



Anti-cancéreux cytotoxiques

*DU HMAD - Accompagner un patient
handicapé et cancéreux à domicile
Sébastien Faure*

24/08/17

Introduction

La chimiothérapie anticancéreuse a pour objectif de détruire toutes les cellules en division et donc de ralentir la croissance des cellules cancéreuses afin d'augmenter la survie des patients et dans certains cas, de plus en plus nombreux, de les guérir. Ce type de traitement a connu un essor considérable depuis 60 ans. Les alkylants, dont les premiers furent utilisés après la seconde guerre mondiale, restent des anti-cancéreux majeurs. L'arsenal thérapeutique s'est ensuite enrichi des anti-métabolites, des inhibiteurs de topoisomérases et plus récemment des poisons du fuseau. Pour chacune de ces classes thérapeutiques, il existe des innovations récentes qui ne remettent cependant pas en cause l'utilisation des molécules plus anciennes qui ont fait la preuve de leur efficacité. Par rapport aux autres anticancéreux (notamment les « thérapies ciblées », voir chapitre correspondant), le principal inconvénient des cytotoxiques est leur manque de sélectivité puisqu'ils ne ciblent pas seulement les cellules tumorales mais touchent toutes les cellules en cours de prolifération. Ainsi, ces molécules ont un très faible index thérapeutique et leur utilisation s'accompagne d'effets indésirables fréquents et potentiellement graves.

Même si la plupart des chimiothérapies cytotoxiques sont administrées à l'hôpital, le développement de la prise en charge ambulatoire amène très fréquemment les patients cancéreux à rencontrer leur pharmacien (hospitalier ou d'officine). Il est primordial que celui-ci ait une bonne connaissance des molécules et des protocoles de chimiothérapie, mais avant tout le pharmacien doit accompagner le patient cancéreux aux travers des différents soins de supports dont la plupart visent à prévenir ou corriger les effets indésirables induits par le traitement anti-cancéreux.

Mode d'action - Propriétés pharmacologiques

Agents alkylants.....
Les anti-métabolites
Inhibiteurs de topoisomérases
Poisons du fuseau mitotique
Autres agents cytotoxiques.....
Mécanismes de résistance aux anti-cancéreux cytotoxiques
Pharmacocinétique

La chimiothérapie anticancéreuse est née vers 1943 aux Etats unis. La classification des agents anticancéreux cytotoxiques se fait actuellement en fonction de leur mécanisme d'action sur le cycle cellulaire et leur appartenance à des familles chimiques (Figure 1).

On distingue ainsi, les **alkylants**, les **inhibiteurs de topoisomérases**, les **anti-métabolites** et les **poisons du fuseau**.

Les anti-métabolites agissent **en amont** de la synthèse d'ADN. Les inhibiteurs de topoisomérases et les alkylants agissent **directement** sur l'ADN déjà formé. L'ensemble de ces molécules vont induire des dommages à l'ADN et parfois à l'ARN (pour certains anti-métabolites) et vont altérer les capacités de réplication et de transcription des gènes. Les poisons du fuseau agissent quant à eux **en aval** de la synthèse d'ADN, au moment de la mitose qui sera empêchée. Au final, les anti-cancéreux cytotoxiques vont inhiber la prolifération cellulaire et parfois déclencher des signaux de mort cellulaire par apoptose.

Certaines molécules, de par leur mécanisme d'action original, ne sont pas classés dans l'une de ces 4 catégories et seront décrites à part dans ce chapitre.

On compte actuellement plus de 60 molécules anti-cancéreuses cytotoxiques et pour faciliter l'exposé de ces classes médicamenteuses, seuls quelques représentants seront décrits dans ce chapitre, soit en raison de leur mécanisme d'action particulier, de leur usage fréquent ou de leur toxicité notable.

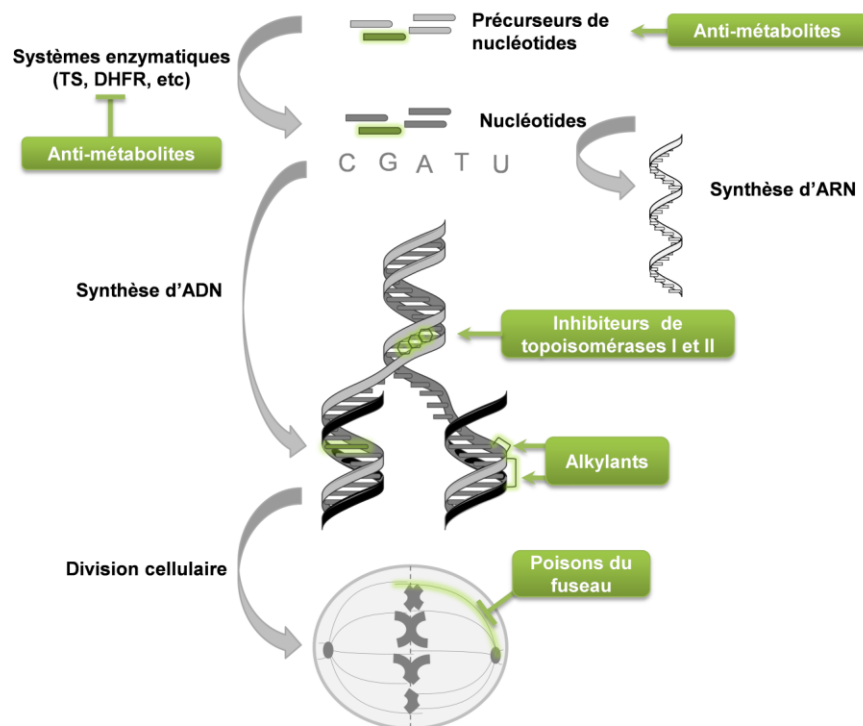


Figure 1 : Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques

Agents alkylants

tableau1.pdf

Cette classe pharmacologique comporte plusieurs familles chimiques (Tableau 1) :

- Moutardes azotées (Figure 2) : chlorméthine (1er alkylant utilisé depuis 1949 suite aux travaux de Godman et Gilman pendant la 2e guerre mondiale), cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, etc ;
- Ethylène-imines : thiotépa, altretamine ;
- Alkyl-sulfonates : busulfan ;
- Triazènes : dacarbazine, procarbazine, temozolomide ;
- Nitroso-urées : carmustine (BCNU), estramustine, fotémustine, streptozocine, lomustine (CCNU), bendamustine ;
- Organoplatines : cisplatine (Figure 2), carboplatine, oxaliplatine.

Les alkylants possèdent un ou plusieurs groupements alkyles (Figure 2) ou alcoyles, très réactifs, et capables d'établir des **liaisons covalentes** avec des sites très nucléophiles. Ces sites nucléophiles comprennent des groupements sulfhydryl, amino, phosphate, hydroxyl, carboxyl ou imidazole. Ainsi, au niveau de l'ADN, les alkylants vont préférentiellement se lier à l'azote N7 de la guanine (Figure 2). Mais de

nombreux autres sites de liaisons sont possibles avec l'ADN mais aussi avec l'ARN ou les protéines (groupement thiol). Les **dérivés du platine**, qui occupent une place majeure en thérapeutique anticancéreuse, ne contiennent pas à proprement parlé de groupement alkyle mais sont des intermédiaires électrophiles qui vont réagir de la même manière que les autres alkylants (Figure 2). En établissant des liaisons covalentes avec certaines bases de l'ADN, ils créent des ponts intra ou inter-caténaux, ce qui inhibe la transcription et la réplication, entraînant des lésions cellulaires létales. On parle d'agents mono-fonctionnels ou bi-fonctionnels, les seconds étant plus cytotoxiques (Figure 2). Par ailleurs, les alkylants sont responsables de la libération de radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN. Le degré d'alkylation de l'ADN est corrélé à la cytotoxicité.

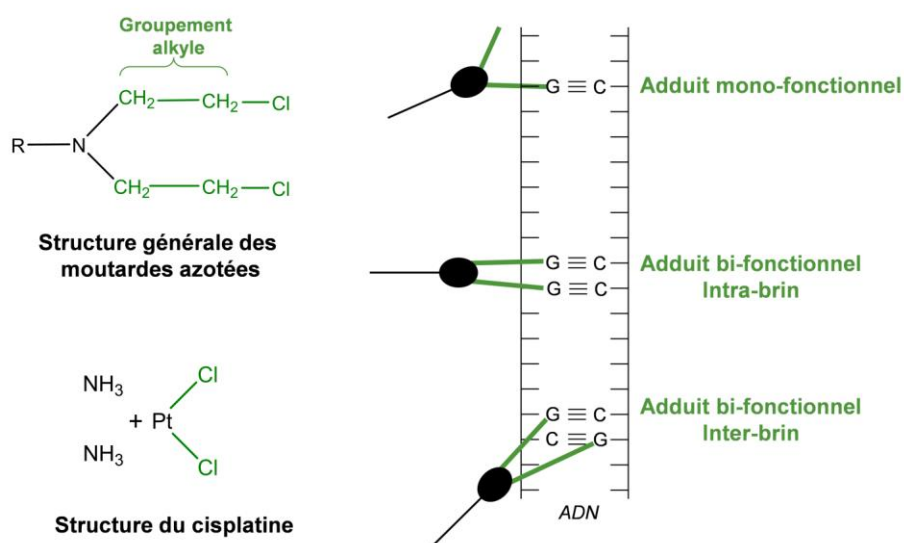


Figure 2 : Structure et mécanisme d'action des alkylants

Cas particulier du cyclophosphamide.

Il s'agit de l'un des agents alkylants les plus utilisés, entrant dans la composition de nombreux protocoles de chimiothérapie. Pour être actif il doit d'abord être transformé au niveau hépatique par un cytochrome P450, le CYP2B6, donnant naissance à un intermédiaire réactif (4-hydroxycyclophosphamine). Ce dernier est ensuite converti en 2 composés : le phosphoramidate qui est une moutarde azotée, et l'acroléine responsable d'une des toxicités spécifiques du cyclophosphamide (=cystite hémorragique).

Cas particulier de l'estramustine

Il s'agit d'un pro-médicament dont la forme active est un alkylant. L'hydroxylation de cet alkylant conduit à la formation d'estradiol et d'estrone pourvus d'un effet anti-gonadotrope exploité dans le cancer de la prostate (effet équivalent à celui d'une castration chimique).

Cas particulier de la trabectedine

Il s'agit d'un alcaloïde d'origine marine, isolé d'un tunicier *Ecteinascidia turninata*, qui se distingue des autres alkylants par un mécanisme original. Il se fixe au petit sillon de l'ADN par alkylation avec l'azote N2 de la guanine entraînant une inclinaison de l'hélice d'ADN vers le grand sillon et altère ainsi la transcription et les voies de réparation de l'ADN.

Les anti-métabolites

Ces anti-cancéreux inhibent la synthèse des acides nucléiques de l'ADN (et parfois de l'ARN), première étape nécessaire à toute multiplication cellulaire, en inhibant des enzymes clés notamment en jouant le rôle de substrat piège (Figure 1). Ainsi ces cytotoxiques sont plus actifs sur les cellules en phase S du cycle cellulaire.

On distingue 3 types d'anti-métabolites (Tableau 1) :

Les analogues de l'acide folique

Cette sous-catégorie comporte 3 molécules qui ont en commun une parenté structurale avec l'acide folique ce qui leur confère une reconnaissance par les enzymes clés du cycle des folates. Cependant chaque molécule n'est pas active sur les mêmes cibles enzymatiques (Figure 3). Le **méthotrexate** (MTX) est un inhibiteur de la di-hydro-folate réductase (DHFR), qui en bloquant le cycle des folates, va inhiber de manière indirecte la thymidylate synthase (TS), enzyme indispensable pour la synthèse des bases pyrimidiques telle que la thymine (dTMP) qui entre dans la composition de l'ADN. Le **raltitrexed** est un inhibiteur direct et spécifique de la TS. Le **pemetrexed** est un inhibiteur multi-kinases, empêchant principalement l'activité de la TS, mais aussi de la DHFR et de la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), inhibant ainsi la synthèse d'ADN et d'ARN (Figure 3).

Tous les analogues de l'acide folique empruntent les voies de transport (transport actif des folates) et les voies métaboliques de l'acide folique et notamment ils subissent une poly-glutamatation qui leur confère une rétention prolongée à l'intérieur de la cellule.

Les analogues pyrimidiques

Ce groupe comprend des médicaments qui ont en commun la capacité d'inhiber la synthèse des nucléotides pyrimidiniques. On distingue le **5-fluorouracile** (5-FU) qui se différencie de l'uracile par l'ajout d'un atome de fluor. La molécule va interagir avec les enzymes du métabolisme des pyrimidines telles que la TS (Figure 3). De plus, le 5-FU est phosphorylé en triphosphate (FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARN messager. La **capécitabine** est une pro-drogue du 5-FU utilisable par voie orale et transformée en 5-FU après métabolisme hépatique et tissulaire (intra-tumoral).

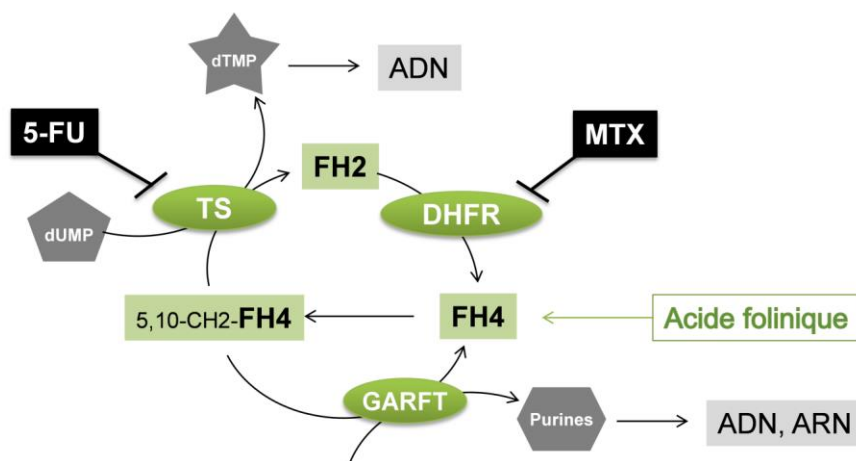


Figure 3 : Cibles des anti-métabolites analogues de l'acide folique et du 5-FU

La **cytarabine** est un analogue structural de la cytidine dont le ribose a été remplacé par l'arabinose (cytosine arabinoside = cytarabine). La **gemcitabine**, quant à elle, a pour origine l'ajout de 2 atomes de fluor sur la deoxycytidine. Comme précédemment, ces médicaments se comportent comme de faux substrat pour les enzymes du métabolisme des pyrimidines et peuvent être incorporés de manière anormale dans l'ADN (un mauvais empilement des bases conduit à un dysfonctionnement majeur de l'ADN).

La **5-azacitidine** et son métabolite actif la **décitabine** (5-aza-2'-deoxycytidine) ont un mécanisme d'action proche de la cytarabine et possède par ailleurs la capacité à inhiber la DNA méthyl-transférase (DNMT), une enzyme clé de la régulation du code épigénétique. La méthylation des gènes suppresseurs de tumeurs, responsable de leur inactivation, est fréquemment observée dans les cancers et rend compte de leur

résistance à l'apoptose. En inhibant la DNMT, l'azacitidine permet la réactivation des gènes qui induiront la mort des cellules cancéreuses. On parle d'agent déméthylant.



Attention

L'acide folinique ou leucovorine peut être utilisé comme cofacteur et remplacer le tétrahydrofolate sans avoir besoin d'être réduit par la DHFR (Figure 3). On utilise ainsi l'acide folinique **après** les traitements par le méthotrexate à forte dose dans des protocoles de "sauvegarde" des cellules saines pour limiter la toxicité. Dans le cas d'un traitement à base de 5-FU, l'acide folinique peut être associé de manière **concomitante** pour augmenter l'efficacité anti-cancéreuse. En effet, l'acide folinique stabilise l'interaction entre le 5-FU et la TS. Une supplémentation vitaminique (acide folique et Vitamine B12) est aussi obligatoire avec le pemetrexed pour en limiter la toxicité.

Les analogues puriques

Le développement de cette famille chimique a débuté dans les années 1940 et a conduit à la mise au point d'anti-cancéreux mais aussi d'antiviraux (aciclovir, zidovudine) et d'immunosuppresseurs (azathioprine). On distingue des analogues de l'adénine ou de l'adénosine (**fludarabine, cladribine, pentostatine, clofarabine, nelarabine**), un analogue de la guanine (6-thioguanine) et un analogue de l'hypoxanthine (6-mercaptopurine). Ces analogues de purines agissent principalement en inhibant l'adénosine desaminase, enzyme clé pour la synthèse des purines entrant dans la composition de l'ADN et des ARNs.

Hydroxyurée

Il ne s'agit pas d'un analogue nucléosidique mais elle inhibe la synthèse de l'ADN, en agissant comme inhibiteur de la ribonucléotide-réductase qui transforme des ribonucléotides en deoxyribonucléotides incorporables dans l'ADN.

Inhibiteurs de topoisomérases

Historiquement, les médicaments de ce groupe (Tableau 1) étaient appelés **antibiotiques cytotoxiques** en raison de leur origine microbienne. La première molécule identifiée fut la **dactinomycine** ou D-actinomycine isolée à partir d'une actinobactérie du genre *Streptomyces* en 1963. A partir de cette même source fut identifiée une autre structure active conduisant à la classe des anthracyclines. Le suffixe « rubicine » des anthracyclines rappelle leur couleur rubis caractéristique. La daunorubicine (1967) a été la première **anthracycline**, suivie quelque temps plus tard de la **doxorubicine** (1991), qui est la molécule de référence, très largement utilisée aujourd'hui encore. La plupart de ces molécules sont des **agents intercalants**. C'est-à-dire qu'ils s'insèrent entre 2 paires de base de l'ADN modifiant les fonctions de transcription et de réplication du génome (Figure 1). Cependant il a été montré que l'intercalation est nécessaire mais non suffisante pour induire l'effet cytotoxique. Un autre mécanisme a ainsi été décrit par la suite et consiste en l'**inhibition des topoisomérases** (ou DNA-gyrases). Ainsi le mécanisme essentiel des anthracyclines serait l'inhibition des topoisomérases de **type II**. Les anthracyclines ont également d'autres propriétés comme la capacité à générer des radicaux libres et à induire une peroxydation lipidique au niveau membranaire (ces propriétés sont responsables de la toxicité cardiaque des anthracyclines). L'ensemble de ces effets toxiques conduit à des coupures dans l'ADN et à la mort de la cellule.

A côté des anthracyclines, il existe d'**autres inhibiteurs de topoisomérase II (mitoxantrone, étoposide et amsacrine)**. A noter que l'étoposide, dérivé de la podophyllotoxine, n'est pas intercalant. Ces autres inhibiteurs de topoisomérase II n'induisent généralement pas de radicaux libres et de peroxydation lipidique (donc pas de toxicité cardiaque).

Topotécan et **irinotécan** sont des dérivés semi-synthétiques de la camptothécine extraite de l'arbre chinois *Camptotheca acuminata*. Ce sont des **inhibiteurs de la topoisomérase I**. Ils ne sont pas cardiotoxiques et ne présentent pas de résistance croisée avec les anthracyclines.

Enfin, un dernier antibiotique cytotoxique est présenté dans ce paragraphe. Il s'agit de la **bléomycine**, un **agent scindant**, qui se comportent comme une endonucléase, réalisant de multiples cassures de la molécule d'ADN (indépendamment des topoisomérases) par oxydation au niveau des thymidines.



Remarque

Les topoisomérases ont été décrites pour la première fois dans les années 1970. Il existe 2 types de topoisomérases, I et II, qui ont la capacité de changer la topologie de l'ADN en contrôlant la torsion et l'enroulement des chromosomes (Topo-I) ou des 2 brins d'ADN (Topo-II) pour faciliter les étapes de transcription, de réplication et de recombinaison (plus facile sur un ADN « déroulé »).

Poisons du fuseau mitotique

Les poisons du fuseau (Tableau 1) ont en commun de se lier à la tubuline qui entre dans la composition du fuseau mitotique et qui joue un rôle important dans le maintien du cytosquelette. Ils vont ainsi désorganiser la ségrégation des chromosomes au moment de la mitose et entraîner la mort de la cellule (Figure 1). On distingue plusieurs types de poisons du fuseau (on parle aussi d'agents tubulo-affines) en fonction de leur

structure, de leur origine (souvent naturelle) et de leur site de liaison sur la tubuline ayant des conséquences diverses sur les microtubules.

- Les **alcaloïdes de la Pervenche** ou vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine, vinflunine) empêchent la polymérisation des microtubules et les déstabilisent.
- Les **taxanes** (paclitaxel, dérivé de l'If du Pacifique *Taxus brevifolia*, docétaxel et cabazitaxel) sont, à l'inverse, des stabilisateurs du fuseau car ils empêchent sa dépolymérisation et stimule sa polymérisation.
- L'**eribuline** est un analogue de synthèse de l'halichondrine B qui provient d'une éponge marine *Halichondria okadai*. Elle inhibe la croissance des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement, la tubuline étant piégée dans des agrégats non productifs.

Autres agents cytotoxiques

Le **bortezomib** est un inhibiteur du protéasome. Il est spécifiquement conçu pour inhiber l'activité chymotrypsine-like de la sous-unité 26S du protéasome qui dégrade les protéines liées à l'ubiquitine. La voie ubiquitine-protéasome joue un rôle essentiel dans le renouvellement des protéines maintenant ainsi l'homéostasie cellulaire. Son inhibition affecte de multiples signaux intracellulaires conduisant au final à la mort de la cellule cancéreuse.

La L-asparagine peut être insuffisamment produite dans les cellules leucémiques qui doivent par conséquent la puiser à l'extérieur. La **L-asparaginase** en détruisant la L-asparagine circulante va rendre les cellules cancéreuses déficientes en cet acide aminé et va donc inhiber la synthèse protéique et conduire à leur destruction. Le profil de toxicité de cette molécule d'origine biologique est totalement différent de celui des autres cytotoxiques (dégradation des facteurs de coagulation, de l'insuline et de l'albumine).

Mécanismes de résistance aux anti-cancéreux cytotoxiques

Généralement, 2 raisons principales vont conduire à l'arrêt d'un traitement anti-cancéreux : une toxicité non tolérable pour les tissus sains ou une progression de la maladie. Dans ce deuxième cas, on suspecte le plus souvent la mise en place d'un mécanisme de résistance vis-à-vis des molécules utilisées, d'autant plus si le traitement s'est montré efficace dans un 1er temps. Cette résistance n'est presque jamais recherchée chez les patients mais la connaissance des mécanismes de résistance présente un intérêt pour le développement de nouvelles molécules anti-cancéreuses. On décrit ainsi plusieurs types de résistance :

Mutation des cibles (modification qualitative), ex : tubuline, topoisomérases.

Surexpression de la cible (modification quantitative), ex : DHFR, TS, topoisomérases.

Diminution des capacités d'entrée dans les cellules par mutation ou sous-expression des transporteurs actifs, ex : analogues des folates.

Augmentation des capacités de sortie des cellules :

- diminution de la polyglutamatation des analogues de l'acide folique,
- résistance de type **MDR (multi-drug resistance)**. Cette résistance de type MDR se caractérise par la surexpression des pompes d'efflux des xénobiotiques (ex : P-gp) et une résistance croisée entre plusieurs classes (anthracyclines, poisons du fuseau). Le cabazitaxel, dernier taxane mis sur le marché, échappe à cette résistance car il n'est pas un substrat de la P-gp.

Augmentation des procédés d'inactivation, de détoxification.

- augmentation de l'activité de la glutathion S transférase qui réduit l'activité des alkylants en les combinant au glutathion.
- activité hydrolase qui détruit la bléomycine

Amplification des systèmes de réparation de l'ADN, concernent surtout les alkylants. A noter, la bendamustine, dernier alkylant mis sur le marché, serait peu sensible à ce type de résistance.

Augmentation des mécanismes d'échappement à l'apoptose.

Pharmacocinétique

Voies d'administration/Absorption/Distribution

La plupart des cytotoxiques sont administrés par voie injectable intraveineuse. Certaines molécules sont injectables par voie sous-cutanée comme l'azacitidine VIDAZA® en raison d'une bonne biodisponibilité par cette voie (89%), et très rarement par voie intra-musculaire (ex : méthotrexate). Seules quelques molécules sont administrables per os car non cytotoxiques directement (exemple de pro-médicaments : cyclophosphamide, capécitabine, temozolomide) ou grâce à un enrobage qui permet leur manipulation sans danger majeur (ex : capsule molle de vinorelbine NAVELBINE®) ou parce que le dosage est faible (ex : méthotrexate). Avantages de la voie orale : confort du patient, modification du profil de toxicité (moins d'effet pic), efficacité équivalente à la voie injectable. Inconvénients de la voie orale : biodisponibilité inférieure en général à celle de la voie IV, variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle, nombre de prises quotidiennes souvent important (car les dosages faibles sont privilégiés pour une meilleure adaptation posologique), risque d'un défaut de compliance.

Peu de cytotoxiques anti-cancéreux passent la barrière hémato-encéphalique ce qui représente un inconvénient majeur pour le traitement des tumeurs ou métastases cérébrales. On notera que le temozolomide, utilisable par voie orale (biodisponibilité de 100%), est transformé en alkylant à pH physiologique (c'est un pro-médicament) et passe à 30% dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), ce qui en fait une molécule de choix pour le traitement des glioblastomes (tumeur cérébrale de haut grade). Pour les molécules qui passent mal dans le LCR on peut recourir à l'injection intrathécale (ex : le méthotrexate dans la spécialité METOJECT®).

Métabolisme et Elimination

Selon les molécules, un métabolisme hépatique (conduisant à la formation de molécules actives ou inactives) et une élimination le plus souvent rénale, peuvent conduire à des précautions d'emploi en cas d'association à d'autres médicaments (ex : inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques) ou en cas d'utilisation chez des patients dont les fonctions hépatiques ou rénales sont défaillantes. L'administration de certaines molécules est parfois couplée à une hyperdiurèse (ex : cisplatine), voire à une alcalinisation des urines (ex : méthotrexate) pour faciliter l'élimination rénale et limiter la toxicité.

Cas particulier du carboplatine dont la posologie est strictement adaptée à la filtration glomérulaire (et pas au poids ou à la surface corporelle) : ainsi on définit des AUC (aire sous la courbe) cibles et le calcul de la posologie se fait selon une formule (ex : formule de Calvert, Dose en mg = AUC en mg/mL/min x (filtration glomérulaire en mL/min + 25)).

Cas particulier du 5-FU qui peut être inactivé au niveau hépatique par la dihydropyrimidine dehydrogénase (DPD). Les niveaux d'activation variables de la DPD d'un patient à un autre peuvent conduire à une perte d'efficacité de la molécule ou à l'inverse à un risque toxique chez les patients ayant un déficit en DPD (la recherche de ce déficit est parfois réalisée en clinique). Chez les patients porteurs d'un déficit en DPD (incidence de 0.01%), le 5-FU ne peut être utilisé.

Cas particulier de l'irinotécan dont le métabolite actif, le SN-38 est produit sous l'effet d'un carboxylestérase hépatique. Le SN-38 est ensuite inactivé par 2 voies, l'une impliquant des cytochromes P450, l'autre faisant intervenir l'UDP-glucuronosyl transférase 1A1 (UGT 1A1) dont le polymorphisme génétique serait à l'origine de certains surdosages.



Attention

Le rythme d'administration des cytotoxiques dépend rarement de leur demi-vie mais plutôt de leur toxicité. On cherchera toujours à administrer la dose la plus élevée pour laquelle la toxicité reste tolérable. Les cytotoxiques peuvent être administrés uniquement sur une journée (J1) ou sur plusieurs jours de suite (ex : de J1 à J5 pour un protocole FUFOL associant 5-FU et acide folinique) ou encore de manière hebdomadaire (ex : J1 et J8 de gemcitabine). Ce rythme d'administration peut ensuite être répété en **cycles** toutes les 2 à 8 semaines (Tableau 1), permettant à l'organisme de récupérer quant aux effets indésirables (ex : la normalisation de la numération-formule sanguine est requise avant d'initier un nouveau **cycle** contenant des

molécules hématotoxiques).



Remarque

En raison de l'index thérapeutique très étroit des anticancéreux cytotoxiques, les doses à administrer sont calculées en fonction de la surface corporelle (ou éventuellement du poids), elle-même corrélée au métabolisme basal. Le calcul de la surface corporelle (SC) se fait selon la formule de Dubois et Dubois : $SC (m^2) = Poids \text{ en kg } 0,425 \times Taille \text{ en cm } 0,725 \times 71,84$.

Ainsi, chaque jour, les hôpitaux préparent à la demande des doses différentes, mais néanmoins proches, d'anticancéreux. Actuellement, dans le but d'optimiser le circuit de préparation des anticancéreux, des doses standard sont préparées à l'avance dans certains centres hospitaliers. Ces doses ne diffèrent pas de plus de 5 à 10% de la dose calculée en fonction de la surface corporelle pour un patient donné.

Indications

Les cytotoxiques ont longtemps constitué le traitement de référence de nombreux cancers, solides ou hématologiques (une liste exhaustive ne peut être proposée ici) pour lesquels ils sont employés à visée curative. De plus, ils peuvent être associés à d'autres techniques pour réduire la taille d'une tumeur avant son exérèse chirurgicale (chimiothérapie néo-adjuvante) ou pour éviter les rechutes après une intervention chirurgicale ou ionisante (chimiothérapie adjuvante). Quand la maladie n'est pas curable (généralement au stade métastatique), la chimiothérapie est indiquée à visée palliative.

Les cytotoxiques sont très souvent associés au sein de protocole de chimiothérapie. Ainsi on associe simultanément des molécules de mécanismes d'action différents, idéalement qui n'agissent pas au même moment du cycle cellulaire (ex : un poison du fuseau actif en mitose et un alkylant ou un inhibiteur de topoisomérase actif en phase de quiescence G0) afin d'être complémentaire voire synergique. On évitera par ailleurs d'associer des molécules dont les profils de toxicité pour les cellules saines sont similaires.

A titre indicatif, quelques protocoles courants sont présentés ici (ne sont pas indiqués les protocoles de monothérapie, contenant une thérapie ciblée ainsi que ceux associant la radiothérapie concomitante).

- AVBD : Doxorubicine + Bléomycine + Vinblastine + Dacarbazine à J1 et J8, 1 à 6 cycle de 28 jours -> Maladie de Hodgkin (MDH), carcinome nasopharyngé, rechute de MDH en pédiatrie
- ACVBP : Doxorubicine (J1) + Cyclophosphamide (J1) + Vindésine (J1, J5) + Bleomycine (J1, J5) + Prednisone (J1 à J5), 3 à 4 cycles de 14 ou 21 jours -> lymphome non Hodgkinnien (LNH)
- BEAM : Carmustine (BCNU) (J-7) + Etoposide (J-6 à J-3) + Cytarabine (J-6 à J-3) + Melphalan (J-2) -> conditionnement avant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la MDH
- Capécitabine (J1 à J4) + Docétaxel (J1) toutes les 3 semaines -> cancer du sein métastatique
- CHOP : Cyclophosphamide (J1) + Doxorubicine (J1) + Vincristine (J1) + Prednisone (J1 à J5), 6 cycles de 2 à 3 semaines -> LNH
- TCF : Docétaxel (J1) + Cisplatine (J1) + 5-FU (J1 à J5) toutes les 3 semaines -> cancer ORL, cancer gastrique et de l'œsophage métastatiques
- Doxorubicine liposomale pégylée + carboplatine à J1 toutes les 4 semaines -> cancer de l'ovaire métastatique en rechute
- EOX : Epirubicine (J1) + Oxaliplatine (J1) + Capécitabine (J1 à J21) toutes les 3 semaines -> cancer gastrique
- FEC : 5-FU + Epirubicine + Cyclophosphamide à J1, 6 cycles de 3 semaines : cancer du sein
- FOLFIRI : Irinotécan + acide levofolinique + 5-FU à J1 toutes les 2 semaines -> cancer colorectal métastatique
- FRALLE A : Vincristine (J8, J15, J22, J29) + L-asparaginase (J10 à J26) + Méthotrexate (J14) + Dexaméthasone (J8 à J28) + Corticoïdes (J1) -> induction pour leucémie aigue lymphoblastique B en pédiatrie
- GemOx : Gemcitabine (J1) + Oxaliplatine (J2) toutes les 2 semaines -> cancer du pancréas ou hépatocellulaire
- TP : Paclitaxel + Cisplatine à J1 toutes les 3 semaines -> cancer bronchique non à petites cellules, cancer du col de l'utérus
- PAD : Bortézomib (J1) + Doxorubicine (J1 à J4) + Dexaméthasone (J1 à J4) toutes les 4 semaines -> myélome multiple
- PCV : Lomustine (J1) + Procarbazine (J8 à J21) + Vincristine (J8 à J29) toutes les 6 semaines -> tumeurs cérébrales
- Pémétréxed + Carboplatine à J1 toutes les 3 semaines -> cancer bronchique non à petites cellules, mésothéliome pleural
- Trabectédine + Doxorubicine liposomale pégylée à J1 toutes les 3 semaines -> cancer de l'ovaire métastatique

A posologie plus faible, certains cytotoxiques sont indiqués dans des pathologies non tumorales en raison notamment de leurs propriétés immunosuppressives. Ainsi le méthotrexate est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis, l'hydroxycarbamide dans les thrombocytémies ou les splénomégalies myéloïdes.

Contre-indications

Etant donné la sévérité des pathologies traitées avec une mise en jeu du pronostic vital, il existe très peu de contre-indications à l'utilisation des anti-cancéreux cytotoxiques.

Néanmoins, toutes les situations faisant courir un surdosage en certains cytotoxiques comme l'insuffisance rénale ou hépatique doivent amener à utiliser ces produits avec précautions, en particulier en réduisant les posologies.

Il existe des contre-indications spécifiques de certaines molécules ou familles de molécules en fonction de leur toxicité spécifique. Exemples :

- Infection urinaire aiguë ou cystite hémorragique persistante pour le cyclophosphamide
- les anthracyclines devront être évitées en cas de troubles cardiaques pré-existants.

De plus, certaines molécules sont caractérisées par des **doses cumulées limitantes** : il s'agit de la dose cumulée (tout au long du ou des traitements du patient) au-delà de laquelle on ne doit pas continuer le traitement (même si le traitement est efficace) sous peine de voir apparaître des effets toxiques irréversibles et/ou qui mettent en jeu le pronostic du patient.

Grossesse et allaitement

Pour tout traitement par un cytotoxique, des précautions adéquates de contraception doivent être prises, quel que soit le partenaire traité.

L'utilisation des cytotoxiques est déconseillée pendant la grossesse, particulièrement pendant le premier trimestre. A chaque fois, il faudra évaluer les bénéfices attendus du traitement pour la mère par rapport aux risques encourus par le fœtus.

Effets indésirables



Fondamental

Lors d'une pathologie cancéreuse, le moindre effet indésirable doit être pris en charge de manière médicale par un oncologue afin de déterminer s'il est en lien avec le traitement. D'une manière générale, toute sensation ou signe inhabituel doit inciter à prendre rapidement contact avec le prescripteur ou l'équipe soignante, et ce dès la survenue des premiers signes afin d'éviter toutes complications.

Le traitement cytotoxique agit efficacement sur les cellules cancéreuses qui se divisent plus rapidement que les cellules normales, mais manque de sélectivité, ce qui provoque des effets secondaires qui sont variables et inconstants selon les patients.

On distingue 4 grands types de toxicité qui sont quasi-systématique (mais à des degrés divers) pour tous les cytotoxiques. Par ailleurs on distingue des toxicités spécifiques en fonction des molécules ou des classes thérapeutiques.

Toxicité hématologique

- **Neutropénie** (polynucléaires neutrophiles inférieurs à 1,5 G/L) réversible, non cumulative et dose-

dépendante. Elle survient le plus souvent entre le huitième et le quatorzième jour suivant l'administration de la chimiothérapie. Elle est considérée comme sévère (on parle alors d'aplasie médullaire) en dessous de 0,5 G/L. En cas d'aplasie ou de neutropénie prolongée, le risque d'infection est important. Une antibiothérapie préventive peut être proposée, de même que des facteurs de croissance leucocytaires.

- **Thrombopénie** (nombre de plaquettes inférieur à 150 G/L) : risque majeur d'hémorragie nécessitant des transfusions plaquettaires.

- **Anémie** : fréquente, en particulier après plusieurs cures (surtout avec les dérivés du platine), elle peut être prévenue par l'injection d'EPO. Une transfusion sanguine doit être réalisée si l'hémoglobine est inférieure à 80 g/L.

Toxicité digestive

- Nausées et vomissements

Aigües ou retardées, les nausées sont très fréquentes mais leur incidence varie en fonction des molécules et des doses utilisées (Tableau 2). Il convient de les prévenir par des antiémétiques comme le métoclopramide ou la métopimazine éventuellement associés aux corticoïdes si le risque est faible voire des sétrons (antagonistes 5HT3) ou l'aprépitant (anti NK1) pour les molécules les plus émétisantes (voir les chapitres correspondants).

Tableau 2 : risque émétisant des anticancéreux		
Niveau de risque émétisant	Incidence des vomissements	Cytotoxiques incriminés
Risque faible (niveau I)	< 10 % des cures	Bléomycine, busulfan, fludarabine, hydroxyurée, méthotrexate (< 50 mg/m ²), vinblastine, vincristine, vinorelbine, melphalan (oral), chlorambucil, cladribine, interféron
Risque moyen (niveau II)	10 à 30 %	Asparaginase, océtaxel, étoposide, gemcitabine, cytarabine (< 1 g/m ²), thiotépa, topotécan, mitomycine, méthotrexate (50-250 mg/m ²), doxorubicine (< 20 mg/m ²), fluoro-uracile (< 1 000 mg/m ²), paclitaxel
Risque fort (niveau III)	30 à 60 %	Cyclophosphamide (< 750 mg/m ²), actinomycine D (< 1,5 mg/m ²), doxorubicine (< 60 mg/m ²), épirubicine (> 90 mg/m ²), hycantin, mitoxantrone (15 mg/m ²), méthotrexate (250-1 000 mg/m ²), ifosfamide
Risque fort (niveau IV)	60 à 90 %	Carboplatine, cisplatine (< 50 mg/m ²), cytarabine (> 1 g/m ²), irinotecan, carmustine (< 250 mg/m ²), dactinomycine D (> 1,5 mg/m ²), procarbazine, cyclophosphamide (750-1 500 mg/m ²), doxorubicine (> 60 mg/m ²), melphalan (IV), méthotrexate (> 1 000 mg/m ²), mitoxantrone (15 mg/m ²)
Risque fort (niveau V)	> 90 %	Cisplatine (> 50 mg/m ²) + carmustine (> 250 mg/m ²) + méchloréthamine, streptozotocine, lomustine, dacarbazine, cyclophosphamide (> 1 500 mg/m ²)

- Mucite et stomatite

La gravité des mucites dépend des molécules utilisées. En l'absence d'une bonne prévention (par une hygiène bucco-dentaire parfaite), le traitement symptomatique passe par des antalgiques et un antifongique comme l'amphotéricine B ou le fluconazole.

- Diarrhées

Due au traitement médicamenteux, l'origine de la diarrhée peut aussi être infectieuse. Elle peut être traitée par le loperamide et une hydratation parentérale. Il s'agit d'une toxicité limitante dans le cas de l'irinotecan, avec une diarrhée aigüe et une diarrhée retardée plus de 24h après l'administration.

Toxicité cutanéomuqueuse et sur les phanères

Alopécie

La perte de cheveux est réversible mais s'accompagne un fort impact psychologique. La pose d'un casque réfrigérant est le seul moyen préventif, mais d'efficacité médiocre. Si le malade raccourcit ses cheveux, leur

chute est moins spectaculaire et le port d'une perruque plus facile.

Syndrome main-pied ou erythrodysesthésie palmo-plantaire : c'est une réaction inflammatoire qui se caractérise par une fragilisation des microvaisseaux, une atteinte des kératinocytes et se développe généralement de manière symétrique sur la paume des mains et la plante des pieds. Ce syndrome débute par l'apparition d'une rougeur douloureuse, d'un gonflement, d'une sécheresse de la peau qui peut alors desquamer. Il débute plus d'1 mois après le début du traitement, il est médicament, dose et durée d'exposition dépendant. Il n'existe pas de traitement spécifique et seule la prévention (hydratation, rafraîchissement des mains et des pieds, élimination des zones d'hyperkératose) peut s'opposer à ce syndrome très douloureux et limitant pour la poursuite du traitement. Médicaments concernés : **5-FU**, **capécitabine**, cytarabine, docétaxel, doxorubicine, clofarabine, éribuline.

Atteinte des ongles : taxanes, anthracyclines, etc

Extravasation : il existe un risque important de vénite (risque de phlébite) et de nécrose des tissus qui entourent la veine utilisée pour la perfusion lors de l'utilisation de certaines molécules particulièrement vésicantes (anthracyclines, vinca-alcaloïdes, dacarbazine). L'utilisation d'une chambre implantable reliée à un cathéter veineux central limite ce genre d'accident. En cas d'extravasation par les anthracyclines, il convient de tamponner la zone concernée avec du DMSO (diméthylsulfoxyde) et des pansements froids en association à des corticoïdes par voie générale ou locale (SC). Dans le cas des vinca-alcaloïdes on peut utiliser des injections SC de hyaluronidase couplées à des pansements chauds.

Hyperpigmentation cutanée : busulfan

Photosensibilisation : dacarbazine, 5-FU

Toxicité gonadique

- Aménorrhée, ménopause précoce chez la femme
- Azoospermie chez l'homme (on conseillera la cryoconservation de sperme chez les jeunes hommes)

Toxicités spécifiques

Toxicité cardiaque

- Les anthracyclines sont caractérisées par une toxicité cardiaque liée à la production de radicaux libres et à une peroxydation des membranes des cardiomyocytes conduisant à leur mort par apoptose. A court terme on observe des altérations de l'ECG et une diminution réversible de la fraction d'éjection. A long terme, les patients présentent une toxicité cumulative, proportionnelle à la dose qui se manifeste par une insuffisance cardiaque irréversible, d'où l'intérêt de surveiller la fraction d'éjection systolique pendant le traitement mais aussi à long terme notamment lorsque les patients traités sont jeunes. Le développement de formulations liposomales ± pégylées (Daunoxome®, Caelyx®) améliore la diffusion tumorale (l'endothélium des vaisseaux tumoraux étant plus perméable aux liposomes). Les tissus sains comme le myocarde sont ainsi moins exposés au cytotoxique. Le dexrazoxane Cardioxane®, un chélateur du fer qui limite la peroxydation lipidique des cardiomyocytes, est utilisable chez l'adulte uniquement (risque cancérigène qui interdit son utilisation chez l'enfant) en prévention de la toxicité cardiaque.

- 5-FU : risque de vasospasme coronaire, de troubles du rythme et rarement d'infarctus du myocarde lors de perfusion continue. Une surveillance de l'ECG est recommandée.

- Troubles du rythme avec le paclitaxel.

Toxicité neurologique ou neuro-sensorielle

- Les microtubules sont très nombreux dans les neurones (dendrites, axones) où ils assurent le transport de nombreux éléments telles que les vésicules synaptiques. C'est pourquoi les poisons du fuseau sont tous caractérisés par une toxicité neurologique, avec notamment une neuropathie périphérique avec paresthésies des mains et des pieds, perte de réflexes tendineux, constipation et faiblesse musculaire. Une toxicité neurologique centrale (risque de convulsions et syndrome dépressif) est également à craindre.

- Convulsions : busulfan (*per os*)

- Toxicité auditive et neuropathie périphérique induites par le cisplatine

- Neuropathie : pentostatine, fludarabine

- Troubles visuels : fludarabine

- Cérébellite, convulsions, troubles du comportement, encéphalite : aracytine (surtout voie intrathécale et forte dose).

Toxicité pulmonaire

- Busulfan : concerne moins de 5% des patients, lors de traitement per os au long cours (dose cumulative de 3000 mg). Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle conduisant à une fibrose irréversible d'évolution défavorable.
- Carmustine : 20 à 70% pour des dose cumulée > 1200 mg/m², dyspnée et fibrose pulmonaire plus ou moins sévère, précoce ou retardée (jusqu'à 12 ans après le traitement).
- Gemcitabine : dyspnée, hypoxie, bronchospasme réversible, risque de pneumopathie interstitielle.
- Bléomycine : en raison de la forte distribution pulmonaire et de l'absence d'hydrolase responsable de la dégradation au niveau du poumon.

Toxicité hépatique

- Methotrexate, toxicité cumulative avec élévation des enzymes hépatiques et risque de fibrose hépatique
- Busulfan : hyperbilirubinémie + augmentation des enzymes hépatiques
- Fotémustine
- Epirubicine

Toxicité rénale

- Cyclophosphamide et ifosfamide : cystite hémorragique qui peut être en partie prévenue par une hydratation IV ou orale (eau alcaline type Vichy) et pour les doses élevées de cytotoxique par l'administration de mesna Uromitexan®, qui inhibe la production d'acroléine.
- Cisplatine : ne pas dépasser les doses cumulées de 600 à 1000 mg/m², toujours associer une hyperhydratation, adapter la posologie en fonction de la créatininémie. On peut associer l'amifostine Ethyol® un protecteur tissulaire vis-à-vis des alkylants par la présence de groupement thiols.
- méthotrexate

Toxicité générale

- Syndrome cholinergique : irinotécan
- Syndrome pseudogrippal : dacarbazine, gemcitabine
- Réaction allergique: pemetrexed, pentostatine ; réaction d'hypersensibilité immédiate : paclitaxel et cabazitaxel (pré-médication obligatoire par corticoïde + anti-histaminiques H1 et H2), L-asparaginase ;
- Fatigue, insomnie, céphalées : azacitidine, decitabine, clofarabine, nelarabine
- Syndrome de lyse tumorale, lorsque la masse tumorale est importante, avec risque d'hyperuricémie (prévention par hydratation et éventuellement hypo-uricémiant) : fludarabine
- Œdèmes : nelarabine

Risque de second cancer, risque leucémogène

Les anti-cancéreux sont connus pour être des agents mutagènes et cancérigènes. Avec l'augmentation de l'espérance de vie des patients cancéreux, l'incidence des seconds cancers est en augmentation. On décrit principalement des leucémies, des syndromes myélodysplasiques et des seconds cancers à distance des premières phases de traitement. Ils apparaissent en moyenne 2.5 à 5 ans après la fin du premier traitement et les molécules en cause sont surtout les anthracyclines, l'étoposide et les alkylants.

Interactions médicamenteuses

A retenir : le cas des AVK

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

- **Vaccins vivants atténués** (en particulier vaccin contre la fièvre jaune) : risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

- **Phénytoïne** (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux) : risque de majoration de la neurotoxicité (busulfan, ifosfamide) ou de perte d'efficacité du cytotoxique (étoposide, téniposide) par augmentation du métabolisme hépatique du cytotoxique par la phénytoïne.

- **Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus** : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération (doxorubicine, étoposide)

Interactions spécifiques au méthotrexate :

Probenécide, triméthoprim, aspirine, AINS par voie générale, y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2, pénicillines, sulfamides antibactériens : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate.

Associations

Les poly-chimiothérapies sont souvent requises en cancérologie. Des protocoles incluant plusieurs cytotoxiques selon des rythmes propres, voire d'autres thérapeutiques, plus ciblées, comme des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent être proposés.

Modalités pratiques et conseils au patient

La plupart des cytotoxiques sont des médicaments soumis à une prescription hospitalière ou par des spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou par des médecins qualifiés en cancérologie. Ils nécessitent tous une surveillance particulière pendant le traitement. Ils sont tous remboursés à 100 % par l'Assurance maladie.

Accompagnement des patients

La mise en place de chimiothérapies par voie orale a considérablement amélioré le confort des patients. Cependant, le cancer n'en reste pas moins une épreuve traumatisante. Face à la détresse du patient ou de son entourage, un dialogue franc et rassurant doit être instauré.

Cytotoxique *per os*

Toutes les mesures doivent être prises pour éviter un contact de la peau ou des muqueuses avec les comprimés ou capsules de cytotoxiques. Ainsi sauf consigne différente du prescripteur, ils ne doivent pas être broyés, sucés, mâchés, ni même mordus, les gélules non ouvertes, mais avalés entiers avec un peu

d'eau.

Le **moment de la prise** par rapport au repas peut être important pour une meilleure efficacité (Tableau 1). Les horaires des prises doivent être respectés scrupuleusement. En cas d'oubli d'une prise, il faut recommander au patient d'attendre l'heure de la prise suivante et ne pas prendre une double dose lors de la prochaine prise, mais penser à noter la prise oubliée dans un carnet de suivi pour la signaler au médecin lors de la prochaine consultation. Il convient d'agir de même en cas de vomissement peu après la prise des comprimés.

En cas de **diarrhée**, les recommandations sont les suivantes :

- Manger légèrement et faire des collations au cours de la journée
- Privilégier les féculents (riz, pommes de terre...), les légumes bouillis, les carottes, les bananes...
- Bien s'hydrater même en l'absence de soif
- Eviter les aliments riches en matières grasses (charcuterie, fritures, viande de mouton, de porc ou de canard...)
- Limiter les apports en fibres (fruits et légumes crus, céréales complètes...)
- Eviter les produits laitiers, les épices, l'alcool et le café

En cas de **nausées ou vomissements** :

- Privilégier des repas légers et répétés
- Manger lentement et bien mastiquer, faire des pauses si nécessaire
- Boire régulièrement à petites gorgées surtout entre les repas
- Eviter les aliments gras
- Préférer les plats froids ou tièdes qui ne dégagent pas d'odeurs fortes
- Eviter de respirer des odeurs fortes : nourriture, produits ménagers, certains parfums, tabac...
- Les soulager par la relaxation, la détente, la distraction (télé, discussion...)
- Sucrer un glaçon
- Respirer par le nez

En cas de **fatigue** intense :

- Faire des siestes courtes pour récupérer
- Pratiquer des exercices de relaxation et des activités calmes (lecture, musique...)
- Déléguer ce qui fatigue, faire appel à l'entourage ou à des aides à domicile
- Faire de l'exercice physique, ce qui stimule aussi l'appétit
- Eviter le stress
- Conseils pour le patient

En cas de **réactions cutanées**, éviter l'exposition au soleil, les bains et douches trop chauds, appliquer des crèmes hydratantes régulièrement.

Recommander au patient de respecter les dates des **examens biologiques** (NFS, INR, créatinine...).

Automédication

Il faut recommander au patient d'éviter toute automédication, même avec du paracétamol, de l'aspirine ou des AINS, qui pourraient masquer une infection ou entraîner un surdosage en cytotoxiques. Prévenir le médecin traitant ou le pharmacien en cas de fièvre ou d'effets anormaux.

Grossesse

Tout désir de grossesse doit être reporté après la fin du traitement de la mère ou du père. En cas de chimiothérapie très toxique pour les cellules de la lignée germinale, une congélation peut être proposée avant de débiter le traitement.

Pour en savoir plus ...

Dossier du CNHIM - décembre 2013. Anticancéreux : utilisation pratique. 7e édition
Référentiels de prise en charge par organes de l'INCA (Institut National du Cancer).
<http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations>¹

Exercice

Quel est le mécanisme d'action du cisplatine ?

- C'est un intercalant
- C'est un poison du fuseau mitotique
- C'est un inhibiteur de topoisomérase II
- C'est un alkylant
- C'est un inhibiteur de la thymidylate synthétase

Exercice

Quelle est la toxicité limitante des anthracyclines ?

- Hypertension artérielle
- Convulsions
- Alopécie
- Thrombopénie
- Insuffisance cardiaque

Exercice

Parmi les médicaments suivants, lesquels sont des alkylants ?

- Oxaliplatine
- Cyclophosphamide
- Méthotrexate
- Procarbazine
- Témzolomide

Exercice

Pour quelles raisons les médicaments anticancéreux cytotoxiques sont-ils administrés de manière cyclique

(ex : une administration toute les 3 semaines) ?

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | La demi-vie des cytotoxiques est généralement très longue |
| <input type="checkbox"/> | Pour limiter la durée de l'hospitalisation liée à la voie injectable |
| <input type="checkbox"/> | L'utilisation de doses élevées de cytotoxiques impose une période de repos et de récupération pour l'organisme |
| <input type="checkbox"/> | La toxicité hématologique (reprise du traitement après le nadir) |
| <input type="checkbox"/> | L'alopécie |

Exercice

Quelles sont les quatre grandes toxicités de la chimiothérapie anti-cancéreuse ?

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Cutanée et des phanères |
| <input type="checkbox"/> | Neurologique |
| <input type="checkbox"/> | Hématologique |
| <input type="checkbox"/> | Digestive |
| <input type="checkbox"/> | Gonadique |

Exercice

Parmi les médicaments cytotoxiques suivants, lesquels sont particulièrement neurotoxiques ?

- | | |
|--------------------------|--------------|
| <input type="checkbox"/> | Temozolomide |
| <input type="checkbox"/> | Vinorelbine |
| <input type="checkbox"/> | Paclitaxel |
| <input type="checkbox"/> | Doxorubicine |
| <input type="checkbox"/> | Cisplatine |

Exercice

Quelles sont les propositions exactes concernant le mécanisme d'action des anticancéreux cytotoxiques ?

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Les poisons du fuseau présentent un site commun de liaison à la tubuline |
|--------------------------|--|

- Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase

- La capécitabine est une prodrogue de la gemcitabine

- L'amplification des mécanismes de réparation de l'ADN constitue un mécanisme de résistance contre les alkylants

- L'épirubicine est un inhibiteur de topo-isomérase II
