

PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE MEDULLAIRE DE LA CHIMIOOTHERAPIE

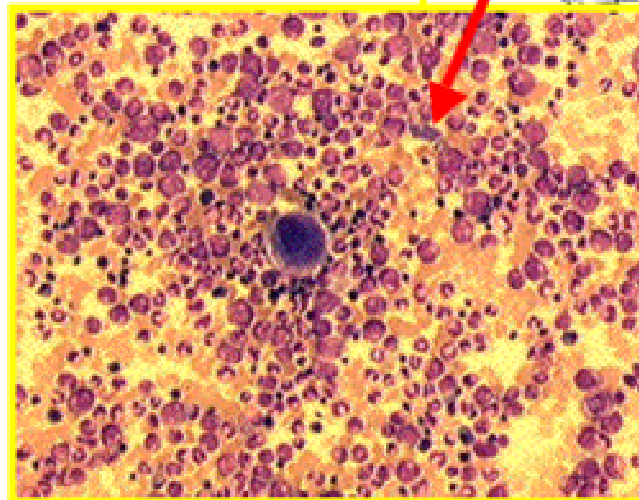
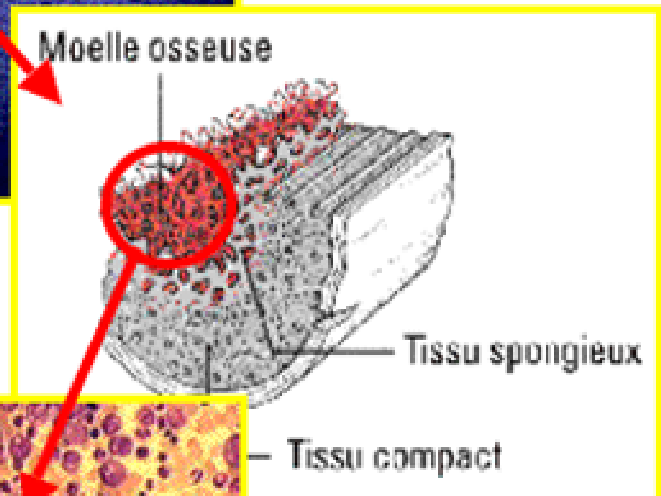
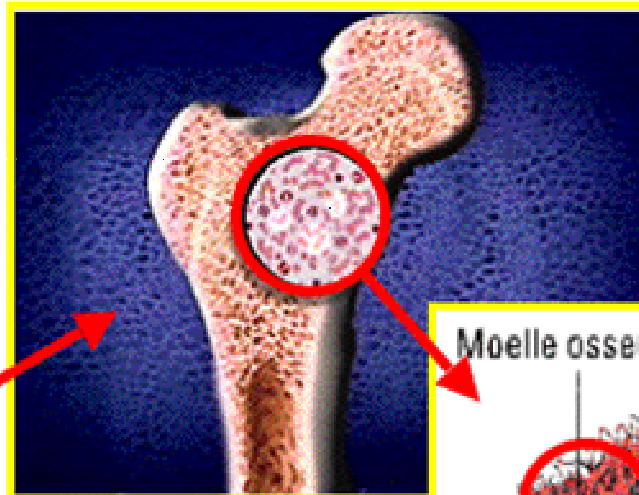
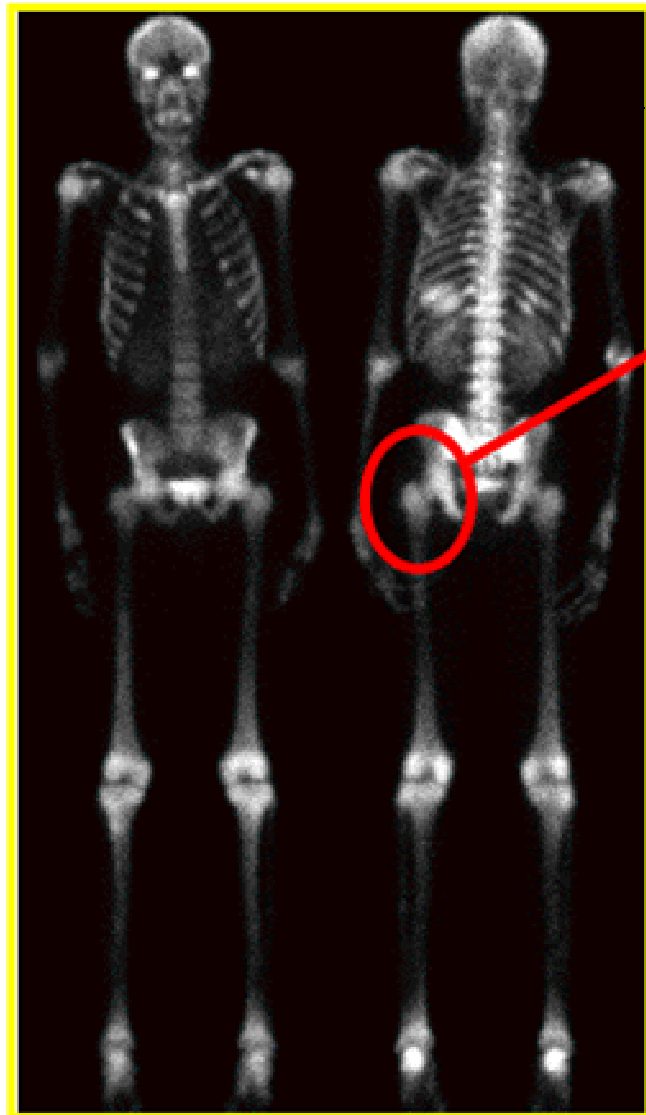
Dr LE DÛ Katell
05/02/09

SOMMAIRE

- Hématopoïèse
- Principales drogues de chimiothérapie et mécanisme d'action sur la cellule
- Définition des cytopénies chimioinduites
- Prise en charge thérapeutique

HEMATOPOÏESE

la moelle osseuse hématopoïétique



HEMATOPOÏÈSE

**Cellules
Souches
totipotentes**



Cellules
Souches
lymphoïdes

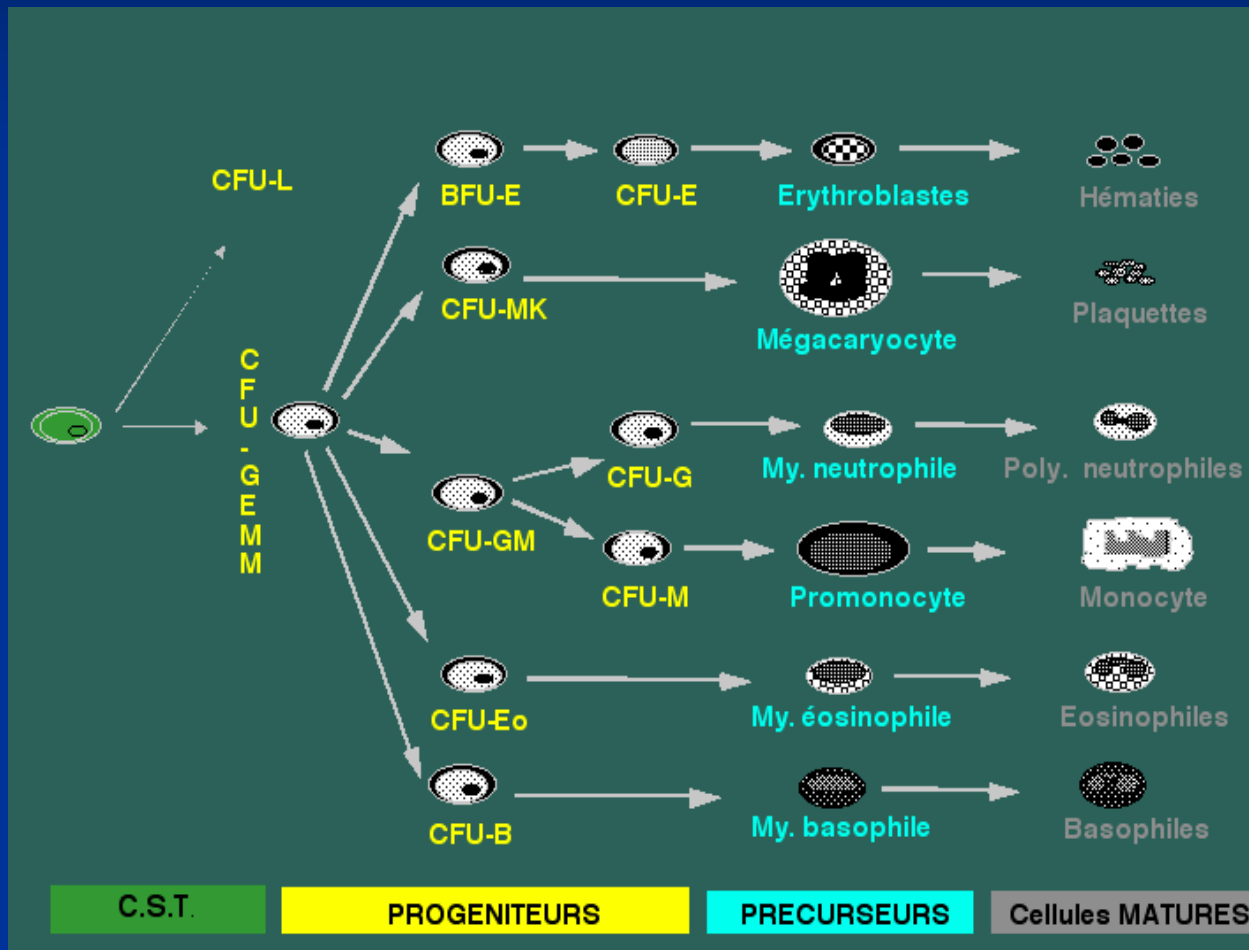


Cellules
Souches myéloïdes
CFU-GEMM

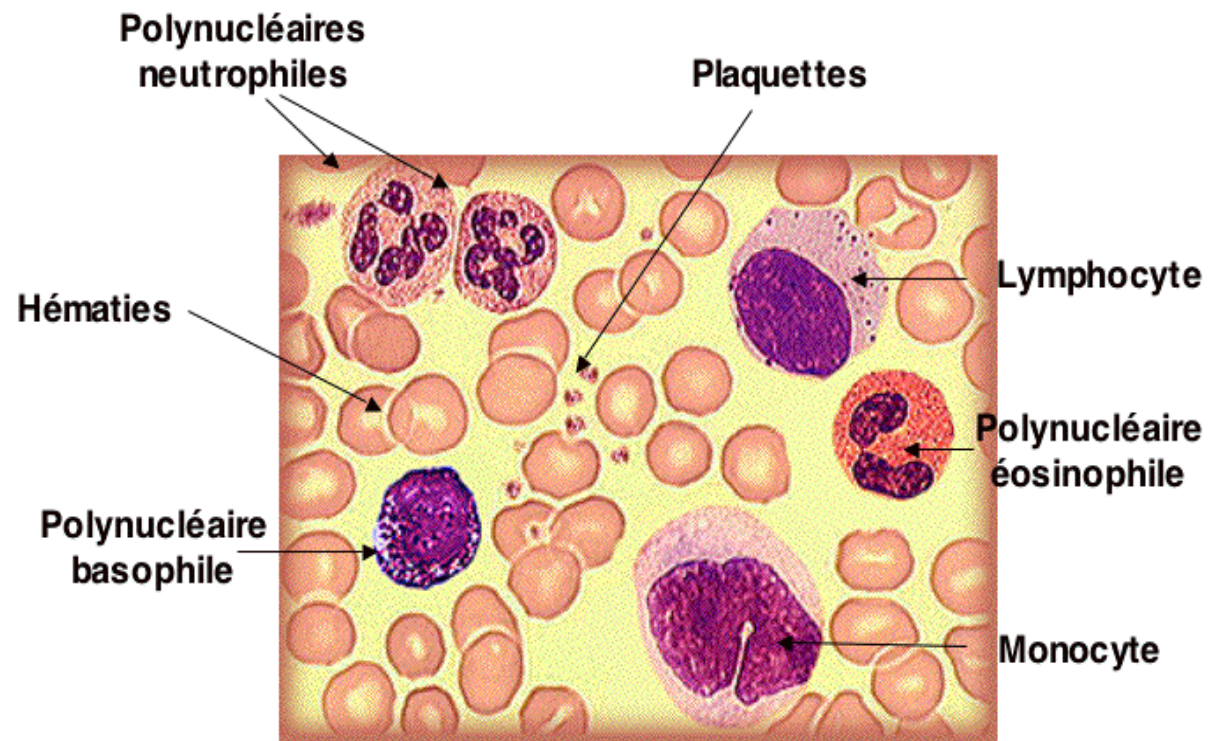


Première étape de la différenciation

HEMATOPOÏÈSE



ELEMENTS FIGURES DU SANG



HEMATOPOÏÈSE

Hématologie, Université et CHU de Tours

	Nombre 10^{12}	Durée de vie	Production/j 10^9
GR	20	120 j	200
PN	0,5	24 h	50
PLQ	1	7 j	100



GR



PN



Mo



Ly



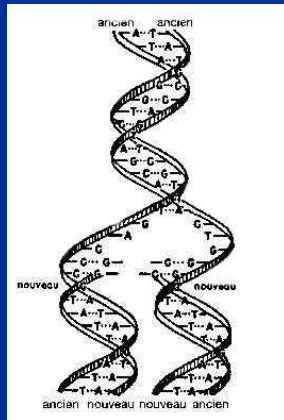
PL

S
A
N
G

CLASSIFICATION DES CHIMIOOTHERAPIES ANTICANCEREUSES

Cible cellulaire

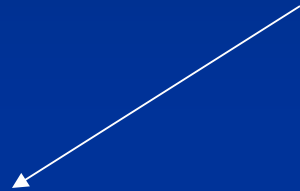
ADN



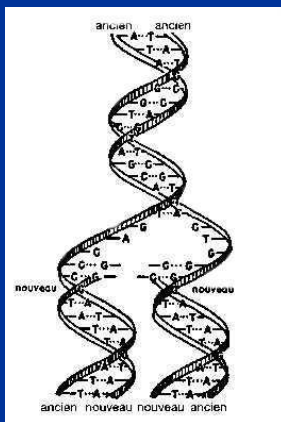
PROTEINES



Cible cellulaire



ADN



Cible : ADN cellulaire

```
graph TD; A[Cible : ADN cellulaire] --> B[Action sur la synthèse]; A --> C[Action sur l'ADN constitué]; B --> D[inhibiteurs enzymatiques]; B --> E[analogues de bases nucléiques]; C --> F[agents intercalants]; C --> G[agents alkylants]; C --> H[agents scindants];
```

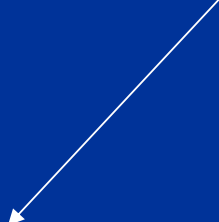
Action sur la synthèse

inhibiteurs enzymatiques
analogues de bases nucléiques

Action sur l'ADN constitué

agents intercalants
agents alkylants
agents scindants

Cible : ADN cellulaire



Action sur la synthèse
inhibiteurs enzymatiques
analogues de bases nucléiques

Action sur la synthèse de l'ADN

Inhibiteurs enzymatiques

- Antifolate: méthotrexate
- Topoisomérase: I (irinotécan, topotécan), II (étoposide)
- Ribonucléotide réductase: hydroxycarbamide

Analogues de bases nucléiques

- Bases puriques: fludarabine, cladribine, 6mercaptopurine
- Bases pyrimidiques: aracytine, 5FU, gemcitabine

TOPOISOMERASES

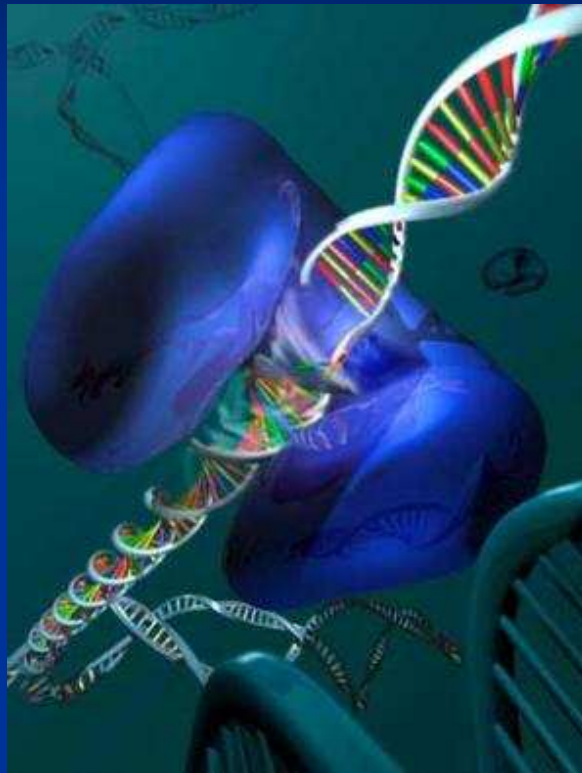


Schéma 3D TOPOSIOMERASE

Cible : ADN cellulaire

```
graph TD; A[Cible : ADN cellulaire] --> B[Action sur la synthèse]; A --> C[Action sur l'ADN constitué];
```

Action sur la synthèse

inhibiteurs enzymatiques
analogues de bases nucléiques

Action sur l'ADN constitué

agents intercalants
agents alkylants
agents scindants

Cible : ADN cellulaire



Action sur l'ADN constitué

agents intercalants

agents alkylants

agents scindants

ACTION SUR L'ADN CONSTITUE

Agents intercalants

- Anthracyclines: daunorubicine, épirubicine, idarubicine
- Anthracenedione: mithoxantrone

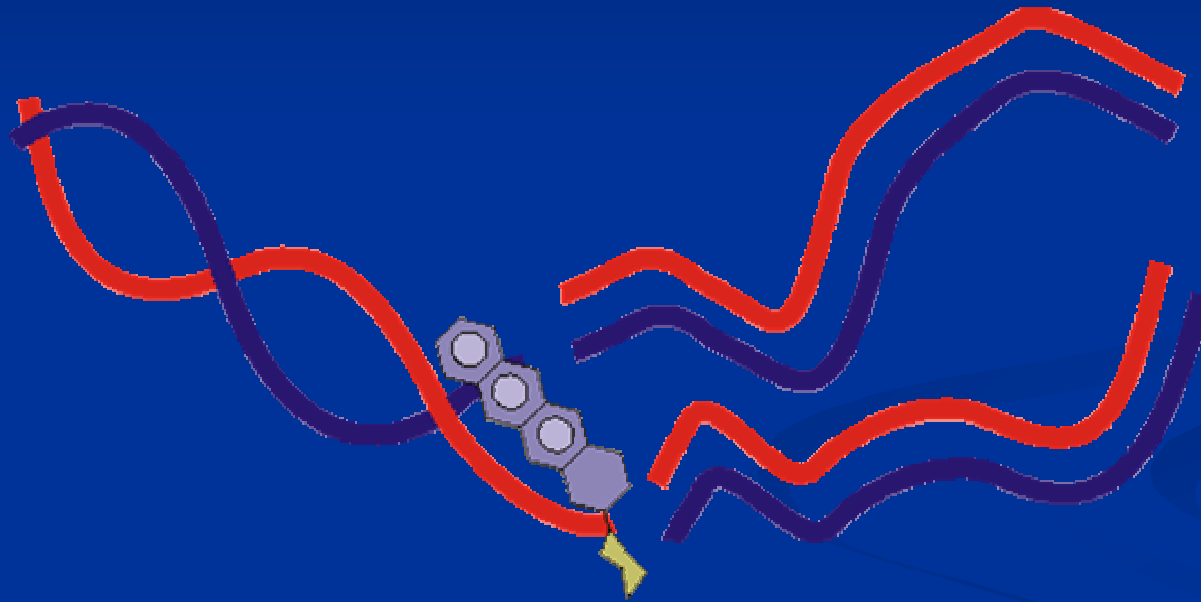
Agents alkylants

- Dérivés de la moutarde: cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan
- Nitrosurés: carmustine
- Dérivés du platine: cis, para, oxaliplatine

Agents scindants

Bléomycine

MECANISME D'INTERCALATION



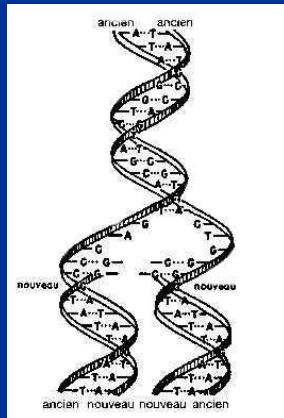
MECANISME D'ALKYLATION



CLASSIFICATION DES CHIMIOOTHERAPIES

Cible cellulaire

ADN



PROTEINES



CLASSIFICATION DES CHIMIOOTHERAPIES

Cible cellulaire



PROTEINES



CIBLE= PROTEINES



Tubuline

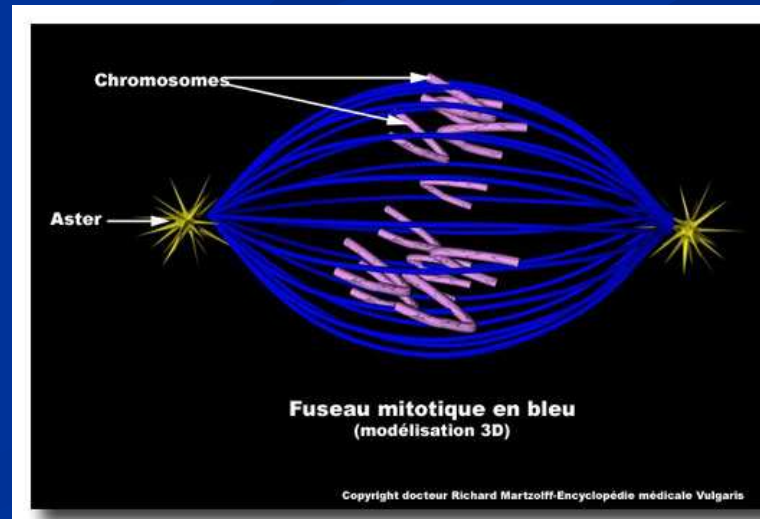
Asparagine

Alcaloïdes la pervenche:
vindésine, vinblastine

L Asparaginase

Taxanes:
paclitaxel, docetaxel

Fuseau mitotique



HISTORIQUE

1945 - 1955	Moutardes azotées ; Méthotrexate, 6-Mercapto-Purine Busulfan
1955 - 1965	Chlorambucil, Cyclophosphamide, Vinblastine, Vincristine, 5-Fluoro-Uracil Actinomycine D, Melfalan
1965 - 1975	6-Thio-Guanine, Cytosine arabinoside, Bléomycine, Mitomycine C, Adriamycine
1975 - 1985	CCNU, BCNU, Cisplatine, VM-26, VP-16
1985 - 1995	Mitoxantrone, Carboplatine, Ifosfamide, Taxol, Taxotère, CPT-11, Topotecan, Idarubicine

TOXICITES DES CHIMIOOTHERAPIES

Φ Molécule dépendante

Φ Tissus à renouvellement rapide:

- Revêtement cutané: alopécie, diminution de la pilosité
- Tube digestif: mucite, diarrhée
- Tissu gonadique: stérilité
- MO: cytopénie(s)

Φ Molécule dépendante

Φ Tissus à renouvellement rapide:

- Revêtement cutané: alopécie, diminution de la pilosité
- Tube digestif: mucite, diarrhée
- Tissu gonadique: stérilité
- MO: cytopénie(s)

CYTOPENIES

CHIMIOINDUITES

DEFINITIONS (1)

- Neutropénie
- Anémie
- Thrombopénie
- Pancytopénie
- Aplasie médullaire
- Score de gravité

DEFINITIONS (2)

- Leucopénie: GB < 4G/L
 - Neutropénie: PNN < 1,5 G/L
 - Lymphopénie: Ly < 1 G/L
- Anémie: Hb < 12 g/dl chez la femme et 13 g/dl chez l'homme
- Thrombopénie: pl< 150 G/L
- Pancytopénie: atteinte des 3 lignées
- Aplasie: pancytopénie d'origine médullaire ou « centrale »

DEFINITIONS (3)

Score OMS: évaluation de la sévérité

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hb (g/dl)	> 11	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	<6,5
GB (/mm3)	>4000	3000-3900	2000-2900	1000-1900	<1000
PNN(/mm3)	>2000	1500-1900	1000-1400	500-1000	<500
pl(/mm3)	>100000	75000-99000	50000-74000	25000-49000	<50000
Hémorragie	Absence	pétéchies	X	XX	XXX

PRISE EN CHARGE DES CYTOPENIES

- Quand: entre J7 et J10 de la chimiothérapie

- Comment:

 - Prévention

 - Traitement

 - évaluation du risque infectieux et des besoins transfusionnels

■ Prévention des cytopénies:

- Surveillance biologique
- Facteur de croissance
- EPO recombinantes

■ Traitement des cytopénies:

- Anémie centrale:
transfusion
isogroupe, isorhésus,
EPO recombinante
- Thrombopénie:
support
transfusionnel
- Neutropénie: G-CSF

RISQUE INFECTIEUX

Définition et prise en charge

DEFINITION

DEFINITION

Risque infectieux selon le chiffre de PNN:

- Si taux de PNN $\leq$ 0.5G/L: risque x par 2.5
- Si taux de PNN $\leq$ 0,1G/L: risque x par 10

DEFINITION

- Risque infectieux selon la durée de la neutropénie:
 - Courte (<7 jours): BGN (TD), cocci+ (ORL, peau), HSV, candidose
 - Prolongée (>7 jours): idem+ infections fongiques (aspergillose) et virales
- Risque infectieux si autre déficit immunitaire associé:
 - Immunité cellulaire: infections fongiques, virales, bactéries intracellulaires
 - Immunité humorale/asplénie: germes capsulés, virus, parasite

PRISE EN CHARGE

Neutropénie fébrile

```
graph TD; A([Neutropénie fébrile]) --> B[Prise en charge ambulatoire]; A --> C[Hospitalisation];
```

Prise en charge ambulatoire

Hospitalisation

AMBULATOIRE

- neutropénie courte (<7j)
- EG conservé
- Pas d'ATCD infectieux grave
- Patient non isolé

HOSPITALISATION

- neutropénie profonde et prolongée
- Fièvre persistante malgré ATB
- EG altéré
- Patient isolé
- ATCD infectieux grave
- Déficits de l'immunité humorale et cellulaire
- Type de chimiothérapie

EVALUATION

SCORES :

1-Talcott: 93

2-MASCC (Multinational Association supportive care of cancer): 01

→évaluation des complications éventuelles d'une neutropénie en fonction des co-morbidités (âge, état respiratoire, patient hospitalisé, TA, symptomatologie...)

A QUELS GERMES EST EXPOSE
LE PATIENT?

■ Patient à domicile:
Germes communautaires
(entérobactéries, cocci)

→ double ATB:

βlactamine+quinolone

■ Patient hospitalisé:
Germes hospitaliers
(Cocci, pseudomonas aeruginosa)

→ double ATB:

βlactamine-aminoside

Réévaluation à 48h00

AUTRES MESURES

- Couverture antivirale et antifongique
- Isolement, protection (masques, surblouse pour le personnel), alimentation bien cuite voire stérile (aplasie prolongée), chambre stérile selon la durée d'aplasie
- Support transfusionnel
- Facteurs de croissance
- Réadaptation du traitement ATB en fonction de l'état clinique et du résultat des prélèvements infectieux



RÔLE DE L'INFIRMIERE

- Connaître les risques infectieux après chimiothérapie
- Savoir identifier:
 - les signes d'une anémie (pâleur, asthénie, dyspnée, tachycardie, douleur thoracique)
 - les signes d'un syndrome hémorragique (ecchymoses, pétéchies, purpura)
- Savoir alerter (patient à domicile fébrile)
- lors de l'hospitalisation:
 - Surveillance des constantes, syndromes anémique et hémorragique
 - Mesures de protection, limitation des visites
 - Alimentation protégée
 - Soins de bouche

CONCLUSION

- Complication fréquente après une chimiothérapie
- Savoir reconnaître les critères d'hospitalisation
- Mesures de protection et de surveillance
- Nécessité d'un traitement ATB rapide et à large spectre en cas de neutropénie fébrile