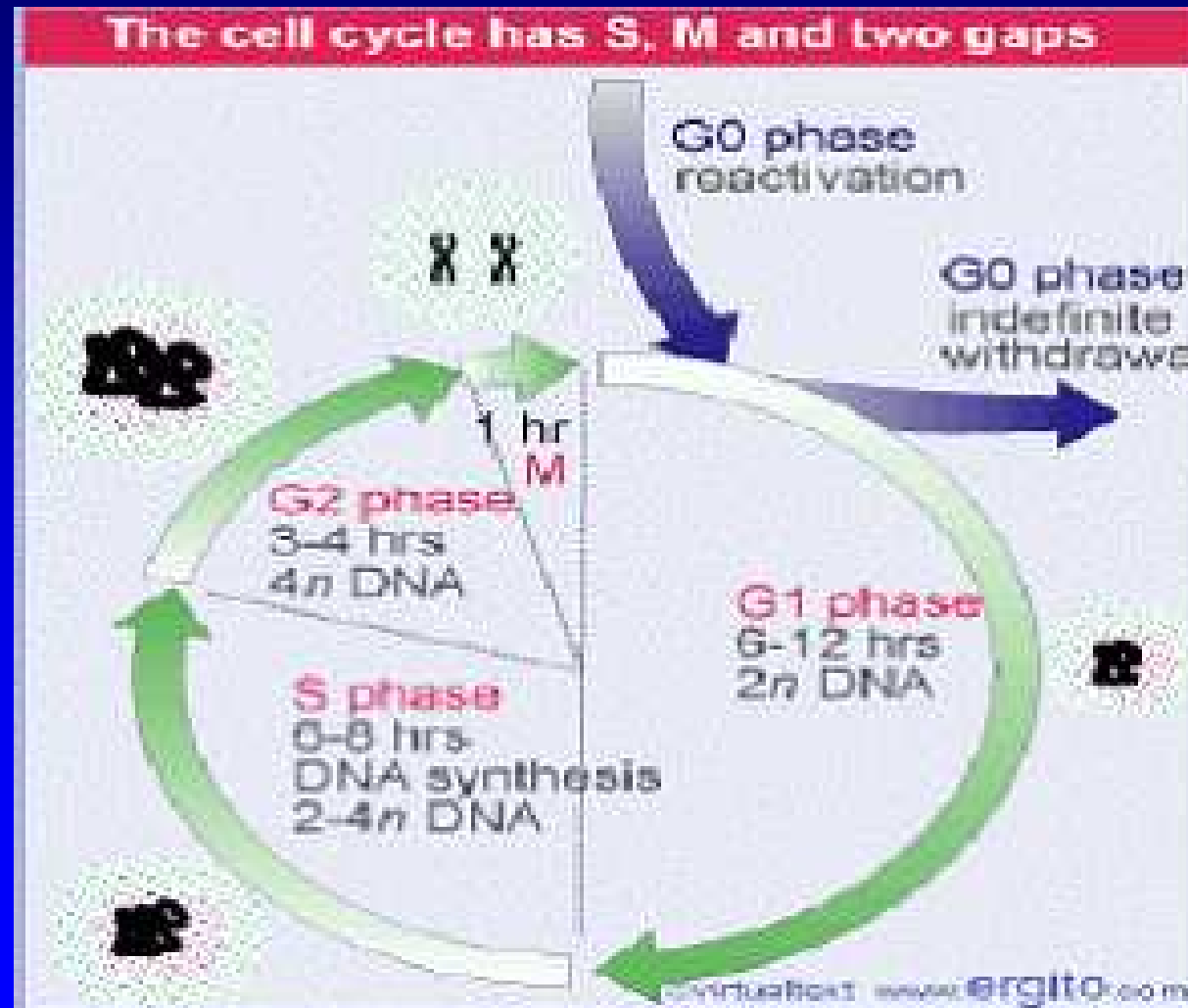


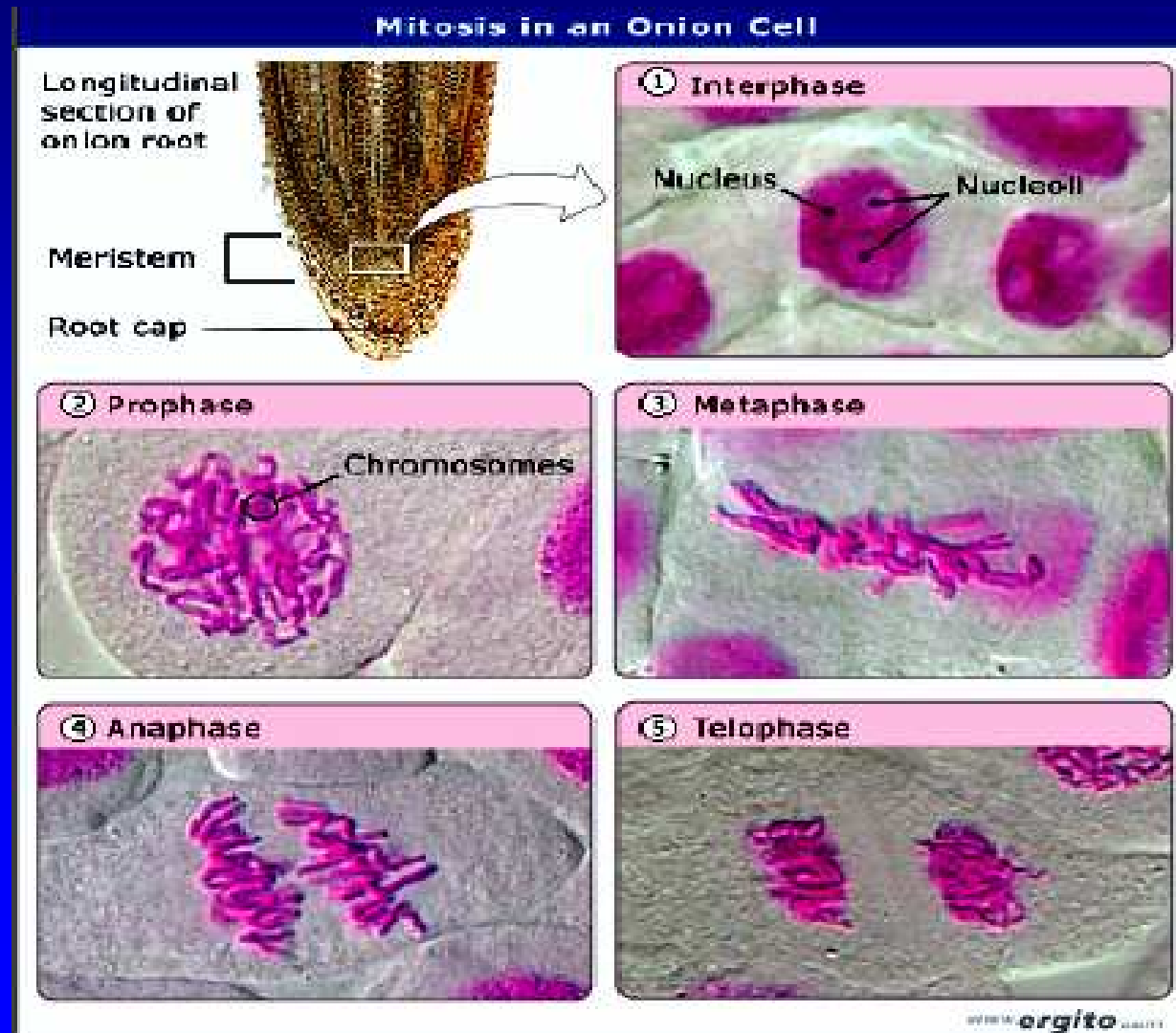
Traitement médicamenteux

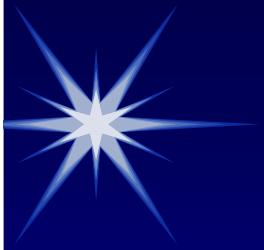
Chimiothérapie
Médicaments immuno-modulateurs
Thérapeutiques ciblées

Cycle cellulaire

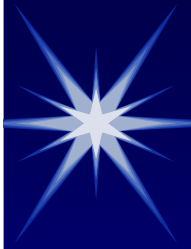


Mitose





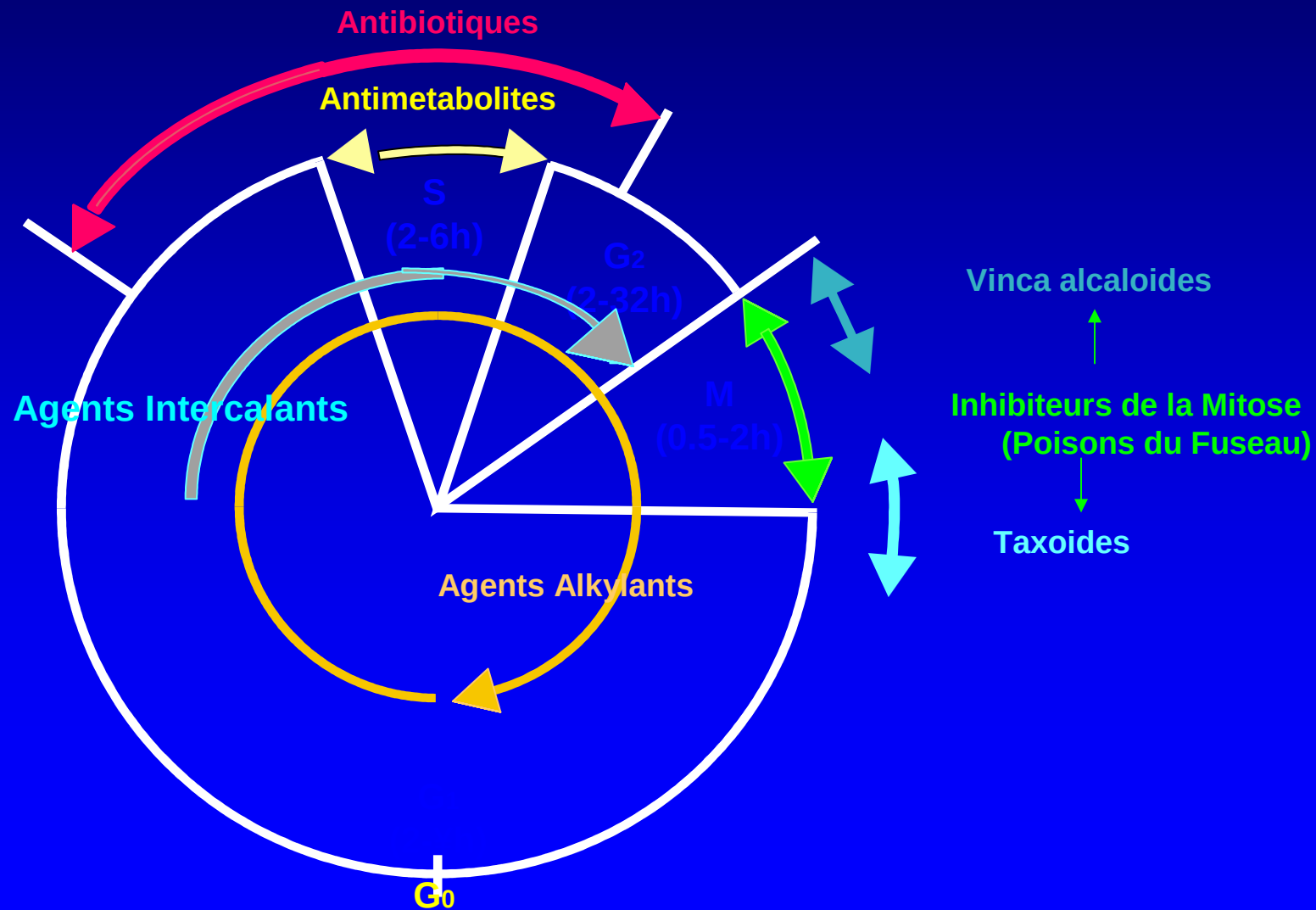
Principes de la chimiothérapie anti-cancéreuse



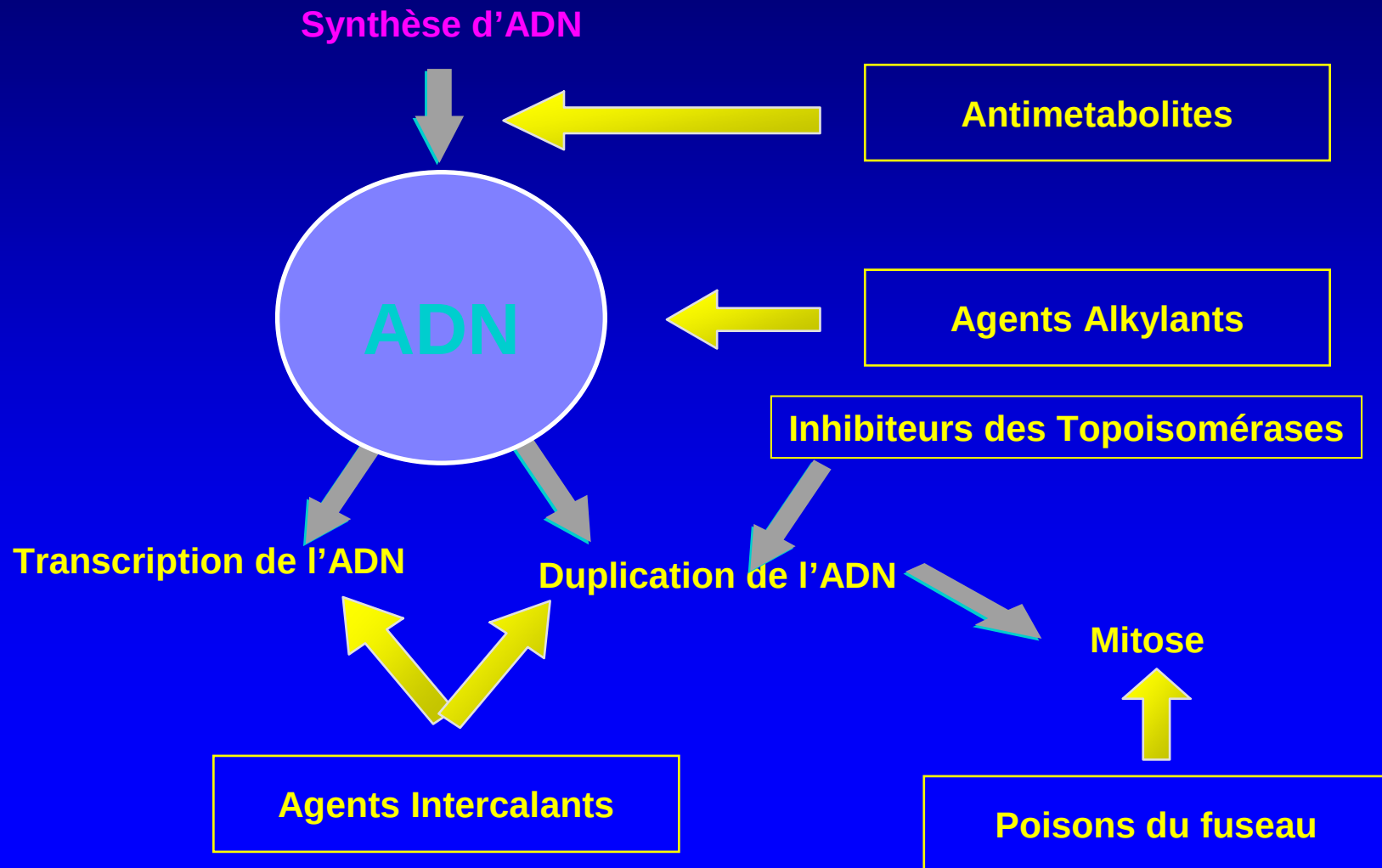
Classification

- ⌘ Alkylants
- ⌘ Intercalants
- ⌘ Antimétabolites
- ⌘ Inhibiteurs topo-isomérases 1 et 2
- ⌘ Poisons du fuseau
- ⌘ Autres

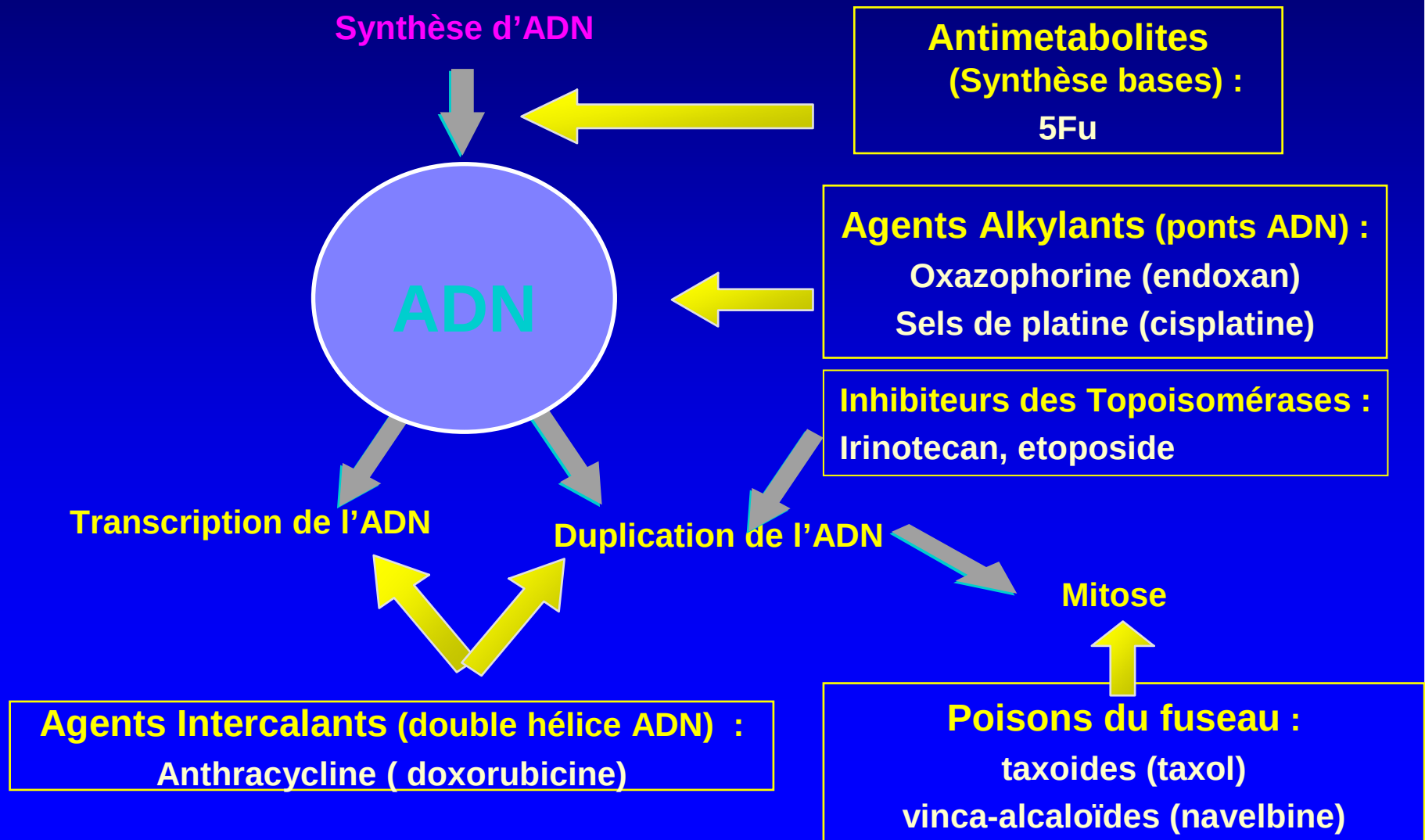
Action / cycle cellulaire

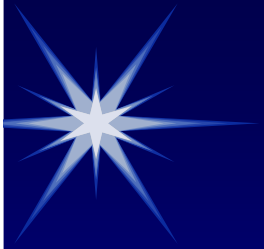


Sites d'action cellulaires



Sites d'action cellulaires





Polychimiothérapie

- ⌘ Objectif = améliorer le pronostic
- ⌘ Rationnel
 - ⌘ effet additif ou synergique
 - ⌘ cibles différentes
 - ⌘ prévenir résistances
 - ⌘ synchronisation / recrutement
- ⌘ Facteur limitant = toxicité



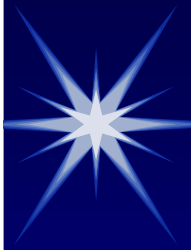
Résistance aux anticancéreux

- ⌘ diminution entrée
- ⌘ défaut activation / désactivation
- ⌘ altération cibles
- ⌘ altération mécanismes mort cellulaire
- ⌘ Gène MDR
 - ♦ Augmentation efflux (glycoprotéine P)
 - ♦ Modification enzymatique
 - ♦ Modification des enzymes de détoxification



Bases de la chimiothérapie

- ⌘ Traitement systémique
- ⌘ Rapport bénéfice / risque
- ⌘ Notion de sensibilité
- ⌘ Acceptabilité



Place chimiothérapie / stratégie

⌘ Exclusive

- ⌘ Hémopathies : leucémies...

⌘ Adjuvante

- ⌘ éradiquer d'éventuelles micro-métastases

⌘ Neo-adjuvante

- ⌘ faciliter l'acte chirurgical

- ⌘ éradiquer d'éventuelles micro-métastases

⌘ Métastatique

- ⌘ majorité des indications



Place chimiothérapie / tumeur

⌘ Chimio-sensibilité variable

⌘ hémopathies, testis, pédiatrie +++

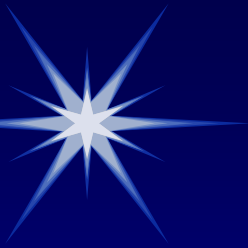
⌘ sein, colon-rectum, bronches, ORL.. +

⌘ rein, pancréas +/-

⌘ Extension

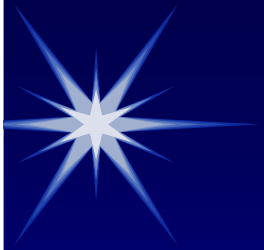
⌘ métastatique

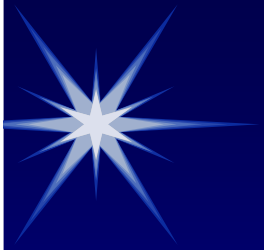
⌘ hémopathies



Radio-chimiothérapie

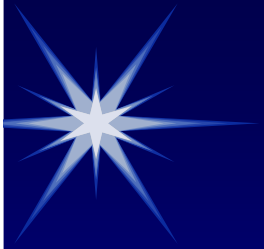
- ⌘ Deux approches
 - ⌘ Séquentielle
 - ⌘ Concomitante
- ⌘ Agents radio-sensibilisants
 - ⌘ Sels de Pt...
- ⌘ Domaines d'applications
 - ⌘ VADS, canal anal, pancréas, vessie, bronchiques...





Classification

Principales molécules



Alkylants

- ⌘ Premières molécules (moutardes N)
- ⌘ Nombreux médicaments
- ⌘ Multiples indications
- ⌘ **Mécanisme général** = *forment des liaisons covalentes ADN (ponts intra ou inter-brins) = altération de la réplication*



Alkylants : oxazophorines

- ⌘ Cyclophosphamide *ENDOXAN*
Ifosfamide *HOLOXAN*
- ⌘ Indications multiples
 - ⌘ LMNH, sein...
 - ⌘ immunosuppression
- ⌘ Toxicité vésicale
 - ⌘ formation acroléine = cystite hématurique
 - ⌘ prévention
 - 💧 hydratation
 - 💧 mesna *UROMITEXAN*
 - 💧 *Per os ou injectable*



Alkylants : sels de platine

⌘ Cisplatine

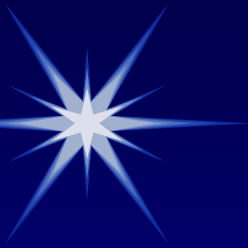
- ⌘ molécule majeure : K bronchique, ovaires, ORL...
- ⌘ toxicité rénale +++ (nécrose tubulaire)
 - ♦ Hydratation (12h avant et 36h après chimio)
- ⌘ Neurotoxicité

⌘ Carboplatine *PARAPLATINE*

- ⌘ moindre néphrotoxicité
 - ♦ Surveillance fonction rénale, prescription en AUC

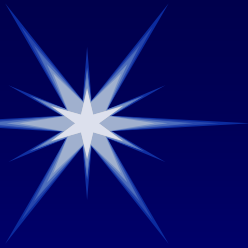
⌘ Oxaliplatine *ELOXATINE*

- ⌘ colon-rectum
- ⌘ Pas de néphrotoxicité
- ⌘ Neurotoxicité



Intercalants : anthracyclines

- ⌘ *Intercalation double hélice (structure plane)*
- ⌘ Doxorubicine *ADRIBLASTINE*
Epi-adriamycine *FARMORUBICINE*
Idarubicine *ZAVEDOS*
- ⌘ Classe majeure : sein, LMNH, LA...
- ⌘ Cardiotoxicité cumulative (ions Fe^{3+})
- ⌘ respect Dose Maximale Cumulative
 - ♦ Doxo : 550 mg/m^2
 - ♦ Farmo : 900 mg/m^2
 - ♦ Zavedos : 400 mg/m^2
- ⌘ cardioprotection : Dexrazoxane *CARDIOXANE*



Intercalants : anthracyclines

⌘ Cardiotoxicité

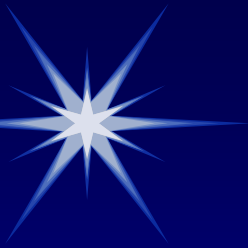
⌘ Formes liposomales : *Caelyx* et *Myocet*

- Moindre au niveau cardiaque
 - => Doses maximales cumulées ≠
- Moindre pour digestif
- Pas de syndrome main-pieds
- = Neutropénies
- = Alopécies



Intercalants : anthracène-diones

- ⌘ Mitoxantrone *NOVANTRONE*
- ⌘ K sein, prostate, LA
- ⌘ Autre indication = certaines formes de SEP (*Elsep*)
- ⌘ Egalement cardiotoxique
- ⌘ Leucémogène



Antimétabolites

⌘ *Inhibition de la synthèse des nucléotides*
= structures proches bases puriques,
pyrimidiques ou folates

⌘ Antifolates

⌘ Methotrexate

⌘ Antagonistes pyrimydiques

⌘ 5 FU / Cytarabine / Gemcitabine

⌘ Antagonistes puriques

⌘ mercaptopurine, thioguanine

⌘ cladribine, fludarabine



Antimétabolites : 5 Fluoro-Uracile

- ⌘ Drogue majeure

- ⌘ Colon-rectum + autres K digestifs

- ⌘ ORL

- ⌘ Sein

- ⌘ Administration ambulatoire courante

- ⌘ systèmes administration continue

- ⌘ Voie orale

- ⌘ Risque photosensibilisation

- ⌘ Protection bras perfusé

- ⌘ Association ac folinique : potentialisation action



Antimétabolites : Méthotrexate

- ⌘ Hémopathies +++
- ⌘ Immuno-suppression
- ⌘ Antidote = acide folinique
 - ⌘ Utilisation séquentielle
 - ⌘ ! Methotrexatémie
- ⌘ Toxicité rénale
 - ⌘ hyper-hydratation
 - ⌘ alcalinisation urines
- ⌘ Photosensibilisation



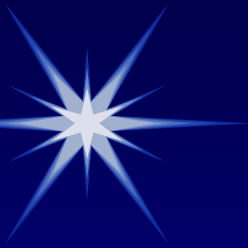
Antimétabolites : cytarabine

- ⌘ Leucémies Aiguës +++
- ⌘ Traitement entretien (ex LMC) en ambulatoires : voie sous-cutanée
- ⌘ Toxicité hématologique dose-dépendante
- ⌘ Conjonctivite : collyre corticoïde



Inhibiteurs topo-isomérases

- ⌘ *TI : enzymes de réparation ADN indispensables (torsion excessive)*
- ⌘ *Inhibiteurs TI 2*
 - ⌘ *Etoposide Vépeside*
- ⌘ *Inhibiteurs TI 1*
 - ⌘ *Irinotecan Campto*
 - ⌘ *Topotecan Hycamtin*



Inhibiteur TI 2 : etoposide

- ⌘ Indications larges
 - ⌘ K bronchiques
 - ⌘ testis
 - ⌘ hémopathies
- ⌘ Toxicité cardio-vasculaire
 - ⌘ hypotension
- ⌘ Forme orale
- ⌘ Forme phosphate
 - ⌘ Intérêt stabilité / concentration



Inhibiteurs TI 1

⌘ Irinotecan *CAMPTO*

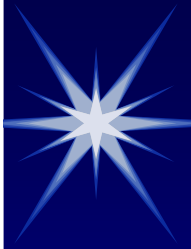
- ⌘ colon-rectum ++

- ⌘ syndrome cholinergique

 - Hypersalivation, hypotension, hypersudation, malaise, troubles de l'accommodation

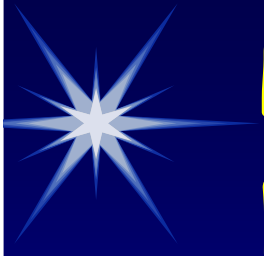
⌘ Topotecan *HYCAMTIN*

- ⌘ K ovaire avancé



Poisons du fuseau

- ⌘ Action au niveau du fuseau mitotique, ciblée sur la *tubuline*
- ⌘ Taxanes = *inhibition dépolymérisation*
- ⌘ Vinca-alcaloïdes = *inhibition de la polymérisation*



Poisons du fuseau : alcaloïdes de la pervenche

⌘ Vincristine *ONCOVIN* Vindesine
ELDISINE Vinblastine *VELBE*

⌘ hémopathies ++

⌘ Vinorelbine *NAVELBINE*

⌘ K bronchique NPC

⌘ Sein

⌘ Voie orale

⌘ Neurotoxicité (irréversible), hématotoxicité

⌘ Extravasation, veinite



Poisons du fuseau : taxanes

⌘ Paclitaxel *TAXOL*

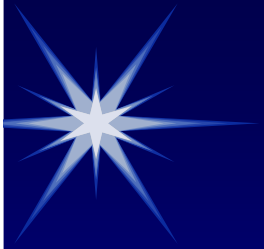
- ⌘ K sein
- ⌘ K ovaire
- ⌘ K bronchique

⌘ Docetaxel *TAXOTERE*

- ⌘ K sein
- ⌘ K bronchique
- ⌘ Prostate...

⌘ Hypersensibilité

- ⌘ prémédications ++
 - ♦ Corticoïdes, antihistaminiques H1 (Atarax) et H2 (raniplex)



Autres

⌘ Bléomycine

- ⌘ *agent scindant ADN*

- ⌘ testis, Hodgkin

⌘ L-asparaginase *Kidrolase*

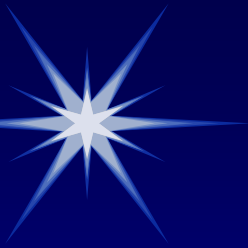
- ⌘ *inhibition synthèse protéique*

- ⌘ LAL

- ⌘ Pb : intolérance :

- 💧 *Crisantaspase Erwinase (ATU)*

- 💧 *Pegasparaginase Oncaspar (ATU)*



Perspectives

⌘ Poisons du fuseau

⌘ Taxoïdes

- ♦ Pharmacocinétique
- ♦ Récupérer des résistances
- ♦ Liposomes

⌘ Epothilone

⌘ Sels de Pt / tolérance (neuro)

⌘ Nouvelles cibles

⌘ Proteasome VELCADE (myélome)

⌘ Produits marins (Yondelis dans sarcomes)

⌘ Chimiothérapie in-situ



Administration des cytotoxiques

⌘ Intra-veineuse +++

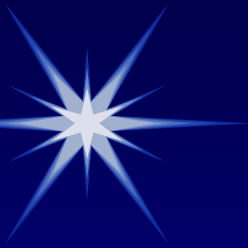
- ⌘ bolus / perfusion / perfusion continue

⌘ Autres

- ⌘ IM, SC

- ⌘ intrathécale

- ⌘ locale (externe ou interne)



Administration des cytotoxiques

⌘ Extravasation

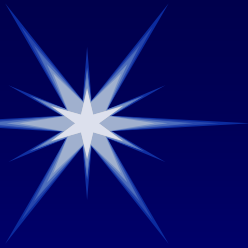
⌘ Simple réaction inflammatoire à nécrose dermo-hypodermique

⌘ Risques variables selon molécules

- ◆ Nécrose sévère : Platines, Doxorubicine, Alcaloïdes pervenche
- ◆ Irritation : Taxanes, Endoxan, Holoxan, ...

⌘ Prise en charge

- ◆ Arrêter la perf - maintenir le dispositif en place
- ◆ Aspirer le sang (5ml)
- ◆ Injecter 10ml NaCl (dilution) puis aspirer le max de liquide
- ◆ Délimiter les contours de l'extravasation
- ◆ Appliquer pommade calmante (hémoclar, cold cream,...)
- ◆ Surveillance clinique

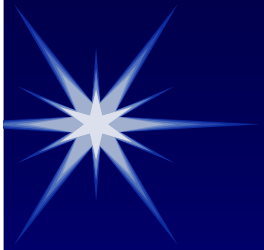


Administration des cytotoxiques

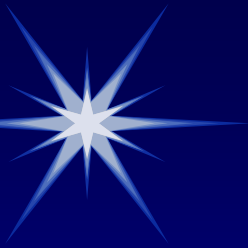
⌘ Prise en charge spécifique

⌘ Extravasation anthracyclines : Savène® (cardioxane)

- 💧 1000mg/m² J1et J2
- 💧 500mg/m² J3
- 💧 Perfusion dans autre veine



Formes orales



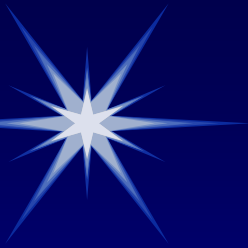
Analogues du 5-FU

⌘ Capecitabine XELODA

- ⌘ K colo-rectal et K sein
- ⌘ 1 250 mg/m² - matin et soir
- ⌘ 14 jours – 1 semaine repos

⌘ Tegafur-uracile UFT

- ⌘ K colo-rectal
- ⌘ 100 mg/m² tegafur – matin midi soir
- ⌘ + acide folinique
- ⌘ 28 jours – 1 semaine de repos



Analogues du 5-FU

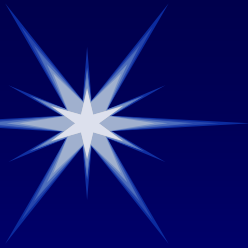
⌘ Toxicité

- ⌘ Digestive

- ⌘ Hématologique (retardée)

- ⌘ Syndrome mains-pieds (Xeloda)

⌘ Intérêt / perfusion continue



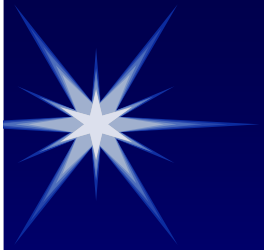
Vinorelbine

- ⌘ Substitution injection IV unique
 - ⌘ 25 ou 30 mg/m² IV : 60 ou 80 mg/m² PO
- ⌘ Intérêt
 - ⌘ Monothérapie
 - ⌘ J8, J15 des schémas d'association
- ⌘ Problème
 - ⌘ Faible marge thérapeutique
 - ⌘ Toxicité hématologique



Autres

- ⌘ Etoposide CELLTOP...
 - ⌘ Hématologie
- ⌘ Temozolomide TEMODAL
- ⌘ Estramustine ESTRACYT
- ⌘ PURINETHOL, LANVIS, NATULAN...
- ⌘ HydroxyUrée HYDREA
- ⌘ CHLORAMINOPHENE, ALKERAN



Chimiothérapie à domicile ?



Rationnel - Intérêts

- ⌘ France en retard

 - ⌘ Mais HDJ...

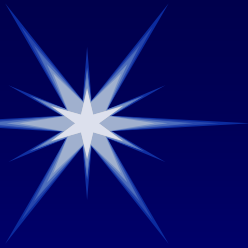
- ⌘ Confort du patient

- ⌘ Optimiser les moyens hospitaliers

 - ⌘ « engorgement » des services

 - ⌘ Extension des indications CT

- ⌘ Réduction des coûts de traitement ?



Organisations envisageables

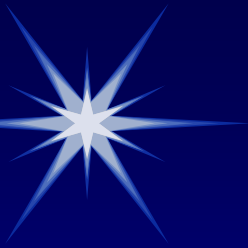
- ⌘ Cure HDJ+ambulatorio

 - ⌘ Perfusions continues (5FU, VAD...)

 - ⌘ J1 *versus* suite

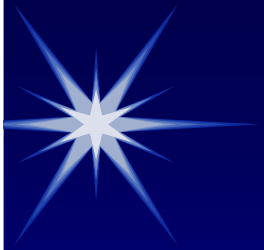
- ⌘ HAD

- ⌘ Tout ambulatorio



Questions

- ⌘ Responsabilités
- ⌘ Quelles CT ?
- ⌘ Quels patients ?
- ⌘ Préparation des CT
 - ⌘ loi Santé Publique
 - ⌘ PUI
- ⌘ Statut du médicament
 - ⌘ Décret rétrocessions
- ⌘ Contexte financier



Médicaments

Immuno-modulateurs



Interféron alpha

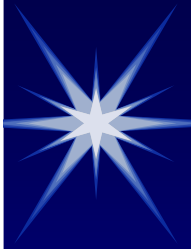
⌘ *ROFERON, INTRONA*

⌘ Propriétés

⌘ antivirales

⌘ activation + stimulation NK et
macrophages

⌘ antiprolifératives



Interféron alpha

⌘ Indications

- ⌘ hépatites C et B
- ⌘ maladies de système
- ⌘ lymphomes, LMC, myélome, mélanome, K rein métastatique...

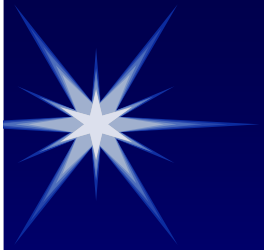
⌘ Effets secondaires

- ⌘ syndrome pseudo-grippal
- ⌘ troubles hématologiques
- ⌘ dysthyroïdies
- ⌘ syndrome dépressif



Autres exemple

- ⌘ Interleukine 2 *PROLEUKIN*
 - ⌘ cancer du rein métastatique
 - ⌘ infection VIH
- ⌘ BCG lyophilisé *IMMUCYST*
 - ⌘ K vessie
 - ⌘ voie endovésicale
- ⌘ Vaccin K col de l'utérus papillomavirus
 - ⌘ Gardasil® / Cervaxis®
- ⌘ Avenir = vaccinothérapie ?



Thérapeutiques ciblées

une révolution en marche ...



L'angiogenèse tumorale : une nouvelle cible thérapeutique en cancérologie

⌘ Angiogenèse

- ⌘ Nouveaux vaisseaux à partir réseau pré-existant

- ⌘ Nécessaire

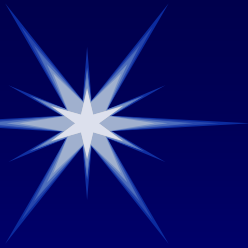
 - ♦ croissance tumorale

 - ♦ phénomène métastatique

- ⌘ L'angiogenèse = phénomène complexe

- ⌘ Interaction coordonnée entre différentes protéines, différentes voies signalétiques et différents types cellulaires

- ⌘ Chacune des étapes = cible thérapeutique potentielle

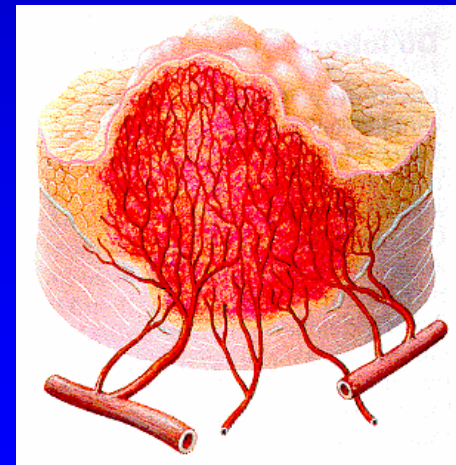
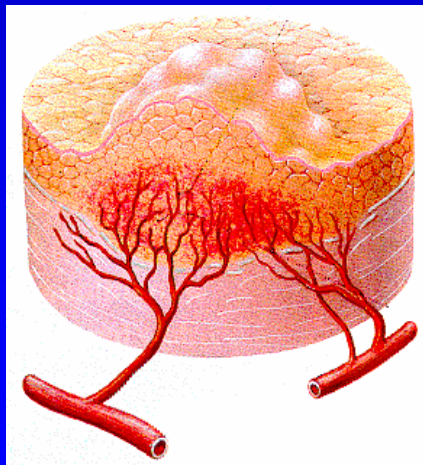
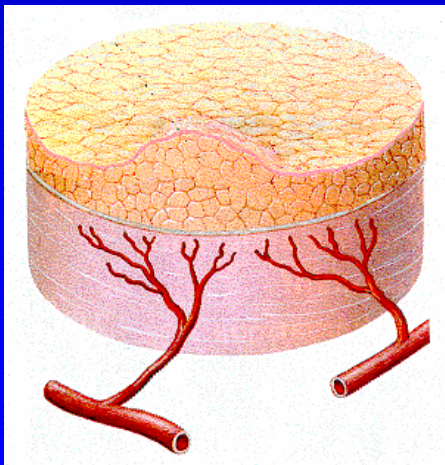


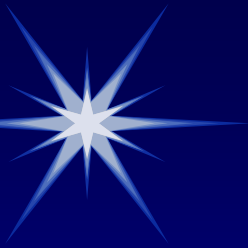
Angiogenèse tumorale

- ⌘ Après division anarchique
 - ⌘ Tumeur de petite taille s'arrête de croître
 - 💧 1mm^3
- ⌘ Déclenchement de l'angiogenèse
 - ⌘ La formation de centaines de nouveaux capillaires
 - ⌘ La transformation du petit amas cellulaire en grosse
 - ⌘ Capacité à disséminer

Angiogenèse tumorale

- ⌘ La tumeur produit un signal (dont le VEGF) qui stimule la prolifération des vaisseaux sanguins avoisinants





Croissance et invasion tumorales dépendent du processus angiogénique

⌘ Données précliniques

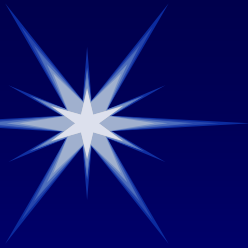
- ⌘ La croissance tumorale est tributaire du processus angiogénique au-delà de 1 à 2 mm³
- ⌘ Dans les modèles animaux, l'inhibition de l'angiogenèse
 - ♦ ralentit ou bloque la croissance tumorale
 - ♦ limite l'accès des cellules tumorales à la circulation
 - ♦ prévient la croissance tumorale aux sites métastatiques

⌘ Données cliniques

- ⌘ La densité des microvaisseaux est souvent corrélée
 - ♦ à la progression tumorale
 - ♦ et à la survie des patients

Avantages théoriques de l'approche anti-angiogénèse

- ⌘ Sélectivité (néo-vaisseaux)
- ⌘ Activité potentielle dans tous les types tumoraux
- ⌘ Risque limité de voir apparaître des mécanismes de résistance (stabilité génétique des cellules endothéliales)
- ⌘ Accès direct des médicaments à leur cible
- ⌘ Association possible avec d'autres approches thérapeutiques (anti-proliférative...)
- ⌘ Effet thérapeutique non cytotoxique



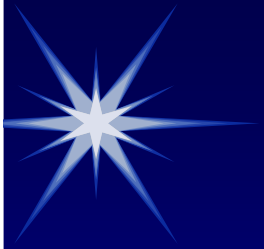
Deux approches pour cibler les vaisseaux de la tumeur

⌘ Thérapie angiostatique

- ◆ Inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux
- ◆ Blocage de la croissance tumorale

⌘ Ciblage vasculaire par thérapie angiotoxique

- ◆ Destruction de vaisseaux tumoraux pré-existants
- ◆ Phénomène de nécrose tumorale



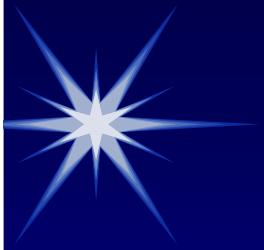
VEGF

- ⌘ Facteur de croissance des cellules endothéliales
- ⌘ Produit par tous les types tumoraux
- ⌘ Propriétés :
 - ⌘ Augmente la perméabilité capillaire
 - ⌘ Favorise la migration des cellules endothéliales
 - ⌘ Augmente la synthèse des enzymes protéolytiques,
 - ⌘ leur sécrétion et leur activation
 - ⌘ Rôle dans la maturation et la survie des cellules endothéliales

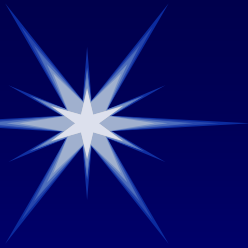


Stratégies pour inhiber l'angiogenèse tumorale

- ⌘ Ciblage des molécules impliquées dans la formation des néo-vaisseaux
 - ⌘ Facteurs angiogéniques de l'hôte / tumeur (cg VEGF, FGF, PDGF)
 - ⌘ Stimulateurs des facteurs angiogéniques (cg COX-2, oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs...)
- ⌘ Ciblage des facteurs de survie des cellules endothéliales
 - ⌘ VEGF
 - ⌘ VEGF-R
 - ⌘ Intégrines
 - ⌘ Angiopoietin-1
- ⌘ Ciblage des MMP (Matrix Metallo Proteases)



Applications pratiques en 2009



Cetuximab ERBITUX

⌘ Anticorps monoclonal

- Inhibe liaison ligand - REGF

⌘ Cible majeure

- Cancer colorectal métastatique

 - Association irinotecan / éloxatine

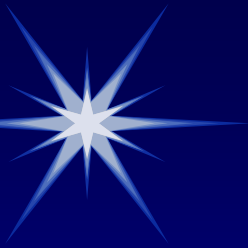
- Cancer ORL

 - Association à la radiothérapie



Trastuzumab HERCEPTIN

- ⌘ Ac monoclonal dirigé HER 2
 - 💧 Inhibition de la prolifération
 - 💧 Médiation de la cytotoxicité cellulaire
 - 💧 Propriétés angiogéniques
- ⌘ Révolution : K sein sur-exprimant HER2
 - 💧 Métastatiques
 - 💧 Adjuvant
- ⌘ EI : cardiotoxicité, réaction pdt perf



Bevacizumab AVASTIN

⌘ Anti-VEGF

⌘ Différentes cibles

⌘ Colon

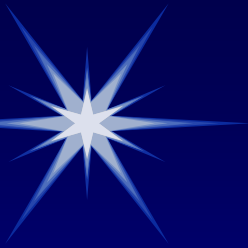
⌘ Sein

⌘ Poumon

⌘ Rein

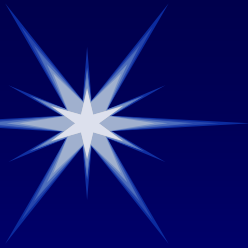
⌘ En association avec chimiothérapie

⌘ EI : pb cicatrisation, HTA, réaction pdt perf



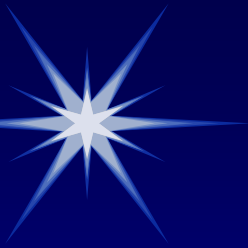
Sunitinib SUTENT

- ⌘ Anti VEGF , anti récepteurs tyrosine kinase, ... anti angiogénèse
- ⌘ Per os
- ⌘ K rein métastatique
- ⌘ Tumeurs stromales gastro intestinales malignes (GIST)



En résumé

- ⌘ Virage monumental +++
 - ⌘ Concepts
 - ⌘ Pronostic
- ⌘ Axe traitement – biologie K +++
 - ⌘ Avenir proche
 - ⌘ On ne traite plus des entités cliniques
 - ⌘ On traite des entités cellulaires...
- ⌘ Traitement « à la carte »



Erlotinib TARCEVA

⌘ Inhibiteur des tyrosine-kinases

⌘ EGF

⌘ Indication

⌘ KBNPC troisième ligne

⌘ Nombreuses autres cibles



Imatinib GLIVEC

- ⌘ Inhibiteur des tyrosine-kinases
- ⌘ Inhibition prolifération
- ⌘ Induction d'apoptose
- ⌘ Indications
 - ⌘ LMC Phi+
 - Échec Inf alpha, ou en phase accélérée
 - Première intention si greffe non envisagée
 - ⌘ Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)