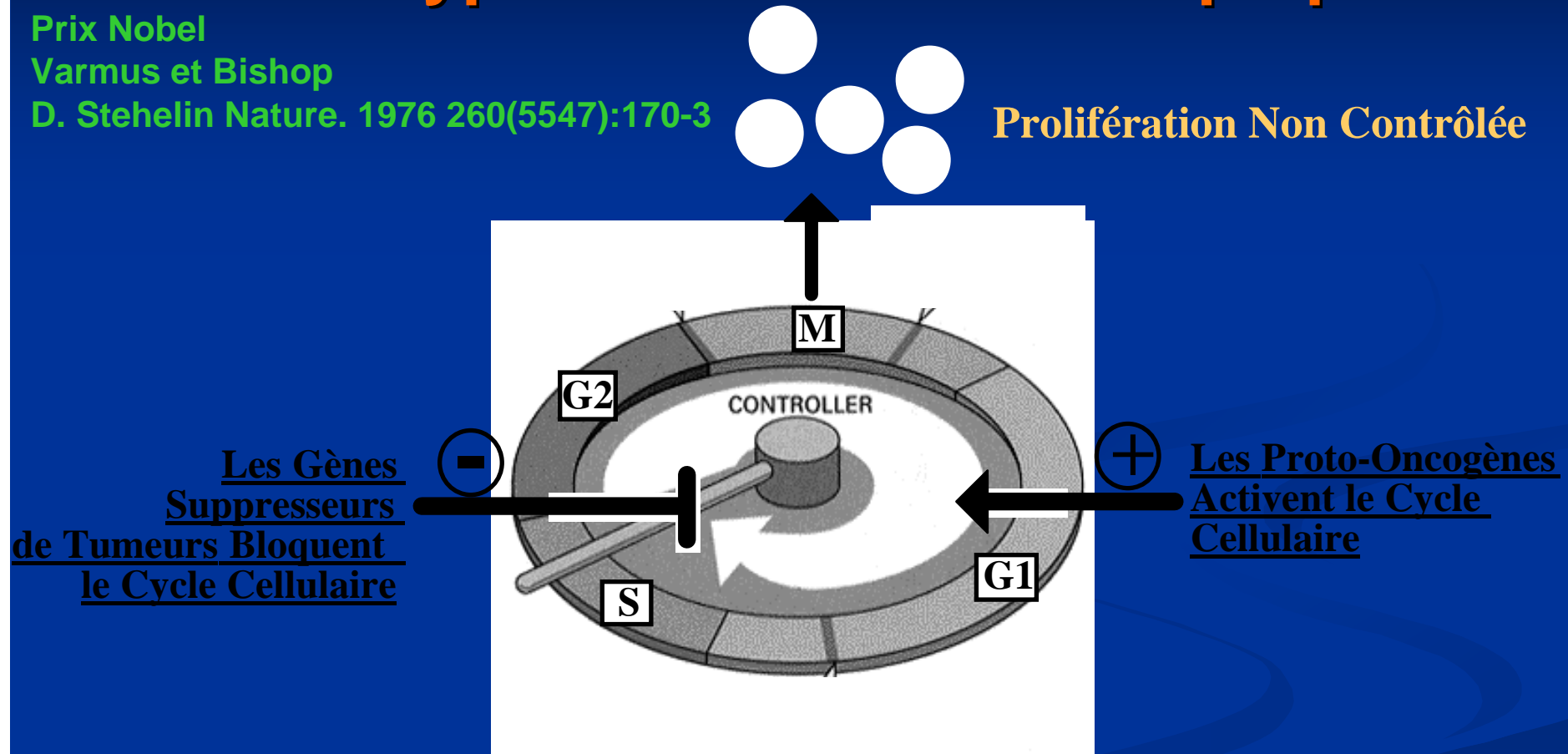
La phase G_1 est d'une durée très variable selon le type cellulaire, allant de plusieurs heures à quelques jours. Au cours de G_1 , plusieurs mécanismes déterminant pour les mécanismes de réplication futurs vont être enclenchés (synthèse d'ARN, d'enzymes, de protéines, etc...) : Les activités de transcription et de traduction sont intenses (avec accroissement de l'activité cellulaire globale et du volume du cytoplasme entre autres).

Pendant la phase G_1 , le noyau contient une quantité $2n$ d'ADN.

Cancérogenèse : Deux Types de Gènes sont impliqués

Prix Nobel
Varmus et Bishop
D. Stehelin Nature. 1976 260(5547):170-3

Prolifération Non Contrôlée



Les Gènes
Suppresseurs
de Tumeurs Bloquent
le Cycle Cellulaire

Les Proto-Oncogènes
Activent le Cycle
Cellulaire

1. Activer un Oncogène
2. Inactiver un Gène Suppresseur de Tumeurs

**contrôle du
cycle cellulaire**

**inhibition de
la prolifération
cellulaire**

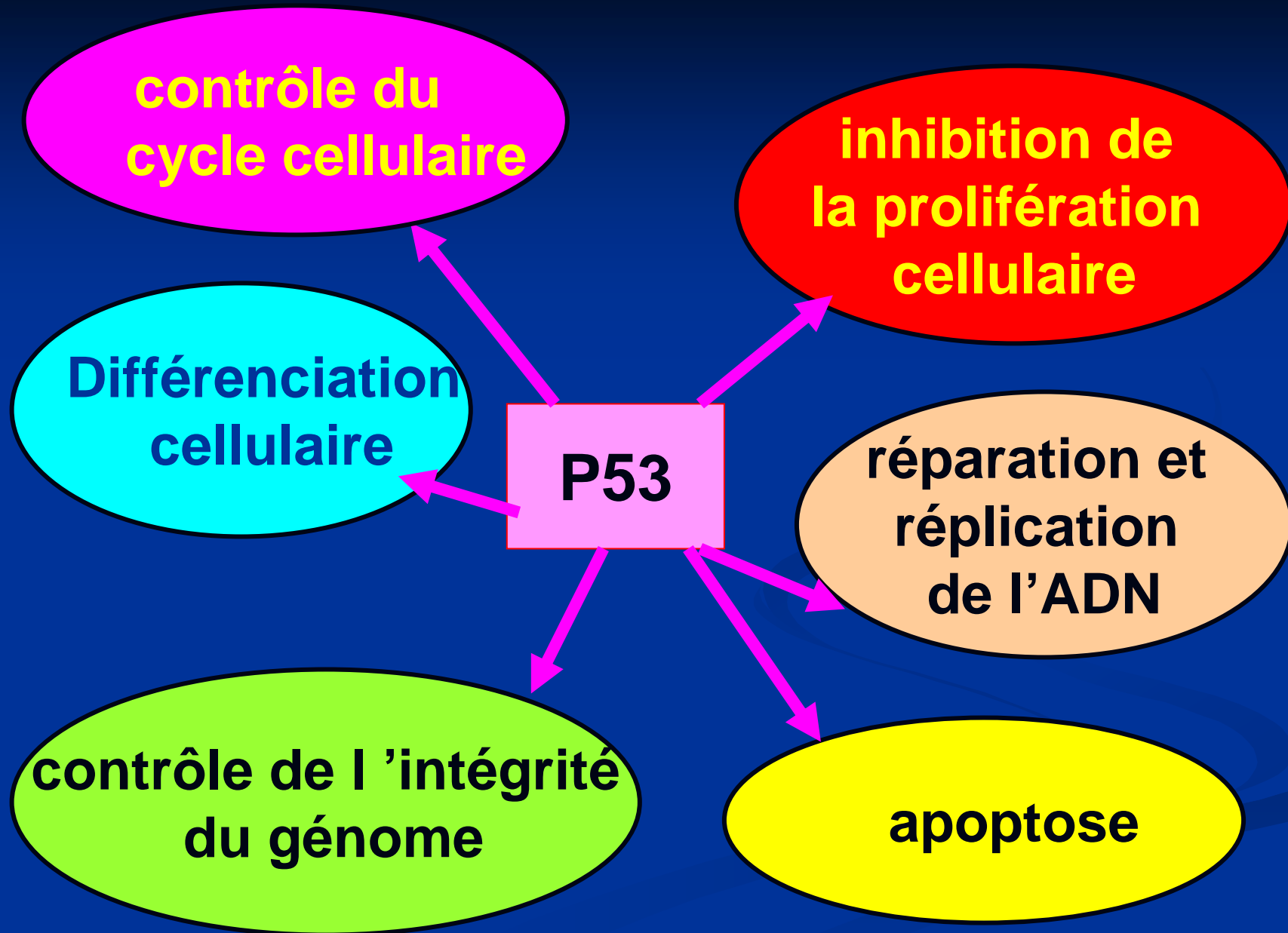
**Différenciation
cellulaire**

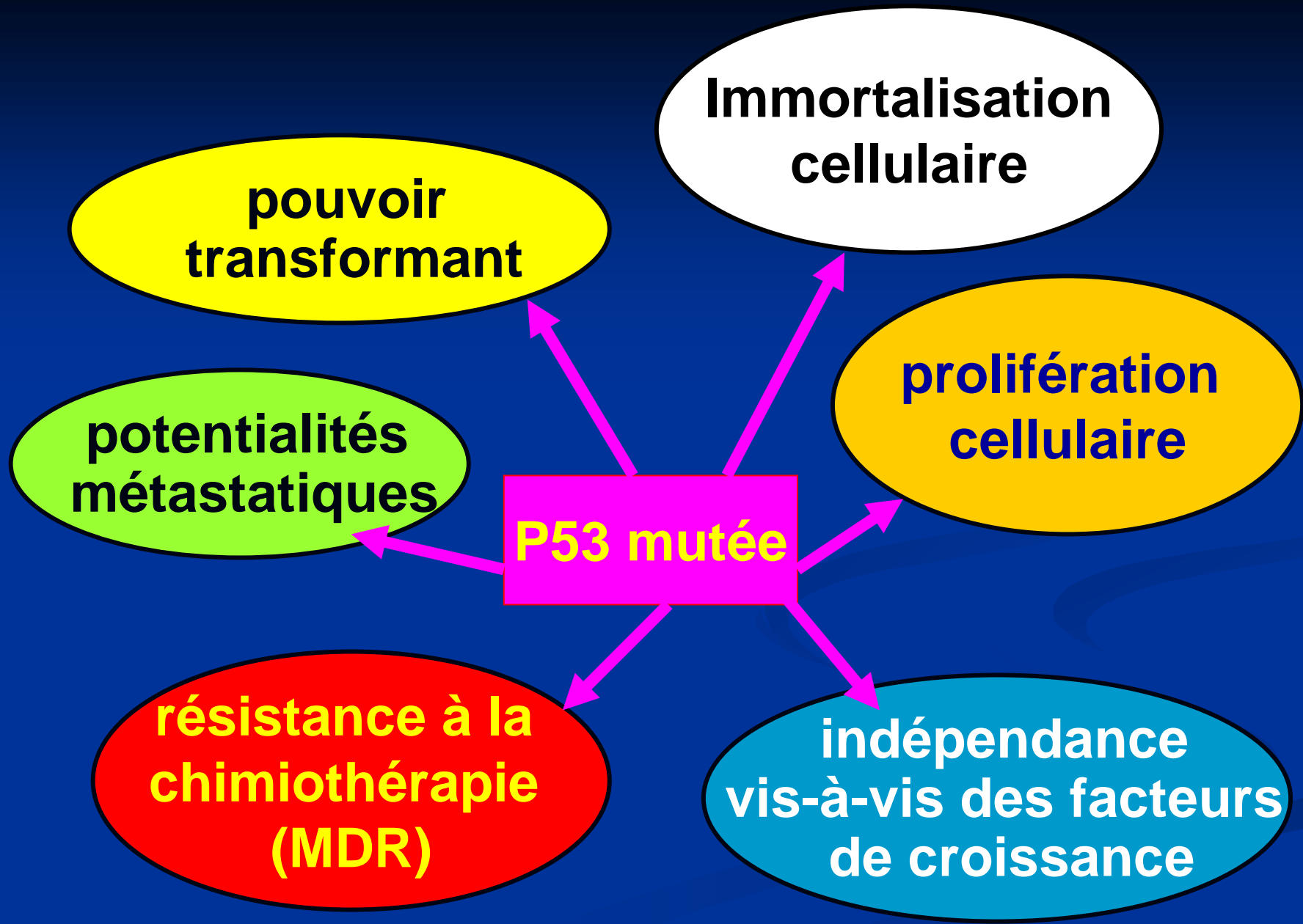
P53

**réparation et
réplication
de l'ADN**

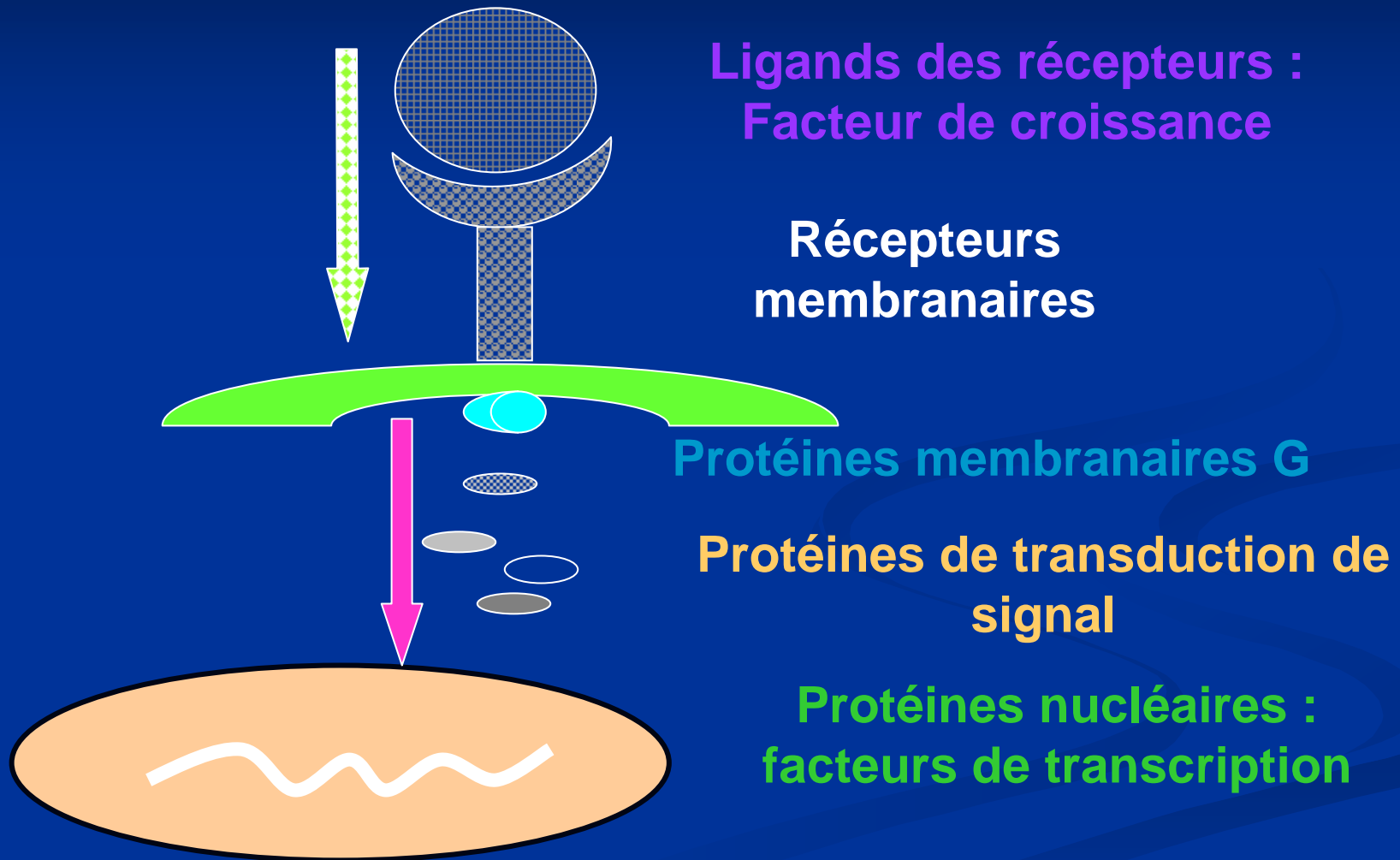
**contrôle de l'intégrité
du génome**

apoptose





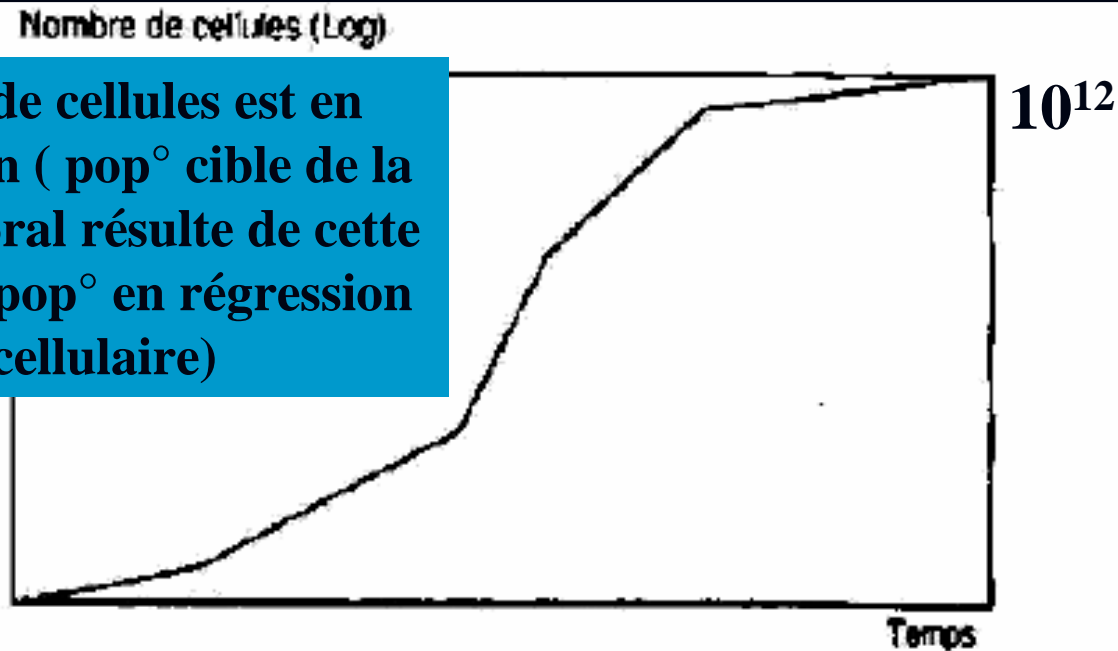
Familles de proto-oncogènes



Physiologie cancéreuse.

La courbe de croissance tumorale est de type Gompertzien

Une fraction seule de cellules est en phase de prolifération (pop° cible de la CT). Le volume tumoral résulte de cette population et d'une pop° en régression (G0 + Mort cellulaire)

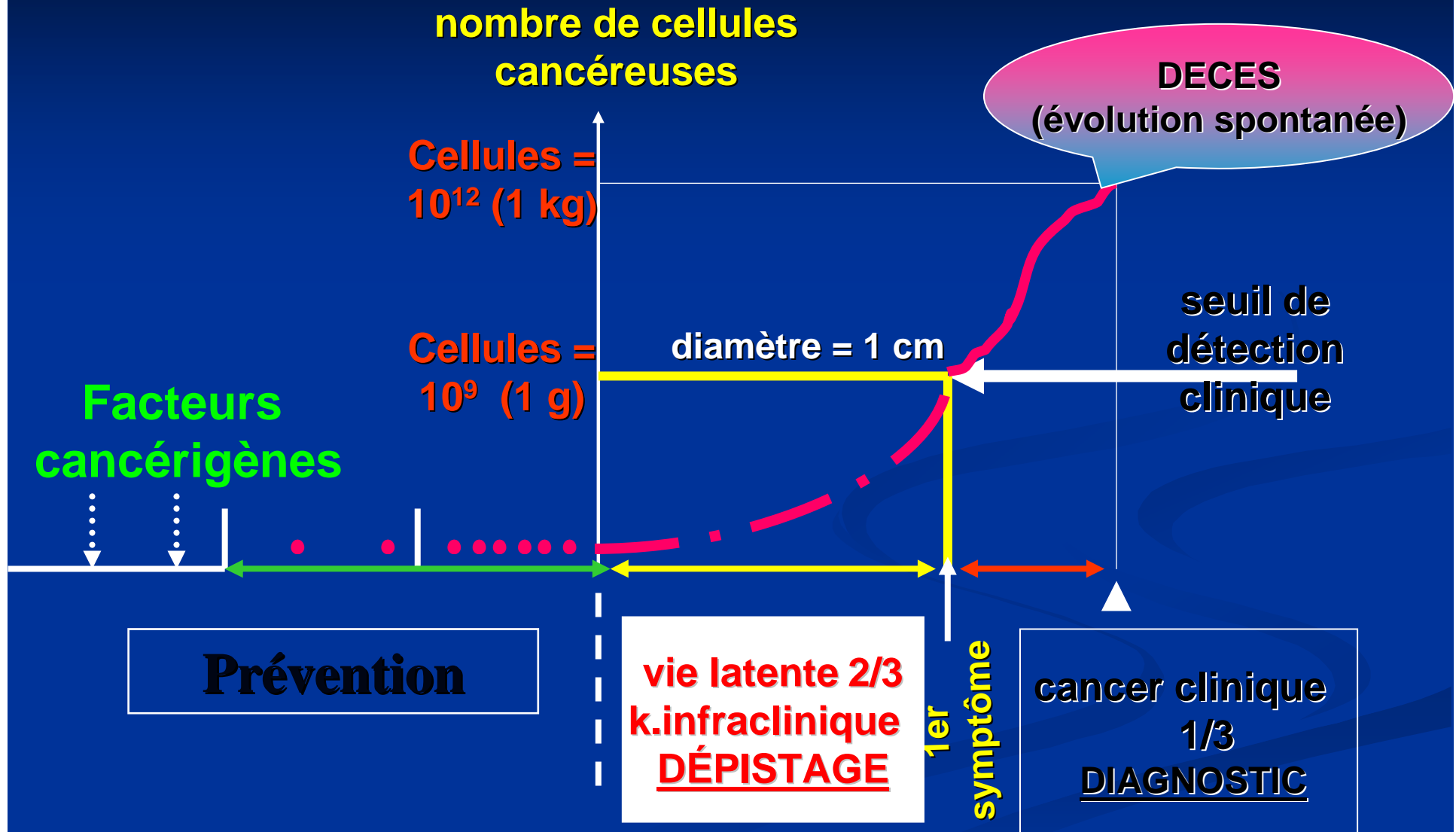


Seuil de détection : 1 g = 10^9 cellules = 30 doublements cellulaires.
Lors du décès : 10^{12} cellules = 1 kg = 10 doublements de plus
La phase pré-clinique est 3 à 4 fois plus longue que la phase clinique.
Exemple : pour les cancers du sein la phase préclinique peut atteindre 8 ans.

Modèle de Skipper (modèle murin) où les cellules sont en croissance logarithmique : Tts les cellules sont en phase de division sans cellule en phase de repos (G0).

Tumeur germinales
Lymphome de Burkitt

LA VIE CACHEE DU CANCER



PREVENTION PRIMAIRE et PREVENTION SECONDAIRE

Facteurs
de
risques



Cellule
normale



Cellule
transformée

Etat
précancéreux



K.
asymptomatique



K.
symptomatique

PREVENTION
PRIMAIRE

DEPISTAGE
PREVENTION
SECONDAIRE

DIAGNOSTIC

Histoire naturelle du Cancer

Approches épidémiologiques

Carcinogénèse

Croissance tumorale

Principales approches thérapeutiques

Prise en charge thérapeutique

Principalement

La chirurgie

La radiothérapie

La chimiothérapie

Prise en charge thérapeutique

Principalement

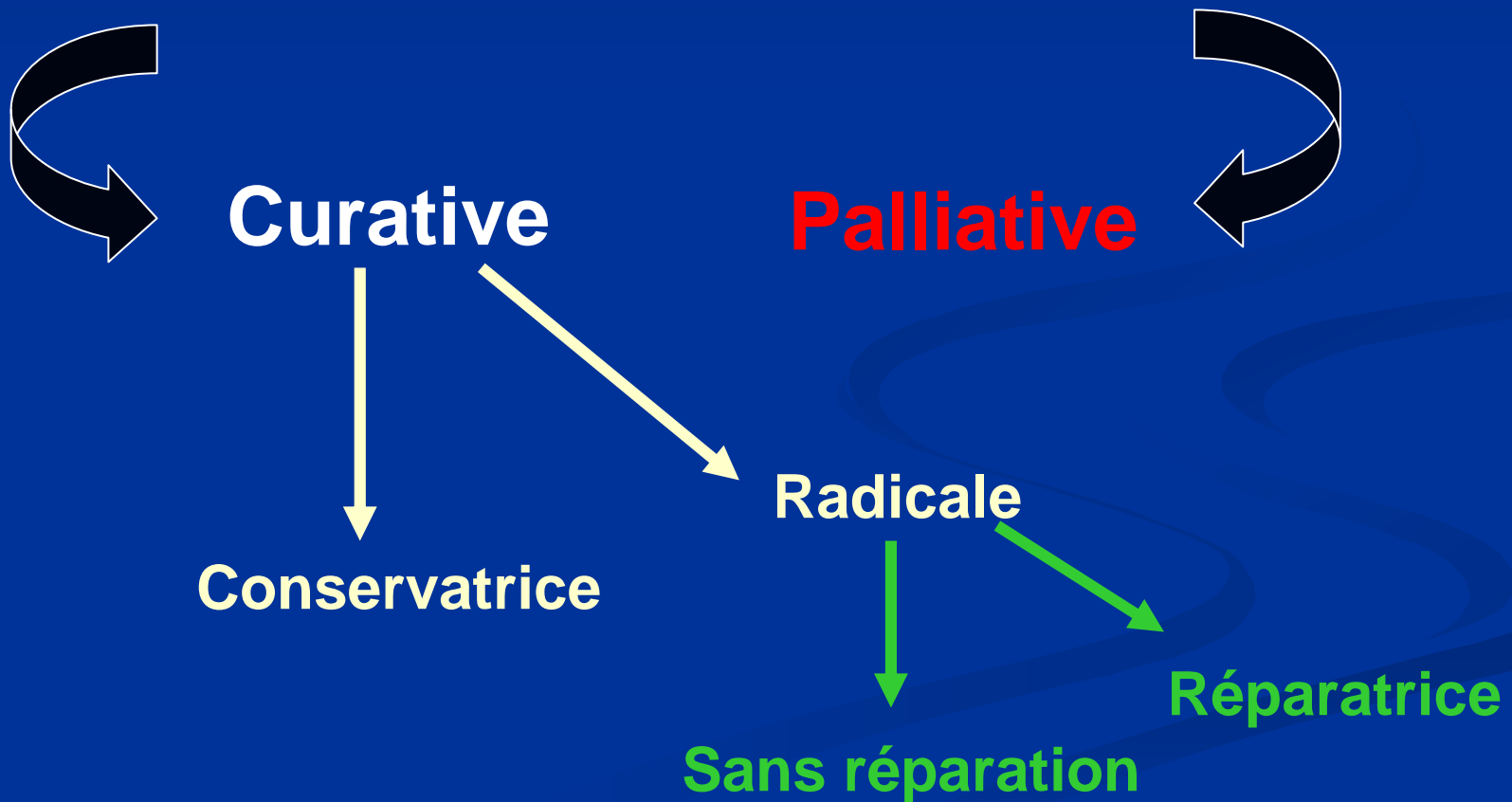
La chirurgie

La radiothérapie

La chimiothérapie

Prise en charge thérapeutique.

La Chirurgie.



Prise en charge thérapeutique

Principalement

La chirurgie

La radiothérapie

La chimiothérapie

Prise en charge thérapeutique.

La Radiothérapie.

```
graph TD; A[La Radiothérapie.] --> B[Radiothérapie externe (transcutanée)]; A --> C[Curiethérapie (implantée)]; A --> D[Radiothérapie métabolique (radioéléments administrés)];
```

**Radiothérapie externe
(transcutanée)**

**Curiethérapie
(implantée)**

**Radiothérapie métabolique
(radioéléments administrés)**

Prise en charge thérapeutique

Principalement

La chirurgie

La radiothérapie

La chimiothérapie

Prise en charge thérapeutique. La chimiothérapie.

L'ensemble des constituants cellulaires ou de l'environnement tumoral peut être la cible des cytotoxiques.

CIBLES PRINCIPALES :

ADN (ponts inter-, intra-brins)

Protéines du cytoplasme notamment la tubuline
(fuseau)

Les enzymes servant à la réplication
(topoisomérase)

Les récepteurs de croissance (Thérapie ciblée)

Les facteurs de croissance (VEGF)

Antimétalloprotéase

Immunothérapie (spécifique / non spécifique)

Prise en charge thérapeutique. La chimiothérapie.

Rationnel : Inhibition de la synthèse d'ADN
→ Apoptose

Historiquement svt de découverte fortuite

- moutardes azotées (gaz de combat)
- actinomycine D (antibiotiques)

Plus récemment recherche plus rationnelle (Ex : 5 FU)

- Criblages de plus de 40 000 composés / an sur des lignées cellulaires immortalisées (60) in vitro (NCI)
- Synthèse d'analogues de mol déjà identifiées afin d'augmenter l'index thérapeutique
(= moins d'effets Ilres plus d'efficacité)

Prise en charge thérapeutique. La chimiothérapie.

Les **agents cycle-dépendants** sont des agents qui interagissent avec l'ADN de façon covalente.

Les **agents phase-dépendants** interagissent avec les enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN. Leur activité est donc liée à la durée d'administration.

EXEMPLES :

Antimétabolites ---> Phase S

Alkylants pdt tout le cycle

Poisons du fuseau ---> Phase M

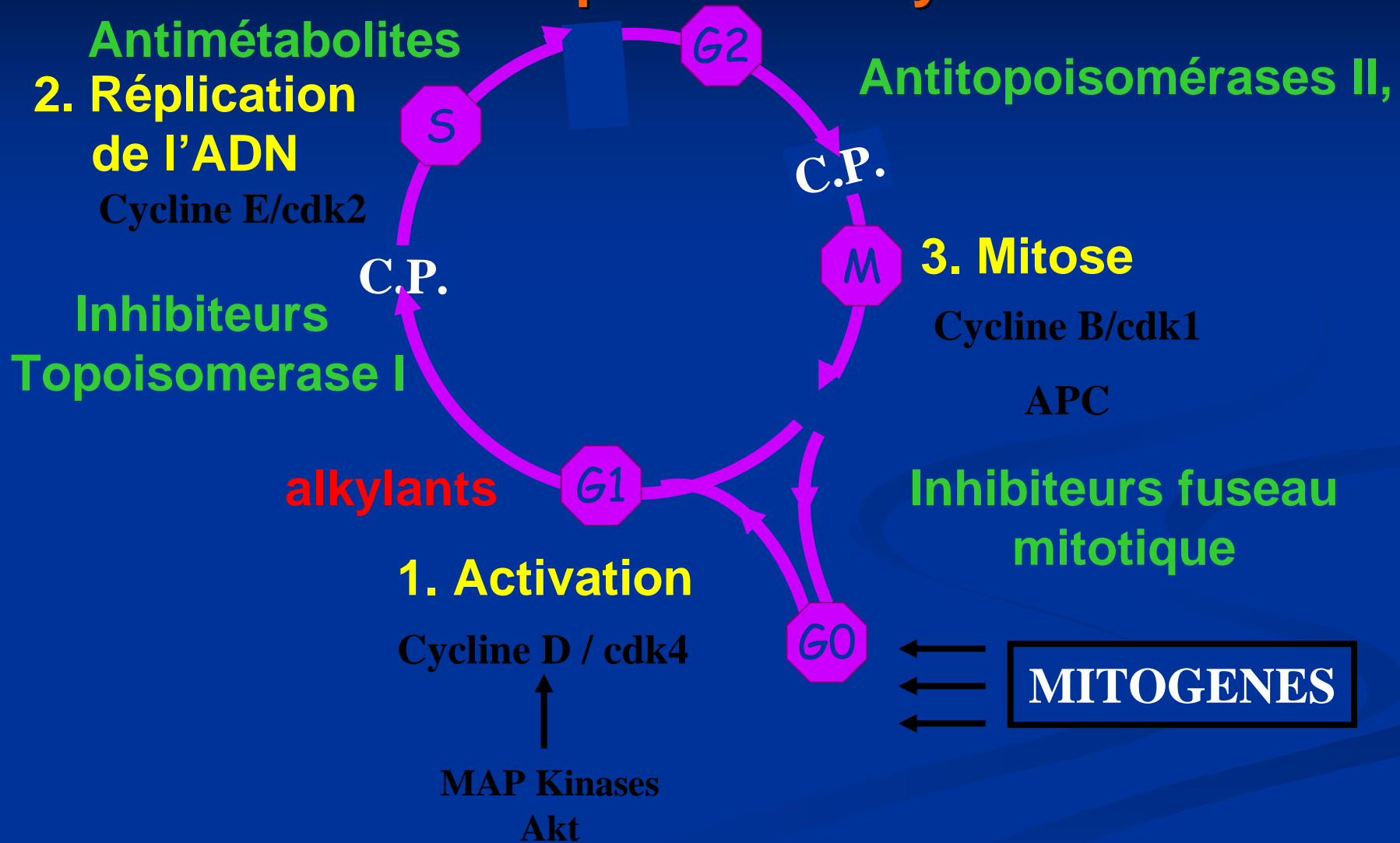
Théorie de Goldie - Coldman

= Très probable pop^o résistante à la base

1 g Tumeur = 10⁹ C, Tx mutation 10⁻⁵ --> 10⁻⁴ C

Double R = 10⁻¹⁰ C --Intérêt des associations

Médicaments cytotoxiques traditionnels et différentes phases du cycle cellulaire

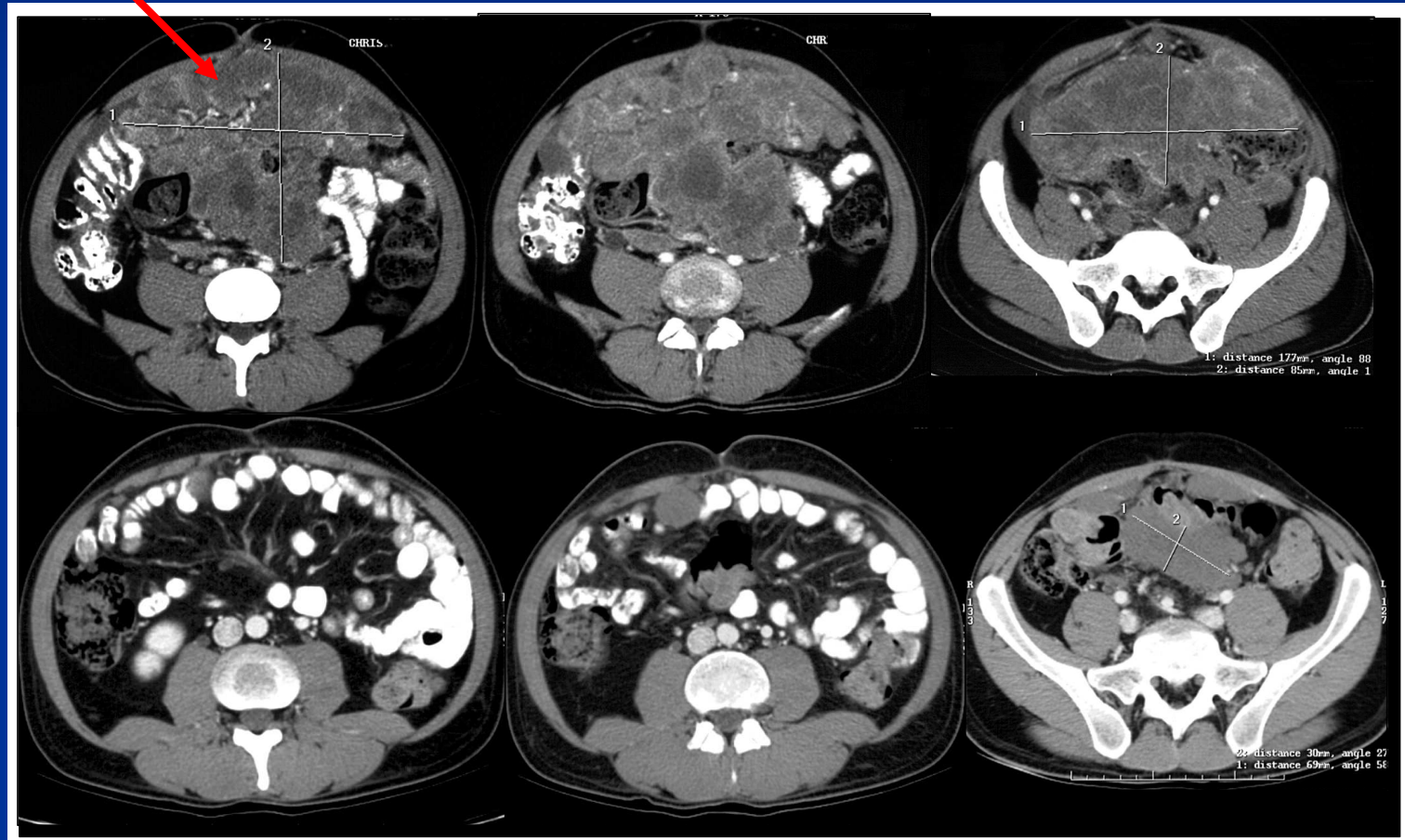


Effets Antitumoraux des agents cytotoxiques

Baseline



Cycle 6



Prise en charge thérapeutique.

Les classes médicamenteuses

Les classiques

- **Alkylants** (*platines, cyclo/ifosfamide*)
- **Intercalants** (*anthracyclines*)
- **Inhibiteurs topoisomérase 1** (*CPT11, topotécan*)
- **Inhibiteurs topoisomérase 2** (*VP16*)
- **Antimicrotubules** (*taxanes, vinca-alcaloïdes*)
- **Antimitotiques** (*bléomycine*)
- **Antimétabolites** (*5FU, Gemcitabine, MTX,...*)

Prise en charge thérapeutique.

Les modernes

= Thérapies ciblées

- Les inhibiteurs récepteurs tyrosine kinases

- **les anti c-kit** (*Glivec et LMC et GIST*), **EGFR** (*Iressa, Tarceva et poumon*), **VEGFR** (*PTK,*)

- Les anticorps monoclonaux

- **les anti HER2** (*Trastuzumab, Herceptin et sein*), **HER1** (*Cetuximab et colon, ORL*), **VEGF** (*Avastin et colon, sein, poumon*)

- Les autres... Eruption acnéiforme ++

HTA, Epistaxis +++

- **les inhibiteurs protéasome** (*bortezomib ou Velcade et myélome*)

Prise en charge thérapeutique.

MISE EN ROUTE D'UNE CHIMIOOTHERAPIE

Le patient : - état général (évolution OMS et poids)
- symptômes (évolution)
- traitements (antipyrétiques, antalgiques)

La maladie : - évaluation clinique des cibles
- bilan référence
- contrôle radio « simple et rentable »

La biologie : - normalité des paramètres
- correction toxicité (NFS, ...)
- marqueurs simples et « sophistiqués »

Prise en charge thérapeutique.

MISE EN ROUTE D'UNE CHIMIOOTHERAPIE

- L'état veineux :**
- évaluation du capital veineux
 - indication voie centrale (KT, site)
 - KT et fièvre +++
 - perméabilité de la voie centrale

- Le traitement :**
- dose unitaire adaptée
 - * poids, albumine, créa, B.H
 - * terrain à risque (OMS, âge)
 - * défaillance viscérale (IR/IH)
 - * tolérance cycle antérieur
 - dose cumulée (ex : anthracyclines)

SELS DE PLATINE: (1) Cisplatine

Classe : alkylants (adduits)

Elimination : REIN

Toxicité :

- nausées, vomissements +++++
- rénale +++++
- neuropathie périphérique +++ (DC)
- auditive (perte des aigus, pic sérique)
- hématologique (anémie, thrombopénie, GB)

Précaution: - vérifier la créatininémie (CL),
l'hydratation, attention chez l'hypertendu
(IEC, diurétiques)

Prévention : - sétrons + corticoïdes + aprepitant,
hydratation (NaCl, Mg), érythropoïétine

Surveillance : attention aux N/V prolongés, Créa. Sg +

SELS DE PLATINE : (2) Carboplatine

- **Classe** : *alkylants (adduits)*
- **Elimination** : REIN (filtration glomérulaire)
- **Toxicité** :
 - allergie (à connaître)
 - nausées, vomissements ++ (différés)
 - hématologique (**thrombopénie +++**, GB++)

- **Précaution** : *vérifier la créatinine (clairance)*
- **Prévention** : sétrons + corticoïdes
- **Surveillance** : NFS
- **Posologie** :
 - relation PK/PD
 - mg/m² ⇨ AUC sélectionnée

5 Fluoro-uracile ou 5 FU


- **Classe** : antimétabolite
- **Métabolisme** : conversion enzymatique
- **Elimination** : - catabolisme (DPD), anabolisme
- **Toxicité** : - liée à la dose et au schéma
 - mucite ++, diarrhée++, SMP, conjonctivite
 - cardiotoxicité (stt avec Cisplatine)
 - neutropénie, encéphalopathie (rare)
- **Prévention** : Bains de bouche +++, vitamine B6
- **Correction** : lopéramide, soins mains (pommade)
- **Schéma administration** : IV continu, PO
(UFT, XELODA+++)
- **Optimalisation traitement** : adaptation PK

ANTHRACYCLINES

- **Classe** : *intercalants, inh. Topo II, radicaux libres*
- **Nom** : doxorubicine, épirubicine
- **Métabolisme** : FOIE (conjugaison)
- **Élimination** : voies biliaires
- **Toxicité** :
 - nausées, vomissements ++
 - neutropénie (mucite) ++, alopecie
 - **coeur (dose, paclitaxel, herceptin)+++**
- **Précaution** :
 - *attention au bilan hépatique*
 - *attention à la dose totale cumulée*
- **Prévention** : setrons, cardioxane®, f. liposomales
- **Surveillance** : NFS, FEV (détection cardiotoxicité ++)
- **Schéma administration** : q 3 sem voire q 1 sem



VINCA-ALCALOIDES

- **Classe** : *antimicrotubules (inh°la polymérisation)*
 - **Nom** : VCR, VLB, VDS, VNR (attention à la confusion)
 - **Métabolisme** : FOIE
 - **Élimination** : voies biliaires
 - **Toxicité** :
 - neutropénie (mucite) +++
 - neuropathie périphérique +++
 - constipation, iléus paralytique +++
 - asthénie (VNR q 1 sem), SIADH, veinite++
 - **Précaution** :
 - *si morphine* +++, *sujet âgé*
 - *atteinte hépatique avec B.H perturbé*
 - **Prévention** : *stimulants du péristaltisme* +++
 - **Surveillance** : NFS hebdomadaire (VNR, VLB, VDS)
 - **Schéma administration** : IV hebdomadaire, PO
- 

TAXANES : Docetaxel (Taxotere°)

- **Classe** : *inhibiteur des microtubules (- dépolymérisation)*
- **Métabolisme** : Foie (Cytochrome P450)
- **Elimination** : voies biliaires
- **Toxicité** : - allergie (réaction anaphylactique),
 - neutropénie +++, **myalgies ++**
 - **alopécie, cutanée, neuropathie périphérique**
 - **Onycholyse +++ → Hexomedine, pommade**
 - **oedèmes rétentionnels, prise poids +++**
- **Prévention** : oedèmes (corticoïdes) ++
- **Précaution** : **attention au bilan hépatique**
- **Schéma** : q 3 sem (100 mg/m²), hebdo. (40 mg/m²)
- **Surveillance biologique** : NFS (à discuter)

TAXANES : Paclitaxel (Taxol°)

- **Classe** : *inhibiteur des microtubules (- dépolymérisation)*
- **Métabolisme** : Foie (Cytochrome P450)
- **Élimination** : voies biliaires
- **Toxicité** :
 - **allergie ++**, tr.rythme cardiaque,
 - douleurs articulaires (J3-J5)
 - neutropénie +++
 - **alopécie, neuropathie périphérique ++**
 - cardiotoxicité avec anthracyclines ++
- **Prévention** : prémédication (corticoïdes, antiH1/2) ++
- **Précaution** : attention au bilan hépatique
- **Schéma** : q 3 sem (135-200 mg/m²), hebdo. (80 mg/m²)
- **Surveillance biologique** : NFS

Gemcitabine (GEMZAR®)

- **Classe** : antimétabolite (analogue cytidine)
- **Métabolisme** : - phosphorylation
- cytidine déaminase tissulaire
- **Élimination** : urines (métabolites)
- **Toxicité** : - allergie (bronchospasme), N/V, rash,
- **S. pseudo-grippal**, neutropénie,
- somnolence
- protéinurie, GN, pneumopathie
- **Précaution** : générale
- **Surveillance** : NFS, créatininémie

CAMPTOTHECINES : CPT 11 (Irinotecan°)

- **Famille** : inhibiteur de la topoisomérase 1
- **Métabolisme** : - carboxyl estérase, UGT
- métabolite actif = SN 38
- **Elimination** : voies biliaires (CEH)
- **Toxicité** : - **syndrome cholinergique** → Atropine
 - * diarrhée précoce, crampes abdominales
 - * N/V, larmoiements
 - **diarrhée ++ (j8)**, neutropénie, alopecie
 - asthénie, perturbations B.Hép.
- **Précaution** : - sujet âgé, OMS > 2, atteinte hépatique
- UGTA1 6/6, 6/7
- **Prévention** : atropine (sc), lopéramide+++
- **Schéma** : IV, q 1 sem, q 2 sem

CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan°)

- **Classe** : alkylants (adduits)
- **Métabolisme** : foie (oxydases)
- **Élimination** : urines (métabolites/acroléine)
- **Toxicité** :
 - nausées, vomissements ++
 - neutropénie ++, alopecie,
 - cystite hémorragique, cardiaque (HD)
 - poumon, stérilité, immunosuppression
- **Précaution** : uromitoxan (HD)
- **Prévention** : sétrons
- **Voie administration** : IV
 - Traitement oral possible ++ (sein, ovaire)

ETOPOOSIDE OU VP16 (Celltop°)

- **Classe** : inhibiteur de la topoisomérase II (DNA)
- **Métabolisme** : hépatique (glucuroconjugaison)
- **Élimination** : 35-40% molécule mère par voie rénale
- **Toxicité** :
 - allergie, nausées, vomissements ++
 - neutropénie ++ (non cumulative)
 - leucémie secondaire
- **Précaution** :
 - *attention à la créatinine* ++
 - hypoalbuminémie (F. libre ↑)
- **Activité** : schéma dépendance
- **Administration**: IV, PO
- **Surveillance** : NFS

En résumé...

Pour faire simple (enfin j'espère...)

- **Cancer digestif (adjuvant/M+)**
FU (oral ou IV) +/- Oxaliplatine, irinotecan
- **Cancers du sein:**
Adjuvant: FU, Endoxan, **Alkylant ++**
Taxotere
M+ (per os): **Xeloda, endoxan, celltop**
- **Toute chimio:** risque de myélodépression
- **Alopécie variable ++** → Prothèse capillaire
- **Nausées variables:** Setron ou aprépitant si +++

Myéلودépression : En pratique...

NEUTROPENIE NON FEBRILE :

Peut passer inaperçue

Découverte fortuite sur NFS de principe :

SURVEILLANCE ARMEE (Pas de consensus)

NFS de contrôle si Sujet à risque; non systématique

Surveillance systématique de la T°: NON !

Prise systématique de la T° en cas de sensation de fièvre, frissons, malaise.

TT Mucite ++ LAVAGE des Mains ++ Mesure HD ++

En règle : Pas d'antibioprophylaxie !!
(Risque de sélection de germes résistants)

En pratique...

Aliments autorisés	Aliments à supprimer
<ul style="list-style-type: none"> •Laits stérilisés UHT •Fromages frais emballés individuellement (type crème de gruyère...) •Laits gélifiés •Yaourts longue conservation •Plats préparés en conserve <i>Exemples : raviolis, cassoulet</i> 	<ul style="list-style-type: none"> •Tous les autres fromages, yaourts, petits suisses, fromages blancs •Autres desserts lactés : crème pâtissière, mousse chocolat... •Viande non suffisamment cuite, saignante •Charcuteries, jambon •Langue, abats, œufs •Plats préparés (<i>exemples : roulé au fromage, hachis parmentier...</i>) •Huîtres, moules et autres coquillages... •Poissons crus.
<ul style="list-style-type: none"> •Légumes verts cuits, crudités en conserve •Fruits lavés et épluchés •Fruits au sirop, compote de fruits en conserve (petits pots, barquettes...) 	<ul style="list-style-type: none"> •Légumes verts crus •Fruits frais non épluchés •Mayonnaise

Conseils Diététiques.

+ éviter contacts inter-humains
Et avec animaux...
Hygiène bucco-dentaire
Éviter travaux domestiques
générateurs de poussière

Aliments autorisés	Aliments à supprimer
<ul style="list-style-type: none"> •Céréales •Biscuiteries en sachet individuel •Viennoiseries natures (croissants, brioches...) •Pâtisseries sans crème •Sorbets industriels •Barres chocolatées •Chocolats (menthe, pralin, crème) •Bonbons enveloppés individuellement •Boissons gazeuses en conditionnement individuel. 	<ul style="list-style-type: none"> •Tous les autres biscuits •Toutes les autres viennoiseries •Glaces, crèmes glacées •Chocolats fourrés

En pratique...

NEUTROPENIE FEBRILE :

RESTE UNE URGENCE THERAPEUTIQUE

→ Appel MT et CPP (CATU) +++

Malade à domicile, fébrile

Chimiothérapie 10-15 jours avant :

RECHERCHER LA NEUTROPENIE FEBRILE :

NFS en urgence +++ (Récupérer le résultat)

puis tous les 2 jours jusqu'à PNN > 1000

ou tous les jours si persistance fièvre

SIGNES DE GRAVITE ? :

TA pincée, pouls filant, marbrures, cyanose,
anurie, dyspnée, mucite sévère (candidose ++)

→ H° en urgence ++ via SAMU

En pratique...

NEUTROPENIE FEBRILE : RESTE UNE URGENCE THERAPEUTIQUE

TT ABT probabiliste, bactéricide puissante, non sélective

Gram - : Urgence vitale

Gram + : Problème plutôt épidémiologique

AUGMENTIN 3 g/j + Ciflox 500 mg x 2 /j

Ou

TAVANIC 500 mg x 1/j



A poursuivre jusqu'à sortie d'aplasie (PNN > 1000/mm³)
(sauf foyer infectieux identifié)

Minimum de 4-5 jours

En pratique...

MAINTIEN A DOMICILE

Arguments : Facilité
Confort physique et psychologique
Coût réduit ; Si pb : Urgences Onco

Elimine le risque de contamination
par les germes hospitaliers +++

Conditions requises : Absence de signes cliniques
de gravité
Patient compliant
Médecin traitant joignable facilement

Hospitalisation si persistance de la fièvre > 48 heures
ou aggravation clinique

Critique : pas de documentation (hémocultures)

En pratique...

HOSPITALISATION :

SIGNES DE GRAVITE :

Patient non compliant

Médecin traitant non compliant

Difficultés matérielles (hygiène au domicile)

Isolement si possible, mais pas indispensable

Lavage des mains +++

BILAN :

Examen clinique complet

- Hémocultures : 1 périphérie et 1 centrale
- Prélèvements orientés par la clinique :
- ECBU, coproculture, prélèvements cutanés...
- Radio thorax (référence)

En pratique...Place des FCH ?

- Neupogen°, Neulasta°, Granocyte°

- → De 1 à 7 injection S/C, x1/jour.

- **Bénéfice prophylactique démontré** (diminution du nombre, de la durée des épisodes (*Hartmann et al. N Engl J Med 1997*) et des hospitalisations) ...sans bénéfice sur la survie...

- **Coûts +++**

- **Recommandations :** (à revoir à la hausse !)

- **Empirique :** chimiothérapie avec un risque de

- neutropénie fébrile (NF) > 40% (>20% ASCO 2006)

- Après un premier épisode de NF

- **Pas de bénéfice établi sur l'évolution d'une NF installée :** rapports bénéfice/risque et coût/bénéfice non établis

CAT devant une thrombopénie

Plt > 50 000 : RAS (grade I ou II)

Plt 20 000 < < 50 000 : T° si Sgt (grade III)

Plt < 20 000 : T° obligatoire (grade IV)

CAT devant une anémie

Hb 10 << 12 (I): RAS ou EPO

Hb 8 < < 10 (II) : T° selon antcdts
et EPO

Hb < 7 ou 8 g/dl (III): T° obligatoire en général
(selon age et PS)

Prise en charge thérapeutique.

LA SURVEILLANCE

Pendant : - allergie (taxanes, bléo, carbo, VP16)
- N/V (platines, anthracyclines)
- hydratation, diurèse, poids (CDDP, IFO)

Après : **SIGNES D'ALARME** → Appel MT et CPP+++
- **fièvre** (parfois masquée), saignements
- nausées, vomissements prolongés
- diarrhée prolongée
- mucite sévère (5FU, radiochimiothérapie)
- **interactions médicamenteuses** (AVK)

Anticiper les évènements+++

Prise en charge thérapeutique.

RECOMMANDATIONS AUX PATIENTS

- **Education = prévention**
- **Décrire les effets secondaires possibles (fréquents)**
 - → **Fiche information CPP +++**
- Préciser leur délai d'apparition habituel
- Préciser les risques encourus (déshydratation, I. rénale)
- **Décrire la conduite à tenir :**
 - * diarrhée post ou per 5FU
 - * douleurs articulaires et paclitaxel, etc...
- **Apprendre les signes d'alarme (fièvre)**
- **Préciser les risques (infection sévères)**
- **Préciser la conduite à tenir (NFS ++ et avis MT)**

Pendant les soins...

Prise en charge du patient dans sa globalité.

*TT spécifique
Du cancer*

*Soutien
Psychologique*

Douleur

Nutrition

*Aides financières
et sociales*

Évolution progressive de la psyché
du patient vis à vis de sa maladie
vers l'acceptation généralement

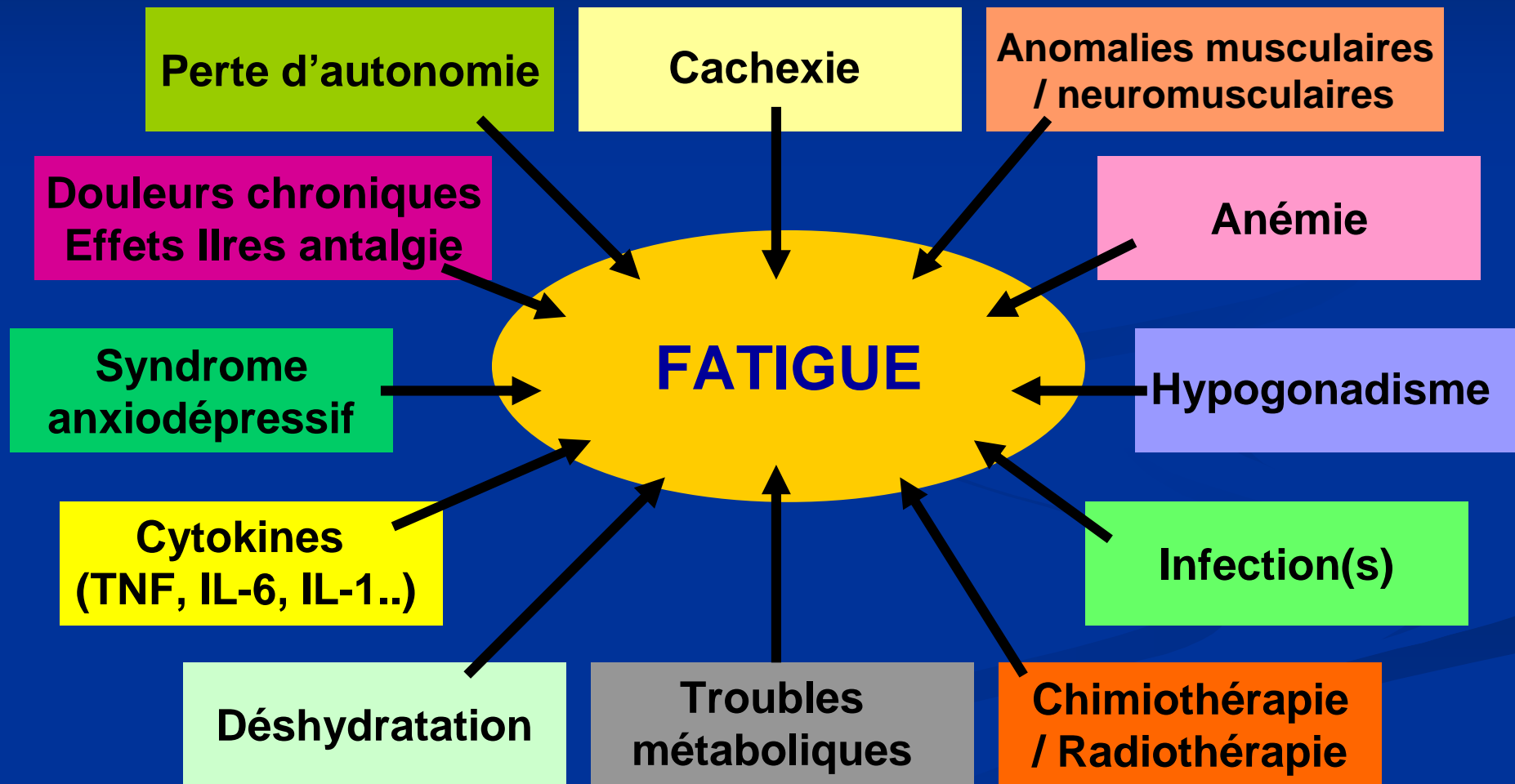
Osseuse :
Traitement et prévention
des métastases :
Biphosphonate
(Zometa IV par ex au domicile)

Alimentation entérale:
SNG, Gastrostomie
Alimentation parentérale
Compléments alimentaires

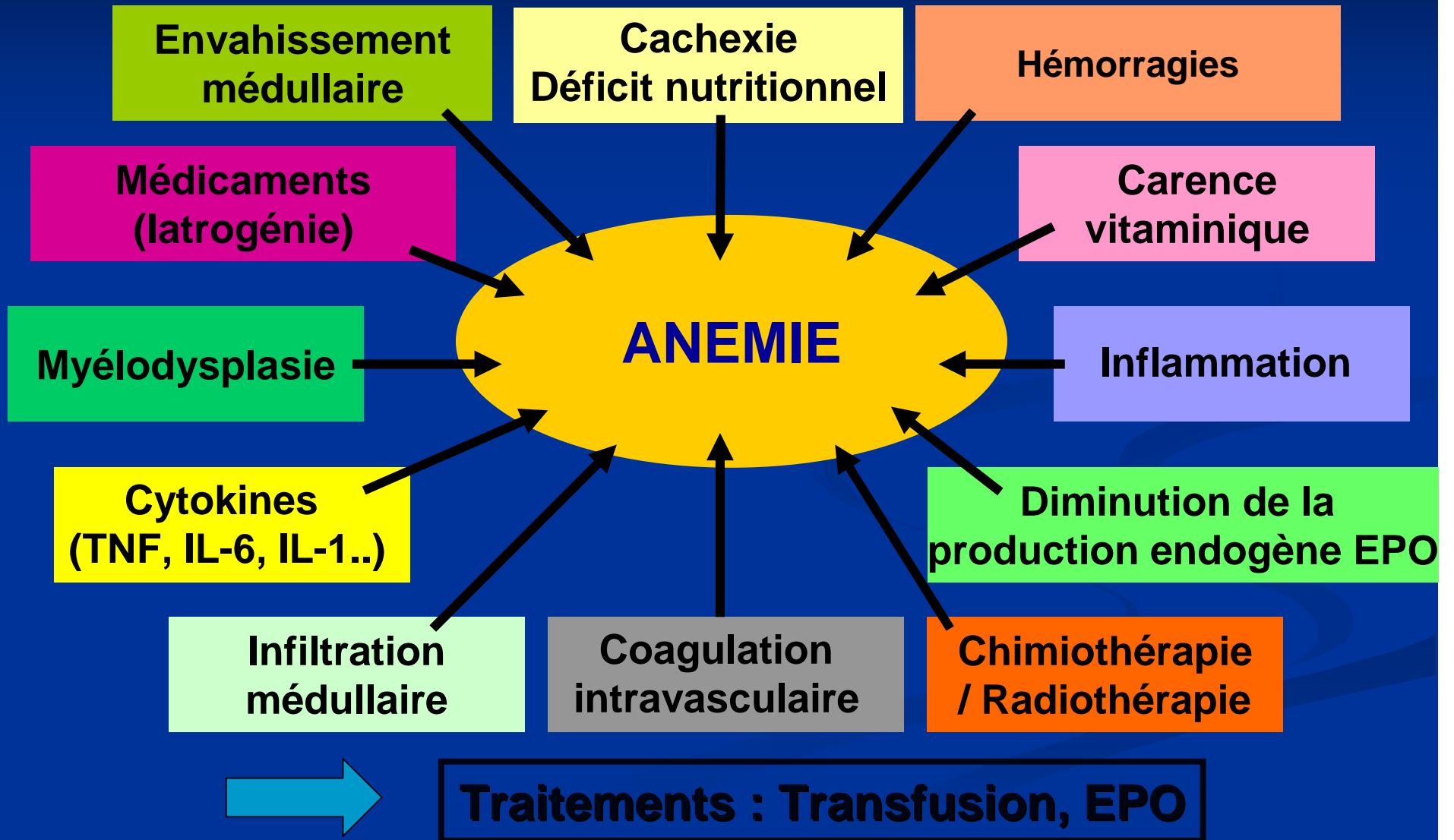
Soins Palliatifs

La fatigue chez le patient cancéreux

Un symptôme plurifactoriel



Prise en charge thérapeutique.



Les soins de support.

Traitements ACTIFS de soutien

Soulager
les douleurs

Écoute active
du malade

Dg clair de la
maladie et des
symptômes

Connaissance des besoins
et des souhaits
du malade
et de sa famille

Prise en compte
de la qualité de
vie

Gestion du personnel

Informations claires pour éviter anxiété et angoisse
(par exemple, crainte d'un abandon thérapeutique,
Risque d'obstination du patient et de sa famille)

Les soins palliatifs.

Traitements **ACTIFS** de soutien

**Soulager
les douleurs**

Physiques

Psychiques

**Spirituelles
et sociales**

L'idée : La mort est un processus naturel

**Pas d'investigations
inutiles**

**Pas d'euthanasie
active**

Multidisciplinarité

(demande svt familiale)

Article 37 : soulager les souffrances, assister moralement, éviter l'obstination déraisonnable dans les investigations ou les thérapeutiques.

Conclusion

- Pas *une* maladie mais *des* maladies
- Fréquence ++ : **Pb de santé Publique**
- Phénomène de cancérisation : 20 à 30 ans
- **multifactorielle**
- **multiétapes**
- Coopération d'oncogènes, délétion ou mutation de gènes suppresseurs de tumeurs
- Importance ++

Dépistage primaire et secondaire

Traitement → Prise en charge Multidisciplinaire ++

Importance de l'information ++

(Patient comme tous les acteurs de santé

→ intérêt d'un dossier commun)

Prévention des effets 2res et suivi clinique assidu