

MedWiki-DZ (<https://www.medwiki-dz.com/>)

La chimiothérapie dans le cancer bronchique

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:35

MedWiki-DZ :

La chimiothérapie dans le cancer bronchique

https://www.medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:la_chimiotherapie_dans_le_cancer_bronchique

Dernière mise à jour : **2019/04/16 13:35** - Imprimé le : **2026/02/08 16:14**



Table des matières

La chimiothérapie dans le cancer bronchique	1
La chimiothérapie dans le cancer bronchique	3
1. Introduction	3
2. Drogues et toxicités	3
2.1. Classification et mécanisme d'action	3
2.2. Préparation et administration	3
2.2.1. Avant la cure	3
2.2.2. Le jour de la cure	4
2.2.3. Après la cure (inter-cycle)	4
2.3. Effets indésirables	4
2.3.1. Toxicités hématologiques	5
2.3.2. Toxicité digestive	6
2.3.3. Toxicité cutanée	8
2.3.4. Autres toxicités	8
2.4. Gestion des toxicités	9
3. Indications et protocoles	9
3.1. Traitement systémique pour la maladie avancée ou métastatique	9
4. Évaluation de la réponse	11
4.1. Définition des lésions	11
4.2. Critères de réponse (RECIST)	11
5. Suivi	12

La chimiothérapie dans le cancer bronchique

1. Introduction

- Ce n'est pas un médicament, mais un principe de traitement regroupant plusieurs médicaments, très différents (per os, IV...), peu toxiques pour certains, d'autres plus
- Très actifs ⇒ effets secondaires parfois importants
- Surtout sur les cellules à multiplication rapide ⇒ cellules cancéreuses, mais aussi : peau, cheveux, muqueuses buccale, moelle osseuse...

2. Drogues et toxicités

2.1. Classification et mécanisme d'action

1. **Médicaments induisant des modifications covalentes de l'ADN (alkylants) :**
 - Moutardes à l'azote : cyclophosphamide
 - Organoplatines : cisplatine, carboplatine
2. **Médicaments induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN (intercalants) :**
 - Inhibiteurs de la topoisomérase I : topotécan, irinotécan
 - Inhibiteurs de la topoisomérase II :
 - *Anthracyclines* : doxorubicine
 - *Epipodophyllotoxines* : étoposide
3. **Médicaments interagissant avec la tubuline (poison du fuseau) :**
 - Inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline (vinca-alcéoloïdes) : vincristine, vinorelbine
 - Inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline (taxanes) : docétaxel, paclitaxel

2.2. Préparation et administration

2.2.1. Avant la cure

1. **Précautions :**
 - Bilan systématique : FNS, fonction rénale, hépatique
 - Clinique : constantes, signes de saignement, lésions, état pathologique, état de la voie d'administration

- Noter la tolérance des cures précédentes
- Dossier

2. Prescription médicale :

- Rédigée et signée par le médecin
- Adapter la posologie
- Choisir la voie d'administration (périphérique, chambre implantable)
- Durée de perfusion (protocole)
- Surveillance

3. Condition à la réalisation du cycle :

- Pas de syndrome infectieux
- Rechercher les affections cardiaque, pulmonaire, rénale et hépatique
- Prendre soin du capital veineux
- Pas de grossesse ou d'allaitement
- Bilan complet la veille

2.2.2. Le jour de la cure

1. Vérifier :

- GB > 2000 ou 3000/mm³
- PNN > 1500/mm³
- PLT > 100.000 ou 150.000/mm³
- Bilan hépatique : bilirubine < 20 mg/L, transaminases < 3×N
- Bilan rénal : créatinine < 14 mg/L (clairance +++)
- Si nécessaire : retarder la cure d'une semaine (jusqu'à normalisation)

2. S'assurer :

- Traitements associés prescrits (hydratation, prémédication, protection de la lumière, antipyrétique, antiémétique...)
- Attention aux extra-vasations
- Surveillance (effets inattendus) : hypotension, allergie, fièvre...

2.2.3. Après la cure (inter-cycle)

- Surveiller les effets retardés
- Surveiller la température
- FNS hebdomadaire en cas d'aplasie
- Traitements associés (selon les traitements) ; quasi-systématiques : corticoïdes (prévient hypersensibilité et nausées vomissements), antiémétiques ; autres (cas par cas) : antihistaminiques, paracétamol, anxiolytiques (si N/V anticipés), hyper-hydratation, vitamines B9 et B12 (pémétrexed)

2.3. Effets indésirables

Toxicités aiguës	Hématologiques, gastro-intestinales, rénales, vésicales, dermatologiques, neurologiques
-------------------------	---

Toxicités chroniques	2 ^{ème} cancer, cardiaque, génitale, hépatique, neurologique, pulmonaire
-----------------------------	---

2.3.1. Toxicités hématologiques

- Fréquentes et précoces
- Touche les 3 lignées :
 - Neutropénie (risque infectieux)
 - Thrombopénie (risque hémorragique)
 - Anémie
- GB et PLT : début vers J3-J4, nadir vers J7-J10, ré-ascension jusqu'à J21
- Surveillance FNS systématique (surtout avant chaque cure)

1. Leuco-neutropénie :

- Leucopénie = GB < 2000/mm³ ; Neutropénie = PNN < 1500/mm³
- Tous les anti-cancéreux sont concernés
- Risque infectieux +++
- Prévention par l'administration de G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*)
- Critères d'hospitalisation si fébrile : score MASCC (Multinational association for supportive care in cancer risk index)
- Si hospitalisation : recherche d'infection +++ (ECBU, hémoculture...), antibiothérapie large spectre (recommandations : Augmentin + Ciprofloxacine)
- Pas de fièvre ⇒ maintien à domicile, surveillance +/- antibiothérapie per os

2. Anémie :

- Définie par : Hb < 11 g/dl (femme) ; Hb < 12 g/dl (homme)
- Conséquences cliniques : dyspnée, asthénie, altération qualité de vie
- Tous les anticancéreux sont concernés (sels de platine +++)
- Traitement : curatif = transfusion (si < 8 g/dl ou mal-tolérée) ; préventif = érythropoïétine (EPO)

3. Thrombopénie :

- PLT < 150.000/mm³
- Risque hémorragie si < 30.000
- Tous les anticancéreux sont concernés (gemcitabine, étoposide, carboplatine +++)
- Traitement : curatif = transfusion de CUP (si < 20.000 et/ou signes hémorragiques) ; préventif = réduire les doses

Score MASCC (Multinational association for supportive care in cancer risk index) :

- [5] Neutropénie fébrile sans ou avec très peu de symptômes
- [3] Neutropénie fébrile avec symptômes modérés
- [5] Pas d'hypotension (pression systolique > 90 mm Hg)
- [4] Pas de maladie pulmonaire chronique obstructive (BPCO, emphysème...)
- [4] Tumeur solide ou tumeur hématologique sans infection fongique

préalable

- [3] Pas de déshydratation nécessitant une perfusion
- [3] Patient venant consulter (non hospitalisé, infection communautaire)
- [2] Age < 60 ans

Si total $\geq 21 \Rightarrow$ traitement ambulatoire permis (risque faible)

Classification OMS des effets toxiques des antimitotiques : Toxicité hématologique :

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (g/dl)	≥ 11	$\geq 9,5$	≥ 8	$\geq 6,5$	$< 6,5$
Granulocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	≥ 4	≥ 3	≥ 2	≥ 1	< 1
Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	≥ 100	≥ 75	≥ 50	≥ 25	< 25
Hémorragie	Absente	Pétéchies	Légère	Importante	Débilitante

2.3.2. Toxicité digestive

1. Nausées et vomissements (N/V) : le plus redouté

- FDR individuels : femme, < 55 ans, anxiété, antécédents (N/V lors des cures précédentes, lors des grossesses, mal des transports), état pathologique (métastases cérébrales, déséquilibre électrolytique), traitements associés (opioïdes)
- FDR liés au traitement :
 - Hautement émétisants (> 90%) : cisplatine, cyclophosphamide à dose élevée
 - Moyennement émétisants (31-90%) : carboplatine, irinotecan, oxaliplatine
 - Faible émétisants (10-30%) : docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, pémétréxed
 - Traitement faiblement émétisants (< 10%) : bevacizumab, cétuximab
- Classification des N/V :
 - N/V précoces ou immédiats : dans les 24h après le traitement
 - N/V retardés : après 24h, en général en J2 et J7
 - N/V anticipés : dans les heures/jours avant la cure (surtout chez des patients anxieux, ayant mal supporté les premières cures)
- Traitement :
 - Corticoïdes
 - Antagonistes dopaminergiques (Motilium, Primperan...) : peu efficaces
 - Anti-5HT₃ (Sétrons: Zophren) : très efficaces (quasi-systématiquement utilisés), à prendre 30 minutes avant la cure
 - Anti-NK1 (Emend, Ivemend) : pour les chimiothérapies hautement émétisantes, en association avec corticoïdes et sétrons, 30 minutes avant la cure

- Conseils aux patients : règles hygiéno-diététiques

2. **Diarrhée, constipation :**

- En général modérées
- Répond bien aux règles d'hygiène et à un traitement symptomatique quotidien

3. **Toxicité sur les muqueuses :**

- Surtout mucite et stomatite, mais peut toucher tout le tube digestif
- Liée à une atteinte directe du médicament + infection fongique et/ou herpétique
- Traitement : bains de bouche, bicarbonate, antiseptique, antifongique et antiherpétique
- Si dysphagie sévère ⇒ hospitalisation et ré-nutrition
- Cyclophosphamide : possibilité de cystites hémorragiques ⇒ surveillance diurèse et alcalinisation des urines

Classification OMS des effets toxiques des antimétabolites : Toxicité digestive :

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Bilirubine (×N) ASAT/ALAT (×N) PgAL (×N)	≤ 1,25	≤ 2,5	≤ 5	≤ 10	> 10
Nausées	Aucune	Alimentation possible	Réduction significative de l'alimentation	Prise alimentaire non significative, nécessité d'un traitement parentéral	
Vomissements	Absents	Un épisode en 24h (en plus, par rapport à la période avant traitement)	2-5 épisodes en 24h	≥ 6 épisodes en 24h OU nécessité d'un apport liquidien IV	Nécessité de nutrition parentérale ou soins intensifs (défaillance hémodynamique)
Mucite	Absente	Ulcérations indolores, érythème ou légère douleur sans lésions	Érythème douloureux, œdème ou ulcérations, peut manger ou avaler	Érythème douloureux, œdème ou ulcérations empêchant la déglutition ou nécessité d'une hydratation ou nutrition parentérale ou entérale	Ulcérations sévères nécessitant une intubation prophylactique ou pneumonie d'inhalation documentée

2.3.3. Toxicité cutanée

1. Syndrome “main-pied” :

- Érythème douloureux, souvent précédé de paresthésies et plantes et des paumes : rougeur, œdème, sécheresse et desquamation superficielle
- Médicaments les plus en cause : docétaxel, doxorubicine
- Traitement : éviter chaleur, gants, chaussettes, traumatismes ; trempage dans l'eau froide, crèmes émollientes

2. Toxicité spécifique des inhibiteurs de l'EGFR :

- Éruption acnéiforme papulo-pustuleuse localisée aux zones séborrhéiques
- Médicaments en cause : erlotinib, gefitinib, afatinib
- Traitement : crème émolliente, peroxyde de benzoyle, dermocorticoïdes, antibiotiques

3. Alopécie :

- Chute totale ou partielle, non définitive
- Débute 10 à 20 jours après le début de la chimiothérapie
- Médicaments en cause : doxorubicine, taxanes (docétaxel, paclitaxel)
- Mesures préventives : expliquer que c'est réversible, proposer une perruque avant le début du traitement, prévenir la chute par le port d'un casque réfrigérant

2.3.4. Autres toxicités

1. Cardiaque :

- Généralement irréversible
- Surtout anthracyclines (survient à dose cumulée de 500 mg/m² d'Adriamycine)
- Surveillance répétée de la fraction d'éjection

2. Neurologique :

- Surtout des neuropathies périphériques
- Liées au cisplatine, aux taxanes et aux vinca-alcaloïdes
- Surveillance clinique régulière, pas de traitement (arrêt du médicament en cause)

3. Rénale :

- Surtout liée au cisplatine
- Hyper-hydratation, éviter l'association d'autres médicaments néphrotoxiques

4. Gonadique : tardive

- Aménorrhée souvent primaire chez la femme, qui peut devenir définitive
- Azoospermie et stérilité chez l'homme (⇒ proposer cryoconservation du sperme)

5. Asthénie :

- Quasi-constante, causes diverses : maladie elle-même, effets secondaires, anxiété et troubles du sommeil
- Souvent minimisée
- Adapter l'activité, sieste après les repas, garder autant que possible d'une activité régulière

2.4. Gestion des toxicités

- PS altéré ⇒ reporter la cure (d'au moins une semaine)
- Bevacizumab, arrêt si :
 - HTA sévère non contrôlée
 - Hémorragie grave
 - Embolie pulmonaire
 - Syndrome néphrotique
- Allergie :
 - Arrêt tout traitement
 - Corticothérapie systémique forte dose
 - Après sédation, reprise avec prémédication aux corticoïdes
 - Si récurrence, arrêt définitif et changement de protocole
- Vomissements ⇒ ondansétron + corticoïdes forte dose
- Diarrhée Grade 3 ou 4 ⇒ loperamide, hospitalisation si déshydratation
- Stomatite ⇒ anti-fongiques locaux (ou systémiques si atteinte sévère)
- Neutropénie :
 - Fébrile : antibiothérapie
 - Sans fièvre : reporter la cure d'une semaine au moins
- Anémie sévère ⇒ report et transfusion
- Ajuster les doses si toxicités hématologiques grade 3

3. Indications et protocoles

3.1. Traitement systémique pour la maladie avancée ou métastatique

- Balance efficacité maximal/effets secondaires et toxicités acceptables
- Stade, perte de poids, PS, sexe ⇒ prédisent la survie
- Associations à base de sels de platine ⇒ améliore la survie, le contrôle des symptômes et la qualité de vie
- Histologie = facteur important pour le choix des molécules
- PS > 2 ⇒ pas de traitement cytotoxique ; Erlotinib si mutation EGFR

1. En première intention :

- Chimiothérapie +/- Bévacicumab indiqué(s) pour CBNPC avancés ou récidivant, chez un patient PS 0 ou 1
- Erlotinib, Afatinib : indiqués pour les tumeurs avec mutation EGFR
- Crizotinib : remaniement ALK
- Pémétréxed plus efficace et moins toxique que Gemcitabine pour les cancers non épidermoïdes ; Gemcitabine plus efficace pour les épidermoïdes
- Cisplatine/Carboplatine ont prouvé leur efficacité en combinaison avec n'importe

la quelle de ces drogues : paclitaxel, docétaxel, gemcitabine, étoposide, vinblastine, vinorelbine, pémétréxed

- Evaluation après 1 à 2 cycles, puis tous les 2 à 4 cycles

Exemples de protocoles :

Pémétréxed + Cisplatine +/- Bevacizumab (/21 jours) :

1. *Pémétréxed* : 500 mg/m² dans 100 ml NaCl 0,9% en IVL (10 mn)
 - Eviter si clairance créatinine < 45 ml/mn
 - Pas d'association avec AINS
 - Principales toxicités : hématologique, digestive, rénale
 - Prémédication :
 - Vitamine B12 : 1000 µg IM 7 jours avant la première cure, à répéter chaque 3 cycles
 - Acide folique : 400 mg/j, à débiter 7 jours avant la première cure, à poursuivre 21 jours après la dernière
 - Prednisolone : 40 mg la veille, le jour et le lendemain de la cure
2. *Cisplatine* : 75 mg/m² dans 250 ml NaCl 0,9% en IVL (1 h)
 - Principales toxicités : rénale, digestive, auditive, hématologique
 - Si clairance créatinine < 60 ml/mn ⇒ ne pas administrer
 - Hyper-hydratation :
 - H-6 à H0 : 2L NaCl 0,9% + 2g KCl/l
 - Si diurèse < 500 ml durant cette phase ⇒ ne pas administrer
 - H0 à H2 : Cisplatine
 - H2 à H6 : 1L NaCl 0,9% + 2g KCl/l
 - Furosémide pour accélérer la diurèse déconseillé
 - Ajout de Mg conseillé mais non systématique
 - Possibilité de substitution par *Carboplatine* :
 - Dose : AUC6 si première cure, AUC5 après, puis selon tolérance
 - Dans 250 ml de SG 5% en 1 h
 - Principales toxicités : thrombopénie, leucopénie, digestive, neurologique
3. *Bavacizumab* : 7,5 ou 15 mg/kg dans 100 ml NaCl 0,9% en IVL (90 mn à C1, 60 mn à C2, 30 mn à partir de C3)

Gemcitabine + Cisplatine +/- Bevacizumab (/21 jours) :

1. *Gemcitabine* : 1250 mg/m² à J1 et J8 dans 100 à 250 ml NaCl 0,9% en IVL (30 mn)
 - Ne pas allonger la perfusion plus de 30 mn (toxicité accrue)
 - Principales toxicités : hématologique, digestive, pulmonaire (syndrome pseudo-grippal, dyspnée)

2. *Cisplatine* : 75 à 80 mg/m² dans 250 ml NaCl 0,9% en IVL (1 h)
 - Administrer 2-3 h après Gemcitabine
3. *Bavacizumab* : 7,5 ou 15 mg/kg dans 100 ml NaCl 0,9% en IVL (90 mn à C1, 60 mn à C2, 30 mn à partir de C3)

4. Évaluation de la réponse

4.1. Définition des lésions

Lésion mesurable	Lésion non mesurable
- Au moins une dimension doit pouvoir être mesurer de façon précise - Taille minimum : 10 mm au scanner, 10 mm à l'examen clinique (pied à coulisse), 20 mm au TLT - Pour qu'un ganglion soit considéré comme malin et mesurable, petit axe doit être ≥ 15 mm (axe perpendiculaire à la plus grande dimension)	- Toutes les autres lésions (< 10 mm, ganglion < 15 mm et ≥ 10 mm) - Les lésions réellement non mesurables : atteinte leptoméningée, épanchements, lymphangites, masses abdomino-pelviennes non confirmées à l'imagerie et les lésions kystiques - Lésions osseuses, kystes simples et lésions ayant reçu un traitement local $\Rightarrow$ considération particulière
Lésions cibles	Lésions non cibles
- Au maximum 5 lésions parmi les mesurables sont sélectionnée de façon représentative des organes atteints (2 lésions par organe au maximum) - Les ADP mesurables peuvent être considérées comme lésions cibles - C'est la somme des mesures de ces lésions qui sera suivie pour évaluer la réponse au traitement	- Toutes les autres lésions sont également relevées et suivies, sans être mesurées

4.2. Critères de réponse (RECIST)

1. Lésions cibles :

- **Réponse complète** :
 - Disparition de toutes les lésions
 - Tous les ganglions < 10 mm (petit axe)
- **Réponse partielle** :
 - Diminution de 30% de la somme des dimensions des lésions cibles
- **Progression** :
 - Augmentation de 20% ET 5 mm de la somme des dimensions des lésions cibles, par rapport à la plus petite somme observée durant l'étude (Nadir)
 - Apparition de nouvelles lésions

- **NB** : si progression par rapport au Nadir et réponse par rapport au baseline ⇒ progression prévaut
- **Stabilisation** :
 - Ni réponse ni progression
- 2. Lésions non cibles :
 - **Réponse complète** :
 - Disparition de toutes les lésions et normalisation des marqueurs tumoraux
 - Tous les ganglions < 10 mm (petit axe)
 - **Réponse incomplète/stabilisation** :
 - Persistance d'au moins une lésion non cible et/ou marqueur positif
 - **Progression** :
 - Augmentation indiscutable de la taille des lésions ou apparition de nouvelles lésions

5. Suivi

1. Malade opéré :

- Clinique + TDM /6 mois pendant 2 ans, puis annuel
- Sevrage tabagique
- Vaccinations (anti-grippale et anti-pneumococcique)
- Règles hygiéno-diététiques de base : poids, activité physique, régime alimentaire, alcool avec modération

2. Malade non opéré :

- Suivi des cibles tumorales (TDM entre-autres) chaque 2-3 mois
- Évaluation du retentissement respiratoire
- Suivi biologique (toxicité de la chimiothérapie), complications du cancer et des métastases (hypercalcémie, hyponatrémie...)

— Résumé basé sur le cours “La chimiothérapie dans le cancer bronchique”. S. Souilah (2014-2015)