

Chimiothérapie

principes, toxicités

Chimiothérapie

- But: détruire les cellules cancéreuses
- Utilisée lorsque le cancer est chimiosensible en situation:
 - Métastatique (réponse complète, réponse partielle, durée de la réponse...
 - Adjuvante à l'acte locorégional
 - En première intention (néoadjuvante) pour augmenter les chances de conservation d'un organe, pour traiter rapidement en cas d'évolutivité

Chimiothérapie

- Les buts:
- Empêcher la multiplication cellulaire en interagissant avec l'ADN pour en empêcher la réplication et/ou la synthèse protéique
- Perturber le métabolisme des acides nucléiques
- Agir au niveau du fuseau qui se forme au moment de la division cellulaire

Médicaments ayant une action directe au niveau de l'ADN

- Les agents alkylants: ils vont fixer un groupe alkyl ($R-CH_2$) sur des acides nucléiques et créer ainsi un pont entre deux chaînes d'ADN ou dans une même chaîne empêchant ainsi la réplication de l'ADN (cyclophosphamide...)
- les médicaments qui provoquent directement des ruptures dans les bras d'ADN à la manière des radiations ionisantes (agents radiomimétiques)

Médicaments ayant une action directe au niveau de l'ADN

- Les agents qui agissent sur les enzymes qui règlent la structure spatiale de l'ADN: les topo-isomérases. Les topo-isomérases coupent l'ADN, permettent à un double brin de passer par l'ouverture ainsi créé puis ressoudent le brin d'ADN. Les agents anti-cancéreux empêchent cette soudure ce qui interdit la réplication et la transcription de l'ADN
- On les appelle les anti topo-isomérases
- (anthracyclines...)

Médicaments ayant une interaction indirecte avec les acides nucléiques

- Leur cible sont les enzymes impliqués dans la synthèse des acides nucléiques et qui interfèrent avec leur métabolisme: ce sont les antimétabolites
 - Analogues des purines (purinéthol...)
 - Analogues des pyrimidines (fluoro-uracile...)
 - Analogues de l'adénine
 - Antagonistes des folates (méthotrexate...)
 - Antagonistes de la thymidilate synthétase (tomudex...)

Agents du fuseau

- Ce sont des agents qui altèrent ou stabilisent la structure du fuseau et qui bloquent ainsi la division cellulaire
- Ce sont les alcaloïdes de la pervenche et les taxanes

Chimiothérapie

- L'agent anti-cancéreux peut être préférentiellement capté par les cellules cancéreuses
- Surtout, celles-ci ont une capacité de réparation moindre que les cellules normales
- Le rapport efficacité sur toxicité reste cependant bas
- Une dose donnée de médicaments ne peut tuer qu'une partie des cellules, un certain nombre échappe à cette destruction. Les cellules cancéreuses peuvent créer leur propres outils de défense contre la chimiothérapie

Chimiothérapie

- On associe souvent plusieurs agents anti-cancéreux avec des modes d'action différents pour contourner ces mécanismes de résistance
- Le choix des médicaments tient également compte des toxicités attendues
- Plus la masse tumorale est importante, plus le volume résiduel post-chimiothérapie est important, moins les chances de guérison sont importantes

Toxicités aiguës de la chimiothérapie

- En général réversibles s'observant dans les heures qui suivent et pouvant durer 4 à 8 semaines après l'administration du produit
- Elles sont fonction de la dose administrée, des modalités d'administration et de l'état de l'individu traité

Toxicités aiguës de la chimiothérapie

- Toxicité hématologique par destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Elle est réversible et généralement non cumulative. On peut observer une leucopénie, une thrombopénie et une anémie
- Immuno-suppression en règle modérée

Toxicités aiguës de la chimiothérapie

- Toxicité gastro-intestinale:
 - Nausées et vomissements
 - Mucites
 - Troubles du transit
- Toxicité rénale
 - Néphrotoxicité du cisplatine et du méthotrexate
 - Toxicité au niveau de l'urothélium de l'acroléine (cyclophosphamide, ifosfamide)

Toxicités aiguës de la chimiothérapie

- Toxicité cutanée et des phanères:
 - Alopécie
 - Onychodysplasie
 - Mélanodermie, exanthème
 - Réactions caustiques (extravasation)
- Toxicité cardiaque et hépatique
- Neurotoxicité
 - Périphérique: paresthésies..;
 - Centrale
- Réactions allergiques

Toxicités chroniques

- Myélotoxicité: risque leucémogène
- Toxicité cardiaque: insuffisance cardiaque
- Toxicité hépatique: hépatite chronique, cirrhose
- Toxicité pulmonaire: fibrose
- Neurotoxicité centrale et périphérique
- Fertilité, fonctions gonadiques