

**DIPLOME UNIVERSITAIRE SUR INTERNET  
CANCEROLOGIE POUR LES GENERALISTES.**

**CHIMIOTHERAPIE ORALE DANS LES CANCERS DIGESTIFS**

**INTRODUCTION :**

Le 5-fluorouracile est resté longtemps la seule drogue à notre disposition pour la chimiothérapie des cancers digestifs. La pharmacopée s'est enrichie de nouvelles drogues comme l'oxaliplatine et l'irinotécan ce qui permet de réaliser des polychimiothérapies dont l'efficacité est nettement supérieure au fluorouracile administré en perfusion ou en intraveineux direct. Ces polychimiothérapies sont désormais le traitement de référence dans les cancers du colon ou du rectum métastatique.

Récemment, 2 dérivés oraux du fluoro-uracile ont été commercialisés, ce sont la Capécitabine (Xéroda) et le Tégafur associé à l'uracile (UFT). Ces deux médicaments ont été comparés au fluorouracile intraveineux. En terme d'efficacité il n'a pas été relevé de différence cliniquement significative sauf pour une étude où le taux de réduction tumorale était plus important pour la Capécitabine que pour les patients traités par du 5-fluoro-uracile bolus. Quoiqu'il en soit aucune des 4 études publiées dans la littérature n'a mis en évidence de différence de survie globale entre chimiothérapie orale et fluorouracile intraveineux. Nous n'avons aucune information concernant la modification de la qualité de vie des patients traités par chimiothérapie orale ou par chimiothérapie intraveineuse. De manière pragmatique il est clair que les patients qui passent d'une chimiothérapie intraveineuse à une chimiothérapie orale expriment une satisfaction évidente du fait que leur hospitalisation soit disparaisse, soit se raréfie.

Ces dérivés oraux du 5FU ont actuellement une AMM uniquement pour la prise en charge des cancers du colon métastatiques en première ligne. Dans la pratique leur absence de supériorité par rapport au fluorouracile seul et la plus grande efficacité des polychimiothérapie font que

ces chimiothérapie orales sont réservées aux situations d'échec de ces polychimiothérapies ou aux contre-indications des traitements intraveineux par absence de possibilité d'abord veineux central ou périphérique. Le développement d'association de chimiothérapie orale et de chimiothérapie intra-veineuse permettra probablement d'utiliser ces médicaments plus précocement dans la stratégie thérapeutique des cancers coliques. Pour l'instant, nous ne disposons d'aucune donnée scientifique prouvant que ces chimiothérapies orales peuvent être utilisées en situation adjuvante après exérèse d'un cancer du colon. Leur place doit donc être cantonnée uniquement aux cancers du colon ou du rectum évolués.

### **Capécitabine (Xéroda)**

Cette chimiothérapie est prescrite à la dose recommandée de 2500 mg/m<sup>2</sup>/J en deux prises, soit 1250 mg/m<sup>2</sup>, matin et soir pendant 2 semaines d'affilée, suivie par une semaine de repos. La prise médicamenteuse doit se faire dans l'idéal à 12 heures d'intervalle et 30 minutes à 1 heure après le petit déjeuner et le repas du soir. La capécitabine est disponible sous la forme de deux dosages : comprimés à 500 ou 150 mg. La dose prescrite est arrondie pour être la plus proche possible de la surface corporelle calculée du patient.

*Toxicité* : les toxicités sévères sont essentiellement d'ordre digestif à type de diarrhée. Celle-ci peut survenir pendant la prise de Capécitabine voire pendant la semaine de repos. Elle est sévère chez 15 % des patients. Ceux-ci doivent être éduqués à prendre des médicaments anti-diarrhéiques type pansements intestinaux, lopéramide, imodium, rasécadodril (Tiorfan®) en fonction de l'intensité des troubles. Comme dans toutes les chimiothérapies il ne faut pas laisser s'installer une diarrhée car elle sera plus difficile à récupérer ou suivie de troubles plus importants si elle s'associe à une période de neutropénie. Les nausées et vomissements importants sont rares et concernent moins de 5 % des patients.

La deuxième toxicité importante et qui limite le plus souvent la prise médicamenteuse est l'existence d'un syndrome main-pied où erythrodysesthesies palmo-plantaire. Elle se caractérise par la survenue d'une érythrose palmo-plantaire avec une sensation de picotements et de chaleur au niveau des extrémités associée à un dessèchement cutané. Si la prise médicamenteuse se poursuit, peuvent apparaître des ulcérations cutanées particulièrement douloureuses. L'apparition d'un érythème palmo-plantaire sensible impose l'arrêt de la chimiothérapie. Celle-ci peut être reprise à la disparition des symptômes. La capécitabine ne doit pas être réintroduite si ceux-ci persistent plus de 15 jours malgré l'arrêt du traitement. Les

toxicités biologiques sont rares. La baisse des leucocytes touche moins de 3 % des patients, le risque de neutropénie fébrile est donc tout à fait exceptionnel. Par contre, plus de 15 % des patients présentent une élévation de la bilirubine liée au métabolisme hépatique de la molécule.

La capécitabine étant éliminée par voie urinaire, elle est donc contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

*Interaction médicamenteuse.* La capécitabine interfère avec le métabolisme des anti-vitamines K coumariniques avec une augmentation du risque de saignement. La surveillance de l'INR doit être plus régulière et plus fréquente. La capécitabine augmente de même les concentrations plasmatiques de phényntoine (Dihydan®) le contrôle plasmatique du taux de phényntoine doit être régulièrement réalisé.

Comme pour toutes les chimiothérapies orales, l'éducation des patients doit être primordiale avec la nécessité de faire passer le message que la chimiothérapie orale n'est pas potentiellement moins efficace, ou moins nocive que la chimiothérapie intra-veineuse. Il est très important d'éduquer régulièrement les patients à bien isoler les comprimés de chimiothérapie des autres médicaments pris habituellement de façon à ne pas risquer une erreur de prise. D'autre part, il est impératif que les patients n'essaient pas de rattraper une prise médicamenteuse oubliée et surtout qu'ils ne prennent pas en une fois la dose prévue sur toute la journée de façon à éviter des surdosages médicamenteux.

### **Tégafur-Uracile (UFT)**

L'UFT® associe le tégaferol produit dérivé du fluorouracile associé à l'uracile ce qui lui permet une meilleure efficacité. L'UFT® est prescrit en association avec l'acide folinique, classiquement 3 fois par jour. Ce médicament a été comparé à du fluorouracile intra-veineux et ne donne pas de résultat cliniquement différent par rapport à cette chimiothérapie intraveineuse.

L'administration se fait matin, après midi et soir. Les prises médicamenteuses doivent être réalisées une heure avant ou après les repas. Cette prise se fait tous les jours pendant 4 semaines suivie d'une semaine de repos.

*Toxicité* : la principale toxicité de l'association UFT-Acide folinique est digestive puisque 20% des patients vont présenter une diarrhée sévère qui peut être traitée de la même manière que les diarrhées induites par la capécitabine. On retrouve par ailleurs 13 % de patients présentant des nausées, vomissements importants nécessitant la prise de métoclopramide (Primpéran®) à la dose de 30 à 40 mg/j. La prise de sétrons type ondasetron (Zophren®) est exceptionnellement utile. L'association UFT-acide folinique n'entraîne quasiment aucune toxicité hématologique, par contre on peut noter 15 % de patients présentant une hyperbilirubinémie liée au métabolisme hépatique de la chimiothérapie.

*Interaction médicamenteuse* : L'UFT® peut entraîner une modification du métabolisme des anti-vitamines K coumarinique nécessitant une surveillance accrue de l'INR. Il pourrait exister une interaction avec des médicaments types kétoconazole ou myconazole étant donné que comme l'UFT® ces médicaments sont métabolisés par le cytochrome CYP3A4.

## **Conclusion**

Les dérivés oraux du 5FU sont des chimiothérapies efficaces dont les effets secondaires sont essentiellement digestifs. Leur utilisation est aisée mais comme toute chimiothérapie non dénuée de risque. L'éducation initiale du patient est primordiale, un contact médical régulier est probablement un gage de sécurité. Trois écueils majeurs doivent être évités : tout d'abord celui de la non observance avec le risque d'inutilité, deuxièmement celui de la mal-observance avec la modification de la prescription en fonction des habitudes de vie du malade enfin et probablement le plus grave celui de la sur-observance avec la volonté du malade de poursuivre la thérapeutique malgré l'apparition d'effets secondaires graves. La gestion des effets secondaires n'a rien de particulier, la seule différence par rapport à une chimiothérapie intra-veineuse est de ne pas oublier d'interrompre la prise médicamenteuse.