

# PHARMACOLOGIE

## LES ANTICANCEREUX ANTIMITOTIQUES

### I - INTRODUCTION - HISTORIQUE

Avant 1942, pas de médicaments.  
Chirurgie et radiothérapie.

1942 utilisation de moutardes à l'azote leucopéniantes.  
Dérivés de l'ypérite : gaz moutarde de la guerre de 14/18.

1948 : METHOTREXATE.  
Guérison spectaculaire de certaines leucémies.

35 dernières années :

- Cytotoxiques : ne sont qu'une classe d'anticancéreux
- Hormones
- Antihormones

### II - QUELQUES CHIFFRES SUR LE CANCER EN FRANCE

Le cancer est la principale peur des français.  
Taux de guérison : 1 malade sur 2.  
400 personnes en meurent par jour.  
30% des causes de mortalité.

Les cancers du poumon ont augmenté de :

- 54% chez les hommes
- 71% pour les femmes

### III - MECANISME D'ACTION DES ANTICANCEREUX CYTOTOXIQUES

#### A - MECANISMES D'ACTION AU NIVEAU DE LA CELLULE

Les médicaments vont intervenir sur la division cellulaire, à différents niveaux de celle-ci.

- Antimétabolites
- Agents alkylants : nucléotides
- Antibiotiques anticancéreux : ARN du chromosome → ARN
- Inhibiteurs de la synthèse protéique : ARN → protéines

#### B - CHIMIOThERAPIE ET CYCLE CELLULAIRE

Les anticancéreux agissent différemment selon l'étape de la division cellulaire.

On a intérêt à ce que les cellules soient dans l'état où elles réagissent le plus au médicament au moment où on l'administre.

##### a) Certains sont "cycle indépendants"

Il agissent en dehors du cycle cellulaire :

- Corticoïdes

### **b) D'autres sont "cycle dépendants"**

Ils agissent sur les cellules qui se divisent :

- Agents alkylants
- FLUORO URACIL : 5-FU (antimétabolique)

### **c) D'autres enfin sont "phase dépendants"**

- Mitose/repos

## **C - PHENOMENES DE RESISTANCE AUX AGENTS ANTICANCEREUX**

Problème délicat.

Au début d'un traitement, toutes les cellules sont sensibles.

Mais certaines survivent et deviennent résistantes.

On n'a pas d'autre alternative que d'augmenter les doses.

Il s'agit de mutations : les anticancéreux sont très mutagènes.

Certains induisent même d'autres cancers : effet secondaire.

Développement de phénotypes MDR : multi-drug-resistant

## **IV - EFFETS SECONDAIRES DES COMPOSES CYTOTOXIQUES**

Les médicaments n'agissent pas seulement sur les cellules cancéreuses.

Problème de manque de spécificité.

- Toxicité générale et toxicité propre
- Toxicité immédiate
- Toxicité précoce
- Toxicité retardée et tardive
- Toxicité à la manipulation

## **V - PRINCIPALES MOLECULES**

### **A - LES AGENTS ALKYLANTS**

Moutardes à l'azote.

#### **1) MECANISME D'ACTION**

L'ADN étant constituée de bases azotées, on substitue par alkylation des bases et/ou des groupements phosphates de l'ADN

- Liaisons anormales intra ou intercaténares
- Rupture de l'ADN

Ils ont une action "cycle indépendant".

#### **2) LES MOUTARDES A L'AZOTE**

##### **a) Cyclophosphamide : ENDOXAN ®**

Voie orale ou IV

Principal représentant des moutardes à l'azote

Posologie pouvant aller jusqu'à 1,5 g/m<sup>2</sup>/j

Toxicité :

- Myélosuppression
- Alopécie
- Nausées, vomissements
- Cystite hémorragique : MESNA ®

Indications :

- Tumeur de Hodgkin
- Tumeurs solides

**b) Chlorambucil : CHLORAMINOPHÈNE ®**

Toxicité myéloïde et digestive modérée.

Indications :

- Leucémie lymphoïde chronique
- Mélanome malin
- Sarcome de Kaposi

Ne pas écraser ou broyer les comprimés : poudre irritante.

### **3) LES NITROSO-UREES**

Utilisées surtout dans le traitement des tumeurs cérébrales.  
Peuvent provoquer une aplasie médullaire assez peu réversible.

**a) Carmustine : BICNU ®**

Myélosuppression retardée et peu réversible.  
Bon passage dans le LCR : utilisée dans les tumeurs cérébrales.  
Ne pas utiliser dans des poches PVC.  
Dégradation très rapide.  
Protéger de la lumière.  
Ne pas utiliser si le produit a un aspect huileux.  
Perfusion IV en 1 à 2 heures.

### **4) LES SELS DE PLATINE**

**a) Cisplatine ou DDP : CISPLATYL ®**

Principales indications :

- Cancer de l'ovaire
- Digestif
- Poumon
- Testicule

Administration en IV brève.  
Dilution dans du NaCl.  
Le patient doit être hyperhydraté pour diminuer la toxicité rénale : MANNITOL ®  
En général administré à 18 heures : meilleure tolérance et plus grande efficacité.

Les sels de platine sont très émétisants.  
Peu d'hémodotoxicité mais diminution de la synthèse d'érythropoïétine.  
Administration d'EPREX ® ou de RECORMON ® : EPO humaines recombinantes.

**b) Le Carboplatine : RAMAPLATINE ®**

Présente moins de toxicité rénale.  
Mais toxicité hématologique supérieure.

## **B - LES ANTIMETABOLITES**

### **1) MÉTHOTREXATE ®**

Premier médicament à avoir donné des résultats dans les leucémies.  
Voie orale ou IV.

Analogue de l'acide folique.  
Inhibe les bases qui fabriquent l'ADN, puriques et pyrimidiques.

Phénomènes de résistance qui obligent à augmenter les doses jusqu'à 30 g/m<sup>2</sup>.

Correction des effets secondaires par administration d'acide folique qui agit comme un antidote.

Indications nombreuses :

- Leucémie aiguë
- Cancer du sein
- De l'ovaire
- Ostéosarcomes

Tumeurs solides.

Utilisé dans d'autres pathologies :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Psoriasis résistants
- Asthme

Effets secondaires :

- Leucopénie
- Diarrhées : sensibilité des cellules intestinales
- Nausées, vomissements
- Mucites : inflammations au niveau buccal avec levures
- Troubles neurologiques
- Alopécie : sensibilité des cellules ; casque réfrigérant
- Hépatotoxicité
- Toxicité pulmonaire

Agit en synergie avec le 5-FU

Le perfuser avant le 5-FU (24 heures)

## **2) 5-FU : FLUORO URACILE ®**

Administré par voie IV.

Pommade.

Intracavitaire.

Il s'agit d'un analogue des pyrimidines.

Agit par blocage de la synthèse de l'ADN.

Action potentialisée par l'administration d'acide folinique.

Les indications sont nombreuses :

- Cancer colo-rectal
- Cancer de l'ovaire
- Cancer du poumon
- Cancer de l'estomac
- Cancers ORL

Toxicité :

- Surtout hématologique.
- Digestive

Administrer le MÉTHOTREXATE ou le CISPLATINE au moins 24 heures avant.

## **3) CYTARABINE : ARACYTINE ®**

Mécanisme d'action analogue au 5-FU

Empêche la réplication de l'ADN.

Voies d'administration : IV, IM, SC, IR, intraventriculaire, intrathécale.

Indications :

- Leucémies
- Certains lymphomes

Effets secondaires :

- Hématologiques
- Digestifs
- Alopécie totale mais réversible

## **C - PRODUITS NATURELS OU SEMI-SYNTHETIQUES**

### **1) LES ALCALOÏDES DE LA PERVENCHE**

Ils bloquent la mitose en inhibant la métabolisation des monomères de tubuline.  
On les appelle en général les antimitotiques ou les poisons du fuseau.

- Vinblastine : VELBE ®
- Vincristine : ONCOVIN ®
- Vindésine : ELDISINE ®
- Navelbine : VINOELBINE ®

Indications

- Lymphome non hodgkinien
- Sein
- Poumon
- Ovaire

Administration en IV stricte.

Produits très nécosants : attention en cas d'extravasation.

Administration de HYALURONIDASE comme antidote.

Effets secondaires :

- Leucopénie
- Troubles digestifs
- Troubles neurologiques +++ : 50% des patients mais réversibles
- Troubles neuromusculaires : polynévrites

### **2) LES EPIPODOPHYLOTOXINES**

Empêchent la réparation de l'ADN.

- Etoposide 64 VP 16 . VEPESIDE ®
- Téniposide ou VM 26 : VEHEM ®

Indications :

- Certains lymphomes
- Leucémies

Toxicité :

- Hématologique
- Digestive
- Alopécie

### **3) LES ANTIBIOTIQUES : ANTHRACYCLINES**

Extraction à partir de certaines bactéries.

Rubidomycine, Daunorubicine, Daunomycine, Doxorubicine

Mode d'action : intercalation de la molécule dans l'ADN.

Indications :

- Sein
- Ostéosarcome
- Poumon
- Hodgkin
- Lymphome non hodgkinien
- Vessie
- Ovaire

Toxicité :

- Principalement cardiaque +++ : à retardement ; tachycardie
- Colore les urines en rouge
- Très nécosant

En cas d'extravasation :

- Pansement froid
- Corticoïde local : DMSO

On dispose d'un cardioprotecteur qui diminue la toxicité cardiaque : CARDIOXANE.

#### **4) LES TAXANES**

Médicaments extraits au départ de l'if, très toxique par ailleurs.

Molécules récentes :

- Taxol : PACLITAXET ®
- Docétaxel : TAXOTERE ®

Mode d'action : altération de la formation du fuseau mitotique.

Indications :

- Sein
- Ovaire

Prémédication nécessaire pour augmenter la tolérance :

- Corticoïdes
- Antihistaminiques

Effets secondaires :

- Allergies
- Neurologiques
- Hématologiques
- Coloration des ongles

## **VI - IMMUNOTHERAPIE**

### **A - BCG**

En lavements intravésicaux, il diminue les récives des cancers de la vessie.  
Favorise la reconnaissance immunitaire par l'organisme de cellules anormales.

### **B - AUTRES**

- INTERFÉRON- $\alpha$  : utilisé dans le traitement des hépatites
- INTERLEUKINE II

## **VII - CLASSIFICATION DU BILAN D'EXTENSION DES TUMEURS**

Exemple de classification : TNM

- T : extension locale de la tumeur
- N : node (ganglion)
- M : métastases