

Pharmaco - Anticancéreux

I. Cytotoxiques

▪ Mécanisme d'action :

Classes		Mécanisme	Cytotoxique
Antimétabolites		- Inhibition synthèse nucléotides, incorporation « faux nucléotides » => interruption ADN/ARN - Phase dépendant S	Prodrogues +++ Antipyrimidines : 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 (Melfalanà, Oxazophorines (Cyclophosphamide), Organo-Platine (Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine)
Poison du fuseau	Vinca-alcaloïdes	- Empêche polymérisation microtubules	- Vincristine, Vinblastine, Vindesine
	Taxanes	- Empêche dépolymérisation microtubules	- Docetaxel, Paclitaxel, Taxol
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	Melfalan	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		Campothexine (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	- Très large en oncologie - Indication rhumatologie/médecine interne à faible dose	- Très large en oncologie - Indication rhumatologique/médecine interne à faible dose
Pharmacocinétique	<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	<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	- Cystite hémorragique (Acroleïne) - SIADH, nausées, vomissements - Myélosuppression - Alopécie + mélanodermie - Risque leucémogène et cancer de vessie à long terme	- 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)	▪ Tamoxifène (SERM ; PO, quotidien) ▪ Fulvestrant (SERD ; IM, mensuel)
Anti-aromatase (sein-endomètre)	Stéroïdien ▪ Exemestane Non stéroïdiens ▪ Anastrozole ▪ Letrozole
Analogue LH-RH (prostate-sein métastaté)	▪ Goséréline ▪ Leuproréline
Anti-androgène (prostate)	ARA non stéroïdien ▪ Flutamide ▪ Nilutamide ▪ Bicalutamide ARA stéroïdien ▪ Cyprotérone

- Caractéristiques pharmacologiques :

Médicaments	Tamoxifène	Anti-aromatase
Indication	▪ Cancer du sein, au long cours, récepteurs E+, ménopausée ou non	▪ Cancer du sein, au long cours, récepteurs E+, ménopause
Pharmacocinétique	▪ <u>A/D</u> : PO, biodisponibilité non déterminée ▪ <u>M/E</u> : hépatique	▪ <u>A/D</u> : PO, très bonne biodisponibilité ▪ <u>M/E</u> : mixte
Pharmacodynamie	▪ Activité anti-œstrogène en fonction du tissu	▪ Diminution formation périphérique d'oestrogènes à partir d'androgènes surrénaliens
Effets indésirables	▪ Nausée, œdème, bouffées de chaleurs, vertiges, éruption cutanée ▪ Saignements, sécrétions vaginales exagérées, cancer endomètre ▪ Méno-métrorragies, kystes ovariens ▪ Augmentation risque thrombo-embolique	▪ Bouffées de chaleurs ▪ Douleurs articulaires et musculaires ▪ Risque thrombo-embolique moindre qu'avec le tamoxifène ▪ Ostéoporose
Interactions médicamenteuses	▪ Inhibiteurs 2D6 : diminution efficacité potentielle	▪ 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
- **Ophtalmologique** (kératite, conjonctivite) : Afatinib ++, Gefitinib, Erlotinib
- **Dermatologique** (sécheresse, acné, érythème, hyperkératose, SSJ) : sunitinib, sorafenib, imatinib, nilotinib, dasatinib, 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, sorafenib, pazopanib, dasatinib)
- **Pulmonaire** :
 - Gefitinib ++, lapatinib, afatinib : affections interstitielles
 - Pazopanib : pneumothorax
 - Dasatinib : 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 récurrence 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, chimiothérapie, chirurgie

▪ Bon usage :

- **Améliorer efficacité /diminuer résistance** : polychimiothérapie
- **Association synergique** : mécanismes d'action différents, activité in vitro sur le phénotype tumoral en question, absence de compétition pour l'activation métabolique, absence de résistance croisée
- **Améliorer tolérance / diminuer effets indésirables** :
 - Polychimiothérapie : profil d'EI différent et absence de compétition
 - Neutropénie/anémie : prévention par G-CSF, EPO / ATB
 - Prévention nausée/vomissements : antagoniste 5HT3, Antag NK1, corticoïdes, benzodiazépines, neuroleptiques
 - Prévention alopecie : casque réfrigérant
- **Améliorer qualité de vie** : développement de la voie orale :
- 5-FU (métabo hépato-biliaire, mauvaise biodisponibilité) => 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