

Pharmaco - Anticancéreux

I. Cytotoxiques

▪ Mécanisme d'action :

| Classes | Mécanisme | Cytotoxique |
|-------------------------------|--|--|
| Antimétabolites | - Inhibition synthèse nucléotides, incorporation « faux nucléotides » => interruption ADN/ARN - Phase dépendant S | Prodrogues +++ Antiprimidines : cytarabine, capecitabine, 5-Fluorouracil Antipurines : 6-mercaptopurine, Fludarabine Antifolique : méthotrexate |
| Agents scindants | - Destruction ADN - Phase dépendant G2 | - Belomycine |
| Agents intercalants | - Inhibition topoisomérase - Altération réplication/transcription - Cycle dépendant | - Anthracycline (Doxoburicine), Etoposide, Camptothecine |
| Alkylants – apparentés | - Création liaisons irréversibles ADN - Altération réplication/transcription - Cycle dépendant | - Moutardes azotées (Melphalanà, Oxazophorines (Cyclophosphamide), Organo-Platine (Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine) |
| Poison du fuseau | Vinca-alcaloïdes | - Empêche polymérisation microtubules |
| | Taxanes | - Empêche dépolymérisation microtubules |
| Inhibiteur protéasome | - Thérapeutiques « ciblées » | |

▪ Effets indésirables

○ Communs :

Concernent surtout organes/cellules à fort index mitotique

- **Myélotoxicité médullaire** (réversible, non cumulatif, 1-3 semaines) : anémie, neutropénie, thrombopénie, diminution des Ac
- **Immunosuppression** (risque infectieux)
- **Toxicité gastro-intestinale** (diarrhée, anorexie, mucites, candida, HSV)
- **Toxicité gonadique** (stérilité, aménorrhée, dysménorrhée)
- **Cicatrisation, alopecie** (atteinte follicule pileux)
- **Tératogénicité**
- **Carcinogène**
- **Nausées/vomissements** sévères (stimulation area postrema)
- **Hypersensibilité / anaphylaxie**

○ Spécifiques :

| | | |
|----------------------|-------------------------------------|---|
| Myélotoxicité | Melphalan | Irréversible, cumulative, retardée (3-5 semaines) |
| | Vincristine, Cisplatine, Bléomycine | Peu ou pas myélotoxique |
| Néphropathie | Méthotrexate | Tubulopathie par précipitation => alcalinisation |
| | Cisplatine | Tubulopathie => prévention Amifostine |
| | Anthracyclines | Coloration rouge urine |

| | | | |
|-------------------------------|------------------------------------|---|--|
| Uropathie | Cyclophosphamide | Destruction épithélium urothélial par acroléïne => antidote par Mesna | |
| Cutanée | Cyclophosphamide, bélomycine, 5-FU | Mélanodermie | |
| | Methotrexate | Exanthème prurigineux immuno-allergique | |
| | Anthracyclines, vincristine | Causticité par extravasation veineuse | |
| | Capécitabine, 5-FU | Syndrome pied-main | |
| Syndrome cholinergique | Camptothécine (Irinotecan) | | |
| Cardiotoxicité | Anthracyclines | Aigue, on cumulative | |
| | Anthracyclines | Chronique, cumulative | |
| | 5-FU | Spasme coronaire, torsades de pointes, FV | |
| Pulmonaire | Methotrexate | Pneumopathie interstitielle immuno-allergique | |
| | Bléomycine | Pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire | |
| Hépatique | Methotrexate | Cirrhose si chronique | |
| Neurologique | Périphérique | Vincristine | Trb sensitivo-moteurs, constipation => occlusion |
| | | Cisplatine | Toxicité cochléaire |
| | | Oxaliplatine | Trb sensitifs |
| | Centrale | Vincristine | Epilepsie |
| | | Cyclophosphamide | SIADH |
| | | Méthotrexate | Atrophie corticale, démence radique |

▪ Caractéristiques pharmacologiques :

| Médicaments | Cyclophosphamide (Endoxan®) | Methotrexate |
|----------------------------|--|--|
| Indication | <ul style="list-style-type: none"> Très large en oncologie Indication rhumatologie/médecine interne à faible dose | <ul style="list-style-type: none"> Très large en oncologie Indication rhumatologique/médecine interne à faible dose |
| Pharmacocinétique | <ul style="list-style-type: none"> <u>Absorption</u> : très bonne biodisponibilité PO, voie IV et PO <u>Distribution</u> : bonne diffusion tissulaire, bonne dans LCR <u>Métabolisme/élimination</u> ; prodrogue=>métabolite, rénale | <ul style="list-style-type: none"> <u>Absorption</u> : très bonne biodisponibilité PO, voie IV et PO <u>Distribution</u> : bonne diffusion tissulaire, correcte dans LCR <u>Métabolisme/élimination</u> : rénale inchangée +++ ou métabolisée |
| Pharmacodynamie | Alkylant | Anti-métabolites |
| Effets indésirables | <ul style="list-style-type: none"> Cystite hémorragique (Acroléïne) SIADH, nausées, vomissements Myélosuppression Alopécie + mélanodermie Risque leucémogène et cancer de vessie à long terme | <ul style="list-style-type: none"> Tubulopathie Pneumopathie interstitielle immune allergique Mucites Hépatotoxicité / fibrose hépatique Atrophie corticale, démence radique |
| Antidote | | Acide folinique / carboxypeptidase G2 |

II. Anti-hormonaux

- Mécanisme d'action : **diminution de la prolifération**
- Principaux anti-hormonaux :

| | |
|---|---|
| Anti-œstrogène (sein-endomètre) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifène (SERM ; PO, quotidien) ▪ Fulvestrant (SERD ; IM, mensuel) |
| Anti-aromatase (sein-endomètre) | Stéroïdien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Exemestane |
| | Non stéroïdiens <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozole ▪ Letrozole |
| Analogue LH-RH (prostate-sein métastasé) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Goséréline ▪ Leuproréline |
| Anti-androgène (prostate) | ARA non stéroïdien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Flutamide ▪ Nilutamide ▪ Bicalutamide |
| | ARA stéroïdien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyprotérone |

- Caractéristiques pharmacologiques :

| Médicaments | Tamoxifène | Anti-aromatase |
|-------------------------------------|---|---|
| Indication | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer du sein, au long cours, récepteurs E+, ménopausée ou non | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer du sein, au long cours, récepteurs E+, ménopause |
| Pharmacocinétique | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>A/D</u> : PO, biodisponibilité non déterminée ▪ <u>M/E</u> : hépatique | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>A/D</u> : PO, très bonne biodisponibilité ▪ <u>M/E</u> : mixte |
| Pharmacodynamie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Activité anti-œstrogène en fonction du tissu | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution formation périphérique d'oestrogènes à partir d'androgènes surrénaliens |
| Effets indésirables | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nausée, œdème, bouffées de chaleurs, vertiges, éruption cutanée ▪ Saignements, sécrétions vaginales exagérées, cancer endomètre ▪ Méno-métrorragies, kystes ovariens ▪ Augmentation risque thrombo-embolique | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bouffées de chaleurs ▪ Douleurs articulaires et musculaires ▪ Risque thrombo-embolique moindre qu'avec le tamoxifène ▪ Ostéoporose |
| Interactions médicamenteuses | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibiteurs 2D6 : diminution efficacité potentielle | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non cliniquement significative |

III. Thérapeutiques ciblées

- Anticorps monoclonaux, inhibiteurs tyrosine kinase
- Mécanisme d'action : **diminution de la prolifération** par action extra- (Ac) ou intra-cellulaire (ITK)

Anticorps monoclonaux :

- Mécanisme d'action :
 - **Partie Fab** => bloque ligand/récepteur => dérégule une voie de signalisation
 - **Partie Fc** => active système immunitaire => ciblage et lyse des cellules tumorales (ADCC, CDC, opsonization)

▪ Principaux Ac :

| Classe | Anticorps | Indications |
|------------------------------------|---|--|
| Hématologie | Rituximab (anti CD20) | Lymphome, LLC |
| | Alemtuzumab (anti CD52) | LLC |
| Anti-facteurs de croissance | Traztuzumab (anti erb2 du facteur de croissance épidermique HER2) | Sein (HER2), adénocarcinome gastrique méta (HER 2) |
| | Cétixumab (anti EGFR) | Colorectal métastatique, carcinome épidermoïde tête et cou |
| Anti-angiogénique | Bevacizumab (anti VEGF) | Colorectal métastatique, carcinome épithélial ovaire, sein métastatique, rein, bronchique non à petites cellules |

▪ Effets indésirables :

- Communs :
 - **Hypersensibilité** (bronchospasme, éruption cutanée, hypotension, tachycardie, angio-œdème)
 - **Lié à injection** : fièvre, frissons, céphalée, nausée
- Spécifique :
 - Rituximab / Alemtuzumab : **Syndrome relargage cytokines**, Cytopénie, Infections, LEMP
 - Cétixumab : **toxidermie**
 - Traztuzumab : **cardiotoxicité, pneumotoxicité** (pneumopathie, infiltrats pulmonaires, fibrose pulmonaire)

Bevacizumab :

- Indication : colorectal métastatique, carcinome épithélial ovaire, sein métastatique, rein, bronchique non à petites cellules
- Pharmacocinétique :
 - A/D : IV stricte
 - M/E : métabolisme cellulaire diffus
- Pharmacodynamie : **diminution néoangiogénèse tumorale**
- Effets indésirables :
 - Anti-VEGF : **hémorragies, fragilité vasculaire, perforation digestive, cicatrisation, accidents thrombo-emboliques, HTA, protéinurie, ostéonécrose de la mâchoire, fertilité**
 - Administration anticorps : réaction **hypersensibilité** ou liées à la **perfusion, neutropénies et infections**
- Interactions médicamenteuses : Sunitinib : HTA, PRESS, anémie hémolytique microangiopathique

Inhibiteur tyrosine kinase :

- Indication : différents cancers, présence d'un récepteur tyrosine kinase muté activé
- Pharmacocinétique :
 - *Absorption* : biodisponibilité variable mais suffisante, prise quotidienne PO
 - *Distribution* : petite molécule lipophile
 - *Métabolisme/élimination* : hépatobiliaire ++
- Pharmacodynamie : inhibition récepteur TK muté activé
- Interactions médicamenteuses :
 - ITK
 - Induction CYP (sous-dosage ITK) : phénytoïne, rifampicine, barbiturique, millepertuis, carbamazépine
 - Inhibition CYP (surdosage ITK) : ritonavir, itra-kétoconazole, clarithromycine, jus pamplemousse
 - Inhibition/induction PGP

▪ Effets indésirables :

- **Hypersensibilité/allergie/infections** : tous
- **Hépatotoxicité** : toux, Afatinib ++, Pazopanib ++
- **Pancréatite** : Sunitinib
- **Digestif** (diarrhées, nausées, vomissements) : tous, afatinib, erlotinib
- **Hématologique** (neutropénie, thrombopénie, anémie) : toux, imatinib, nilotinib, dasatinib
- **Ophthalmologique** (kératite, conjonctivite) : Afatinib ++, Gefitinib, Erlotinib
- **Dermatologique** (sécheresse, acné, érythème, hyperkératose, SSJ) : sunitinib, sorafenib, imatinib, nilotinib, dastinib, afatinib, erlotinib
- **Anti-VEGF** (hémorragies, HTA, PRESS, protéinurie, perforatio digestive, thrombo-embolie artérielle et veineuse, trb cicatrisation, ostéonécrose mâchoire) : Sunitinib, sorafenib, pazopanib
- **Cardiologique** (dysfonction VG, allongement QT) : VG (Lapatinib, afatinib, Dasatinib, sunitinib, sorafenib, pazopanib), QT (nilotinib, sunitinib, sorefenib, pazopanib, dasatinib)
- **Pulmonaire** :
 - Gefitinib ++, lapatinib, afatinib : affections interstitielles
 - Pazopanib : pneumothorax
 - Dastinib : HTAP, épanchement pleural
- **Neurologique** : sorafenib (neuropathie)
- **Métabolique** :
 - Sunitinib, pazopanib : hypothyroïdie
 - Nilotinib : diabète, dyslipidémie

IV. Bon usage des anti-cancéreux

▪ Prescription :

- **Curatif** : objectif de guérison
- **Adjuvant** : éviter récidence après Tt à but curatif, améliorer survie globale/survie sans progression
- **Néo-adjuvant** : préparer le terrain avant un traitement curatif, diminuer taille tumeur / éliminer micro-métastases
- **Palliatif** : améliorer confort, ralentir progression tumeur
- +/- associé radiothérapie, curithérapie, chirurgie

▪ Bon usage :

- **Améliorer efficacité /diminuer résistance** : polychimiothérapie
- **Association synergique** : mécanismes d'action différents, activité in vitro sur le phénotype tumoral en question, bsence de compétition pour l'activation métabolique, absence de résistance croisée
- **Améliorer tolérance / diminuer effets indésirables** :
 - Polychimiothérpaie : profil d'EI différenst ete absence de compétition
 - Neutropénie/anémie : prévention par G-CSF, EPO / ATB
 - Prévention nausée/vomissements : antagoniste 5HT3, Antag NKI, corticoïdes, benzodiazépines, neuroleptiques
 - Prévention alopecie : casque réfrigérant
- **Améliorer qualité de vie** : développement de la voie orale :
- 5-FU (métabo hépato-biliaire, mauvaise biodisp) => Capecitabine (élimination rénale, moins effets indésirables)

V. Résistance aux anticancéreux

- Primaire : constitutive, dépend molécule/topographie/type tumeur/ cycle
- Acquise : Diminution transport intracellulaire de la molécule, augmentation de l'élimination cellulaire du produit, modification du métabolisme du produit, surproduction/altération de la cible moléculaire, activation des systèmes de réparation de l'ADN