



HAL
open science

Médicaments antinéoplasiques : toxicité et perspectives d'alternatives thérapeutiques

Dinh Toan Pham

► **To cite this version:**

Dinh Toan Pham. Médicaments antinéoplasiques : toxicité et perspectives d'alternatives thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 1993. dumas-02490583

HAL Id: dumas-02490583

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02490583>

Submitted on 25 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

1^{er} exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine

U. F. R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci / La Tronche

ANNEE : 1993

N° D'ORDRE : 7021

TITRE DE LA THESE

**MEDICAMENTS ANTINEOPLASIQUES :
TOXICITE ET PERSPECTIVES D'ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES**

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

Par

M. : PHAM Dinh Toan

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 17 Mai 1993

Devant M. le Professeur A. FAVIER, Président du Jury

et

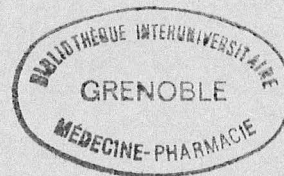


115 012449 2

- Mme J. RIONDEL, Maître de Conférences

- Mme C. GUIDICELLI, Maître de Conférences

- M. P. BIENVENU, Pharmacien chimiste en chef



UNIVERSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine

U. F. R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci / La Tronche

ANNEE : 1993

N° D'ORDRE :

TITRE DE LA THESE

**MEDICAMENTS ANTINEOPLASIQUES :
TOXICITE ET PERSPECTIVES D'ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES**

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

Par

M. : PHAM Dinh Toan

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 17 Mai 1993

Devant M. le Professeur A. FAVIER, Président du Jury

et

- Mme J. RIONDEL, Maître de Conférences
- Mme C. GUIDICELLI, Maître de Conférences
- M. P. BIENVENU, Pharmacien chimiste en chef



A mes Parents,

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A mon Président du Jury,

Monsieur le Professeur A. FAVIER,
Professeur de Biochimie à l'U. F. R. de Pharmacie de Grenoble,
Chef du Service de Biochimie du C. H. U. de Grenoble

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse, soyez-en remercié.

Pour votre amabilité et vos conseils, veuillez trouver ici, l'expression de toute ma gratitude.

A mon Directeur de Thèse,

Madame J. RIONDEL, Maître de Conférences,
Service de Physiologie et Pharmacologie de l'U. F. R. de
Pharmacie de Grenoble.

Vous avez accepté de mener ce travail.

Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité et votre collaboration m'a
été très précieuse.

Je vous en suis profondément reconnaissant.

A Madame C. GUIDICELLI, Maître de Conférences,

Laboratoire de Physique et Biophysique de la Faculté de
Pharmacie de Montpellier .

Vous avez bien voulu faire partie de mon jury de thèse.
Je suis sincèrement touché par votre gentillesse.

A Monsieur P. BIENVENU,

Pharmacien chimiste en chef,
Unité de Radiobiochimie du C. R. S. S. A. de Grenoble.

En ayant accepté de siéger dans ce jury, vous m'avez fait plaisir.
Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'aide que vous
m'avez apportée dans l'élaboration de ce travail.

MEDICAMENTS ANTINEOPLASIQUES :

TOXICITE

ET PERSPECTIVES D'ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES

SOMMAIRE

S O M M A I R E

1ère PARTIE :

ETUDE DE LA TOXICITE DES MEDICAMENTS ANTINEOPLASIQUES

- I) LA CHIMIOOTHERAPIE
- II) L'HORMONOTHERAPIE

2ème PARTIE :

DONNEES PRATIQUES CONCERNANT LA TOXICITE DES MEDICAMENTS ANTINEOPLASIQUES (BASEES SUR NOTRE EXPERIENCE A L'HOPITAL)

3ème PARTIE :

LES PERSPECTIVES D'ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES ANTICANCEREUSES

- I) LES LIPOSOMES
- II) LES ANTICORPS MONOCLONAUX
- III) LES INTERFERONS
- IV) LES INTERLEUKINES
- V) LA THERAPIE CELLULAIRE
- VI) LES NOUVELLES THERAPIES ANTICANCEREUSES

INTRODUCTION



La chimiothérapie anticancéreuse a connu beaucoup de progrès depuis sa naissance, il y a une quarantaine d'années.

Vers 1933, est apparue la chimiothérapie antibactérienne et, en 1943, s'est développée la chimiothérapie anticancéreuse avec l'étude des premiers agents alcoylants sur la maladie de Hodgkin. Les limites des traitements chirurgicaux et radiothérapiques ont favorisé le développement des agents anticancéreux, qui dérive en fait, de la chimiothérapie antibactérienne.

La chimiothérapie anticancéreuse concerne des médicaments qui agissent sur le métabolisme et la vie cellulaires avec, pour résultat, une cytolysse. On obtient ainsi un arrêt de la croissance tumorale. Les médicaments précédents étaient des toxiques cellulaires utilisés à leur limite différentielle de toxicité entre une cellule saine et une cellule cancéreuse. Maintenant, on commence à agir sur les mécanismes cellulaires pour maintenir la cellule à l'état normal.

La chimiothérapie présente l'avantage d'avoir une action générale, ce qui fait qu'elle devrait être capable de traiter un cancer disséminé dans l'organisme. Elle s'est longtemps développée par empirisme et introduction de nouveaux médicaments. Elle est, le plus souvent, administrée par voie systémique, d'où sa toxicité générale.

La chimiothérapie anticancéreuse a connu deux progrès notables :

- une meilleure utilisation des médicaments anciens, en rapport avec le développement de la pharmacologie ;
- l'introduction de nouveaux produits.

Durant les dernières années, les travaux en pharmacocinétique ont, semble-t-il, conduit à une réduction notable de la toxicité des médicaments anticancéreux.

Nous avons, maintenant à notre disposition, une gamme élargie de produits ayant des modes d'action différents et dont la contribution à la guérison de certains cancers est indiscutable.

Par ailleurs, l'utilisation de la chimiothérapie devient de plus en plus rationnelle.

Elle fait intervenir :

- des différentes voies d'administration,
- la notion de chronologie d'administration,
- des associations de médicaments,
- quelquefois, des transporteurs, dont le but est d'optimiser l'arrivée du médicament à sa cible tumorale.

Toutes ces modifications visent à obtenir une meilleure efficacité et une toxicité la plus faible possible.

Si, au cours de la chimiothérapie anticancéreuse, il apparaît une toxicité importante, il est préférable d'attendre la disparition des effets toxiques avant de poursuivre le traitement. Dans le cas où les manifestations toxiques durent plus de quinze jours, il faut réduire les doses, voire arrêter le traitement.

La chimiothérapie n'agit pas seulement sur les cellules cancéreuses, elle a aussi un effet sur les autres cellules de l'organisme. Cette chimiothérapie touche surtout les cellules saines à renouvellement rapide et à métabolisme important.

Nous pouvons dire que l'arrivée des médicaments anticancéreux efficaces a été à l'origine de la naissance de l'oncologie médicale.

Depuis la découverte des lymphopénies induites par les moutardes à l'azote qui est le point de départ de la chimiothérapie, celle-ci s'est développée grâce au concours de :

- la biochimie,
- la radiobiologie,
- la biologie cellulaire et moléculaire.

La chimiothérapie des cancers est ainsi représentée par le médicament antiméiotique ou cytotoxique.

Cet agent thérapeutique sert de référence pour le développement d'autres médicaments dont la cible reste l'ADN (acide désoxyribonucléique) et les précurseurs de sa synthèse. La chimiothérapie est remarquable par rapport à la radiothérapie et à la chirurgie, en ce sens qu'elle est capable d'agir sur les cancers disséminés.

Elle présente comme caractéristiques :

- une toxicité par absence de sélectivité envers les cellules malignes,
- une marge thérapeutique étroite.

Les progrès thérapeutiques ont conduit à la mise au point d'analogues structuraux avec un meilleur indice thérapeutique, obtenu, soit par la diminution des toxicités (le platine est toxique pour le rein, les anthracyclines sont toxiques pour le coeur), soit par l'extension du spectre d'activité.

Les progrès de la chimiothérapie, en l'espace de quarante ans environ, sont incontestables :

- chimiothérapie anticancéreuse, curative seule dans les leucémies aiguës, les lymphomes, les cancers du testicule, les tumeurs embryonnaires,
- participation à la guérison des cancers du sein, des adénocarcinomes ovariens, des cancers épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures, des ostéosarcomes...,
- développement de modèles expérimentaux d'étude de l'efficacité, de la toxicité aiguë sub-chronique et chronique de ces molécules,
- étude pharmacocinétique, identification des métabolites éventuels, détermination de leur rôle dans l'efficacité et la toxicité,
- modalités d'associations d'agents anticancéreux (polychimiothérapie),
- étude de modalités d'administration particulière, ou de formes galéniques nouvelles.

La résistance pléiotropique ou "multidroque"

La résistance des cellules malignes aux médicaments anticancéreux limite d'une manière sensible la chimiothérapie.

Cette résistance aux médicaments anticancéreux peut être naturelle ou acquise.

La résistance naturelle ou primaire, est en général, une résistance cellulaire innée.

La résistance acquise ou secondaire est due aux médicaments antinéoplasiques qui provoquent une mutation des cellules cancéreuses.

Les médicaments antitumoraux les plus incriminés sont :

- les alcaloïdes de la pervenche,
- la colchicine,
- les anthracyclines,
- l'actinomycine D.

Il a été observé, maintes fois, une diminution de la concentration intracellulaire des médicaments anticancéreux intervenant dans la résistance pléiotropique ou "multidroque".

De nombreuses études sont favorables à l'hypothèse, selon laquelle la glycoprotéine Gp 170 dont la synthèse est codée par le gène MDR1, aurait un rôle important dans cette résistance. Cette glycoprotéine a un rôle de transporteur de médicaments.

La surproduction de la glycoprotéine Gp 170 n'explique pas à elle seule, la résistance "multidroque". Il semble que la glutathion transférase intervienne dans le phénomène de la résistance "multidroque", en particulier, vis-à-vis des moutardes à l'azote (44).

La mise en jeu de cette enzyme laisse supposer qu'il existerait un lien entre la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène et l'apparition de ce phénomène. La glutathion transférase possède en effet des propriétés peroxydasiques, quoiqu'elle ne contienne pas de sélénium.

On peut réduire la fréquence d'apparition de la résistance "multidroque" en espaçant les administrations des médicaments anticancéreux et, peut-être, en associant plusieurs d'entre eux (MOPP).

La résistance "multidroge" peut aussi être contrecarrée par :

- les bloqueurs des canaux calciques comme, le vérapamil,
- les inhibiteurs de la calmoduline,
- la ciclosporine A.

Généralement, les médicaments anticancéreux interagissent directement ou indirectement avec l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Il existe plus de 50 agents anticancéreux regroupés en au moins cinq grandes familles suivant leur mode d'action :

- les alcoylants ou alkylants,
- les intercalants et apparentés,
- les antimétabolites,
- les agents scindants,
- les antimitotiques.

Les modificateurs du comportement biologique (interférons, interleukines, facteur de nécrose tumorale (TNF), etc...), sont à classer à part.

Le traitement curatif et palliatif des cancers correspond à une concertation entre :

- le chirurgien,
- le médecin cancérologue,
- le radiothérapeute.

Les agents cytotoxiques sont efficaces comme :

- curatifs :
 - . seuls, dans certaines affections en onco-hématologie,
 - . en association avec la chirurgie et la radiothérapie pour la prévention des récives et des métastases de tumeurs solides.
- palliatifs dans une bonne part de cancers disséminés, métastatiques.

L'absence de sélectivité d'action des cytostatiques envers les cellules malignes fait que cette activité n'est pas totalement maîtrisée.

Celle-ci dépend de :

- leur dose, leur voie d'administration, le rythme des cures,
- leur pharmacocinétique,
- leur nature, leur tropisme (organes cibles d'activité et de toxicité),
- la localisation, la vascularisation, la cinétique de prolifération de la tumeur, son type histologique, son stade d'évolution ou grade,
- l'état physiologique du malade.

Les cures de chimiothérapie durent quelques jours et sont espacées par des intervalles de quelques semaines.

La voie d'administration majeure est la voie intraveineuse. La limite la plus importante des agents anticancéreux est la toxicité hématologique. Les intervalles de repos entre les cycles de traitement sont destinés à permettre une récupération hématopoïétique. La polychimiothérapie est plus efficace que la monochimiothérapie.

En ce qui concerne la recherche en cancérologie, les autres voies sont :

- les hormones et les anti-hormones,
- les agents différenciants et les autres modificateurs du comportement cellulaire.

Nous allons maintenant voir les fondements biologiques généraux de la chimiothérapie anticancéreuse.

Les cellules cancéreuses et normales ont des différences génétiques, métaboliques, cinétiques, membranaires, ce qui permet de fabriquer des molécules plus cytotoxiques pour des cellules cancéreuses que pour des cellules normales.

Il faut donc considérer :

- le génome de la cellule cancéreuse : le caryotype des cellules cancéreuses révèle des anomalies :

- . du nombre des chromosomes (hyperploïdie fréquente),
 - . de structure (translocations, délétions partielles, inversions).
- les caractéristiques cinétiques des cellules et des tissus cancéreux :
- . les compartiments cellulaires d'une tumeur cancéreuse,
 - . la cinétique de prolifération cellulaire,
 - . la cinétique de croissance tumorale.
- le métabolisme de la cellule cancéreuse avec l'étude des marqueurs tumoraux.

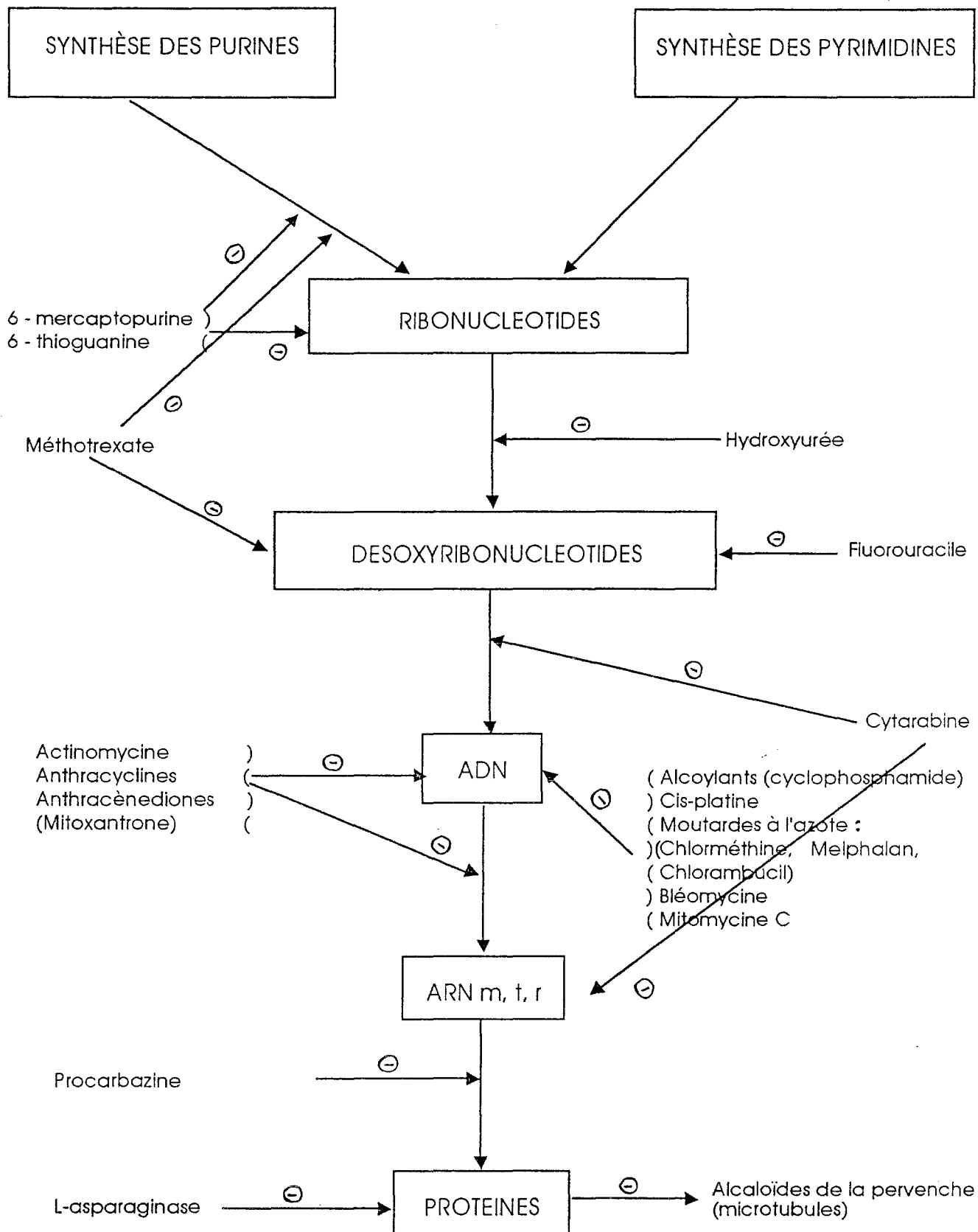


Figure 1 :
Sites d'action des principaux médicaments anticancéreux,
d'après GIROUD et al. (1988).

Les interactions directes avec l'ADN préformé sont :

- l'alcoylation :

un agent alcoylant (ou alkylant) est un agent qui échange son radical (ou alkyl, noté R - CH₂ -) contre un atome d'hydrogène d'une autre molécule, selon une réaction de substitution :



- l'intercalation :

les molécules intercalantes sont des molécules pouvant s'introduire à l'intérieur de la double hélice d'ADN, entre deux paires de bases voisines l'une de l'autre. Il s'ensuit une inhibition des synthèses d'acide désoxyribonucléique (ADN), d'acide ribonucléique (ARN) et des protéines.

- les cassures de l'ADN que provoquent les agents scindants.

Les interactions indirectes avec l'ADN, l'inhibition enzymatique sont exercées par :

. les antimétabolites : ils agissent sur l'ADN en cours de synthèse et ils perturbent les étapes enzymatiques nécessaires à la synthèse de l'ADN.

. les inhibiteurs de la topo-isomérase II : ils complètent l'action des intercalants en provoquant des cassures de l'ADN, ces cassures étant sous la dépendance d'une protéine qui serait le plus souvent la topo-isomérase II.

. les antimitotiques : généralement, ils inhibent la polymérisation de la tubuline.

Pour essayer de comprendre pourquoi la chimiothérapie des cancers est qualifiée de lourde, nous allons, dans la première partie de ce travail, voir les inconvénients d'un tel traitement.

Dans un second temps, nous approfondirons la toxicité des médicaments antinéoplasiques les plus couramment utilisés en cancérologie - ORL.

Nous évoquerons enfin, dans le troisième volet de notre étude, les espoirs de traitements anticancéreux.

1ère PARTIE :

ETUDE DE LA TOXICITE DES MEDICAMENTS ANTINEOPLASIQUES

I) LA CHIMIOThERAPIE

I.1) GENERALITES

Ce qui limite l'emploi des médicaments anticancéreux, c'est leur toxicité aiguë et chronique.

Les toxicités aiguës sont les mieux maîtrisées. Par contre, les toxicités chroniques sont maintenant un sujet sur lequel il faut porter notre attention, ceci d'autant plus que la médiane de survie et le nombre de patients traités qui guérissent augmentent.

ORGANE-CIBLE	MEDICAMENT
Coeur	doxorubicine, daunomycine
Rein	cisplatine, méthotrexate, nitroso-urées
Système nerveux périphérique	vincristine, cisplatine
Système nerveux central	procarbazine, L-asparaginase, 5 - fluoro-uracile, mitomycine C, méthotrexate
Système auditif	cisplatine
Tractus digestif · nausée et vomissement · mucosité · diarrhée	la plupart des agents, mais plus particulièrement cisplatine, moutardes à l'azote, mitomycine C, nitroso-urées méthotrexate, 5-fluoro-uracile, vinca-alcaloïdes vincristine, 5-fluoro-uracile
Foie	méthotrexate, 6-mercaptopurine, cytarabine, nitroso-urées, L - asparaginase
Vessie	cyclophosphamide
Poumon	bléomycine, busulfan, carmustine, méthotrexate
Testicules	agents alkylants
Ovaire	busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide, vinblastine
Foetus (Téatogénicité)	méthotrexate, 6 - mercaptopurine
Os	méthotrexate, corticostéroïdes
Moelle osseuse	la plupart des agents sauf vincristine, bléomycine, cisplatine, L-asparaginase
Peau et vaisseaux sanguins · alopecie · phlébite · hypersensibilité · hyperpigmentation/photosensibilisation	doxorubicine, cyclophosphamide, nitroso-urées, 5 - fluoro-uracile moutardes à l'azote, anthracyclines, actinomycine D, vinblastine, mitomycine C L - asparaginase, cisplatine, procarbazine busulfan, anthracyclines, actinomycine D, 5-fluoro-uracile, méthotrexate

TABLEAU :

Toxicité des médicaments anticancéreux en fonction des organes ou des tissus, d'après POWIS et al (1991).

I.2) LES DIVERS TYPES DE TOXICITES

I.2.1) LES TOXICITES AIGUES

Les toxicités se manifestent de quelques heures à quelques jours après la prise d'un médicament anticancéreux et se prolongent de quelques heures à 4 à 8 semaines. Elles sont en général réversibles.

La gravité dépend le plus souvent de la dose administrée, et pour une dose équivalente, elle peut varier considérablement selon le mode d'administration et selon l'état physiologique général du malade (63).

I.2.1.1) LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE

C'est elle qui est présente de façon la plus régulière parmi les toxicités sévères des médicaments anticancéreux. C'est le facteur limitant de l'instauration ou de la continuation de la chimiothérapie.

Cette toxicité touche les trois lignées, mais la leucopénie et la thrombopénie sont les plus dangereuses à cause des effets indésirables qu'elles sont susceptibles d'induire. Elle provoque une destruction des cellules hématopoïétiques en voie de différenciation ; les cellules-souches primitives autorenouvelables n'étant pas touchées, ce qui fait qu'en général, la toxicité hématologique est réversible et non cumulative.

Ceci n'est pas le cas des nitroso-urées (lomustine, carmustine), de la mitomycine, du busulfan, et peut-être, d'organoplatines récents, comme le carboplatine, où nous observons une toxicité hématologique cumulative; la toxicité est retardée (3e à 5e semaine) et durable.

A l'inverse, il existe des agents ne manifestant presque pas de myélotoxicité à des doses hématotoxiques : vincristine (vinca-alcaloïdes), cisplatine (organoplatine), bléomycine (agents scindants), acétate d'elliptinium (intercalant), L-asparaginase (enzyme). La toxicité est fonction de la nature de la molécule et de la dose administrée.

En général, les médicaments entraînent un effet toxique sur les globules blancs et les plaquettes au bout de trois ou quatre jours d'administration, ce qui se traduit par une baisse du nombre des globules blancs et des plaquettes.

Cette diminution atteint un extremum appelé nadir qui est habituellement entre le 7^e et le 10^e jour. Au-delà du nadir, le nombre des globules blancs et des plaquettes augmente jusqu'à atteindre son taux initial, à la 3^e semaine de traitement.

Toute chimiothérapie doit être précédée par un hémogramme de contrôle.

En principe, la chimiothérapie ne peut pas être commencée si le taux des globules blancs est inférieur à $3.10^9/l$ dont 50 % de polynucléaires neutrophiles ou si le taux des plaquettes est inférieur à $1,2.10^{10}/l$.

Au cours de la chimiothérapie, il est indispensable de surveiller une fois par semaine au moins, pendant la première intercure :

- le taux de globules blancs et la formule leucocytaire,
- le nombre de plaquettes,
- le nombre de globules rouges,
- le taux d'hémoglobine.

L'anémie est en général plus modérée et plus tardive.

Parfois, il peut apparaître une éosinophilie relative qui peut atteindre 5 à 8 % du taux des polynucléaires. La toxicité hématologique de la chimiothérapie est majorée en cas d'association à un traitement hématotoxique ou à la radiothérapie.

Que peut-on faire face à cette hématotoxicité ?

L'anémie potentialise la toxicité rénale entre autres, et diminue la résistance aux infections et au choc. Elle peut être limitée grâce aux transfusions si le taux d'hémoglobine est inférieur à 9 g/l. Si on transfuse les malades pour obtenir un taux d'hémoglobine supérieur à 100 g/l, il ne faut pas oublier qu'il existe un risque infectieux dû à la transfusion.

En ce qui concerne la leucopénie, la sévérité repose sur deux critères, à savoir son ampleur et sa durée.

La leucopénie peut être associée ou non à un syndrome infectieux.

Envisageons le cas de la leucopénie isolée, sans signe infectieux :

- aux alentours de $1,5 \cdot 10^9/l$ de globules blancs dont 50 % de polynucléaires neutrophiles, on surveille le malade par une numération globulaire et plaquettaire. Si la leucopénie persiste au-delà de la date prévue du nadir, on doit soupçonner une atteinte médullaire.

Un myélogramme ou une biopsie de moelle peut être effectuée pour confirmer ou infirmer cette atteinte médullaire.

- entre $1,5$ et $1 \cdot 10^9/l$ de globules blancs, il est recommandé de garder le malade isolé. On fait des prélèvements au niveau des endroits du corps, qui sont en contact avec l'extérieur, dans le but de rechercher des germes susceptibles d'entraîner des infections. On peut, de ce fait, savoir s'il faut mettre en place une antibiothérapie.

- au-dessous de $1 \cdot 10^9/l$ de globules blancs, le malade est placé dans une atmosphère stérile car les risques d'infections opportunistes augmentent de façon importante, mettant en jeu le pronostic vital.

Voyons maintenant le cas de la leucopénie associée à un syndrome infectieux. On instaure une antibiothérapie appropriée.

Parfois, il est nécessaire de transfuser des globules blancs :

- pour des leucopénies inférieures à $0,5 \cdot 10^9/l$, les infections touchent 50 % des malades. La mortalité due aux infections est multipliée par deux tous les sept jours, la leucopénie ne variant pas.

- lorsqu'une leucopénie profonde (inférieure à $0,5 \cdot 10^9/l$) et durable (supérieure à 7 jours) est observée, il faut mettre les malades à l'écart des infections en les plaçant dans une atmosphère stérile.

- chez le sujet neutropénique, on pratique une antibiothérapie systématique avant même l'identification du ou des germes causant les infections.

L'antibiothérapie concerne les germes les plus souvent rencontrés et les germes donnant les infections les plus dangereuses (Pseudomonas, entérocoques). Les antibiotiques sont les uréido-pénicillines, les céphalosporines, les aminosides, en association.

Pour la thrombopénie, le risque hémorragique est à considérer pour des valeurs inférieures à $30.10^9/l$. La baisse des thrombocytes expose donc à un risque hémorragique (saignements cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragies) :

- entre $0,5$ et $1.10^{10}/l$ de plaquettes, on ne fait rien de particulier, on surveille.

- au-dessous de $0,5.10^{10}/l$ de plaquettes, on peut être amené à transfuser des plaquettes si les risques hémorragiques sont très importants.

Il faudra donc instaurer une surveillance hématologique stricte au cours du traitement et on devra adapter les doses d'anticancéreux myélosuppresseurs en fonction de la tolérance hématologique.

I.2.1.2) LA TOXICITE LYMPHOIDE ET L'IMMUNOSUPPRESSION

Les risques liés à la lymphopénie sont faibles. La toxicité lymphoïde se manifeste après une dose unique d'un médicament anticancéreux, et ceci par une lymphopénie et un déficit immunitaire.

Des administrations répétées entraînent une lymphopénie touchant surtout les lymphocytes activateurs. La toxicité est à considérer pour une lymphocytose circulante inférieure à $0,5.10^9/l$ et/ou associée à une hypogammaglobulinémie inférieure à $5 g/l$.

Le déficit immunitaire relève, le plus souvent, des infections, aussi bien fongiques (Aspergillus, Candida), virales (Herpes viridae) qu'à protozoaires (Pneumocystis carinii) et il est difficile de distinguer le déficit immunitaire induit par les médicaments anticancéreux (pneumopathies interstitielles, hépatites chroniques) ou par les transfusions de produits sanguins.

La lymphopénie et la baisse des défenses immunitaires sont plus importantes pour une administration à faible dose d'un même agent que pour une administration irrégulière (cyclophosphamide, méthotrexate, chlorambucil, melphalan, azathioprine).

1.2.1.3) LA TOXICITE DIGESTIVE

Elle est représentée par les nausées et les vomissements. C'est une toxicité que connaissent bien les malades.

1.2.1.3.1) L'EFFET EMETISANT

Les nausées et vomissements sont présents très souvent et leur importance varie selon les médicaments utilisés.

La dacarbazine DETICENER^R, les dérivés du platine, sont responsables de nausées et de vomissements chez 90 % des malades.

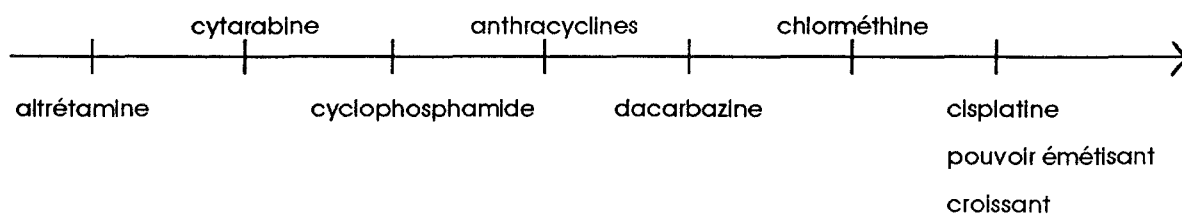
L'adriamycine, le cyclophosphamide, causent plus fréquemment des nausées que des vomissements. L'effet émétisant s'explique par l'excitation du centre des vomissements localisé dans la zone réticulée. Les mécanismes des nausées et des vomissements sont multiples :

- une stimulation des sécrétions gastro-intestinales,
- une stimulation des contractions de l'estomac et de l'oesophage,
- une contraction des muscles abdominaux et diaphragmatiques,
- une stimulation des chémorécepteurs gastriques,
- une stimulation des centres des vomissements diencephaliques.

Surviennent des nausées, des vomissements dans l'heure suivant la prise du médicament anticancéreux, la durée de la toxicité allant de quelques heures à au-delà de 24 heures.

Il est parfois nécessaire d'instaurer une réhydratation intraveineuse.

Il faut prendre en compte l'état psychologique du malade qui tient une place importante dans l'apparition des nausées et des vomissements. On peut classer les agents en fonction de leur effet émétisant.



L'effet émétisant est fonction de la dose et du mode d'administration. Si on peut réduire cet effet émétisant en fractionnant les doses, il est majoré par l'association de médicaments anticancéreux émétisants isolément.

Les anti-émétiques les plus couramment employés sont insuffisamment efficaces : le métoclopramide, la dexaméthasone, l'ACTH (hormone adrénocorticotrope), le sulpiride, les neuroleptiques.

En outre, l'efficacité varie d'un malade à l'autre et, chez le même malade, d'une prise à l'autre.

Nous verrons, plus loin dans la deuxième partie de notre travail, que le ZOPHREN^R (ondansétron) traite efficacement les nausées et vomissements. Cette spécialité, qui a été découverte par le centre de recherche Glaxo et qui est commercialisée depuis 1990, conduit à l'amélioration de l'observance thérapeutique ainsi qu'au respect des protocoles de chimiothérapie.

On peut diminuer la toxicité avec une prémédication par les anxiolytiques et les anti-émétiques. Les vomissements doivent surtout être combattus lorsqu'il existe un effet néphrotoxique du médicament anticancéreux administré. Ceci se fait par une hyperhydratation intraveineuse.

I.2.1.3.2) AU NIVEAU DES MUQUEUSES

I.2.1.3.2.1) Les ulcérations

Les ulcérations ou les mucites sont le plus souvent dues au méthotrexate (forte dose), à l'actinomycine, au fluorouracile, à la cytarabine, à l'étoposide à faible dose. L'agent anticancéreux corrode la muqueuse buccale. Ces ulcérations douloureuses, qui sont assez souvent hémorragiques, concernent :

- la cavité buccale,
- la langue.

Elles peuvent être le siège de surinfection.

Un déficit immunitaire est un terrain propice à l'apparition de mycoses buccales. La réactivation du virus Herpes simplex est favorisée chez le sujet immunodéprimé et cause alors des mucites érosives (62).

L'hygiène buccale est alors de règle. Les ulcérations, qui sont ressenties comme des aphtes par les malades, peuvent être calmées par des bains de bouche contenant une solution antiseptique non caustique (chlorhexidine par exemple). Elles régressent spontanément en 3 à 4 jours. On peut aussi utiliser des antifongiques (nystatine ou amphotéricine B).

I.2.1.3.2.2) Les candidoses

Elles ne sont pas rares chez les malades souvent immunodéprimés. Si l'on soupçonne une candidose oesophagienne, il faut instaurer un traitement antifongique.

I.2.1.3.3) LES TROUBLES DU TRANSIT

Ils peuvent être graves.

I.2.1.3.3.1) La diarrhée

On note des diarrhées dans 5 à 15 % des traitements anticancéreux. Le cisplatine et la dacarbazine stimulent le péristaltisme intestinal. Il en est de même des anti-émétiques de la famille des sulpirides (chlorpropamide). Le fluoro-uracile et la cytarabine détruisent la muqueuse digestive. L'antibiothérapie pouvant provoquer un déséquilibre de la flore intestinale constitue une source de diarrhées infectieuses. Ces diarrhées peuvent provenir d'une immunodépression sévère ; c'est l'exemple du Cytomegalovirus, responsable de colites.

Si cette diarrhée est importante, l'arrêt de la chimiothérapie s'impose à cause des risques d'hémorragies digestives.

Le traitement symptomatique consiste en :

- l'administration d'antispasmodiques (BUSCOPAN[®], VISCERALGINE FORTE[®], DEBRIDAT[®]),

- l'établissement d'un régime alimentaire (éviter les légumes frais, les fruits).

1.2.1.3.3.2) La constipation

A côté des diarrhées, on trouve des rares cas de constipation, attribués à la neurotoxicité périphérique des alcaloïdes de la pervenche.

On peut classer les agents les plus neurotoxiques avec un effet constipant par ordre décroissant : vincristine, vindésine, vinblastine. Les alcaloïdes de la pervenche (ONCOVIN^R, VELBÉR^R, ELDISINE^R) peuvent provoquer l'obstruction des voies intestinales par atteinte neurologique du péristaltisme.

L'effet constipant dépend :

- de la dose (il est conseillé de ne pas injecter plus de 2 à 2,5 mg de vincristine en une fois),
- de la répétition des injections,
- de l'âge du malade.

L'effet constipant le plus grave est l'atonie complète. Il est préférable d'instaurer une alimentation parentérale pendant le temps nécessaire à la régularisation du transit intestinal (quelques jours).

1.2.1.4) LA TOXICITE CUTANEE ET DES PHANERES

Trois mécanismes généraux sont à évoquer :

- cytotoxicité pour les follicules pileux,
- atteinte toxique cutanée,
- réactions immuno-allergiques.

1.2.1.4.1) LES PHANERES

1.2.1.4.1.1) Les ongles

L'agent anticancéreux arrête la croissance des ongles et induit leur fragilisation. Les ongles peuvent prendre plusieurs aspects:

- cassants,
- dédoublés,
- striés,

- pigmentés (avec le 5-fluoro-uracile, l'endoxan, l'adriamycine).

1.2.1.4.1.2) L'alopécie

Parmi les toxicités sur le follicule pileux, il faut bien sûr citer l'alopécie. La chute des autres poils est rarissime. Elle a un retentissement psychologique important.

L'alopécie est liée :

- à la nature du médicament anticancéreux,
- à sa dose,
- aux associations de médicaments anticancéreux administrés.

Elle est plus fréquente avec les anthracyclines, l'ENDOXAN^R à fortes doses. Les malades doivent savoir que la perte des cheveux n'est que transitoire ; les cheveux repoussent normalement après l'arrêt de la cure de chimiothérapie.

Les médicaments anticancéreux, présentant un risque majeur d'alopécie, sont :

- le cyclophosphamide,
- l'adriamycine,
- la vincristine.

Ceux présentant un risque fréquent sont :

- l'actinomycine D,
- la cystosine arabinoside,
- la daunomycine,
- le 5-fluoro-uracile,
- l'hydroxyurée,
- la chloréthyl cyclohexyl nitrosurée,
- le méthotrexate,
- la mitomycine C,
- la méchloréthamine,
- la méthyl chloréthyl cyclohexyl nitrosurée,
- la streptozocine,
- la vinblastine.

Ceux présentant un risque modéré sont :

- la L-dopa,
- les androgènes,
- les oestrogènes,
- la vitamine A (à faibles doses).

L'adriamycine, à cause de la rapidité de son catabolisme, est responsable d'un taux d'alopécie très élevé. Dans ce cas, il est possible d'utiliser des casques réfrigérants qui vont réduire la distribution de médicament au niveau du cuir chevelu et, par conséquent, diminuer de façon considérable le risque d'alopécie. Le mécanisme des casques réfrigérants consiste en :

- une vasoconstriction en rapport avec le froid,
- un garrotage qui entraîne une baisse de l'apport sanguin.

Les Laboratoires Whurlin ont conçu un casque réfrigérant . Le casque doit être porté cinq minutes avant que ne commence la chimiothérapie, et être gardé pendant tout le temps qu'est administré l'agent anticancéreux alopeciant. Il ne suffit pas de porter le casque tout simplement, il faut suivre une méthode assez stricte. Les patients doivent, en effet, avoir les cheveux courts avant de démarrer leur chimiothérapie, dans le but de réduire l'effet écran thermique d'une chevelure épaisse. Le garrotage doit être serré et il faut que les cheveux soient mouillés à l'eau froide afin d'assurer une meilleure conductibilité thermique.

Si toutes ces conditions sont suivies, les malades, dans 67 % des cas, environ, n'auront qu'une alopecie partielle qui n'aura pas besoin de prothèse capillaire, même après six cures d'adriamycine.

I.2.1.4.2) AU NIVEAU DE LA PEAU

La bléomycine, le busulfan et le cyclophosphamide sont responsables d'une toxicité cutanée chronique qui se traduit par une mélanodermie. La bléomycine s'accumule dans l'épiderme, causant ainsi une atteinte cutanée avec érythème et desquamation. La procarbazine, rarement le méthotrexate et le 5-fluoro-uracile, causent des prurits de mécanisme immuno-allergique.

Le 5-fluoro-uracile, le méthotrexate, la vinblastine, l'adriamycine, l'actinomycine D, sont responsables de photosensibilisation, ce qui doit conduire à placer le malade à l'abri de la lumière. L'actinomycine D l'adriamycine, peuvent majorer les troubles cutanés de la radiothérapie. L'amsacrine, les anthracyclines, la chlorméthine, l'actinomycine D, les alcaloïdes de la pervenche, la dacarbazine, l'étoposide donnent des réactions caustiques. L'administration intraveineuse est de règle. Il faut rincer abondamment la veine perfusée et s'assurer de la perméabilité veineuse avant l'injection de l'anticancéreux.

I.2.1.5) LES CONJONCTIVITES

Elles peuvent survenir quelques jours après les perfusions de chimiothérapie. On peut donner, dans ce cas, des collyres ne contenant ni antibiotique, ni corticoïde (UVELINER[®]).

I.2.1.6) LA TOXICITE VESICALE

L'ENDOXAN[®], l'HOLOXAN[®] (ifosfamide), ont la possibilité de provoquer des cystites. En effet, un des métabolites, l'acroléine, qui s'élimine par la voie rénale, s'accumule au niveau de la vessie et entraîne une irritation. Les cystites se manifestent alors par une dysurie douloureuse, puis par une hématurie discrète. Il est nécessaire de traiter les malades par une hyperdiurèse et par une alcalinisation des urines.

Si la cystite devient douloureuse et hémorragique, on donne de l'UROMITEXAN[®] (mesna) par voie veineuse : il assure une bonne protection de la vessie. La surveillance urinaire est indispensable car l'ENDOXAN[®] peut être responsable de cancérisation latrogène de la vessie.

I.2.1.7) LA TOXICITE RENALE

Le méthotrexate et le cisplatine sont responsables d'une néphrotoxicité aiguë. Nous pouvons dire que les médicaments anticancéreux d'élimination rénale sont susceptibles d'être néphrotoxiques.

Le méthotrexate s'élimine surtout par voie rénale. La précipitation tubulaire du méthotrexate et de son métabolite, le 7-hydroxy méthotrexate (encore moins hydrosoluble), est responsable de la toxicité rénale du méthotrexate. En milieu acide, le méthotrexate précipite et provoque alors des néphropathies. L'élimination urinaire du méthotrexate est ralentie par la précipitation tubulaire, toutes les toxicités d'organes sont ainsi potentialisées. S'il existe une néphropathie, le méthotrexate s'élimine plus lentement et persiste plus longtemps au niveau plasmatique, d'où risque de toxicité hématologique. Lorsque le médicament est administré à des doses supérieures à 200 mg par injection, il faut assurer une hyperhydratation et une alcalinisation des urines. On lutte contre la néphrotoxicité en favorisant une diurèse alcaline (pH > 8) pendant une durée assez longue. On peut ajouter de l'acide folinique (folinate de calcium ou LEDERFOLINE^R) pour prévenir la toxicité au niveau de la muqueuse.

Les dérivés du platine, plus spécialement le cisplatine ou CISPLATYL^R, sont toxiques pour les reins par une glomérulopathie et une tubulopathie. Cette toxicité rénale qui est le facteur limitant pour les dérivés du platine, peut être en grande partie corrigée par une hyperdiurèse. Le CISPLATYL^R ne peut être administré que si :

- la fonction rénale est correcte,
- le taux d'azotémie, de créatinémie, est normal.

Parmi les administrations de cisplatine, 60 à 70 % ont entraîné une néphrotoxicité. Lorsque l'hydratation n'est pas suffisante, le cisplatine se fixe irréversiblement à l'épithélium du tubule avec pour conséquences :

- une baisse de la filtration glomérulaire,
- une amino-acidurie,
- une enzymurie (leucine-aminopeptidase).

Cette toxicité n'est pas totalement réversible et est cumulative. Elle peut être combattue par une hyperdiurèse sodée (supérieure à 60 mmol Na/l) et par l'utilisation de furosémide, si besoin est. Plusieurs organoplatines non néphrotoxiques sont en cours de développement.

En ce qui concerne l'hyperhydratation, on commence par une préhydratation de 2 à 3 litres de glucosé isotonique dans les heures qui précèdent l'administration de CISPLATYL^R.

On devra s'assurer que la diurèse est le reflet du volume administré avant l'injection de CISPLATYL^R.

Cet agent anticancéreux est administré dans une perfusion qui, suivant les protocoles, peut durer de 2 h à 24 h. Il est alors indispensable de vérifier, pendant tout le temps que dure l'administration, et le lendemain, que la diurèse est compatible avec le volume administré. Si ce n'est pas le cas, on ajoute du mannitol à la perfusion de CISPLATYL^R.

Il ne faut pas oublier que le CISPLATYL^R provoque une hypomagnésémie qui doit être compensée.

Enfin, ce médicament anticancéreux est peu stable en milieu glucosé, il doit être administré dans une perfusion salée de concentration d'au moins 4,5 g/l.

Les oxazophorines, le cyclophosphamide et l'ifosfamide, entraînent une hématurie dans plus de 60 % des administrations. Le métabolite toxique incriminé est l'acroléine, il faut alors le diluer par une hyperdiurèse à laquelle on peut joindre une administration en même temps de 2-mercapto éthane sulfonate de sodium.

On observe avec la streptozocine, la glucopyranosyl nitroso-urée, une glycosurie et une protéinurie, suivies d'une insuffisance rénale pouvant s'aggraver en atrophie rénale.

Une micro-angiopathie thrombotique avec insuffisance rénale est due à la mitomycine pour des doses cumulées dépassant 30 mg/m².

L'acétate d'elliptinium, à des doses additives supérieures à 1000 mg/m², provoque une tubulopathie subaiguë avec possibilité d'atrophie rénale.

On évitera l'utilisation d'antibiotiques néphrotoxiques. Les médicaments anticancéreux responsables d'une néphrotoxicité certaine sont :

- le cisplatine,
- la dacarbazine,
- le cyclophosphamide,
- l'hydroxyurée,
- le méthotrexate,

- la streptozocine.

Les médicaments anticancéreux qui présentent un risque de néphrotoxicité modérée sont :

- la bléomycine,
- la bromochloréthyl cyclohexyl nitrosurée,
- la chlorzotocine,
- la daunorubicine,
- le melphalan,
- le purinéthol,
- la mitomycine,
- la procarbazine,
- la thioguanine.

1.2.1.8) LA TOXICITE CARDIAQUE

Le cyclophosphamide à des doses supérieures à 150 mg/m² et le fluoro-uracile à forte dose unitaire induisent une nécrose myocardique aiguë, dans moins de 0,1 % des administrations. On relève quelquefois des troubles du rythme avec les anthracyclines, l'amsacrine, ces troubles étant aggravés par une hypokaliémie.

1.2.1.81) LA MYOCARDIOPATHIE

Elle est due aux anthracyclines, surtout à l'adriamycine (agent anticancéreux majeur de cette famille) qui a un effet toxique au niveau des mitochondries des fibres musculaires du myocarde.

Le myocarde a alors un pouvoir de contraction moindre et ceci impose l'arrêt de l'administration de l'anthracycline.

L'intensité de cette toxicité est fonction de facteurs individuels liés au malade.

1.2.1.8.2) LES INSUFFISANCES CORONARIENNES

Des poussées d'insuffisance coronarienne aiguë pouvant aller jusqu'à l'infarctus du myocarde sont à attribuer au fluoro-uracile, à l'ONCOVIN^R et au VELBÉ à fortes doses.

Dans certains cas, on peut observer des nécroses myocardiques.

1.2.1.8.3) L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Elle peut être en rapport avec l'hormonothérapie.

1.2.1.9) LA NEUROTOXICITE

1.2.1.9.1) LA TOXICITE PERIPHERIQUE

Elle se traduit habituellement par des polynévrites, qui sont d'abord douloureuses puis uniquement motrices. Elle touche les quatre membres : d'abord les membres supérieurs, puis les membres inférieurs.

Les médicaments entraînant cette toxicité sont :

- les alcaloïdes de la pervenche,
- l'HEXASTAT^R et le CISPLATYL^R s'ils sont administrés pendant un temps prolongé.

A la constipation provoquée par les alcaloïdes de la pervenche, viennent s'ajouter des troubles de la sensibilité superficielle (dysesthésies des extrémités, paresthésies, crampes) et profonde, une hyporéflexie ou une aréflexie ostéotendineuse, une diminution de la force musculaire distale. Le tableau de signes pathologiques ainsi décrit correspond à une neurotoxicité périphérique cumulative. En cas de survenue de dysesthésies ou de crampes, il faut arrêter le traitement.

1.2.1.9.2) LES TOXICITES CENTRALES AIGUES

Une toxicité centrale peut se traduire par des crises comitiales avec le CISPLATYL^R ou par des accidents de type hémiparétique avec le méthotrexate.

Les alcaloïdes de la pervenche, surtout la vincristine, sont épileptogènes. Après l'administration de vincristine peuvent apparaître des crises convulsives généralisées durant jusqu'à trois semaines. Il faut alors établir un traitement anti-épileptique en parallèle au traitement à la vincristine.

Le cyclophosphamide à forte dose et la vincristine entraînent, de façon rare, une sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH). Une cystite peut survenir avec le cyclophosphamide. Un traitement diurétique préventif s'avère alors nécessaire.

La procarbazine peut être à l'origine de syndromes confusionnels. Les syndromes cérébelleux sont à attribuer au 5-fluoro-uracile à forte dose et à la cytarabine à très forte dose (supérieure à 30 g/m² en administration de 3 g/m² par 12 heures).

Le méthotrexate, en administration intrathécale, cause une arachnoïdite.

I.2.1.9.3) LA TOXICITE OTOLOGIQUE

Le cisplatine induit une ototoxicité cochléaire qui semble dépendre de la dose. Cette toxicité est cumulative d'où la nécessité d'une surveillance par audiogramme.

I.2.1.10) LA TOXICITE HEPATIQUE

Les troubles transitoires dus à la L-asparaginase, dans 18 à 25 % des cas, se traduisent par :

- une hypoalbuminémie,
- une hypofibrinémie,
- une diminution de la synthèse des facteurs de l'hémostase par le foie.

I.2.1.10.1) LA CYTOLYSE

Le méthotrexate, le fluoro-uracile, la cytarabine, l'aclacinomycine A, provoquent une cytolyse modérée et transitoire chez moins de 10 % des malades traités. La cytolyse est peu importante, on observe une augmentation des transaminases. On doit donc surveiller la fonction hépatique, car cette cytolyse peut parfois être grave avec l'apparition d'une insuffisance hépatique.

I.2.1.10.2) LA CHOLESTASE

La mercaptopurine induit des cholestases chez 5 % des sujets traités. La cholestase survient généralement avec les traitements hormonaux, tels que :

- l'oestrogénothérapie,
- l'androgénothérapie,
- les traitements progestatifs,
- les traitements antioestrogènes.

Cette toxicité doit être recherchée car l'hormonothérapie est souvent associée aux chimiothérapies.

I.2.1.11) LA TOXICITE "METABOLIQUE"

Après les troubles hépatiques graves qui ne sont pas fréquents, étudions maintenant la toxicité "métabolique".

La mitoguazone, en administration rapide, peut déclencher une hypoglycémie. L'étoposide et le téniposide, en administration intraveineuse rapide, donnent des malaises avec hypotension, d'origine métabolique et neurologique centrale. N'oublions pas l'hyperuricémie qui provient de la lyse tumorale, elle est combattue par administration préventive d'allopurinol (ZYLORIC[®]).

I.2.1.12) LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

Nous pouvons citer :

- une toxicité cutanée avec la procarbazine,
- une pneumopathie interstitielle aiguë allergique avec le méthotrexate,
- une urticaire loco-régionale le long du membre perfusé,
- des chocs anaphylactiques graves, quelquefois mortels, observés en intraveineuse avec les podophylotoxines ou la L-asparaginase.

Ces réactions sont toujours imprévisibles. Le traitement à la procarbazine ou au méthotrexate doit être arrêté en cas d'hypersensibilité. Les malades traités à la L-asparaginase doivent être sous stricte surveillance médicale.

1.2.1.13) LA TOXICITE LOCALE

Elle dépend des modalités d'injection.

La chimiothérapie par voie intraveineuse peut produire :

- des troubles trophiques locaux,
- des veinites, des ulcérations (anthracyclines),
- des douleurs au point d'injection (20).

Les troubles trophiques locaux sont en rapport avec l'extravasation du médicament anticancéreux dans les parties molles périveineuses. Il apparaît alors une inflammation suivie d'une escarrification de la lésion.

1.2.2) LES TOXICITES CHRONIQUES

Elles sont maintenant mieux maîtrisées du fait d'une meilleure efficacité thérapeutique et aussi de la prolongation de la survie des malades traités.

Les toxicités deviennent visibles au bout de nombreuses administrations d'un ou de nombreux médicaments anticancéreux ; la responsabilité attribuée à un médicament est alors délicate à déterminer. Malheureusement, ces toxicités chroniques ne sont que partiellement réversibles.

1.2.2.1) LA MYELOTOXICITE

Les nitroso-urées, le busulfan, la mitomycine détruisent les cellules-souches hématopoïétiques, entraînant des cytopénies durables et même pouvant devenir irréversibles.

Les leucémies secondaires occupent une place non négligeable, car elles surviennent chez 10 % de personnes guéries de la maladie de Hodgkin. Elles doivent leur apparition surtout à des agents alcoylants (melphalan, chlorméthine, chlorambucil, nitroso-urées, mitomycine).

Il paraît que certains modes d'administration induisent plus de leucémies que d'autres :

- administration à dose faible pendant un temps durable,
- répétition des traitements dans le cas des récives,

- en complément de la radiothérapie si celle-ci atteint les régions hématopoïétiques.

Dans 75 % des cas, la myélotoxicité se manifeste par une myélodysplasie progressive qui aboutit, en l'espace de quelques mois, à une leucémie aiguë myéloïde avec des perturbations cytogénétiques compliquées.

1.2.2.2) LA TOXICITE LYMPHOIDE ET L'IMMUNOSUPPRESSION

La toxicité aiguë et la toxicité chronique ne sont pas faciles à différencier. Le déficit immunitaire est visible aux premières cures de chimiothérapie.

1.2.2.3) LA TOXICITE DIGESTIVE

Généralement, les agents anticancéreux sont responsables de troubles digestifs réversibles et non cumulatifs.

1.2.2.4) LA TOXICITE CUTANEE ET DES PHANERES

On observe une chute des cheveux qui, dans la majorité des cas, cesse après l'arrêt de la prise du médicament anticancéreux. Quelques médicaments anticancéreux sont capables d'induire une hyperpigmentation ou une mélanodermie, partiellement réversible.

On peut citer la bléomycine, le busulfan, le cyclophosphamide.

1.2.2.5) LA TOXICITE RENALE

Les nitroso-urées peuvent provoquer une insuffisance rénale, pour des doses dépassant 200 mg/m² pour la lomustine.

La mitomycine C peut, à dose élevée, provoquer une insuffisance rénale chronique.

1.2.2.6) LA TOXICITE CARDIAQUE

Les anthracyclines sont connues pour leur toxicité cardiaque cumulative. La cardiotoxicité se traduit par une insuffisance cardiaque irréversible. L'analyse des biopsies myocardiques permet de suivre la toxicité cardiaque.

S'il est vrai que les doses cardiotoxiques ne sont pratiquement jamais atteintes, il ne faut pas oublier les facteurs de risque capables de favoriser une cardiotoxicité.

Nous pouvons rapporter quelques facteurs de risque :

- tout d'abord l'âge ; la dose cardiotoxique est abaissée chez la personne âgée et le nourrisson de moins d'un an.
- un passé de coronarite, tel qu'un infarctus myocardique récent est un motif de contre-indication à l'utilisation des médicaments anticancéreux présentant une cardiotoxicité.
- une radiothérapie avant ou pendant la chimiothérapie et ayant impliqué le coeur. Il faut alors adapter les doses, la dose maximale tolérée ne doit pas dépasser 60 à 70 % de la dose maximale de l'anthracycline à administrer.

La mitoxantrone, qui est un agent intercalant de la famille des amino-anthraquinones et qui ne génère pas de radicaux libres à la différence des anthracyclines, cause aussi une cardiotoxicité cumulative. Il ne faut pas en administrer plus de 120 mg/m². Les signes de toxicité sont comparables à ceux des anthracyclines.

1.2.2.7) LA NEUROTOXICITE

Le méthotrexate est connu pour sa neurotoxicité chronique. On voit cette toxicité surtout chez les enfants traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique.

Les signes organiques sont :

- une atrophie corticale minime,
- une dilatation ventriculaire,
- des calcifications de la substance blanche.

Ces signes peuvent se traduire cliniquement par :

- des troubles de la mémoire,
- une difficulté de l'apprentissage,
- des perturbations dans la notion du temps et de l'espace.

I.2.2.8) LA TOXICITE HEPATIQUE

Elle reste un des points sombres parmi la toxicité chronique des médicaments anticancéreux.

De toute façon, s'il existe des insuffisances hépatiques, il est raisonnable de diminuer les doses des médicaments anticancéreux à élimination hépatobiliaire préférentielle (anthracyclines, amino-anthraquinones, alcoylants, podophylotoxines).

Nous savons que le méthotrexate entraîne une cytolyse hépatique chez 5 à 15 % des malades traités.

Si nous diagnostiquons une hépatite chronique ou une cirrhose, il faut arrêter l'administration du méthotrexate.

La cytarabine, employée surtout dans le traitement des hémopathies malignes, aurait une toxicité semblable à celle du méthotrexate.

I.2.2.9) LA TOXICITE PULMONAIRE

Elle est représentée essentiellement par la fibrose due à la bléomycine.

I.2.2.9.1) LES SURINFECTIONS PULMONAIRES

Elles peuvent être aggravées par une leucopénie chimio-induite.

I.2.2.9.2) LES INFILTRATS PULMONAIRES

Ils peuvent apparaître avec le méthotrexate par un mécanisme de type allergique. On observe une fièvre passagère et un infiltrat pulmonaire fugace.

I.2.2.9.3) LES FIBROSES PULMONAIRES

Elles proviennent surtout de la bléomycine. La bléomycine est responsable de fibroses pulmonaires, d'importance significative pour une dose totale de 500 mg minimum (soit environ 300 mg/m²). Le mécanisme de la toxicité de la bléomycine consiste en une attaque de l'endothélium des capillaires alvéolaires. On peut citer d'autres agents anticancéreux capables de développer des fibroses pulmonaires mais de gravité moindre :

- la mitomycine pour une dose totale supérieure à 50 mg,
- la carmustine,
- le busulfan pour une dose totale supérieure à 500 mg.

On peut dénombrer quelques facteurs favorisants :

- une pneumopathie ancienne,
- une bronchite chronique,
- une radiothérapie médiastinale et/ou pulmonaire (comprenant les hiles pulmonaires) avant ou durant l'administration de la bléomycine,
- une oxygénothérapie à forte concentration (anesthésie générale).

Le stade final de la fibrose pulmonaire est la mort par insuffisance respiratoire sévère.

I.2.2.10) LA TOXICITE SUR LES FONCTIONS GONADIQUES ET DE LA REPRODUCTION

Les agents cytotoxiques sont plus ou moins toxiques pour les gonades. Les agents alcoylants, les anthracyclines, les antimétabolites, essentiellement, peuvent agir sur la fonction gonadique.

Les alkylants se montrent les plus toxiques avec un effet dose-dépendant.

Les antimitotiques peuvent être classés selon leur action sur la spermatogenèse et la fonction ovarienne avec risque possible d'azoospermie ou d'aménorrhée.

Ce risque est :

* **réel** pour :

- le chlorambucil (CHLORAMINOPHENER[®]),
- le cyclophosphamide (ENDOXAN[®]),
- la chlorméthine (CARYOLYSINER[®])
- le busulfan (MISULBAN[®]),

- la procarbazine (NATULAN[®]),
- les nitroso-urées (BELUSTINER[®]).

* **probable** pour :

- la doxorubicine (ADRIPLASTINER[®]),
- la vinblastine (VELBÉR[®]),
- la cytarabine (ARACYTINER[®]),
- le cisplatine (CISPLATYL[®]).

* **peu probable** pour :

- le méthotrexate (METHOTREXATE[®], LEDERTREXATER[®]),
- le 5-fluoro-uracile (FLUORO-URACILE ROCHE[®]),
- la 6-mercaptopurine (PURINÉTHOL[®]),
- la vincristine (ONCOVIN[®]),

* **inconnu** pour la bléomycine (BLEOMYCINE R. BELLON[®]).

Il semble que certaines associations de médicaments soient plus toxiques que d'autres. Le protocole MOPP (chlorméthine (méchloréthamine), vincristine (ONCOVIN[®]), procarbazine, prednisone) peut donner jusqu'à 80 % d'azoospermie avec atrophie testiculaire et 40 % d'aménorrhée (10).

Il a été, ainsi, créé le protocole ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) qui ne provoque que des azoospermies passagères. Ces effets varient avec l'âge : les malades âgés de moins de 30 ans ont plus de chances de récupération, mais ceci est à nuancer avec des variations individuelles.

L'âge est aussi un facteur à prendre en compte en cas de polychimiothérapie après cancer du sein avec le protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, fluoro-uracile) : la réapparition des règles à la fin du traitement est effective chez 53 % des femmes de moins de 40 ans contre 4 % seulement au delà de cet âge (3).

Après une chimiothérapie à base de cisplatine pour le traitement des cancers testiculaires, 50 à 80 % des malades conservent une spermatogenèse à un niveau correct.

Si, pendant la période prépubertaire, l'épithélium testiculaire et ovarien résiste à des doses modérées d'alkylant (80 % des petites filles traitées pour leucémie aiguë lymphoblastique ont eu une puberté et une fonction ovarienne normales), le testicule, par contre, devient vulnérable dans ses fonctions de production de spermatozoïdes et de sécrétion de testostérone, lorsque la chimiothérapie est mise en place au cours de la puberté. Le risque génétique est présent en théorie après chimiothérapie et/ou radiothérapie mais il semble faible en pratique. Il faut surtout considérer la combinaison chimiothérapie-radiothérapie qui serait plus responsable d'avortement spontané et de malformation (19).

Le risque de toxicité gonadique étant bien réel, il est nécessaire d'installer une prévention des risques. Le risque carcino-génétique est en augmentation. L'administration prolongée d'agents anticancéreux (surtout alcoylants) multiplie par dix le risque de faire un second cancer.

Ces seconds cancers peuvent être :

- des leucémies aiguës,
- des lymphomes,
- des cancers malpighiens ou glandulaires.

1.2.2.10.1) LA TOXICITE GENITALE CHEZ LA FEMME

Chez la femme, la chimiothérapie peut retarder ou arrêter la menstruation (surtout les alkylants). Cet effet sur la menstruation est proportionnel à l'âge de la femme traitée.

Les médicaments risquent, en fait, d'endommager les ovaires avec, pour résultat, une aménorrhée plus ou moins réversible.

Les polychimiothérapies induisent, chez la femme, une aménorrhée et une ménopause précoce. Le rétablissement de la fonction ovarienne dépend de l'âge au moment du traitement :

- de plus de 50 % chez la femme de moins de 30 ans,
- de moins de 20 % chez la femme de plus de 45 ans.

Les enfants issus de parents ayant été sous chimiothérapie, ne seraient pas plus exposés aux malformations.

La surveillance de la fertilité, chez la femme, est assez simple. Elle est basée sur l'existence ou le retour des menstruations. Si les règles réapparaissent, une grossesse est tout à fait possible.

I.2.2.10.2) LA TOXICITE GENITALE CHEZ L'HOMME

Chez l'homme, la chimiothérapie est responsable d'une oligospermie, voire d'une azoospermie. Cette baisse de la fertilité est irréversible. La fonction endocrine du testicule reste intacte.

Il est intéressant de savoir, que le garçon prépubère traité par un agent anticancéreux, ne présentera pas d'anomalies au niveau de sa fonction gonadique.

Il est recommandé de conserver le sperme par congélation. Cette conservation du sperme n'est pas applicable chez tous les patients, en raison de grandes anomalies du spermogramme, chez certains d'entre eux, surtout en cas de cancers testiculaires.

La surveillance, chez l'homme, peut se faire au moyen de spermogrammes ou par le dosage d'hormones telles que la FSH, la LH (deux hormones hypophysaires) et la testostérone : une atteinte germinale peut, en effet, multiplier jusqu'à par 5 le taux des FSH en cas d'aplasie complète. Le dosage de LH permet d'apprécier la fonction des cellules de Leydig, surtout après stimulation par la LH-RH.

Il n'est, en fait, pas facile de prévoir le retour à la fertilité, chez la femme et surtout chez l'homme après chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Des grossesses ont, en effet, eu lieu malgré des spermogrammes très pauvres ou des règles très irrégulières après traitement. La poursuite de la contraception, chez des couples qui ne veulent pas avoir d'enfant, est donc souhaitable, tout en sachant que les contraceptifs oraux ne peuvent pas être utilisés chez les femmes traitées pour mélanomes et surtout cancer du sein.

I.3) LES CLASSES D'AGENTS ANTICANCEREUX ET LEUR TOXICITE

I.3.1) LES AGENTS ALCOYLANTS ET LES APPARENTES

Les agents alcoylants, du fait de leur mode d'action, ont des effets cytotoxiques, mutagènes et carcinogènes. Nous allons évoquer successivement :

- les moutardes à l'azote,
- les éthylènes-imines,
- les alkyl sulfonates,
- les nitroso-urées,
- les triazènes et la procarbazine,
- la mitomycine.

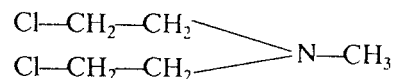
A cette liste d'agents alcoylants, nous pouvons ajouter les dérivés du platine.

I.3.1.1) LES MOUTARDES A L'AZOTE

Elles comprennent quatre médicaments et leurs analogues :

- la chlorméthine,
- le cyclophosphamide (oxazophorine),
- le melphalan,
- le chlorambucil.

I.3.1.1.1) CHLORMETHINE (CARYOLYSINE^R)



La toxicité de ce médicament est essentiellement:

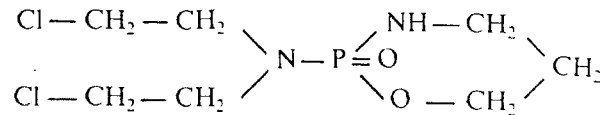
- digestive : nausées, vomissements,
- médullaire : pancytopénie d'origine centrale.

Ce médicament est aussi responsable d'alopécies. Du fait de sa haute toxicité pour les tissus sous-cutanés, l'administration par voie intraveineuse de la chlorméthine doit s'accompagner d'un rinçage de la veine.

I.3.1.1.2) LES OXAZOPHORINES

On trouve deux médicaments :

- cyclophosphamide (ENDOXAN^R),
- ifosfamide (HOLOXAN^R).

I.3.1.1.2.1) Cyclophosphamide (ENDOXAN^R)

Le métabolisme du cyclophosphamide libère de l'acroléine.

L'acroléine s'élimine par la voie urinaire et, en cas d'insuffisance rénale, elle s'accumule avec comme conséquences :

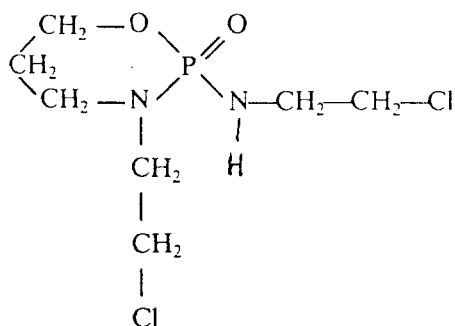
- une irritation des voies urinaires,
- des hémorragies au niveau de la vessie.

L'administration du cyclophosphamide par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse est possible, étant donné son absence de toxicité locale.

La toxicité du cyclophosphamide est :

- hématologique,
- digestive : nausées, vomissements fréquents,
- capillaire : alopecie très fréquente et réversible,
- urinaire à forte dose : cystite, parfois hémorragique, fibrose vésicale, rare et retardée,
- cardiaque : en cas de fortes doses et/ou d'association avec les anthracyclines. Il faut alors surveiller la fonction cardiaque et réduire la dose d'anthracycline.

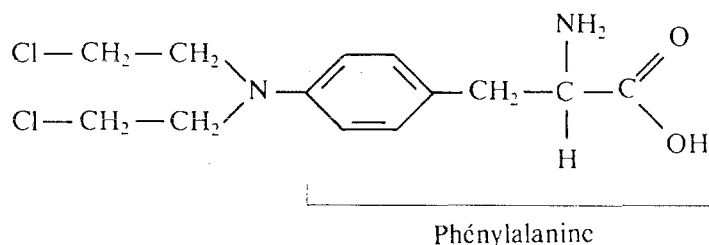
C'est le défaut d'élimination urinaire de l'acroléine qui fait la toxicité urinaire du cyclophosphamide. On peut remédier à cette toxicité par une forte diurèse pour améliorer l'élimination du métabolite toxique et par administration d'Uromitexan (mesna).

I.3.1.1.2.2) Ifosfamide (HOLOXAN[®]).

On observe fréquemment des nausées et vomissements, des cystites à forte dose.

De manière moins fréquente, apparaissent une alopecie réversible inconstante, une granulopénie modérée, une thrombopénie inconstante.

Il existe aussi une dépression médullaire avec une leucopénie et, plus rarement, une thrombopénie.

I.3.1.1.3) MELPHALAN (ALKERAN[®])

Sur le plan digestif, on peut signaler :

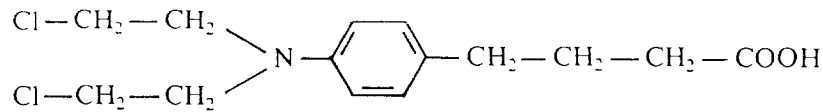
- des nausées et vomissements fréquents,
- une diarrhée rare,
- une stomatite rarissime.

Sur le plan pulmonaire, il peut se produire une fibrose interstitielle rarissime, apparaissant tard et de façon irréversible.

On note aussi des allergies cutanées rares, une alopecie rarissime. Il faut diminuer les doses chez les insuffisants rénaux.

La toxicité aiguë du médicament est surtout hématologique. Il a un effet leucémogène en induisant des leucémies myéloïdes secondaires. Cet effet oncogène est estimé à environ 5 % après 5 ans d'administration régulière et prolongée.

1.3.1.1.4) CHLORAMBUCIL (CHLORAMINOPHENER^R)



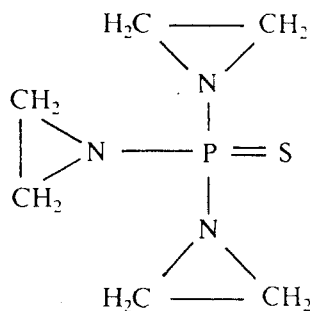
Le chlorambucil a une hématotoxicité : myélosuppression qui touche les lignées blanche et plaquettaire et qui est réversible. En regardant la tolérance digestive, on trouve de rares nausées, vomissements, douleurs abdominales. Quant à l'hépatotoxicité, elle est retardée, réversible, rare. On peut avoir un rash, de la fièvre, de façon rare. Une fibrose pulmonaire rarissime, irréversible, apparaît pour un traitement de longue durée. Le chlorambucil a aussi un effet leucémogène, ce qui nécessite une surveillance continue de l'hémogramme. Il est tératogène comme l'est l'ENDOXAN^R.

1.3.1.2) LES ETHYLENES-IMINES

On dénombre trois médicaments dont deux restent encore utilisés :

- l'altrétamine ou hexaméthylène mélamine ou, encore, hexaméthylmélamine (HEXASTAT^R),
- le triéthylène-thiophosphoramide (THIOTEPA^R),

1.3.1.2.1) TRIETHYLENE-THIOPHOSPHORAMIDE (THIOTEPA^R)



On a comme toxicité chronique :

- une myélosuppression importante causant des hémorragies intestinales et pulmonaires,

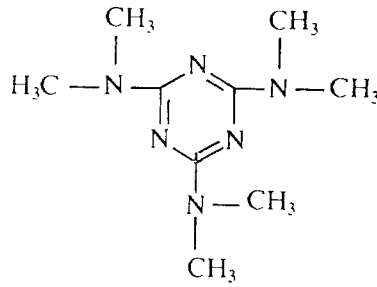
- en cas de fortes doses, une anorexie accompagnée d'un amaigrissement, de diarrhée, de vomissements et d'hyperthermie.

Sur le plan hématologique, on relève :

- une thrombopénie,
- une leucopénie réversible .

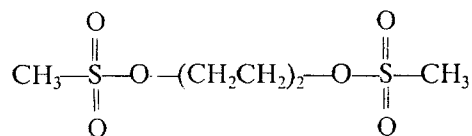
Une surveillance hématologique stricte est alors nécessaire.

A côté des nausées et vomissements peuvent survenir de rares douleurs locales au point d'injection, et des réactions d'intolérance se manifestant par des céphalées et de la fièvre.

I.3.1.2.2) HEXAMETHYLMELAMINE (HEXASTAT^R)

La toxicité aiguë se traduit par la mort en quelques jours après survenue de diarrhées, d'amaigrissement rapide, d'épistaxis et d'un état de cachexie irréversible.

La toxicité chronique quant à elle, se manifeste par un amaigrissement avec anémie, lymphopénie, atteinte hépatique, rénale et digestive, involution des organes lymphoïdes et aplasie de la lignée séminale. La tolérance digestive est mauvaise avec des nausées, vomissements. L'hexaméthylmélamine donne, au niveau hématologique, une atteinte des lignées blanches et thrombocytaires. Elle présente une toxicité neurologique : agitation, dépression, confusion mentale, polynévrites, réversibles, rares, se manifestant en cas d'administrations prolongées ou à fortes doses. Nous pouvons citer encore des réactions cutanées (rash, prurit, eczémas) et une alopécie.

I.3.1.3) LES ALKYL SULFONATES

On trouve le busulfan (MISULBAN^R), ayant une action cytotoxique sélective sur les cellules hématopoïétiques. Il est nécessaire de surveiller particulièrement l'hémogramme à cause des pancytopénies que provoque le busulfan. Il faut arrêter le traitement si le nombre de globules blancs est inférieur à 20 000 par mm³ de sang dans la leucémie myéloïde chronique et s'il est inférieur à 10 000 par mm³ de sang dans la maladie de Vaquez, car per os, son absorption est rapide, son élimination lente et sa toxicité retardée.

Les thrombopénies sont plus rares et d'apparition plus tardive.

La toxicité du médicament, à long terme, se traduit par l'apparition :

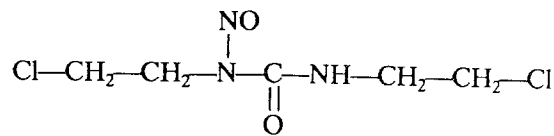
- de rares troubles digestifs (nausées, anorexie),
- d'une aménorrhée fréquente,
- d'une fibrose interstitielle pulmonaire,
- d'une gynécomastie,
- d'une pigmentation cutanée brunâtre rare,
- d'une cataracte rare,
- de la maladie d'Addison, très rare, au bout de quelques années de traitement.

I.3.1.4) LES NITROSO-UREES

Les médicaments de cette classe sont :

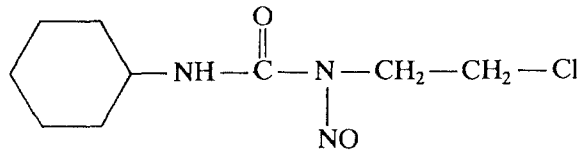
- la carmustine (BICNU^R),
- la lomustine (BELUSTINE^R),
- la streptozocine (ZANOSAR^R),
- la fotémustine (MUPHORAN^R).

I.3.1.4.1) CARMUSTINE (BICNU^R)



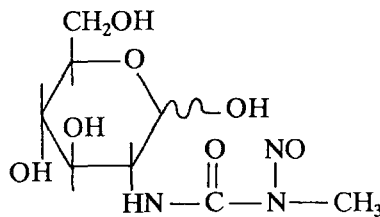
La carmustine a une toxicité :

- médullaire (atteinte de la lignée mégacaryocytaire surtout),
- cumulative au niveau du rein, du poumon et du foie.

I.3.1.4.2) LOMUSTINE (BELUSTINE^R)

La lomustine a une toxicité :

- hématologique (leucopénie, thrombopénie),
- digestive (nausées, vomissements, anorexie),
- rénale.

I.3.1.4.3) STREPTOZOCINE (ZANOSAR^R)

La streptozocine a surtout une toxicité :

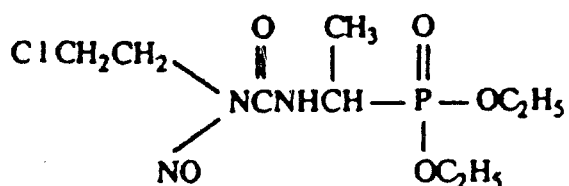
- hépatique : élévation des transaminases réversible,
- rénale :
 - . protéinurie, hyperazotémie, élévation de la créatinine et chute de sa clairance, le plus souvent réversibles. Dans de rares cas, ces troubles peuvent être mortels, c'est la raison pour laquelle le traitement est interrompu s'il y a protéinurie.
 - . possibilité d'acidose tubulaire avec hypophosphatémie.

A côté de ces deux toxicités majeures, on trouve :

- une toxicité digestive:
 - . nausées et vomissements,
 - . diarrhées.
- une toxicité hématologique :
 - . leucopénie et thrombopénie rarissimes et transitoires,

- anémie plus fréquente.
- des frissons, de la fièvre,
- une ataxie très rare.

I.3.1.4.4) FOTEMUSTINE (MUPHORAN^R)

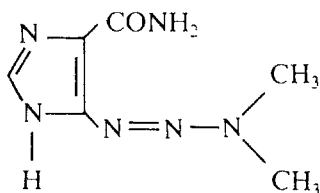


Principalement, il existe une toxicité hématologique retardée, cumulative et réversible : leucopénie, thrombopénie.

Peuvent être observés : nausées, vomissements modérés dans les deux heures qui suivent l'injection, une élévation modérée transitoire et réversible des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine. A cause du potentiel mutagène et cancérigène connu des nitroso-urées, l'administration à la femme enceinte est contre-indiquée.

I.3.1.5) LES TRIAZENES ET LA PROCARBAZINE

I.3.1.5.1) LES TRIAZENES



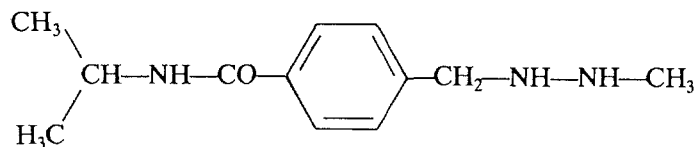
La dacarbazine (DETICENER^R) est une molécule très émétisante, elle cause des troubles gastro-intestinaux de type nausées, vomissements.

Ce médicament est responsable de perturbations hématologiques (leucopénie, thrombopénie, anémie, réversibles) et du syndrome pseudo-grippal.

Les autres troubles sont :

- une alopecie rarissime,
- des paresthésies faciales et bouffées congestives rares,
- une éosinophilie,
- une photosensibilisation.

1.3.1.5.2) PROCARBAZINE (NATULAN^R)



La procarbazine induit une toxicité :

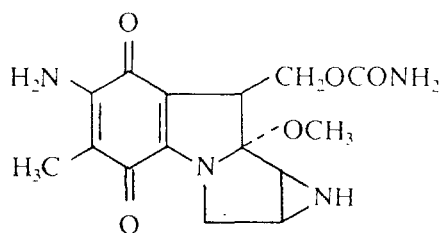
- digestive prédominante :
 - . nausées, vomissements et anorexie, très fréquents mais fugaces;
 - . diarrhées et stomatites rares.
- hématologique faible : leucopénie et thrombopénie constantes et réversibles,
- allergique : rashes cutanés, urticaires, poussées fébriles et éosinophilie, rares et réversibles,
- neurologique chronique :
 - . sédation, psychose, ataxie, paresthésies, hypotension orthostatique, rares. La procarbazine provoque quelquefois une intolérance à l'alcool (effet antabuse) et une potentialisation des barbituriques et des sédatifs.

A côté de ces toxicités, on peut ajouter :

- une hypertension artérielle transitoire en cas de consommation de produits renfermant des catécholamines ou de la tyramine (anti-dépresseurs tricycliques, sympathomimétiques, fromages, vins, bière, yaourt),
- une alopecie rarissime et réversible,

- une tératogénicité.

1.3.1.6) LA MITOMYCINE C (AMETYCINE R)



La mitomycine est un antibiotique cytostatique. La toxicité aiguë est marquée par une toxicité hématologique retardée et cumulative. Les trois lignées sanguines sont touchées et cette hématotoxicité est parfois mortelle. Le retour à la normale est obtenu six semaines après l'arrêt de l'administration du médicament.

Au niveau digestif, on a des nausées, des vomissements, une anorexie, des diarrhées.

Au niveau rénal, il existe une protéinurie inconstante avec créatinémie et azotémie, pouvant se transformer en insuffisance rénale. La toxicité neurologique est représentée par des céphalées et des troubles de la vue et de la conscience rares et réversibles.

Les autres inconvénients sont une alopécie et des rashes, rares et réversibles, une nécrose locale en cas d'extravasation.

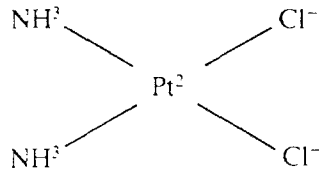
La toxicité chronique est rare :

- micro-angiopathie thrombotique avec atteinte rénale si les doses totales administrées dépassent 60 mg/m²,
- fibrose pulmonaire (rarissime),
- leucémies secondaires.

Au niveau des interactions médicamenteuses, la toxicité hématologique de la mitomycine est potentialisée par :

- les nitroso-urées,
- la cytosine arabinoside,
- le méthotrexate,
- la vinblastine.

1.3.1.7) LES ORGANOPLATINES

I.3.1.7.1) CISPLATINE (CISPLATINE^R , CISPLATYL^R)

Sur le plan de la toxicité aiguë, le cisplatine donne des vomissements et des problèmes rénaux par atteinte du tubule, qui peuvent se transformer en insuffisance rénale si l'administration est continue. La néphrotoxicité peut s'accompagner d'une hypomagnésémie, voire d'une tétanie. On peut aussi mettre en évidence, mais de façon moins fréquente :

- une toxicité neurologique (neuropathies périphériques),
- une ototoxicité (toxicité cochléaire) qui est fréquemment irréversible et qui conduit à une perte de l'audition dans la fourchette comprise entre 4 000 et 80 000 Hertz.

La toxicité hématologique est généralement peu importante.

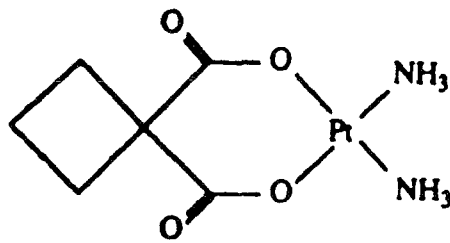
Nous pouvons signaler que l'association avec des antibiotiques de la famille des aminosides majore l'insuffisance rénale et l'ototoxicité que peut entraîner le cisplatine.

Le cisplatine comporte un métal et c'est donc probablement par un mécanisme autre que la chélation qu'il induit une peroxydation des lipides.

Les effets toxiques du cisplatine et du carboplatine seraient liés à leur capacité de générer des radicaux libres. Le cisplatine réagit avec l'ADN et est responsable, comme nous l'avons déjà dit, des toxicités :

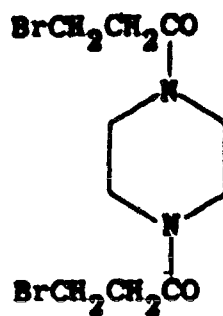
- hématologique,
- rénale,
- gastrointestinale,
- neurologique.

Cette neurotoxicité est cliniquement identique à celle provoquée par une déficience en vitamine E (la vitamine E est connue pour ses propriétés de piègeur de radicaux libres)(5).

I.3.1.7.2) CARBOPLATINE (PARAPLATINER[®])

A côté du cisplatine, on a le carboplatine qui a une toxicité aiguë digestive moins importante.

Si le carboplatine a une toxicité rénale réduite par rapport au cisplatine qui nécessite une hyperhydratation, il possède une toxicité hématologique qui est caractérisée par une leuconéutropénie s'aggravant avec l'augmentation des doses.

I.3.1.8) PIPOBROMAN (VERCYT[®])

On signale des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales) et des éruptions cutanées allergiques.

I.3.2) LES AGENTS INTERCALANTS

Les intercalants génèrent la production de radicaux libres qui sont responsables en partie de la cytotoxicité.

Ils comportent six groupes :

- les anthracyclines,
- les acridines,
- les ellipticines,
- les amino-anthraquinones,

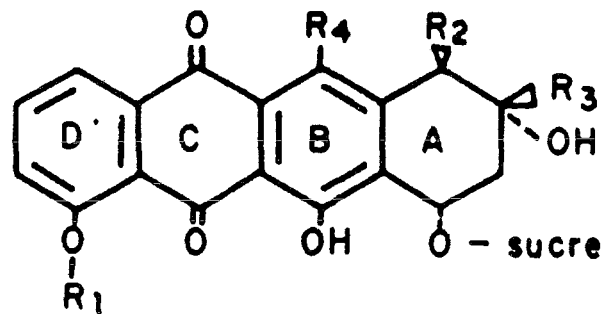
- les actinomycines,
- les anthracènebishydrazones.

1.3.2.1) LES ANTHRACYCLINES

La cardiotoxicité provoquée par les anthracyclines provient en partie de la génération de radicaux libres. L'élimination des anthracyclines est préférentiellement hépatobiliaire après glucuroconjugaison. De ce fait, on est amené à diminuer les doses en présence d'une insuffisance hépatique. A côté de la cardiotoxicité cumulative qui impose une surveillance continue de la fonction cardiaque, on note une toxicité :

- aiguë digestive,
- muqueuse,
- des phanères,
- hématologique.

La structure générale des anthracyclines est :



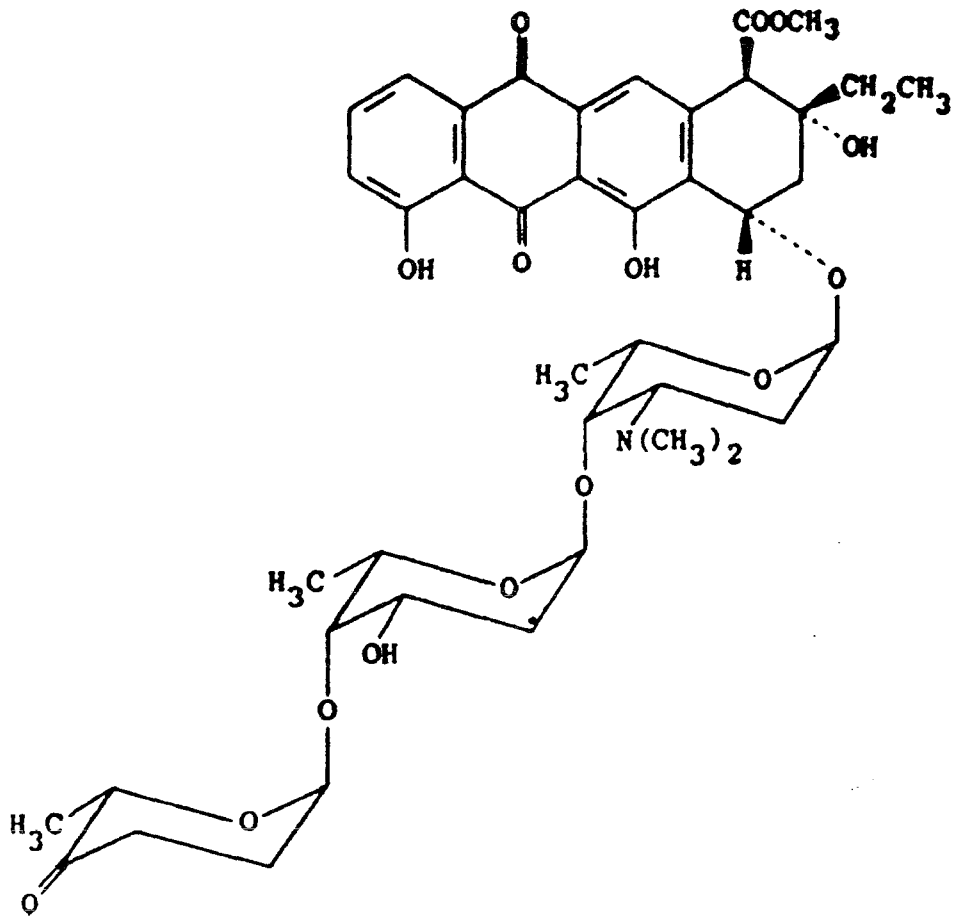
Le glucoside basique est formé d'une aglycone tétracyclique liée à un aminosucre.

Les différentes anthracyclines que nous allons évoquer se distinguent par la nature :

- des radicaux R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ,
- du sucre.

1.3.2.1.1) ACLARUBICINE (ACLACINOMYCINE ^R)

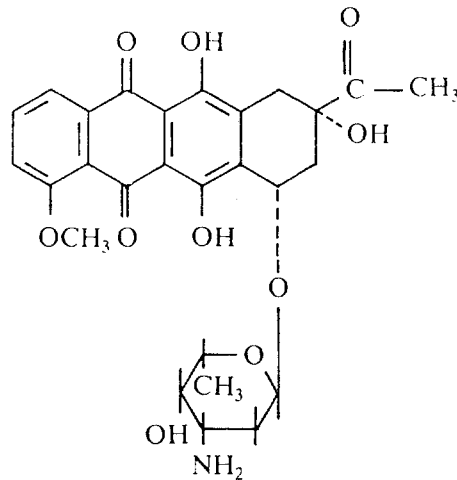
La molécule comporte une aglycone tétracyclique : l'aclavinone et une chaîne glucidique comportant trois sucres



L'aclarubicine donne des troubles de la repolarisation (allongement de QT) chez 40 % des sujets traités. Si ces troubles sont généralement réversibles, ils peuvent dégénérer en troubles du rythme sévères (fibrillation auriculaire, voire ventriculaire), observés chez 10 % des malades soignés. L'alopécie est rare. La cardiotoxicité cumulative est légère. On a relevé des troubles hépatiques réversibles au niveau du fonctionnement du foie, et ceci chez 10 à 15 % des patients hospitalisés.

I.3.2.1.2) DAUNORUBICINE OU RUBIDOMYCINE
(CERUBIDINE[®])

L'aglycone est la daunomycinone, le sucre est la daunosamine.



La daunorubicine s'élimine, de façon prépondérante, par la voie hépatobiliaire. Il est alors raisonnable de diminuer les doses de daunorubicine s'il existe une insuffisance hépatique (hyperbilirubinémie). Les effets indésirables aigus de la daunorubicine sont :

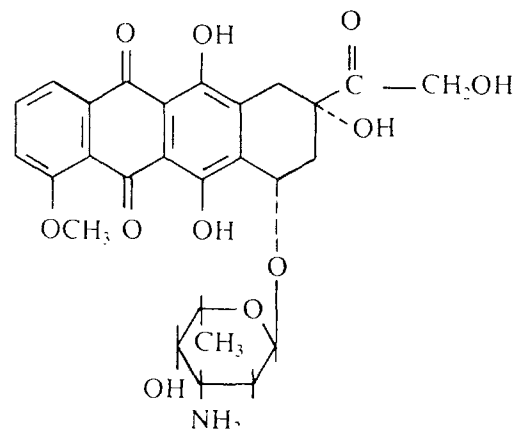
- la myélosuppression,
- l'alopécie réversible à l'arrêt du traitement ,
- les troubles digestifs :
 - . nausées, vomissements,
 - . stomatite et diarrhées plus rares.
- une nécrose locale à la suite de l'extravasation du médicament,
- une fièvre, un rash, des frissons, peu fréquents.

La toxicité hématologique, qui se traduit par une leucopénie et une thrombopénie, constitue le facteur limitant.

La cardiotoxicité aiguë est peu fréquente. Par contre, la cardiotoxicité cumulative est très souvent présente lorsque les doses cumulées dépassent 600 mg/m².

I.3.2.1.3) DOXORUBICINE OU ADRIAMYCINE (ADRIBLASTINE[®])

Le groupement acétyle en R₃ est remplacé par un groupe hydroxyacétyle.



La doxorubicine est responsable :

- de myélosuppression, d'une toxicité hématologique avec leucopénie et thrombopénie réversibles,
- de troubles digestifs : nausées et vomissements,
- d'une toxicité cutanéomuqueuse : stomatite et alopecie,
- d'irritation veineuse,
- de manifestations allergiques,
- de thromboses intra-vasculaires,
- de poussées hypertensives,
- de cardiotoxicité.

Si la cardiotoxicité aiguë est rare, la cardiotoxicité cumulative est très fréquente quand les doses cumulées dépassent 550 mg/m².

Il faut donc surveiller étroitement la fonction cardiaque, lorsque les malades reçoivent au total plus de 400 mg/m².

Adriamycine et radicaux libres

Les anthracyclines sont formées d'un chromophore tétracyclique (aglycone) lié à un sucre, la daunosamine, indispensable à l'action cytotoxique. Elles se lient à l'ADN par intercalation : le chromophore se place entre deux paires de bases de l'ADN, et le sucre interagit avec les désoxyriboses-phosphates de l'ADN.

Le mécanisme de l'intercalation responsable de la mort cellulaire fait intervenir la production de radicaux libres.

Un radical libre est un atome ou une molécule dont un électron n'est pas apparié : cet électron est dit célibataire. Grâce à celui-ci, la réactivité des radicaux libres est augmentée et ils ont tendance à capturer un électron pour réappairer leur électron solitaire (30).

En présence de NADPH, la cytochrome P-450 réductase et d'autres enzymes peuvent catalyser la réduction des anthracyclines en un radical semi-quinonique. Ce radical organique réagit avec l'oxygène pour former un ion superoxyde O_2^{\bullet} , ce qui entraîne des cassures monocaténaïres et bicaténaïres de l'ADN.

Le mécanisme de production de radicaux libres est responsable de la toxicité cardiaque de l'adriamycine, car il s'ensuit une peroxydation des lipides mitochondriaux tels que le diphosphatidylglycérol (26).

La peroxydation lipidique et les dégâts cellulaires causés par l'adriamycine dépendent du fer qui peut être mobilisé à partir de la ferritine. L'adriamycine se fixe fortement à un atome de fer Fe^{3+} , formant le complexe adriamycine- Fe^{3+} . Le ferrocyclochrome C est capable de réduire l'ion ferrique (Fe^{3+}) en ion ferreux (Fe^{2+}) : il se forme le complexe adriamycine- Fe^{2+} qui fonctionne alors comme une oxydase. L'électron libéré lors de cette oxydation du fer ferreux en fer ferrique réagit avec l'oxygène pour donner un radical O_2^{\bullet} (ion superoxyde) (31).

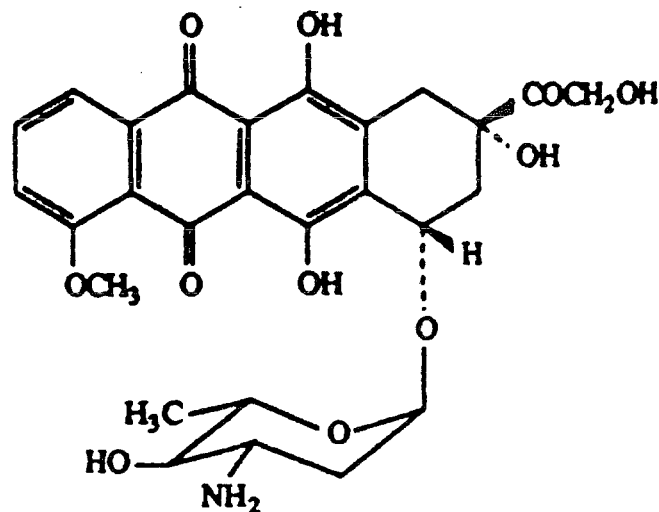
Trois facteurs peuvent expliquer la toxicité élective de l'adriamycine pour le coeur :

- richesse du coeur en mitochondries,
- grande quantité de lipides polyinsaturés dans les mitochondries,
- faible teneur du tissu cardiaque en molécules protectrices des radicaux libres (tocophérol, catalase, superoxyde dismutase).

Le mécanisme de la cytotoxicité conduit à l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques (inhibition de la transcription et de la réplication).

La cardiotoxicité de l'adriamycine peut être réduite par des agents antioxydants tels que le sélénium. Il est à remarquer que les patients cancéreux sont généralement carencés en cet élément trace, ce qui fait qu'une supplémentation en sélénium peut être bénéfique pour le traitement (18).

I.3.2.1.4) EPIRUBICINE (FARMORUBICINER[®])



C'est l'épimère de la doxorubicine.

L'épirubicine cause :

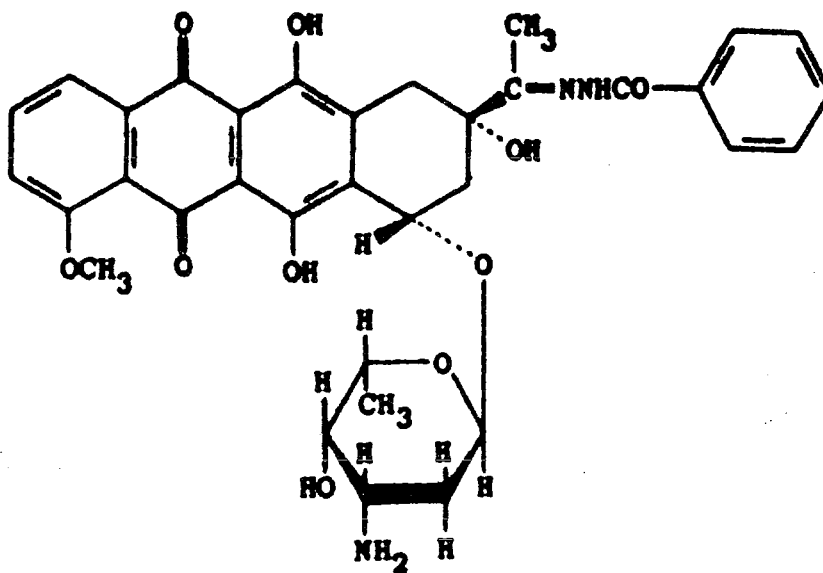
- des nausées, des vomissements,
- des mucites,

- une alopecie,
- une myélosuppression,
- une cardiotoxicité cumulative.

A doses égales, ces effets sont plus rares et plus faibles que ceux de la doxorubicine.

1.3.2.1.5) ZORUBICINE (RUBIDAZONER^R)

C'est la benzoylhydrazone daunorubicine.



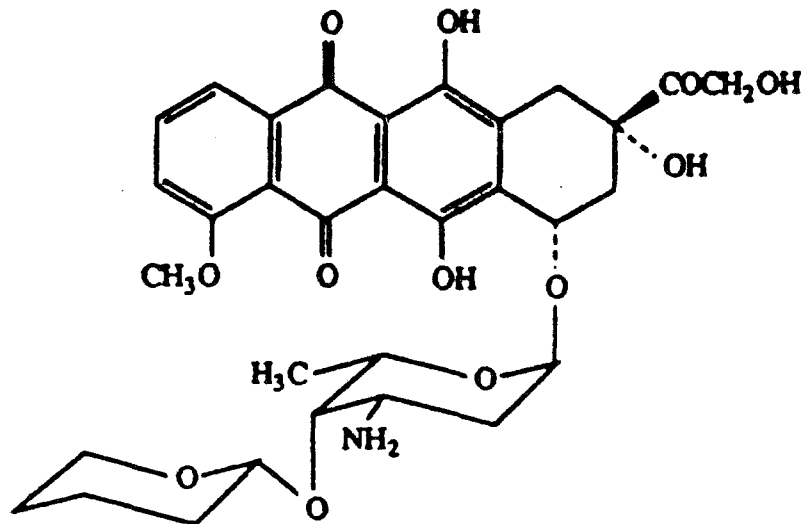
Comme la zorubicine est métabolisée en daunorubicine, elle possède alors des effets toxiques analogues à ceux de la daunorubicine. Les effets toxiques de la zorubicine sont cependant observés à des doses nettement plus importantes que celles de la daunorubicine.

Ils sont représentés par :

- une myélotoxicité, comparable à celle de la daunorubicine,
- une toxicité digestive (nausées, vomissements, mucite) plus rare et plus faible que celle de la daunorubicine,
- une alopecie réversible,
- une toxicité locale : l'extravasation de la zorubicine entraîne les mêmes effets que les autres anthracyclines,
- des réactions générales (rash, hypotension, fièvre, frissons), nécessitant l'administration d'anti-histaminiques,

- une cardiotoxicité aiguë rarissime, et une cardiotoxicité cumulative diminuée quasiment inexistante pour des doses ne dépassant pas 1800 mg/m².

1.3.2.1.6) PIRABUCINE (THEPRUBICINER[®])

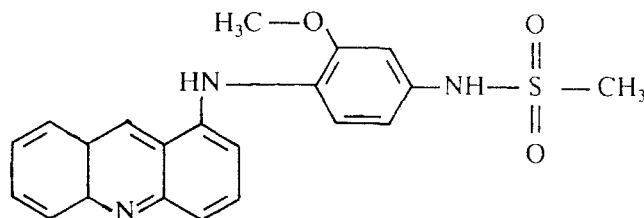


On peut mettre en évidence :

- des effets hématologiques : granulopénie totalement réversible, thrombopénie moins fréquente,
- des effets digestifs : nausées et vomissements modérés et brefs,
- une alopecie réversible, des stomatites,
- une aménorrhée, une azoospermie,
- un risque de nécrose locale, en cas d'extravasation.

La pirabucine a une toxicité cardiaque plus faible que celle des autres anthracyclines.

1.3.2.2) LES ACRIDINES

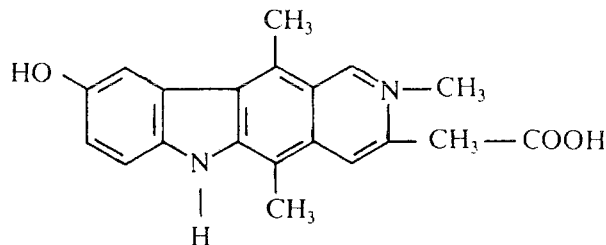


L'amsacrine (AMSIDINE^R) ne semble pas générer de radicaux libres. Il faut tenir compte de l'élimination hépatique prépondérante de l'amsacrine pour adapter les doses en cas de perturbations au niveau du fonctionnement du foie.

L'amsacrine ne s'accumule pas même si on multiplie les administrations. La toxicité est marquée par :

- la myélosuppression : au niveau hématologique, on a une aplasie qui est recherchée pour obtenir la rémission. Les lignées blanche et plaquettaire sont les plus touchées .
- une alopecie,
- des mucites qui apparaissent chez 15 à 30 % des sujets traités et qui sont responsables de diarrhées fréquentes,
- des stomatites,
- des nausées, vomissements, nécessitant des anti-émétiques,
- une causticité veineuse,
- des crises comitiales au niveau neurologique,
- des troubles du rythme cardiaque pouvant être très dangereux (fibrillation ventriculaire) surtout chez les sujets hypokaliémiques. A l'inverse, la probabilité de la survenue d'une cardiotoxicité cumulative est faible.

1.3.2.3) LES ELLIPTICINES



L'acétate d'elliptinium (CELIPTIUM^R) provoque comme effets indésirables aigus :

- une hyposialie, observée dans 30 % des cas, avec risque de glossite et de stomatite,
- une tachycardie,
- une dyspnée,
- une instabilité tensionnelle, avec de rares poussées d'hypotension artérielle,
- une causticité veineuse notable,
- une alopecie inconstante,

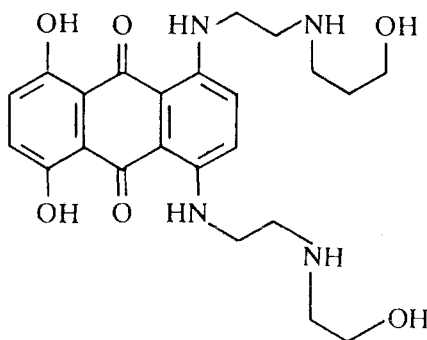
- une toxicité digestive peu importante, qui survient dans moins de 50 % des cas, avec des nausées et vomissements,
- des rashes.

Par contre, on n'observe pas de myélosuppression.

A côté de cette toxicité aiguë, il existe des effets indésirables subaigus et chroniques :

- des anémies hémolytiques auto-immunes chez les individus fabriquant des anticorps contre la molécule d'acétate d'elliptinium,
- des insuffisances rénales pour une dose cumulée supérieure à 1100 mg/m². Il faut surveiller la fonction rénale avant chaque administration.
- une asthénie, des crampes musculaires par troubles hydro-électrolytiques (K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺).

1.3.2.4) LES ANTHRAQUINONES



Contrairement aux anthracyclines, les anthraquinones génèrent peu de radicaux libres qui interviennent dans la cardiotoxicité et vraisemblablement dans la cytotoxicité.

Les effets indésirables aigus de la mitoxantrone (NOVANTRONE^R) sont :

- une myélosuppression se traduisant par des neutropénies réversibles,
- des nausées, vomissements,
- des mucites,
- une alopecie,
- une toxicité cardiaque cumulative faible. On observe des cardiomyopathies pour des doses supérieures à 120 mg/m².

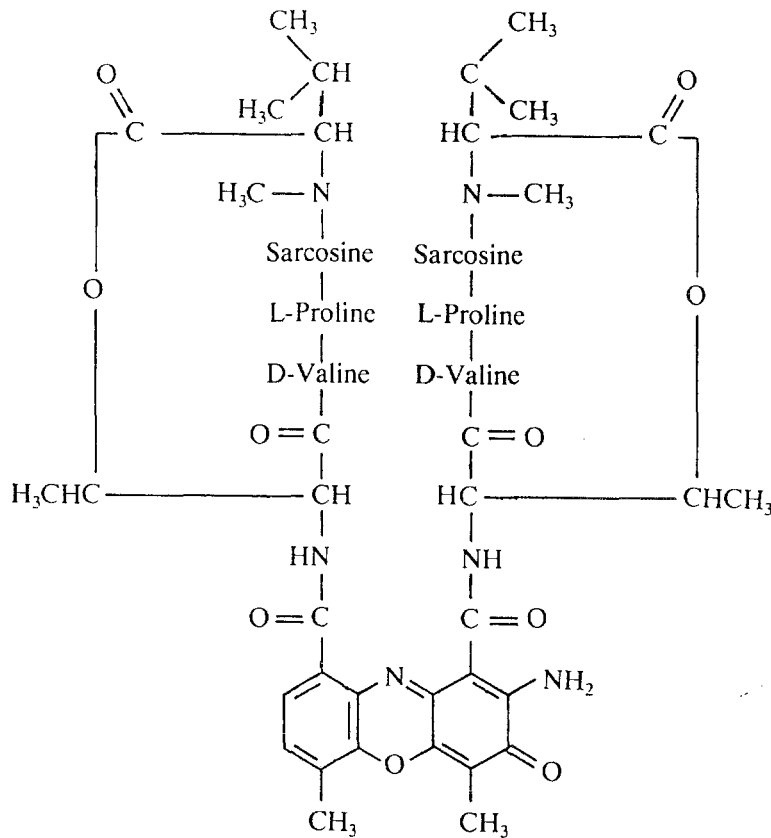
Les sujets à risque sont :

- des sujets ayant eu des administrations d'anthracyclines,

- des sujets ayant eu des antécédents d'irradiation médiastinale ou de coronarite.

On surveillera la fonction cardiaque.

1.3.2.5) LES ACTINOMYCINES

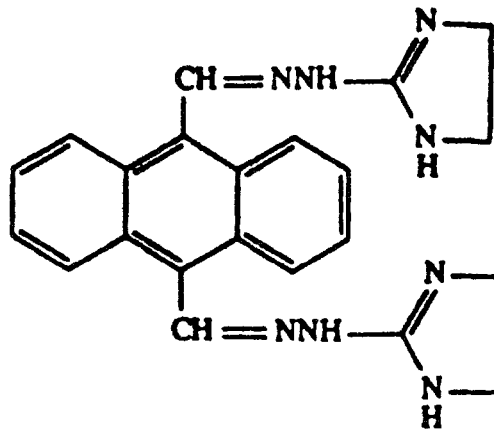


L'actinomycine D ou dactinomycine (LYOVAC^R) peut produire des radicaux libres. On peut relever comme effets indésirables aigus :

- une myélosuppression,
- des nausées, vomissements,
- une causticité pour les veines,
- des atteintes muqueuses.

L'association de l'actinomycine D à une irradiation est contre-indiquée en raison d'une potentialisation importante des effets de l'irradiation sur la peau et les muqueuses.

I.3.2.6) LES ANTHRACENE-BISHYDRAZONES



Le bisantène (ZANTRENE^R) présente :

- une toxicité hématologique : aplasie médullaire fréquente, modérée et de courte durée généralement,
- des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, douleurs abdominales,
- une toxicité cardiaque faible (troubles modérés et réversibles),
- des inconvénients divers : alopecie, stomatite, réactions allergiques, céphalées, asthénie.

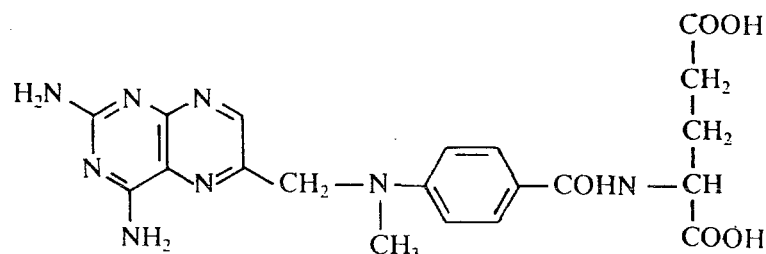
I.3.3) LES ANTIMETABOLITES

Les antimétabolites peuvent se diviser en trois classes, à savoir :

- les antifoliques,
- les antipuriques,
- les antiprimidiques.

I.3.3.1) LES ANTIFOLIQUES

Le méthotrexate ou améthoptérine (METHOTREXATE^R, LEDERTREXATE^R) a une structure chimique proche de celle de l'acide folique.



Le méthotrexate s'élimine préférentiellement par la voie rénale.

Il existe une toxicité immédiate :

- rénale : à doses intermédiaires ou fortes, le méthotrexate précipite en milieu acide, ce qui est à l'origine de nécrose des tubes contournés. On prévient cette toxicité par une hyperdiurèse.

- digestive :

- . nausées, vomissements, diarrhées,

- . à très fortes doses, mucite avec atteinte du tractus digestif, risques d'entérite hémorragique et de perforation intestinale.

- neurologique : arachnoïdites,

- pulmonaire : pneumopathies interstitielles,

- cutanée : dépigmentation, photosensibilisation.

Les autres effets indésirables sont :

- une ostéoporose retardée,

- de la fièvre, des frissons, un rash,

- une alopecie rare et réversible.

Comme toxicité retardée et chronique, on peut avoir :

- une myélotoxicité faible à condition d'administrer, en parallèle, de l'acide folinique : au niveau hématologique, on constate une atteinte des trois lignées sanguines ,

- une toxicité hépatique :

- . fibroses et cirrhoses hépatiques,

- . élévation du taux des transaminases,

- . chute des facteurs de la coagulation,

- . parfois hyperbilirubinémie.

- une toxicité pulmonaire : fibrose,

- une neurotoxicité,

- un syndrome méningé ou une leuco-encéphalite.

Du point de vue des interactions médicamenteuses, la toxicité du méthotrexate est accrue par augmentation de son taux plasmatique dans les cas suivants :

- par interférence au niveau de son élimination rénale :

- . pénicillines à fortes posologies : à prendre en compte,

- . probénécide : à prendre en compte.

- par déplacement de la fixation protéique : acide para-aminobenzoïque (interaction potentielle, non retrouvée en clinique),

- principalement par réduction de l'excrétion urinaire, et par déplacement de la fixation protéique :

. salicylés, pyrazolés, kétoprofène {et par extension tous les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)} : contre-indication,

. sulfamides : sulfafurazole en particulier, et par extension les hypoglycémifiants oraux et les diurétiques thiazidiques : association possible avec précaution d'emploi.

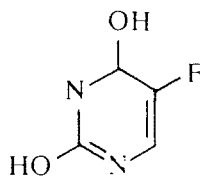
Les AINS et le probénécide diminuent l'élimination rénale du méthotrexate, car ils s'éliminent préférentiellement avant le médicament anticancéreux. C'est ainsi que le kétoprofène et l'indométacine en association avec le méthotrexate ont été la cause d'accidents mortels.

Pour le personnel soignant, en cas de projection cutanée et oculaire, il faut rincer abondamment à l'eau. Sur la peau, une pommade calmante pourra être appliquée en cas de sensation de "brûlure". Les comprimés ne doivent jamais être broyés.

I.3.3.2) LES ANTIPYRIMIDIQUES

Cette classe contient le 5-fluoro-uracile et la cytarabine.

I.3.3.2.1) 5-FLUORO-URACILE (FLUORO-URACILE^R)



Les manifestations toxiques immédiates du fluoro-uracile sont :

- des troubles digestifs : nausées, vomissements, anorexie,
- des vertiges ,
- des larmolements.

En ce qui concerne les effets retardés, on note :

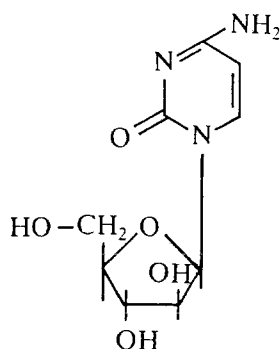
- des perturbations hématologiques : leucopénie, thrombopénie, réversibles,
- des troubles digestifs : stomatite, ramollissement des selles,

- des troubles neurologiques, quelquefois : troubles cérébelleux, somnolence,
- des conjonctivites,
- une photosensibilisation avec érythème et pigmentation cutanée,
- des nécroses myocardiques, de façon rare.

Pour réduire la toxicité digestive, on peut administrer en aval de la thymidine (métabolite inhibé).

Enfin, nous pouvons signaler que la cimétidine pourrait diminuer la métabolisation hépatique du fluoro-uracile, d'où un allongement de la demi-vie plasmatique de la molécule anticancéreuse.

I.3.3.2.2) CYTARABINE (ARACYTINER^R , CYTARBEL^R)



La cytarabine présente comme toxicité immédiate :

- des nausées, vomissements,
- de la fièvre, des frissons,
- des céphalées,
- un rash cutané quelquefois,
- de la somnolence,
- de la confusion.

Les effets retardés sont :

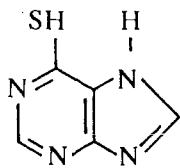
- une hypoplasie médullaire : au niveau hématologique, il existe une leucothrombopénie rapide, réversible, qui demande une surveillance hématologique étroite.
- des diarrhées possibles,

- des stomatites fréquentes,
- une alopécie,
- des myalgies,
- des ulcérations muqueuses,
- une conjonctivite,
- des troubles du rythme,
- des ictères cholestatiques, peu fréquents,

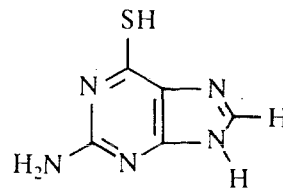
- une neurotoxicité sérieuse, à forte dose et dans 10 à 30 % des cas. Elle est souvent cérébelleuse et se manifeste par une ataxie et dysarthrie accompagnée d'une destruction des cellules de Purkinje et, à cela, peuvent s'ajouter des désordres intellectuels, des troubles d'orientation dans le temps et dans l'espace, une démence quelquefois.

1.3.3.3) LES ANTIPURINES

La mercaptopurine et la thioguanine sont, respectivement, des analogues de structure de l'hypoxanthine et de la guanine.



6-Mercaptopurine



6-Thioguanine

1.3.3.3.1) MERCAPTOPURINE (PURINÉTHOL^R)

Les effets indésirables immédiats sont une toxicité digestive, représentée par des nausées, des vomissements, une anorexie, rares.

Les effets toxiques retardés sont :

- une toxicité hématologique modeste :
 - . leucopénie,
 - . quelquefois thrombopénie modérée réversible.
- des stomatites rarissimes,
- des diarrhées,
- une hépatotoxicité cholestatique rare, possibilité d'hyperbilirubinémie avec parfois élévation des transaminases,
- des troubles rénaux : hématurie,

- des éruptions cutanées, quelquefois.

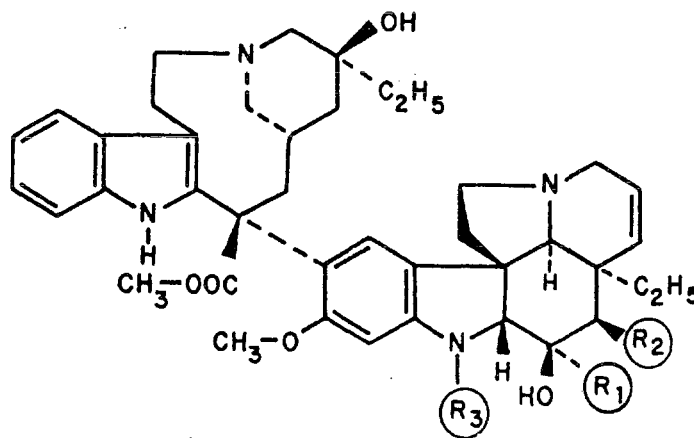
L'allopurinol, molécule antigoutteuse utilisée pour lutter contre l'hyperuricémie due à la lyse tumorale qui, elle-même, provient de l'action des agents anticancéreux, augmente la toxicité de la mercaptopurine par blocage du catabolisme de celle-ci. Il est, en effet, capable de majorer l'activité de la mercaptopurine, car il est métabolisé avant le médicament anticancéreux. Une adaptation des doses de la mercaptopurine est à envisager en cas d'association avec l'allopurinol.

I.3.3.3.2) 6-THIOGUANINE

La toxicité hématologique est une aplasie médullaire réversible qui est recherchée dans le traitement d'induction des leucémies aiguës. La toxicité digestive est représentée par des nausées, vomissements, une anorexie, des stomatites.

I.3.4) LES AGENTS TUBULO-AFFINES

I.3.4.1) LES ALCALOÏDES DE LA PERVENCHE



Les divers alcaloïdes de la pervenche se différencient, dans leur structure chimique, par la nature des radicaux R_1 , R_2 et R_3 . La vincristine et la vinblastine sont extraites de Vinca rosea (famille des Apocynacées) alors que la vindésine est obtenue par hémisynthèse. Ces alcaloïdes sont des antimitotiques vrais, ils bloquent la mitose cellulaire. La vincristine, la vinblastine et la vindésine ne peuvent être administrées que par voie intraveineuse.

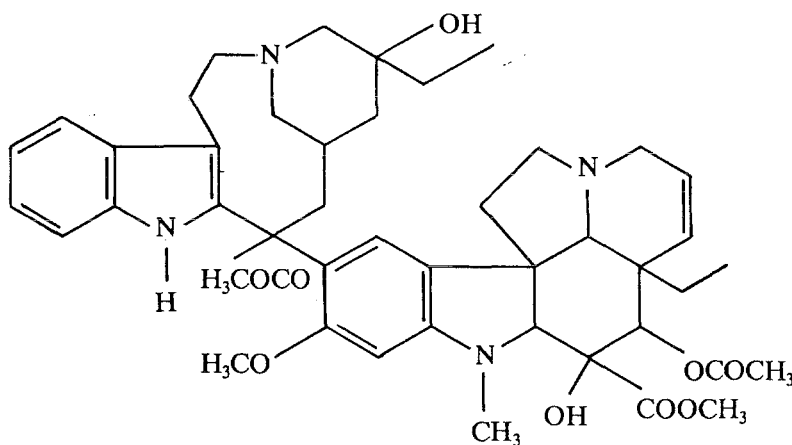
Elles présentent des effets :

- veineux : risque de nécroses tissulaires, d'où la nécessité de rincer la veine ,
- hématologiques : leucopénie et thrombopénie, plus ou moins importantes,
- neurologiques : le système nerveux périphérique est touché, ce qui se traduit par :
 - . une constipation avec douleurs abdominales,
 - . une perte des réflexes ostéo-tendineux,
 - . des paresthésies des extrémités,
 - . des douleurs de la mâchoire,
 - . des myalgies.
- pileux : alopecie.

I.3.4.1.1) VINBLASTINE (VELBÉ^R)

Dans la structure chimique :

- R₁ = COOCH₃,
- R₂ = OCOCH₃,
- R₃ = CH₃.



La vinblastine est responsable d'une toxicité :

- digestive :
 - . nausées, vomissements modérés,
 - . constipation un peu plus fréquente, à traiter si besoin par PERISTALTINE^R .
- hématologique :
 - . leucopénie et thrombopénie réversibles, nécessitant un contrôle continu,

- . anémie plus rare.
- neurologique :
 - . faiblesse musculaire,
 - . paresthésies,
 - . états dépressifs ou confusionnels rares et réversibles, pouvant entraîner l'arrêt du traitement. Ces états peuvent être corrigés par une vitaminothérapie (vitamines B₁, B₆).

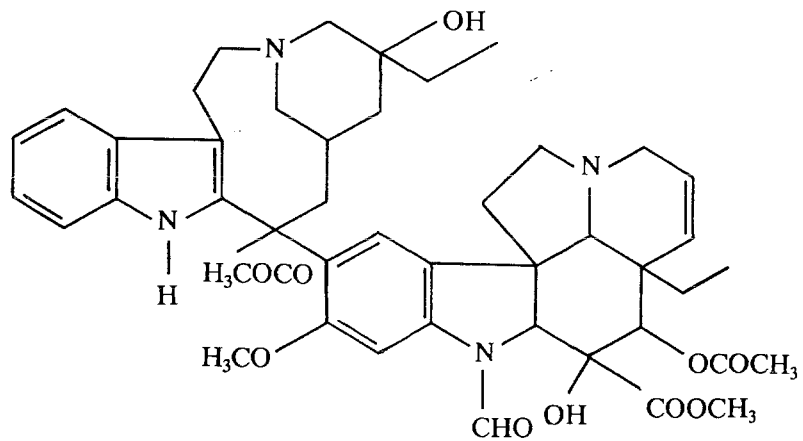
Les autres inconvénients sont :

- une alopecie réversible,
- des thrombophlébites,
- une nécrose locale en cas d'extravasation qui est à éviter.

1.3.4.1.2) VINCRISTINE (ONCOVIN^R)

Dans la structure chimique:

- R₁ = COOCH₃,
- R₂ = OCOCH₃,
- R₃ = CHO.



La vincristine présente une toxicité :

- digestive :
 - . nausées, vomissements, stomatites, rares,
 - . constipation fréquente pouvant s'aggraver en un phénomène d'occlusion. Dans ce cas, il faut instaurer un traitement préventif chez le sujet âgé (laxatif, PERISTALTINE^R).
- hématologique :
 - . leucopénie rare, modeste,

- . possibilité d'élévation des plaquettes.
- neurologique :
 - . neuropathie périphérique,
 - . parfois syndrome confusionnel ou dépressif.

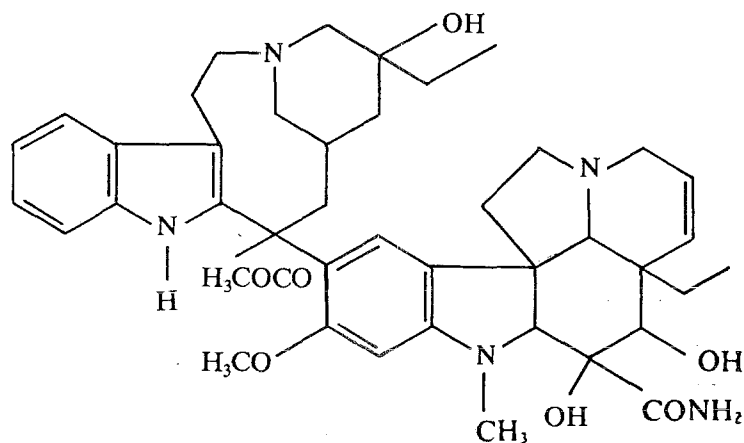
Les autres effets indésirables sont :

- une alopecie constante, réversible,
- une nécrose locale en cas d'extravasation à prévenir.

1.3.4.1.3) VINDESINE (ELDISINER^R)

Dans la structure chimique :

- R₁ = CONH₂,
- R₂ = OH,
- R₃ = CH₃.



La vindésine peut provoquer une toxicité :

- hématologique :
 - . leucopénie (facteur limitant) réversible,
 - . thrombopénie rare.
- neurologique :
 - . moins grave que la vincristine,
 - . myalgies.

A côté de ces deux toxicités, on peut trouver :

- une alopecie réversible,
- des nausées, vomissements, diarrhées rares,
- de la fièvre et des frissons rares,

- une thrombophlébite,
- une nécrose locale en cas d'extravasation à éviter.

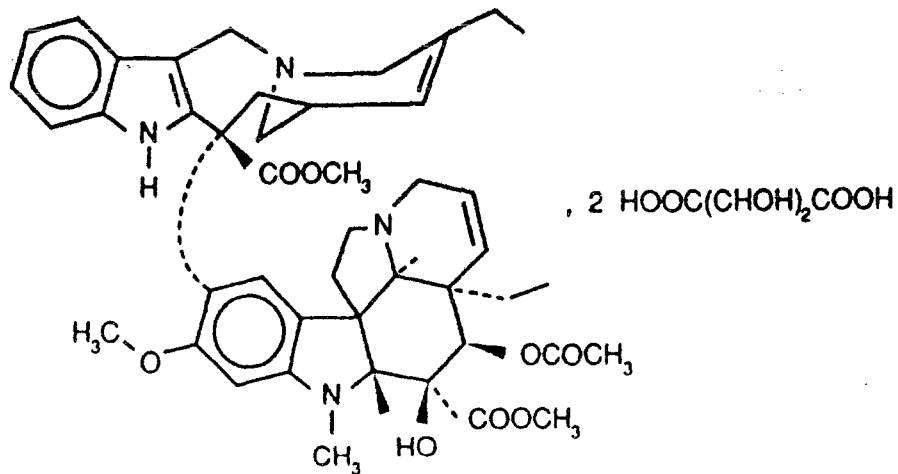
Du point de vue des interactions médicamenteuses avec la vindésine :

- ne pas administrer avec d'autres alcaloïdes de la pervenche,
- isoniazide : potentialisation de la toxicité neurologique,
- L-asparaginase : diminution éventuelle de la clairance hépatique de la vindésine (extrapolation à la vincristine).

Au niveau de la protection du personnel soignant :

- en cas de projection cutanée : rinçage abondant de la zone touchée,
- en cas de piqûre malencontreuse : application d'une pommade à base d'héparine,
- en cas de projection oculaire : risque d'ulcération cornéenne, lavage abondant et immédiat avec de l'eau ou du NaCl 0,9 %- examen ophtalmologique. Le port de lunettes de protection est conseillé.

1.3.4.1.4) VINOURELBINE (NAVELBINER^R)



La toxicité hématologique consiste en une neutropénie réversible, brève, non cumulative. La neurotoxicité est inférieure aux autres vinca-alcaloïdes. La vinorelbine est peu émétisante et induit rarement une alopecie. Les réactions locales, quant à elles, sont limitées au point d'injection.

I.3.4.2) LES EPIPODOPHYLLOTOXINES

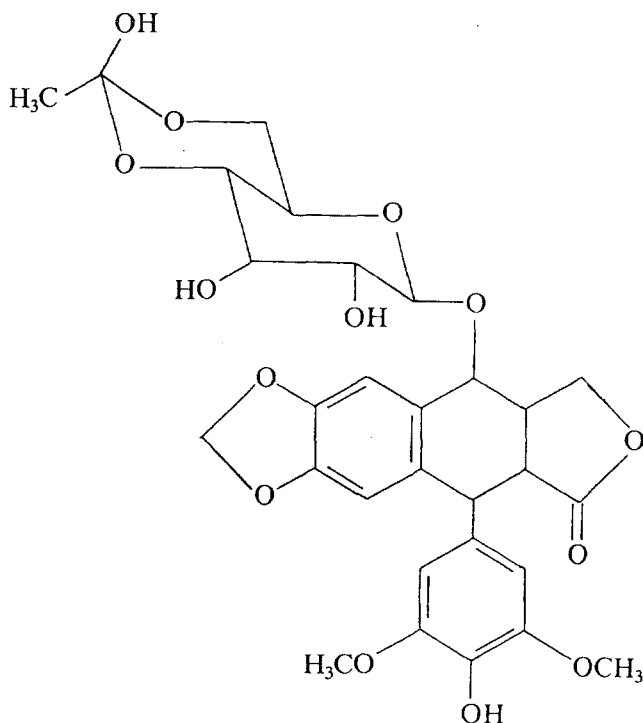
Elles sont obtenues par hémisynthèse, à partir des podophyllotoxines qui sont extraites de Podophyllum peltatum (famille des Berbéridacées). Ce sont :

- l'étoposide (VEPESIDE^R),
- le téniposide (VEHEM^R).

Comme toxicité, on peut noter :

- une hématotoxicité, prédominante,
- une toxicité muqueuse,
- une toxicité digestive,
- une toxicité capillaire,
- une nécrose tissulaire,
- un état comateux, suite à l'hypotension induite.

I.3.4.2.1) ETOPOSIDE (VEPESIDE^R)

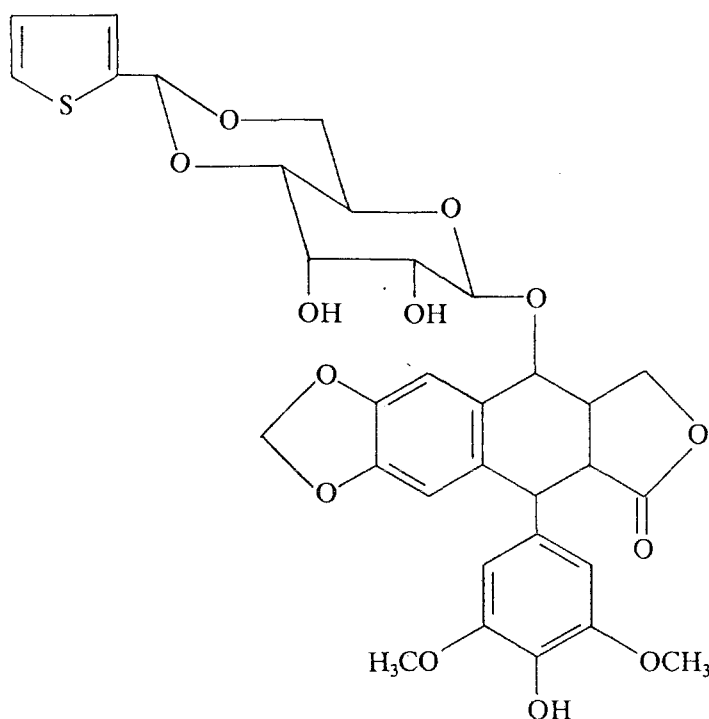


Sur le plan hématologique, il peut apparaître une leucopénie réversible et, plus rarement, une thrombopénie. Au niveau digestif, on observe des nausées, vomissements, et une stomatite rare. Il peut survenir une alopecie réversible.

Les autres troubles sont :

- une fièvre, des frissons,
- une neuropathie périphérique, surtout en cas d'association à d'autres médicaments neurotoxiques
- une hypotension artérielle et un bronchospasme parfois graves, en cas d'injection trop rapide.

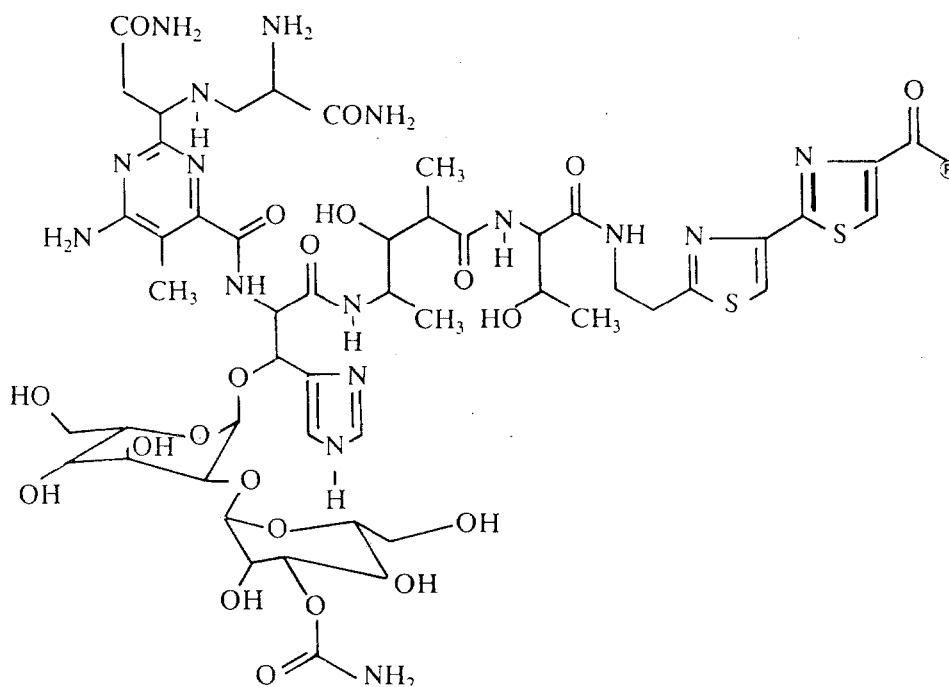
I.3.4.2.2) TENIPOSIDE (VEHEM^R)



Au niveau hématologique, on a une leucothrombopénie réversible. La toxicité digestive est représentée par des nausées et vomissements rares. Il peut apparaître un choc accompagné d'une hypotension artérielle.

I.3.5) LES ANTICANCEREUX DIVERS

I.3.5.1) LES AUTRES ANTIBIOTIQUES

I.3.5.1.1) BLEOMYCINE (BLEOMYCINER[®])

La bléomycine A₂, constituant principal, est responsable en ce qui concerne la toxicité aiguë :

- d'une fièvre jusqu'à 40° C et au-delà, avec des frissons. Cette fièvre persiste pendant un à deux jours, et peut être réduite par la prise d'antihistaminiques .

- d'une urticaire,
- d'un bronchospasme,
- d'un syndrome de Raynaud,
- d'une hématotoxicité négligeable,
- de troubles digestifs : nausées, vomissements, anorexie, rares et d'intensité modérée,
- d'une alopecie rare, réversible,
- de douleurs articulaires,
- de troubles psychiques,
- d'hyperbilirubinémie et d'hypertension artérielle passagères.

Parmi les toxicités chroniques, nous pouvons citer :

- une toxicité pulmonaire prépondérante sous forme de fibrose pulmonaire,

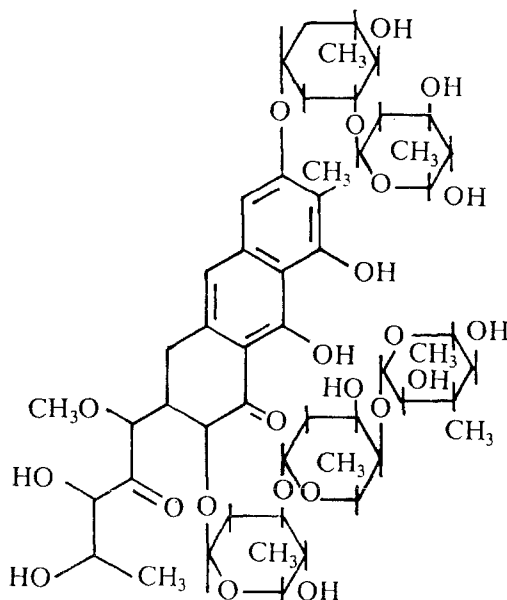
- une toxicité cutanée se traduisant par un érythème, un épaissement et une hyperpigmentation de la peau surtout au niveau des mains, des coudes et des épaules.

Bléomycine et radicaux libres :

La bléomycine native est liée à un atome de cuivre Cu^{++} , mais la forme médicamenteuse active est complexée à un atome de fer Fe^{++} . La molécule possède une séquence tripeptidique (tripeptide S) qui peut se lier à l'ADN, et une partie susceptible de se lier à l'atome de fer par l'intermédiaire d'atomes d'azote. La bléomycine est capable de produire des cassures monocaténares et bicaténares de l'ADN.

On connaît assez bien le mécanisme d'action de la bléomycine. Le peptide S se lie tout d'abord à l'ADN : la bléomycine s'intercale entre une guanine et une thymine. En présence d'oxygène moléculaire, l'ion ferreux (Fe^{2+}) est oxydé en ion ferrique (Fe^{3+}) : le complexe bléomycine - Fe^{2+} fonctionne alors comme une oxydase. L'électron libéré lors de cette oxydation du fer ferreux réagit avec l'oxygène pour donner un radical O_2^{\bullet} qui peut à son tour produire le radical hydroxyle OH^{\bullet} . Ces radicaux libres, extrêmement toxiques attaquent l'ADN au niveau de la liaison 3'-4' du désoxyribose, ce qui provoque le détachement des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, d'où des coupures de la double hélice. La réplication et la transcription sont alors rendues impossibles.

I.3.5.1.2) MITHRAMYCINE OU PLICAMYCINE (MITHRACINE^R)



La mithramycine a une action sur l'hémostase : atteintes des plaquettes, des facteurs de la coagulation (II, V, VII, X) et fibrinolyse qui donnent des hémorragies. Si ces hémorragies sont rares, elles peuvent aller d'une petite épistaxis à une hémorragie intestinale ou cérébrale diffuse mortelle. Au niveau digestif, on a une anorexie, des nausées, vomissements, diarrhées, réversibles. La toxicité hématologique est représentée par des thrombopénies fréquentes et une leucopénie rare. La toxicité hépatique se traduit par l'élévation des transaminases et des phosphatases alcalines. Au niveau rénal et métabolique peuvent être mises en évidence :

- une protéinurie,
- une hyperazotémie.

Au niveau sanguin, on constate une baisse du potassium, du chlore, du calcium et du phosphore.

En ce qui concerne les réactions allergiques, on peut observer des éruptions, une hyperthermie, un flush, rares. La toxicité neurologique est constituée par des céphalées, et des troubles du comportement rares, retardés. Il existe une possibilité de nécrose locale en cas d'extravasation.

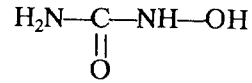
I.3.5.2) LES ENZYMES

La L-asparaginase (KIDROLASE[®]) ne cause que des effets toxiques aigus :

- des allergies, observées dans moins de 5 % des cas, se manifestant par une fièvre, une urticaire, une dyspnée, voire un choc anaphylactique,
- une synthèse protéique réduite,
- une diminution du taux circulant dans le sang de certains composés : hypofibrinémie, hypoprothrombinémie, hypoalbuminémie,
- une neurotoxicité induisant de la somnolence et de la confusion et entraînant une désorientation, une perte de mémoire, voire un coma,
- une toxicité digestive caractérisée par des nausées, une anorexie, des vomissements, une pancréatite, rarement un diabète insulino-dépendant,
- une toxicité hématologique :
 - . granulopénie très fréquente,
 - . thrombopénie plus rare.
- une toxicité rénale :
 - . hyperazotémie transitoire,
 - . parfois protéinurie.
- une hypocholestérolémie fréquente et réversible.

I.3.5.3) LES AUTRES AGENTS ANTICANCEREUX

I.3.5.3.1) HYDROXYUREE (HYDREA^R)



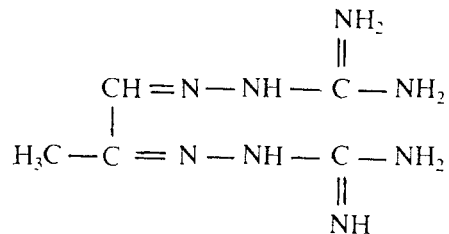
L'hydroxycarbamide ou hydroxyurée a une hématotoxicité aiguë : leucopénie et thrombopénie. Au niveau digestif, on peut observer :

- des nausées, vomissements, stomatites,
- des diarrhées, voire des ulcérations du tube digestif, possibles mais rares.

Pour ce qui est de la toxicité chronique, elle est :

- cutanée :
 - . rash et érythème facial rares, mais réversibles et retardés,
 - . possibilité d'hyperpigmentation.
- hématologique avec une mégaloblastose médullaire et une anémie macrocytaire,
- neurologique : vertige, désorientation, hallucinations, convulsions, rares.

I.3.5.3.2) MITOGUAZONE (METHYL-GAG^R)



La méthylglyoxalbisguanyldihydrazone ou mitoguazone provoque en tant que toxicité aiguë :

- une hypoglycémie rarissime,
- une toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,
- une toxicité cutanéomuqueuse : stomatites, ulcérations buccales, laryngées, desquamation des extrémités,
- une hématotoxicité légère : leucopénie, thrombopénie, réversibles,
- des paresthésies, de la fièvre, des tremblements, rarement.

I.4) LES MODALITES DE LA CHIMIOTHERAPIE

Le cancer est une maladie qui représente une des grandes causes de mortalité. La mortalité par le cancer augmente, en effet, sans cesse.

En proportion, le cancer fait plus de ravages chez les hommes que chez les femmes, après l'âge de 40 ans. Les cancers les plus fréquents chez les hommes sont les cancers :

- du poumon,
- de la sphère O. R. L. (oto-rhino-laryngologie),
- des intestins (côlon et rectum),
- de la prostate,
- de l'estomac.

Chez les femmes, les cinq localisations des cancers ,les plus fréquentes sont :

- le sein,
- les intestins (côlon et rectum),
- l'utérus et les ovaires,
- l'estomac,
- le pancréas.

Les traitements anticancéreux très actifs sont pourvus d'une forte toxicité qui est responsable d'une létalité thérapeutique (entre 5 et 10 %). Il faut aussi tenir compte de la qualité de vie qui est généralement perturbée par l'existence du cancer. Le cancer peut provoquer des troubles organiques pouvant conduire à la mort, en l'absence de thérapeutique efficace. En règle générale, tout traitement efficace corrigera ces troubles, plus ou moins rapidement et ou plus ou moins complètement. Nous ne devons pas oublier que tout traitement efficace comporte en contrepartie une toxicité, qui peut dégrader la qualité de vie. Ainsi, un traitement anticancéreux est porteur d'inconvénients qui peuvent prendre le dessus sur ceux du cancer.

Evoquons, maintenant, la participation du malade. La participation du malade dans la décision d'un traitement est capitale, comme le préconisent le Code de la santé et le Code de déontologie. Plus la maladie est grave, plus l'enjeu du traitement est important et plus le malade doit en être informé par le médecin afin de pouvoir donner son opinion : c'est le droit de savoir, nécessaire à la communication entre le malade et son médecin.

Par exemple, le malade pourra aider le médecin dans le choix du rapport efficacité du traitement / qualité de vie. Il devra être au courant des effets indésirables du traitement pour une meilleure tolérance (34).

Le malade doit être préparé aux thérapeutiques anticancéreuses. La chimiothérapie impose au préalable :

- un bilan stomatologique et des soins dentaires,
- une éradication de foyers infectieux,
- une contraception hormonale chez la femme jeune (sauf si cancer du sein ou de l'ovaire),
- une conservation du sperme.

L'hormonothérapie, qui sera traitée ultérieurement, nécessite quant à elle :

- un bilan cardio-vasculaire,
- un bilan métabolique.

En ce qui concerne la préparation à la chimiothérapie, il faut éliminer tous les foyers infectieux qui pourraient essaimer en cas de leucopénie. Les soins dentaires sont indispensables pour diminuer les conséquences d'une mucite provoquée par un grand nombre d'agents anticancéreux.

La préservation du sperme est recommandée à un homme jeune, même si le traitement comporte une toxicité gonadique relativement faible, et transitoire. Une contraception hormonale (sauf en cas de cancer du sein ou de l'ovaire), chez une femme en activité génitale, empêche la survenue de troubles des règles, toujours gênants.

Comme les médicaments cytotoxiques s'éliminent par les voies hépato-biliaire et rénale, il est indispensable d'examiner les fonctions hépatiques et rénales de manière à ajuster éventuellement les doses. Il faut vérifier la fonction cardiaque avant l'administration d'une anthracycline et la fonction pulmonaire avant l'administration de la bléomycine. L'hémogramme et la numération globulaire sont des données qui permettent de suivre l'état de la moelle osseuse, qui est pratiquement touchée par tous les médicaments anticancéreux.

Le but d'une chimiothérapie est d'obtenir un maximum d'effets bénéfiques et un minimum d'inconvénients. Toute administration de chimiothérapie anticancéreuse doit être précédée :

- d'un contrôle clinique,
- de l'hémogramme.

A ces deux contrôles, peuvent s'ajouter d'autres examens (qui dépendent des malades, des cancers (type, grade, localisation), des médicaments) :

- biologiques,
- radiographiques ou autres.

Les paramètres importants d'une chimiothérapie sont :

- la dose de médicament,
- la voie d'administration du médicament,
- le rythme d'administration du médicament.

La dose de médicament est calculée en fonction de la surface corporelle du malade, qui est exprimée en m^2 et qui est déterminée à partir de la taille et du poids du malade. Il faut adapter la dose, à chaque injection, selon l'état hématologique du malade (suivi par hémogrammes de contrôle à intervalles réguliers), surtout s'il s'agit de médicaments à toxicité cumulative et irréversible comme la doxorubicine et la bléomycine. La voie d'administration est le plus souvent intraveineuse. L'injection des médicaments doit être faite soigneusement pour éviter les complications d'extravasation avec nécrose tissulaire. Il faut assurer l'héparinisation des dispositifs d'accès profonds à la voie veineuse (cathéters, réservoir sous-cutané). Le rythme d'administration est basé sur :

- la cinétique des médicaments,
- la chronologie de leurs effets toxiques,
- la vitesse de croissance tumorale et celle de réparation des tissus normaux (moelle osseuse).

La toxicité d'une chimiothérapie peut être appréciée par le malade, lors de l'interrogatoire. L'examen clinique peut mettre en évidence des signes toxiques, tandis que l'hémogramme recherche une possible cytopénie (leucopénie, thrombopénie). Les cancers hormonodépendants sont essentiellement les adénocarcinomes de la prostate et du sein.

L'hormonothérapie est généralement indiquée pour un cancer généralisé. La majorité des agents hormonaux se prennent par voie orale. L'hormonothérapie nécessite, davantage que la chimiothérapie, la participation des malades pour un meilleur suivi du traitement. Il faut surveiller l'état cardio-vasculaire car la principale toxicité de ces médicaments est cardio-vasculaire. Il existe une rétention hydrosodée qui peut aggraver une hypertension modérée ou une cardiopathie, déjà présente essentiellement chez des personnes âgées.

D'autre part, nous pouvons citer les troubles sexuels, mal tolérés.

Un traitement spécifique des cancers n'est, en général, pas suffisant. Il s'avère nécessaire d'y adjoindre des thérapeutiques symptomatiques (ou non spécifiques) pour améliorer le confort du malade.

Nous allons voir comment nous pouvons corriger certains troubles d'origine iatrogène, c'est-à-dire, dus à l'administration de médicaments anticancéreux.

I.5) LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES DES CANCERS

I.5.1) LES CORRECTIONS DES TROUBLES NUTRITIONNELS ET DIGESTIFS

Ces troubles sont fréquents. L'interrogatoire et l'examen du malade doivent rechercher ces troubles éventuels pour instaurer, éventuellement, une prévention ou une correction.

I.5.1.1) LES SOINS BUCCO-DENTAIRES

L'effet toxique des traitements anticancéreux s'exerce sur la denture, les glandes salivaires, la muqueuse dans son ensemble. La chimiothérapie provoque :

- une mucite, qui peut favoriser une prolifération de la flore microbienne normale de la bouche,
- une leucopénie, qui peut, en plus, favoriser le réveil d'un petit foyer infectieux dentaire.

Ainsi, un bilan stomatologique s'avère indispensable avant le commencement d'une chimiothérapie.

On doit :

- vérifier l'état dentaire par une radiographie panoramique,
- nettoyer la plaque dentaire aux ultrasons,
- obturer les caries limitées,
- extraire les dents qui ne peuvent être conservées.

Tous ces soins visent à réduire la flore microbienne et les risques de sa pathogénicité. Au cours de la chimiothérapie, pour éviter l'apparition de mycoses buccales, on peut procéder à des bains de bouche par l'emploi :

- de bicarbonate de soude,
- de mycostatine,
- de kétoconazole,
- d'amphotéricine B.

1.5.1.2) LES ANTIEMETIQUES

Les nausées et vomissements se situent, dans l'échelle des effets toxiques, entre l'asthénie et l'alopecie. Les médicaments les plus émétisants sont :

- la chlorméthine,
- le cyclophosphamide à haute dose,
- la dacarbazine,
- la doxorubicine,
- la mitomycine,
- les nitroso-urées,
- le cisplatine, surtout.

Il faut corriger ces troubles digestifs par l'emploi d'antiémétiques. Les médicaments qui réduisent la sensibilité de la muqueuse gastrique (eau chloroformée ou surtout phénothiazines) sont plus utilisés que les antispasmodiques (atropine, papavérine ou produits de synthèse).

Les médicaments à action centrale sont les plus efficaces (chlorpromazine, prochlorpérazine, halopéridol, métopimazine, métoclopramide). A ces antiémétiques majeurs peuvent être associés des corticoïdes ou des tranquillisants (benzodiazépines).

Nous verrons, dans le deuxième volet de notre étude, que l'arrivée des antagonistes sélectifs des récepteurs 5 HT₃ de la sérotonine, constitue un progrès considérable dans le traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses.

1.5.1.3) LES TRAITEMENTS DES TROUBLES DU TRANSIT

1.5.1.3.1) LA DIARRHEE

La diarrhée peut être causée par le fluoro-uracile, qui est responsable d'une mucite avec hypersécrétion et hyperpéristaltisme surtout de l'intestin grêle. On peut traiter la diarrhée par :

- des mesures diététiques, à définir en fonction du malade,
- des pansements digestifs à base d'alumine ou d'argile, qui sont des protecteurs de la muqueuse,
- des antispasmodiques et modificateurs de péristaltisme (diphénoxylate, élixir parégorique, lopéramide, hordénine injectable),
- des anti-inflammatoires (salazosulfapyridine),
- des antiseptiques intestinaux,
- des antibactériens (métronidazole).

1.5.1.3.2) LA CONSTIPATION

La constipation peut être provoquée par la vincristine ou la vindésine, qui est responsable d'un iléus paralytique d'origine nerveuse.

Les malades doivent :

- absorber fréquemment des boissons non gazeuses,
- suivre un régime enrichi en fibres alimentaires,
- consommer systématiquement des laxatifs lubrifiants.

1.5.1.4) LES TROUBLES DU METABOLISME DU POTASSIUM

Les médicaments anticancéreux peuvent entraîner une lyse tumorale massive. Les cellules tumorales libèrent leur potassium avec, pour conséquence, une hyperkaliémie. Il faut contrôler la kaliémie car un excès de potassium est à l'origine :

- de manifestations neurologiques,
- de troubles cardiaques avec risque de mort subite.

L'hyperkaliémie peut être corrigée par :

- l'emploi de résines échangeuses de cations,
- une hémodialyse en cas d'insuffisance rénale aiguë.

1.5.1.5) LES TROUBLES DU METABOLISME DE L'ACIDE URIQUE

L'hyperuricémie provient le plus souvent du syndrome de lyse tumorale aiguë lors du traitement d'induction des hémopathies malignes. Elle peut être responsable d'une insuffisance rénale aiguë.

Le traitement de l'hyperuricémie, avant tout préventif, consiste en :

- l'alcalinisation des urines,
- une hyperdiurèse,

- l'administration systématique d'urate-oxydase puis d'allopurinol.
S'il survient une néphropathie uratique, ce traitement doit être accompagné d'une hyperhydratation combinée à un traitement diurétique. L'anurie nécessite une hémodialyse.

1.5.1.6) LES TROUBLES DU METABOLISME DU SODIUM

Les hyponatrémies peuvent survenir quelques heures après une administration de cyclophosphamide (si la dose dépasse 50 mg/kg), de cisplatine ou de vincristine.

Les signes d'une hyponatrémie peuvent être :

- une asthénie,
- une anorexie,
- des nausées,
- de la somnolence,
- des vomissements,
- des troubles psychiatriques.

Le traitement symptomatique est une restriction hydrique (500 à 800 ml d'apports liquidiens par jour) qui permet le rétablissement de l'équilibre ionique. Dans le cas où ce traitement est insuffisant, il faut faire appel au traitement étiologique, en adaptant la dose de l'agent anticancéreux en cause ou en arrêtant son administration.

1.5.2) LES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX

La chimiothérapie provoque :

- des mucites,
- une leucopénie passagère,
- quelquefois une immunodépression pouvant favoriser la survenue d'infections opportunistes.

Les traitements anti-infectieux peuvent consister en une antibiothérapie empirique, c'est-à-dire mise en place avant même l'identification du germe en cause. Les résultats du prélèvement du germe et de l'antibiogramme permettront d'adapter le traitement.

En cas d'infection grave, il faut procéder, en plus, à des transfusions leucocytaires et administrer éventuellement des antimycosiques.

I.6) LA MANIPULATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX

La préparation de la perfusion pour les médicaments anticancéreux comporte des risques en relation, d'une part avec le caractère caustique ou allergisant des produits manipulés, et d'autre part, avec la génotoxicité si elle existe (tératogénicité, carcinogénicité) (15).

I.6.1) LES PRODUITS EXIGEANT DES PRECAUTIONS ELEMENTAIRES DE MANIPULATION

Voici la liste de ces produits :

- ACLACINOMYCINE,
- ADRIBLASTINE,
- ALKERAN,
- AMETYCINE,
- AMSIDINE,
- BLEOMYCINE,
- CARYOLYSINE,
- CERUBIDINE,
- DETICENE,
- ELDISINE,
- LYOVAC COSMEGEN,
- METHOTREXATE,
- ONCOVIN-VINCRISTINE,
- RUBIDAZONE,
- VELBÉ,
- ZANOSAR.

I.6.2) LES PRECAUTIONS GENERALES

La manipulation des médicaments anticancéreux pris par voie orale (alcoylants, antimétabolites) présente le plus de risques.

Les manipulateurs (infirmières) doivent porter des vêtements protecteurs :

- gants (PVC),
- masque,
- sarrau (blouse à manches longues munie d'élastiques),
- lunettes de protection.

L'ouverture des ampoules à col cassable se fait au moyen de compresses stériles. Il est recommandé d'employer des dispositifs de transfert IV et des seringues à embout bloqué (type Luer-Lock). Il faut éviter les éclaboussures. Les restes des produits inutilisés doivent être disposés dans un récipient spécial ainsi que tous les consommables qui ont été en contact avec ces produits cytotoxiques. Le lavage des mains sera effectué après le retrait des gants.

I.6.3) LES PRECAUTIONS PARTICULIERES

L'utilisation d'une hotte à flux laminaire vertical est éventuellement souhaitable quand cela est matériellement possible, mais cette protection est illusoire si les précautions précédentes ne sont pas respectées scrupuleusement (22).

I.6.4) LES PROJECTIONS DE MEDICAMENTS ANTICANCEREUX

Une projection d'agent anticancéreux impose un rinçage abondant de la peau ou des muqueuses en cause. Les vêtements ayant reçu des projections doivent être retirés.

En cas de contact accidentel avec ALKERAN, BLEOMYCINE, CARYOLYSINE, CERUBIDINE, DETICENE, il faut laver immédiatement et abondamment la zone contaminée avec l'eau du robinet. Avec BLEOMYCINE, CERUBIDINE, DETICENE, on doit, en plus du lavage, effectuer un savonnage rigoureux suivi d'un rinçage à l'eau. Avec ALKERAN, CARYOLYSINE, le rinçage se fait avec une solution de bicarbonate de sodium à 4,2 %.

II) L'HORMONOTHERAPIE

On peut maîtriser le développement de certains cancers à partir de tissus hormonosensibles (sein, endomètre, prostate, thyroïde) par :

- l'ablation de glandes endocrines,
- l'administration d'hormones.

L'administration d'hormones constitue donc une thérapie dans le domaine de la cancérologie, c'est l'hormonothérapie cancérologique moderne.

L'hormonothérapie est le traitement des tumeurs hormonosensibles. Elle consiste à inhiber la sécrétion d'hormones ou à utiliser des hormones au niveau de la cellule.

Il s'agit d'un traitement hormonal adéquat, adapté au degré de sensibilité hormonale du cancer dont est atteint le malade.

Depuis 1976, le dosage des récepteurs hormonaux sur les tissus tumoraux permet d'estimer le caractère hormono-dépendant des cellules. La mesure de cette sensibilité hormonale se fait par celle de la "réceptivité" de la tumeur vis-à-vis d'une ou de plusieurs hormones. Cette réceptivité est due à des protéines spécifiques qu'on appelle "récepteurs" et qui sont capables de se lier très fortement à une hormone donnée.

Ces récepteurs sont localisés :

- sur la membrane des cellules dans le cas des hormones peptidiques (LH, FSH, prolactine, insuline...),
- à l'intérieur des cellules dans le cas des stéroïdes (oestrogènes, androgènes, progestagènes).

Le dosage des récepteurs d'hormones stéroïdes (estradiol, progestérone) est un bon moyen pour tester la sensibilité hormonale d'un cancer. Les récepteurs d'hormones stéroïdes seraient situés dans le cytoplasme cellulaire. La liaison du stéroïde au récepteur formerait un complexe activé, se dirigeant vers le noyau pour interagir avec la chromatine. Cette interaction déclenche l'expression de certains gènes contrôlant la multiplication et la différenciation cellulaires. Notons que ce sont les dosages des récepteurs qui permettent d'orienter le choix vers une thérapie hormonale ou une chimiothérapie cytotoxique.

Les cancers du sein, de la prostate, de l'endomètre dépendent des stéroïdes sexuels qui contrôlent la croissance et la différenciation de ces tumeurs. Le cancer de la thyroïde est maîtrisé en inhibant la sécrétion de T. S. H. (thyroid stimulating hormone).



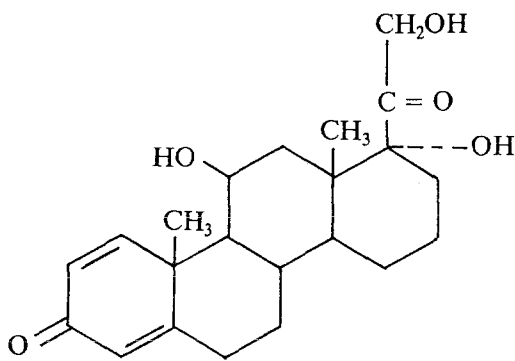
Le problème de l'association de l'hormonothérapie aux chimiothérapies s'est posé du fait de l'existence de tumeurs hormono-dépendantes et de tumeurs hormono-indépendantes.

II.1) LES HORMONES

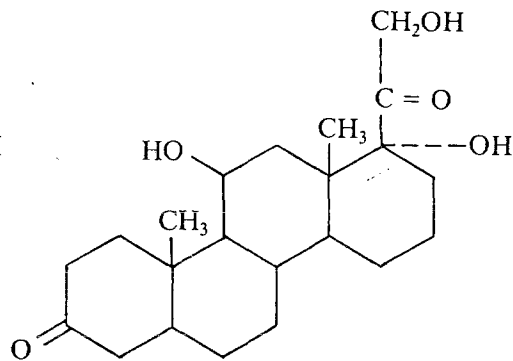
II.1.1) LES GLUCOCORTICOIDES

Les glucocorticoïdes sont les médicaments de la corticothérapie :

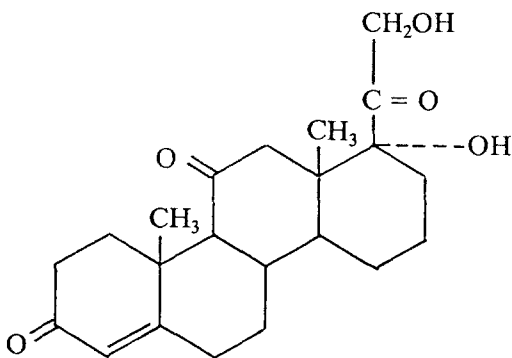
- La cortisone ou CORTISONE ROUSSEL[®],
- l'hydrocortisone ou HYDROCORTISONE ROUSSEL[®],
- la prednisone ou CORTANCYL[®],
- la prednisolone ou SOLUPRED[®],
- la méthylprednisolone ou SOLU-MEDROL[®],
- la dexaméthasone ou SOLUDECADRON[®], DECADRON[®].



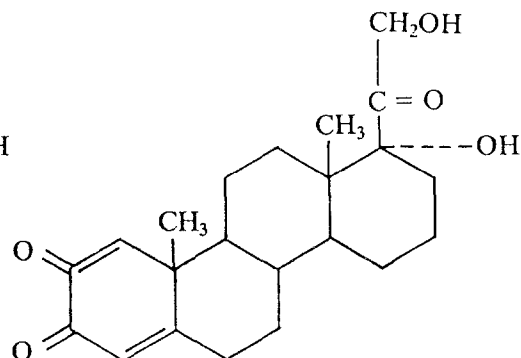
Prednisolone



Cortisol (Hydrocortisone)



Cortisone



Prednisone

En ce qui concerne le mode d'action, les corticoïdes, étant liposolubles, sont capables de traverser la membrane cytoplasmique pour se fixer sur des récepteurs cytoplasmiques spécifiques. De là, ils se dirigent vers le noyau où ils vont empêcher la synthèse d'ARN messager (acide ribonucléique) et, par conséquent, celle des protéines.

Sur le plan de la toxicité, on note :

- des troubles hydro-électrolytiques (rétention hydrosodée responsable d'une élévation tensionnelle, d'oedèmes ; tendance à l'alcalose hypokallémique responsable d'une défaillance cardiaque),
- des troubles ostéomusculaires (ostéoporose et ostéonécrose (nécrose aseptique des têtes fémorales et humérales), fonte musculaire, myopathie),
- des troubles gastro-intestinaux (gastrite, perforation gastrique (ulcère peptique), pancréatite, oesophagite ulcéreuse),
- des troubles dermatologiques (pétéchies, ecchymoses, érythème, atrophie),
- des troubles neurologiques (convulsions, vertiges, céphalées),
- des troubles endocriniens (état cushingoïde, arrêt de croissance de l'enfant, diabète, insuffisance surrénalienne),
- des troubles ophtalmiques (glaucome, exophtalmie),
- des troubles métaboliques (négativation de la balance azotée),
- des troubles divers (manifestations thrombo-emboliques, immunodépression, candidose, infections variées).

Les contre-indications sont :

- le diabète insulino-dépendant,
- l'hypertension artérielle maligne,
- les ulcères gastriques et duodénaux,
- l'oesophagite peptique,
- l'infection évolutive,
- le glaucome,
- la myopathie,
- l'ostéoporose,
- l'insuffisance cardiaque,
- les troubles psychiques,
- la kératite herpétique.

Les précautions d'emploi sont :

- le respect des contre-indications,
- un régime peu ou non salé,
- un apport potassique.

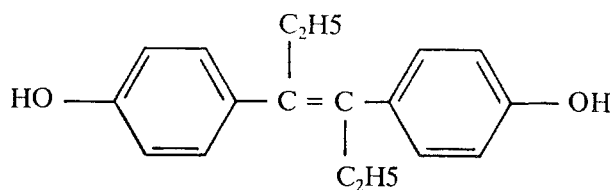
Les indications des glucocorticoïdes sont :

- 1) leucémies aiguës lymphoblastiques,
- 2) leucémies aiguës granuleuses,
- 3) maladie de Hodgkin,
- 4) lymphomes non hodgkiniens,
- 5) leucémies lymphoïdes chroniques,
- 6) myélome multiple,
- 7) autres :
 - . cancer du sein,
 - . leucémie myéloïde chronique,
 - . cancer de la prostate,
 - . cancer du poumon.

II.1.2) LES OESTROGENES

Les oestrogènes regroupent comme médicaments :

- la di-éthyl-stilbestrol (D.E.S.) ou DISTILBENE[®],
- Le chlorotrianisène (dérivé du D.E.S.) ou TACE FN[®],
- le fosfestrol tétrasodique ou ST-52 LUCIEN[®],
- l'estramustine phosphate (oestrogène + moutarde à l'azote) ou ESTRACYT[®],
- le diénestrol ou CYCLADIEN[®].



Diéthylstilbestrol

Le diéthylstilbestrol agit comme les progestatifs. Il se fixe sur un récepteur cytoplasmique spécifique pour former un complexe qui va pénétrer dans le noyau. Il réagit avec l'ADN induisant une perturbation de la transcription, à l'origine de l'effet hormonal. En outre, les oestrogènes participent au rétro-contrôle physiologique du système hypothalamo-hypophysaire-glandes génitales (ovaires, prostate) périphériques. C'est ainsi que l'oestrogénothérapie inhibe la sécrétion de testostérone responsable de la croissance tumorale de la prostate (11).

Se manifestent :

- une toxicité cardiovasculaire :
 - . phlébites,
 - . complications thrombo-emboliques,
 - . HTA (hypertension artérielle),
 - . cardiopathies ischémiques, complications cardiaques,
 - . fragilité capillaire,
 - . rétention hydrosodée avec risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque ou rénale préexistante,
 - . accidents vasculaires cérébraux.
- une toxicité digestive :
 - . nausées, vomissements,
 - . hépatotoxicité à fortes doses.
- une toxicité gynécologique :
 - . ménométrorragies, endométriose,
 - . gynécomastie chez l'homme,
 - . baisse de la libido et troubles de l'activité sexuelle (impuissance chez l'homme),
 - . élévation de la fréquence des mictions chez la femme.

La liste des autres effets indésirables est :

- hypercalcémie dans certains cancers du sein, en cas de métastases osseuses,
- hyperlipidémies, diabète, lithiase biliaire,
- céphalées, migraines, vertiges, troubles de la vue,
- aggravation des crises épileptiques,
- modifications du caractère,
- chloasma, jambes lourdes.

Les contre-indications sont :

- l'hypertension artérielle,
- l'insuffisance coronarienne,
- l'artérite,
- l'insuffisance veineuse,
- le tabagisme,
- le diabète,
- l'hyperlipidémie.

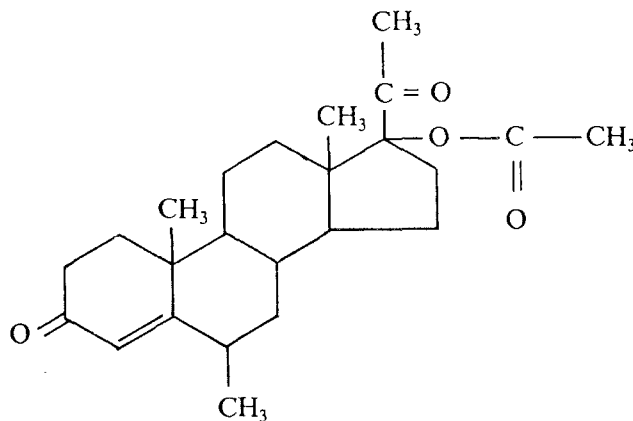
Au niveau des interactions médicamenteuses, les inducteurs enzymatiques (rifampicine, barbituriques, hydantoïnes...) accélèrent la dégradation hépatique des oestrogènes d'où une baisse de l'efficacité du traitement anticancéreux.

Les oestrogènes sont utilisés dans le traitement du cancer de la prostate.

II.1.3) LES PROGESTATIFS

Les progestatifs comportent :

- la médroxyprogestérone ou DEPO-PRODASONER^R, FARLUTAL^R, PRODASONER^R,
- la noréthistérone ou NORFOR^R,
- l'acétate de noréthistérone ou PRIMOLUT-NOR^R,
- la gestonorone caproate ou DEPOSTAT^R,
- l'éthinodiol ou LUTOMETRODIOL FORT^R.



MEDROXYPROGESTERONE

La médroxyprogestérone acétate semble agir sur l'axe hypothalamo-hypophysaire provoquant une chute des taux de FSH, de LH, d'estradiol, de la testostérone, du cortisol. D'autre part, elle aurait une action directe sur la tumeur au niveau des récepteurs cellulaires.

Sur le plan de la toxicité, on peut noter :

- une hypertension artérielle avec rarement une insuffisance cardiaque,
- un syndrome cushingoïde avec rétention hydrique et prise de poids,
- des hémorragies vaginales, métrorragies, aménorrhées,
- des maux de tête, troubles de la vision, accidents vasculaires au niveau de la rétine,
- un abcès du sein,
- des complications thrombo-emboliques rares,
- des complications cardiaques plus ou moins importantes,
- des sueurs, frissons, crampes musculaires,
- un prurit, un ictère cholestatique rare,
- des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements),
- une insuffisance veineuse des membres inférieurs,
- de l'acné, de la séborrhée,
- une baisse de la libido.

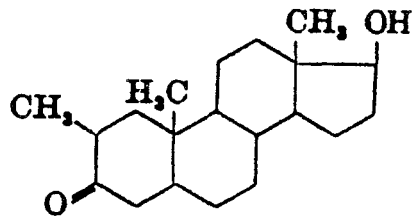
Les contre-indications sont :

- la dépression importante,
- l'insuffisance hépatique,
- l'hypertension artérielle sévère,
- les antécédents d'infarctus du myocarde,
- la tuberculose évolutive,
- l'insuffisance cérébrale,
- l'hyperlipidémie.

Les indications des progestatifs sont :

- 1) cancer du sein,
- 2) cancer de l'endomètre,
- 3) cancer du rein,
- 4) cancer de la prostate,
- 5) autres :
 - . cancer de l'ovaire,
 - . mélanomes malins.

II.1.4) LES ANDROGENES



Les androgènes sont représentés par le drostanolone ou PERMASTRIL^R. La toxicité se traduit par :

- une virilisation,
- des complications cardiaques,
- des complications thrombo-emboliques,
- de l'acné,
- une alopécie,
- une stase biliaire,
- une rétention hydrosodée plus ou moins marquée,
- une hausse de la libido.

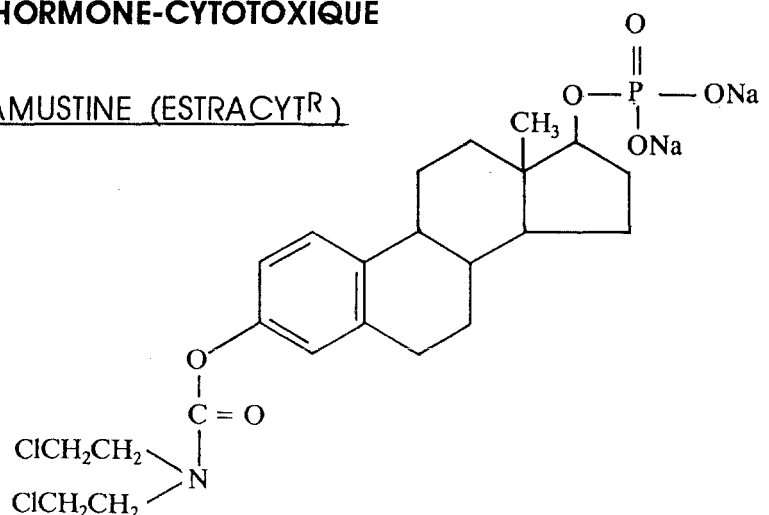
Les contre-indications sont :

- l'insuffisance rénale,
- l'insuffisance hépatique,
- l'hypertension artérielle,
- un problème cardiaque,
- l'insuffisance veineuse,
- le diabète.

L'indication du PERMASTRIL est le traitement palliatif du carcinome mammaire disséminé.

II.1.5) L'ASSOCIATION HORMONE-CYTOTOXIQUE

II.1.5.1) ESTRAMUSTINE (ESTRACYTR)



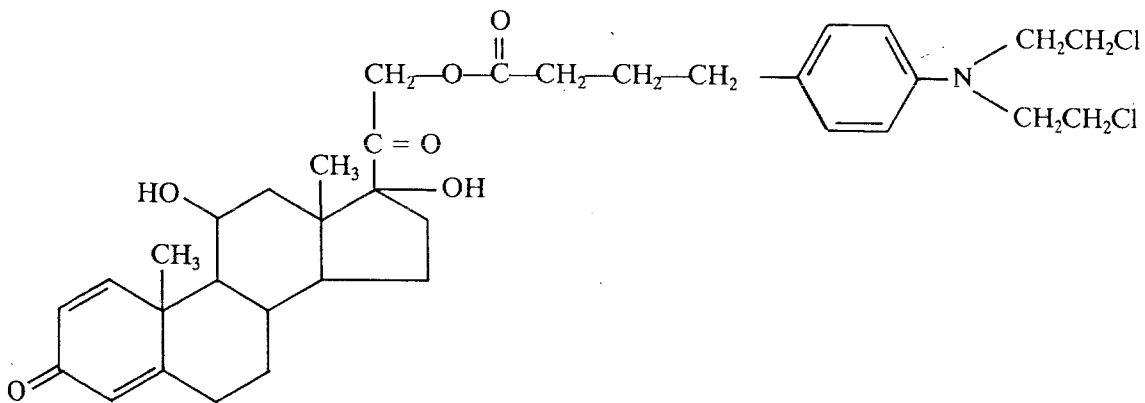
L'estramustine provient de la combinaison d'une moutarde azotée et d'un oestrogène, et entre dans la classe d'agents cytostatiques à visée spécifique d'organe cible.

Dans cette association, l'oestrogène est utilisé comme transporteur de l'agent anti-tumoral jusqu'à l'intérieur de la cellule néoplasique qui exprime un récepteur hormonal.

La tolérance est, en général, très bonne. En début de traitement surviennent quelques troubles digestifs (nausées, vomissements). Les risques thrombo-emboliques sont à surveiller. Il existe une possibilité d'impuissance et de gynécomastie.

L'estramustine est utilisée pour traiter le cancer de la prostate oestrogéno-résistant.

II.1.5.2) PREDNIMUSTINE (STEREOCYTR[®])



La prednimustine est un ester stéroïdique d'un cytostatique. Elle a été synthétisée dans le but de rendre plus facile le transport du cytostatique vers les cellules tumorales et, de ce fait, de diminuer les effets toxiques au niveau médullaire. En outre, l'association d'hormones et de cytostatiques s'est montrée plus efficace, dans la chimiothérapie anticancéreuse, que les deux médicaments administrés seuls.

Sur le plan hématologique peuvent apparaître une thrombopénie et une leucopénie rares, réversibles et peu importantes. Au niveau digestif, on peut observer des nausées, vomissements, rarissimes. Les autres inconvénients sont :

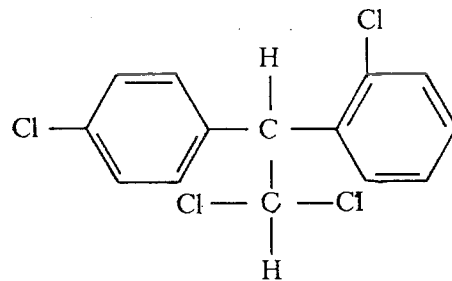
- un rash, une urticaire,
- un syndrome cushingoïde en cas de traitement prolongé à fortes doses,
- une asthénie.

Les indications de la prednimustine sont :

- 1) leucémies lymphoïdes chroniques et lymphomes non hodgkiniens,
- 2) autres :
 - . cancer de la prostate,
 - . cancer du sein,
 - . mélanome malin.

II.2) LES ANTI-HORMONES

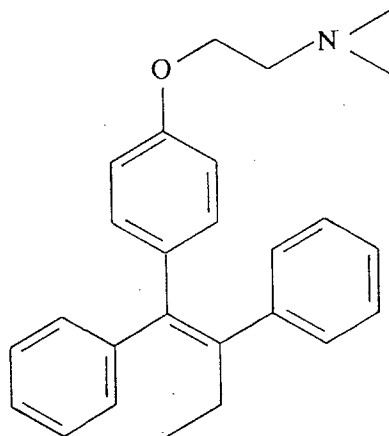
II.2.1) LES ANTI-GLUCOCORTICOIDES



Le mitotane n'est pas commercialisé en France. La tolérance est médiocre avec des troubles digestifs, des allergies cutanées, des troubles neuropsychiques (vertiges, dépressions, troubles visuels). Si ces troubles sont sévères, il faut diminuer les doses et même interrompre le traitement. Les troubles tensionnels et les altérations rénales sont rares. Les anti-aldostérones (spironolactones) sont contre-indiqués pendant le traitement par le mitotane.

L'indication du mitotane est le corticosurréalome malin inopérable, sécréteur ou non.

II.2.2) LES ANTI-OESTROGENES



Le tamoxifène (NOLVADEX^R, KESSAR^R, TAMOFENER^R) présente une toxicité faible. Nous pouvons remarquer que la plupart des tumeurs mammaires sont hormono-dépendantes. Leur croissance est souvent stimulée par les oestrogènes. Les anti-oestrogènes, comme leur nom l'indique, vont donc s'opposer à l'action des oestrogènes responsables du développement du cancer du sein.

Les effets indésirables sont :

- des nausées en début de traitement,
- des leucorrhées (hémorragies vaginales),
- des flushs (bouffées de chaleur),
- un prurit vulvaire,
- une leuco-thrombopénie passagère et réversible,
- une rétention hydrosodée rare,
- des complications vasculaires,
- une hypercalcémie rare en cas de métastases osseuses ,
- une asthénie,
- des douleurs au niveau tumoral.

Le tamoxifène est utilisé dans le traitement du cancer du sein.

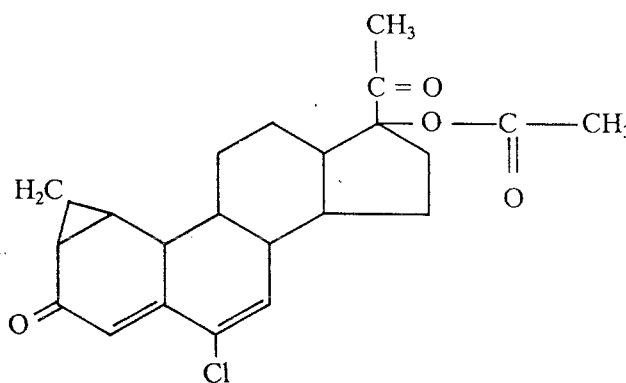
II.2.3) LES ANTI-ANDROGENES

Les anti-androgènes constituent une nouvelle classe de médicaments actifs dans le traitement des cancers prostatiques :

- cyprotérone acétate (ANDROCUR^R),
- flutamide (EULEXINE^R),
- nilutamide (ANANDRON^R).

Par rapport à la castration chirurgicale et aux oestrogènes, ils présentent une meilleure tolérance clinique.

II.2.3.1) CYPROTERONE ACETATE (ANDROCUR^R)



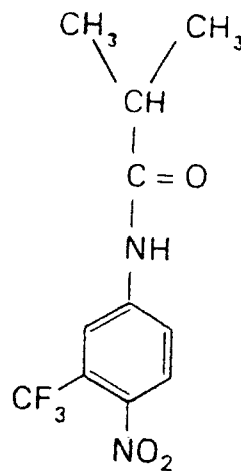
L'acétate de cyprotérone va se fixer sur les récepteurs cytosoliques de la testostérone qui est l'hormone responsable du cancer de la prostate. En plus de cet effet anti-androgène direct, il a un effet anti-gonadotrope sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

On peut observer :

- une gynécomastie,
- une impuissance et une baisse de la libido,
- des troubles veineux des membres inférieurs,
- des troubles psychiques peu fréquents (dépression),
- une hépatotoxicité, rarissime, qui est un motif de contre-indication en cas d'insuffisance hépatique,
- des flushs, allergies cutanées, migraines, céphalées,

- un déséquilibre du diabète pré-existant,
- une insuffisance surrénalienne exceptionnelle,
- un ictère cholestatique rarissime.

II.2.3.2 FLUTAMIDE (EULEXINER[®])



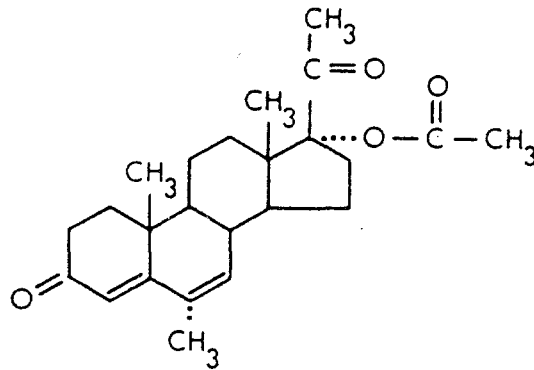
A côté de l'acétate de cyprotérone, nous disposons de la flutamide qui est une molécule non apparentée aux stéroïdes. De ce fait, elle n'a pas d'activité hormonale agoniste, c'est donc un anti-androgène pur. La structure chimique de la flutamide prouve l'absence d'analogie de structure avec les hormones stéroïdes.

L'effet indésirable le plus fréquent est la gynécomastie qui apparaît en moyenne après trois mois de traitement.

Elle est d'une importance modérée. A la différence des oestrogènes et de l'acétate de cyprotérone, la flutamide n'entraîne pas d'impuissance sexuelle. En outre, elle ne provoque pas de rétention hydrominérale massive et serait dépourvue d'effets toxiques sur le système cardiovasculaire.

II.2.4) LES DERIVES DE LA PROGESTERONE

Les progestagènes de synthèse sont des agents efficaces dans le traitement des cancers du sein et de l'endomètre. Ils interagissent avec les oestrogènes sur leurs tissus-cibles en bloquant la synthèse des récepteurs à oestrogène et en rendant plus rapide le métabolisme intracellulaire des oestrogènes.



L'acétate de mégestrol (MEGACER[®]) ne se donne que par voie orale. S'il est habituellement bien toléré par les patientes, il est responsable d'effets indésirables qui sont peu gênants :

- prise de poids modérée,
- faible rétention hydrominérale.

II.3) LES INHIBITEURS DE LA FONCTION SURRENALIENNE ET DE L'AROMATASE

Il faut savoir que les androgènes circulant (Δ 4-androstène-dione et testostérone) peuvent, sous l'action de l'aromatase (enzyme), être convertis en oestrogènes (estrone et estradiol). L'aromatase est située :

- dans les glandes endocrines (ovaire, placenta),
- dans plusieurs tissus (tissu adipeux, muscles, certaines tumeurs mammaires).

Nous disposons, depuis peu en hormonothérapie, de médicaments hautement efficaces, capables :

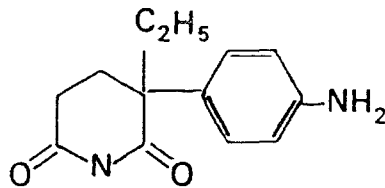
- soit d'entraver une ou plusieurs étapes de la synthèse des stéroïdes surrénaliens,
- soit d'inhiber l'aromatase.

II.3.1) LES COMPOSES NON STEROIDIENS

Nous pouvons citer deux médicaments, à savoir l'aminoglutéthimide et le kétoconazole. L'aminoglutéthimide est très utilisé en première ou en seconde intention chez des patientes ménopausées, atteintes du cancer du sein.

Le kétoconazole est un médicament fongicide efficace. Il est en phase d'expérimentation clinique dans le domaine de l'hormonothérapie oncologique.

II.3.1.1) AMINOGLUTETHIMIDE (ORIMETEN^R)



L'aminoglutéthimide (élliptène) est un dérivé aminé du glutéthimide. Cet antiépileptique a été retiré du commerce, à cause d'un effet indésirable important qui est une insuffisance surrénalienne. Il est, aujourd'hui, utilisé dans le traitement des cancers du sein et de la prostate. Le mécanisme d'action de ce médicament est basé sur son effet inhibiteur puissant des cytochromes P 450, qui sont des cofacteurs indispensables au bon fonctionnement d'un grand nombre de systèmes enzymatiques.

L'aminoglutéthimide peut être responsable d'une insuffisance minéralocorticoïde modérée :

- hyponatrémie,
- hypotension orthostatique.

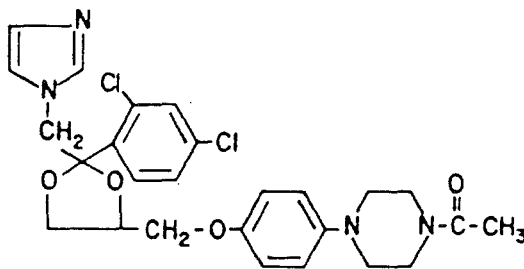
L'ajout d'une faible dose de fluorohydrocortisone (50 à 100 µg/j) peut corriger cette insuffisance minéralocorticoïde ou surrénalienne). D'autres effets indésirables ont été rapportés :

- effet transitoire sur le système nerveux central avec somnolence et parfois ataxie,
- pancytopénie, leucopénie et thrombopénie, possibles et généralement réversibles,
- éruption cutanée morbilliforme : un prurit et une fièvre peuvent, quelquefois, y être associés, de même que l'élévation des transaminases.

Ce médicament est contre-indiqué :

- dans le cancer du sein non oestrogéno-dépendant,
- chez la femme âgée.

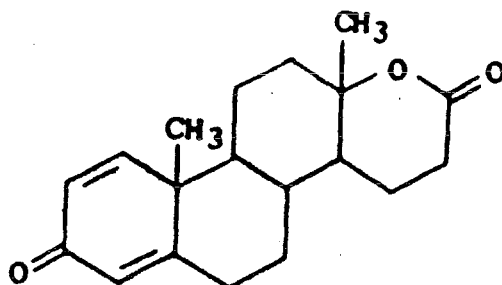
II.3.1.2) KETOCONAZOLE (NIZORAL[®])



C'est un dérivé de l'imidazole qui est utilisé dans le traitement de mycoses superficielles et profondes. Il est expérimenté dans le traitement des cancers prostatiques, à cause de la chute de la testostérone plasmatique qu'il provoque.

II.3.2) LES COMPOSES STEROIDIENS

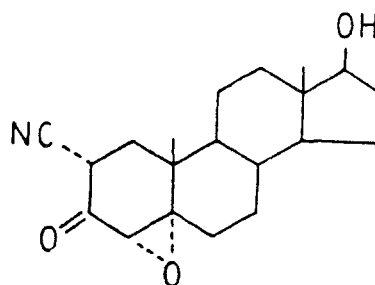
II.3.2.1) TESTOLOLACTONE (TESLAC[®])



C'est un dérivé androgénique qui est très bien toléré et qui ne cause pratiquement aucun effet indésirable gênant. De plus, il est dénué d'effets indésirables virilisants.

La testololactone est utilisée pour traiter le cancer du sein.

II.3.2.2) TRILOSTANE



Cette molécule peut être responsable :

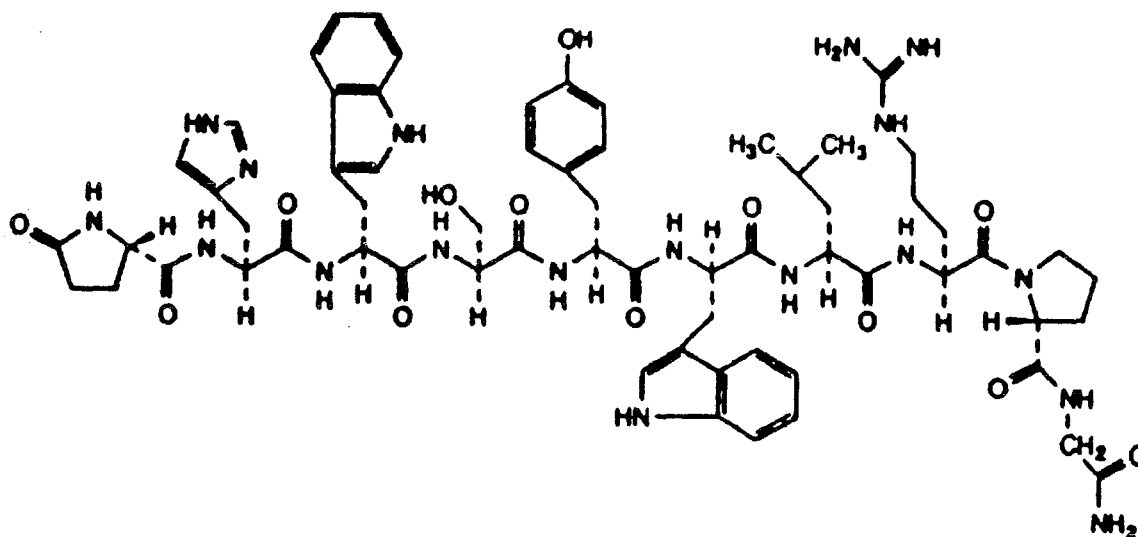
- d'insuffisance surrénalienne,
- d'intolérance digestive sévère (nausées, vomissements, diarrhée) imposant parfois l'arrêt du traitement.

II.4) LES INHIBITEURS DE LA FONCTION HYPOPHYSAIRE ET GONADIQUE

Ils diminuent la production des hormones gonadiques mais pas d'une manière efficace. Les analogues de l'hormone hypothalamique (GnRH ou LH-RH) agissent en contrôlant la sécrétion des hormones gonadotropes. La bromocriptine, qui inhibe la sécrétion de prolactine, est utilisée dans le traitement des cancers mammaires et des adénomes hypophysaires.

II.4.1) LES ANALOGUES ET ANTAGONISTES DE L'HORMONE HYPOTHALAMIQUE GnRH

II.4.1.1) LES ANALOGUES DE LA GnRH



Triptoréline

Les structures chimiques des principaux analogues de la GnRH correspondent à des nonapeptides ou à des décapeptides, qui sont de puissants agonistes et qui ont les mêmes propriétés que la LHRH hypothalamique :

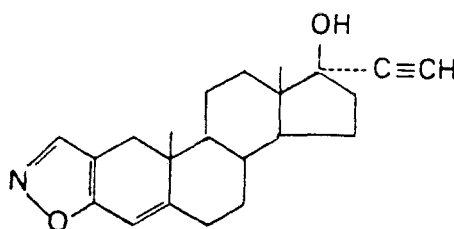
- triptoréline (DECAPEPTYL[®]),
- leuproréline (ENANTONE LPR[®], LUCRIN[®]),
- buséreléline (SUPREFACT[®]),
- goséreléline (ZOLADEX[®]).

Nous pouvons citer comme effets indésirables :

- une impuissance durable et réversible à l'arrêt du traitement,
- des bouffées de chaleur,
- des réactions cutanées qui siègent à l'endroit de l'injection,
- des troubles digestifs modestes.

Les médicaments sont utilisés dans le traitement du cancer de la prostate avec métastases.

II.4.1.2) LES ANTAGONISTES DE LA GnRH



Le danazol (DANATROL[®], MASTODANATROL[®]) est un stéroïde synthétique, dérivé de la testostérone. Il n'a pas d'effet androgénique probant et inhibe fortement la sécrétion hypophysaire d'hormones gonadotropes. Il est capable de se lier aux récepteurs de progestérone et aux récepteurs d'androgène, et pas aux récepteurs d'oestrogène. Ce médicament est généralement bien toléré.

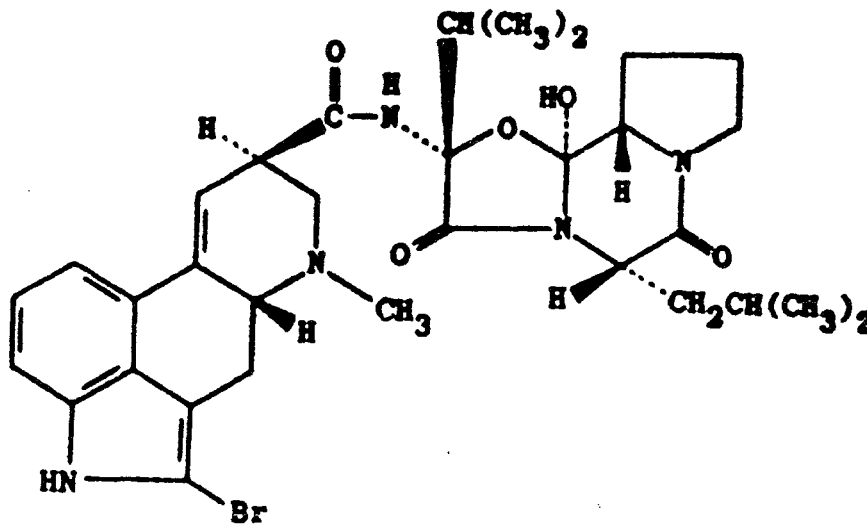
Il peut parfois causer :

- des troubles digestifs bénins,

- des bouffées de chaleur,
- une prise de poids modeste,
- une alopecie et un hirsutisme.

Le danazol est utilisé pour traiter les mastopathies sévères non malignes.

II.4.2) BROMOCRIPTINE (PARLODEL[®])



La bromocriptine est un dérivé de l'ergot de seigle.

Elle possède des propriétés dopaminergiques et elle inhibe la sécrétion hypophysaire de prolactine. Elle est utilisée dans le traitement de certains adénomes hypophysaires (adénome à prolactine et adénome produisant de l'hormone de croissance).

II.5) LE TRAITEMENT DES CANCERS THYROIIDIENS PAR SUPPRESSION DE L'HORMONE THYREOTROPE

Un grand nombre de cancers thyroïdiens bien différenciés (cancers papillaires, folliculaires ou mixtes) sont sensibles à l'action trophique de l'hormone thyroïdienne (TSH).

En présence de la TSH (thyroid stimulating hormon), le tissu tumoral est capable de concentrer l'iode, de synthétiser de la thyroglobuline (TG) et de produire, dans certains cas, des quantités non négligeables d'hormone

thyroïdienne (T_3 ou T_4). Il existe donc une hormonodépendance du tissu tumoral vis-à-vis de la TSH.

C'est la raison pour laquelle, tous les auteurs sont favorables à l'administration systématique d'une dose substitutive de T₃ ou de T₄, après traitement local de la tumeur (thyroïdectomie totale, thyroïdectomie partielle suivie d'ablation à l'iode radioactif). Ce traitement empêche le développement d'un myxoedème secondaire et la production hypophysaire de TSH, susceptible d'entraîner la multiplication des cellules néoplasiques résiduelles.

EST-CE QUE LES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX D'AVENIR VONT DANS LE SENS D'UNE REDUCTION DE LA TOXICITE ?

Nous allons tenter de répondre à cette question dans la troisième partie de ce travail.

Le deuxième volet de notre étude est consacré à la chimiothérapie en cancérologie-ORL.

Nous verrons comment nous pouvons diminuer les effet toxiques.

2ème PARTIE :

**DONNES PRATIQUES CONCERNANT
LA TOXICITE DES MEDICAMENTS ANTINEOPLASIQUES
(BASEES SUR NOTRE EXPERIENCE A L'HOPITAL)**

Avant d'aborder les nouvelles thérapies anticancéreuses, je voudrais traiter de la chimiothérapie des cancers de la sphère ORL.

Mon stage hospitalier à l'hôpital MICHALLON, pendant huit mois (Octobre 1991 à Mai 1992), m'a en effet permis de connaître le service de cancérologie-ORL du Professeur CHARACHON.

Nous exposerons :

- les agents chimiothérapeutiques utilisés dans la chimiothérapie des cancers de la sphère ORL,
- le protocole chimiothérapeutique du service du Professeur CHARACHON.

I) LES TYPES DE CANCERS

Les cancers les plus fréquemment rencontrés dans le service ORL du Pr. CHARACHON, sont :

- le cancer du larynx (vestibule laryngé),
- le cancer de l'hypopharynx (sinus piriforme),
- le cancer de l'oropharynx (amygdale),
- le cancer du plancher buccal,
- le cancer de la cavité buccale,
- le cancer de la langue.

Le type histologique est généralement un cancer malpighien.

II) LES AGENTS CHIMIOThERAPEUTIQUES

Il existe un nombre limité de médicaments ayant une activité effective sur les cancers récurrents de la sphère ORL.

Les médicaments actifs sont :

- le cisplatine,
- le méthotrexate,
- la bléomycine,
- le 5-fluorouracile (12).

II.1) LE CISPLATINE

Le cis-diaminodichloroplatine II (cisplatine) a été découvert accidentellement en 1965 par Rosenberg et son équipe, alors qu'ils étudiaient les effets des champs électriques sur la croissance des cellules bactériennes. Le cisplatine est un complexe inorganique formé par un atome central de platine, entouré par des atomes de chlore et d'ammoniac dans la position "cis" (12).

Jusqu'à maintenant, l'utilisation clinique du cisplatine était limitée par sa toxicité rénale majeure. On peut aujourd'hui, protéger le rein par une hydratation et par l'administration de diurétiques, ce qui fait que les toxicités prédominantes sont :

- la myélocytose,
- les nausées.

Bien que le platine soit excrété en partie dans la bile, il ne semble pas exister de toxicité hépatique significative. On n'a pas trouvé d'effet du cisplatine sur le métabolisme hépatique des médicaments chez le rat.

Voici la liste des toxicités :

- atteinte des tubules rénaux,
- nausées et vomissements,
- myélocytose, anémie hémolytique,
- baisse de l'acuité auditive et surdité,
- neuropathie périphérique,
- tétanie hypomagnésémique,
- réactions allergiques, anaphylaxie,
- toxicité hépatique,
- atteinte des artères coronaires.

II.1.1) LA TOXICITE RENALE

Le cisplatine a failli être abandonné après les essais de la phase I. à cause de la néphrotoxicité. Cependant, une hydratation utilisant du mannitol a permis d'améliorer nettement l'indice thérapeutique (12).

La toxicité rénale apparaît chez environ 30 % des malades recevant une dose unique de cisplatine à raison de 2 mg/kg ou de 50 à 75 mg/m². On observe la même incidence avec un traitement de 15 à 20 mg/m²/j pendant cinq jours. Si les doses administrées sont fortes ou répétées, la néphrotoxicité augmente en fréquence et en gravité, et peut devenir irréversible. Des expériences récentes montrent que la néphrotoxicité peut être réduite par des moyens physiologiques et pharmacologiques. Madias et Harrington ont remarqué que la néphrotoxicité provoquée par le cisplatine est, dans une certaine mesure, analogue aux effets d'empoisonnement aux métaux lourds par les sels de mercure.

II.1.2) LES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES ET CHIMIQUES AU NIVEAU DU REIN

Le cisplatine induit principalement des modifications morphologiques au niveau des tubules rénaux, tandis que les glomérules demeurent intacts. Les lésions sont maximales au bout de cinq jours et sont accompagnées d'une perte de poids considérable. Une partie des effets du cisplatine est comparable à ceux des sels de mercure. Le mercure et le platine sont des métaux lourds ayant une affinité spécifique pour le groupe thiol. Néanmoins, à la différence des métaux lourds, le cisplatine n'entraîne pas d'acidose tubulaire rénale ou de protéinurie importante.

L'administration de cisplatine, sur une durée plus ou moins longue, a provoqué une nécrose de l'épithélium du rein, qui affectait principalement les tubules contournés et les tubules collecteurs distaux. Le traitement par le cisplatine provoque une élévation du taux de créatinine.

II.1.3) LES EFFETS SUR LE DEBIT SANGUIN RENAL ET SUR LE TAUX DE FILTRATION GLOMERULAIRE

On pense que la réduction du débit sanguin rénal est liée à l'activation du système rénine-angiotensine.

II.1.4) LA PERTE DE MAGNESIUM

Des observations cliniques récentes montrent que le cisplatine pourrait interférer avec la réabsorption tubulaire rénale du magnésium. L'hypomagnésémie a été observée chez plus de 50 % de malades traités par le cisplatine. Cet agent anticancéreux pourrait inhiber un système de transport du magnésium au niveau du tubule rénal.

En outre, le potassium, les phosphates et le calcium pourraient être excrétés, de façon inappropriée, pendant ou après le traitement par le cisplatine.

II.1.5) LA PROTECTION

Des essais pour réduire la néphrotoxicité du cisplatine ont échoué avec :

- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril) pour entraver l'action de l'angiotensine II,
- le vérapamil qui est un bloqueur des canaux calciques et qui inhibe les effets microvasculaires de l'angiotensine II.

II.1.5.1) L'HYDRATATION ET LES DIURETIQUES

On a tenté durant ces dernières années, de protéger les reins en accroissant la diurèse pendant la période d'excrétion rapide du platine. On peut :

- mettre en place une hydratation préalable,
- utiliser des diurétiques, comme le mannitol et le furosémide.

Il est difficile d'analyser le mécanisme de protection rénale pour le moment, car le mécanisme de la toxicité rénale est inconnu. L'hydratation et l'administration de diurétiques peuvent assurer une protection partielle des reins, permettant ainsi l'utilisation de doses plus fortes de cisplatine.

II.1.5.2) LES COMPOSES SOUFRES

Borch et Pleasants ont récemment émis l'hypothèse que la néphrotoxicité du cisplatine pouvait être contrecarrée par l'utilisation de composés soufrés. Leur hypothèse reposait sur les mécanismes d'action probables du mercure. Le mercure possède une liaison de forte affinité avec les groupements thiols, qui sont abondants au niveau des tubules rénaux.

Ainsi, le platine pourrait se lier aux mêmes groupements thiols, mais la liaison serait en général irréversible. On pourrait, néanmoins, rendre la liaison réversible en apportant des composés soufrés, qui présentent une forte affinité pour le platine.

A été testé le diéthylthiocarbamate ($\text{Et}_2\text{NCS}_2^-$) qui a deux atomes de soufre capables de chélater le platine. Puisqu'il est une molécule chargée, il ne pénétrerait pas à l'intérieur des cellules et, par conséquent, il n'interférerait pas avec l'action intracellulaire du cisplatine.

Il serait filtré à travers les glomérules et pourrait atteindre le platine lié à la surface des cellules tubulaires rénales. Lorsque le diéthylthiocarbamate est administré aux rats une à quatre heures après le cisplatine, il réduit nettement :

- l'azotémie,
- la perte de poids,
- la nécrose tubulaire qui se manifeste cinq jours plus tard.

De plus, la toxicité gastrointestinale (diarrhée) est diminuée.

II.1.5.3) LES AUTRES TOXICITES

Les nausées et les vomissements sont fréquents et débutent 1 à 6 h après l'administration du cisplatine. Les antiémétiques tels que les butyrophénones (halopéridol, dropéridol) et le métoclopramide (PRIMPERAN[®]), contribuent à réduire la fréquence des nausées et des vomissements (12).

La myélodépression est devenue une toxicité du cisplatine, fréquemment rencontrée. Autrefois, l'atteinte rénale représentait la toxicité majeure, mais elle est, aujourd'hui, améliorée grâce à l'hydratation et à l'apport de diurétiques. L'anémie existe souvent, mais elle peut avoir plusieurs origines :

- toxicité directe sur la moelle osseuse,
- effets indirects sur la moelle, dus à l'atteinte rénale, par l'intermédiaire de l'érythropoïétine,
- hémolyse, probablement due aux anticorps IgG qui se fixent sur les molécules de cisplatine.

La thrombocytopénie peut aussi être d'origine immunologique.

Les troubles neurologiques divers ont été observés chez des patients qui ont reçu du cisplatine. Une neuropathie périphérique a été décrite avec :

- des paresthésies des mains et des pieds,
- des sensations vertigineuses,
- une diminution de la sensibilité tactile.

Les études montrent que la conduction nerveuse, chez les malades affectés, est anormale. Les biopsies ont révélé une destruction de la gaine de myéline. La ressemblance clinique avec une déficience en vitamine B₁₂ a suggéré que le platine interfère avec la biodisponibilité du cobalt, qui est contenu dans la vitamine B₁₂. Ceci n'est pas encore prouvé.

Une tétanie a été décrite chez plusieurs malades qui ont reçu du cisplatine, et semble être secondaire à l'hypomagnésémie et à l'hypocalcémie résultant de la perte rénale de ces cations, ou de la perte rénale du magnésium avec secondairement un métabolisme calcique perturbé. Ceci peut être particulièrement sévère chez les enfants.

Les réactions allergiques aux composés à base de platine ont été rapportées, pour la première fois, en 1911 chez les travailleurs du platine. Les réactions allergiques avec le cisplatine, telles que l'anaphylaxie, ont aussi été observées et peuvent être calmées par l'administration de diphényhydramine, qui est un anti-histaminique.

L'ototoxicité, observée chez près de la moitié des patients traités par le cisplatine, est semblable à celle provoquée par les antibiotiques de la famille des aminosides, sauf qu'il n'existe pas de signes vestibulaires. Les signes précurseurs de l'ototoxicité peuvent être une otalgie. La perte auditive est souvent réversible et est plus marquée à 6 - 8 kHz (12).

Cette toxicité auditive a tendance à être bilatérale et survient plus chez les patients âgés de plus de 46 ans. Elle n'est ni influencée par l'hydratation ni par les diurétiques qui permettent de réduire la néphrotoxicité.

En plus de ces toxicités, on a relevé un cas d'hépatotoxicité en l'absence de néphropathie.

II.2) LE METHOTREXATE

Le méthotrexate était le premier agent prometteur pour le traitement des cancers de la sphère ORL. Son mécanisme d'action, sa pharmacologie et ses toxicités sont bien connus. Cet agent est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, il bloque le transfert d'un carbone nécessaire à la biosynthèse :

- de l'acide thymidylque, donc de l'ADN,
- de l'acide inosinique, donc de l'ARN.

Les toxicités majeures sont :

- des ulcères de la muqueuse,
- une myélodépression.

Les effets indésirables mineurs sont :

- une hépatotoxicité en cas d'administrations répétées,
- une néphrotoxicité à fortes doses.

Les toxicités du méthotrexate, particulièrement dues à des doses fortes, peuvent être diminuées grâce au folinate de calcium.

Le folinate de calcium est une forme réduite de l'acide folique et permet de pallier au défaut de production d'acide folinique : le méthotrexate inhibe, en effet, l'enzyme nécessaire à la réduction de l'acide folique en acide folinique qui participe à la synthèse de l'ADN (12).

II.3) LA BLEOMYCINE

La bléomycine est un antibiotique qui se lie aux brins d'ADN, causant ainsi des cassures de l'ADN. Les toxicités dermatologiques sont fréquentes :

- mucites dans 45 % des cas,
- érythème des mains avec ulcérations des doigts, dans 15 % des cas.

L'effet indésirable le plus important est la toxicité pulmonaire (fibrose pulmonaire). Les tests fonctionnels respiratoires mettent en évidence une capacité de diffusion réduite.

Les facteurs de risques sont :

- un âge du malade supérieur à 70 ans,
- une dose d'administration dépassant 400 unités.

Les autres toxicités sont

- fièvre,
- anaphylaxie,
- myélodépression faible,
- alopecie,
- nausées et vomissements rares (12).

II.4) LE 5-FLUOROURACILE

Le 5-fluorouracile (5-FU) exerce essentiellement une toxicité sur les tissus à renouvellement rapide, tels que :

- la muqueuse gastrointestinale,
- la moelle osseuse.

La myélodépression et les mucites sont ainsi les deux toxicités majeures. Le degré de ces toxicités varie d'un malade à un autre, et d'un mode d'administration à un autre. Le schéma thérapeutique couramment utilisé est une injection intraveineuse de 5-FU, à raison de 10 à 15 mg/kg par jour, pendant 5 jours. La principale toxicité du traitement est une myélodépression avec les complications qui peuvent en découler.

Chez les malades ayant des métastases limitées au foie, une injection de 5-FU artérielle intrahépatique est souvent effectuée pour augmenter les concentrations locales de médicament. En effet, le premier passage hépatique détruit plus de la moitié du 5-FU administré. Ainsi, une petite partie du médicament arrive à passer dans la circulation systémique. Les taux de réponses au traitement des métastases hépatiques du carcinome du côlon sont de 50 %, dépassant ceux de malades ayant reçu des injections intraveineuses.

La toxicité du 5-FU administré par voie artérielle intrahépatique est comparable à celle du 5-FU administré par voie intraveineuse en continu :

- mucites buccales,
- troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, hémorragies intestinales,
- myélodépression, moins fréquente,
- alopécie.

Le 5-FU peut donner des symptômes neurologiques aigus avec :

- somnolence,
- ataxie cérébelleuse rare,
- atteintes des neurones moteurs supérieurs.

Ces symptômes sont principalement observés chez des patients recevant des injections artérielles intracarotidiennes, pour des tumeurs épithéliales de la tête et du cou. On pense que ce syndrome est dû au fluorocitrate, qui est un métabolite neurotoxique du 5-FU.

On soupçonne le 5-FU d'avoir une toxicité cardiaque, car un cas de douleur thoracique a été rapporté. Chez au moins trois malades, la douleur thoracique réapparaît à la réadministration du médicament, avec des modifications au niveau de l'électrocardiogramme et d'enzymes sériques, compatibles avec la nécrose myocardique. Quelques malades qui ont auparavant reçu une irradiation au niveau du thorax, ont éprouvé une douleur thoracique à la suite du traitement par le 5-FU (24).

La toxicité du 5-FU se caractérise habituellement par des douleurs thoraciques oppressives au repos, au bout de deux à trois jours de traitement, persistant une à deux heures, disparaissant rapidement sous l'action des dérivés nitrés. Les anomalies électriques demeurant plus longtemps que la crise douloureuse, sont :

- un sus-décalage de ST,
- une inversion des ondes T.

Le taux sérique des enzymes cardiaques varie peu.

La douleur réapparaît à la réadministration du 5-FU, même s'il existe un traitement par des dérivés nitrés et inhibiteurs calciques, imposant ainsi l'arrêt définitif de ce médicament. On a observé un certain nombre de cas d'infarctus myocardiques et des troubles ventriculaires gauches aigus, sans infarctus.

Le risque de cardiotoxicité nécessite une surveillance électrocardiographique. Le mécanisme de la cardiotoxicité n'est pas encore élucidé. On peut soupçonner une origine ischémique devant un tableau de douleur thoracique et de troubles de la repolarisation, qui disparaît généralement sous l'effet des dérivés nitrés. Il ne s'agirait pas d'une sténose ou d'un spasme coronarien. Il est intéressant de savoir qu'un traitement préventif par des inhibiteurs calciques à forte dose n'annule pas les douleurs et les anomalies électriques du 5-FU réadministré. Devant l'incertitude quant au mécanisme de la cardiotoxicité du 5-FU, on peut se demander si cet agent anticancéreux n'aurait pas une toxicité myocardique directe (54).

Un traitement de longue durée par le 5-FU peut provoquer :

- une conjonctivite,
- une sténose du conduit lacrymal.

III) ETUDE D'UN PROTOCOLE DE CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Il nous semble intéressant d'établir, très schématiquement, une comparaison entre le protocole précédent et le protocole actuel de chimiothérapie du service de cancérologie-ORL du Professeur CHARACHON.

JOUR	Protocole BGJ (ancien) du 17.9.90	Protocole DANA-FARBER (actuel) du 9.12.91
J1	. CISPLATYL : 100 mg/m ² dans 250 ml NaCl 9‰ en 3 h . 5-FLUORO-URACILE : 100 mg/m ² dans 1,5 l NaCl / 24 h (0,5 l/8 h, à préparer extemporanément)	. CISPLATYL : 25 mg/m ² dans 500 ml NaCl 9‰ en 24 h . LEDERFOLINE : 500 mg/m ² dans 1 l NaCl 9‰ en 24 h
J2 à J5 inclus	. 5-FU : 1000 mg/m ² dans 3x0,5 l NaCl/24 h	. CISPLATYL : 25 mg/m ² dans 500 ml NaCl en 24 h . LEDERFOLINE : 500 mg/m ² . 5-FLUORO-URACILE : 800 mg/m ² dans 3 l NaCl/ 24 h (1 l/8 h, à préparer extemporanément)
J6		. LEDERFOLINE : 500 mg/m ² . 5-FU : 800 mg/m ² dans 3 X 1 l NaCl / 24 h

III.1) EFFETS INDESIRABLES MAJEURS DES ANTICANCEREUX

Le CISPLATYL (agent alkylant) provoque :

- des nausées et vomissements,
- une toxicité rénale dose-dépendante avec effet cumulatif,
- une toxicité auditive dose-dépendante avec effet cumulatif,
- une myélodépression : leucopénie, thrombopénie ou anémie.

Le 5-FLUORO-URACILE (antiprimidique) entraîne :

- une stomatite, mucite et diarrhée,
- des nausées et vomissements,
- une leucopénie, thrombopénie.

L'association du cisplatine et du 5-FU est responsable d'une toxicité acceptable :

- principalement nausées et vomissements,

- leucopénie,
- azotémie réversible,
- alopecie.

III.2) LES TRAITEMENTS ADJUVANTS

- . ULCAR : 1 sachet matin et soir, en prévention des ulcérations digestives qu'est capable de causer le 5-FU,
- . FUNGIZONE : bains de bouche, à cause de la stomatite qu'induit le 5-FU,
- . ZOPHREN (ondansétron) :
 - . J1 : 4 ampoules de 4 ml à 2 mg/ml en mini-perfusion à 14h30,
 - . J2 à J5 : 1 comprimé à 8 mg, à 6 h - 14 h - 22 h.

Le ZOPHREN est un antiémétique qui est administré pour combattre les nausées et vomissements (le cisplatine correspond à une chimiothérapie hautement émétisante).

- . hydratation orale : au moins 1,5 l.
- . hyperhydratation :
 - sérum physiologique + 4 Na, 3 KCl,
 - mannitol 20 %.

Cette hyperhydratation est nécessaire dans l'ancien protocole alors qu'elle n'est pas prévue dans le protocole actuel.

III.3) LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET HEMATOLOGIQUE

Un ionogramme et une numération-formule sanguine (NFS) sont effectués tous les jours. La cure est interrompue dans les cas suivants :

- mucite ou diarrhée sévère,
- créatinine sérique supérieure à 125 % de la créatinine de départ,
- leucopénie inférieure à 2000 leucocytes/mm³
(valeurs normales : 4 000 - 10 000/mm³).
- thrombopénie inférieure à 80 000 plaquettes/mm³
(valeurs normales : 150 000 - 400 000/mm³).

III.4) CONTRE-INDICATIONS DE LA CHIMIOTHERAPIE :

Elles concernent :

- les insuffisants rénaux sévères à cause de la néphrotoxicité du cisplatine,
- les sujets trop âgés car la chimiothérapie anticancéreuse est une chimiothérapie lourde.

III.5) COMMENTAIRES DU PROTOCOLE

Dans l'ancien protocole, les doses administrées de CISPLATYL et de 5-FU sont respectivement de 100 mg/m² et de 1 000 mg/m². Dans le protocole actuel, elles sont respectivement de 25 mg/m² et de 800 mg/m². Les doses des deux agents anticancéreux ont donc été réduites, ce qui doit se traduire par une baisse de la toxicité :

- nausées et vomissements moins fréquents,
- leucopénie plus faible,
- moindre toxicité rénale.

La diminution de la néphrotoxicité est vérifiée puisque le protocole actuel n'exige pas une hyperhydratation. L'addition de la LEDERFOLINE (folinate de calcium = acide folinique) à forte dose, dans le protocole actuel, est utilisée pour potentialiser l'activité du fluoro-uracile.

Ainsi, la comparaison des deux protocoles montre que les chimiothérapeutes s'efforcent :

- de diminuer les doses des médicaments anticancéreux afin de réduire leurs toxicités,
- d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie anticancéreuse, en faisant des associations (pour compenser la diminution des doses).

Le cisplatine étant fortement émétisant, cela nous mène à l'étude des nausées et vomissements d'autant plus qu'ils sont les effets indésirables les plus redoutés par les patients.

IV) LE PROBLEME DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS ANTICIPES

Les nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie anticancéreuse restent un des effets indésirables les plus fréquents et les plus angoissants pour les malades.

Ces troubles digestifs sont susceptibles de perturber leur qualité de vie, le traitement est donc mal supporté. La toxicité digestive est devenue majeure depuis les dix dernières années. La notion de l'effet-dose en chimiothérapie anticancéreuse a entraîné une administration de fortes doses de médicaments cytotoxiques dans le but d'obtenir une amélioration de la guérison des malades.

Or, l'utilisation de fortes doses de chimiothérapie accroît l'incidence et la sévérité des nausées et vomissements, d'où la nécessité de développer des agents anti-émétiques spécifiques.

La toxicité digestive est dominée par les nausées et vomissements anticipés. On a fait d'énormes progrès dans :

- la compréhension de leur physiopathologie,
- l'individualisation des facteurs de risque,
- leur prévention (16).

IV.1) VARIATION SELON LA CHIMIOTHERAPIE

La plupart des agents cytotoxiques utilisés en chimiothérapie anticancéreuse peuvent causer des nausées et/ou des vomissements chez les patients traités. Cependant, l'intensité de cet effet indésirable varie avec la nature de la molécule administrée.

Voici, le classement de vingt agents chimiothérapeutiques par ordre d'effet émétisant décroissant :

- cisplatine,
- dacarbazine,
- dactinomycine,
- méchloréthamine,
- cyclophosphamide,
- lomustine,
- carboplatine,
- doxorubicine,
- daunorubicine,
- cytarabine,

- procarbazine,
- étoposide,
- mitomycine-C,
- méthotrexate,
- 5-fluorouracile,
- hydroxyurée,
- bléomycine,
- vinblastine,
- vincristine,
- chlorambucil.

Le cisplatine, la dacarbazine font partie des agents anticancéreux les plus émétisants, car ils induisent des nausées et/ou vomissements dans neuf cas sur dix. L'association de plusieurs médicaments cytotoxiques majore leurs effets émétisants et, généralement, l'intensité des pouvoirs émétisants est dose-dépendante (27).

Les modalités d'administration peuvent influencer considérablement l'incidence de la toxicité digestive. C'est ainsi que les perfusions en continu sont habituellement mieux tolérées que les administrations en perfusions brèves. Il faut alors tenir compte de la pharmacocinétique au cours de l'administration des agents cytotoxiques, pour prévenir les toxicités et, plus particulièrement, les nausées et vomissements. On évite ainsi les pics de concentration généralement responsables des toxicités. En outre, les nausées et vomissements dus aux agents chimiothérapeutiques varient notablement d'un patient à l'autre, suivant des critères individuels (âge, sexe, consommation d'alcool,...) (35).

IV.2) L'ABOUTISSEMENT FINAL D'UN MECANISME PHYSIOLOGIQUE COMPLEXE

Chez l'homme et l'animal, le vomissement est un mécanisme de défense contre l'ingestion ou la présence de toxines dans le tractus digestif supérieur. Le furet représente le modèle animal le plus utilisé pour l'étude des vomissements provoqués par les substances cytotoxiques. Si la physiologie du vomissement n'est pas tout à fait élucidée, certains aspects semblent compris (32).

Le mécanisme du vomissement est sous le contrôle du centre du vomissement, qui est anatomiquement situé dans la formation réticulée latérale du bulbe, près des centres respiratoires et salivaires. Ce centre initie et coordonne le vomissement à partir de stimuli provenant de trois sources :

- la zone chémoréceptive,
- les voies afférentes,
- les centres supérieurs corticaux.

IV.2.1) LA ZONE CHEMORECEPTIVE

La CTZ (Chemo-receptor Trigger Zone) est localisée dans l'area postrema, au niveau du plancher du 4ème ventricule.

Elle est :

- très vascularisée,
- en contact avec le liquide céphalo-rachidien (LCR),
- en relation avec le centre du vomissement par le faisceau solitaire.

Diverses sortes de neuromédiateurs (dopamine, sérotonine, acétylcholine...) interviennent dans le déclenchement du vomissement.

IV.2.2) LES VOIES AFFERENTES

Les voies afférentes vagales qui proviennent du pharynx et du tractus digestif supérieur sont les afférences vestibulo-cérébelleuses.

IV.2.3) LES CENTRES SUPERIEURS CORTICAUX

Il semblerait que ces centres (centre de la mémoire) jouent un rôle important dans le mécanisme provoquant les nausées et vomissements anticipés. L'effet émétisant des agents cytotoxiques pourrait provenir de leur action centrale au niveau de la CTZ, et/ou périphérique au niveau du tractus digestif, par l'intermédiaire des neuromédiateurs qui vont stimuler le centre du vomissement. Le vomissement est déclenché par l'intermédiaire d'afférences motrices de deux types :

- des afférences qui empruntent les fibres motrices du nerf vague, responsables des prodromes du vomissement (hypersialorrhée, tachycardie, relaxation de l'estomac proximal et du sphincter inférieur de l'oesophage),

- des efférences qui empruntent les voies motrices des nerfs périphériques, responsables de la contraction du diaphragme, des muscles intercostaux et abdominaux, aboutissant au rejet par la bouche du contenu gastrique (1).

Le vomissement est donc le résultat d'un mécanisme physiologique complexe. Les nausées sont maintenant reconnues comme telles et sont évaluées de la même manière que les vomissements. L'inappétence devrait probablement être aussi considérée comme un équivalent a minima des nausées et vomissements.

IV.3) UN FACTEUR LIMITANT EN CHIMIOThERAPIE

Les nausées et vomissements sont les effets indésirables les plus importants en chimiothérapie anticancéreuse. La chimiothérapie, pendant les dernières décennies, a fait d'énormes progrès en matière d'efficacité, avec l'arrivée d'agents anticancéreux très actifs comme le cisplatine. La plupart de ces médicaments sont susceptibles de provoquer des nausées et vomissements, qui sont pour le patient l'effet indésirable le plus redouté, avec l'alopécie. Ces troubles digestifs qui se montraient jusqu'il y a une dizaine d'années quasiment inévitables, peuvent perturber considérablement la qualité de vie des malades et, par là-même, être responsables d'une mauvaise compliance au traitement chimiothérapique suggéré. Cette mauvaise compliance peut entraîner :

- un retard dans le programme thérapeutique prévu,
- des diminutions de doses de chimiothérapie,
- dans le cas extrême, un refus du malade de prolonger le traitement.

Le malade risque, ainsi, de perdre une chance importante de guérison.

En 1981, LASZLO remarquait que les nausées et vomissements prolongés étaient responsables, chez 50 % des malades traités pour une tumeur testiculaire, d'un allongement des intercures de chimiothérapie (41).

WILCOX observait que les nausées et vomissements, qui survenaient chez des femmes sous chimiothérapie adjuvante pour une tumeur mammaire, avaient entraîné 71 % d'arrêts anticipés de traitement (61).

Il faut savoir que les vomissements dus à la chimiothérapie anticancéreuse peuvent entraîner des perturbations organiques graves :

- déshydratation,
- déplétion électrolytique,
- alcalose métabolique,
- insuffisance rénale fonctionnelle, avec baisse de l'excrétion des agents cytotoxiques à élimination urinaire, d'où accroissement potentiel de leur toxicité.

Enfin, à moyen terme, des vomissements prolongés et répétés peuvent entraîner un état de malnutrition, avec carences vitaminiques et protéiques.

IV.4) LES TROIS TYPES CHRONOLOGIQUES DE NAUSEES ET VOMISSEMENTS

On différencie trois types de nausées-vomissements suivant leur moment d'apparition, par rapport à l'administration de la chimiothérapie :

- immédiatement (épisodes immédiats),
- secondairement (épisodes retardés),
- précocément (épisodes anticipés).

IV.4.1) LES EPISODES IMMEDIATS

Ils apparaissent de manière aiguë lors de la chimiothérapie. Dans ce cas, les nausées ou vomissements surviennent dans les vingt quatre premières heures après la mise en place de la chimiothérapie.

Ils peuvent apparaître :

- en début de perfusion ou,
- quelques minutes à quelques heures après la prise des molécules cytotoxiques.

IV.4.2) LES EPISODES RETARDES

Les nausées ou vomissements surviennent ou persistent après les vingt quatre premières heures suivant le début du traitement chimiothérapique. Si leur durée est variable (de 24 heures à une semaine ou plus), leur manifestation est maximale, quant à elle, entre la 48e et la 72e heure suivant le début de la chimiothérapie.

62 % à 93 % des malades, sous chimiothérapie à base de cisplatine, connaissent des épisodes retardés. Ces épisodes retardés peuvent constituer une gêne réelle pour les malades, car ils apparaissent habituellement, après la fin de leur hospitalisation. Il s'avère donc nécessaire de développer des traitements anti-émétiques destinés à une utilisation à domicile (forme orale ou suppositoires) (57).

IV.4.3) LES EPISODES ANTICIPES

Les nausées et/ou vomissements surviennent dans les heures ou les jours précédant le début de la chimiothérapie. Ils sont difficiles à traiter et il existe une composante anxieuse.

IV.5) UN REFLEXE PAVLOVIEN

On a proposé un grand nombre d'hypothèses sur la physiopathologie des nausées et vomissements anticipés :

- anxiété importante durant l'administration de la première cure de chimiothérapie,
- perturbations physiologiques en rapport avec la maladie cancéreuse,
- réflexe conditionné...

Les études ont conduit à privilégier la dernière hypothèse : les nausées et vomissements anticipés sont le fait de l'acquisition d'un réflexe conditionné de type Pavlov.

Si, au cours de la première cure, le malade connaît des nausées et vomissements, il va inconsciemment établir un lien avec les différents stimuli (visuels, olfactifs, auditifs, gustatifs) provenant de la chimiothérapie. Lorsque les cures sont réitérées, ce lien s'accroît et conduit à la mise en place d'un réflexe conditionnel réel. Il suffit alors d'un stimulus en question pour déclencher la survenue de nausées et/ou vomissements, lesquels pouvant être accompagnés de symptômes divers :

- insomnie,
- anxiété,
- inappétence.

C'est ainsi que quelques malades commencent à vomir dès leur entrée dans le service de chimiothérapie, ou dès que l'infirmière désinfecte leur peau à l'alcool avant de mettre en place le cathéter veineux servant à l'administration du traitement. Il semble exister deux formes cliniques de nausées et vomissements anticipés :

- chez certains malades, les symptômes se manifestent en réponse à un stimulus physique directement associé à la réalisation du traitement chimiothérapique, comme :

- . la vision des flacons de chimiothérapie,
- . l'odeur des produits utilisés (alcool).

- chez d'autres malades, les réactions anticipées font leur apparition dans les jours qui précèdent la chimiothérapie, avant même leur entrée au centre de traitement.

Le phénomène émétique survient en réponse à un stimulus indirectement en relation avec le traitement :

- vision du nom de l'hôpital inscrit sur un panneau signalétique dans la rue,
- odeur d'un parfum rappelant celui que porte l'infirmière...

IV.6) UN PHENOMENE CONDITIONNE PAR LA PREMIERE CURE

Les nausées et vomissements anticipés représentent un phénomène pouvant atteindre 57 % des patients. On a pu mettre en évidence des facteurs augmentant le risque de nausées et vomissements anticipés.

IV.6.1) LA DUREE ET LA SEVERITE DES NAUSEES ET/OU VOMISSEMENTS

L'apparition des nausées et vomissements de façon et/ou aiguë ou retardée, lors de la (ou des) première(s) cure(s) de chimiothérapie, joue un rôle important dans le caractère anticipé des nausées et vomissements. Ceux-ci semblent survenir s'il existe une toxicité digestive. Il est admis que les malades ayant eu, lors des premiers cycles de chimiothérapie, des nausées et vomissements particulièrement intenses et prolongés, sont beaucoup plus sujets aux nausées et vomissements que les malades n'ayant eu aucun symptôme digestif. Ainsi, la sévérité et/ou la prolongation des troubles digestifs éprouvés par le malade sont deux facteurs favorisant l'établissement d'un réflexe de conditionnement (49).

IV.6.2) LE TYPE DE CHIMIOThERAPIE

Ce facteur est étroitement lié aux facteurs qu'on a vus précédemment, parce que l'ampleur des épisodes émétiques aigus dépend directement du type de cytotoxique administré. Les malades subissant une chimiothérapie à fort pouvoir émétisant sont donc particulièrement exposés au risque de nausées et vomissements anticipés, si le traitement anti-émétique ne maîtrise pas les effets indésirables digestifs au cours de la première administration des agents anticancéreux. Le cisplatine est l'agent causant le plus de nausées et vomissements anticipés, à cause non seulement de son très fort pouvoir émétisant mais aussi d'une sensation buccale de goût métallique pouvant servir de stimulus lors de la constitution du réflexe de conditionnement.

IV.6.3) LA PERCEPTION D'UN GOUT ANORMAL

Elle est particulièrement ressentie au cours de l'administration de moutarde à l'azote, et constitue un autre facteur de risque de nausées et vomissements anticipés.

IV.6.4) LE LIEU D'ADMINISTRATION DE LA CHIMIOThERAPIE

Il existerait un phénomène émétique de groupe, en ce sens que les grands établissements cancérologiques favoriseraient le conditionnement aux vomissements anticipés puisqu'ils regroupent un grand nombre de malades.

IV.6.5) LES SENSATIONS D'ANXIETE ET D'ANGOISSE

Elles sont perçues par le malade avant ou pendant l'administration de la chimiothérapie et sont un facteur de risque.

IV.6.6) LES CARACTERISTIQUES PROPRES AU PATIENT

IV.6.6.1) LA SUSCEPTIBILITE AU MAL DES TRANSPORTS

D'après l'expérience de Morrow, 29 % des malades sensibles au mal des transports présentent des symptômes anticipés contre seulement 17 % des malades n'y étant pas sensibles.

Ces résultats suggèrent une participation vestibulaire dans le développement des nausées et vomissements anticipés.

IV.6.6.2) L'AGE

Les patients présentant des troubles digestifs anticipés apparaissent plus jeunes (âge moyen de 52 ans) que les patients indemnes (âge moyen de 60 ans).

IV.6.6.3) LE SEXE

Une seule étude a montré une influence certaine du sexe, en défaveur du sexe féminin, ainsi qu'une influence défavorable du célibat.

IV.7) NECESSITE D'UN CONTROLE DE L'EMESIS LORS DE LA PREMIERE CURE

Comment peut-on prévenir les vomissements anticipés ?

IV.7.1) LE CONTEXTE PSYCHOLOGIQUE

IV.7.1.1) L'ACCEPTATION D'UN TRAITEMENT CHIMIOTHE- RAPIQUE

Il faut informer le malade sur la chimiothérapie pour espérer obtenir une bonne adhésion au traitement. Le malade doit être au courant des toxicités les plus fréquentes que comporte le traitement chimiothérapique, en particulier la toxicité digestive.

Se posera le problème de l'alimentation avant, pendant et après l'administration de la chimiothérapie.

IV.7.1.2) LA RELATION MALADE-EQUIPE SOIGNANTE

Un climat de confiance entre le malade et l'équipe soignante favorise la tolérance du traitement. L'infirmière joue un rôle important auprès du malade. puisqu'elle passe plus de temps avec lui. Un contact s'établit donc entre le malade et l'infirmière, ce contact permet à l'infirmière d'être à l'écoute du malade, de le rassurer, afin de diminuer l'incidence des nausées et vomissements anticipés (51).

IV.7.2) L'OBTENTION DU CONTROLE LE PLUS EFFICACE SUR L'EMESIS

On est amené à parler des traitements anti-émétiques. Parmi les traitements classiques, le métoclopramide est considéré comme l'anti-émétique le plus efficace, car on a des résultats chez 25 % à 65 % des malades traités par cisplatine. Le métoclopramide améliore l'efficacité anti-émétique au prix de fortes doses, pour lesquelles on observe un accroissement de l'incidence des effets indésirables de nature neurologique extrapyramidale, qui touche 10 % à 30 % des malades. L'association avec la dexaméthasone ou la méthylprednisolone augmente l'activité anti-émétique du métoclopramide, ce qui se traduit par de très bons résultats chez 45 % à 81 % des malades sous chimiothérapie à base de cisplatine.

On pourrait administrer des benzodiazépines dans le but de réduire la mémorisation des nausées et vomissements et l'anxiété accompagnant la chimiothérapie. Il est intéressant de savoir que les benzodiazépines possèdent des propriétés anti-émétiques propres. Les autres anti-émétiques (neuroleptiques dopaminergiques, dérivés des cannabinoïdes) sont moins efficaces que le métoclopramide.

La découverte des inhibiteurs de la sérotonine (anti 5 HT₃) et l'utilisation de leur chef de file, l'ondansétron, représentent un progrès considérable dans le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anti-cancéreuse (23).

Plusieurs études cliniques ont prouvé la supériorité des anti 5 HT₃ par rapport aux traitements anti-émétiques classiques à base de métoclopramide dans les chimiothérapies très émétisantes et moyennement émétisantes.

L'ondansétron représente actuellement le chef de file de cette nouvelle classe thérapeutique, la classe des sétrons.

Il permet d'avoir en monothérapie une maîtrise efficace (0 à 2 épisodes émétiques) chez 80 % des malades recevant une chimiothérapie hautement émétisante. Dans le cas d'une chimiothérapie moyennement émétisante, le contrôle total (0 vomissement) est obtenu dans 66 % des cas, tandis que le contrôle majeur (0 à 2 épisodes émétiques) dans 86 % des cas (36).

Il semble possible d'améliorer l'efficacité anti-émétique par l'association avec des corticoïdes. Selon une étude clinique récente, 91 % des patients traités par l'ondansétron associé à la dexaméthasone, lors d'une chimiothérapie par cisplatine à haute dose, n'ont pas présenté de nausées et vomissements. Par ailleurs, les anti 5 HT₃ ont un avantage important sur le métoclopramide, en ce sens qu'ils n'ont pas d'effets indésirables extrapyramidaux à cause de leur sélectivité d'action sur les récepteurs sérotoninergiques. Grâce à ces agents anti-émétiques, l'incidence des nausées et vomissements anticipés devrait diminuer d'une façon nette dès la première cure de chimiothérapie.

IV.7.3) LES APPROCHES NON PHARMACOLOGIQUES

La thérapie comportementale s'est développée au cours de ces dernières années avec, pour objectif, la prévention et le traitement des nausées et vomissements d'anticipation.

Ce sont les techniques :

- de l'hypnose,
- de la relaxation,
- du bio-feedback,
- de la visualisation positive.

Environ 20 % des malades suivent l'une ou l'autre de ces techniques, le plus souvent à l'insu du cancérologue.

V) L'ADMINISTRATION D'ONDANSETRON (ZOPHREN^R)

Les nausées et vomissements représentent les effets indésirables les plus redoutés par les malades.

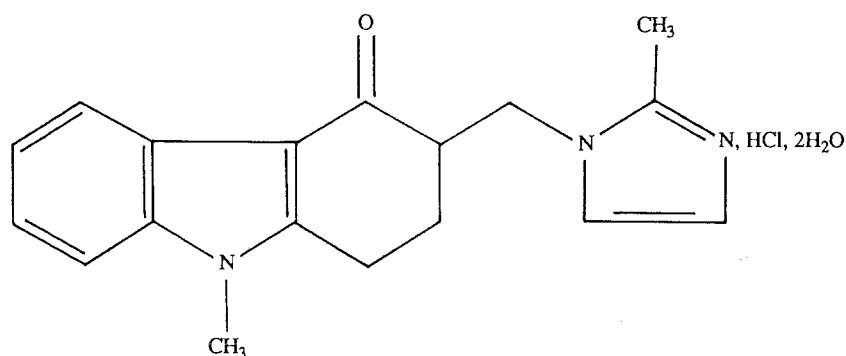
On remarque que plus les agents cytostatiques sont actifs, plus les effets indésirables sont intenses avec, en tête, les nausées et vomissements. Le ZOPHREN est actuellement l'anti-émétique le plus efficace. Il est administré, à juste titre, dans le service de cancérologie-ORL du Professeur CHARACHON, car la chimiothérapie anticancéreuse est très émétisante :

- le cisplatine provoque des nausées et vomissements chez 90 % des patients,

- le 5-fluorouracile induit des nausées et vomissements chez 30 à 60 % des malades.

Le protocole chimiothérapique associe donc deux médicaments antitumoraux, ce qui a pour effet d'accroître l'incidence des nausées et vomissements.

V.1) MODE D'ACTION DE L'ONDANSETRON



L'ondansétron est le premier antagoniste sélectif des récepteurs 5 HT₃ à la sérotonine. Il n'exerce aucun effet sur d'autres récepteurs à la sérotonine (5 HT₁ et 5 HT₂) ni sur d'autres types de récepteurs aux amines biogènes (dopamine, histamine, catécholamines). Il se fixe sur les récepteurs 5 HT₃ des extrémités périphériques du nerf vague (ou nerf X) et inhibe la progression ascendante de l'influx. En bloquant les récepteurs 5 HT₃ du centre émétique, l'ondansétron bloque la plaque tournante qui reçoit également les influx provenant des autres afférences viscérales (nerfs sympathiques et para-sympathiques dont les neurotransmetteurs sont la noradrénaline, la dopamine et l'acétylcholine), corticale, limbique... Il bloque enfin les récepteurs 5 HT₃ du faisceau joignant les centres chémosensibles et émétiques supprimant ainsi l'effet des stimuli chimiques (sang, LCR) (33).

Le métoclopramide et les neuroleptiques bloquent à la fois les récepteurs à la sérotonine et à la dopamine, à la différence de l'ondansétron qui se fixe électivement sur les récepteurs 5 HT₃ périphériques et centraux, ce qui entraîne des manifestations extrapyramidales.

V.2) EFFICACITE

Dans une étude menée sur la chimiothérapie au cisplatine, ZOPHREN s'est montré nettement plus efficace que le métoclopramide qui, jusqu'à maintenant, était considéré comme l'antiémétique le plus actif. Une réponse complète ou majeure a été obtenue chez 73 % des malades sous ZOPHREN, contre 41 % des patients sous métoclopramide (59).

V.3) TOLERANCE

V.3.1) EFFETS INDESIRABLES

On peut citer:

- des céphalées,
- des diarrhées ou de la constipation,
- une sédation,
- un inconfort abdominal,
- des bouffées de chaleur ou sensation de chaleur au niveau de la tête et de l'épigastre.

V.3.2) TOLERANCE BIOLOGIQUE

Il existe une élévation rare, transitoire, des aminotransférases ou transaminases, qui régresse spontanément à l'arrêt du traitement.

V.4) ETUDES PARTICULIERES

V.4.1) EN GERIATRIE

Dans les études conduites avec le cisplatine, on a constaté que le ZOPHREN était plus efficace chez les sujets âgés de plus de 65 ans ; par contre, ils éprouaient plus de céphalées.

V.4.2) EN PEDIATRIE

Une étude sur des enfants âgés de 4 à 16 ans, a montré une efficacité de 95 % et une tolérance globalement bonne.

Notre stage hospitalier dans le service de cancérologie-ORL du Professeur CHARACHON nous a montré combien il est difficile pour les malades de supporter leur chimiothérapie, à cause des effets toxiques.

L'effet indésirable le plus traumatisant pour les patients qui reçoivent du cisplatine et du 5-fluoro-uracile est les nausées et vomissements.

Nous avons vu que des efforts ont été faits pour réduire ce problème de nausées et de vomissements :

- diminution des doses des médicaments anticancéreux,*
- administration d'un anti-émétique efficace, récemment commercialisé, qui est l'ondansétron.*

NOUS ALLONS MAINTENANT, POUR ACHEVER NOTRE ETUDE, TRAITER DES AUTRES THERAPEUTIQUES.

3ème PARTIE :

**LES PERSPECTIVES D'ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES
ANTICANCEREUSES**

I) LES LIPOSOMES

Les liposomes occupent une place croissante en pharmacologie. Nous pouvons définir les liposomes comme des vésicules artificielles de phospholipides capables de renfermer, emprisonnées, jusqu'à des milliers de molécules dans leur phase aqueuse ou lipidique.

Les liposomes ont été découverts dans les années 1960. Ils sont constitués de phospholipides qui sont identiques à ceux trouvés dans les membranes cellulaires, ce qui fait que ces vésicules microscopiques ne sont pas toxiques. Ils peuvent, de ce fait, jouer le rôle de transporteurs par la voie sanguine (28).

Nous pouvons donc concevoir les liposomes comme un moyen de transport de molécules actives. Ces enveloppes protectrices auraient, vis-à-vis des produits qu'elles renferment, un double intérêt :

- amélioration des effets biologiques, du fait de la protection contre une métabolisation,
- diminution des effets indésirables.

Les liposomes ont pour objectif d'atteindre une cible.

Ils comportent deux parties :

- une molécule porteuse,
- une partie active.

La molécule porteuse doit se lier à la cible.

Elle peut être :

- un anticorps,
- une hormone,
- un peptide à activité hormonale,
- une lectine,
- une glycoprotéine,
- une lipoprotéine,
- un glycolipide,
- une molécule capable de se fixer sur les récepteurs de certaines

cellules.

La partie active peut, quant à elle, être :

- un médicament,
- un antibiotique,
- une enzyme,
- une toxine végétale ou bactérienne.

On pourrait alors concevoir l'emploi des liposomes dans le traitement :

- des maladies cancéreuses,
- des maladies parasitaires,
- des maladies bactériennes ou virales,
- des syndromes héréditaires, comme les déficiences génétiques.

Si la toxicité des liposomes semble inexistante, ils n'ont des interactions spécifiques qu'avec les cellules de type phagocytaire. Il est possible de donner une spécificité aux liposomes vis-à-vis d'une cible en fixant des anticorps monoclonaux sur leur surface.

I.1) DEFINITION DES LIPOSOMES

Les liposomes sont des vésicules de phospholipides (molécules amphiphiles) qui s'arrangent en bicouches lamellaires superposées les unes aux autres, de façon à inclure une zone aqueuse. Ils sont préparés au laboratoire, en solution aqueuse.

Les phospholipides comprennent deux pôles :

- un pôle hydrophile,
- un pôle hydrophobe.

Le mot liposome a une origine grecque :

- "lipo" désigne les lipides donc les corps gras,
- "some" vient de soma qui signifie corps.

Le liposome est donc une vésicule qui est recouverte d'une double couche de lipides et qui renferme, en son centre, un petit volume de solvant. Nous pouvons donc concevoir la synthèse des liposomes dans une solution médicamenteuse, par exemple, pour qu'ils renferment la même concentration du médicament (40).

I.2) STABILITE DES MEMBRANES BIOLOGIQUES

L'eau et l'huile ne sont pas miscibles.

On distingue deux types de molécules :

- celles qui sont hydrosolubles, c'est-à-dire solubles dans les solvants polaires tels que l'eau,
- celles qui sont liposolubles, c'est-à-dire solubles dans les solvants organiques apolaires tels que les hydrocarbures.

A la frontière de l'hydrosolubilité et de la liposolubilité, on a des molécules à la fois hydrosolubles et liposolubles : elles sont dites amphiphiles. Ces molécules ont, en effet, des pôles lipophiles et des pôles hydrophiles. Une molécule amphiphile (ou agent tensioactif) est formée de deux parties :

- une "tête" polaire,
- une "queue" apolaire.

La tête et la queue sont respectivement responsables de la solubilité dans l'eau et de la solubilité dans le solvant organique. Dans les solvants organiques, les molécules amphiphiles s'organisent en cercles. La nature du solvant intervient dans l'orientation de la tête et de la queue. En milieu polaire, les têtes sont disposées, par rapport aux cercles formés, à l'extérieur, tandis que les queues sont situées à l'intérieur. La conformation des cercles est inversée en milieu apolaire. Les liposomes sont donc des vésicules sphériques formées d'une ou de plusieurs bicouches de phospholipides (molécules amphiphiles dont la tête polaire porte un groupe phosphate) encapsulant le solvant. Ils ont une taille de 0,02 à quelques dizaines de micromètres. La membrane de la bicouche phospholipidique a une épaisseur d'environ quatre nanomètres. Les vésicules à une seule bicouche lipidique peuvent avoir deux tailles : on parle de petites et de grosses vésicules (unilamellaires). Les vésicules à plusieurs bicouches lipidiques concentriques sont des vésicules plurilamellaires (40).

I.3) PREPARATION DES LIPOSOMES

Les anciennes méthodes de préparation des liposomes ne donnent pas des vésicules stables et stériles. C'est pourquoi d'autres méthodes ont été découvertes. On peut citer le mélange des poudres lipidiques à de l'eau. La pulvérisation d'une solution organique de lipides, sur la paroi d'un récipient, conduit, après séchage, à l'obtention des poudres lipidiques.

Un procédé récent de préparation des liposomes permet d'obtenir une forme et une taille déterminées de liposomes ; il met en jeu des "matrices" formées par des plaques en silicium qui servent d'habitude à la fabrication de circuits intégrés en microélectronique. Le séchage des liposomes assure leur conservation à l'état de poudre. Ce séchage s'effectue par cryoprotection, qui rend les liposomes, stables. En présence d'humidité, ces liposomes récupèrent leur aspect (40).

Les liposomes constituent une forme médicamenteuse d'avenir. On conçoit qu'il est impossible de produire ces vésicules :

- à des tailles standard,
- à l'état stable,
- à l'état stérile, en grande quantité.

Néanmoins, beaucoup d'obstacles à la fabrication des liposomes ont été surmontés. Les liposomes peuvent maintenant exister à l'état lyophilisé pour la reconstitution avant l'administration. Les liposomes "vides" peuvent être préparés et on y introduit le médicament au moment de l'emploi, ce qui évite la fuite éventuelle du médicament hors des vésicules lipidiques lors du stockage. Les essais cliniques sur l'utilisation des liposomes, dans la thérapeutique du cancer, ont commencé : ils ont été conduits, à grande échelle, en phases I et II (28).

I.4) LES TYPES DE LIPOSOMES

Les liposomes utilisés pour libérer des médicaments ont un diamètre situé entre 25 nanomètres et quelques micromètres. Il est possible de préparer des liposomes :

- de charge positive, négative ou nulle,
- d'aspect fluide ou solide à température ambiante.

En général, les liposomes à l'état solide ou les liposomes contenant de grandes quantités de cholestérol, sont très stables et retiennent leur contenu pendant un temps prolongé. La quantité de principes actifs des médicaments est donc maintenue pendant le stockage et l'injection des liposomes (28).

I.5) INTERACTION AVEC LES CELLULES

L'interaction entre liposome et cellule est nécessaire pour libérer le médicament, encore faut-il que le liposome puisse atteindre les tissus malades. Sous certaines conditions bien définies, les liposomes peuvent s'adsorber sur la membrane de la majorité des cellules. Ils peuvent, ensuite, subir une endocytose. Les liposomes adsorbés peuvent aussi échanger des lipides avec les membranes des cellules et parfois fusionner avec les cellules. Les liposomes faits de lécithine sont capables de transporter des dizaines de milliers de molécules médicamenteuses, et sont dépourvus de toxicité.

On a essayé d'incorporer des anticorps à la surface des liposomes pour diriger ces vésicules lipidiques vers les cellules-cibles. Ces cellules sont, en effet, hérissées d'antigènes qui sont reconnus par les anticorps spécifiques. Si les résultats *in vitro* sont encourageants, les résultats *in vivo* sont plutôt décevants.

Les liposomes, parce qu'ils sont trop gros, ne quittent pas la circulation générale et, par conséquent, ils ont peu de chances d'atteindre les cellules. En outre, il existe un autre problème : les liposomes, une fois qu'ils sont dans le réseau sanguin, sont identifiés comme des particules étrangères et sont alors éliminés par les cellules du système réticulo-endothélial (S.R.E.) (28).

I.6) LES APPROCHES THERAPEUTIQUES

Si les pharmacologues se sont intéressés aux liposomes, c'est parce qu'ils présentent certains avantages. Les liposomes assurent une prolongation de l'effet de la molécule emprisonnée, car ils circulent dans l'organisme bien plus longtemps que la majorité des médicaments à l'état libre. Ils diminuent la toxicité dans l'organisme car ils ne s'accumulent pas dans le coeur et les reins. En chimiothérapie anticancéreuse, ils peuvent encapsuler des agents cardiotoxiques (doxorubicine) ou néphrotoxiques. Ils protègent les substances encapsulées de l'action enzymatique ou immunitaire de l'hôte. Ils peuvent être capturés naturellement par les cellules phagocytaires. Ainsi, les macrophages sont des cibles naturelles. Ils peuvent être transportés sélectivement vers des cellules déterminées grâce au couplage à des ligands spéciaux tels que des hormones, des anticorps monoclonaux dans le cas des traitements anticancéreux. Après administration intraveineuse des liposomes, ils disparaissent de la circulation sanguine et sont retenus préférentiellement dans les tissus riches en cellules réticuloendothéliales, comme le foie et la rate. Il est donc intéressant, pour la thérapie, d'utiliser les liposomes dans le traitement du cancer du foie.

Ils sont, par contre, beaucoup moins concentrés dans les poumons, la moelle et les reins. Ils s'éliminent principalement par la voie hépatique.

INTERESSONS-NOUS MAINTENANT A L'APPLICATION DES LIPOSOMES EN CHIMIOETHERAPIE ANTICANCEREUSE.

Les agents anticancéreux, à l'état libre, sont souvent toxiques pour la moelle osseuse, les reins, le coeur et les cellules en division constante comme les cellules intestinales.

Les liposomes, en expérimentation dans le domaine de la cancérologie, peuvent être captés par certaines tumeurs .

Ces liposomes renferment, bien entendu, des médicaments anticancéreux. En outre, on a prouvé que la toxicité des molécules anticancéreuses est affaiblie. S'il est vrai que les agents anticancéreux emprisonnés dans les liposomes sont moins toxiques, ils sont aussi beaucoup moins actifs, peut-être à cause d'un défaut de spécificité des liposomes pour la tumeur. On a montré chez l'homme que l'albumine, comme transporteur dans les liposomes, se concentre principalement dans des tumeurs du foie, de la rate ou des reins. Certains agents anticancéreux s'avèrent peu efficaces car ils pénètrent peu dans la cellule. La forme liposome pourrait améliorer leur pénétration intracellulaire et, par voie de conséquence, leur efficacité (45) et (53).

En ce qui concerne la libération des principes actifs contenus dans les liposomes, elle ne peut se faire que si les liposomes sont déstabilisés, par la chaleur ou la valeur du pH du milieu biologique (exemple du méthotrexate). Cette libération passe par l'internalisation des liposomes par la cellule, cette internalisation entraînant souvent la destruction des vésicules lipidiques par les lysosomes.

Il faudrait donc arriver à faire en sorte, que les agents anticancéreux emprisonnés, soient libérés dans le cytoplasme avant qu'ils ne soient dégradés par les lysosomes. Les liposomes peuvent encapsuler des lymphokines, substances qui stimulent les macrophages en les rendant cytotoxiques.

Une étude de la toxicité des lymphokines emprisonnées dans des liposomes a été menée chez l'animal et on a observé :

- une petite élévation de la phosphatase alcaline sérique et de la glutamine-oxaloacétate transaminase,
- une augmentation inconstante de la bilirubine.

Par contre, il n'existe aucune perturbation histologique, chimique, hématologique ou immunologique.

Si les traitements par injections intraveineuses de liposomes ont donné des résultats efficaces, cette voie d'administration ne semble pas toujours la meilleure. D'autres voies d'administration ont donc été étudiées. La voie intrapéritonéale a donné des résultats positifs en chimiothérapie anticancéreuse. C'est ainsi que chez certaines cellules tumorales de la souris, la forme liposome de l'actinomycine D s'est montrée moins toxique et plus efficace que la forme libre de l'agent anticancéreux.

L'administration par injection ou inhalation de liposomes en aérosol dans les poumons a été testée dans des cancers pulmonaires. La forme liposome de la cytosine arabinoside, par rapport à la forme libre, demeure au contact des poumons beaucoup plus longtemps. L'action du médicament anticancéreux est donc plus spécifique, il agit, de façon prépondérante, sur les cellules tumorales pulmonaires, et beaucoup moins sur les cellules de l'intestin et de la moelle osseuse. L'injection intracérébrale est un espoir pour le traitement anticancéreux des tumeurs cérébrales solides. Nous pouvons affirmer, globalement, que l'efficacité thérapeutique des agents anti-tumoraux, encapsulés dans les liposomes dépend :

- de la taille des liposomes,
- de la charge des liposomes,
- de la nature des molécules emprisonnées.

Dans le domaine de la chimiothérapie anticancéreuse, on s'est intéressé à l'administration de la doxorubicine. Si cet agent cytostatique se montre assez efficace dans les cancers du sein, son administration est suivie de troubles cardiotoxiques, irréversibles. Les études en laboratoire de la forme liposome de la doxorubicine, ont montré un accroissement notable de l'efficacité thérapeutique de ce médicament anticancéreux. Ceci s'explique par une réduction des toxicités aiguës et chroniques et d'une meilleure distribution du médicament dans les organes. En outre, la libération de la doxorubicine, dans le sang, est lente, ce qui évite des accumulations du médicament dans les organes les plus sensibles, comme le coeur. Des essais cliniques sur la forme liposome de la doxorubicine, sont entrepris aux Etats-Unis et montrent une diminution considérable de la toxicité aiguë du médicament (nausées, vomissements, alopecie) (40).

Les liposomes ont donné des résultats dans le cancer du poumon. On a introduit, dans ces vésicules lipidiques, des substances capables de stimuler les macrophages. Ces macrophages, une fois fortement activés, détruisent les cellules métastatiques. Cependant, ces liposomes ne sont actifs que sur des petites tumeurs. On peut alors les utiliser pour détruire les quelques cellules tumorales qui ont réussi à échapper à la chimiothérapie classique (28).

1.7) DES TRANSPORTEURS EFFICACES

La forme de médicament, liposome, protège les principes actifs contre la dégradation, ce qui permet une activité thérapeutique maximale. Si nous considérons la chimiothérapie anticancéreuse, nous pouvons voir que les médicaments anticancéreux, destinés à tuer les cellules cancéreuses, ont un rôle toxique sur les cellules normales. La forme liposome s'efforce donc de réduire cette toxicité vis-à-vis des cellules saines, ceci grâce à des transporteurs, qui pourraient diriger les liposomes spécifiquement vers les cellules-cibles. Pour ce faire, de nombreux transporteurs ont été expérimentés chez l'animal et, parfois, chez l'être humain.

1.7.1) TRANSPORTEURS DE MEDICAMENTS

Les anticorps interagissent spécifiquement avec des antigènes qui sont compatibles. Ils ont donc été impliqués dans des traitements thérapeutiques. Puis, se sont développés les anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes associés aux tumeurs. On réserve l'utilisation de ces anticorps aux antigènes, présents sur les cellules-cibles et qui ne sont pas exprimés sur les cellules saines vitales (43).

Il faut, néanmoins, savoir que des obstacles s'opposent au couplage médicament-anticorps. La fixation du médicament sur l'anticorps provoque fréquemment la destruction d'une des deux molécules. En outre, les cellules phagocytaires peuvent capter le couple actif, médicament-anticorps, ce qui n'est pas le but recherché. On peut aussi noter qu'un petit nombre de molécules (1 à 10) seulement peut être fixé sur l'anticorps (9).

Les glycoprotéines renferment des résidus glucidiques qui favorisent leur fixation sélective sur certaines cellules. Nous pouvons citer l'exemple des asialoglycoprotéines qui, grâce à leur galactose terminal, sont capables de se fixer sur leur récepteur situé sur les cellules du parenchyme hépatique. Cette interaction conduit à l'internalisation de ces protéines par endocytose. Il devient donc possible d'employer ces asialoglycoprotéines pour véhiculer des médicaments antitumoraux vers le foie en cas de tumeur. L'albumine sérique peut aussi être utilisée comme transporteur d'agents antitumoraux car il existe des tumeurs répondant à cette protéine.

Dans le domaine de la cancérologie, les travaux de recherche sur les liposomes portent sur leur spécificité d'action sur les cellules cancéreuses. Si on arrivait à préparer un liposome porteur d'un signal reconnaissant une cellule cancéreuse, il libérerait in situ un agent anticancéreux, dont l'efficacité serait augmentée alors que les effets indésirables toxiques seraient négligeables.

Les limites à l'efficacité des liposomes sont leur absorption prématurée par les cellules phagocytaires lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse (voie habituelle d'administration). Les cellules phagocytaires sont issues du système réticulo-endothélial, elles font partie du système immunitaire: ce sont les macrophages et les cellules hépatiques de Kupffer, qui sont localisés préférentiellement dans le foie et dans la rate.

Comme ces cellules circulent dans tout l'organisme et dans le sang, elles captent les liposomes injectés par voie intraveineuse, dans la circulation sanguine. La durée d'action des liposomes se trouve donc réduite. Il est, cependant, possible d'utiliser cet inconvénient dans le traitement des inflammations et des infections. Les macrophages sont, effectivement, concentrés dans les foyers inflammatoires ou infectieux. L'inconvénient devient alors un avantage, les macrophages phagocytent les liposomes encapsulant un médicament anti-inflammatoire ou anti-infectieux, permettant la libération des principes actifs vers les zones inflammatoires ou infectieuses (40).

1.7.2) TRANSPORTEURS DE SUBSTANCES IMMUNO-MODULATRICES

Les substances immuno-modulatrices emprisonnées dans les liposomes augmentent l'activité antitumorale des macrophages. L'effet antitumoral est amplifié surtout, dans le cas de métastases.

La sélectivité tissulaire des liposomes dépend, semble-t-il, de la taille et des propriétés de surface des liposomes. On a, en effet, remarqué que les liposomes de grande taille s'accumulent de façon prépondérante dans les poumons. Récemment, des chercheurs ont créé des liposomes dits "furtifs", qui sont recouverts d'une couche protectrice de glucide. Cette couche de sucre "trompe" les cellules du réticulum endothélial, qui ne reconnaissent plus les liposomes ; la demi-vie des liposomes dans la circulation sanguine est ainsi considérablement augmentée.

Il a été montré que ce type de liposomes est capté préférentiellement par les tissus tumoraux, à cause de leur durée de vie augmentée dans le réseau sanguin et de la vascularisation des tumeurs solides (40).

I.8) LES ESSAIS CLINIQUES EN CANCEROLOGIE

I.8.1) L'ADMINISTRATION DU 6-AMINOCHRYSENE

On va s'intéresser à l'administration intraveineuse de grands volumes de liposomes ultrasoniqués renfermant des molécules hydrophobes.

Le liposome unilamellaire ultrasoniqué est obtenu, à partir du liposome multilamellaire, par fractionnement sous ultrasons à haute énergie (58).

Le 6-aminochrysène est une amine aromatique polycyclique. Cet agent cytostatique hydrophobe a été expérimenté chez la femme atteinte d'un cancer du sein. Si l'activité antitumorale existe, la toxicité digestive importante a fait éliminer son utilisation. On a alors cherché à tester la forme liposome du 6-aminochrysène dans d'autres cancers à des stades avancés. Les résultats ont montré une diminution incontestable de la taille de la tumeur et une tolérance très acceptable (légère sédation chez quelques sujets). Il reste donc à confirmer l'efficacité du traitement, en administrant le médicament anticancéreux encapsulé dans le liposome, à un nombre significatif de malades volontaires (58).

1.8.2) L'ADMINISTRATION DE LA MITOGUAZONE

Le méthyl-GAG (méthylglyoxal-bis-guanylhydrazone) est un agent antinéoplasique qui a fait son apparition dans les essais cliniques, au milieu des années 1960. Il est maintenant utilisé pour le traitement de différentes tumeurs.

Sa toxicité est importante :

- une hypoglycémie qui peut être fatale,
- une myélocépression profonde,
- des ulcérations cutanées ou gastro-intestinales sévères.

Beaucoup d'études ont montré que l'incorporation de médicaments anticancéreux dans les liposomes avait pour résultats :

- une baisse de la toxicité,
- une conservation de l'efficacité thérapeutique (2).

L'expérimentation de la forme liposome du méthyl-GAG, dans la leucémie chez la souris, a montré l'apparition d'une thrombopénie importante, dont le degré dépend de la taille des liposomes utilisés. Ce phénomène a aussi été observé avec d'autres liposomes contenant des médicaments, et est peut-être dû à la formation de microthromboses à l'intérieur des vaisseaux sanguins, à la suite de l'administration de quantités relativement importantes de lipides. Cependant, l'effet est augmenté par rapport au médicament à l'état libre. La toxicité de la forme liposome est diminuée puisqu'on n'a pas observé d'animaux morts. Par contre, on a dénombré quatre animaux morts de toxicité parmi les dix qui ont été traités avec le méthyl-GAG à l'état libre. L'expérimentation dans le carcinome du poumon de Lewis n'a pas montré une amélioration de l'effet de la forme liposome du médicament anticancéreux par rapport à sa forme libre. La forme liposome du méthyl-GAG permet d'avoir une glycémie normale. Cet effet favorable, qui s'oppose à l'hypoglycémie mortelle du méthyl-GAG à l'état libre, est un argument suffisant pour le développement de la forme liposome en clinique (2).

I.8.3) L'ADMINISTRATION DE LA CYTARABINE

I.8.3.1) LA VOIE SOUS-CUTANEE

La demi-vie de la cytarabine après administration d'une dose par voie intraveineuse ou sous-cutanée est très courte. Jusqu'à présent, le seul moyen pour prolonger la demi-vie plasmatique est la voie intraveineuse ou sous-cutanée en continu, mais ceci est onéreux.

C'est la raison pour laquelle, on cherche une forme médicamenteuse à libération prolongée de la cytarabine.

Autrefois, les chercheurs ont essayé d'obtenir ce résultat en modifiant chimiquement la molécule médicamenteuse afin de retarder le métabolisme, ou en créant une liaison covalente à un site hydrophobe, afin de retarder la solubilisation. De telles manipulations ont fait apparaître de nouveaux effets toxiques ou des pharmacocinétiques inadaptées ou des problèmes de formulation. Un essai de préparation d'une suspension de cristaux de cytarabine dans l'huile d'arachide avec du distéarate d'aluminium a échoué chez l'homme et le lapin. Ont alors été étudiées la pharmacocinétique et l'efficacité de la cytarabine encapsulée dans des liposomes multilamellaires.

Les liposomes multilamellaires sont des particules microscopiques composées de bicouches lipidiques membraneuses qui entourent de nombreux compartiments aqueux concentriques. Ce type de liposome présente des avantages sur la forme unilamellaire, parce que les molécules médicamenteuses introduites dans les compartiments internes doivent traverser les nombreuses membranes lipidiques, pour atteindre l'extérieur, ce qui permet une meilleure stabilité et un meilleur contrôle sur la fuite du médicament. De plus, l'espace qui sépare deux compartiments aqueux voisins est plus grand que l'espace occupé par l'épaisseur des membranes lipidiques, ce qui améliore l'encapsulation des molécules hydrosolubles (37).

Par la voie sous-cutanée, la pharmacocinétique de la cytarabine à l'état libre obéit à une décroissance exponentielle et on obtient une demi-vie de dix minutes. Le médicament encapsulé dans des liposomes multilamellaires a, quant à lui, une demi-vie de quatre jours.

Les analyses de sang ont montré des taux indétectables de la cytarabine et de son métabolite majeur qui est l'uracile arabinoside, chez une souris à qui l'on a injecté la forme liposome (la limite de détection est de 0,25 µg/ml) (37).

La cytarabine ne tue les cellules cancéreuses que lorsqu'elles fabriquent de l'ADN. De ce fait, le médicament doit être présent au niveau des cellules cancéreuses pendant un temps suffisamment long, afin que la majorité des cellules cancéreuses soient détruites. Nous avons vu que la cytarabine a une demi-vie très courte après une injection intraveineuse ou sous-cutanée, ce qui fait que le médicament est habituellement administré en perfusion continue.

Ceci représente un inconfort pour le malade. Il a été montré, chez un modèle animal, que l'administration de la cytarabine encapsulée dans des liposomes multilamellaires permet une libération extrêmement lente du médicament. S'il n'est pas possible de détecter la cytarabine dans le plasma, du fait d'une métabolisation trop rapide du médicament libéré, l'effet biologique est bien réel (37).

1.8.3.2) LA VOIE INTRAPERITONEALE

Beaucoup de chercheurs ont, autrefois, essayé de fabriquer des agents cytotoxiques qui n'agissent que sur la tumeur, afin de réduire la toxicité systémique et d'augmenter la destruction de la tumeur. Une étude a été faite sur l'injection de la cytosine arabinoside dans la cavité péritonéale.

Pour atteindre une destruction optimale des cellules cancéreuses par la cytosine arabinoside, qui agit spécifiquement sur une phase du cycle cellulaire, la tumeur doit être exposée au médicament pendant une période prolongée de sorte qu'une grande partie de l'ADN synthétisé soit détruite. Cependant, une exposition prolongée du médicament est limitée par la clairance rapide de la cytosine arabinoside ; la demi-vie est seulement de 60 à 210 minutes. Par conséquent, on a besoin d'une forme médicamenteuse à libération lente. Des chercheurs ont montré que l'encapsulation de la cytosine arabinoside induit une augmentation considérable de l'efficacité après une seule injection intrapéritonéale.

Néanmoins, la toxicité systémique reste aussi importante. Dans la tentative de diminuer la valeur de la clairance du médicament contenu dans les liposomes, pour augmenter peut-être de cette façon l'activité thérapeutique, on a travaillé sur des liposomes "vides" c'est-à-dire dépourvus de principe actif. On a utilisé des liposomes multilamellaires à cause d'une très bonne encapsulation et de la stabilité au cours du stockage (38).

La pharmacocinétique de la cytosine arabinoside injectée dans la cavité péritonéale obéit à une décroissance exponentielle avec une demi-vie de 16 minutes. Avec la forme liposome du médicament, on obtient une demi-vie d'environ 21 heures. Si on injecte, au préalable, des liposomes vides, la demi-vie est augmentée à 165 heures. Par ce procédé, la toxicité est réduite (38).

L'encapsulation de la cytosine arabinoside a pour effet :

- une prolongation de la demi-vie,
- une amélioration de l'efficacité et de la toxicité (38).

1.8.4) L'ADMINISTRATION DE L'ADRIAMYCINE

L'utilisation clinique de l'adriamycine qui est un agent antinéoplasique important, a été limitée par sa toxicité cardiaque. L'adriamycine est connue pour être éliminée très rapidement de la circulation après une administration intraveineuse, ce qui ne permettrait pas de concentrer des doses suffisantes au niveau des tissus-cibles. Il a été montré que les liposomes peuvent être utilisés comme transporteurs de médicament et qu'ils modifient la distribution tissulaire de l'agent encapsulé.

Cependant, une des limites des liposomes est leur très basse capacité de transport à cause de leur petit espace interne. Comme l'adriamycine est chargée positivement au pH physiologique, plusieurs essais ont été faits pour améliorer l'encapsulation de l'adriamycine par les liposomes, ceci en utilisant des composés chargés négativement tels que la phosphatidylsérine, le phosphatidylglycérol, etc... Ont été employés des liposomes contenant du sulfatide (ester du sulfate de cérébroside), qui ont un tropisme pour le cerveau. Ces liposomes qui sont alors chargés négativement, ont été testés en tant que transporteurs de l'adriamycine.

L'étude a porté sur :

- la distribution tissulaire
- l'effet cardiotoxique,
- l'activité antitumorale (39).

Les liposomes utilisés sont unilamellaires et capables d'encapsuler 39 % de leur volume en adriamycine, ce qui correspond à 123 molécules d'adriamycine par liposome, par rapport aux 300 molécules lipidiques susceptibles d'être contenues dans un liposome. L'étude de la distribution tissulaire a montré que la forme liposome de l'adriamycine, par rapport à la forme libre, se concentrait plus au niveau de la tumeur de l'ovaire provoquée chez la souris, du sang et du cerveau, et moins au niveau du coeur et des reins.

Ces résultats indiquent la possibilité d'accroître l'activité antitumorale et de réduire la cardiotoxicité du médicament. L'adriamycine encapsulée dans le liposome ne modifie pas le poids corporel, à la différence de la forme libre du médicament qui entraîne une perte de poids considérable, chez la souris. L'adriamycine à l'état encapsulé ou libre, présente la même activité antitumorale. En conclusion, la forme liposome de l'adriamycine permet de diminuer les effets toxiques, d'où la possibilité de son utilisation bénéfique en clinique (39).

1.8.5) L'ADMINISTRATION DU 2-METHYL 9-HYDROXYELLIPTICINIUM

L'ellipticine et certains de ses dérivés constituent une classe intéressante de substances, faisant preuve d'une activité antitumorale à la fois sur les tumeurs expérimentales et humaines. Il a été démontré que les dérivés hydroxylés de l'ellipticine sont facilement oxydés en quinone-imines.

Ces derniers composés sont fortement électrophiles vis-à-vis de modèles biologiques nucléophiles. Ils interagissent fortement avec la forme acide des phospholipides dans les membranes artificielles et naturelles.

Le 2-méthyl 9-hydroxyellipticinium, dont l'activité antitumorale est supérieure à celle de l'ellipticine, est maintenant utilisé en clinique, sous le nom de spécialité CELIPTIUM^R, surtout dans le traitement des cancers avancés du sein. Il est administré, par voie intraveineuse, en solution aqueuse. Il est connu que le mode d'administration des médicaments peut, en partie, contribuer à leur activité biologique.

On a montré que les liposomes :

- accroissent l'activité antitumorale de plusieurs médicaments antitumoraux.

- modifient leur distribution *in vivo*.

- réduisent leur toxicité.

C'est le cas pour la cytosine-arabinoside dont la pénétration à l'intérieur des cellules tumorales est améliorée par l'encapsulation dans des vésicules lipidiques.

En ce qui concerne le CELIPTIUM^R , l'encapsulation :

- diminue sa toxicité,

- maintient son activité antitumorale (56).

La réduction de la cytotoxicité du CELIPTIUM^R , après son encapsulation dans des vésicules lipidiques, pourrait provenir des fortes interactions qui existent entre le médicament et les lipides, ce qui pourrait ralentir la diffusion du médicament, une fois qu'il est libéré des liposomes. Ainsi, la libération très lente du médicament à partir des vésicules lipidiques, témoigne de la grande stabilité du complexe médicament-lipide. Il ne faut pas oublier que les ellipticines sont responsables d'une activité hémolytique. L'encapsulation du CELIPTIUM^R pourrait donc être utile pour prévenir les effets indésirables récemment décrits à la phase II des essais cliniques, en particulier, l'hémolyse intravasculaire aiguë (56).

II) LES ANTICORPS MONOCLONAUX

Nous pouvons lutter contre la croissance de tumeurs cancéreuses dans l'organisme grâce à notre système immunitaire. Nous savons que cette croissance est favorisée par un certain état d'immunodéficience. Il existe des antigènes associés aux tumeurs, ce qui permet d'envisager des réactions immunes spécifiques dirigées contre ces antigènes, et, par conséquent, contre les tumeurs.

Sont déjà en phases d'expérimentation clinique poussées :

- l'emploi d'anticorps spécifiques de certains antigènes,
- la capacité de stimulation des mécanismes immunitaires naturels du malade (25).

Les anticorps dirigés contre les antigènes associés aux tumeurs sont du domaine de la recherche depuis plusieurs années :

- diagnostic des tumeurs *in vitro*,
- libération des agents thérapeutiques sur la cible.

Les anticorps sont produits par notre système immunitaire, en réponse, ici, à la présence d'antigènes associés à la tumeur (4).

Les travaux sur les anticorps monoclonaux en cancérologie remontent déjà à plus de dix ans.

En 1981, le marché des tests basés sur les anticorps monoclonaux représentent environ 0,15 % du marché total des tests immunologiques. En 1990, on estime qu'il occupe plus de 50 % du marché total (47).

II.1) DEFINITION

Lorsqu'un antigène est présent dans notre organisme, il va induire une réponse de notre système immunitaire. L'antigène correspond à une particule étrangère à notre organisme, il va être reconnu et dégradé par nos macrophages. Les macrophages sont qualifiés de cellules présentatrices de l'antigène, ils conservent, en effet, une partie de l'antigène dégradé pour la "présenter" aux lymphocytes. Ces lymphocytes vont donc être activés, d'une part par interaction cellulaire avec les macrophages, d'autre part par la voie des lymphokines.

L'activation des lymphocytes va permettre leur prolifération et leur différenciation en lymphocytes T et B. Les lymphocytes T représentent l'immunité à médiation cellulaire tandis que les lymphocytes B sont les agents de l'immunité humorale (47).

Les immunoglobulines (Ig) sont des grosses molécules protéiques de gammaglobuline.

Elles sont constituées :

- de parties constantes , qui existent chez tous les anticorps,
- de parties spécifiques, qui permettent la liaison à l'antigène.

Il faut savoir que l'immunoglobuline est produite par les lymphocytes B et elle est dirigée contre les antigènes qui ont induit leur production. Les anticorps ont plusieurs fonctions vis-à-vis des antigènes :

- neutralisation,
- formation d'immuns complexes (antigène + anticorps),
- agglutination,
- bactériolyse,
- opsonisation.

On essaie, depuis plusieurs années, de doser dans le sérum des molécules (hormones, médicaments, etc.) ou d'autres antigènes (microbiens, viraux ou tumoraux) par les anticorps.

On procède de cette manière : on injecte à des lapins, des antigènes à doser, plus ou moins purifiés, pour obtenir un sérum riche en anticorps.

Du fait de l'impureté des antigènes, les anticorps produits sont multiples. Ainsi, la détection d'un antigène n'est pas évidente à cause d'un manque de spécificité (47).

Normalement, la stimulation antigénique conduit à la production de populations multiples de lymphocytes B sensibilisés, chacune des populations étant programmée pour produire un anticorps contre un seul déterminant antigénique. Puisqu'une seule protéine peut contenir plusieurs déterminants, le résultat de ce type d'immunisation est la production d'un antisérum "polyclonal", qui contient plusieurs espèces d'anticorps, capables de réagir avec les différents épitopes de la tumeur immunisante.

Ce problème peut être résolu par la formation d'hybridomes selon la fusion d'une cellule produisant un anticorps unique et des cellules de myélome, et par la sélection d'un seul hybridome qui sera produit en quantité : il est possible d'obtenir des anticorps monoclonaux, en grand nombre, capables de reconnaître les antigènes associés à la tumeur (4).

On peut attribuer aux anticorps monoclonaux un certain nombre d'avantages :

- ils ont une structure homogène et une immunoréactivité spécifique.
- ils peuvent être produits en grand nombre.
- ils sont issus d'un clone quasiment immortel.
- ils peuvent être préparés à partir d'antigènes non purifiés.
- ils peuvent "capter" un marqueur, lors de leur production (47).

II.2) TECHNIQUE DE PRODUCTION

C'est à Kohler et à Milstein que nous devons la mise au point de la technique de production des anticorps monoclonaux. Les auteurs de la découverte de cette technologie ont été, à juste titre, récompensés par le prix Nobel. Un lymphocyte B, donné, produit un anticorps spécifique dirigé contre un déterminant antigénique donné.

Comment peut-on donner à cet anticorps un caractère immortel ?

Les travaux de Barski de l'Institut Gustave Roussy ont porté sur la fusion entre le lymphocyte et une cellule tumorale de la même nature et pouvant produire des anticorps. Le résultat de cette fusion est une cellule hybride qui possède l'information génétique des deux cellules parentales.

La cellule hybride est appelée hybridome qui résulte donc de la fusion :

- d'un lymphocyte B, originaire d'une rate sensibilisée par l'antigène même non purifié,
- et d'un lymphocyte B myélomateux en fin de différenciation.

Les hybridomes vont alors subir un clonage. La sélection des hybridomes est basée sur le genre d'anticorps qu'ils sécrètent. On sélectionne donc l'hybridome qui produit l'anticorps voulu et on le clone une seconde fois. On injecte, ensuite, les cellules clonées dans le péritoine d'un animal. Les cellules cancéreuses vont être produites en grande quantité :

c'est la technique d'amplification qui génère une ascite enrichie en anticorps (1 à 3 mg/ml), en l'espace de deux semaines (48).

Immunisation d'une souris avec l'antigène (par exemple des cellules cancéreuses)

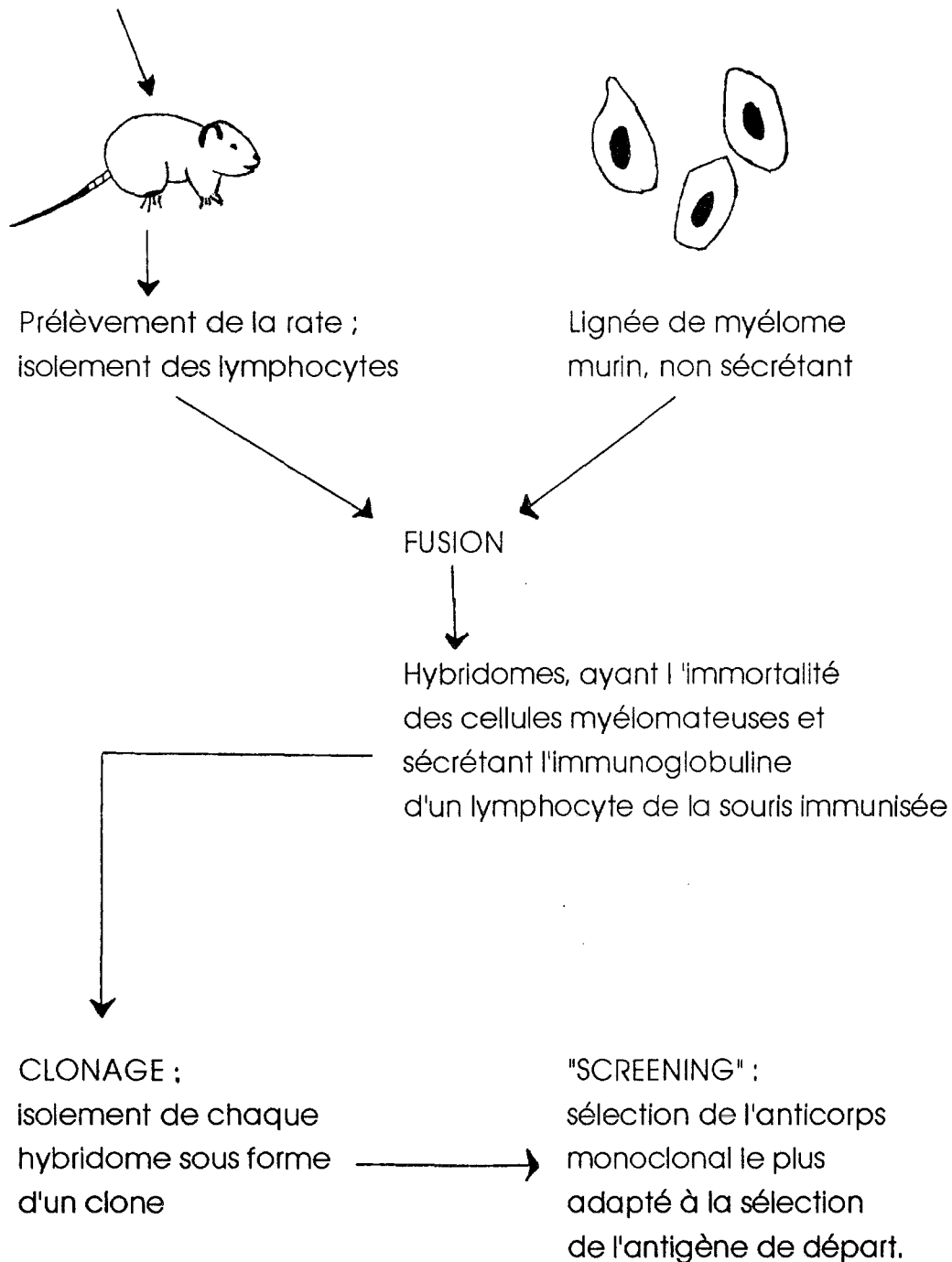


Figure 2

Rappel sur la méthode d'obtention des anticorps monoclonaux (Kohler et Milstein 1975).

II.3) LES APPLICATIONS DES ANTICORPS MONOCLONAUX

L'objectif fondamental en thérapeutique anticancéreuse est de détruire les cellules malignes, en évitant, au maximum, les cellules et les tissus normaux. Dans ce contexte, l'administration d'agents liés aux anticorps monoclonaux qui réagissent avec les tumeurs humaines, offre une nouvelle approche de thérapeutique "sélective" avec l'espoir de traiter les métastases. Maintenant que les anticorps monoclonaux sont capables de localiser les tumeurs humaines (comme le prouve l'immunoscintigraphie), il est possible de les envisager comme vecteurs d'agents antitumoraux vers la cible. Il serait possible de lier des substances fortement toxiques aux anticorps monoclonaux, afin que les complexes formés, après s'être fixés aux cellules tumorales, puissent produire une réponse cytotoxique (4).

Si on part de l'idée que des antigènes se surexpriment au niveau des cellules tumorales, on peut alors envisager la production d'anticorps capables de les reconnaître, voire de les éliminer. En immunisant des souris ou des rats avec des cellules tumorales humaines ou des antigènes purifiés associés à ces tumeurs, on obtient des anticorps monoclonaux dont quelques-uns se fixent, préférentiellement, sur les cellules cancéreuses humaines qui ont servi à l'immunisation. Ces anticorps monoclonaux "spécifiques des cancers" peuvent avoir une double utilisation :

- détection de petites tumeurs,
- destruction des cellules cancéreuses.

Ces deux utilisations sont encore au stade de la recherche.

Dans le domaine de la thérapeutique, trois voies sont étudiées :

- les anticorps "nus",
- les anticorps conjugués à des substances chimiques toxiques ou à des radio-isotopes,
- les anticorps "bi-spécifiques", c'est-à-dire capables de reconnaître la tumeur et une autre cellule, qui peut être une cellule cytotoxique (tueuse de cellules anormales).

Dans la première voie, on injecte des anticorps monoclonaux anti-tumeurs chez un patient. Ces anticorps monoclonaux sont susceptibles de se fixer sur les cellules cancéreuses, ce qui déclencherait l'activation du système immunitaire de l'hôte (complément, cellules tueuses, macrophages), permettant ainsi la destruction des cellules cancéreuses.

Actuellement, les anticorps "nus" sont expérimentés comme agents neutralisants de facteur de croissance de cellules cancéreuses, ce qui arrêterait le développement du cancer : sont à l'étude, les anticorps anti-interleukine 6(IL 6) dans le traitement du myélome multiple.

Dans la deuxième voie, l'anticorps sert à transporter une substance destructrice (médicaments cytostatiques), d'une manière sélective, vers la tumeur (lymphomes malins). Dans la troisième voie, on fabrique, par synthèse chimique ou par génie génétique, des anticorps comportant deux sites :

- un site reconnaissant un antigène porté par une cellule tumorale,
- un site reconnaissant une structure d'activation de cellules cytotoxiques.

Grâce à ces anticorps bi-spécifiques, l'activité des cellules tueuses face aux cellules tumorales est ainsi accrue (essais thérapeutiques dans les cancers de l'ovaire et les mélanomes métastasés) (25).

Les anticorps monoclonaux pourraient servir de vecteurs de médicaments : c'est encore du domaine de la recherche. On tente de coupler un agent antimitotique et un anticorps spécifique d'un antigène tumoral pour diriger le médicament anticancéreux vers les cellules tumorales uniquement. Le but est donc de réduire la toxicité des médicaments antinéoplasiques (47).

La conjugaison d'un médicament à un anticorps est susceptible de modifier la toxicité du médicament, la liaison d'un médicament aux macromolécules (protéines) entraîne souvent une diminution de la toxicité. Les anticorps, sur lesquels sont fixés les agents cytotoxiques, reconnaissent la cellule tumorale et se lient à ses antigènes de surface. Il se produit alors une réaction cytotoxique : le médicament est libéré, pénètre à l'intérieur de la cellule cancéreuse pour la détruire ; ou tout le complexe anticorps-médicament s'introduit dans la cellule, entraînant la mort de celle-ci ; ou enfin, le médicament exerce un effet à la surface de la cellule tumorale (4).

Il faut savoir que l'administration répétée d'anticorps monoclonaux peut induire la production d'anticorps anti-souris humains responsables de la destruction de ces anticorps monoclonaux (60).

II.4) LA RADIOIMMUNOTHERAPIE

La radioimmunothérapie est une nouvelle méthode de traitement du cancer qui utilise des anticorps hautement spécifiques, en tant que transporteurs de doses cytotoxiques de radionucléides. La puissance d'action des radionucléides dépend essentiellement :

- de la nature de la particule (alpha, bêta, Auger),
- de l'énergie d'émission.

Le principal radioisotope, utilisé pour être couplé à un anticorps à des fins thérapeutiques, a été ^{131}I . Les autres radioisotopes tels que ^{90}Y , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{67}Cu , ^{212}Bi , ^{211}At , ^{109}Pd , sont potentiellement plus cytotoxiques (6).

De hautes doses d'anticorps monoclonaux radioactifs sont plus cytotoxiques pour les cellules immunocompétentes que pour les cellules cancéreuses. Le principal inconvénient des anticorps radioactifs utilisés dans le traitement des cancers est qu'ils circulent longtemps dans le sang, avant de pénétrer progressivement à l'intérieur des tissus tumoraux. Ceci est responsable d'une irradiation du corps tout entier lors d'une cure de radioimmunothérapie. On peut réduire cette irradiation par l'emploi de fragments d'anticorps (46).

La radioprotection de la moelle osseuse peut être obtenue par une injection systémique de cytokines, telles que l'interleukine-1 ou l'interféron- α (50).

La radioimmunothérapie, en injection systémique, est utilisée dans le traitement des tumeurs radiosensibles, telles que les lymphomes, des cancers pulmonaires à petites cellules et des neuroblastomes (13).

En cancérologie, des progrès sont attendus, en ce qui concerne :

- l'augmentation du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire au niveau de la tumeur,
- la protection de la moelle osseuse de l'irradiation due à la circulation des anticorps monoclonaux radioactifs,
- l'accroissement de la radiosensibilité des cellules tumorales (46).

III) LES INTERFERONS

Schématiquement, les cytokines sont produites par les cellules de l'immunité. Une vingtaine de cytokines sont actuellement connues parmi lesquelles les interleukines, les interférons, les facteurs de croissance des granulocytes et macrophages, le facteur nécrosant les tumeurs (TNF).

Les interférons (IFN) sont des glycoprotéines fabriquées par différentes cellules en réponse à une infection virale. L'interféron a été découvert en 1957. Il possède des activités antivirales, immunomodulatrices et antitumorales. Il est expérimenté en cancérologie depuis une dizaine d'années.

On différencie trois types d'interféron en fonction de leur antigénicité :

- l'interféron α leucocytaire sécrété par les leucocytes et des lignées lymphoblastoïdes après stimulation virale,
- l'interféron β fibroblastique sécrété également à la suite d'une stimulation virale ou après administration de composés chimiques divers,
- l'interféron γ ou immun, sécrété essentiellement par des lymphocytes après stimulation par des mitogènes (phytohémagglutinine A, concanavaline A).

Au début des années quatre-vingts, avec l'apparition de l'interféron, on croyait qu'on allait guérir le cancer avec la conviction que ce produit était dépourvu d'effet indésirable, puisque d'origine biologique. La réalité montre que :

- d'une part, l'interféron ne peut être utilisé que dans certains types de cancer,
- et, d'autre part, il a une toxicité plus ou moins importante.

Les effets indésirables de ces interférons de première génération sont assez importants et très fréquents avec les préparations usuelles (jusqu'à 99 % d'impuretés) :

- fièvre très fréquente à 39 °C,
- malaises,
- collapsus,
- alopecie chez un tiers des malades,
- myélodépression transitoire,
- asthénie,
- anorexie.

L'utilisation pratique a été longtemps difficile à cause de la spécificité d'espèces. La production actuelle est obtenue à partir de leucocytes humains (donneurs de sang) ou appartenant aux lignées lymphoblastoïdes en culture ; la production en cours de développement sera due au gène synthétisé de novo, injecté dans *Escherichia coli* (pur à $\pm 90\%$).

Nous pouvons citer l'utilisation des interférons en oncohématologie. L'interféron alpha-2b (INTRON^R) commercialisé en 1986 est l'un des premiers produits du génie génétique modulateurs du système immunitaire. Il est utilisé en France dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes, de la leucémie myéloïde chronique (L.M.C.), du sarcome de Kaposi associé au S.I.D.A., des mélanomes malins, du cancer du rein et du myélome multiple. Dans la L.M.C., l'interféron α recombinant a été utilisé efficacement en traitement quotidien à la dose de 5 millions U.I./m² (unité internationale par mètre carré).

L'interféron γ , lui, est utilisé dans les cancers de l'ovaire et les mésothéliomes. Il inhibe, 10 à 60 fois plus que les autres interférons, la division cellulaire de cellules normales ou transformées. De plus, il semble induire un effet cytotoxique irréversible sur les cellules transformées, tandis que son action sur les cellules normales n'est que cytostatique et réversible.

IV) LES INTERLEUKINES

L'emploi thérapeutique des anticorps monoclonaux en cancérologie se heurte à deux difficultés.

Le premier problème est lié à la tumeur :

- mauvaise accessibilité,
- mauvaise vascularisation,
- faible niveau d'expression de l'antigène,
- disparition de l'antigène après interaction avec l'anticorps,
- présence dans le sang de l'antigène sous une forme soluble, qui

neutralise l'anticorps.

Le deuxième type de problèmes est en rapport avec l'anticorps :

- faible affinité,
- toxicité de la substance destructrice couplée,
- immunogénicité des anticorps de souris, qui provoquent la fabrication chez le patient d'anticorps anti-souris neutralisant les anticorps injectés.

Il est possible de résoudre ces difficultés au moyen de la biotechnologie. En sélectionnant les mutants cellulaires, on peut isoler des anticorps dont l'affinité pour l'antigène est plus grande. On peut combattre l'immunogénicité des anticorps de souris en créant des anticorps "humanisés" grâce aux techniques de génie génétique, le site anticorps de la souris étant incorporé dans une immunoglobuline humaine. Est à l'étude, l'obtention, par l'intermédiaire de bactéries, d'anticorps non immunogéniques, entièrement fabriqués et adaptés à chaque utilisation.

La toxicité de la substance destructrice couplée à l'anticorps peut être considérablement réduite, d'autant plus qu'il est possible de ne la faire se manifester qu'au moment où l'anticorps se lie à l'antigène tumoral. Bien que les anticorps monoclonaux n'aient pas donné beaucoup de résultats en thérapeutique, ils connaissent un véritable essor dans le domaine de la cancérologie. La deuxième face de l'immunothérapie des cancers consiste à stimuler le système immunitaire de malades cancéreux.

Les premières thérapeutiques immunologiques se sont avérées peu efficaces à cause, probablement, d'un manque de spécificité dans la stimulation : les cellules suppressives pourraient être activées, entravant ainsi les mécanismes de défense (25).

Lors des vingt dernières années, on a découvert les cytokines qui sont des facteurs physiologiques participant à la régulation du système immunitaire. On a réussi à isoler leurs gènes et à les produire dans l'industrie pharmaceutique. Grâce à la production des cytokines qui remonte à cinq, six ans, l'immunothérapie active des cancers connaît un regain d'intérêt. Ce sont Steven Rosenberg et son équipe, à l'Institut américain du cancer, à Bethesda aux Etats-Unis, qui ont introduit, en thérapeutique, la première cytokine qui est l'interleukine 2 (IL 2). L'interleukine 2 a la capacité de stimuler, seule ou en présence d'autres cytokines, telles que l'interleukine 4 (IL 4) et l'interféron γ (IFN γ), les lymphocytes tueurs naturels (Natural Killers, NK) et les monocytes activés devenus macrophagiques. Environ un quart des malades, atteints de cancers du rein ou de mélanomes métastasés, ont leur masse tumorale qui diminue lorsqu'ils sont traités par l'IL 2 seule. L'injection d'IL 2 favorise l'activation du système immunitaire avec accroissement, après chaque cure d'IL 2, du nombre total de lymphocytes et de cellules tueuses. Un traitement de trois mois par l'IL 2 aboutit à une fonte de la masse tumorale abdominale. Des résultats prometteurs ont été obtenus avec des cancers du côlon, des leucémies et des lymphomes. Il est donc possible de lutter contre le cancer en stimulant le système immunitaire. Malheureusement, seuls, quelques malades répondent au traitement par l'IL 2, et encore de façon temporaire. Quant à la toxicité de l'IL 2 injectée par voie intraveineuse, elle est souvent importante à forte dose :

- fièvre,
- nausées,
- diarrhées,
- confusions mentales,
- troubles cutanés,
- hypotension, etc. (25).

C'est la raison pour laquelle, les oncologues essaient actuellement, de combiner l'IL 2 à d'autres cytokines, comme les interférons, IFN α et IFN γ , le "facteur de nécrose des tumeurs" (TNF), l'interleukine 4 (IL 4), à la chimiothérapie ou encore à des thérapeutiques cellulaires. L'IL 2 et l'IFN α ont des effets additifs dans les cancers du rein, tandis que des associations chimiothérapie-immunothérapie sont étudiées pour le traitement des mélanomes et d'autres cancers.

Les interférons, grâce à leur double activité, immunostimulatrice et antitumorale directe, ont des effets thérapeutiques.

L'IFN α est utilisé dans le traitement de certaines leucémies, myélomes, cancer du rein ou des cellules pigmentaires (mélanomes).

L'IFN γ pourrait avoir une action dans le traitement de certains types de cancer de l'ovaire ou de mésothéliome (cancer des membranes séreuses, plèvre, péritoine, péricarde).

Si l'immunothérapie par cytokines permet de traiter certains cancers, elle est constamment remaniée, seule ou en conjonction avec d'autres traitements, afin d'établir :

- de meilleures indications,
- de meilleures associations,
- de meilleurs protocoles (25).

En plus de leur effet stimulant du système immunitaire, certaines cytokines sont capables de stimuler les précurseurs de cellules sanguines dans la moelle osseuse : polynucléaires, lymphocytes, monocytes ou érythrocytes. Ces facteurs de croissance des cellules sanguines favorisent la régénération d'une moelle osseuse détruite par un traitement anticancéreux intensif, tel qu'une radiothérapie ou une chimiothérapie lourde. L'IL 3, les "Colony Stimulating Factors" (CSF), l'IL1 ou l'IL 6 constituent les facteurs de croissance hématopoïétiques expérimentés actuellement. Ils ne possèdent pas d'effet antitumoral direct, ils réduisent la période d'aplasie (baisse du nombre des cellules du système immunitaire) due aux traitements anticancéreux, et donc la période d'isolement en chambre stérile et le risque infectieux. Deux de ces facteurs, le G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), activateur de la production des polynucléaires, et le GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor), activateur des polynucléaires et des monocytes, appartiennent à la thérapeutique des oncologues. Etant donné que des cytokines comme l'IL 2, l'IFN γ , l'IL 4, induisent la croissance et activent des cellules potentiellement cytotoxiques vis-à-vis de cellules tumorales, elles ont aussi la possibilité d'être utilisées directement pour ouvrir une autre issue thérapeutique : l'immunothérapie cellulaire (25).

Il faut savoir que la thérapie cellulaire a été la première immunothérapie efficace de certains cancers. Les hématologues, il y a une quinzaine d'années, traitaient des malades atteints de leucémie aiguë en leur injectant, après destruction de leur propre moelle par irradiation, des cellules médullaires provenant d'un donneur sain, dans le but de remplacer le tissu détruit par des cellules normales. La moelle saine injectée renfermait des cellules détruisant les cellules leucémiques (réaction antileucémique), mais aussi des cellules détruisant les cellules normales de l'hôte par une réaction dite de greffon contre l'hôte (GVH), d'où une toxicité importante.

L'élimination des lymphocytes T de la moelle injectée annule la réaction de greffon contre l'hôte mais aussi l'efficacité antileucémique, ce qui prouve bien que les lymphocytes sont indispensables dans la destruction des cellules cancéreuses (25).

L'interleukine-2 est indiquée dans le traitement du cancer du rein métastatique et des mélanomes métastasés. Ce produit a une toxicité qui nécessite une surveillance étroite.

L'activité antitumorale de l'IL 2 permet d'obtenir la régression partielle ou complète de certains cancers métastasés insensibles à la chimiothérapie. Cependant, son utilisation clinique est limitée par des effets indésirables de gravité variable :

- complications cardio-vasculaires (42),
- syndrome de fuite capillaire (14),
- troubles psychiatriques (21).

V) LA THERAPIE CELLULAIRE

A côté des greffes de moelle, les essais d'immunothérapie cellulaire utilisent, maintenant, des cellules immunocompétentes cultivées *in vitro* avec des cytokines telles que l'IL 2 ou l'IFN γ . Les cellules immunocompétentes sont prélevées chez un patient pour être cultivées en grand nombre et stimulées par des cytokines au laboratoire. Puis, elles sont réinjectées au même malade. Trois sortes de cellules sont aujourd'hui, en cours d'expérimentation. Les "Lymphokine Activated Killers" (LAK) sont des cellules constituant une population lytique distincte des cellules NK (Natural Killer) et des lymphocytes cytotoxiques activés par l'IL 2.

Les "Macrophages Activated Killers" (MAK) sont des monocytes activés par l'IL 2. Ces deux espèces cellulaires sont aisées à prélever dans le sang périphérique des malades, mais elles sont hétérogènes et, en outre, elles ne se concentrent pas au niveau de la tumeur. Cet inconvénient peut être corrigé par l'utilisation d'anticorps bi-spécifiques, dont un bras se fixe sur l'un des récepteurs des LAK ou des MAK et l'autre sur un antigène associé à la tumeur. Le troisième type de cellules, les "lymphocytes infiltrant les tumeurs" (TIL), sont présents au niveau des tumeurs ; on les cultive à partir de biopsies tumorales en présence d'IL 2. En l'espace de quelques semaines, sont mis en évidence des clones de lymphocytes T qui sont capables de reconnaître et de détruire les cellules tumorales présentes dans la culture. Ces lymphocytes infiltrant les tumeurs sont souvent cytotoxiques envers leur tumeur d'origine, pour laquelle ils ont un tropisme : après réinjection, ils se dirigent surtout vers les sites tumoraux. Les TIL présentent, néanmoins, quelques inconvénients :

- un accès difficile (il faut une intervention chirurgicale pour prélever une métastase tumorale),
- une culture longue (un mois minimum),
- un coût élevé.

Grâce à leur spécificité antitumorale, ils peuvent être utilisés pour libérer des agents anticancéreux ou pour modifier l'environnement tumoral. Les TIL commencent, en effet, à être utilisés dans le traitement des mélanomes malins, en tant que transporteurs de gènes étrangers, et ce, tels quels ou génétiquement modifiés (25).

L'équipe de S. Rosenberg, aux Etats-Unis, a entrepris le premier essai de thérapie génique avec les TIL, en janvier 1991. On introduit le gène codant pour le TNF (facteur nécrosant les tumeurs) dans les TIL du malade en culture. On réinjecte les cellules modifiées au malade, celles-ci infiltrant la tumeur et y produisent le TNF en grande quantité, d'où la destruction de la tumeur. Est en projet l'introduction dans les cellules tumorales, du gène qui code pour l'IL 2. Celle-ci, produite en grande quantité, rendrait plus importante la prolifération des cellules tueuses au niveau de la tumeur. Les thérapies cellulaires offrent donc un aspect thérapeutique nouveau, avec la possibilité de modifier, en laboratoire, des cellules, soit au moyen de facteurs de croissance, soit en introduisant des gènes, puis on réinjecte ces cellules en grand nombre, aux malades. Les progrès des traitements immunologiques des cancers résultent des connaissances fondamentales de l'immunologie, de la génétique, de la biologie cellulaire (25) .

VI) LES NOUVELLES THERAPIES ANTICANCEREUSES

VI.1) LE MECANISME D'APOPTOSE

Il existe, à l'intérieur de chaque cellule de notre organisme, un système qui, s'il est stimulé, déclenche un processus d'autodestruction : c'est l'"apoptose". Au niveau des cancers, les cellules malignes prolifèrent pour donner naissance à une tumeur, ce qui laisserait supposer que le mécanisme d'autodestruction ne fonctionne pas. Il s'agit donc de trouver des médicaments qui seront capables de débloquent le système d'apoptose, afin de provoquer la mort de la cellule cancéreuse : ceci est au stade de recherches en laboratoire (52).

VI.2) LES ANTI-PROSTAGLANDINES

Les cellules cancéreuses sont capables de produire des prostaglandines du groupe PGE 2 et PGF 2 alpha ou de provoquer leur production par les macrophages environnants. Ces prostaglandines interviennent dans l'initiation et la croissance tumorales. Elles favorisent la néoangiogenèse tumorale, entravent l'action de cellules immunitaires, "natural killer" et T cytotoxiques, et participent au message de division cellulaire. L'administration buccale quotidienne d'un anti-prostaglandine a entraîné des régressions tumorales plus ou moins complètes, chez des patients atteints de cancers primitifs ou métastatisés. Ces cancers étaient de sites variés et ne répondaient pas aux traitements classiques. Les anti-prostaglandines pourraient devenir une thérapeutique antitumorale efficace d'un coût et d'une toxicité plus faibles que les traitements classiques (8).

VI.3) LES ONCOGENES ET LES ANTI-ONCOGENES

Les oncogènes sont des gènes cellulaires normaux qui contrôlent la prolifération et la différenciation cellulaires. Leur activation favorise la prolifération cellulaire. Dans la cellule cancéreuse, le fonctionnement de ces gènes est perturbé, ce qui conduit à une multiplication cellulaire anarchique. Les anti-oncogènes, contrairement aux oncogènes, inhibent la prolifération cellulaire. Leur inactivation provoque donc la prolifération cellulaire.

Le rétinoblastome, tumeur rare de l'enfant, est l'exemple type d'une tumeur secondaire à la perte de l'activité d'un anti-oncogène. Les oncogènes et les anti-oncogènes permettraient d'instaurer un nouveau type de traitement des affections néoplasiques (17).

IV.4) L'ELECTROCHIMIOThERAPIE

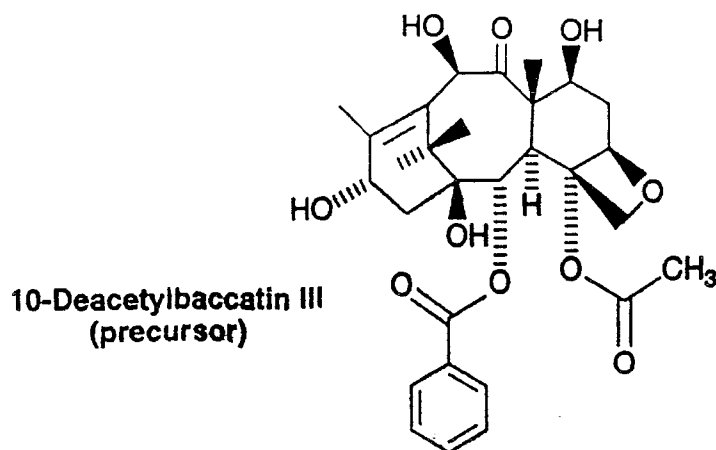
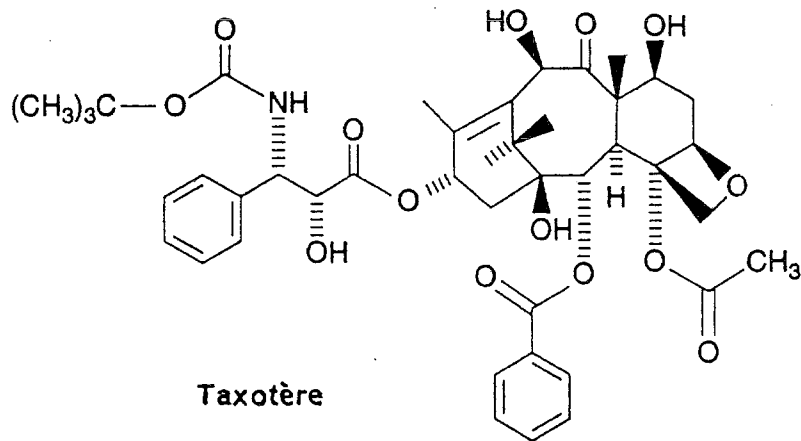
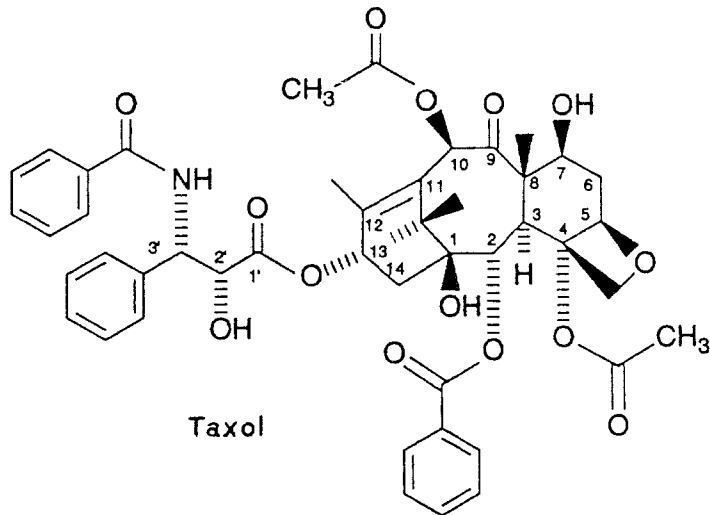
Une nouvelle méthode de destruction des tumeurs cancéreuses vient d'être créée : c'est l'"électrochimiothérapie". Elle consiste à améliorer la pénétration d'agents anticancéreux actifs dans les cellules (par exemple, la bléomycine n'est efficace qu'à l'intérieur de la cellule), au moyen d'impulsions électriques qui rendent les cellules perméables provisoirement. Ceci permettrait de potentialiser l'effet d'une faible dose de bléomycine et ainsi de réduire la toxicité. Les chercheurs sont actuellement en "phase II" chez l'homme (29).

IV.5) LA PHOTOCHEMIOThERAPIE

C'est une thérapie qui traite les lésions néoplasiques endobronchiques par un laser colorant sous fibroscopie. Les lésions qui sont à traiter sont au préalable sensibilisées par un réactif (hématoporphyrine dérivée) injecté par voie intraveineuse quelques jours avant l'illumination. Les tumeurs sont capables de retenir longtemps et sélectivement le réactif. La méthode ne présente pas de toxicité. Des précautions sont à prendre pour éviter la photosensibilisation cutanée : le patient ne doit pas s'exposer aux rayons ultraviolets du soleil pendant 15 jours. Les résultats montrent que la photochimiothérapie est une méthode efficace dans le cas où la lésion est de petite taille (55).

VI.6) LE TAXOL : UNE MOLECULE D'ESPOIR

Taxol and Taxotère can be synthesized from precursor



Un produit naturel appelé taxol a montré des résultats prometteurs dans des cas avancés de cancers de l'ovaire, du sein, et d'autres cancers. Pour les études cliniques, le taxol a été essentiellement obtenu par extraction de l'écorce d'un if du Pacifique, le Taxus brevifolia, qui pousse dans les forêts de l'ouest américain et du Canada. Les ifs poussent lentement et le procédé d'extraction du taxol est difficile et coûteux. Le taxol se fixe sur la tubuline, ce qui a pour effet de stabiliser la mitose cellulaire par blocage de la dépolymérisation des microtubules. La firme pharmaceutique française, Rhône-Poulenc Rorer, a découvert le taxotère, qui est un analogue du taxol. Le taxotère diffère du taxol par :

- un groupe *tert*-butoxycarbonyl à la place du groupe benzoyl sur la chaîne portée par C-13,
- un groupe hydroxyl à la place du groupe acétoxyl sur C-10.

Ces modifications structurales confèrent au taxotère une meilleure hydrosolubilité et donc une meilleure biodisponibilité que le taxol. Le taxotère est obtenu par hémisynthèse à partir d'un précurseur du taxol, isolé des aiguilles de l'if. La matière première pour la synthèse partielle est la 10-désacétylbaccatine III qui peut être extraite massivement à partir des feuilles du Taxus baccata, un if européen (7).

CONCLUSION

Dans cette thèse, nous avons essayé de traiter de la toxicité des médicaments anticancéreux qui est dominée par :

- une toxicité hématologique,
- des troubles digestifs.

La cytotoxicité intrinsèque des médicaments anticancéreux, qui est responsable de leur efficacité thérapeutique, peut, en contrepartie, entraîner des effets nocifs sur différents organes et tissus.

La plupart des médicaments anticancéreux sont toxiques sur les cellules-souches de la moelle osseuse. De plus, de nombreux agents anticancéreux présentent une hépatotoxicité notable et parfois aussi une certaine néphrotoxicité.

Il n'était, bien sûr, pas possible de citer toutes les toxicités de chaque médicament. Nous avons vu comment nous pouvons limiter la toxicité générale de la chimiothérapie anticancéreuse qui a une action dans tout l'organisme. Un bilan préalable et un ajustement des doses sont nécessaires dans le but d'obtenir une thérapeutique la plus efficace possible et des effets toxiques les plus faibles possibles.

Les recherches dans le domaine de la thérapeutique anticancéreuse visent à réduire la toxicité des médicaments antinéoplasiques. On tente de rendre, l'action des agents antitumoraux, spécifique, afin de diminuer leurs effets indésirables : on cherche à obtenir une action locale, grâce à l'utilisation des liposomes, des anticorps monoclonaux. Nous pouvons remarquer que les thérapeutiques anticancéreuses récentes ne donnent généralement pas tous les résultats escomptés, puisqu'il existe une différence considérable entre la conception et la mise en application. Les traitements avec l'interféron - α (IFN - α) et l'interleukine - 2 (IL - 2) qui sont sur le marché en Europe, semblent plutôt décevants puisque ces deux molécules possèdent des effets indésirables fréquents et parfois sévères.

Que devons-nous penser des facteurs de croissance hématopoïétiques, G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) et GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor), qui visent à réduire les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse et qui apparaissent sur le marché ?

Après les derniers échecs relatifs des nouvelles thérapeutiques anticancéreuses, nous avons le sentiment que les résultats avec les facteurs de croissance hématopoïétiques seront au-dessous des espoirs attendus. Faut-il alors porter nos recherches vers d'autres types de thérapeutiques comme l'homéopathie, par exemple ?

Les Laboratoires d'homéopathie BOIRON ont, en effet, entrepris des travaux en cancérologie, sur le promoteur qui intervient dans la cancérogénèse. Leurs études ont montré que l'administration du promoteur à doses infinitésimales permet de contrôler l'évolution du cancer. Si on réussit à traiter le cancer par l'homéopathie, ce sera une grande révolution dans le domaine de la cancérologie : la toxicité est absente puisque des doses infinitésimales sont utilisées.

Enfin, un autre progrès est attendu dans la prévention avec les facteurs diététiques susceptibles de diminuer le risque de cancer, tels que les régimes alimentaires hypocaloriques :

- une baisse de la consommation de lipides et de protides,
- un apport nutritionnel en vitamine A, en bêta-carotène, en vitamine C et en vitamine E,
- une supplémentation en substances minérales telles que le sélénium, le zinc, le molybdène, le fer, le calcium, le fluor, le potassium,
- une absorption de fibres alimentaires (fruits, légumes, céréales, graines).

LA PREVENTION DU CANCER, C'EST AUSSI ET SURTOUT LA LUTTE CONTRE LE TABAC ET L'ALCOOL.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE**OUVRAGES :**

ANDRE P.

L'interleukine 2 en immunothérapie clinique.

Thèse de Pharmacie de l'Université de Grenoble I, 1992.

ASSIM.

Immunologie clinique.

MEDSI / Mc GRAW-HILL, 1990.

BACH J.-F., LESAVRE P.

Immunologie.

Collection de la biologie à la clinique - Médecine - Sciences.

Flammarion, 1989.

CHABNER B. A.

Pharmacologic Principles of cancer treatment.

W. B. SAUNDERS company Philadelphia, 1982.

CHABNER B. A.

Cancer chemotherapy and biological response modifiers.

Annual 10 - Elsevier, 1988.

CLAVEL M., CATIVEL G.

Vomissements anticipés et impératif d'efficacité sur l'émésis dès la première cure de chimiothérapie.

Collection Z chimio, 1991.

GERARD J. P., BOBIN J. Y., CLAVEL M.

Cancérologie pour le praticien.

SIMEP S. A., 1986.

GIROUD J.-P., MATHE G., MEYNIEL G.

Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique - 2ème édition.
Expansion Scientifique Française, 1988.

HOERNI B.

Surveillance des malades cancéreux.

Encyclopédie des cancers- Flammarion médecine-sciences, 1986.

HOERNI B.

Le médecin généraliste face aux cancers.

Pratique oncologique - Ellipses, 1988.

HOERNI, TUBIANA.

Prévention et diagnostic des cancers.

Encyclopédie des cancers - Flammarion médecine-sciences, 1989.

JACQUILLAT Cl., KHAYAT D., WEIL U., BAND P. R.

LES CANCERS Guide clinique, pronostique et thérapeutique.

Editeur MALOINE, DECARIE, 1986.

KOUKAY N.

Rôle du zinc et du sélénium dans la génération des radicaux libres lors des accidents ischémiques du myocarde.

Thèse de Pharmacie de l'Université de Grenoble I, 1989.

MACHY P., LESERMAN L.

Les liposomes en biologie cellulaire et pharmacologie.

Collection : Recherches en- Editions INSERM, 1987.

POWIS G., HACKER M. P.

The Toxicity of Anticancer Drugs.

Pergamon Press, 1991.

TUBIANA.

Thérapeutique des cancers.

Encyclopédie des cancers - Flammarion Médecine sciences, 1986.

Dossier du C.N.I.M.H., Mars-Avril 1985, VI, 2 .

Dossier du C.N.I.M.H., Novembre-Décembre 1985, VI, 6 .

Dossier du C.N.I.M.H., 1986, VII, 1.

ARTICLES :

- 1 - ANDREWS P., HAWTHORN J.
The neurophysiology of vomiting.
Bailliere's Clinical Gastroenterology, 1988, 2, 141-168 .
- 2 - ARNDT D., FICHTNER I., NISSEN E.
Liposomes as Carrier of Methyl-GAG, Increased
Antitumor Activity and Reduced Hypoglycemia in Mice.
Oncology, 1987, 44 (4), 257-262.
- 3 - BAINES M., OLIVER D. J., CARTER R. L.
Medical management of intestinal obstruction in patients with
advanced malignant disease. A clinical and pathology study.
Lancet, 1985, 2, 990-993.
- 4 - BALDWIN R.W., EMBLETON M. J., PIMM M. V.
Monoclonal Antitumor Antibodies for Tumour Detection and
Therapy.
Behring Inst. Mitt., 1984, 74, 3-13.
- 5 BIENVENU P., CARON L., GASPARUTTO D., KERGONOU J.-F.
Assessing and counteracting the prooxidant effects of anticancer
drugs.
Free Radicals and Aging, 1992, 257-265.
- 6 - BLUMENTHAL R. D., SHARKEY R. M., GOLDENBERG D. M.
Current perspectives and challenges in the use of monoclonal
antibodies as imaging and therapeutic agents.
Advanced Drug Delivery Reviews, 1990, 4, 279-318.
- 7 - BORMAN S.
Scientists Mobilize To Increase Supply of Anticancer
Drug Taxol.
News, 1991, 2, 11-18.

- 8 - BREAU J.-L.
Les nouveaux traitements anti-prolifératifs.
La Gazette Médicale, 1992, 12, 13-18.
- 9 - CASELLAS P., BUURIE B.J.P., GROS P., JANSEN F.K.
Kinetics of cytotoxicity induced by immunotoxins.
Enhancement by lysosomotropic amines and carboxylic ionospheres.
J. Biol. chem., 1984, 259, 9359-9364.
- 10 - CASSILETH B. R., LUSK E. J., STROUSE T.B.
Psychosocial status in chronic illness. A comparative analysis of six
diagnostic groups.
New Engl. J. Med., 1984, 311, 506-511.
- 11 - CHAN L., O'MALLEY B. W.
Mechanism of action of the steroid hormones.
New Engl. J. Med., 1976, 294, 1322.
- 12 - CHANG T. M.
Induction chemotherapy for advanced head and neck cancers :
a literature review.
Head and neck surgery, 1988, 10, 150-159.
- 13 - CHATAL J.-F., PELTIER P., BARDIES M., CHETANNEAU A., THEDREZ P.,
FAIVRE-CHAUVET A., GESTIN J.-F.
Does immunoscintigraphy serve clinical needs effectively ?
Is there a future for radioimmunotherapy ?
Eur. J. Nucl. Med., 1992, 19, 205-213.
- 14 - CICARDI M., CARDINAL M., BISIANI G., ROSTI A., ALLAVENA P.,
AGOSTINI A.
The systemic capillary leak syndrome : Appearance of
interleukin - 2 receptor positive cells during attacks.
Ann. Inter. Med., 1990, 113, 475-477.

- 15 - CLOAK M.M., CONNOR T. H., STEVENS K.R.
Occupational exposure of nursing personnel to antineoplastic agents.
Oncology Nursing Forum, 1985, 12, 33-39.
- 16 - COATES A., ABRAHAM S., KAYE S. B.
On the receiving end-patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1983, 19, 203-208.
- 17 - COINDRE J.-M.
La biologie moléculaire en cancérologie (II) - Implications pratiques.
Le généraliste, 1992, 1329, 10-14.
- 18 - COUDRAY C., MOUHIEDDINE S., RICHARD M. J., ARNAUD J., DE LEIRIS J., FAVIER A.
Effects of adriamycin on chronic cardiotoxicity in selenium-deficient rats.
Basic Research in Cardiology, 1992, 87, 173-183.
- 19 - Council on Scientific Affairs.
Effect of toxic chemicals on the reproductive system.
JAMA, 1985, 253, 3431-3437.
- 20 - CROZET B., BOBIN J. Y., RANCHERRE J. Y., MAYER M.
Accidents d'extravasation des chimiothérapies anticancéreuses.
Conc. Med., 1987, 109 (31), 2862-2867.
- 21 - DENICOFF K. D., RUBINOW D. R., PAPA M. Z., SIMPSON C., SEIPP C. A., LOTZE M. T., CHANG A. E., ROSENSTEIN D., ROSENBERG S. A.
The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and LAK cells.
Ann. Inter. Med., 1987, 107, 293-300.
- 22 - DOZIER N., BALLENTINE R.
Practical considerations in the preparation and administration of cancer chemotherapy.
Am. J. I. V. Therap. Clin. Nutr., 1983, 10, 6-15.

- 23 - EXTRA J. M., MARTY M.
Ondansétron : nouvel antiémétique de référence.
Cahiers Cancer, 1991, 3, 23-26
- 24 - FREEMAN N. J., COSTANZA M. E.
5-fluorouracil associated cardiotoxicity.
Cancer, 1988, 61, 36-45.
- 25 - FRIDMAN W. H.
L'immunothérapie des cancers.
Supplément La recherche, 1991, 237, 46-63.
- 26 - GOODMAN J., HOCHSTEIN P.
Generation of free radicals and lipid peroxidation by redox cycling of
adriamycin and daunomycin.
Biochemical and biophysical research communications,
1977, 77 (2), 797-803.
- 27 - GRALLA R. J.
An outline of anti-emetic treatment
Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1989, 25 (suppl. 1), 7-11.
- 28 - GREGORIADIS G.
Liposomes as carriers of drugs.
Subcell Biochem, 1989, 14, 363-378.
- 29 - GRUHIER F., DE PRACONTAL M.
L'électricité contre le cancer.
Le nouvel observateur, 1991, 1416, 64.
- 30 - HALLIWELL B., GUTTERIDGE J. M. C.
Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease.
Biochem. J., 1984, 219, 1-14.
- 31 - HASINOFF B.B.
Self-reduction of the Iron (III) -doxorubicin complex.
Free Radical Biology and Medicine, 1989, 7, 583-593.

- 32 - HAWTHORN J.
The physiological basis of chemotherapy-induced emesis.
Clinician, 1988, 3, 14-20.
- 33 - HESKETH P. J., GANDARA D. R.
Serotonin antagonists : a new class of antiemetic agents.
J. Natl. Cancer Inst., 1991, 83, 613-620.
- 34 - HOERNI B.
Relation médecin-malade et décision en cancérologie.
Bull.Cancer, 1987, 74, 307-312.
- 35 - JOSS R. A., BRAND B. C., BUSER K. S., CERNY T.
The symptomatic control of cytostatic drug-induced emesis.
A recent history review.
Eur. J. Cancer, 1990, 26, (suppl. 1), 2-8.
- 36 - KAASA S., KVALOY S., DICATO M. A.
A comparison of ondansetron with metoclopramide in the prophylaxis
of chemotherapy-induced nausea and vomiting-A randomize double-
blind study.
Eur. J. Cancer, 1990, 26, 311-314.
- 37 - KIM S., HOWELL S. B.
Multivesicular Liposomes Containing Cytarabine for Slow-Release SC
Administration.
Cancer Treatment Reports, 1987, 71(5), 447-450.
- 38 - KIM S., KIM D. J., HOWELL S. B.
Modulation of the peritoneal clearance of liposomal cytosine
arabioside by blank liposomes.
Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 1987, 19(4), 307-310.
- 39 - KOJIMA N., UENO N., TAJANO M., YABUSHITA H., NOGUCHI M.,
ISHIRARA M., YAGI K.
Effect of Adriamycin Entrapped by Sulfatide-Containing Liposomes
on Ovarian Tumor-Bearing Nude Mice.
Biotechnology and supplied biochemistry, 1986, 8(5), 471-478.

- 40 - LASIC D.D.
Les liposomes.
La Recherche, 1989, 20(212), 904-913.
- 41 - LASZLO J., LUCAS V. S., PHARM B. S.
Emesis as a critical problem in chemotherapy.
N. Engl. J. Med., 1981, 305, 948-949.
- 42 - LEE R. E., LOTZE M. T., SHIBBER J. M., TUCHER E., BONOW R. O.,
OGNIBENE F. P., CARRASQUILLO J. A., SHELMANER J. H., PRILLO J. E.
Cardiorespiratory effects of immunotherapy with interleukin-2.
J. Clin. Oncol., 1989, 7, 7-20.
- 43 - LESERMAN L. D., MACHY P., DEVAUX C., BARBET J.
Antibody-bearing liposomes : targeting in vivo.
Biology of the Cell, 1983, 47, 111-116.
- 44 - LEWIS A. D., HAYES J. D., WOLF C. R.
Glutathione and glutathione-dependent enzymes in ovarian
adenocarcinoma cell lines derived from a patient before and
after the onset of drug resistance.
Carcinogenesis, 1988, 9(7), 1283-1287.
- 45 - LOPEZ, BERENSTEIN G., HOPFER R. L., MEHTA R., MEHTA K., HERSH E. M.,
JULIANO R. L.
Liposome-encapsulated amphotericin B for treatment of disseminated
candidiasis in neutropenic mice.
J. Infect. Dis., 1984, 150, 278-283.
- 46 - MACH J.-P., PELEGRIN A., BUCHEGGER F.
Imaging and therapy with monoclonal antibodies in non-hemato-
poietic tumors.
Current Opinion in Immunology, 1991, 3, 685-693.
- 47 - MARQUIS D., KADOUCHE J.
Tests rapides et anticorps monoclonaux.
Tempo Médical, 1986, 222, 5-14.

- 48 - MILSTEIN C.
Monoclonal Antibodies.
Scientific American, 1990, 243 (4), 66-76.
- 49 - NERENZ D. R., LEVENTHAL H., EASTERLING D. V., LOVE R. R.
Anxiety and drug taste as predictors of anticipatory nausea in cancer chemotherapy.
J. Clin. Oncol., 1986, 4, 224-233.
- 50 - NETA R., DOUCHES S., OPPENHEIM J. J.
Interleukin I is a Radioprotector.
J. Immunol., 1988, 136, 1483-2485.
- 51 - OUWERKERK J., KEIZER H. J.
Psychologic aspects of the treatment of emesis in cancer nursing.
Semin. in Oncol. Nurs., 1990, 6, (suppl. 1), 6-9.
- 52 - PARINAUD F.
Cancer : pousser les cellules malignes au suicide.
Bien-Etre et Santé, 1991, 87, 6.
- 53 - RIONDEL J., JACQUOT M., FESSI H., PUISIEUX F., POTIER P.
Effects of free and liposome encapsulated taxol on two brain tumors xenografted into nude mice.
In vivo, 1992, 6, 23-28.
- 54 - SAMOUN M., POTOCKA A. C., PILLIERE R., DELORME G., PRINSEAU J., BAGLIN A.
Cardiotoxicité du 5-fluorouracile, Deux observations.
La Presse Médicale, 1991, 20(10), 458-460.
- 55 - SANSON C., GUERIN J. C.
La photochimiothérapie.
La Revue du Praticien-Médecine Générale, 1992, 6(172), 715.

- 56 - SAUTEREAU A. M., CROST S., TOCANNE J. F.
Inhibition of tumor cell growth *in vitro* and *in vivo* by 2-methyl
9-hydroxyellipticinium entrapped within phospholipid vesicles.
Biopharmaceutics and drug disposition, 1986, 7(4),357-371.
- 57 - SCHNEIDER M.
Incidence of delayed cisplatin-induced emesis following acute anti-
emetic prophylaxis with granisetron- An historical review.
Advances in emetic control, 1990, 19-21.
- 58 - SCULIER J. P., COUNE A., BRASSINNE, LADURON C., HOLLAERT C.
Premiers essais d'utilisation intraveineuse du liposome ultrasoniqué en
thérapeutique humaine.
Médecine/sciences, 1987, 3, 41-44.
- 59 - SEIGEL L. J.
The control of chemotherapy-induced emesis.
Ann. int. Med., 1981, 95, 352-359.
- 60- VAICKUS L., FOON K. A.
Overview of Monoclonal Antibodies in the Diagnosis and Therapy
of Cancer.
Cancer Investigation, 1991, 9(2), 195-209.
- 61 - WILCOX P. M., FETTING J. H., NETTESHEIM K. M., ABELOFF M. D.
Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide,
methotrexate and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast
carcinoma.
Cancer Treat. Rep., 1982, 66, 1601-1604.
- 62 - WONG K. K., HIRCH M. S.
Herpes virus infection in patients with neoplastic disease.
Am. J. Med., 1984, 76, 464-478.
- 63 - ZITTOUN R.
Considérations théoriques sur la qualité de vie des cancéreux traités.
Bordeaux Med., 1984, 17, 577-580.

PLAN

PLAN

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	9 à 19
1ère PARTIE:	
ETUDE DE LA TOXICITE DES MEDICAMENTS ANTINEOPLASIQUES	20 à 120
I) <u>LA CHIMIOThERAPIE</u>	21 à 97
1.1) <u>GENERALITES</u>	22, 23
1.2) <u>LES DIVERS TYPES DE TOXICITES</u>	24 à 48
1.2.1) <u>LES TOXICITES AIGUES</u>	24 à 41
1.2.1.1) <u>LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE</u>	24 à 27
1.2.1.2) <u>LA TOXICITE LYMPHOIDE ET L'IMMUNOSUPPRESSION</u>	27, 28
1.2.1.3) <u>LA TOXICITE DIGESTIVE</u>	28 à 31
1.2.1.3.1) <u>L'EFFET EMETISANT</u>	28, 29
1.2.1.3.2) <u>AU NIVEAU DES MUQUEUSES</u>	29, 30
1.2.1.3.2.1) <u>Les ulcérations</u>	29, 30
1.2.1.3.2.2) <u>Les candidoses</u>	30
1.2.1.3.3) <u>LES TROUBLES DU TRANSIT</u>	30, 31
1.2.1.3.3.1) <u>La diarrhée</u>	30, 31
1.2.1.3.3.2) <u>La constipation</u>	31
1.2.1.4) <u>LA TOXICITE CUTANEE ET DES PHANERES</u>	31 à 34
1.2.1.4.1) <u>LES PHANERES</u>	31 à 33
1.2.1.4.1.1) <u>Les ongles</u>	31, 32
1.2.1.4.1.2) <u>L'alopécie</u>	32, 33
1.2.1.4.2) <u>AU NIVEAU DE LA PEAU</u>	33, 34
1.2.1.5) <u>LES CONJONCTIVITES</u>	34
1.2.1.6) <u>LA TOXICITE VESICALE</u>	34
1.2.1.7) <u>LA TOXICITE RENALE</u>	34 à 37
1.2.1.8) <u>LA TOXICITE CARDIAQUE</u>	37, 38
1.2.1.8.1) <u>LA MYOCARDIOPATHIE</u>	37
1.2.1.8.2) <u>LES INSUFFISANCES CORONARIENNES</u>	37, 38
1.2.1.8.3) <u>L'INSUFFISANCE CARDIAQUE</u>	38

I.2.1.9) <u>LA NEUROTOXICITE</u>	38, 39
I.2.1.9.1) LA TOXICITE PERIPHERIQUE	38
I.2.1.9.2) LES TOXICITES CENTRALES AIGUES	38, 39
I.2.1.9.3) LA TOXICITE OTOLOGIQUE	39
I.2.1.10) <u>LA TOXICITE HEPATIQUE</u>	39, 40
I.2.1.10.1) LA CYTOLYSE	39
I.2.1.10.2) LA CHOLESTASE	40
I.2.1.11) <u>LA TOXICITE "METABOLIQUE"</u>	40
I.2.1.12) <u>LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE</u>	40
I.2.1.13) <u>LA TOXICITE LOCALE</u>	41
I.2.2) LES TOXICITES CHRONIQUES	41 à 48
I.2.2.1) <u>LA MYELOTXICITE</u>	41, 42
I.2.2.2) <u>LA TOXICITE LYMPHOÏDE ET L'IMMUNOSUPPRESSION</u>	42
I.2.2.3) <u>LA TOXICITE DIGESTIVE</u>	42
I.2.2.4) <u>LA TOXICITE CUTANEE ET DES PHANERES</u>	42
I.2.2.5) <u>LA TOXICITE RENALE</u>	42
I.2.2.6) <u>LA TOXICITE CARDIAQUE</u>	43
I.2.2.7) <u>LA NEUROTOXICITE</u>	43, 44
I.2.2.8) <u>LA TOXICITE HEPATIQUE</u>	44
I.2.2.9) <u>LA TOXICITE PULMONAIRE</u>	44, 45
I.2.2.9.1) LES SURINFECTIONS PULMONAIRES	44
I.2.2.9.2) LES INFILTRATS PULMONAIRES	44
I.2.2.9.3) LES FIBROSES PULMONAIRES	45
I.2.2.10) <u>LA TOXICITE SUR LES FONCTIONS GONADIQUES ET DE</u> <u>LA REPRODUCTION</u>	45 à 48
I.2.2.10.1) LA TOXICITE GENITALE CHEZ LA FEMME	47, 48
I.2.2.10.2) LA TOXICITE GENITALE CHEZ L'HOMME	48
I.3) <u>LES CLASSES D'AGENTS ANTICANCEREUX ET LEUR TOXICITE</u>	49 à 88
I.3.1) LES AGENTS ALCOYLANTS ET LES APPARENTES	49 à 61
I.3.1.1) <u>LES MOUTARDES A L'AZOTE</u>	49 à 52
I.3.1.1.1) CHLORMETHINE (CARYOLYSINE ^R)	49
I.3.1.1.2) LES OXAZOPHORINES	50
I.3.1.1.2.1) <u>Cyclophosphamide (ENDOXAN^R)</u>	50
I.3.1.1.2.2) <u>Ifosfamide (HOLOXAN^R)</u>	51
I.3.1.1.3) MELPHALAN (ALKERAN ^R)	51, 52
I.3.1.1.4) CHLORAMBUCIL (CHLORAMINOPHENE ^R)	52

I.3.1.2) <u>LES ETHYLENES-IMINES</u>	52 à 54
I.3.1.2.1) TRIETHYLENE-THIOPHOSPHORAMIDE (THIOTEPA ^R)	52, 53
I.3.1.2.2) HEXAMETHYLMELAMINE (HEXASTAT ^R)	54
I.3.1.3) <u>LES ALKYL SULFONATES</u>	54, 55
I.3.1.4) <u>LES NITROSO-UREES</u>	55 à 57
I.3.1.4.1) CARMUSTINE (BICNU ^R)	55
I.3.1.4.2) LOMUSTINE (BELUSTINE ^R)	56
I.3.1.4.3.) STREPTOZOCINE (ZANOSAR ^R)	56, 57
I.3.1.4.4.) FOTEMUSTINE (MUPHORAN ^R)	57
I.3.1.5) <u>LES TRIAZENES ET LA PROCARBAZINE</u>	57 à 59
I.3.1.5.1) LES TRIAZENES	57, 58
I.3.1.5.2) PROCARBAZINE (NATULAN ^R)	58, 59
I.3.1.6) <u>LA MITOMYCINE C (AMETYCINE^R)</u>	59
I.3.1.7) <u>LES ORGANOPLATINES</u>	59 à 61
I.3.1.7.1) CISPLATINE (CISPLATINE ^R , CISPLATYL ^R)	60
I.3.1.7.2) CARBOPLATINE (PARAPLATINE ^R)	61
I.3.1.8) <u>PIPOBROMAN (VERCYTE^R)</u>	61
I.3.2) LES AGENTS INTERCALANTS	61 à 73
I.3.2.1) <u>LES ANTHRACYCLINES</u>	62
I.3.2.1.1) ACLARUBICINE (ACLACINOMYCINE ^R)	62, 63
I.3.2.1.2) DAUNORUBICINE ou RUBIDOMYCINE (CERUBIDINE ^R)	64 à 65
I.3.2.1.3) DOXORUBICINE ou ADRIAMYCINE (ADRIBLASTINE ^R)	65 à 67
I.3.2.1.4) EPIRUBICINE (FARMORUBICINE ^R)	67, 68
I.3.2.1.5) ZORUBICINE (RUBIDAZONE ^R)	68, 69
I.3.2.1.6) PIRABUCINE (THEPRUBICINE ^R)	69
I.3.2.2) <u>LES ACRIDINES</u>	69, 70
I.3.2.3) <u>LES ELLIPTICINES</u>	70, 71
I.3.2.4) <u>LES ANTHRAQUINONES</u>	71, 72
I.3.2.5) <u>LES ACTINOMYCINES</u>	72
I.3.2.6) <u>LES ANTHRACENE BISHYDRAZONES</u>	73
I.3.3) LES ANTIMETABOLITES	73 à 78
I.3.3.1) <u>LES ANTIFOLIQUES</u>	73 à 75

I.5.1.6) <u>LES TROUBLES DU METABOLISME DU SODIUM</u>	95
I.5.2) LES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX	95
I.6) <u>LA MANIPULATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX</u>	96, 97
I.6.1) LES PRODUITS EXIGEANT DES PRECAUTIONS ELEMENTAIRES DE MANIPULATION	96
I.6.2) LES PRECAUTIONS GENERALES	96, 97
I.6.3) LES PRECAUTIONS PARTICULIERES	97
I.6.4) LES PROJECTIONS DE MEDICAMENTS ANTICANCEREUX	97
II) <u>L'HORMONOTHERAPIE</u>	98 à 120
II.1) <u>LES HORMONES</u>	100 à 108
II.1.1) LES GLUCOCORTICOIDES	100 à 102
II.1.2) LES OESTROGENES	102 à 104
II.1.3) LES PROGESTATIFS	104, 105
II.1.4) LES ANDROGENES	106
II.1.5) L'ASSOCIATION HORMONE-CYTOTOXIQUE	106 à 108
II.1.5.1) <u>ESTRAMUSTINE (ESTRACYT^R)</u>	106, 107
II.1.5.2) <u>PREDNIMUSTINE (STEREOCYT^R)</u>	107, 108
II.2) <u>LES ANTI-HORMONES</u>	108 à 112
II.2.1) LES ANTI-GLUCOCORTICOIDES	108, 109
II.2.2) LES ANTI-OESTROGENES	109, 110
II.2.3) LES ANTI-ANDROGENES	110, 111
II.2.3.1) <u>CYPROTERONE ACETATE (ANDROCUR^R)</u>	110, 111
II.2.3.2) <u>FLUTAMIDE (EULEXINE^R)</u>	111
II.2.4) LES DERIVES DE LA PROGESTERONE	111, 112
II.3) <u>LES INHIBITEURS DE LA FONCTION SURRENALIENNE ET DE L'AROMATASE</u>	112 à 115
II.3.1) <u>LES COMPOSES NON STERIDIENS</u>	112 à 114
II.3.1.1) <u>AMINOGLUTETHIMIDE (ORIMETEN^R)</u>	113
II.3.1.2) <u>KETOCONAZOLE (NIZORAL^R)</u>	114
II.3.2) <u>LES COMPOSES STERIDIENS</u>	114, 115
II.3.2.1) <u>TESTOLOLACTONE (TESLAC^R)</u>	114
II.3.2.2) <u>TRILOSTANE</u>	115

II.4) <u>LES INHIBITEURS DE LA FONCTION HYPOPHYSAIRE ET GONADIQUE</u>	115 à 117
II.4.1) LES ANALOGUES ET ANTAGONISTES DE L'HORMONE HYPOTHALAMIQUE GnRH	115 à 117
II.4.1.1) <u>LES ANALOGUES DE LA GnRH</u>	115, 116
II.4.1.2) <u>LES ANTAGONISTES de la GnRH</u>	116, 117
II.4.2) BROMOCRIPTINE (PARLODEL^R)	117
II.5) <u>LE TRAITEMENT DES CANCERS THYROIDIENS PAR SUPPRESSION DE L'HORMONE THYREOPE</u>	117 à 119

2ème PARTIE

DONNEES PRATIQUES CONCERNANT LA TOXICITE DES MEDICAMENTS ANTINEOPLASIQUES (BASEES SUR NOTRE EXPERIENCE A L'HOPITAL)	121 à 149
--	-----------

I) LES TYPES DE CANCERS	123
II) <u>LES AGENTS CHIMIOOTHERAPEUTIQUES</u>	123 à 131
II.1) <u>LE CISPLATINE</u>	123 à 128
II.1.1) LA TOXICITE RENALE	124
II.1.2) LES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES ET CHIMIQUES AU NIVEAU DU REIN	125
II.1.3) LES EFFETS SUR LE DEBIT SANGUIN RENAL ET SUR LE TAUX DE FILTRATION GLOMERULAIRE	125
II.1.4) LA PERTE DE MAGNESIUM	125
II.1.5) LA PROTECTION	126 à 128
II.1.5.1) <u>L'HYDRATATION ET LES DIURETIQUES</u>	126
II.1.5.2) <u>LES COMPOSES SOUFRES</u>	126, 127
II.1.5.3) <u>LES AUTRES TOXICITES</u>	127, 128
II.2) <u>LE METHOTREXATE</u>	128, 129
II.3) <u>LA BLEOMYCINE</u>	129
II.4) <u>LE 5-FLUOROURACILE</u>	129 à 131

<u>III) ETUDE D'UN PROTOCOLE DE CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE</u>	131 à 134
<u>III.1) EFFETS INDESIRABLES MAJEURS DES ANTICANCEREUX</u>	132, 133
<u>III.2) LES TRAITEMENTS ADJUVANTS</u>	133
<u>III.3) LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET HEMATOLOGIQUE</u>	133
<u>III.4) CONTRE -INDICATIONS DE LA CHIMIOThERAPIE</u>	134
<u>III.5) COMMENTAIRES DU PROTOCOLE</u>	134
<u>IV) LE PROBLEME DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS ANTICIPES</u>	135 à 145
<u>IV.1) VARIATION SELON LA CHIMIOThERAPIE</u>	135, 136
<u>IV.2) L'ABOUTISSEMENT FINAL D'UN MECANISME PHYSIOLOGIQUE COMPLEXE</u>	136 à 138
<u>IV.2.1) LA ZONE CHEMORECEPTIVE</u>	137
<u>IV.2.2) LES VOIES AFFERENTES</u>	137
<u>IV.2.3) LES CENTRES SUPERIEURS CORTICAUX</u>	137, 138
<u>IV.3) UN FACTEUR LIMITANT EN CHIMIOThERAPIE</u>	138, 139
<u>IV.4) LES TROIS TYPES CHRONOLOGIQUES DE NAUSEES ET VOMISSEMENTS</u>	139 à 140
<u>IV.4.1) LES EPISODES IMMEDIATS</u>	139
<u>IV.4.2) LES EPISODES RETARDES</u>	139, 140
<u>IV.4.3) LES EPISODES ANTICIPES</u>	140
<u>IV.5) UN REFLEXE PAVLOVIEN</u>	140, 141
<u>IV.6) UN PHENOMENE CONDITIONNE PAR LA PREMIERE CURE</u>	141 à 143
<u>IV.6.1) LA DUREE ET LA SEVERITE DES NAUSEES ET/OU VOMISSEMENTS</u>	141
<u>IV.6.2) LE TYPE DE CHIMIOThERAPIE</u>	142
<u>IV.6.3) LA PERCEPTION D'UN GOUT ANORMAL</u>	142
<u>IV.6.4) LE LIEU D'ADMINISTRATION DE LA CHIMIOThERAPIE</u>	142
<u>IV.6.5) LES SENSATIONS D'ANXIETE ET D'ANGOISSE</u>	142
<u>IV.6.6) LES CARACTERISTIQUES PROPRES AU PATIENT</u>	142 à 143
<u>IV.6.6.1) LA SUSCEPTIBILITE AU MAL DES TRANSPORTS</u>	143
<u>IV.6.6.2) L'AGE</u>	143
<u>IV.6.6.3) LE SEXE</u>	143

IV.7) <u>NECESSITE D'UN CONTROLE DE L'EMESIS LORS DE LA PREMIERE CURE</u>	143 à 145
IV.7.1) <u>LE CONTEXTE PSYCHOLOGIQUE</u>	143, 144
IV.7.1.1) <u>L'ACCEPTATION D'UN TRAITEMENT CHIMIOOTHERAPIQUE</u>	143
IV.7.1.2) <u>LA RELATION MALADE-EQUIPE SOIGNANTE</u>	144
IV.7.2) <u>L'OBTENTION DU CONTROLE LE PLUS EFFICACE SUR L'EMESIS</u>	144, 145
IV.7.3) <u>LES APPROCHES NON PHARMACOLOGIQUES</u>	145
V) <u>L'ADMINISTRATION D'ONDANSETRON (ZOPHREN^R)</u>	145 à 148
V.1) <u>MODE D'ACTION DE L'ONDANSETRON</u>	146
V.2) <u>EFFICACITE</u>	147
V.3) <u>TOLERANCE</u>	147
V.3.1) <u>EFFETS INDESIRABLES</u>	147
V.3.2) <u>TOLERANCE BIOLOGIQUE</u>	147
V.4) <u>ETUDES PARTICULIERES</u>	147, 148
V.4.1) <u>EN GERIATRIE</u>	147
V.4.2) <u>EN PEDIATRIE</u>	148

3ÈME PARTIE

LES PERSPECTIVES D'ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES ANTICANCEREUSES

150 à 191

I) <u>LES LIPOSOMES</u>	151 à 167
I.1) <u>DEFINITION DES LIPOSOMES</u>	153
I.2) <u>STABILITE DES MEMBRANES BIOLOGIQUES</u>	153, 154
I.3) <u>PREPARATION DES LIPOSOMES</u>	154, 155
I.4) <u>LES TYPES DE LIPOSOMES</u>	155
I.5) <u>INTERACTION AVEC LES CELLULES</u>	155, 156
I.6) <u>LES APPROCHES THERAPEUTIQUES</u>	156 à 159
I.7) <u>DES TRANSPORTEURS EFFICACES</u>	159 à 161
I.7.1) <u>TRANSPORTEURS DE MEDICAMENTS</u>	159, 160

I.7.2) <u>TRANSPORTEURS DE SUBSTANCES IMMUNO-MODULATRICES</u>	160, 161
I.8) <u>LES ESSAIS CLINIQUES EN CANCEROLOGIE</u>	161 à 167
I.8.1) <u>L'ADMINISTRATION DU 6-AMINOCHYSENE</u>	161
I.8.2) <u>L'ADMINISTRATION DE LA MITOGUAZONE</u>	162
I.8.3) <u>L'ADMINISTRATION DE LA CYTARABINE</u>	163 à 165
I.8.3.1) <u>LA VOIE SOUS-CUTANEE</u>	163, 164
I.8.3.2) <u>LA VOIE INTRAPERITONEALE</u>	164, 165
I.8.4) <u>L'ADMINISTRATION DE L'ADRIAMYCINE</u>	165, 166
I.8.5) <u>L'ADMINISTRATION DU 2-METHYL 9-HYDROXYELLIPTICINIUM</u>	166, 167
II) <u>LES ANTICORPS MONOCLONAUX</u>	168 à 175
II.1) <u>DEFINITION</u>	169 à 171
II.2) <u>TECHNIQUE DE PRODUCTION</u>	171, 172
II.3) <u>LES APPLICATIONS DES ANTICORPS MONOCLONAUX</u>	173, 174
II.4) <u>LA RADIOIMMUNOTHERAPIE</u>	175
III) <u>LES INTERFERONS</u>	176 à 178
IV) <u>LES INTERLEUKINES</u>	179 à 183
V) <u>LA THERAPIE CELLULAIRE</u>	184 à 186
VI) <u>LES NOUVELLES THERAPIES ANTICANCEREUSES</u>	187 à 191
VI.1) <u>LE MECANISME D'APOPTOSE</u>	188
VI.2) <u>LES ANTI-PROSTAGLANDINES</u>	188
VI.3) <u>LES ONCOGENES ET LES ANTI-ONCOGENES</u>	188, 189
VI.4) <u>L'ELECTROCHIMIOOTHERAPIE</u>	189
VI.5) <u>LA PHOTOCHEMIOOTHERAPIE</u>	189
VI.6) <u>LE TAXOL : UNE MOLECULE D'ESPOIR</u>	190, 191
<u>CONCLUSION</u>	192 à 194



AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE



De la Thèse dont l'intitulé est : Médicaments antinéoplasiques:
toxicité et perspectives d'alternatives thérapeutiques

CANDIDAT : M PHAM Dinh Toan

VU

GRENOBLE, le 2 Décembre 1992 Le Président du Jury P^r FAVIER

VU

GRENOBLE, le 18 février 1993

p/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de L'UFR Pharmacie

J. ROCHAT

