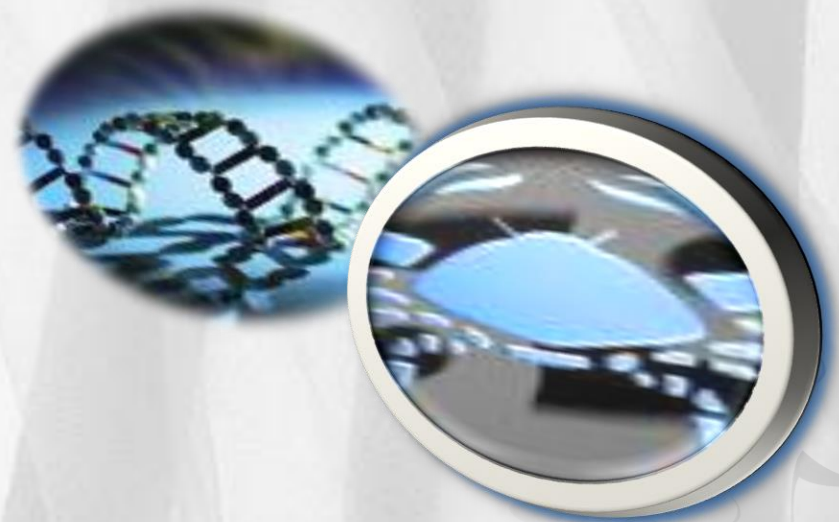


Université de Batna 2
Faculté de médecine
Département de pharmacie
Module de Pharmacie clinique

LES ANTINÉOPLASIQUES 1

Dr. ACHACHI .N

MAHU en PHARMACOLOGIE



Année universitaire : 2021-2022



PLAN

- ❖ **Introduction**
- ❖ **Généralités sur les tumeurs et la croissance tumorale**
- ❖ **Les antinéoplasiques**
 - **Généralités sur le traitement anticancéreux**
 - **Les médicaments cytotoxiques**
 - Les thérapeutiques ciblées
 - L'immunothérapie anticancéreuse
 - L'hormonothérapie anticancéreuse
 - Autres médicaments anticancéreux
 - Le traitement associé aux anticancéreux et gestion des effets indésirable



INTRODUCTION

- Importance du nombre de personnes qu'il atteint
- Premières causes de mortalité dans les pays développés



Cancer = tumeur = néoplasme

GÉNÉRALITÉS SUR LES TUMEURS ET LA CROISSANCE TUMORALE

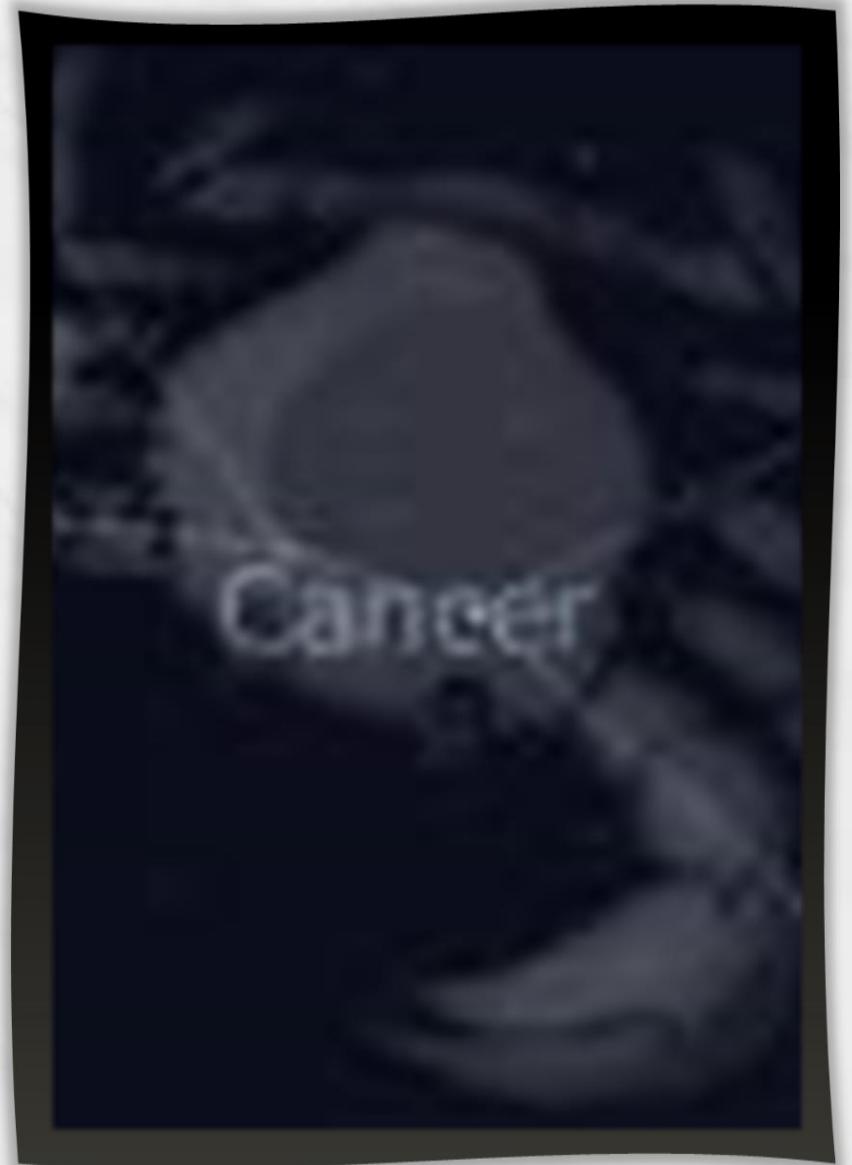




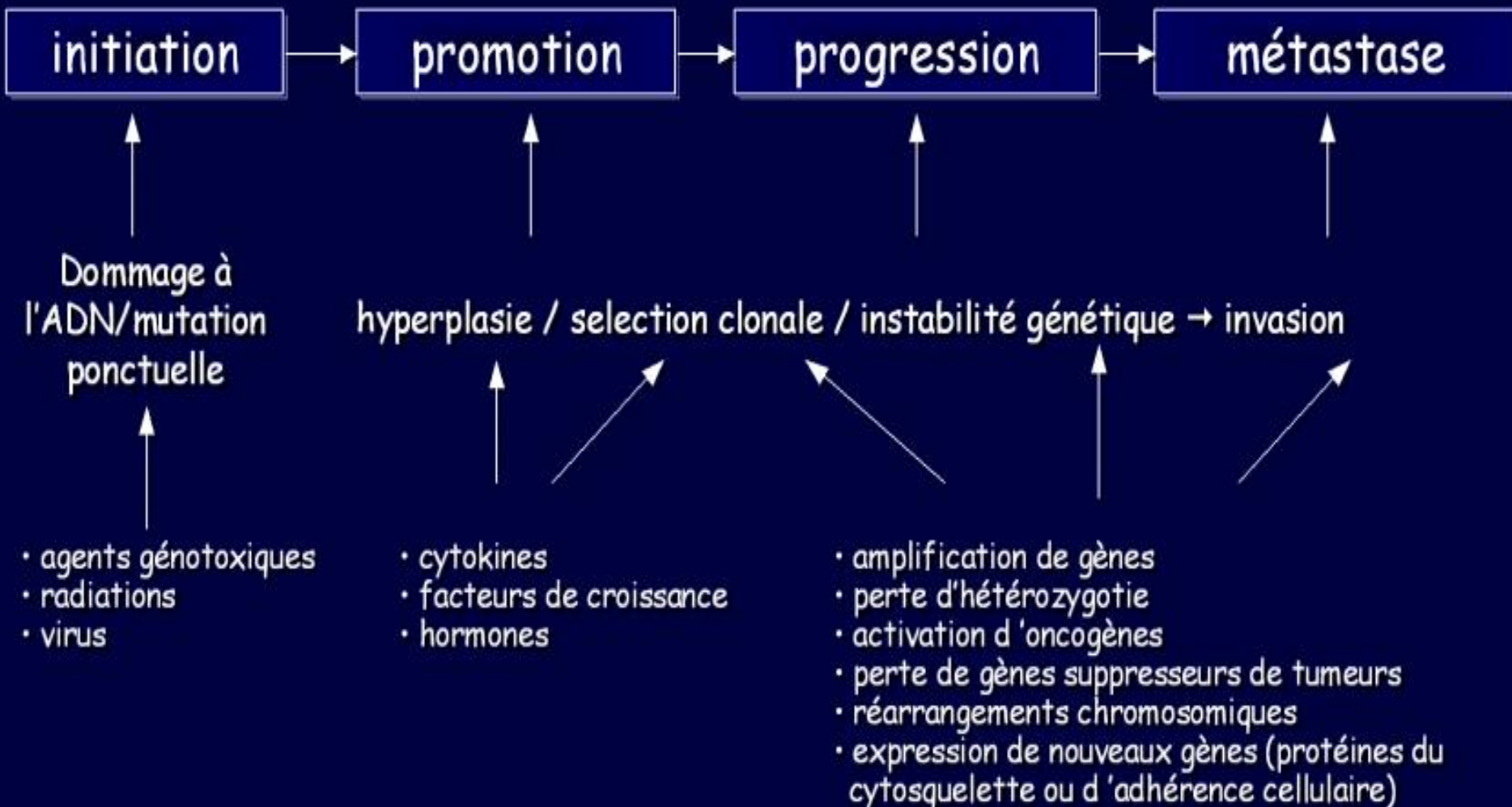
Définition

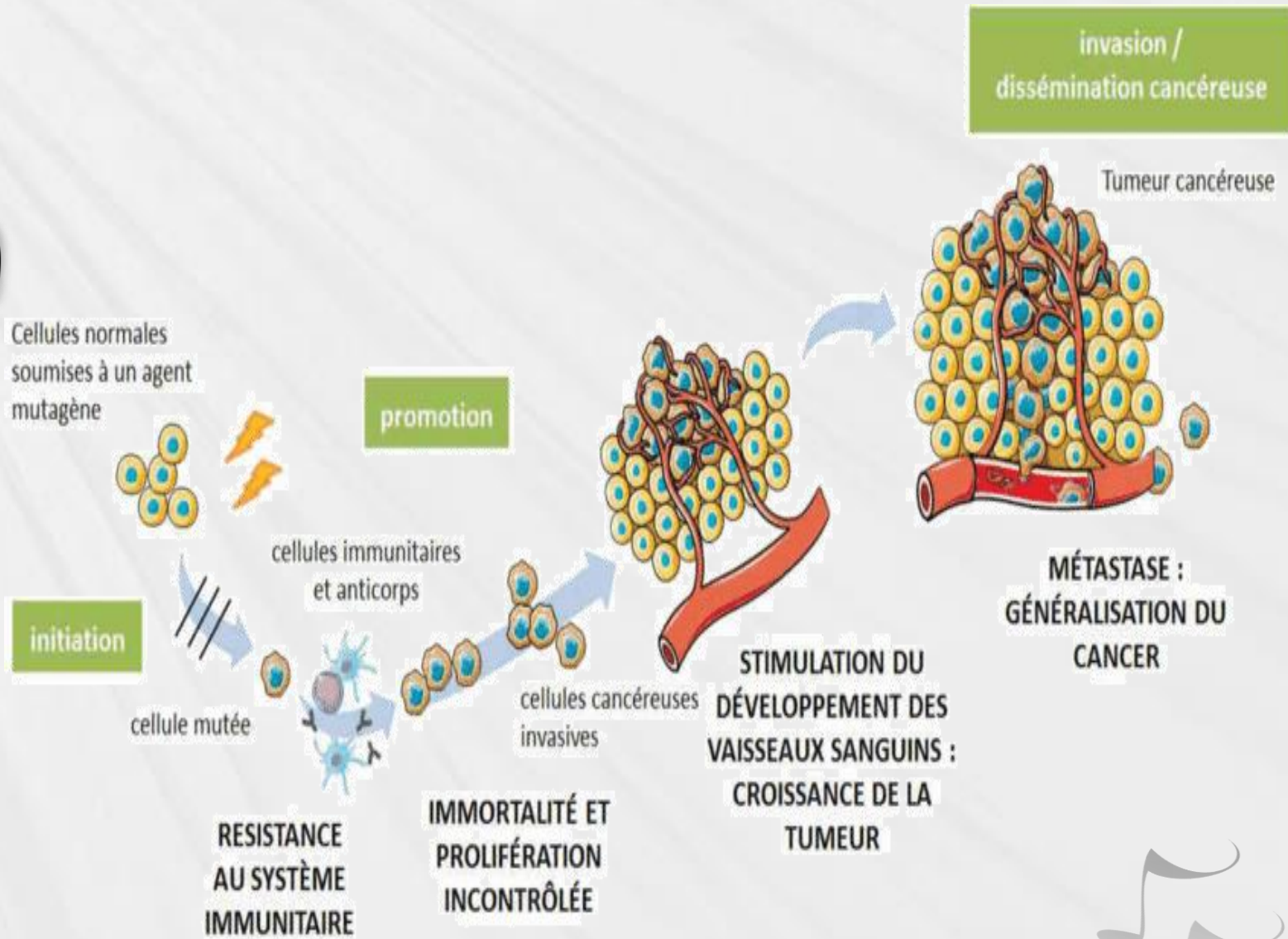
- **Multiplication incontrôlée** d'une cellule somatique anormale, jusqu'à la formation d'une masse principale (**tumeur primitive**) et de masses satellites (**métastases**).

- Transformation par **mutations** et/ou **instabilité génétique**.

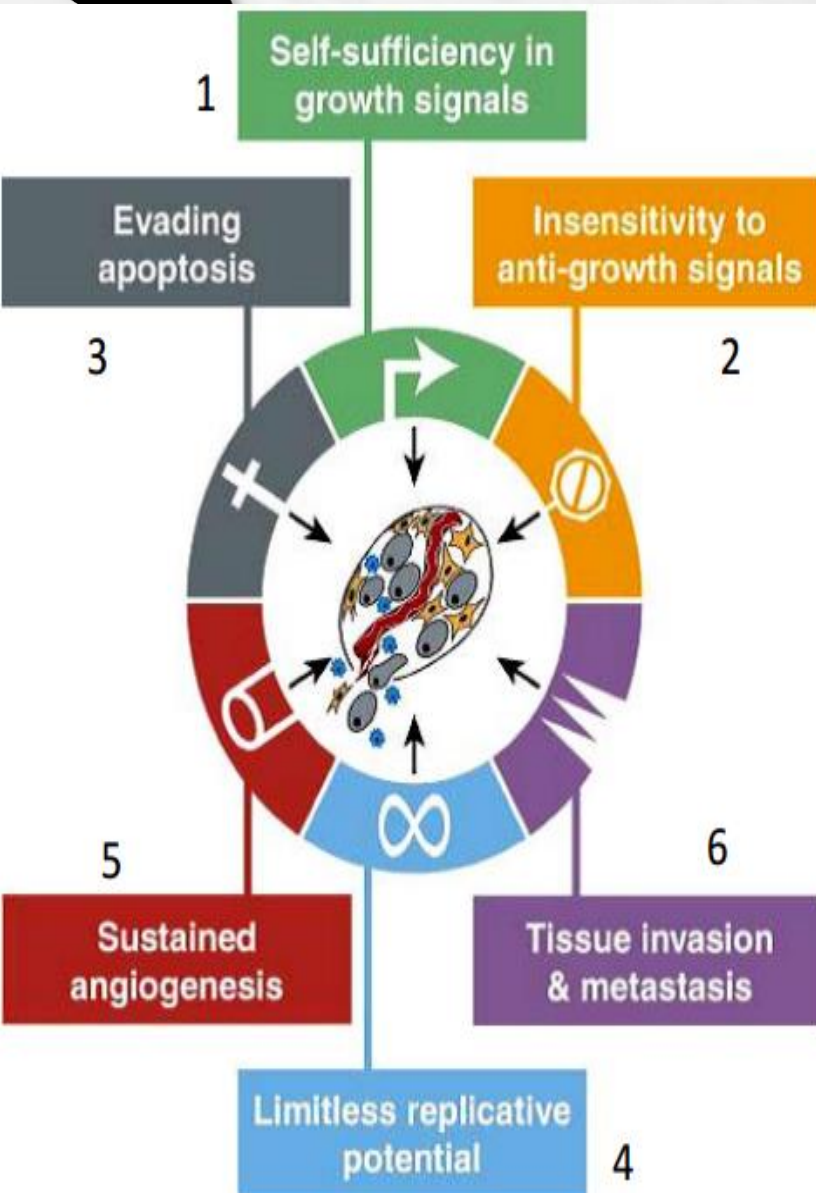


Principales étapes de l'évolution d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse






Cellules cancéreuses

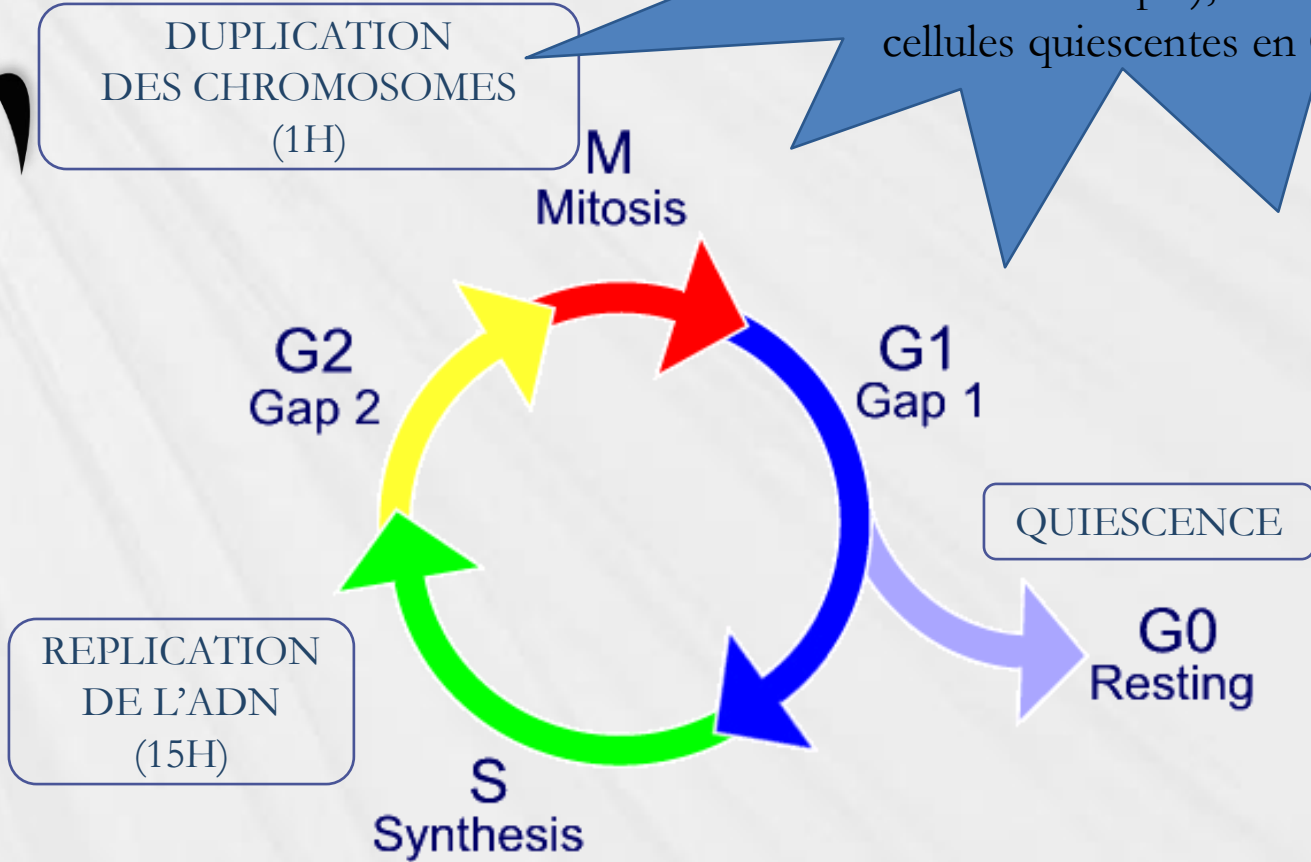


- ❖ **Indépendance** vis à vis des **signaux de prolifération** provenant de l'environnement
- ❖ **Insensibilité** aux **signaux antiprolifératifs**
- ❖ **Résistance** à l'**apoptose**
- ❖ Prolifération illimitée (**perte de la sénescence**)
- ❖ Capacité à induire l'**angiogénèse**
- ❖ Capacité **d'invasion tissulaire** et **diffusion métastatique**

Croissance tumorale

- ❖ Prolifération clonogénique qui, d'une cellule maligne, aboutit à une **tumeur macroscopique** et/ou à des **métastases**.
- ❖ **Évaluer par le temps de doublement** ou la durée nécessaire à la multiplication par 2 du nombre de cellules tumorales.
- ❖ **Cycle cellulaire tumorale :** 

Les anticancéreux agissent sur les cellules en multiplication (sensibles à la chimiothérapie), et non les cellules quiescentes en G0.





Types des cancers

Selon le type de cellule, de tissu ou l'organe affecté au départ :

- **Les carcinomes** : sont les plus fréquents (plus de 85%), tissus épithéliaux.
- **Les sarcomes** : sont très rares (moins de 1%), tissus conjonctifs de soutien de la structure de l'organisme (osseux, cartilagineux, musculaires, adipeux, vasculaires...).
- **Les lymphomes** : tissu hématopoïétique (moelle rouge des os où les cellules du sang se forment et tissu lymphoïde) ; se développent le plus souvent dans les ganglions lymphatiques .
- **Les leucémies** : concernent les tissus de la moelle osseuse responsable de la production des globules blancs.



Éléments de diagnostic et de surveillance des cancers

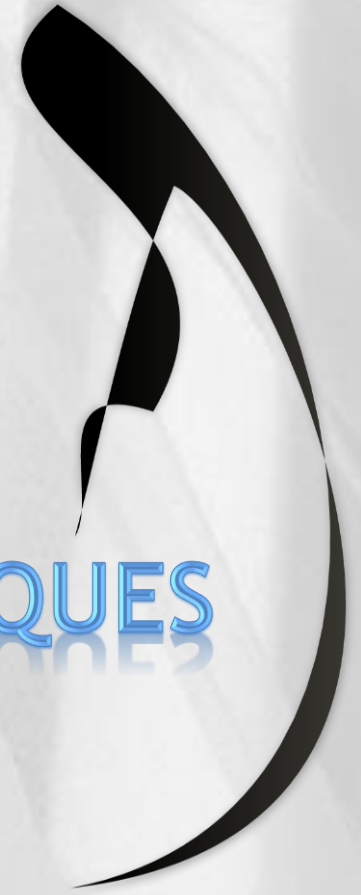
- ❖ Examen clinique
- ❖ Examens radiologiques et endoscopiques
- ❖ Examens anatomopathologiques
- ❖ Marqueurs biologiques tumoraux
- ❖ Récepteurs hormonaux et EGFR :
orientation de la thérapeutique +++



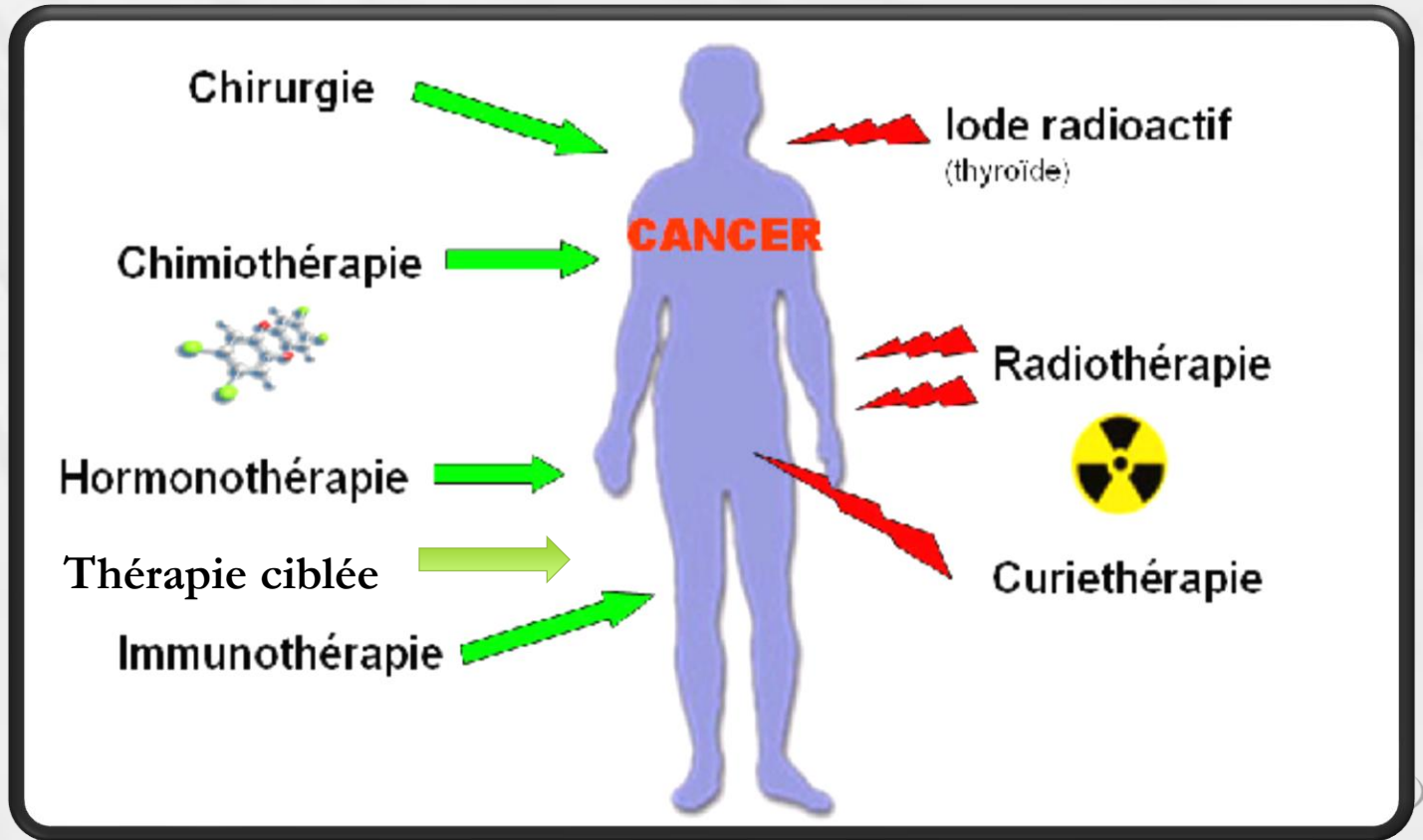
Classification des tumeurs

- ❖ Permet l'adaptation de la stratégie du traitement et établir un pronostic au moment du diagnostic.
- ❖ **Classification TNM +++**
 - **T** : degré d'extension de la tumeur primitive (de T0 à T4).
 - **N** : envahissement des ganglions lymphatiques (de N0 à N3)
 - **M** : présence ou absence de métastases à distance (de M0 à M1)

LES ANTINÉOPLASIQUES



Généralités sur le traitements anticancéreux



Détruire les cellules cancéreuses et éviter les rechutes locales et métastases



Stratégies de traitement

Traitements loco-régionaux :

- ❖ Chirurgie
- ❖ Radiothérapie

Traitements généraux (Traitements médicamenteux anticancéreux) :

- ❖ Chimiothérapie (médicaments cytotoxiques)
- ❖ Hormonothérapie (pour tumeurs hormono-dépendantes)
- ❖ Immunothérapie (cytokines: Interleukine 2, interféron...)
- ❖ Thérapie ciblée (anticorps monoclonaux, protéines inhibitrices)

NB : le TRT de la maladie cancéreuse met souvent en œuvre plusieurs types de médicaments, de manière **successive** ou **concomitante**.



Indications des TRT médicamenteux anticancéreux

- ❖ **1/ TRT néo-adjuvant** : avant le traitement loco-régional (↓ la tumeur primaire et faciliter l'exérèse chirurgicale + amélioration de la survie).
- ❖ **2/ TRT adjuvant** : après le traitement chirurgical (compléter le geste chirurgical+ éviter les récives + ↑ les chances de survie).
- ❖ **3/ TRT radio-chimio concomitant** : augmenter la sensibilité de la tumeur à la radiothérapie.
- ❖ **3/ Métastatique** : rarement curatif, souvent palliatif (prolonger la vie, améliorer le confort). Différents lignes de TRT (première ligne , deuxième ligne, troisième ligne...)

Principes d'action des antinéoplasiques

Médicaments cytotoxiques

- **Inhibition de la division cellulaire** ou **altérations métaboliques ou morphologiques** → mort cellulaire
- Toxique à la fois sur les cellules cancéreuses et les cellules saines → **toxicité**
- Résistance de cellules cancéreuses → **polychimiothérapie**
- Application d'une façon séquentielle en cycles répartis sur un ou plusieurs jours, espacés le plus souvent de 3 à 4 sem

Thérapeutiques ciblées

- Dirigés contre **des cibles moléculaires** présentes sur la cellule cancéreuse et supposées jouer un **rôle** dans sa **transformation ou sa prolifération néoplasique**
- N'ont pas d'impact sur les cellules saines → **mieux tolérées**

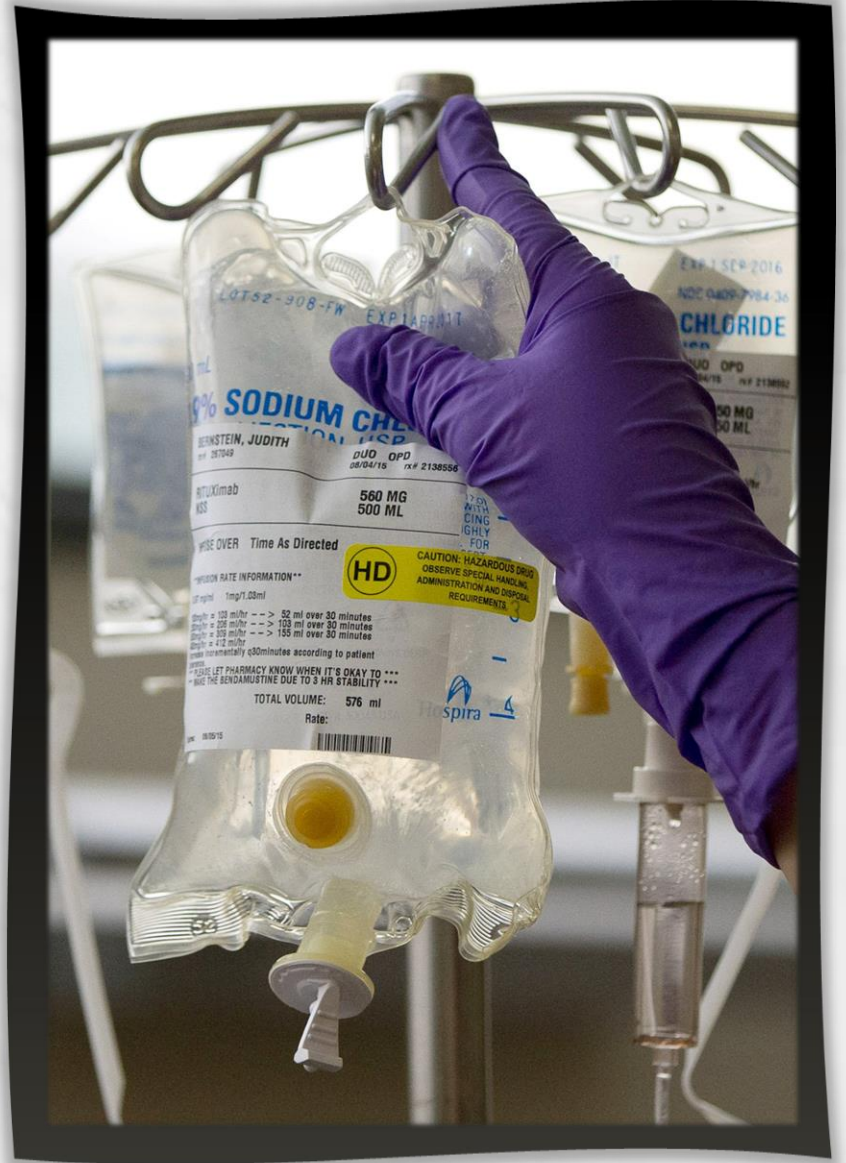
Hormonothérapie

- **Supprimer ou réduire** le taux et l'action des **hormones** susceptibles de favoriser la **croissance tumorale**
- Cancers hormono-dépendants : cancer du sein, et de la prostate

Immunomodulateurs

- **Stimulation du système immunitaire** afin d'**accroître l'élimination des cellules cancéreuses**

MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES



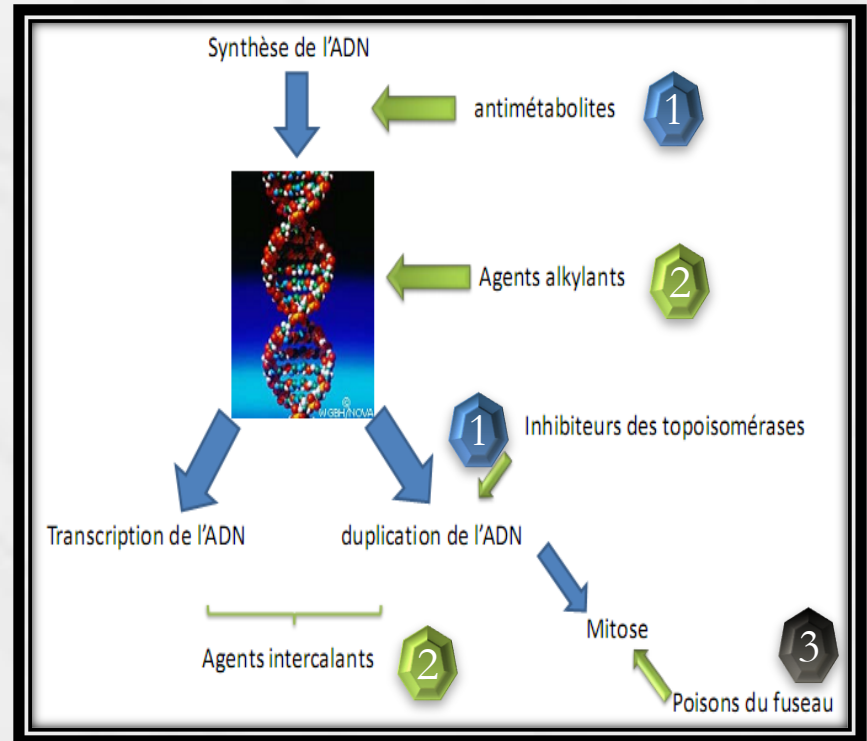
CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES (1)

- ① Selon Mécanisme d'action Pharmacologique.
- ② Selon Famille chimique.



CLASSIFICATION PHARMACO-CHIMIQUE

CLASSIFICATION PHARMACO-CHIMIQUE

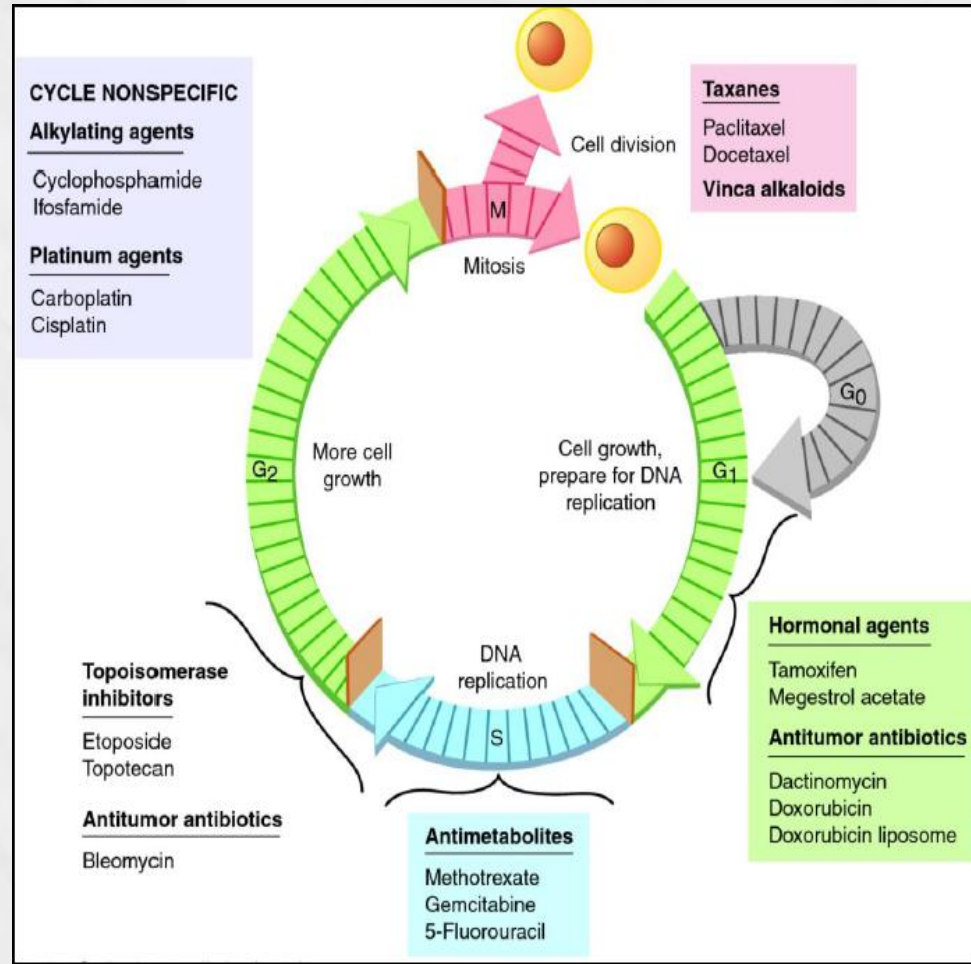


- **Médicaments ayant pour cible unique une enzyme** (1)
- **Médicaments ayant pour cible le génome (ADN)** (2)
- **Médicaments agissant sur l'appareil microtubulaire de la mitose** (3)

CLASSIFICATION CINÉTIQUE

CLASSIFICATION DES ANTINÉOPLASIQUES (2)

- Médicaments cycles-indépendants
- Médicaments cycles-dépendants : la plupart des cytotoxiques
- Médicaments phases-dépendants



Alkylants

Formation d'adduits covalents avec l'ADN : inhibition de sa transcription et de sa réplication.

Moutardes à l'azote	Chlorambucil, Melphalan
Oxazophorines	Cyclophosphamide, Ifosfamide
Triazènes	Dacarbazine, Témozolomide
Sels de platine	Cisplatine, carboplatine, oxaliplatine
Nitroso-urées	Carmustine, fotémustine, streptozocine
Aziridines	Mitomycine C

Intercalants : inhibiteurs des topo-isomérases

Stabilisation des complexes de clivage de l'ADN induits par les topoisomérases : inhibition de sa transcription et de sa réplication.

Inhibiteurs de la topo-isomérase I	
Camptothécines	Irinotécan, Topotécan
Inhibiteurs de la topo-isomérase II	
Epipodophyllotoxines	Etoposide
Anthracyclines	Doxorubicine, Daunorubicine, Epirubicine, Idarubicine

Antimétabolites

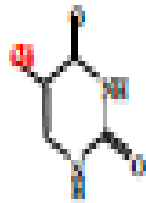
Analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse d'acide nucléique.

Antagonistes foliniques	Méthotrexate, Raltitrexed, Pémétrexed
Analogues des bases puriques	6-mercaptopurine, 6-thioguanine, Fludarabine
Analogues des bases pyrimidiques	5-fluoro-uracil, Cytarabine, Gemcitabine, Azacytidine

Poisons du fuseau mitotique

Inhibition de la formation du fuseau chromatique permettant la séparation des chromosomes lors de la mitose.

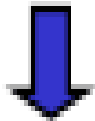
Vinca-alkaloïdes	Vinblastine, Vincristine, Vindésine, Vinorelbine
Taxanes	Paclitaxel, Docétaxel



ACTION EN AMONT

➤ Antimétabolites.

- Analogues nucléosidiques
- Antifolates



INTERACTION DIRECTE ADN

➤ Réactions chimiques (agents électrophiles / alkylants).

- Modifications structure (intercalants).
- Coupures (agents scindants).

- Moutardes azotées, dérivés platine
- Nitrosourées
- Inhibiteurs topo I & II



ACTION EN AVAL

➤ Poisons du fuseau/antimitotiques.

- Inhibiteurs polymérisation tubuline
- Inhibiteurs dépolymérisation tubuline



LES ANTIMÉTABOLITES

Antagonistes pyrimidiques

- 5-fluorouracile
- Capécitabine
- Cytarabine
- Gemcitabine

Antagonistes puriques

- 6-mercaptopurine
- Fludarabine

Antagonistes foliques

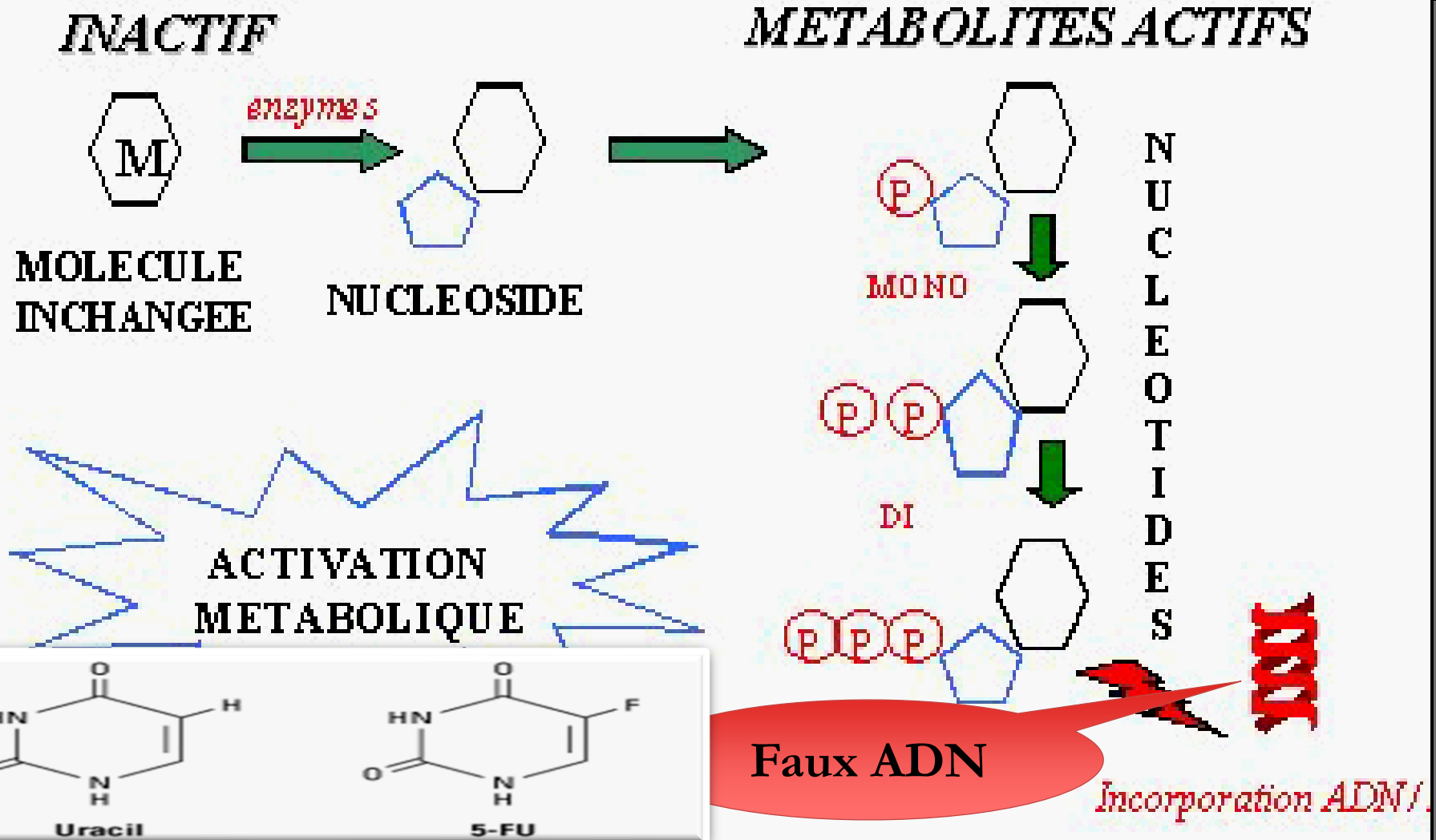
- Methotrexate
- Pemetrexed
- Raltitrexed

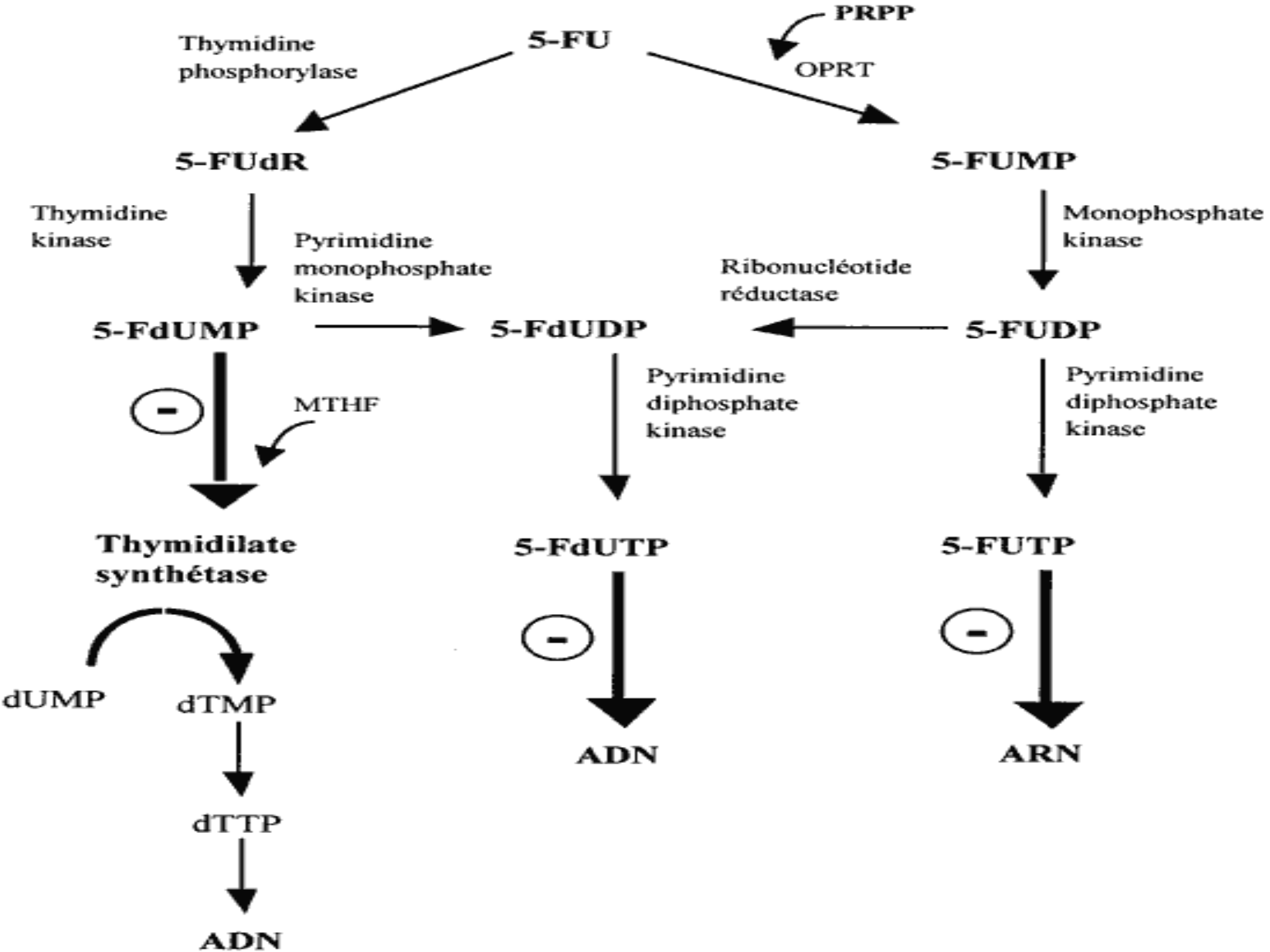


Mécanisme d'action

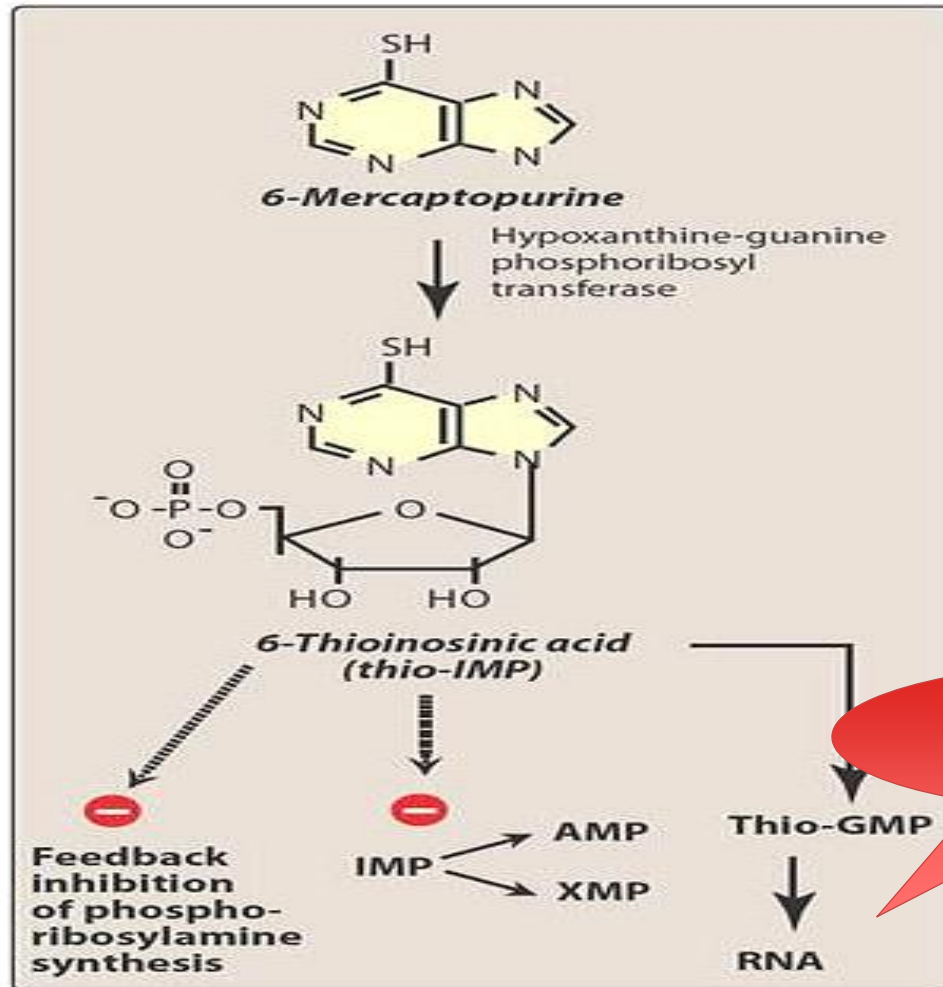
- ❖ **Analogues structuraux** de composés indispensables à la synthèse des acides nucléiques.
- ❖ Ils peuvent :
 - 1) **se substituer à eux** (analogues puriques et pyrimidiniques) ou
 - 2) **inhiber des enzymes** essentielles dans la synthèse des acides nucléiques (antifolates).

Les analogues pyrimidiniques



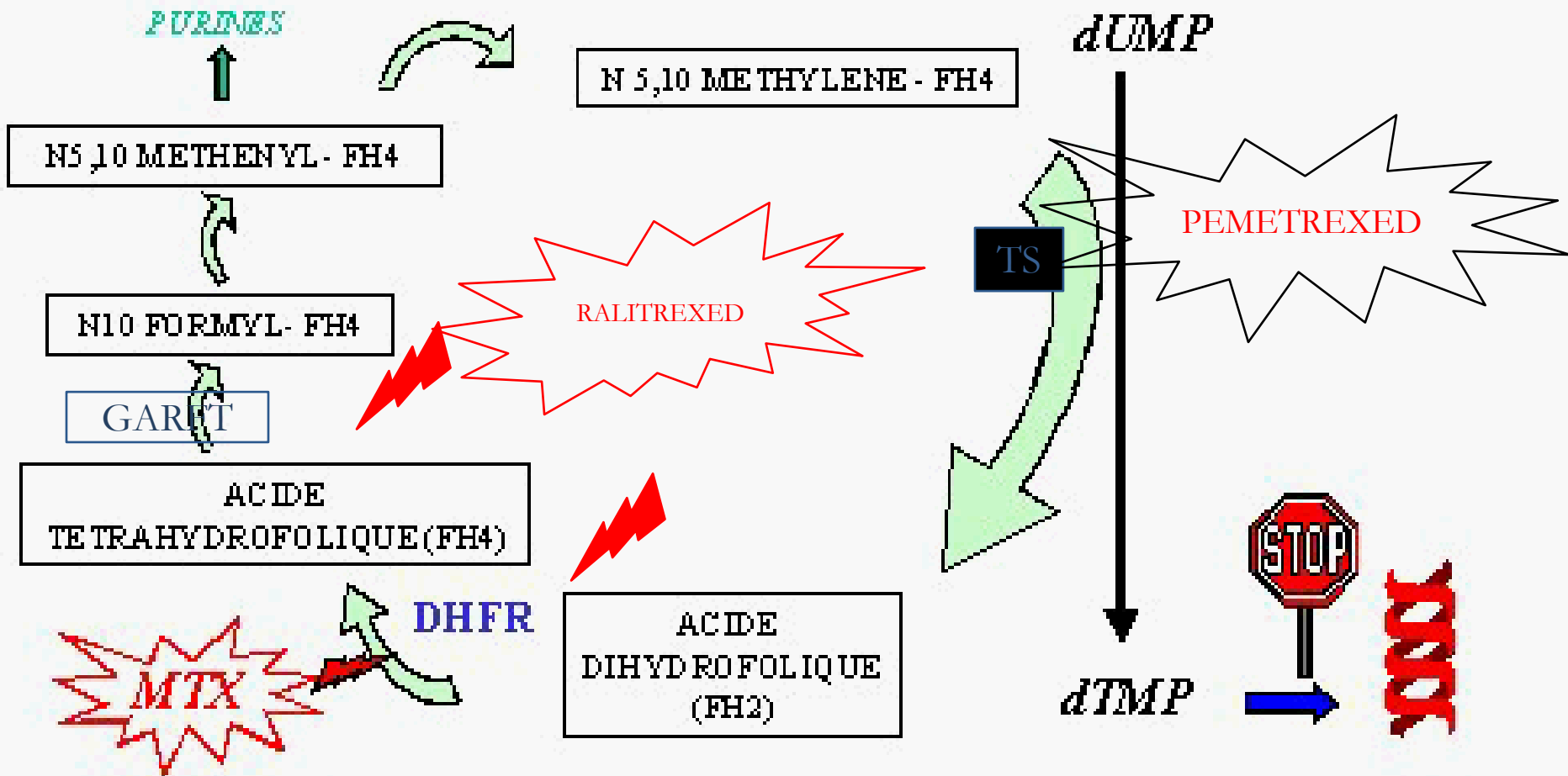


Les analogues puriques



Faux ADN et ARN

Les antifolates



CYCLE DES FOLATES DONNEURS DE GROUPEMENTS « METHYL »



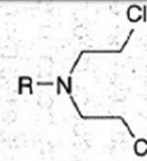
LES AGENTS ALKYLANTS

Différents familles :

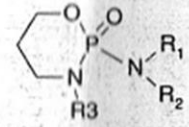
- ❖ Moutardes de l'azote (Melphalan, Chlorambucil...)
- ❖ Complexes de platine (Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine)
- ❖ Oxazophorines (Cyclophosphamide, Ifosfamide)
- ❖ Aziridines ou éthylènes-imines (Thiotepa)
- ❖ Nitrosourées (Carmustine, Streptozotocine...)
- ❖ Sulfonates d'alkyle ou sulfonylalcane (Busulfan...)
- ❖ Triazènes (Dacarbazine, Témozolomide)
- ❖ Mitomycine C (ATB)

Structure chimique

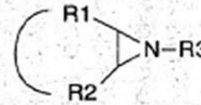
Classe hétérogène d'un point de vue structure chimique



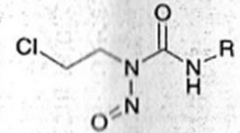
moutardes à l'azote



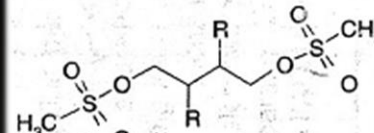
oxazaphosphorines



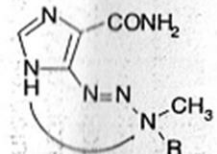
aziridines



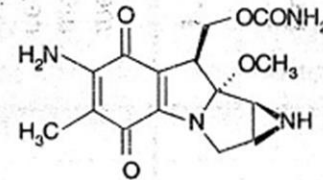
nitrosourées



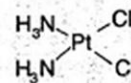
sulfonates d'alkyle



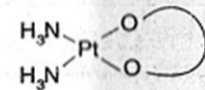
triazènes



mitomycine C

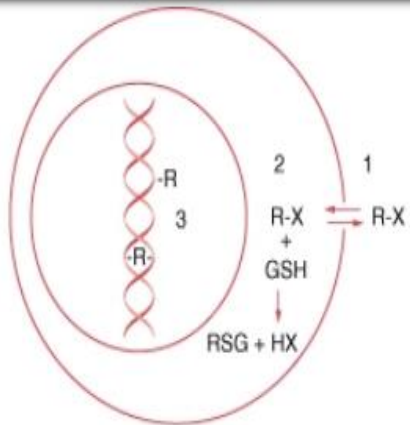


cisplatine

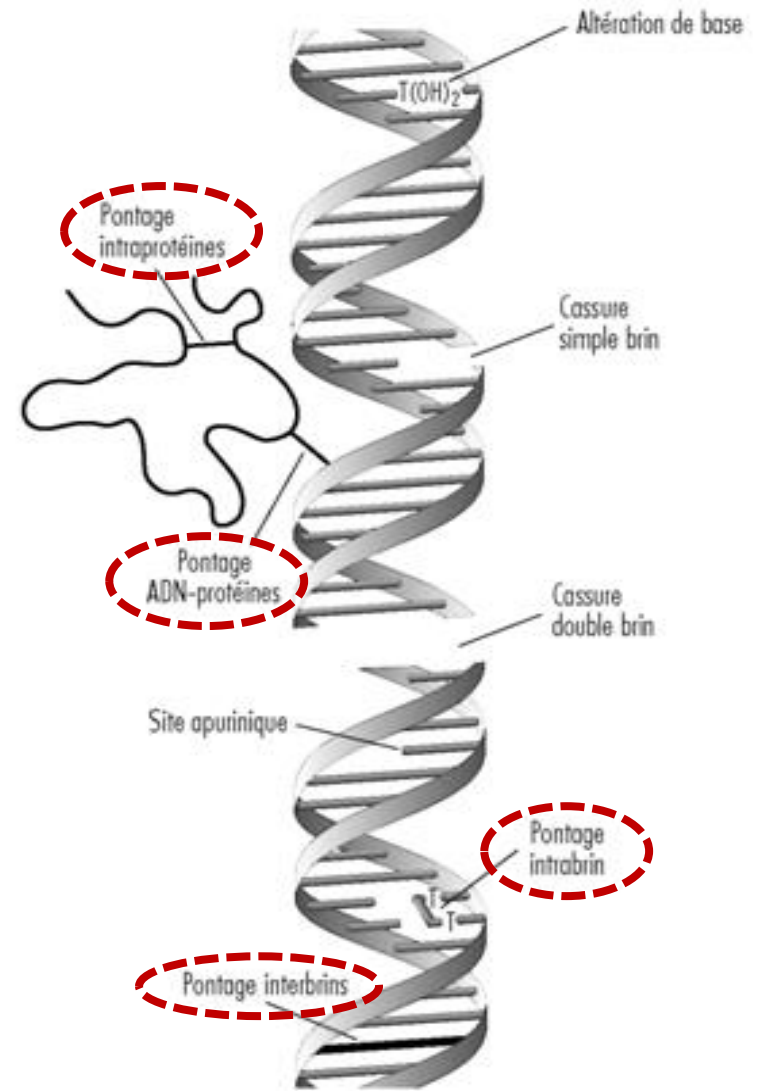


organoplatines

Mécanisme d'action



1. Decreased entry into or increased exit of agent from cell
2. Inactivation of agent in cell
3. Enhanced repair of DNA lesions produced by alkylation



LES AGENTS INTERCALANTS

Les inhibiteurs de la topoisomérase I

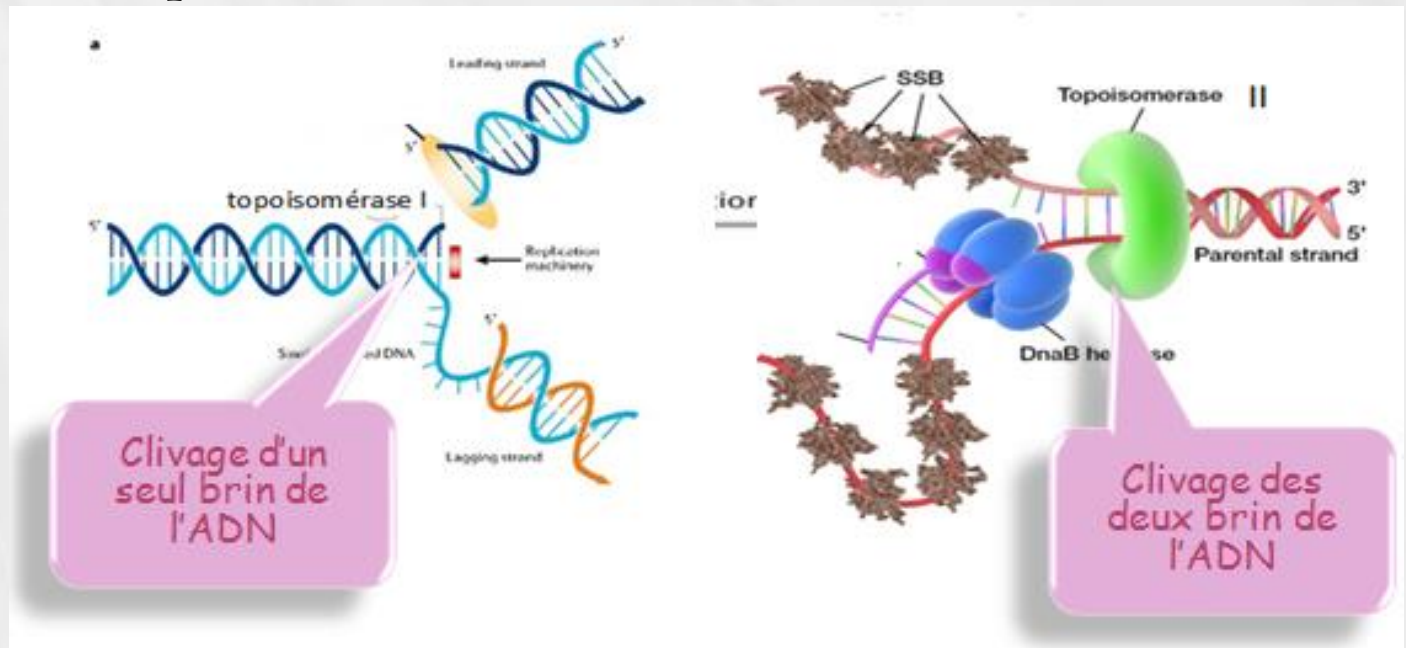
- Camptothécines et dérivés (**Irinotécan**, Topotécan)

Les inhibiteurs de la topoisomérase II

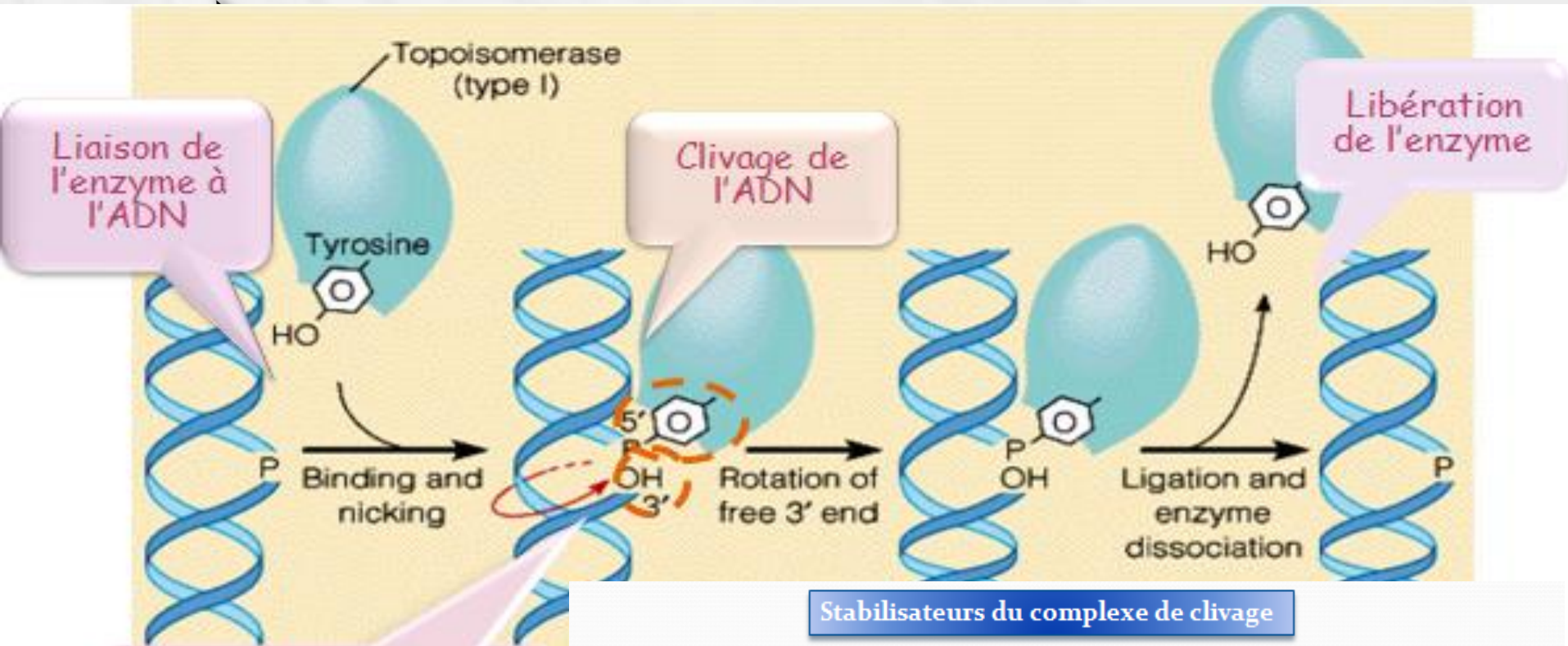
- Les anthracycline (**Épirubicine**, **Doxorubicine**, **Daunorubicine**)
- Les dérivés de la podophyllotoxine (**Etoposide**)
- **Dactinomycine** ou **Actinomycine D**

Rappel sur les topoisomérases

- ❖ Enzymes de **clivage de l'ADN**, assurant la **spiralisation / dés spiralisation** de l'ADN après avoir créé des **coupures transitoires** de l'un (I) ou des deux (II) brins, puis leur ligation, permettant une relaxation des forces de torsion générées au moment de la **réplication**.



Mécanisme d'action générale

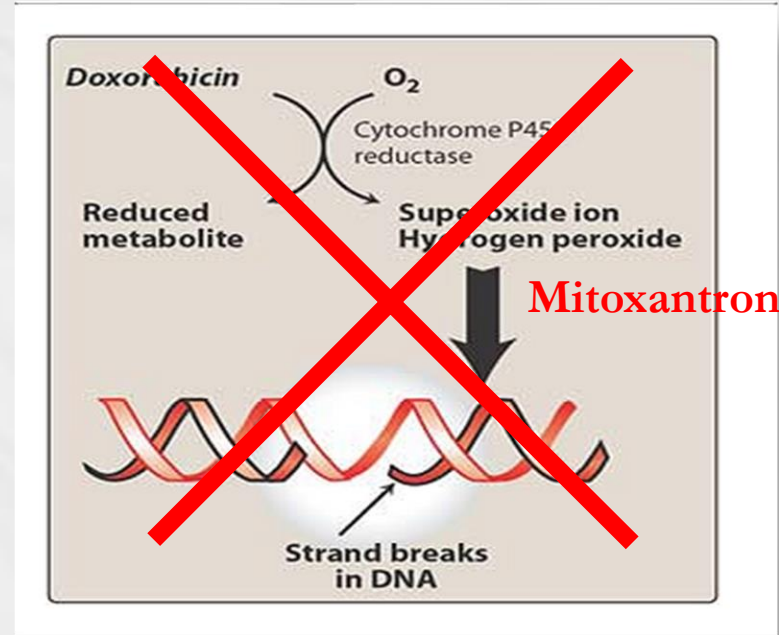
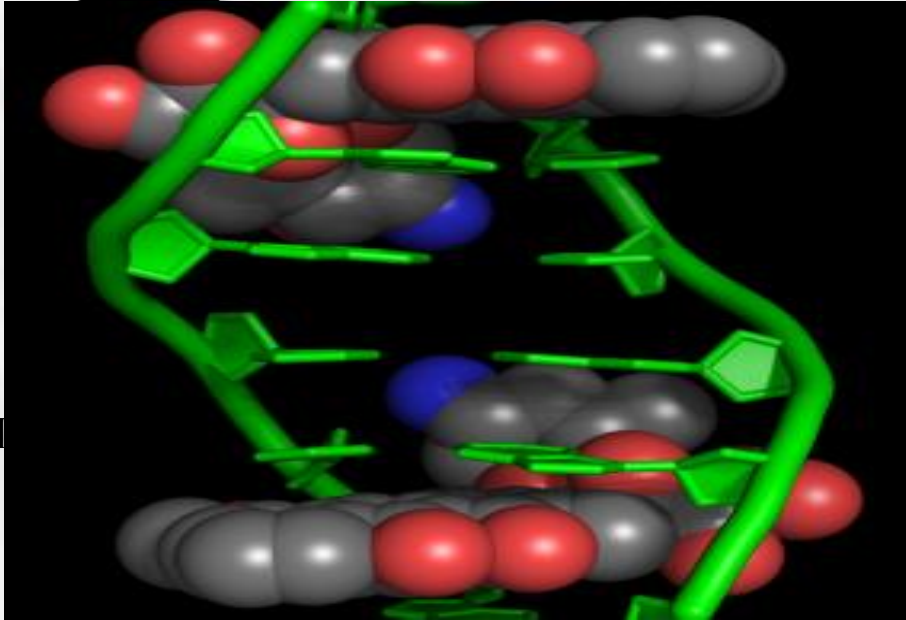


réaction de transestérification au niveau des liaisons phosphodiester internucléotidiques en 3';5'.

Stabilisation des coupures transitoires d'ADN induites à l'état normal par ces enzymes

↓
Pas de religation

Mécanisme d'action des anthracyclines



1

2

3

Coupure de l'ADN

Interaction avec les membranes cellulaires

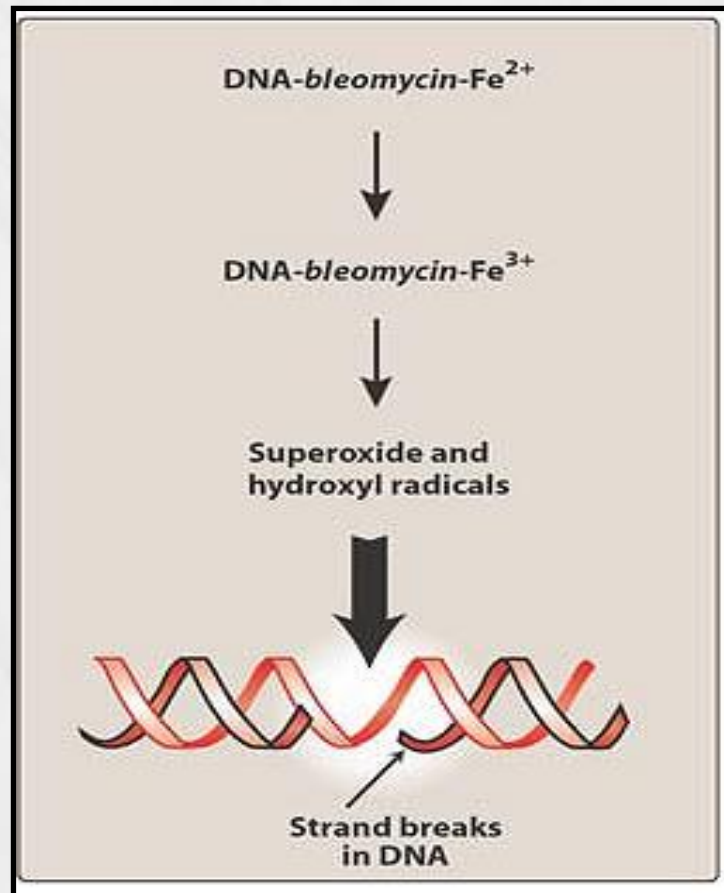
Pas de synthèse de l'ADN et de l'ARN
Activité antitumorale

Cardiotoxicité

Fonctions altérées

LES AGENTS SCINDANTS

- ❖ Seul représentant : **Bleomycine**



LES ANTIMITOTIQUES

Les poisons de fuseau

- Vinca-alcaloïdes
(**Vinblastine**,
Vincristine,
Vinorelbine,
Vinflunine)

Les stabilisateurs de fuseau

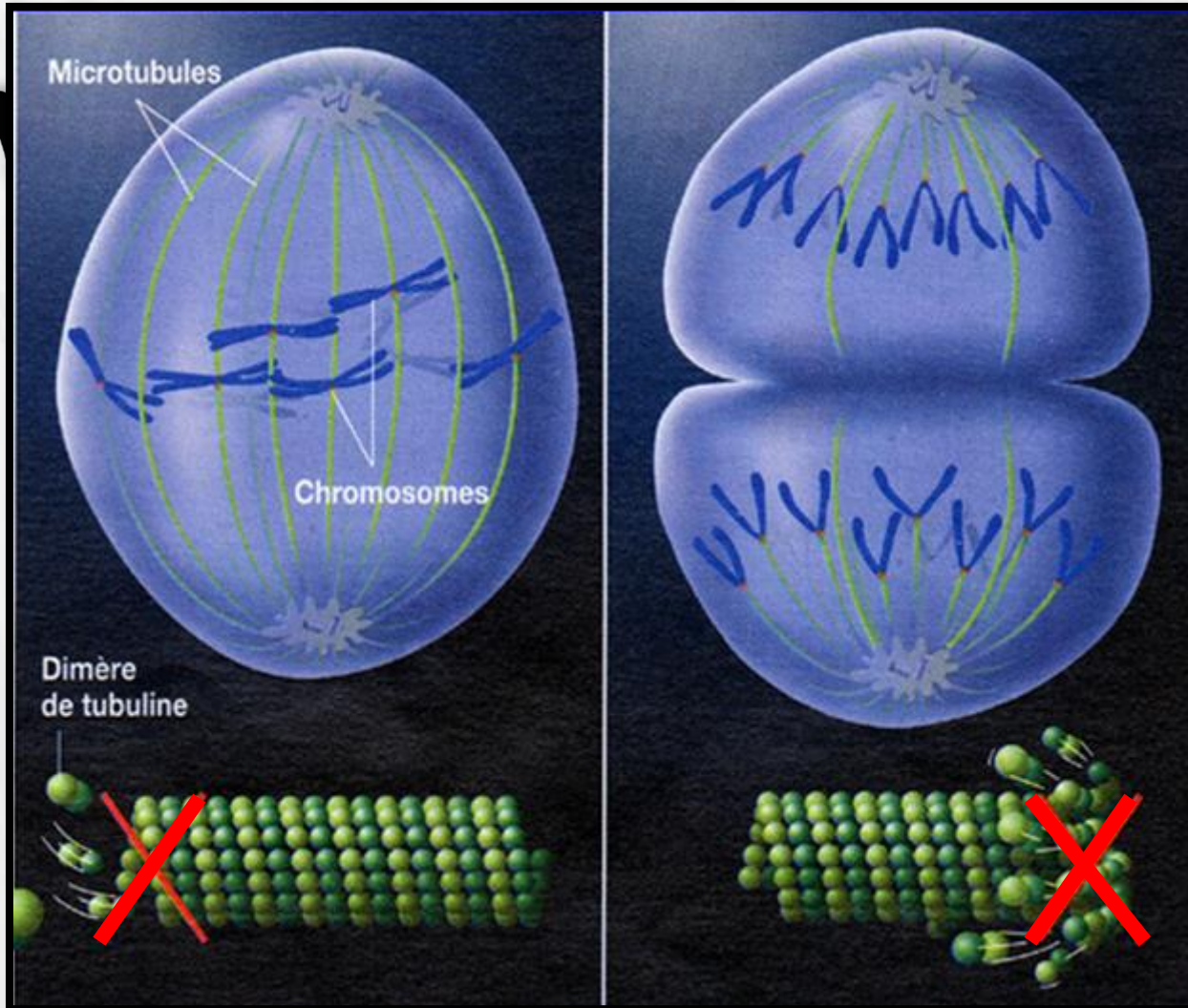
- Taxanes
(**Docétaxel**,
Paclitaxel,
Cabazitaxel)



Mécanisme d'action

Métaphase = polymérisation des dimères de tubuline entraînant la formation et la croissance des **microtubules**

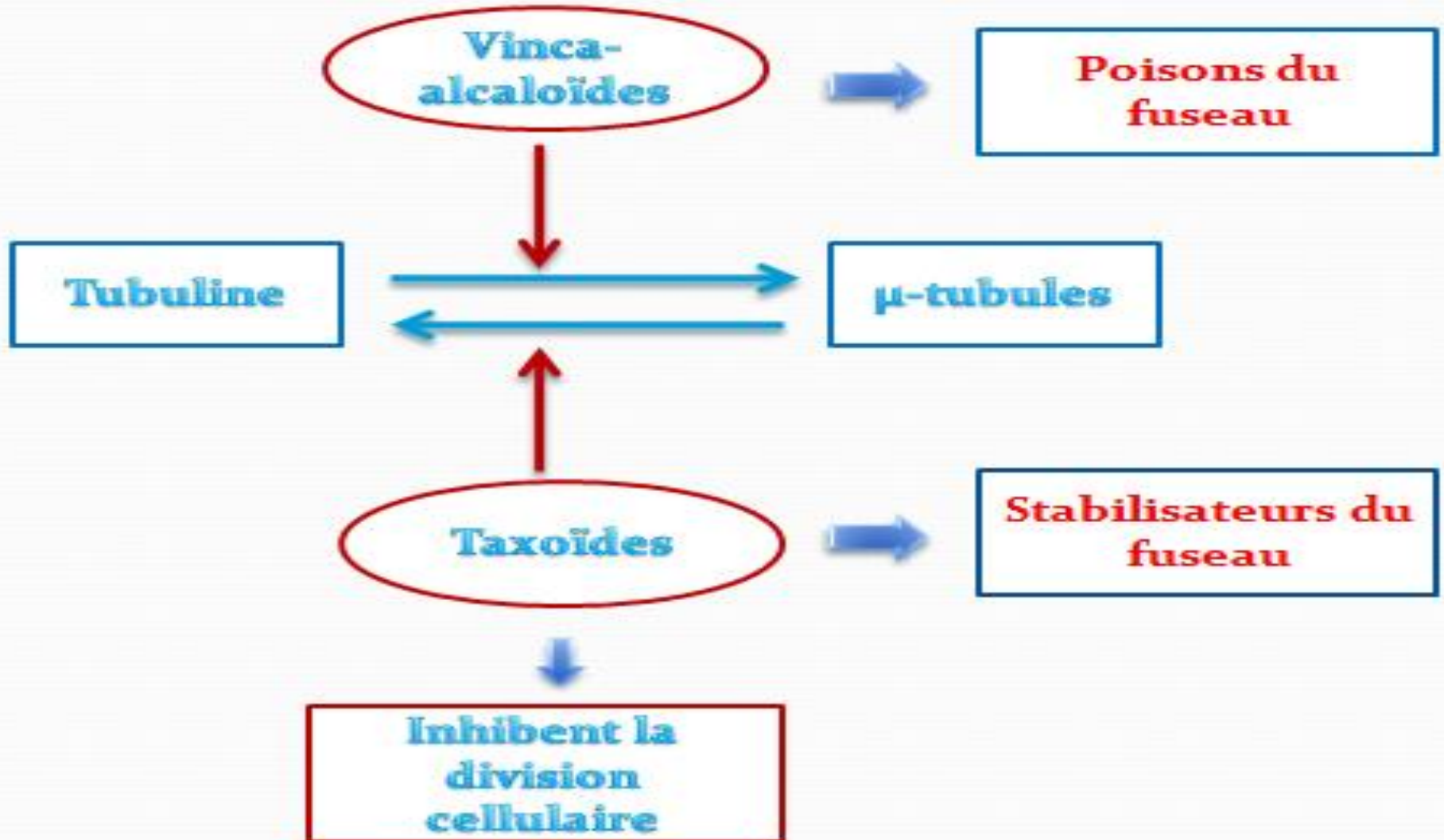
**Vinca-
alcaloïdes**



Anaphase = les chromosomes se séparent
Les **microtubules** raccourcissent par **dépolymérisation**

Taxanes

Mécanisme d'action



Indications et conduite de traitement



Médicaments	Indications
<p>Cyclophosphamide ENDOXAN * (Cp/ Injectable)</p>	<p>Cancer du sein, de l’ovaire, bronchique à petites cellules, du testicule, de la vie Lymphome non Hodgkinien Maladie de Hodgkin, myélome Leucémies Conditionnement allo et autogreffes médullaires Sarcomes Neuroblastomes</p>
<p>Ifosfamide HOLOXAN* (Injectable)</p>	<p>Cancer du sein, de l’ovaire, bronchique, du col utérin, ORL Carcinome testiculaire Lymphome hodgkiniens et non hodgkiniens Rechute de leucémie aigue lymphoblastique Sarcome</p>
<p>Melphalan ALKERAN* (Cp / Injectable)</p>	<p>Myélome multiple Adénocarcinome de l’ovaire Adénocarcinome du sein Conditionnement d’autogreffe de lymphomes malins et leucémie aigues</p>

Médicament	Indications
Cisplatine CISPLATINE* (Injectable)	Cancer de testicule de l'ovaire, du col d'utérus, de l'endomètre, de la vessie, de la sphère ORL, de l'oesophage, de l'estomac Cancer bronchique
Carboplatine PARAPLATINE* (Injectable)	Cancers de l'ovaire, bronchique à petites cellules, des voies aéro-digestives supérieures
Oxaliplatine ELOXATINE* (Injectable)	Cancer colo-rectal métastatique en association avec le 5-FU Cancer colo-rectal en traitement adjuvant
Témazolomide TEMODAL (Gélules)	Gliome malin (glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique) en récurrence Glioblastome multiforme, en association à la radiothérapie en monothérapie

Médicaments	Indications
Irinotécan CAMPTO* (Injectable)	Cancer col-rectal métastatique: -en association avec le 5FU et acide folinique -ou en association avec cétuximab si expression de l'EGFR -ou en association au bévacizumab
Doxorubicine (Adriamycine) ADRIBLASTINE* (Injectable)	Cancers de l'ovaire, du sein, de la vessie, de l'estomac, du poumon Lymphome non hodgkinien Maladie de hodgkin Leucémies Tumeurs solides de l'enfant
Epirubicine FARMOBURCINE* (Injectable)	Cancers de l'ovaire, du sein, de la vessie, de l'estomac, du poumon, de l'œsophage, du pancréas Lymphome non hodgkinien Maladie de hodgkin Cancer hépatocellulaire

Médicament	Indications
Méthotrexate MÉTHOTREXATE* (Cp/ Injectable)	Leucémie aigues lymphoblastiques Lymphomes malins non hodginiens Ostéosarcomes
Gemcitabine GEMZAR* (Injectable)	Cancers du poumons non à petites cellules, de la vessie, du pancréas, du sein métastatique
Vincristine ONCOVIN* (Injectable)	Cancers du poumon, du sein, du col de l’utérus Lymphomes non hodgkiniens, maladie de hodgkin Leucémies Sarcomes Myélomes
Vinorelbine NAVELBINE* (Capsules / Injectable)	Cancer bronchique non à petites cellules Cancer du sein métastatique
Paclitaxel TAXOL* (Injectable)	Cancers de l’ovaire, du sein, du poumons non à petites cellules
Docétaxel TAXOTERE* (Injectable)	Cancers du poumons non à petites cellules, de la prostate, de l’estomac, des voies aéro-digestives supérieures, de l’œsophage, du sein

Médicament	Indications
Etoposide VEPESIDE* (Injectable)	Cancer bronchique à petites cellules et non à petites cellules Lymphomes Maladie de hodgkin Leucémies Cancer du sein Cancer du testicule
5-Fluoro-uracile 5FLUORO-URACILE * (Injectable)	Cancer colo-rectal, de l'estomac, du pancréas, du sein, de l'ovaire, des voies aéro-digestives supérieures
Capécitabine XELODA* (Cp)	Cancer colo-rectal métastatique, ou en traitement adjuvant Cancer du sein métastatique Cancer gastrique
Pemetrexed ALIMTA* (Injectable)	Mésothéliome pleural malin Cancer bronchique non à petites cellules



Conduite de traitement

L'établissement d'un protocole **d'association chimiothérapeutique** repose sur les points suivants :

- ❖ Les médicaments choisis doivent avoir fait la preuve de leur efficacité dans la variété de tumeur à traiter
- ❖ Mode d'action doit être différents et complémentaires, sans compétition métabolique
- ❖ Sans résistance croisée connue
- ❖ Leurs toxicités ne doivent pas s'additionner

Buts: majoration de l'activité et baisse de la chioR*

Conduite de traitement

- ❖ Le protocole précise les voie d'administration et la posologie en fonction de la **surface corporelle (mg/m²)** → meilleure **adaptation posologique**.
- ❖ La SC est déterminé à l'aide de tables de mesures ou de formules .
- ❖ Ne pas dépasser les **doses maximales toxiques**.

Médicaments	Dose unitaire	Voie d'administration	Calendrier	Durée du cycle
Adriamycine (doxorubicine)	60 mg/m ²	Intratubulaire lente, en s'assurant de l'absence d'extravasation Durée min de perfusion : 15 min	J1	21 jours
Cyclophosphamide	60 mg/m ²	Perfusion IV	J1	



Effets indésirables des cytotoxiques

Toxicité immédiate

- Nausées, vomissements, réactions d'HS*, toxicité veineuse, néphrotoxicité, urotoxicité, toxicité hépatique, diarrhées et constipation

Toxicité précoce

- Toxicité hématologique, mucites et stomatites, alopecie

Toxicité retardée

- Toxicité cardiaque, toxicité neurologique, ototoxicité, iléus paralytique, syndrome main pied, toxicité sur les fonctions gonadiques, tératogénicité, carcinogénicité

	Effet indésirable	Principaux médicaments responsables
Toxicité immédiate	Nausées, vomissements (parfois anticipés)	Cyclophosphamide, Ifosphamide Sels de platine (Cisplatine+++) MTX à forte dose Doxorubicine, Epirubicine, Témozolomide, Etoposide, Irinotécan, Vinorelbine
	Réactions d'HS* (anaphylaxie) : œdème, érythème, prurit	Taxanes
	Toxicité veineuse	Doxorubicine, Epirubicine, vinca-alcaloïdes, Etoposide
	Néphrotoxicité	Cisplatine, MTX
	Urotoxicité (cystite hémorragique)	Cyclophosphamide, Ifosphamide
	Toxicité cardiaque (modifications de l'ECG, troubles de rythme)	Anthracyclines (Doxorubicine, Epirubicine) 5-FU
	Toxicité hépatique	MTX
	Diarrhées	5-FU, Capécitabine, Irinotécan
	Constipation	Vinca-alcaloïdes



	Effet indésirable	Principaux médicaments responsables
Toxicité précoce	Toxicité hématologique : 1- Neutropénie et infection 2- Anémie 3- Thrombopénie	1- Toxicité commune à tous les cytotoxiques 2- Toxicité commune à tous les cytotoxiques (sel de platine) 3- Toxicité commune à tous les cytotoxiques (Cyclophosphamide à fortes doses, Témazolomide, Carboplatine, Gemcitabine)
	Mucites et stomatites	Taxanes, antimétabolites(5-FU, MTX), anthracyclines, Paclitaxel, certains alkylants
	Alopécie	Anthracyclines, taxanes, Topotécan, Cyclophosphamide, Ifosphamide, Vinorelbine, Capécitabine



	Effet indésirable	Principaux médicaments responsables
Toxicité retardée	Toxicité cardiaque : troubles du rythme, cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, IDM	Anthracycline, Mitoxantrone, 5-FU
	Toxicité neurologique : neuropathie sensitive périphérique, paresthésie, névrite optique, dysesthésie	Taxanes, sels de platine, vinca-alcaloïdes
	Ototoxicité	Cisplatine
	Iléus paralytique	Vinca-alcaloïdes
	Syndrome main-pied	5-FU, Capécitabine, Docétaxel
	Toxicité sur les fonctions gonadiques Homme : oligo-azoospermie Femme : aménorrhée	Tous les cytotoxiques (alkylants +++)
	Tératogénicité	Tous les cytotoxiques
	Carcinogénicité (induction de leucémie aigue secondaire)	Alkylants, inhibiteurs de la topoisomérase II



Interactions médicamenteuses

❖ Interaction entre médicaments anticancéreux

Cyclophosphamide Fludarabine	Pentostatine	AD	Majoration de la toxicité pulmonaire
Anthracyclines	Trastuzumab	CI	Majoration de la toxicité cardiaque

Interactions médicamenteuses

❖ Interaction entre anticancéreux cytotoxiques et autres médicaments

Tous les anticancéreux cytotoxiques	Vaccin antiamarile	CI	Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle
	Vaccins vivants atténués	AD	
	Phénytoïne et Fosphénytoïne	AD	↑ absorption digestive de la Phénytoïne par les cytotoxiques, et ↑ du métabolisme hépatique de cytotoxique par la Phénytoïne
	Anticoagulants oraux	Précaution d'emploi	La variabilité de la coagulation et le risque majeur d'interaction (risque hémorragique+++) imposent une prudence particulière avec contrôle rapproché de l'INR ou utilisation des HBPM


Interactions médicamenteuses

❖ Interaction entre anticancéreux cytotoxiques et autres médicaments

Ifosfamide	Phénobarbital	AD	↑ métabolisme hépatique de l'ifosfamide → accumulation du métabolite neurotoxique
Irinotécan	Millepertuis	CI	↓ concentration plasmatique du métabolite actif de l'irinotécan → risque d'échec thérapeutique
Mercaptopurine	Allopurinol	AD	Surdosage en Mercaptopurine (métabolisme hépatique ↓) → risque d'insuffisance médullaire grave
Pemetrexed	Acide acétylsalicylique et AINS chez les patients ayant une IR modérée à sévère	AD	↑ toxicité hématologique du Pemetrexed par ↓ de sa clairance rénale
Vinca-alcaloïdes	Itraconazole Posaconazole	AD	↓ métabolisme hépatique des vinca-alcaloïdes → majoration de la neurotoxicité

Interactions médicamenteuses

❖ Interaction entre anticancéreux cytotoxiques et autres médicaments

MTX	Triméthoprim	CI	↑ toxicité hématologique de MTX par inhibition de sa sécrétion tubulaire, et par inhibition de la DHFR pour l'association au TMP
	Ciprofloxacine	AD	
	Pénicilline	AD	
	Probénécide	CI	
	Acide acétylsalicylique à dose antalgique, antipyrétique et MTX dose > 20 mg/sem	CI	↑ toxicité hématologique du MTX par ↓ de sa clairance rénale
	Phénylbutazone	CI	
	Tous les AINS et MTX dose > 20 mg/sem	AD	
	Tous les AINS et acide acétylsalicylique et MTX dose < 20 mg/sem	Précaution d'emploi	



Précautions d'emploi et contre indications

- ❖ **L'administration du TRT par voie parentérale** : aseptie stricte, protection du capital veineux du patient (utilisation des chambres à cathéter implantable).
- ❖ Vérifier un certain nombre de **paramètres biologiques** et **cliniques** avant le démarrage d'une cure → donner le « feu vert » avant la réalisation d'un cycle
 - Poids, température
 - Leucocytes supérieurs à 2000 ou 3000/mm³ (2 ou 3 g/l)
 - PNN > 1500 ou 2000/mm³ (1,5 ou 2 g/l)
 - Plaquettes > 100 000 ou 150 000/mm³ (100 ou 150 g/l)
 - Bilan hépatique : BRB < 20 μmol/l, transaminases < 3 N
 - Bilan rénal : créat < 140 μmol/l
- ❖ Si les valeurs ne correspondent pas aux normes → **réduire la posologie** de 25 à 50% (IR) ou **retarder la chimiothérapie** jusqu'à la normalisation