



Place des médicaments anticancéreux dans la prise en charge du patient atteint de cancer

Corbineau Erwan

14/10/2016

Principes généraux

- Le cancer

Définition :

Affection cellulaire maligne caractérisée par l'échappement aux mécanismes de contrôles normaux, entraînant une croissance anarchique, un défaut de différenciation, une capacité à envahir les tissus voisins et à former des métastases à distance.

Principes généraux

- Caractéristiques de la cellule cancéreuse :

Prolifération incontrôlée

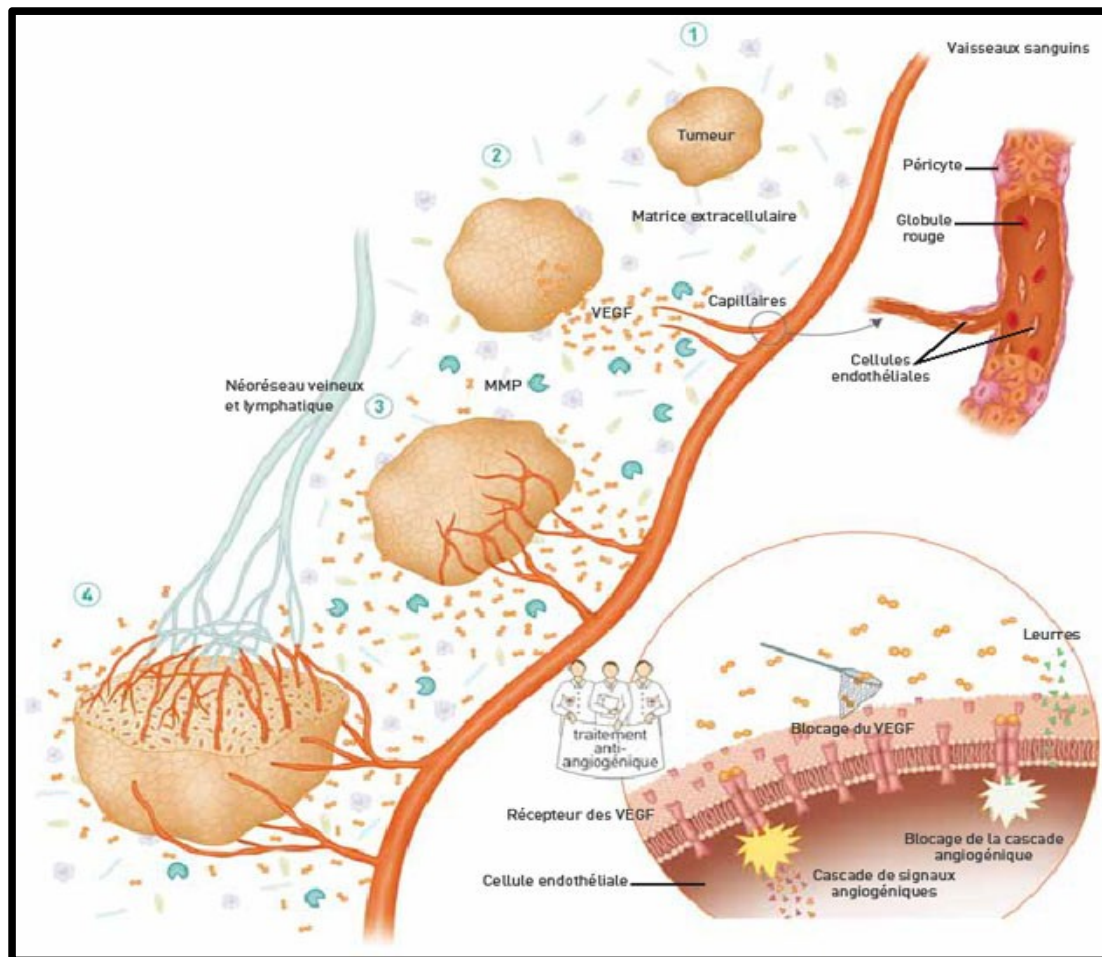
Perte de ses fonctions spécifiques

Capacité à métastaser

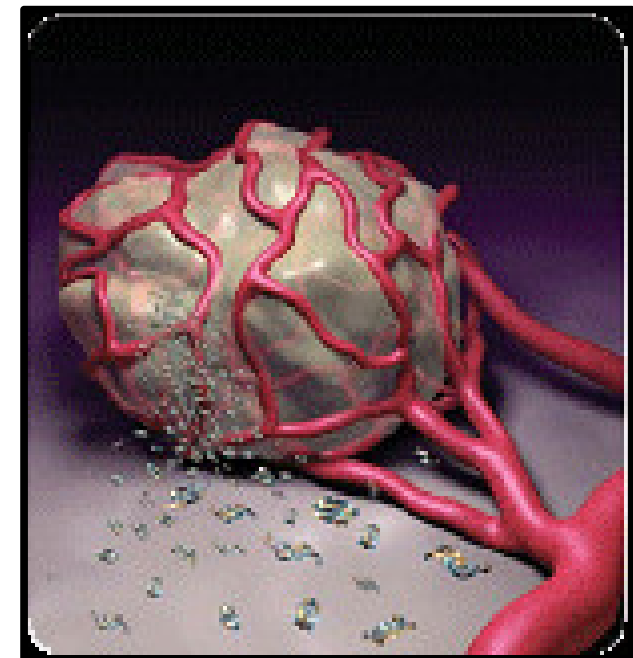
Capacité à stimuler l'angiogénèse

Principes généraux

Définition : l'angiogénèse correspond à l'ensemble des mécanismes concourant à la production de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des capillaires existant



Les cellules tumorales grosses consommatrices d'énergie et d'oxygène ont la capacité de stimuler l'angiogénèse



Principes généraux

- La cancérogénèse :

Mutations au niveau de l'ADN d'une cellule

→ Il faut 3 à 7 mutations d'ADN indépendantes pour transformer une cellule normale en cellule cancéreuse (accumulation de mutations)

→ tout phénomène ↗ le taux de mutation de l'ADN majore le risque de cancer

Dérèglement au niveau de certains gènes

→ Inactivation de gène suppresseur de tumeurs

→ Activation d'oncogène

→ ...

} Cancérogenèse =
déséquilibre entre
oncogènes et gènes
suppresseurs de tumeurs

Principes généraux

- Epidémiologie :

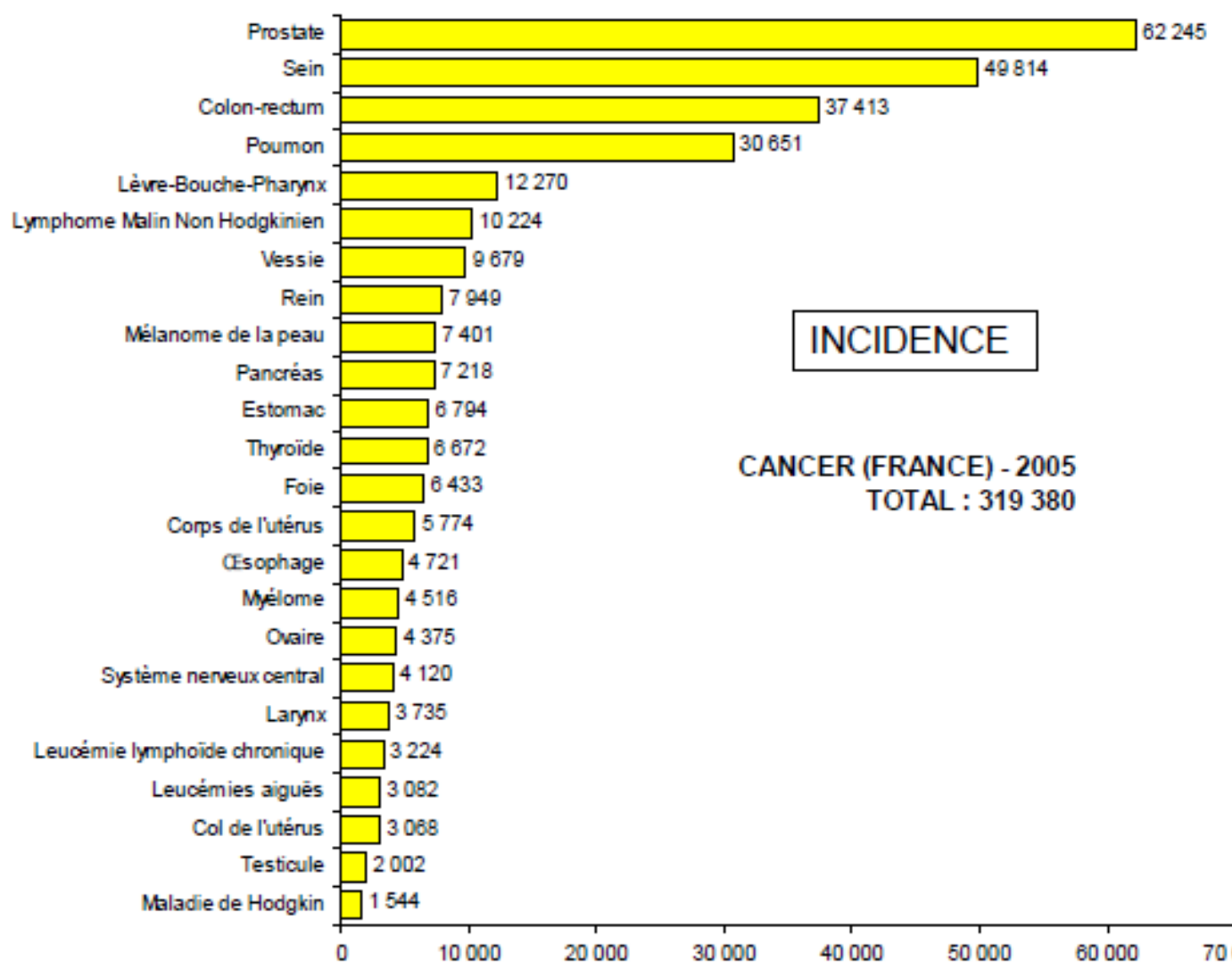
1ère cause de mortalité en France

→ Mortalité ♂ > ♀ (↓ K de l'utérus ↗ +++ K poumon chez l'homme)

→ La surmortalité masculine est importante pour les localisations liées à la consommation de tabac et/ou d'alcool

1 Homme sur 2 et plus d'une femme sur 3 aura un K au cours de sa vie

Nombre de nouveaux cas de cancer en France en 2005



Nombre de nouveaux cas de cancer en France en 2005 par sexe

chez l'homme

- Prostate 62 000
- Poumon 24 000
- Colon-rectum 20 000
- Bouche, pharynx, larynx 13 000
- Vessie 8 000
- Lymphome non Hodgkin 5 500
- Rein 5 400
- Foie 5 100
- Estomac 4 400

Total 183 000

chez la femme

- Sein 50 000
- Colon-rectum 17 500
- Poumon 6 700
- Corps utérin 5 800
- Mélanome 4 700
- Ovaire 4 700
- Col de l'utérus 4 100

Total 136 000

Principes généraux

- Epidémiologie :

La mortalité à 5 ans est très variable en fonction de la localisation et du stade au diagnostic

- Pancréas 96 % - Foie 95 % - œsophage 92 % - Poumon 91 % - Bouche-Pharynx 64 % - Prostate 44 % - Maladie de Hodgkin 28 % - Sein 27 % - Thyroïde 25 % - Testicule 10 % (Source IGR)
--

Principes généraux

- Diagnostic :

Circonstances de découverte :

- Lors d'un examen clinique de routine (altération de l'état général, tumeur à la palpation, ...)
- De façon fortuite (imagerie(radio thoracique), NFS perturbée ...)
- Lors d'un dépistage systématique (frottis (k du col de l'utérus, mammographie (k du sein), PSA (K de la prostate), recherche de sang dans les selles (k colorectal,)

Bilan :

- Biopsie : Bilan anatomo-pathologique (Type, Degré de différenciation, ...)
- Bilan d'extension
- Classification TNM

Classification TNM (tumeurs solides)

Tumeur primaire (T)

Tis	Cancer in situ : tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria
TX	La tumeur primaire ne peut pas être analysée
T1	Invasion par la tumeur de la lamina propria ou de la sous-muqueuse
T2	Invasion par la tumeur de la musculaire propre
T3	Invasion par la tumeur de la séreuse (péritoine viscéral) sans invasion des structures adjacentes
T4	La tumeur envahit les structures adjacentes

Ganglions lymphatiques (N)

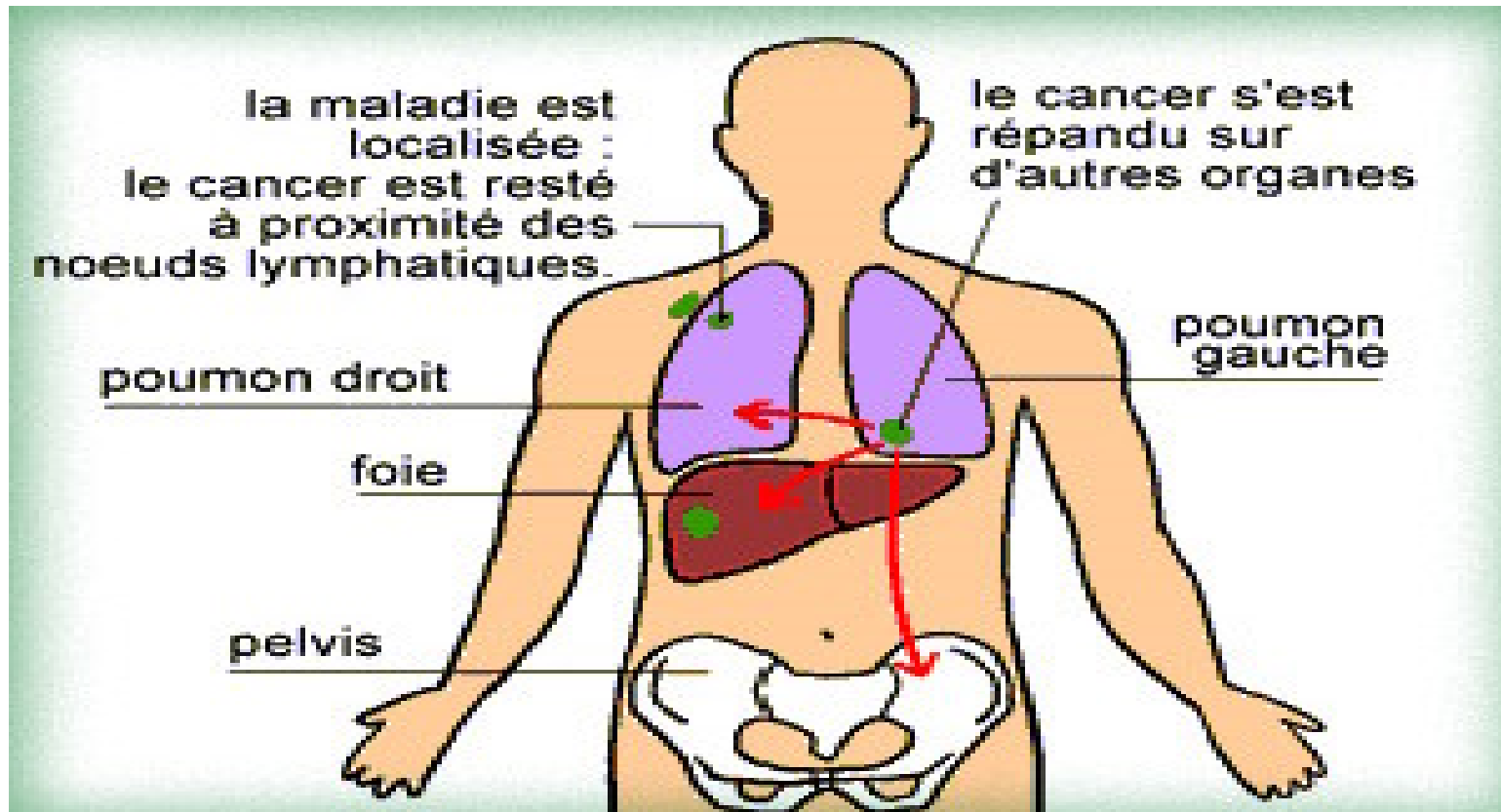
NX	Les ganglions lymphatiques ne peuvent pas être analysés
N0	Aucune métastase ganglionnaire
N1	1-6 ganglions métastatiques
N2	7-15 ganglions métastatiques
N3	>15 ganglions métastatiques

Métastases distantes (M)

MX	Les métastases ne peuvent pas être déterminées
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance

Tableau 1. Classification TNM.

Diffusion métastatique : exemple du cancer du poumon



Les cancers du poumon métastasent au niveau du cerveau, du foie, des surrénales, et du squelette (adressage des cellules?)

Classification TNM/ Exemple du Cancer du sein /Stades et Survie à 5 ans

0 : Tis N0 M0 → Survie à 5 ans : 95%

I (local) : T1N0M0 → Survie à 5 ans : 88%

II (local + adénopathie régionale) → Survie à 5 ans : 66%

- IIA : T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
- IIB : T2N1M0, T3N0M0

III (localement avancé) → Survie à 5 ans : 36%

- IIIA : T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
- IIIB : T4 tout N M0, tout T N3M0

IV : Métastatique : tout T Nx M+ → Survie à 5 ans : 7%

Principes généraux

Place de la chimiothérapie dans le plan de traitement :

En fonction du plan de traitement la chimiothérapie sera soit utilisée seule soit associée à un traitement loco-régional (chirurgie, radiothérapie ou les deux), on distingue :

- **Chimiothérapie néo-adjuvante :**

Précède un traitement régional (chirurgie, RT) de tumeurs chimio-sensibles pour en diminuer l'étendue = Réduction de la masse tumorale.

- **Chimiothérapie adjuvante :**

Suit un traitement régional (Chirurgie / RT) et en complète son action (minimisation du risque de dissémination métastatique)
→ Cas des cancers colo-rectaux et du sein

- **Chimiothérapie palliative ou métastatique :**

Absence de prolongation de la survie mais amélioration du confort du patient

Principes généraux

Circuit de la prescription à l'hôpital :

- 1/ Elaboration du plan de traitement par un oncologue (type de protocole, nombre de cures, ...)
- 2/ Prescription par un oncologue (par informatique à partir d'un thésaurus)
- 3/ Le jour de la cure, le patient est vu par un médecin qui donne son accord ou non à la réalisation de la cure (situation infectieuse (fièvre), perte de poids, perturbation du bilan (thrombopénie, neutropénie, anémie, ...), diarrhées +++ (risque de déshydratation), ...)
- 4/ Préparation de la chimiothérapie par la pharmacie
- 5/ Administration au patient (IDE)

Pharmacologie des cytotoxiques

Les cytotoxiques

• Présentation :

Activité non spécifique sur les cellules tumorales

→ Toxicité générale de part leur activité cytotoxique sur les cellules saines, particulièrement les cellules à développement rapide (lignées sanguines, phanères, cellules du tractus gastro-intestinal,) → **effets indésirables**

Mécanisme d'action :

blocage de la multiplication cellulaire

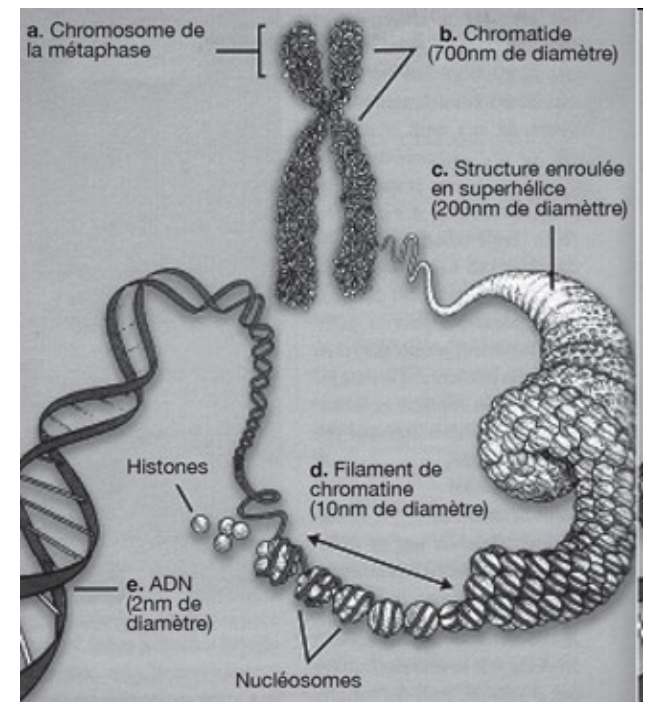
→ Action directe sur l'ADN (ex : alkylant)

→ Action indirecte sur l'ADN:

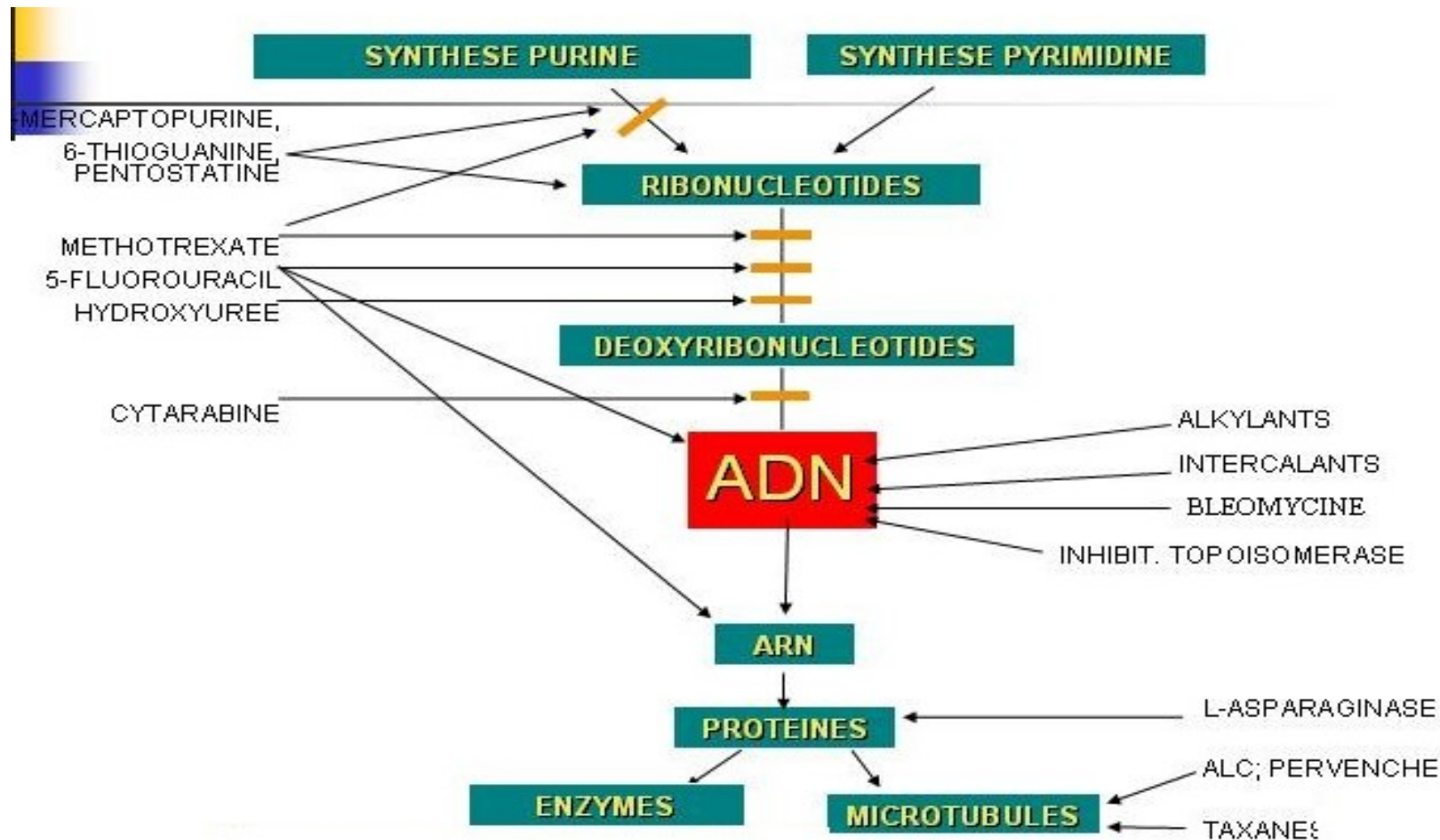
- inhibition de la mitose (ex poison du fuseau, taxanes)

- inhibition de la synthèse d'ADN et/ou d'ARN par inhibition d'enzymes, utilisation de faux substrats, ... (ex Anthracyclines, antimétabolites)

-



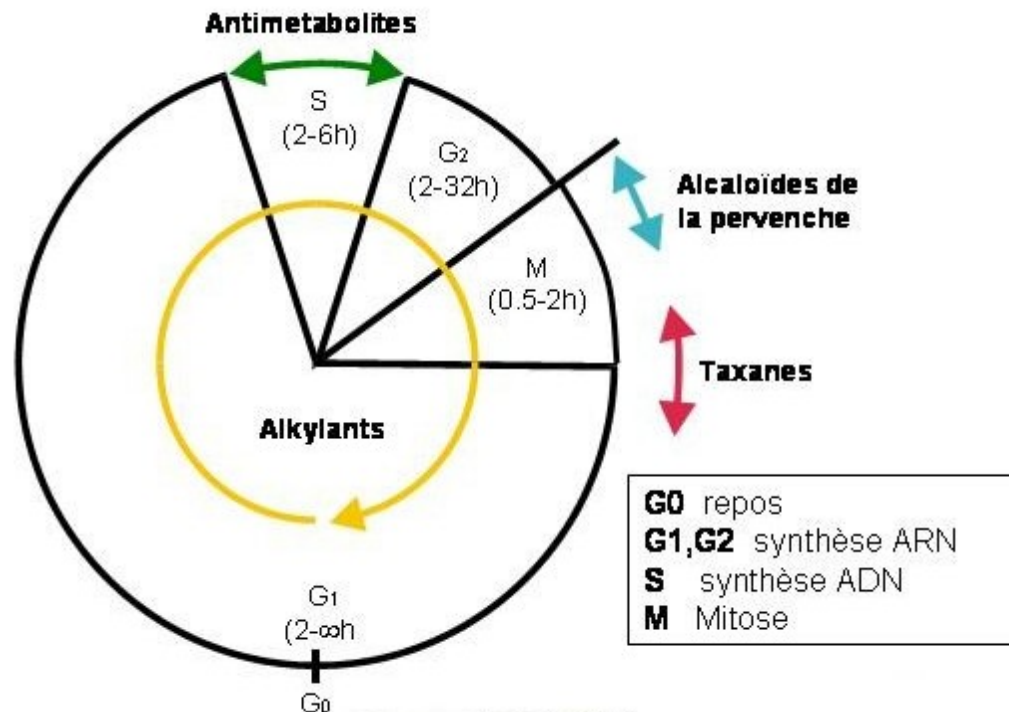
Site d'action des Cytotoxiques



Les cytotoxiques

Présentation :

→ Certains cytotoxiques comme les alcaloïdes de la pervenche agissent à une phase très précise du cycle cellulaire : Ils sont dits « phase-dépendants ».
D'autres comme les alkylants peuvent agir à n'importe quel moment du cycle cellulaire.

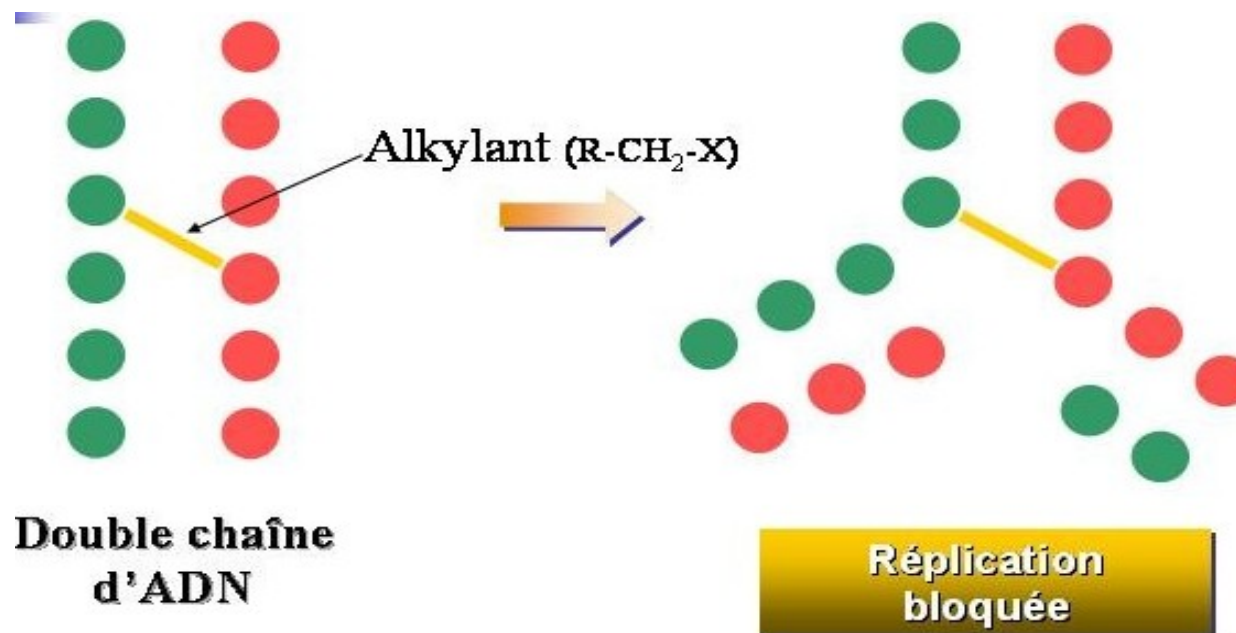


Les cytotoxiques à action directe sur l'ADN

Les agents alkylants :

- Mécanisme d'action :

Création de ponts (liaison covalente) entre les deux brins d'ADN par Alkylation ce qui empêche la réplication de l'ADN, donc la formation de deux cellules filles



Les agents Alkylants

- Moutardes azotées : chlorméthine, melphalan, chlorambucil, Oxaphosphorines (cyclophosphamide, ifosfamide)
- mitomycine
- thiotepa
- Esters sulfoniques : busulfan
- Triazènes : dacarbazine, procarbazine, temozolomide
- Nitroso-urées : carmustine, lomustine, streptozocine, fotemustine
- Organoplatines : cisplatine, carboplatine

LES MOUTARDES A L'AZOTE

Cyclophosphamide (Endoxan®), Ifosfamide (Holoxan®) :

Dérivés des gaz moutardes (yperite) utilisés pendant la première guerre mondiale



Soldat canadien souffrant de brûlures et de cloques causées par le gaz moutarde (vers 1917-18)



LES MOUTARDES A L'AZOTE

Cyclophosphamide (Endoxan®),
Ifosfamide (Holoxan®) :

- Effets indésirables :

→ Nausées, Vomissements (Très fréquent)

↳ Ondansétron (Zophren®) 8mg en IVL 15min avant chaque cure
(prévention des nausées-vomissements chimio induits)

→ Toxicité hématologique (neutropénie, thrombopénie)
NFS-Plaquettes avant et à J10 du traitement

→ Alopécie

LES MOUTARDES A L'AZOTE

Cyclophosphamide (Endoxan®), Ifosfamide (Holoxan®) :

- Effets indésirables :

→ Toxicité vésicale

↳ Cystite hémorragique due à l'**acroléine** (produit de dégradation du cyclophosphamide)

↳ Hyperhydratation importante (2 à 3 l/m² orale ou IV) → éviter stagnation, ↑ miction

↳ Administration de Mesna (Uromitexan®) (antidote)

protecteur vésical, administration avant la perfusion puis 4h et 8h après (passage possible à la forme orale posologie X2 car biodisponibilité orale de 50%). Administration d'au moins 100% de la dose d'endoxan (jusqu'à 120-150%)

→ Large spectre d'activité

(vieille molécule (années 60) utilisée dans de nombreux protocoles)

LES MOUTARDES A L'AZOTE

Cyclophosphamide (Endoxan®),
Ifosfamide (Holoxan®) :

- Effets indésirables :

→ Toxicité neurologique :

Encéphalopathie (confusions, somnolence, syndrome cérébelleux, coma (rare), ...),
Spécifique à l'ifosfamide à forte dose (rare)

résolutive spontanément à l'arrêt

Antidote : bleu de méthylène 50 mg en IV (renouvelable) (ATU)

LES MOUTARDES A L'AZOTE

Cyclophosphamide (Endoxan®),
Ifosfamide (Holoxan®) :

- Effets indésirables :

→ Autres : maladie veino-occlusive (surtout post chimiothérapie intensive et conditionnements d'allogreffe de moelle)

Clinique : ascite, ictère avec ↑ bilirubine, hépatomégalie / obstruction fibreuse des veines sus-hépatiques d'où hypertension portale → cause de décès lors de conditionnement

Traitement préventif : héparine non fractionnée, acide ursodesoxycholique (Ursolvan, delursan)

Traitement curatif : traitement symptomatique, défibrotide

LES MOUTARDES A L'AZOTE

Melphalan (Alkeran®) :

- Effets indésirables :

→ Toxicité hématologique à forte dose (leucopénie, thrombopénie),

→ Toxicité Rénale

→ Troubles digestifs (N,V,D (+rare))

- Indications :

→ myélome multiple (protocole MPT)

LA MITOMYCINE C

Mitomycine C (Amétycine®) :

→ Toxicité : hématologique, NVD, nécrose si extravasation, ...

Rares : toxicité rénale cumulative (surveillance de la protéinurie),
fibrose pulmonaire (dyspnée, toux sèche, ...)

→ Indications : tumeurs solides (digestif, ...), tumeurs de la vessie /
instillation endovésicale (mitomycine)

LES DERIVES DU PLATINE

Organoplatines :

Cisplatine, carboplatine, oxaliplatine (Eloxatine®)

→ Toxicité :

hématologique (anémie pour CDDP, thrombopénie pour carboPt),

digestive (CDDP très émétisant (administration d'aprepitant (EMEND®) et d'un setron)

neurologique (neuropathie ++++ avec oxaliplatine et CDDP),

rénale (CDDP très néphrotoxique)

↳ substitution / carboplatine non toxique sur le rein si Cl créat <60ml/min

Auditive (CDDP)

→ cumulative et irréversible (acouphène, surdité,)

→ surveillance de l'audiogramme (surtout si association avec aminoside)

Toxicités comparées

	Cisplatine	Carboplatine
Néphrotoxicité	+++	+
Ototoxicité	+++	+
N/V	+++	+
Médullaire	++	++
Alopécie	+	+
Mutagénèse	+	+
Fertilité	+	+
Neuropathie	++	+

LES DERIVES DU PLATINE

Organoplatines :

→ Indications :

Cisplatine : tumeurs solides (testicule (BEP), ovaire, ORL...)

Carboplatine : ovaire, poumon

Oxaliplatine : cancer colo-rectal 1^{ère} ligne métastatique (FolFox), en adjuvant dans le cancer colorectal non métastatique (après chirurgie), cancer de l'estomac (EOX)

LES TRIAZENES

Dacarbazine (Déticène®), **Témozolomide** (Temodal®),

Bonne diffusion au niveau du SNC

Mécanisme d'action : analogue d'un précurseur des bases puriques se comportant comme un alkylant

→ Toxicité :

Hématologique : neutropénie, thrombopénie, anémie, Digestive : NV +++

Asthénie

→ Indications :

Dacarbazine : mélanomes, lymphome de Hodgkin (ABVD)

Temozolomide (dérivé du déticène, voie orale) : gliomes, mélanomes

Administration à jeun (ex le matin 1 h avant le petit déjeuner) résorption digestive réduite par la prise alimentaire

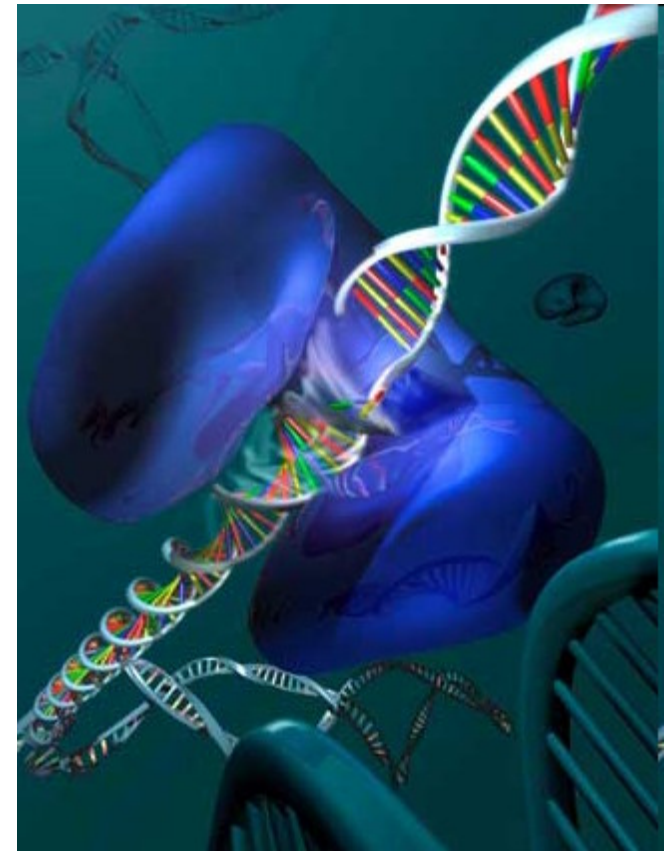
Les cytotoxiques à action indirecte sur l'ADN

Les agents intercalants :

- Mécanisme d'action :

Le mécanisme supposé initial de ces produits était, du fait de leur structure plane, une intercalation entre les plateaux formés entre 2 paires de bases contiguës entraînant un blocage de la transcription et de la réplication de l'ADN (altération par formation de radicaux libres), d'où leur nom.

En fait, le mécanisme d'action principal de cette famille de cytotoxique est une compétition avec les topo-isomérases (stabilisation du complexe ADN-Topoisomérase), enzymes impliquées dans l'ouverture de l'hélice d'ADN → Cassure de l'ADN



Les agents Intercalants

- Dérivés de la camptothécine : Inhibiteurs de la Topoisomérase I
- Anthracyclines et Epipodophyllotoxines (etoposide) : Inhibiteurs de la topoisomérase II
- Anthracène-diones : mitoxantrone
- Amsacrine
- Actinomycine D

Les agents Intercalants

Dérivés de la camptothécine :

- Inhibiteurs de la topoisomérase I (enzyme impliquée dans la torsion et la détorsion de la molécule d'ADN => entraîne coupures de l'ADN)
Irinotécan (Campto®), Topotécan (Hycamtin ®)
- ex d'Indications :
 - **irinotécan** dans le Cancer colorectal (monothérapie, FolFiri, Folfiri-erbitux, folfirinox),
 - **topotécan** en monothérapie dans le carcinome de l'ovaire métastatique (2^{ème} ligne), Cancer du col de l'utérus (2^{ème} ligne), ...

Les agents Intercalants

Dérivés de la camptothécine :

- Toxicité :
 - hématologique (neutropénie G3 G4, thrombopénie, anémie)
 - digestive (NV, diarrhée précoce (syndrome cholinergique) et retardée (ordonnance de sortie : lopéramide)
 - alopecie G2 G3 (casque réfrigérant ?, Achat d'une perruque)
 - Asthénie
 - Rash cutanés (avec topotécan)

Rem : existence d'un polymorphisme génétique pour 10% des patients (Déficit en UGT1A) → toxicité / accumulation de SN38 (métabolite actif de l'irinotécan)

Les agents Intercalants

Les anthracyclines :

Inhibiteurs de la topoisomérase I (entraîne coupures des deux brins d'ADN)

Doxorubicine Adriblastine*, Caelyx*, Myocet* (formes liposomales),

Epirubicine (Farmorubicine*),

Idarubicine (Zavedos*),

Daunorubicine (Cérubidine*, Daunoxome* pour la forme liposomale)

- Médicaments majeurs en cancérologie solide et en hématologie
- Indications : très larges.
- Toxicité : hématologique (leucopénie G2-3 très fréquente), cardiaque, digestive (émétisant), nécrose si extravasation+++ , thrombose, alopeciant.

Les agents Intercalants

Toxicité cardiaque des anthracyclines :

- Toxicité aiguë :

survient dans les 48h suivant l'injection et est indépendante de la dose
(modifications à l'ECG, troubles du rythme) → surveillance clinique.

- Toxicité chronique :

se manifeste entre quelques jours et 8 mois après la dernière injection.

corrélation à la dose totale administrée

cumulative entre les différentes anthracyclines.

Surveillance :

- fonction cardiaque (VEVG)

- ne pas dépasser des seuils de doses cumulées (ex 550mg/m² de doxorubicine)

Les agents Intercalants

Toxicité cardiaque des anthracyclines :

- Dexrazoxane (cardioxane®) :

cardioprotecteur utilisé pour prévenir la toxicité cardiaque cumulative des anthracyclines.

Mécanisme d'action : chélation des ions ferrique d'où inhibition de la formation de radicaux libres responsables de la toxicité cardiaque

perfusion de 15 minutes, 30 minutes avant la perfusion.

Posologie : 20 fois celle de l'équivalent doxorubicine ou 10fois celle de l'épirubicine (ex: 1000mg/m² pour une posologie de 50mg/m² de doxorubicine)



Les agents Intercalants

Toxicité cardiaque des anthracyclines :

Doses cumulées (mg/m ²) des anthracyclines)	
Daunorubicine	600
Doxorubicine	550
Epirubicine	900
Idarubicine	400
Myocet	1260

Adaptation posologique si atteinte hépatique :

bilirubinémie 35-50 $\mu\text{mol/l}$ diminuer la dose de 50%, >50 ne pas administrer

Les agents Intercalants

Toxicité cardiaque des anthracyclines :

Contre-indications :

insuffisance cardiaque (VEVG <30% (normale >60%)) , arythmie ventriculaire, dose cumulée maximale atteinte

FEV < 30 %	30 % ≤ FEV ≤ 50 %	FEV > 50 %
Contre-indication aux anthracyclines	Réévaluation de la FEV	Réévaluation de la FEV
	- à chaque cure	- à la dose cumulée de 300 mg/m ²
		- à la dose cumulée de 450 mg/m ²
	Arrêt du traitement	Arrêt du traitement
	- si baisse de la FEV de 10 %	- si baisse de la FEV de 10 %
	- si FEV < 30 %	- si FEV < 50 %

↳ ECG avant administration

L'extravasation

Définition :

en cancérologie l'extravasation se définit comme une fuite accidentelle de cytotoxique depuis le compartiment visé (la veine) dans le tissu. Par extension le terme extravasation inclut la lésion qui s'ensuit.

Les médicaments anticancéreux peuvent être regroupés en 3 grandes catégories selon leur potentiel de dommage tissulaire en cas d'extravasation :

- Agents non vésicants
 - Agents irritants
 - Agents vésicants
- Obligation légale des établissements à avoir un protocole de prise en charge des extravasations



Risques liés à l'extravasation des anticancéreux

Médicaments responsables de nécroses sévères (médicaments dits vésicants)

Actinomycine	Daunorubicine	Mitomycine	Vincristine
Amsacrine	Doxorubicine	Mitoxantrone*	Vindésine
Carboplatine*	Elliptinium	Pirarubicine	Vinorelbine
Chlorméthine	Épirubicine	Plicamycine	
Cisplatine*	Idarubicine	Vinblastine	

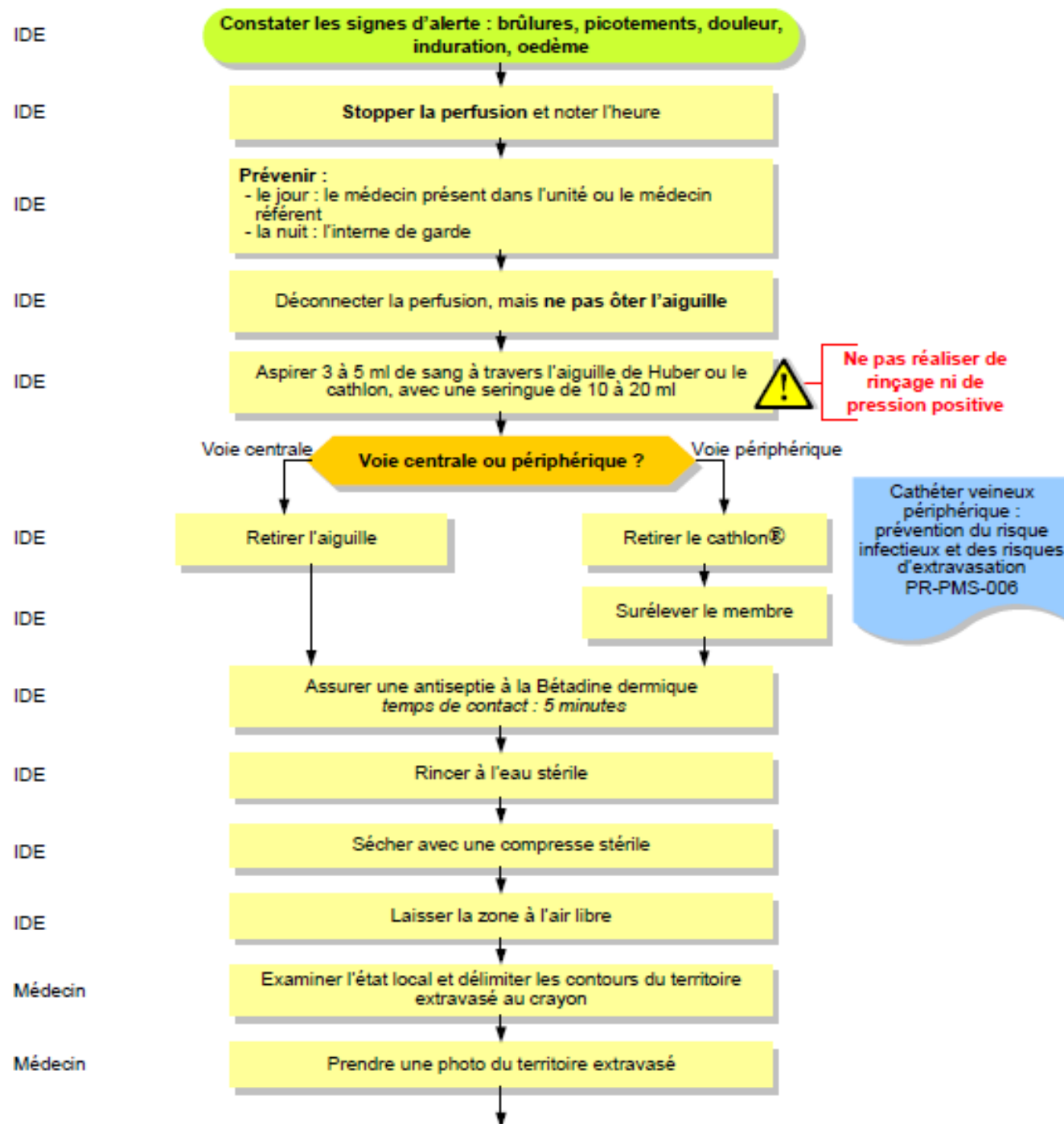
Médicaments responsables d'irritation

Carmustine	Docétaxel	Oxaliplatine	Streptozocine
Cyclophosphamide	Ifosfamide	Paclitaxel	Téniposide
Dacarbazine	Melphalan	Pentostatine	Thiotépa

Médicaments n'entraînant pas de réactions sévères

Asparaginase	Daunorubicine liposomale	Gemcitabine	Raltitrexed
Bléomycine	Étoposide	Irinotécan	Topotécan
Cladribine	Fluorouracile	Méthotrexate	
Cytarabine	Fludarabine	Mitoguazone	

Conduite à tenir en cas d'extravasation de chimiothérapie

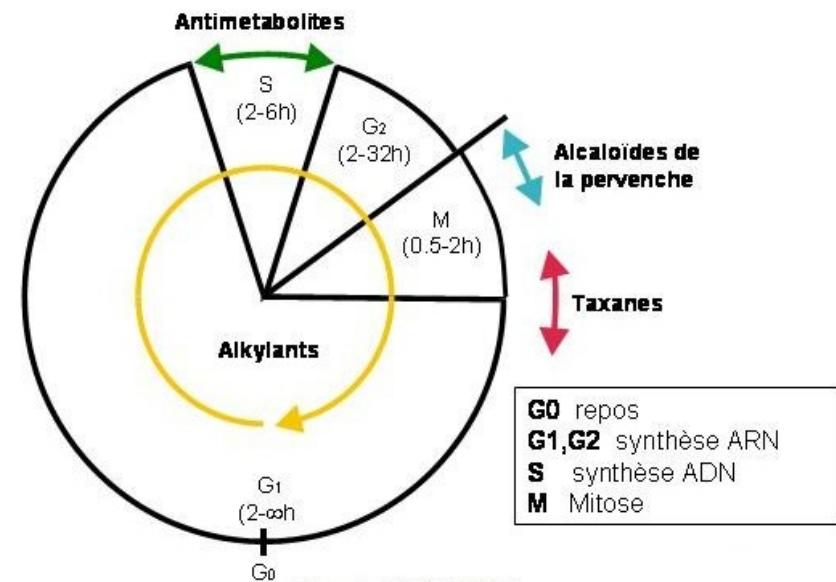


Les Antimétabolites

Mécanisme d'action :

Analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse de novo des acides nucléiques (bases puriques et pyrimidiques) :

- Incorporation frauduleuse dans l'ADN ou l'ARN d'où arrêt de l'élongation
- Inhibition d'enzymes indispensables à la synthèse d'acide nucléique (ex méthotrexate)
- Mixte



Action sur la phase S du cycle cellulaire (phase de synthèse)

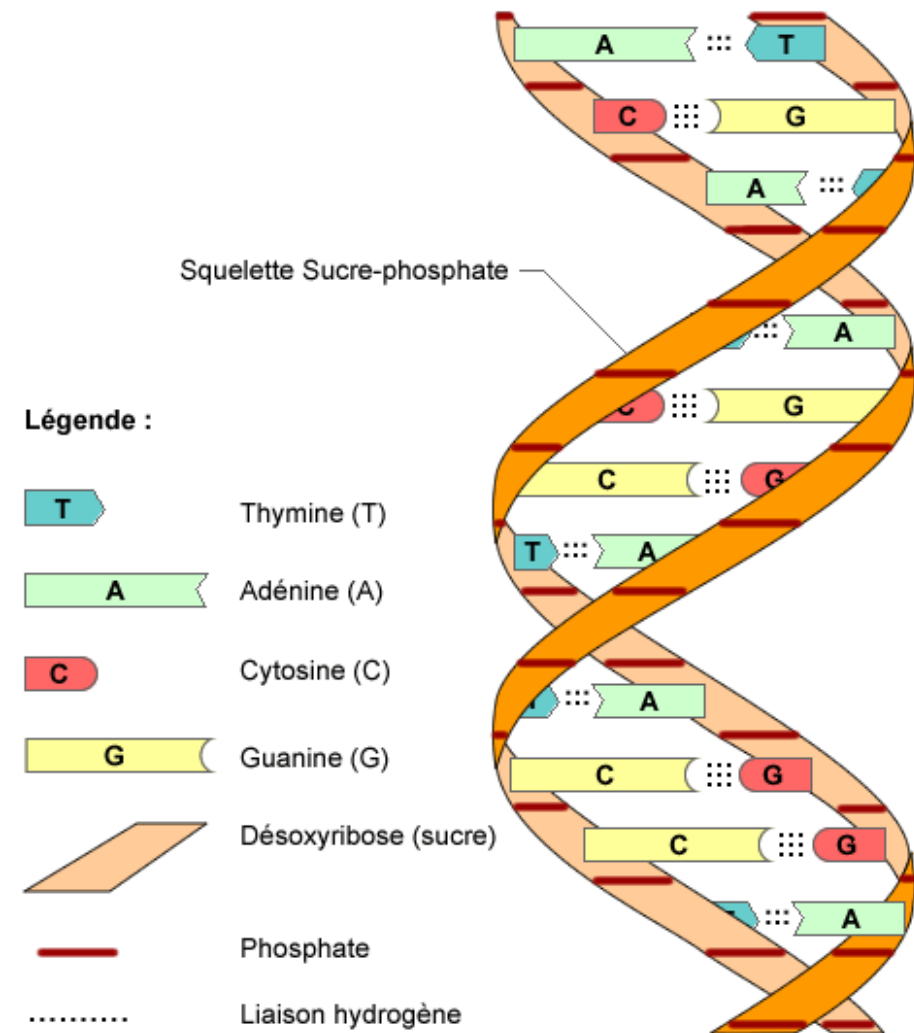
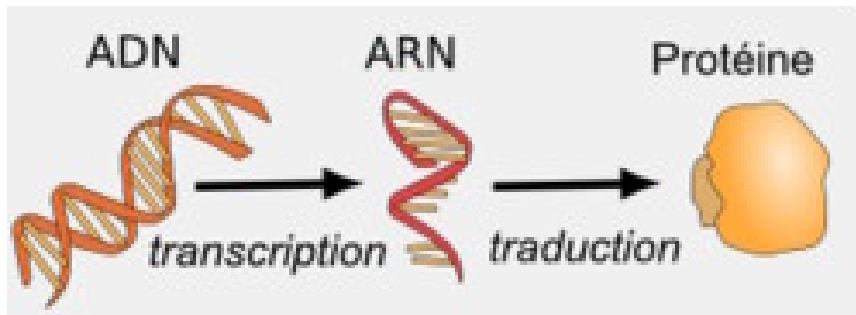
Les Antimétabolites

Les bases azotées puriques :

- Adénine (ADN et ARN)
- Guanine (ADN et ARN)

Les bases azotées pyrimidiques :

- Cytosine (ADN et ARN)
- Thymine (ADN)
- L'uracile (ARN)



Structure de la double hélice d'ADN

Les Antimétabolites

Classification :

- Antifoliques (antagoniste des folates) :

Methotrexate, Pemetrexed (Alimta®)

- Antipyrimidines (analogue des bases pyrimidiques) :

5-Fluorouracile, Capecitabine (Xeloda®), Cytarabine (Aracytine®),
Gemcitabine (gemzar®)

- Antipurines (analogue des bases puriques) :

Fludarabine, 6-Mercaptopurine (purinethol®), 6-Thioguanine (Ilanvis®),
Clofarabine (Evoltra®), Cladribine (Leustatine®), Pentostatine (Nipent®),
Nelarabine (Atriance®).

- Autres :

Hydroxycarbamide (Hydrea®), L-Asparaginase (Kidrolase®, Erwiniase®,
Oncaspar®)

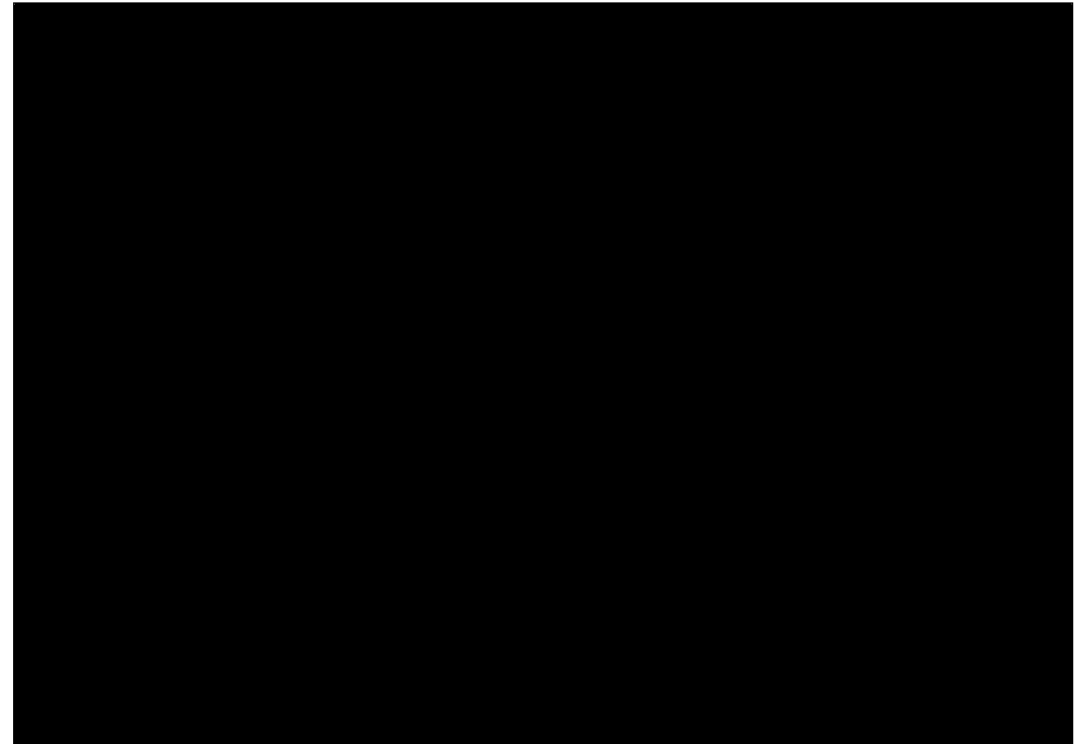
Les Antifoliques

Methotrexate, Pemetrexed (Alimta)

Mécanisme d'action :

- Analogues structuraux de l'acide folique
- Inhibition de la dihydrofolate réductase (DHFR),

enzyme permettant le maintien d'un taux intracellulaire de folates réduits nécessaires à la synthèse des bases puriques.



Les Antifoliques

Le Methotrexate

Notion de pharmacocinétique :

- $t_{1/2} = 2h$
- Elimination rénale : 70 à 90 % du MTX éliminé dans les urines sous forme inchangée dans les 6h
- Passe la barrière hémato-encéphalique

Indications :

utilisation large

Les Antifoliques

Le Methotrexate

Toxicité :

- néphrotoxicité,

Prophylaxie si forte dose de MTX :

hyperhydratation pour hyperdiurèse (3l /J)

alcalinisation des urines pour prévenir la nécrose tubulaire par précipitation intratubulaire du MTX et de ses métabolites en milieu acide

- digestive (émétisant, mucites),
- Cutanée (lobster syndrome) :
gde aplasie, prolongée, initialement Plaquettaire, peau rouge, mucite, alopecie, IRA, diarrhée, cytolyse hépatique
- neurologique, pulmonaire...

Les Antifoliques

Le Methotrexate

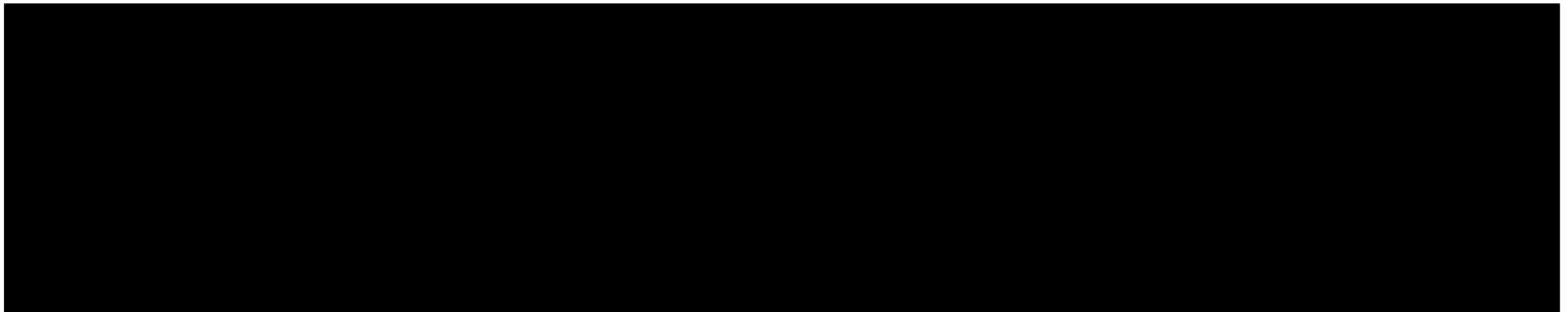
Intoxication (Métho haute dose) :

- hyperhydratation et alcalinisation des urines
- Rescue / acide folinique
- Si taux élevés (suivi de la méthotrexatémie) ou IR avec retard d'élimination du MTX

↳ Administration de carboxypeptidase (Voraxase®) → urgence

enzyme hydrolysant le méthotrexate circulant

50 UI/kg en perfusion courte dans les 96h après le début du traitement / MTX



Les Antipyrimidiques

5-Fluorouracile, Capecitabine (Xeloda®), Cytarabine (Aracytine®), Gemcitabine (gemzar®)

Mécanisme d'action :

- métabolisation intracellulaire indispensable
- Mécanismes complexes et divers

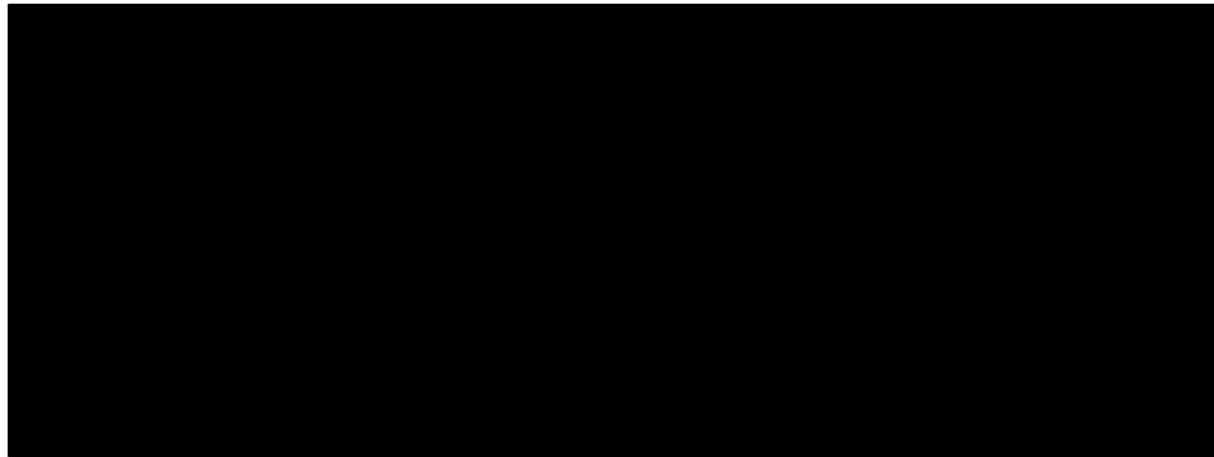
Les Antipyrimidiques

Le 5-Fluorouracile :

Mécanisme d'action :

Analogue des bases pyrimidiques :

- incorporation dans l'ARN et blocage de sa synthèse
- Inhibition de la thymidilate synthétase



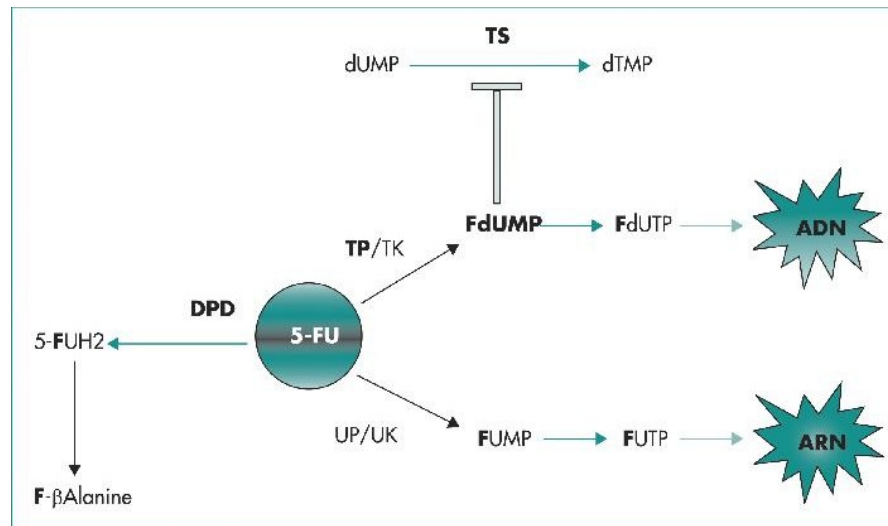
Rem : l'acide levofolinique stabilise le complexe Thymidilate synthetase- FdUMP → potentialisation de l'action du 5-FU

Les Antipyrimidiques

Le 5-Fluorouracile :

Pharmacocinétique :

- $t_{1/2}$ courte : 8-20 min (intérêt de la perfusion continue car mlc phase dépendante (S) → exposition des cellules à temps de doublement long (cellules digestives))
- Importance de l'AUC (adaptation de la posologie à mi-cure)
- enzyme clé : la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD)
 - ↳ dosage systématique avant initiation du 5-FU (rares cas de toxicité mortelle par déficit profond en DPD (3% de la population))



Les Antipyrimidiques

Le 5-Fluorouracile :

Indications :

- cancer colorectaux en adjuvant (folfox, folfiri, ...)
- adénocarcinomes digestifs métastatiques,
- adénocarcinomes mammaires en adjuvant et en rechute (FEC)
- adénocarcinomes ovariens
- carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et oesophage

Toxicité :

- hématologique (surtout le bolus)
- cutanée : syndrome main-pieds → rougeur, paresthésie, œdème, desquamation
- digestive (mucite, stomatite, diarrhée),
- veinite, cardiaque

Les Antipyrimidiques

La capécitabine (xeloda®):

Mécanisme d'action :

Prodrogue du 5-Fu administrée / voie orale

↳ dans les 30 min qui suivent le repas

Indications :

- cancer colorectaux en adjuvant, métastatiques seul ou en association (xelox, xeliri, ...)
- cancer de l'estomac en association à un sel de platine
- cancer du sein avancé ou métastatique

Toxicité :

- hématologique
- cutanée (syndrome main-pieds)
- digestive (NVD)



Les Antipyrimidiques

La cytarabine ou ARA-C (aracytine®) :

Mécanisme d'action :

analogue pyrimidique inhibant la synthèse d'ADN par incorporation à l'ADN et inhibition directe de l'ADN polymérase

Indications :

- LAL, LAM
- en IT : sanctuaire blastique au niveau du SNC, méningite carcinomateuse

Toxicité :

- hématologique (pancytopénie profonde et durable)
- neurologique → paracétamol le jour de la perfusion
- cutanée : rash, dermite exfoliative, alopécie
- **digestive (NVD)**

Les Antipuriques

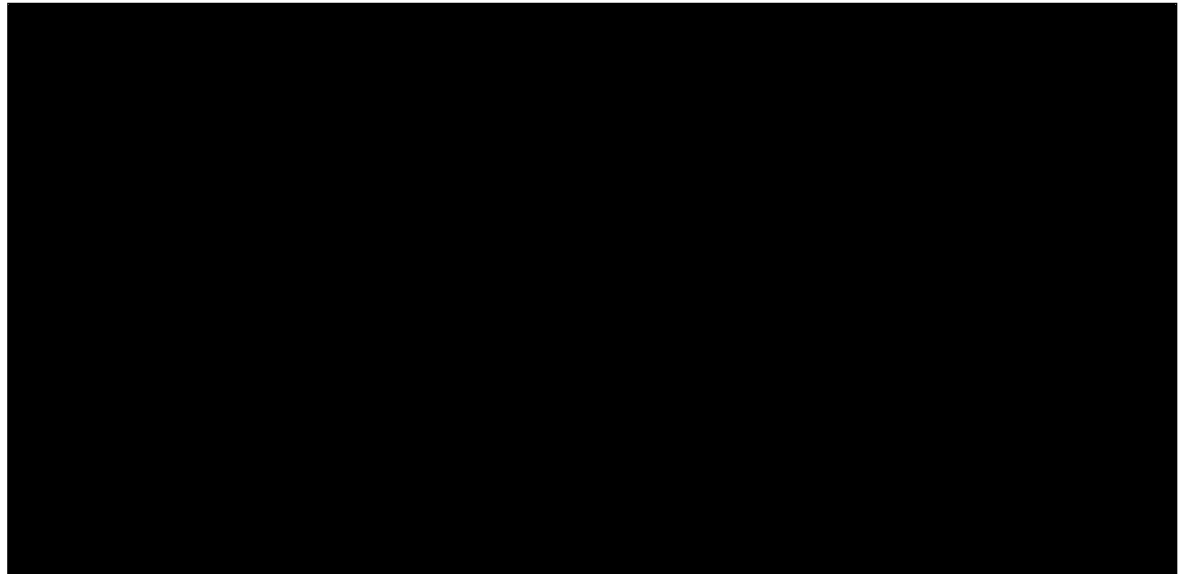
Formes injectables : **Cladribine** (Leustatine®), **Fludarabine** (Fludara®), **Pentostatine** (Nipent®), Clofarabine (Evoltra®), Nelarabine (Atriance®)

Formes per os : 6-Mercaptopurine (Purinéthol®), Thioguanine (Lanvis®),

Rem : chronopharmacocinétique : prise de la 6-MP 15 à 30 min avant le repas du soir

Les études et les publications réalisées entre 1985 et 1997 sur la pharmacocinétique de la mercaptopurine chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë suggèrent qu'une administration nocturne de mercaptopurine pourrait être associée à une diminution du risque de rechute.

Rem : Polymorphisme génétique thiopurine méthyltransférase ou TPMT (1/300 activité faible, 10% activité intermédiaire, 89% activité forte)



Les Antipuriques

Mécanisme d'action : analogue des bases puriques

Indications :

- Fludarabine : traitement d'entretien des LAL et des LAM, LLC
- Cladribine et la Pentostatine : Leucémie à tricholeucocytes
- LAL, LAM : 6-mercaptopurine

Toxicité : hématologique (neutropénie, lymphopénie)

Les antimitotiques ou « poisons du fuseau »

Mécanisme d'action :

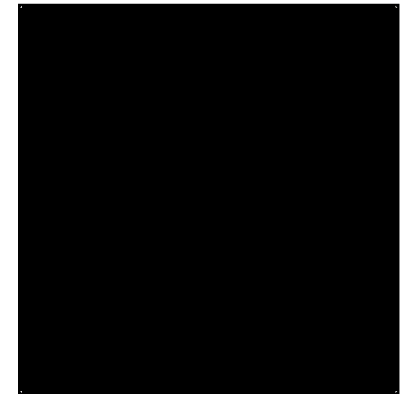
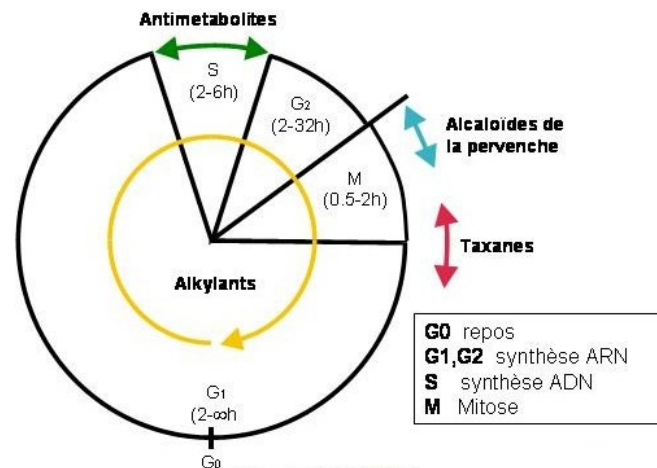
Inhibition de la mitose (phase M) par :

- inhibition de la polymérisation du fuseau mitotique (interaction avec la tubuline I)

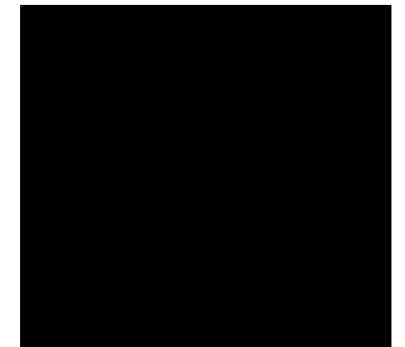
 - ↳ Les vinca-alcaloïdes ou alcaloïdes de la petite pervenche (Vinca minor)

- inhibition de la dépolymérisation du fuseau mitotique (interaction avec la tubuline II)

 - ↳ Les taxanes (extrait de l'if)

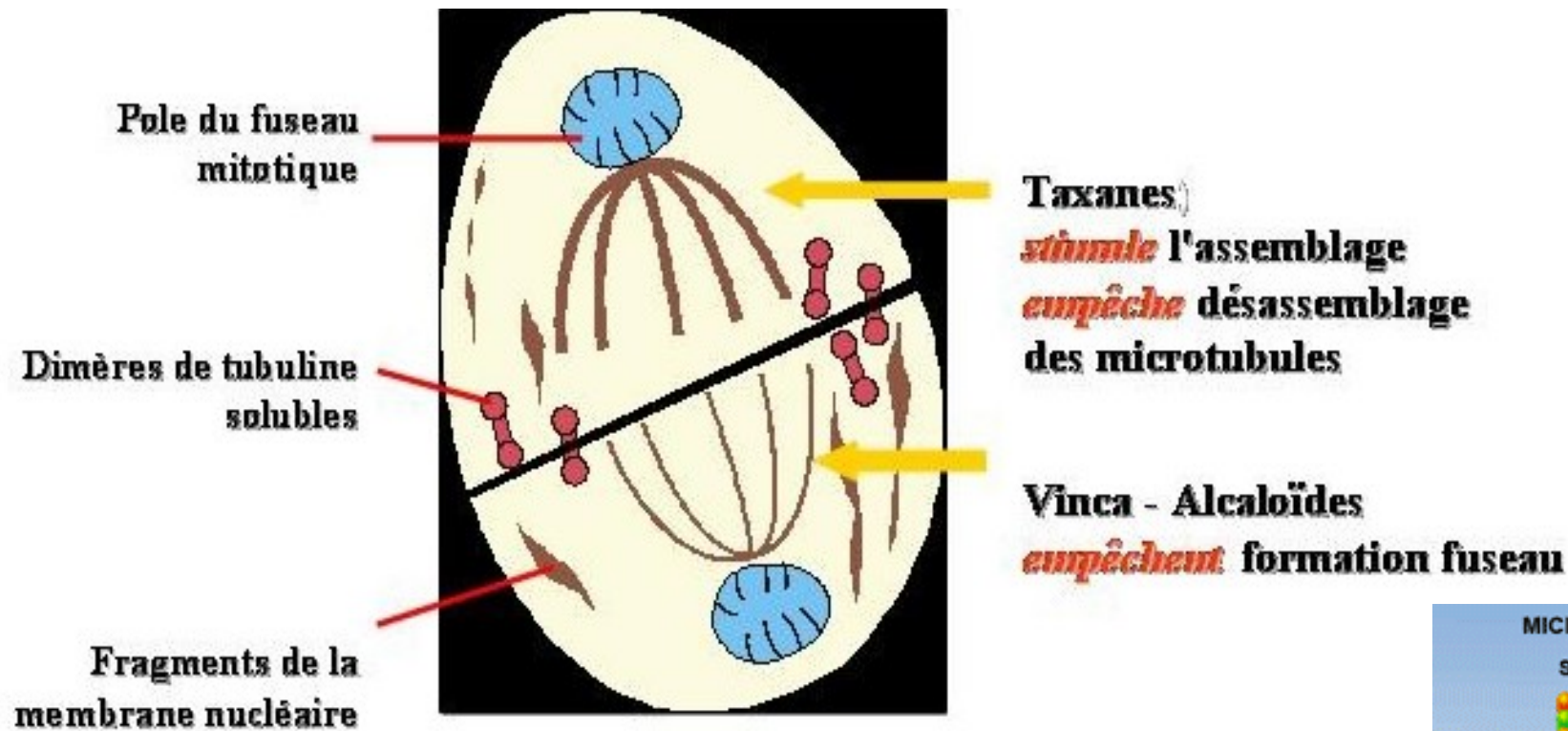


Vinca minor

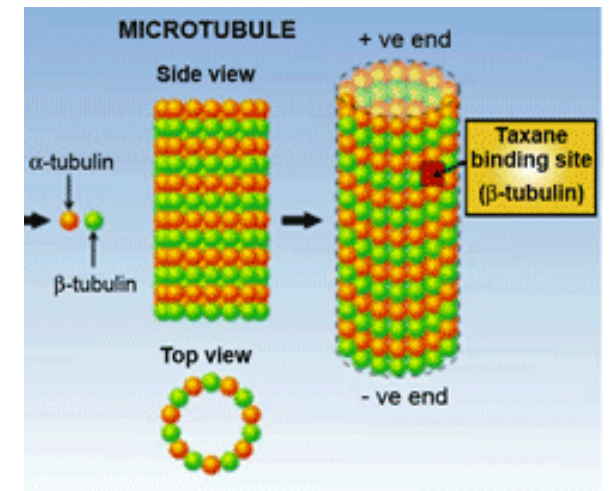


Taxus sp

Les antimitotiques ou « poisons du fuseau »



Mécanisme d'action des poisons du fuseau



Les Vinca-alcaloïdes

Les vinca-alcaloïdes ou alcaloïdes de la petite pervenche :
Vinorelbine (Navelbine®), Vindésine (Eldisine®), Vincristine (Oncovin®), vinblastine (velbé®), vinflunine (Javlor®, AMM 2009)

Indications :

- tumeurs solides (sein, bronche...)
- LAL, lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkinien
- Vinflunine : en monothérapie dans le carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique, après échec d'un traitement à base de platine → pas de supériorité par rapport aux traitements existants (Avis HAS)

Les Vinca-alcaloïdes

Toxicité :

- hématologique,
- neurologique (neuropathies périphériques (réversibles))
 - ↳ surtout avec vincristine et vinblastine
- nécrose si extravasation +++
- alopecie
- digestive (Nausées +++ surtout avec vinorelbine, vomissement, diarrhée)

Vincristine : Dose maximale = 2 mg par injection

l'injection intrathécale de vincristine ou de vinblastine est fatale

Les Taxanes

Docétaxel (Taxotère®) → dérivé de l'If Européen

Paclitaxel (Taxol®) → dérivé de l'If du Pacifique

Indications :

- Carcinome de l'ovaire (Taxol-carboplatine)
- Carcinome du sein (FEC100-Taxotere-Herceptin)
- Cancers bronchiques

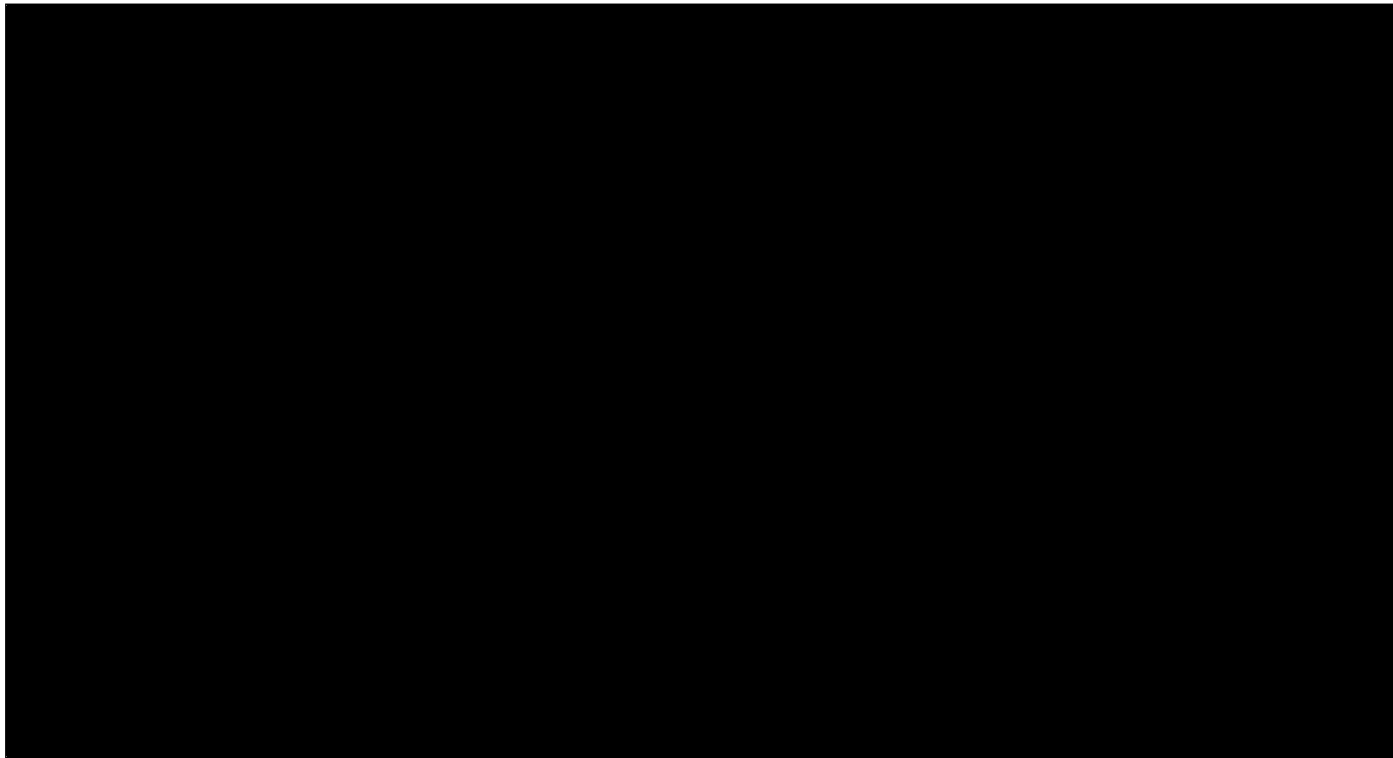
Toxicité :

- hématologique,
- Réaction allergiques
- oedèmes
- alopécie
- digestive (Nausées, vomissement, diarrhée)



Culture d'If pour l'industrie pharmaceutique (Canada)

Les thérapies ciblées



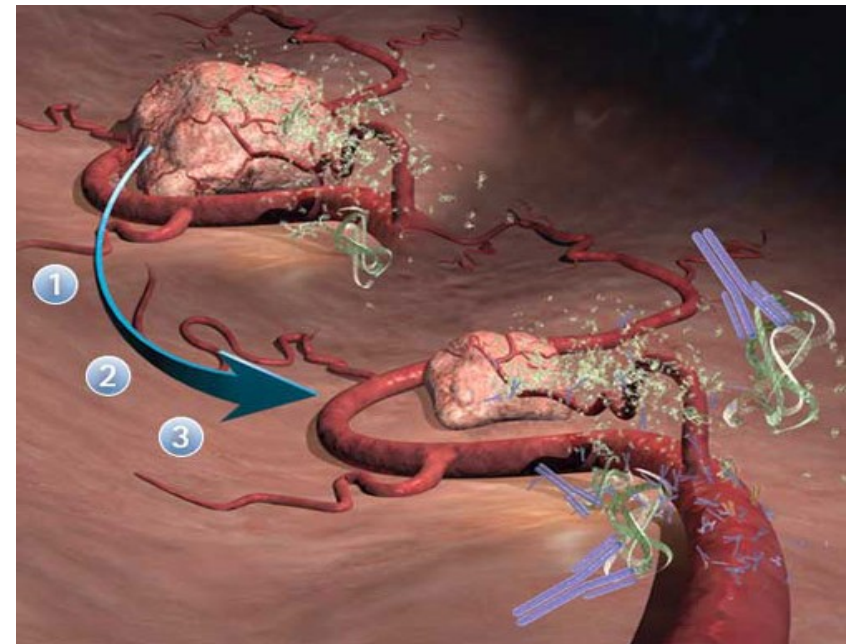
Les thérapies ciblées

- **Présentation:**

Définition : Molécules dirigées spécifiquement contre des cibles moléculaires de la cellule tumorale ou jouant un rôle dans sa prolifération

Les différentes cibles (connues) :

- Les facteurs de croissance tumoraux et leurs récepteurs
- l'angiogénèse
- la transduction du signal dans la cellule tumorale



Molécules dirigées contre les facteurs de croissance ou leurs récepteurs :

- Les inhibiteurs de tyrosine-kinases :

L'Imatinib (Glivec®) :

→ Indications :

LMC à chromosome philadelphie positive (BCR-ABL)

GIST (gastro intestinal stromal tumor)

→ Effets indésirables : (tolérance variable d'excellente à médiocre)

Oedèmes, Rash, NVD, Toxicité hématologique (Neutropénie, thrombopénie, anémie,)

Rétention hydrique : risque d'épanchement pleural, ascite, oedème pulmonaire, prise de poids rapide (habituellement contrôlé par l'arrêt temporaire du traitement et l'utilisation de diurétiques)
oedèmes périorbitaires (paupières), oedèmes des MI

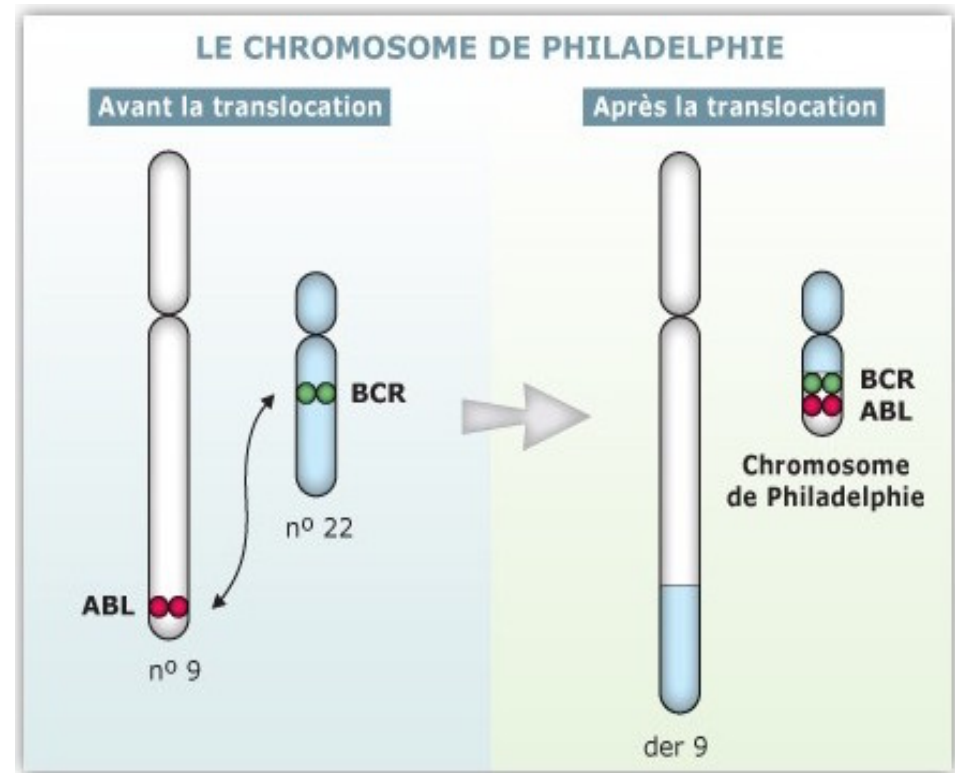
La leucémie myéloïde chronique

- Définition :

La LMC est un syndrome myéloprolifératif touchant principalement la lignée granuleuse.

Le clone présente une anomalie cytogénétique acquise : la translocation t(9;22) d'où résulte le chromosome Philadelphie (Ph 1).

Le gène hybride bcr-abl code pour une tyrosine-kinase modifiée impliquée dans la physiopathologie.



La leucémie myéloïde chronique

- Epidémiologie :

- Pathologie rare : incidence 1-2cas/an/100000 habitants

- France : 600-800 diagnostics/an

- 15% des leucémies de l'adulte

- Age moyen de découverte 40-50 ans mais peut se voir à tout âge

- Facteurs de risque : radiations ionisantes, benzène (maladie professionnelle)

- ↳ 5% de LMC secondaire

La leucémie myéloïde chronique

- **Traitement :**

- Objectif : mettre en rémission complète les patients, cad obtenir une éradication complète et durable des cellules tumorales Ph1 +

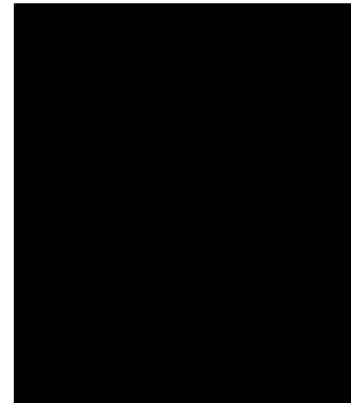
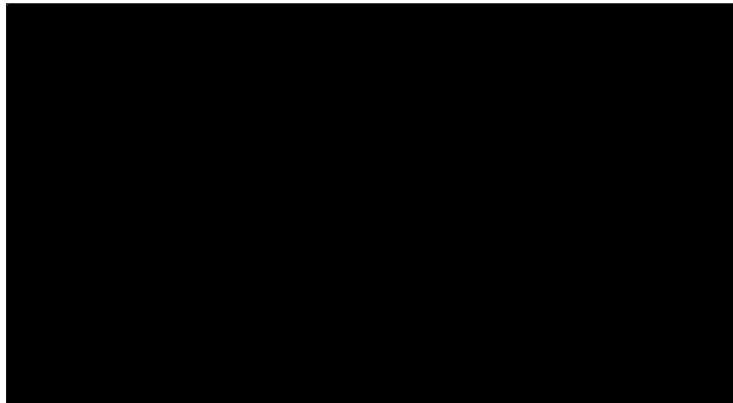
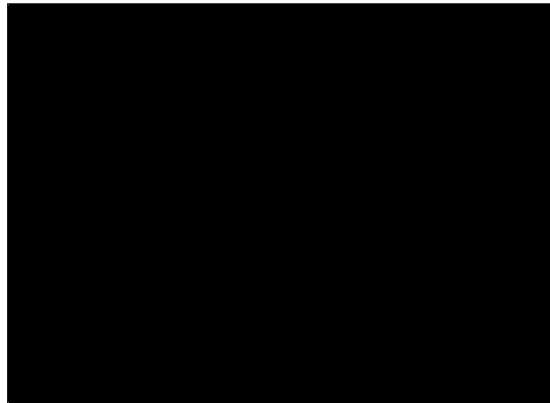


- ↳ véritable révolution dans la prise en charge des LMC (survie globale proche de 90%)

- 1^{ère} génération : imatinib (Glivec®) cps 100mg ; 400mg

- 2^{ème} génération : dasatinib (Sprycel®) cps 20mg ; 50mg ; 70mg

- nilotinib (Tasigna®) cps 200mg



Molécules dirigées contre les facteurs de croissance ou leurs récepteurs :

- Les anti HER2 : Trastuzumab (Herceptin®)

Notions sur l'oncorécepteur HER2

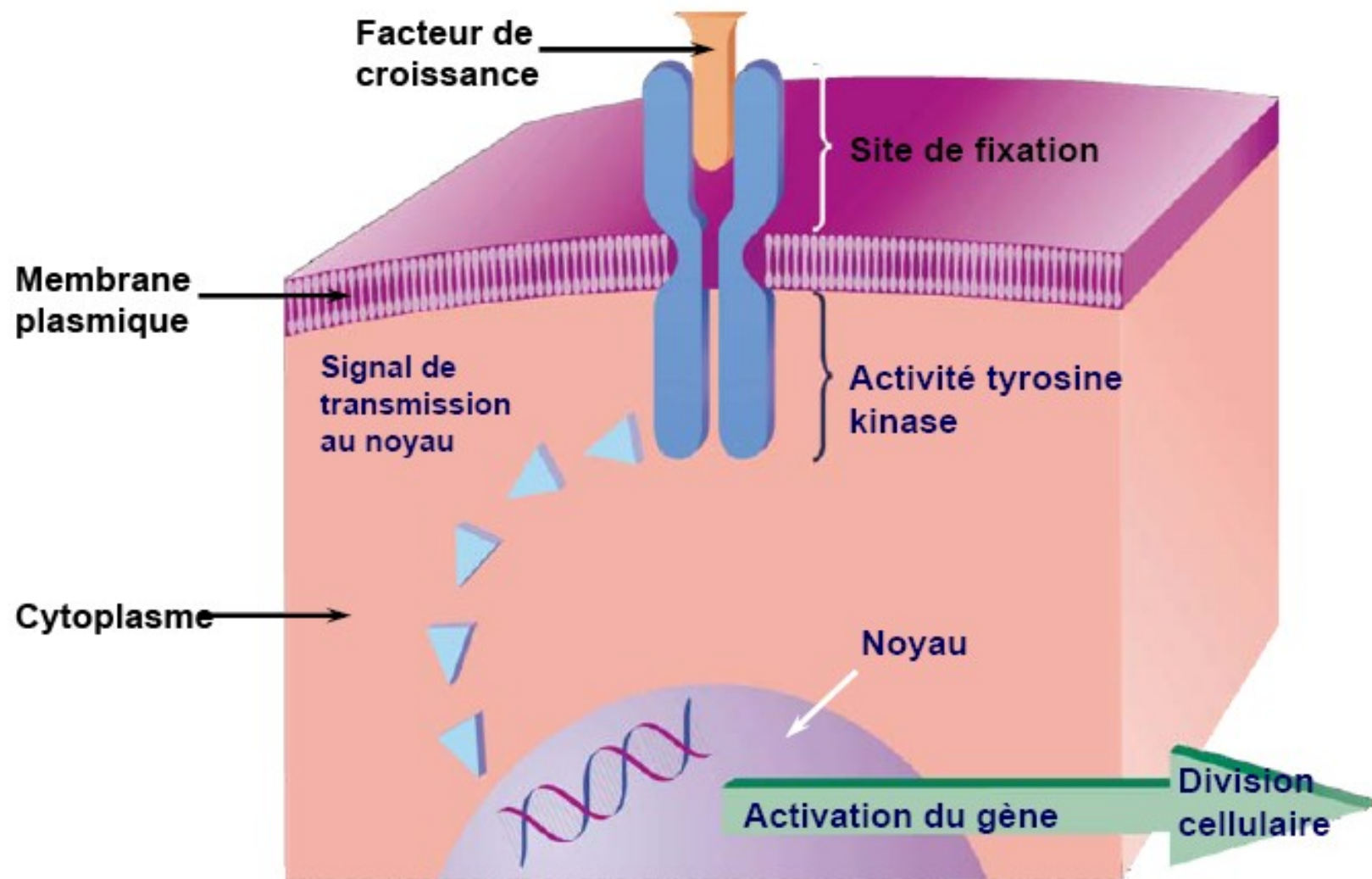
20% des cancers primitifs du sein surexpriment l'oncorécepteur HER2

→ Facteur de mauvais pronostic

↳ Survie réduite

↳ Stimulation de la croissance tumorale

↳ Fréquence + élevée de récurrence et d'évolution vers des métastases viscérales



Le récepteur HER2 : mécanisme de transmission des signaux

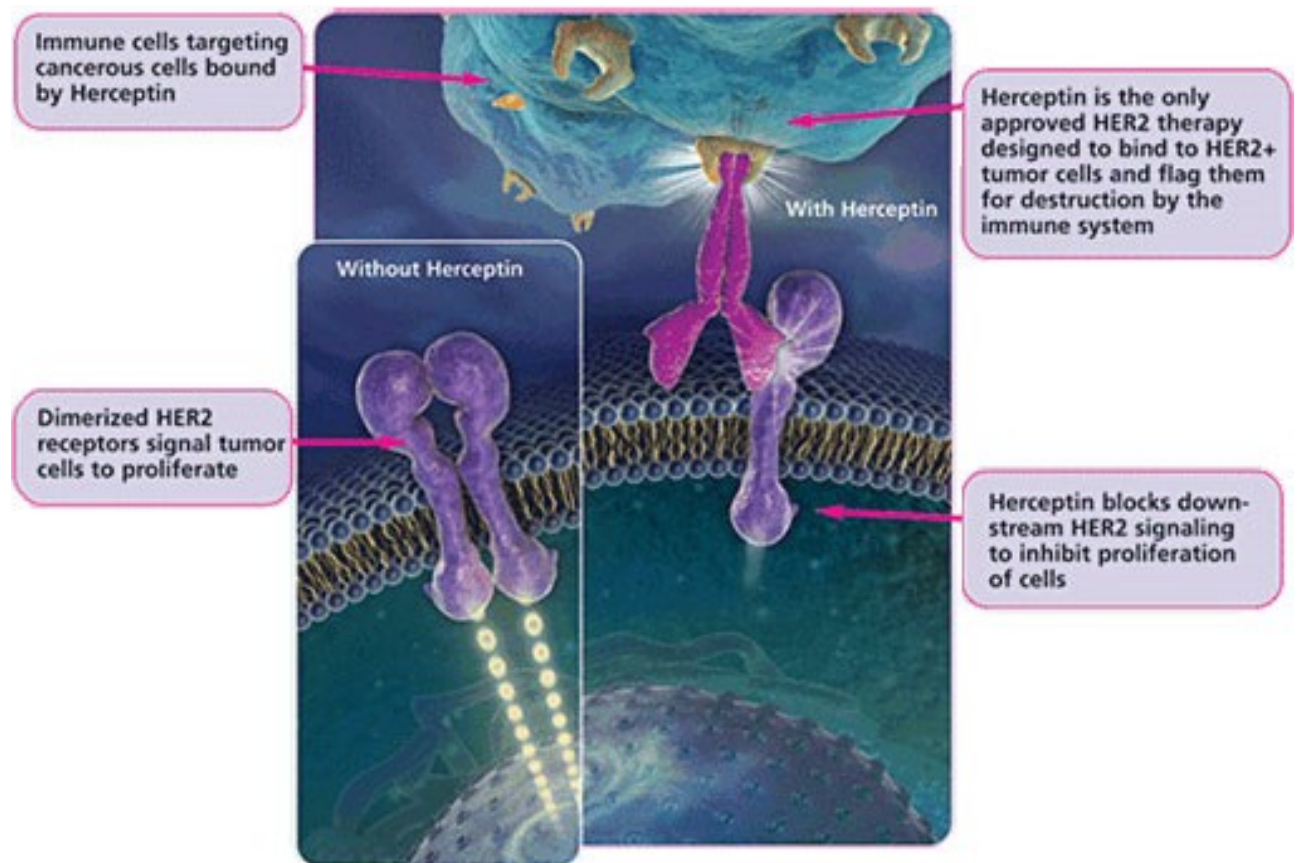
Molécules dirigées contre les facteurs de croissance ou leurs récepteurs :

- Les anti HER2 : Trastuzumab (Herceptin®)

Mécanisme d'action :

Ac humanisé anti-HER2 inhibant la prolifération tumorale :

- par blocage de la transduction du signal
- par recrutement de cellules tueuses (système immunitaire)



Mécanisme d'action du trastuzumab

Molécules dirigées contre les facteurs de croissance ou leurs récepteurs :

- Les anti HER2 : Trastuzumab (Herceptin®)

Indications :

- Cancer du sein sur-exprimant HER2 en situation adjuvante et métastatique
- Adénocarcinome métastatique de l'estomac sur-exprimant HER2

Toxicité :

↳ Très bonne tolérance

- Réaction d'hypersensibilité (à distinguer de la réaction à la perfusion liée à un débit trop important) → fièvre, dyspnée, hypotension, rougeur, ...
- Toxicité cardiaque (surtout si association ou pré-traitement par anthracyclines)
 - ↳ CI cardiaque : FEVG inférieure à 55% , ...
- Toxicité digestive (Diarrhée, NV)

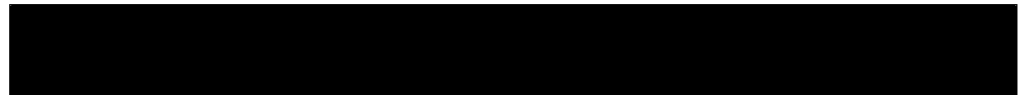
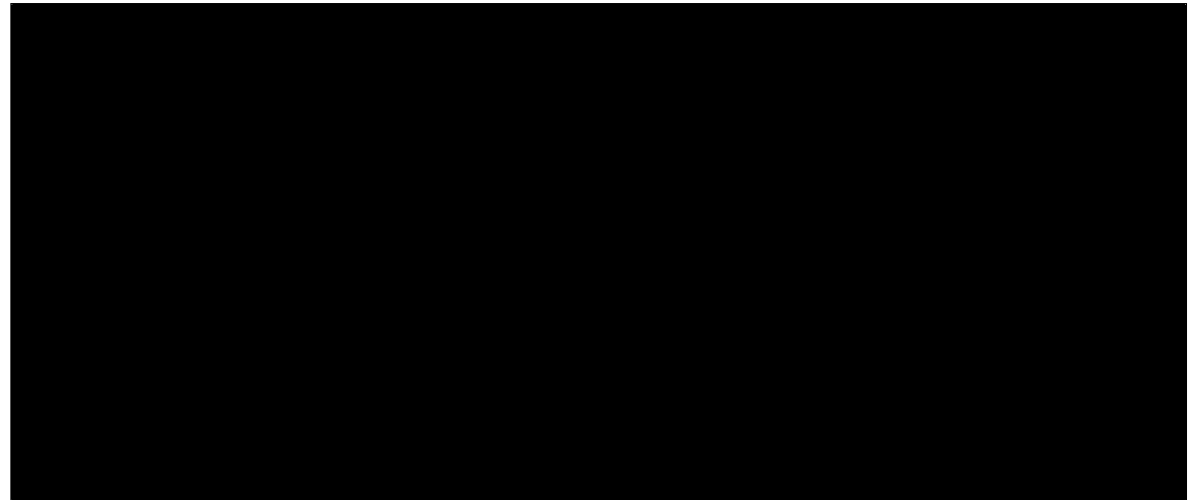
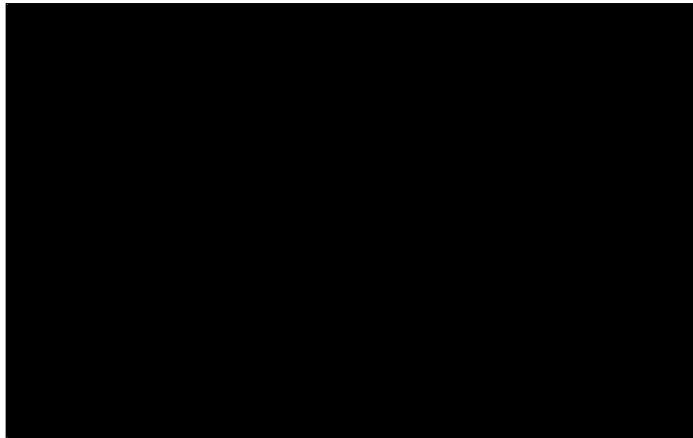


Molécules dirigées contre les facteurs de croissance ou leurs récepteurs :

- Les anti CD20 : Rituximab (Mabthera®)

Mécanisme d'action :

Ac monoclonal humanisé anti-CD20 inhibant la prolifération tumorale par destruction spécifique des lymphocytes B CD20 +



Molécules dirigées contre les facteurs de croissance ou leurs récepteurs :

- Les anti CD20 : Rituximab (Mabthera®)

Indications :

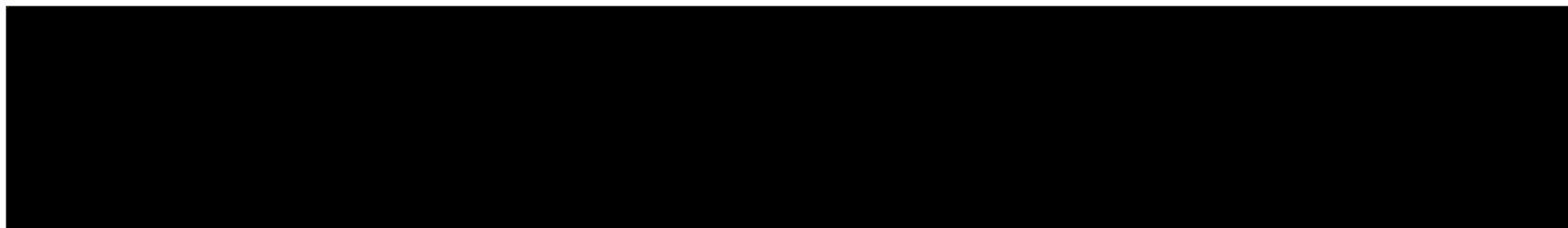
- Lymphomes non hodgkiniens,
- Leucémie lymphoïdes chroniques
- Polyarthrite rhumatoïde



Effets indésirables :

Réactions d'hypersensibilité très fréquentes (syndrome de relargage des cytokines)

↳ > 50% dans les 2h suivant la 1^{ère} perfusion ; mais réaction grave < 1%



Molécules dirigées contre les facteurs de croissance ou leurs récepteurs :

- Les anti CD20 : Rituximab (Mabthera®)
 - Prémédication systématique 30 min avant la perfusion :
 - ↳ Antipyrétique → propacétamol (Prodafalgan® IV 2g)
 - ↳ + Antihistaminique → dexchlorphéniramine (polaramine ® IV 5 mg)
 - ↳ + corticoïde → dexaméthasone 4mg IV
 - Noter les signes vitaux toutes les 15 min pdt 1^{ère} heure
 - Débit de perfusion :

1^{ère} perfusion sur 4h à 50 mg/h la 1^{ère} h, puis ↗ progressive par palier de 50 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un débit maximal de 400 mg/h ;

Perfusions ultérieures sur 2h débit initial de 100 mg/h ↗ de 100 mg/h toutes les 30 min avec un débit max de 400 mg/h

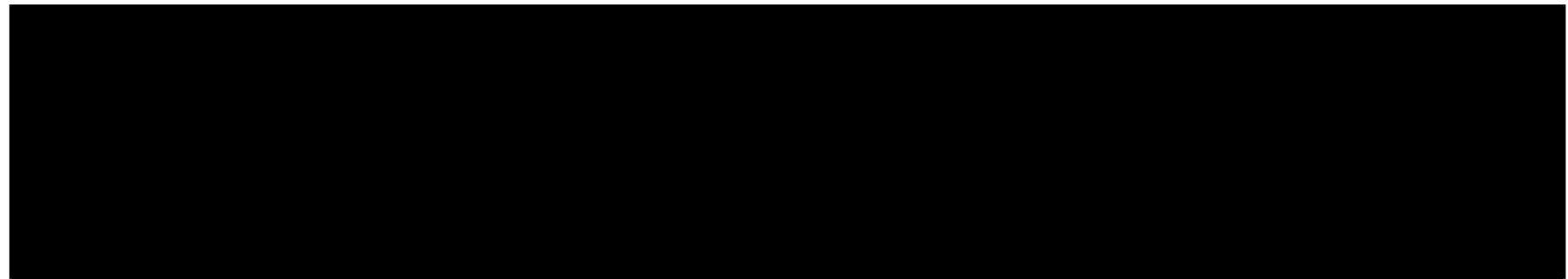
Molécules dirigées contre les facteurs de croissance ou leurs récepteurs :

- Les anti CD20 : Rituximab (Mabthera®)

Rituximab (Mabthera®) :

Si réaction grave → arrêt

Si réaction bénigne → réduction du débit de perfusion



Autres EI :

Toxicité hémato sévère (thrombopénie, neutropénie, anémie)

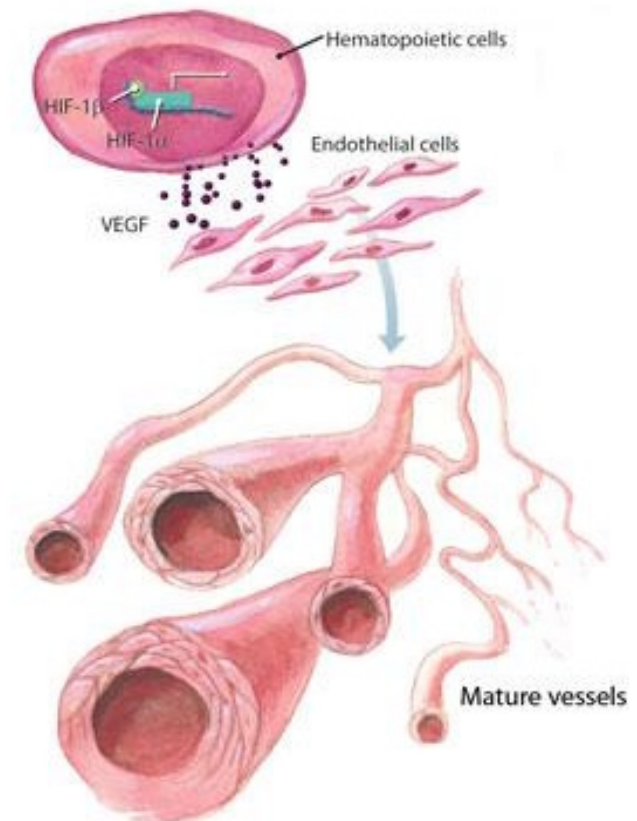
Molécules ciblant l'angiogénèse

Molécules ciblant l'angiogénèse :

Les anti VEGF:

Définition : l'angiogénèse correspond à l'ensemble des mécanismes concourant à la production de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des capillaires existant

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est un facteur de croissance impliqué dans l'angiogénèse (stimulation des cellules endothéliales vasculaires).



Molécules ciblant l'angiogénèse :

Les anti VEGF:

Cible des anti VEGF :

→ Le ligand (Anticorps anti VEGF) ex bevacizumab

→ Le récepteur (antagoniste anti VEGF-R) ex sunitinib, sorafénib

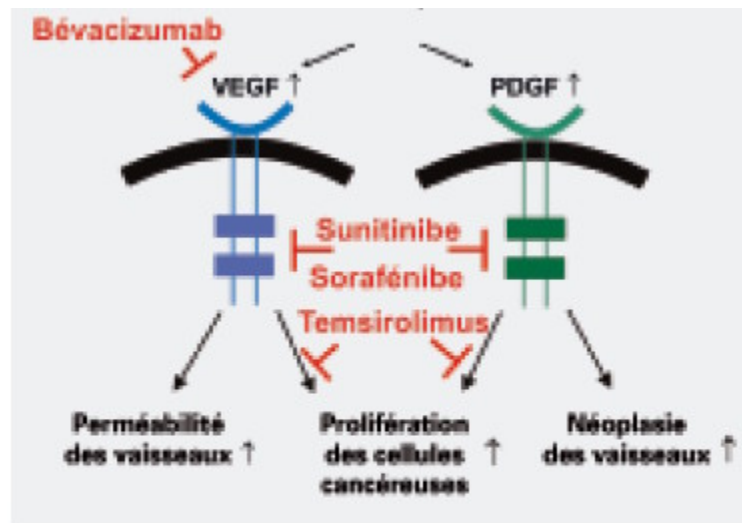


Figure 1

Présentation simplifiée de la pathophysiologie du carcinome rénal à cellules claires et des points d'application de la thérapie ciblée ou «targeted therapy».

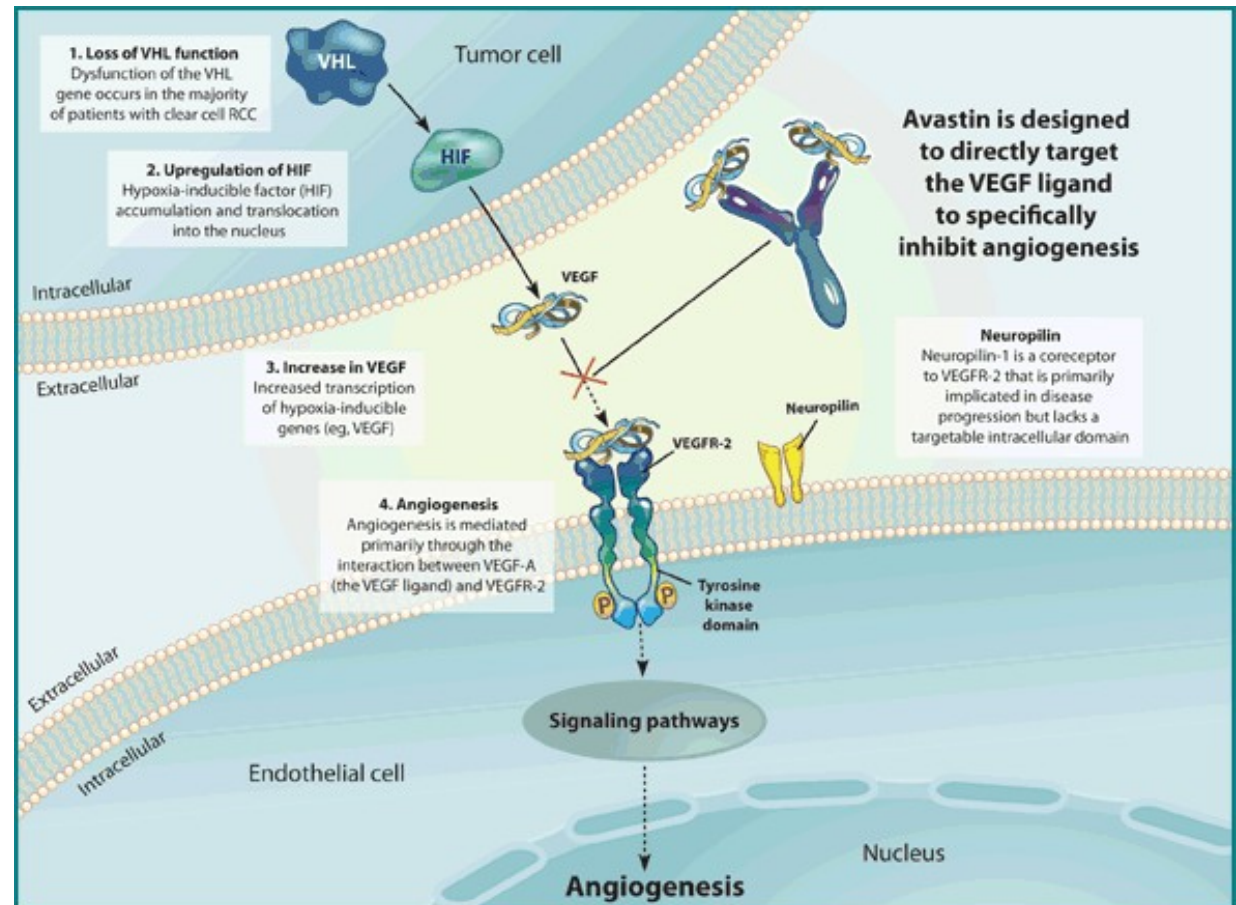
Molécules ciblant l'angiogénèse :

Les anti VEGF:

- Le bevacizumab (avastin) :

Mécanisme d'action :

Ac monoclonal humanisé anti VEGF inhibant l'angiogénèse par liaison au VEGF ce qui empêche la liaison de ce dernier à son récepteur



Molécules ciblant l'angiogénèse :

Les anti VEGF:

- Le bevacizumab (avastin) :

Indications :

- Cancer colorectal métastatique
- Cancer du sein métastatique en association à un taxane
- CBNPC en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement de première ligne en situation avancée et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.
- Cancer du rein avancé et/ou métastatique en association à l'interféron alfa-2a
- Autre (PTT ou essai)

Molécules ciblant l'angiogénèse :

Les anti VEGF:

- Le bevacizumab (avastin) :

Toxicité :

- Hypersensibilité
- Thrombose
- Risque hémorragique majoré
 - ↳ CI : si fistule, chirurgie récente (délai d'un mois), perforation gastro-intestinale, ...
- Toxicité hématologique
 - ↳ ↑ neutropénie fébrile si association à de la chimiothérapie, Thrombopénie
- Neuropathie
- Toxicité digestive (NVD)

Les Cytokines

I N T E R F E R O N S

Interféron alpha 2a (Roféron A®) voie SC

Interféron alpha 2b (Introna®) voie SC

Indications :

leucémie à tricholeucocytes, LMC, lymphome folliculaire,
cancer du rein métastatique, mélanome malin,

I N T E R L E U K I N E S

Interleukine 2 (Proleukin®) voies IV ou SC

Indications : Adénocarcinome rénal métastatique,

Hormonothérapie

→ Antioestrogènes ou SERM (*Selective estrogen receptor modulators*) :

Tamoxifène (Tamofène®, Nolvadex®...) : voie orale

Indications :

- Carcinome mammaire
 - ↳ en situation adjuvante (prévention des récurrences)
 - ↳ Formes avancées ou métastasées

→ Anti-Aromatase :

Anastrozole (Arimidex®), **Letrozole** (Femara®), **Exemestane** (Aromasine®) :
voie orale

Indications :

- Carcinome mammaire hormonodépendant chez la femme ménopausée
 - ↳ en situation adjuvante (prévention des récurrences)
 - ↳ Formes avancées ou métastasées

Hormonothérapie

→ Anti-Androgènes :

Cyprotérone (Androcur®), **Flutamide** (Eulexine®), **Bicatulamide** (Casodex®) : voie orale

Indications :

- Cancers prostatiques avancés ou métastatiques

→ Analogues LH-RH : voie injectable (SC ou IM)

Triptoréline (Décapeptyl®), **Leuproréline** (Enantone®), **Goséréline** (Zoladex®), **Buséréline** (Bigonist®) : voie injectable (SC ou IM)

Indications :

- Cancers prostatiques avancés ou métastatiques

- *Zoladex 3,6 mg* : cancer du sein métastatique de la femme préménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.

Hormonothérapie

→ Progestatifs :

Médroxyprogestérone (Farlutal® cps ou inj),

↳ Traitement adjuvant ou en association des adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormono-dépendants.

Mégestrol (Megace®)

↳ traitement palliatif des carcinomes du sein

→ Estrogènes :

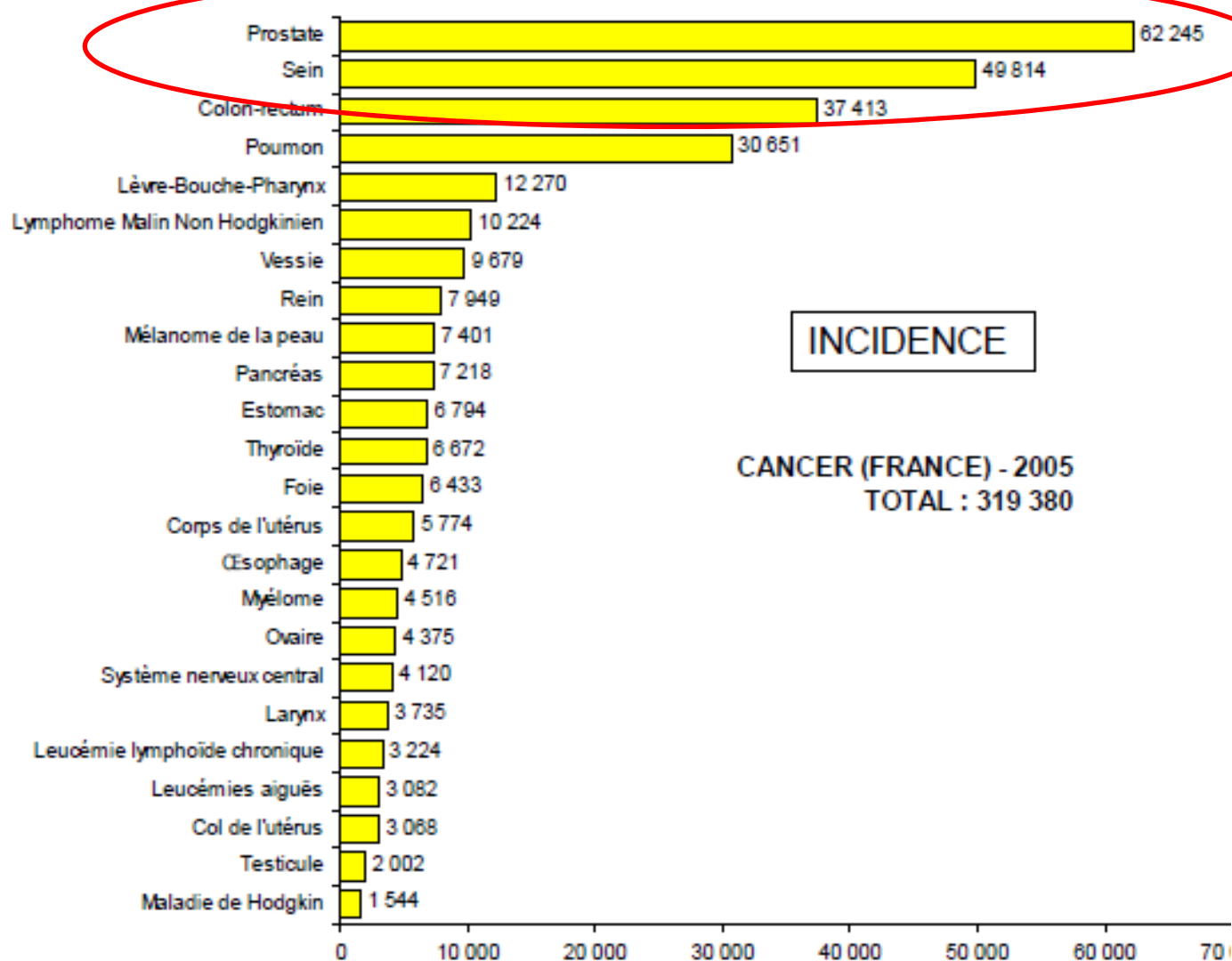
Diéthylstilbestérol (Distilbène® cps)

↳ cancer de la prostate

Exemples de protocole de chimiothérapie

Prise en charge thérapeutique du cancer du sein

Nombre de nouveaux cas de cancer en France en 2005



Traitement du cancer du sein

Epidemiologie :

Incidence : 49814 cas / an en France (2005)

Mortalité : 11637 décès / an en France (2005)

Dépistage :

Mammographie

↳ + de diagnostic de petites tumeurs → ↑ curabilité

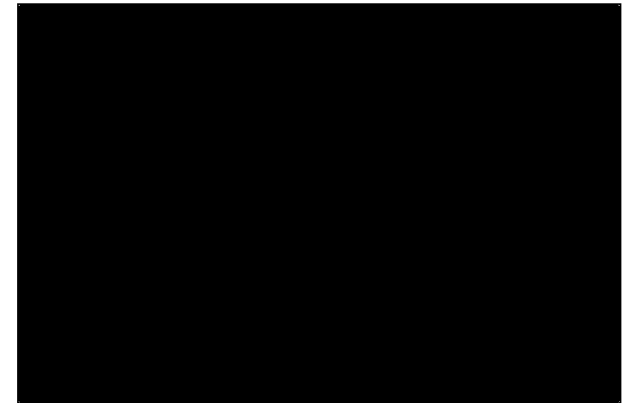
Dignostic :

Bilan d'extension (permet de déterminer le stade du cancer)

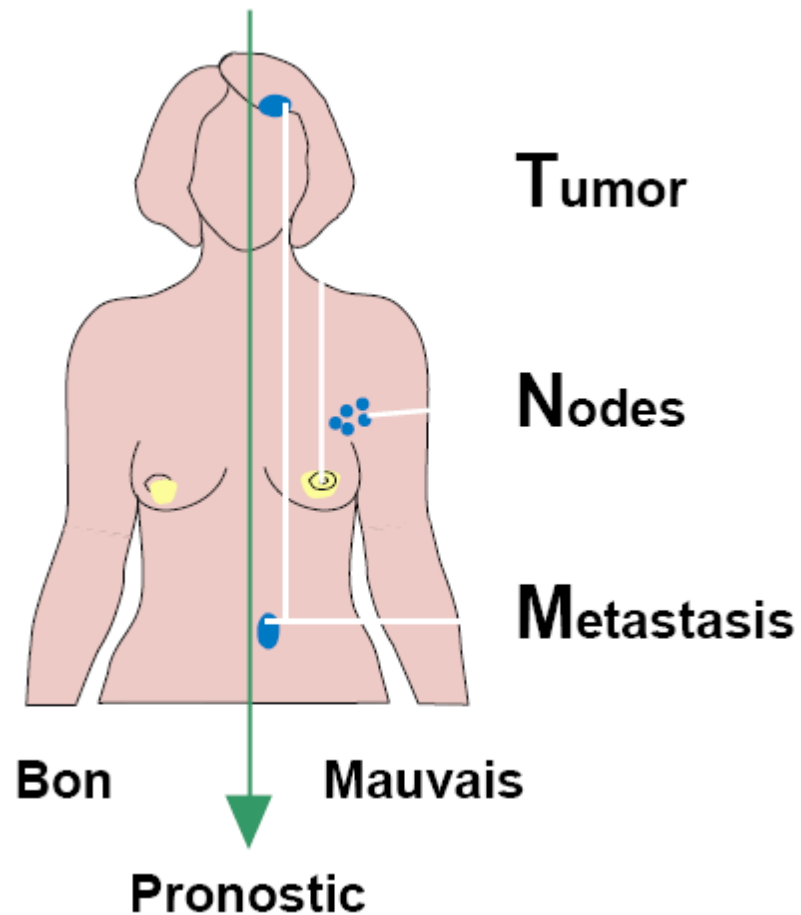
↳ Radiographie thoracique

↳ Echographie ou scanner hépatique

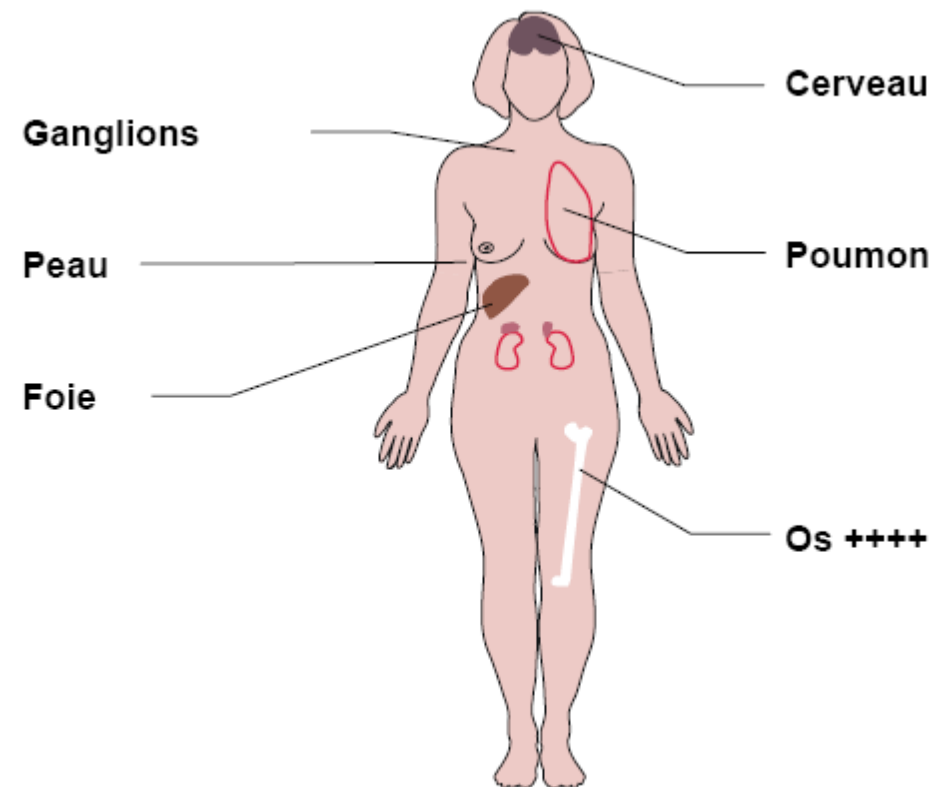
↳ Scintigraphie osseuse



Traitement du cancer du sein



Classification TNM



Sites de diffusion métastatique
du cancer du sein

Traitement du cancer du sein

Prise en charge thérapeutique :

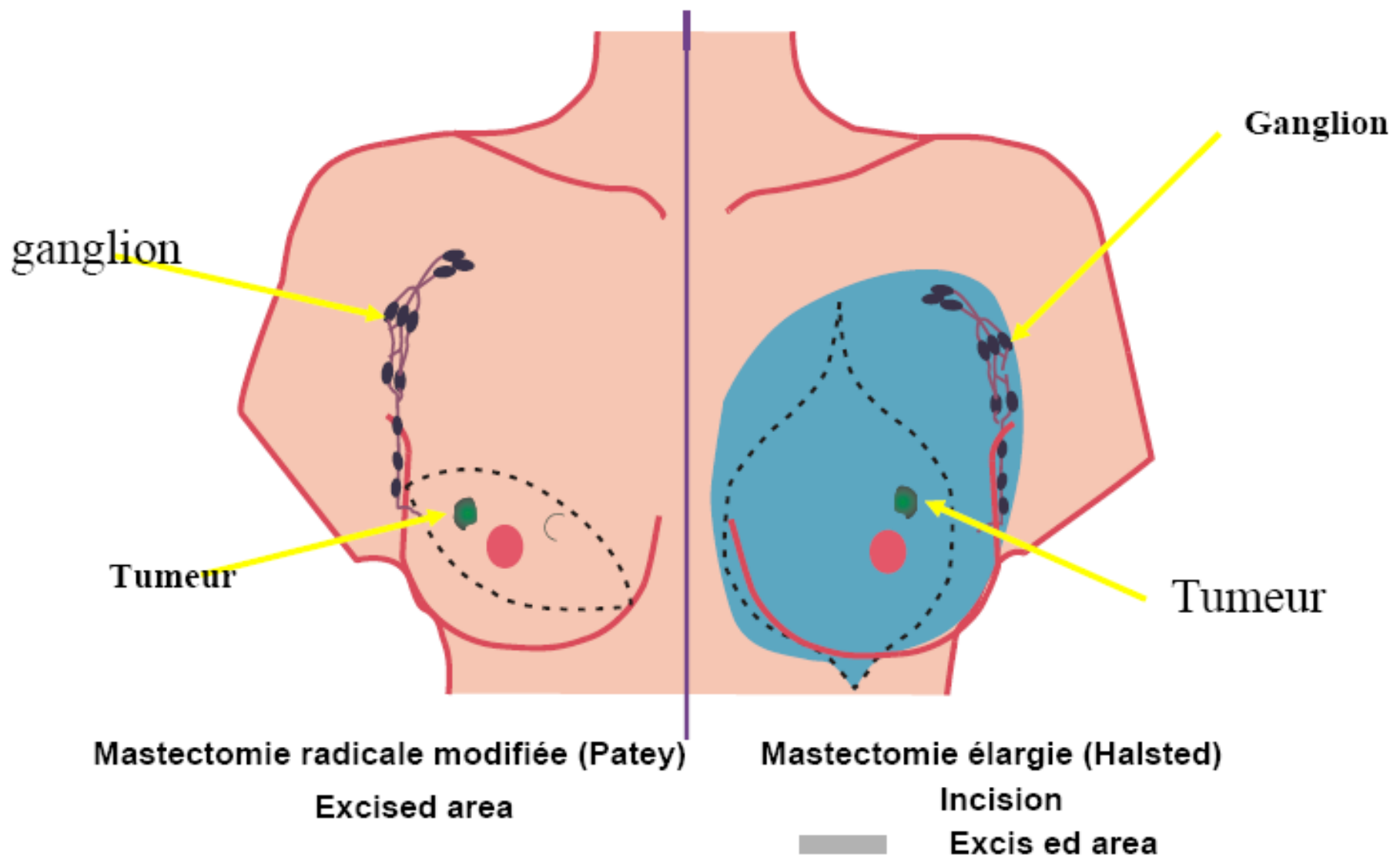
Les moyens thérapeutiques à disposition :

- ↳ Chirurgie
- ↳ Radiothérapie
- ↳ Hormonothérapie
- ↳ Chimiothérapie

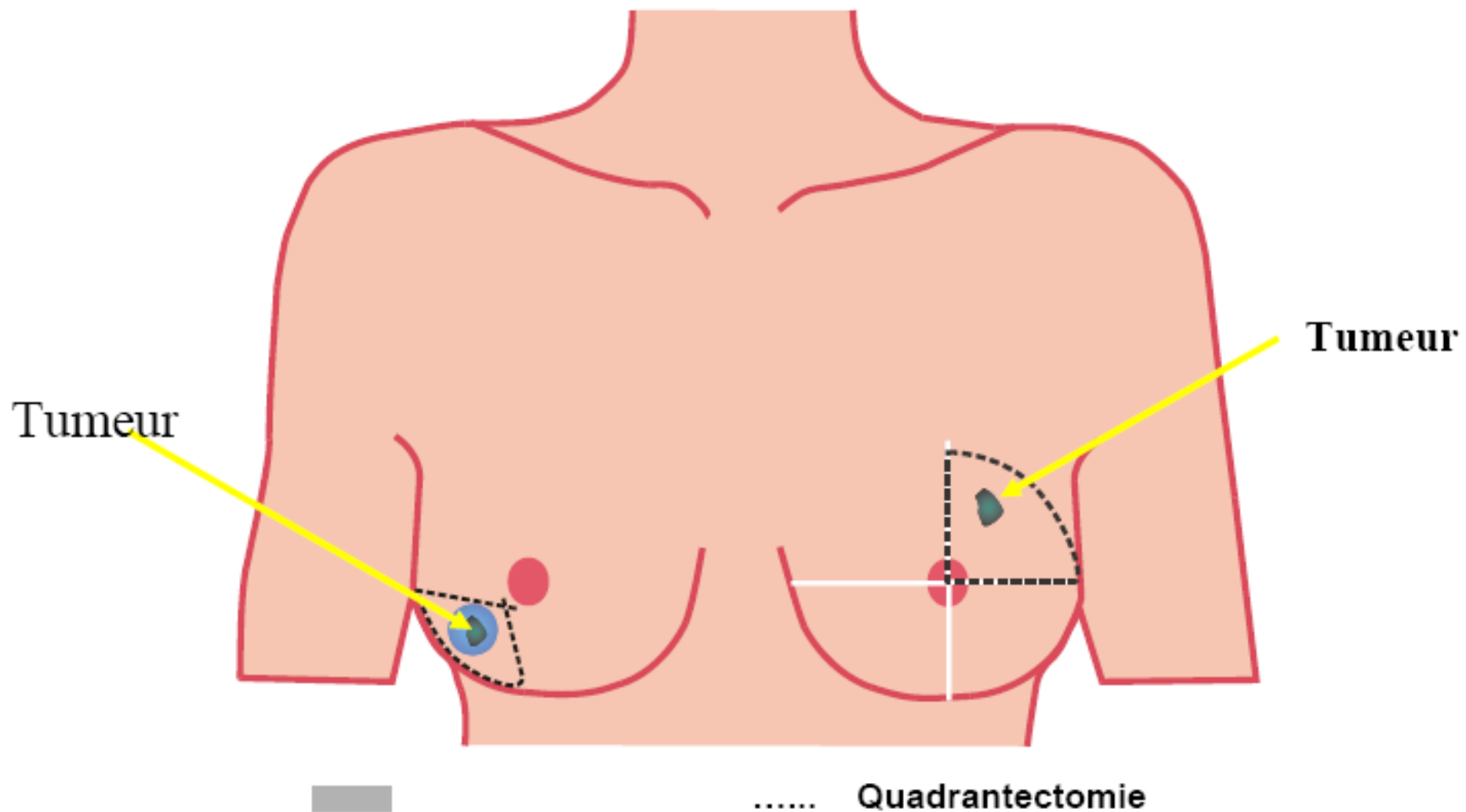
La chirurgie :

Plusieurs alternatives

- ↳ Chirurgie radicale (la mastectomie)
- ↳ Chirurgie conservatrice (tumorectomie)
- ↳ Chirurgie reconstructrice (prothèse)



La mastectomie



La tumorectomie



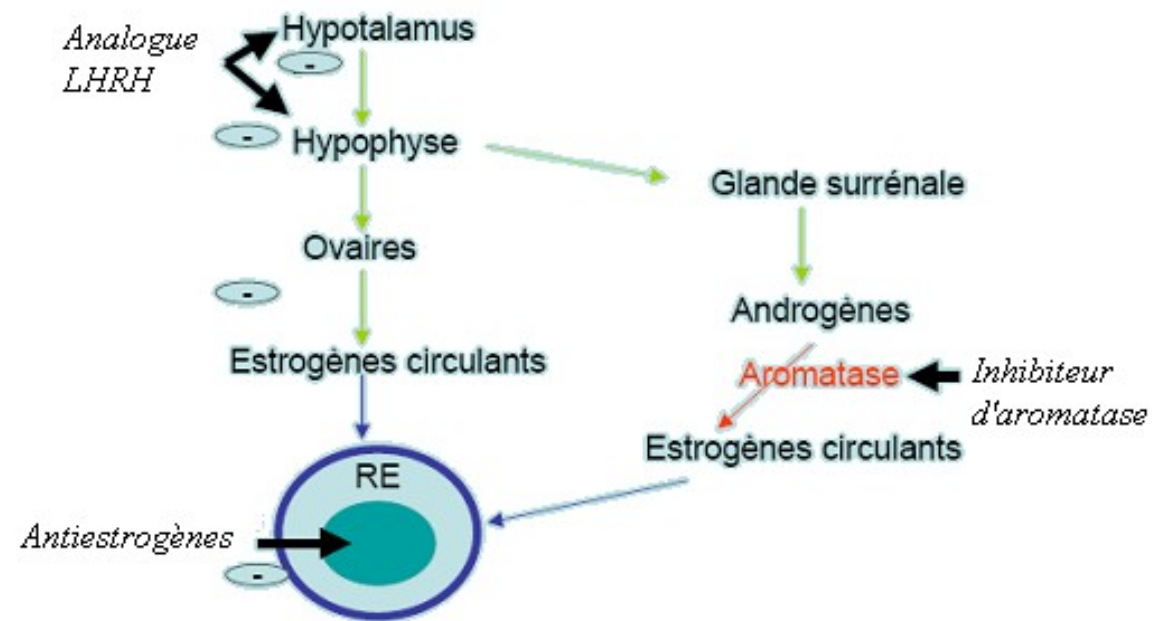
La radiothérapie

Traitement du cancer du sein

Hormonothérapie :

Le cancer du sein est un cancer hormono-dépendant (80% des cas)

- ↳ Dosage des récepteurs hormonaux (sur biopsie ou pièce opératoire)
- ↳ On recherche les récepteurs aux oestrogènes RE et à la progestérone (RP), il faut au moins un des deux positifs pour pouvoir traiter par un traitement antihormonal (RO+ RP+; RO+ RP-, RO- RP+)



Cibles d'action du traitement antihormonal dans le cancer du sein

Traitement du cancer du sein

Hormonothérapie :

Objectifs de l'hormonothérapie :

→ Diminuer le risque

de récurrence du sein traité et/ou du sein opposé, de survenue de métastases

En cas d'indication de chimiothérapie et d'hormonothérapie, ces traitements seront séquentiels

→ chimiothérapie puis hormonothérapie

Traitement du cancer du sein

Hormonothérapie :

Le type de traitement est fonction du caractère ménopausée ou non de la patiente :

→ Si patiente non ménopausée :

- Anti-estrogène ou **SERM** : **Tamoxifène 20mg/j pendant 5 ans** (puis relais par IA)

↳ **SERM : Selective estrogen receptor modulators**

- Tamoxifène et Ovariectomie ou analogue de la LHRH

↳ *Zoladex 3,6 mg* : cancer du sein métastatique de la femme préménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire

→ Si patiente ménopausée

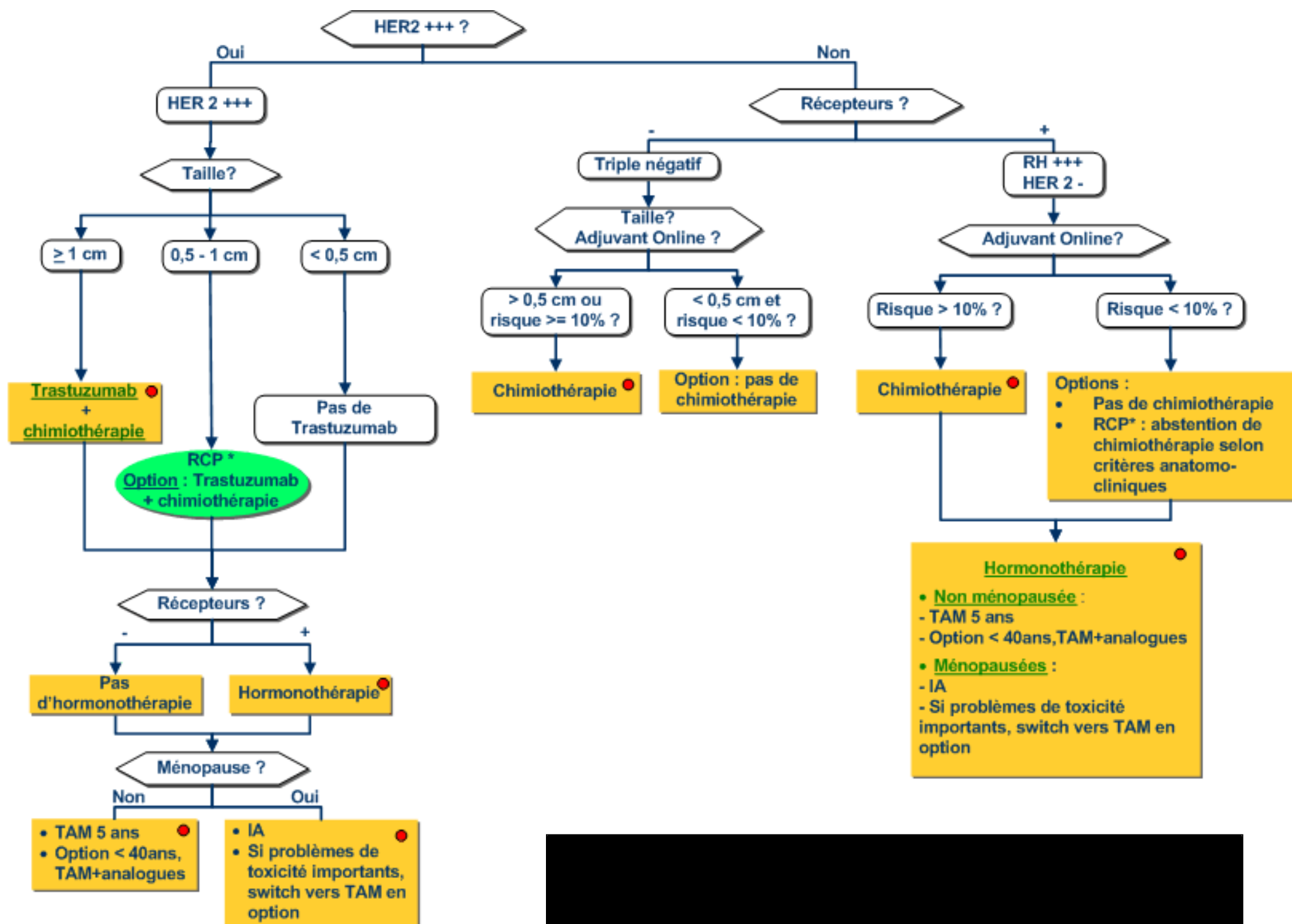
inhibiteur d'aromatase pendant au moins 5 ans

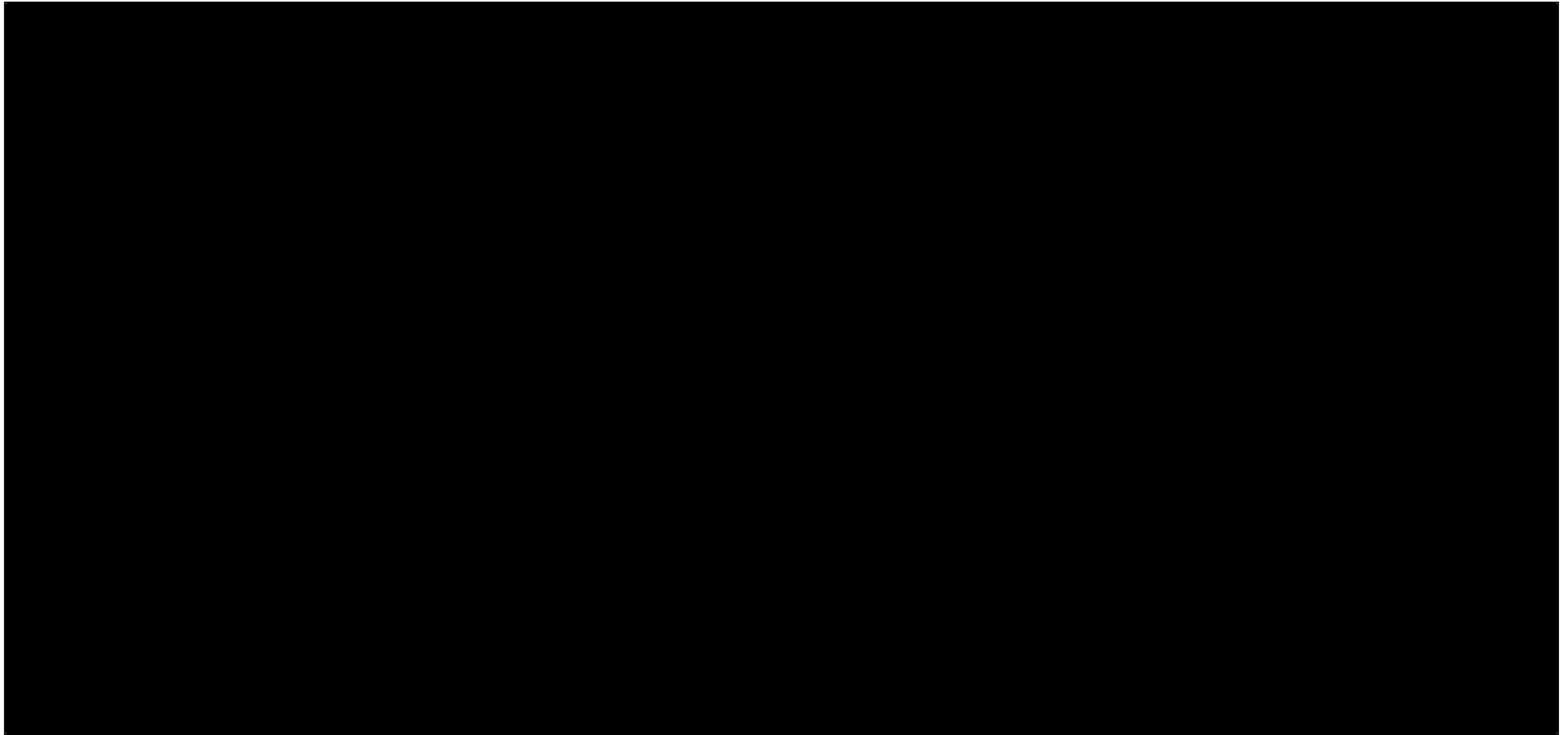
Rem : Il est possible de passer au Tamoxifène après 2 ans d'IA en cas d'intolérance à l'IA.

Anastrozole (Arimidex®) 1mg/j

Letrozole (Femara®) 2.5mg/j

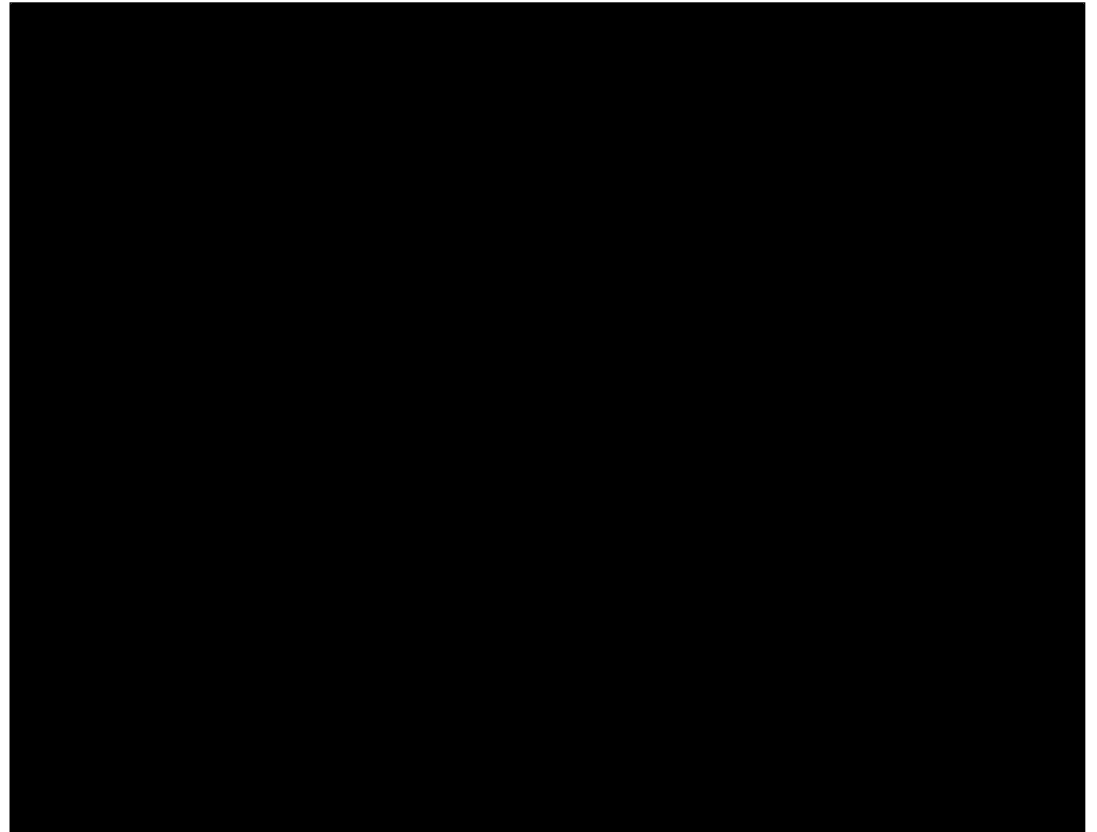
Exemestane (Aromasine®) 25mg/j





Stratégie de traitement cancer du sein

Pose d'un site implantable



Protocole : FEC 100		Nature : Routine		Numéro 2 728	
Localisation : Sein		Durée cycle (jours) 21		Durée traitement (jours) 1	
Catégorie :		Nb cycle (par défaut) : 0		Nb Max de Cycle : 0	
Com. sélection :		Com. Alerte :			
Radio. :					

Jour 1 - Jour de validation médicale								
D.C.I. et Produit	Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	D. max / pr	Solvant	Commentaire
ONDANSETRON injectable	8 mg	1	PERF	0h15	H0 - 0h30			
METHYLPREDNISOLONE injectable	120 mg	1	PERF	0h15	H0 - 0h30			
EPIRUBICINE	100 mg/m ²	1	ITUB	0h15	H0	200 mg	SERINGUE 50ML	* rinçage de la tubulure
FLUOROURACILE	500 mg/m ²	1	PERF	1h00	H0 + 0h15		GLUCOSE 5% 250ML	
CYCLOPHOSPHAMIDE	500 mg/m ²	1	PERF	1h00	H0 + 1h15		GLUCOSE 5% 100 ML	

Protocole validé par :

Jour de validation médicale : J1

Références bibliographiques :

Commentaires :

Surveillance :

Biologie :

- à J1 : NFS, plaquettes

- à l'intercure : NFS, plaquettes hebdomadaires

Valeurs acceptées :

- PNN > 1500

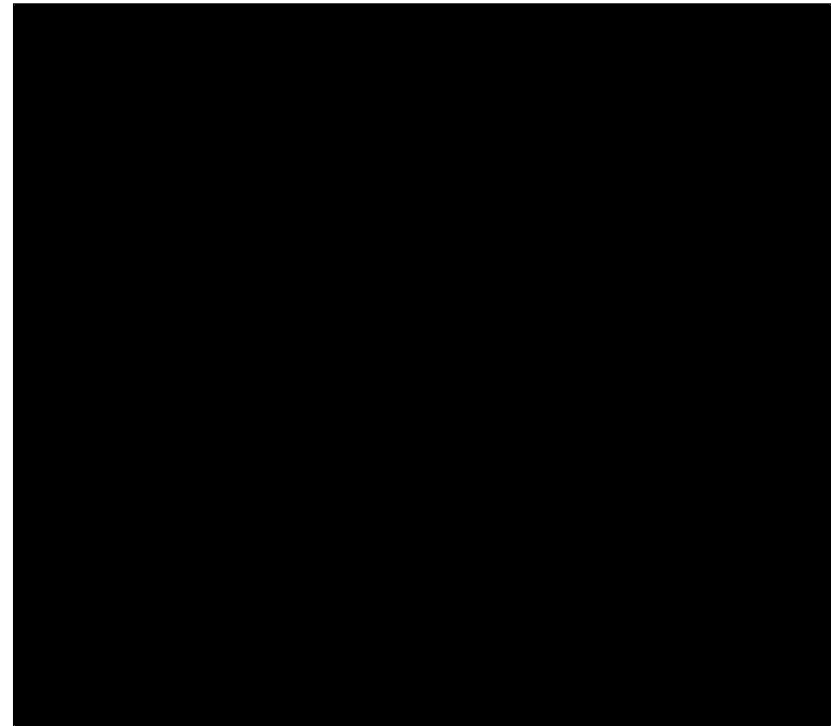
- Plaquettes > 100 000

Chimiothérapie : exemple protocole FEC

Prise en charge thérapeutique des Lymphomes Non- Hodgkiniens

Les lymphomes non Hodgkiniens

- Épidémiologie :
 - Première hémopathie maligne en nombre
 - France : 8000-10000 nouveaux cas / an (10-15 cas/100000 habitants)
 - 2X + fréquent chez l'homme : $\hookrightarrow$ H 13,3 contre F 7,8 / 100000 habitants / an



Les lymphomes non Hodgkiniens

- Épidémiologie :
 - Incidence X2 en 20 ans (Causes ? Facteurs environnementaux (pesticides, dioxine, ...), vieillissement population, immunodépression (greffe, vih))



Prise en charge thérapeutique des lymphomes non hodgkiniens

- Protocole CHOP-Mabthera :

- ↳ Prise en charge du lymphome folliculaire (25-40% des LNH)

Posologies :

[REDACTED]

[REDACTED]

- ↳ ECG avant administration; Dose totale cumulée 550 mg/m²

[REDACTED]

- ↳ associé à l'administration de mesna

[REDACTED]

[REDACTED]

Prise en charge thérapeutique des lymphomes non hodgkiniens

- Pronostic :

- ↳ Variable en fonction du type de lymphome et des facteurs pronostics

- ↳ Plutôt bon pour les lymphomes de bas grade ou indolents (évolution lente parfois guérison)

- ex lymphome folliculaire

- ↳ Péjoratif si lymphome de haut grade de malignité ou agressif (rapidement mortel si Ø prise en charge mais guérison + fréquente, répondent bien à la chimio)

- ex lymphome à grandes cellules

Merci de votre attention