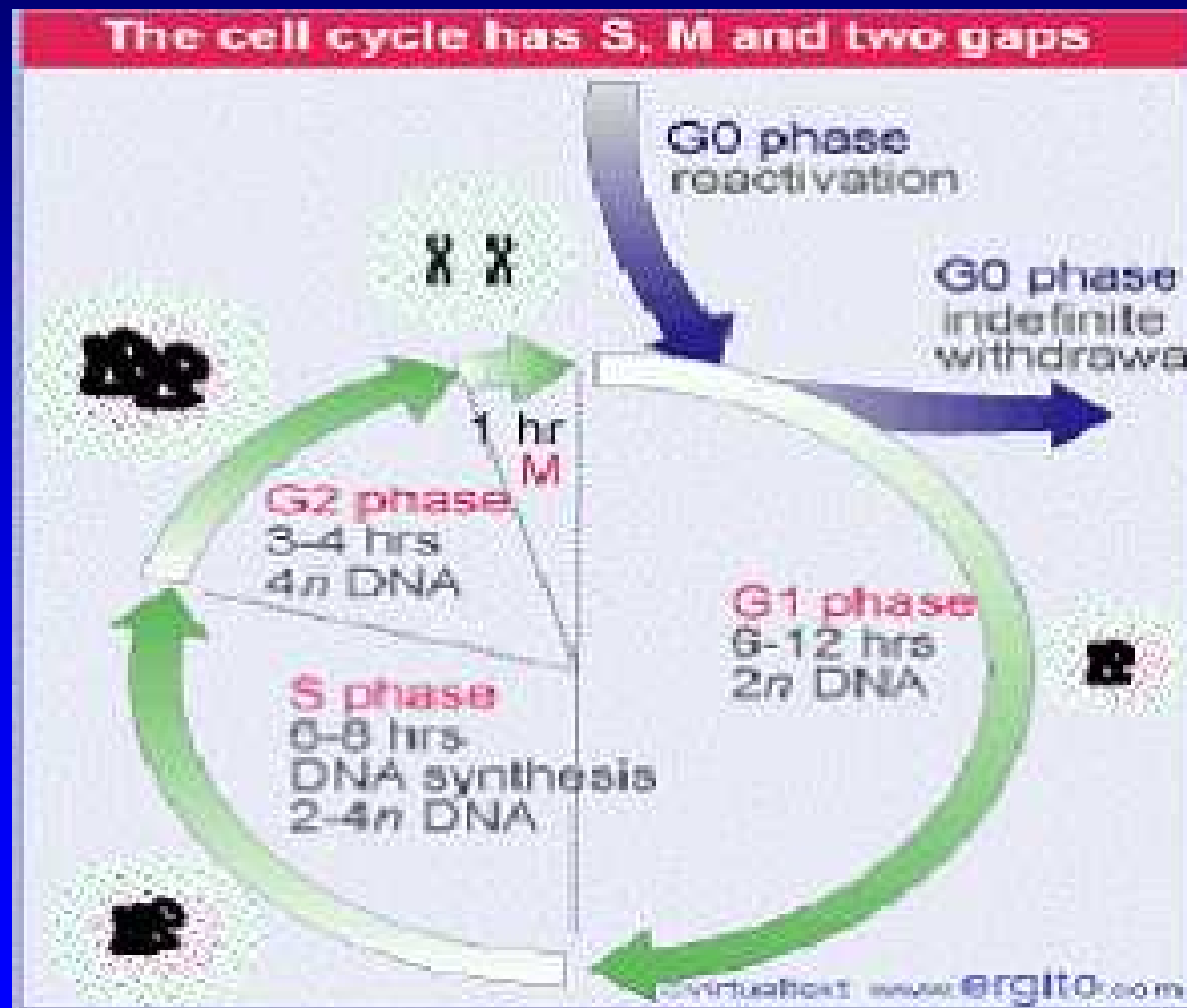


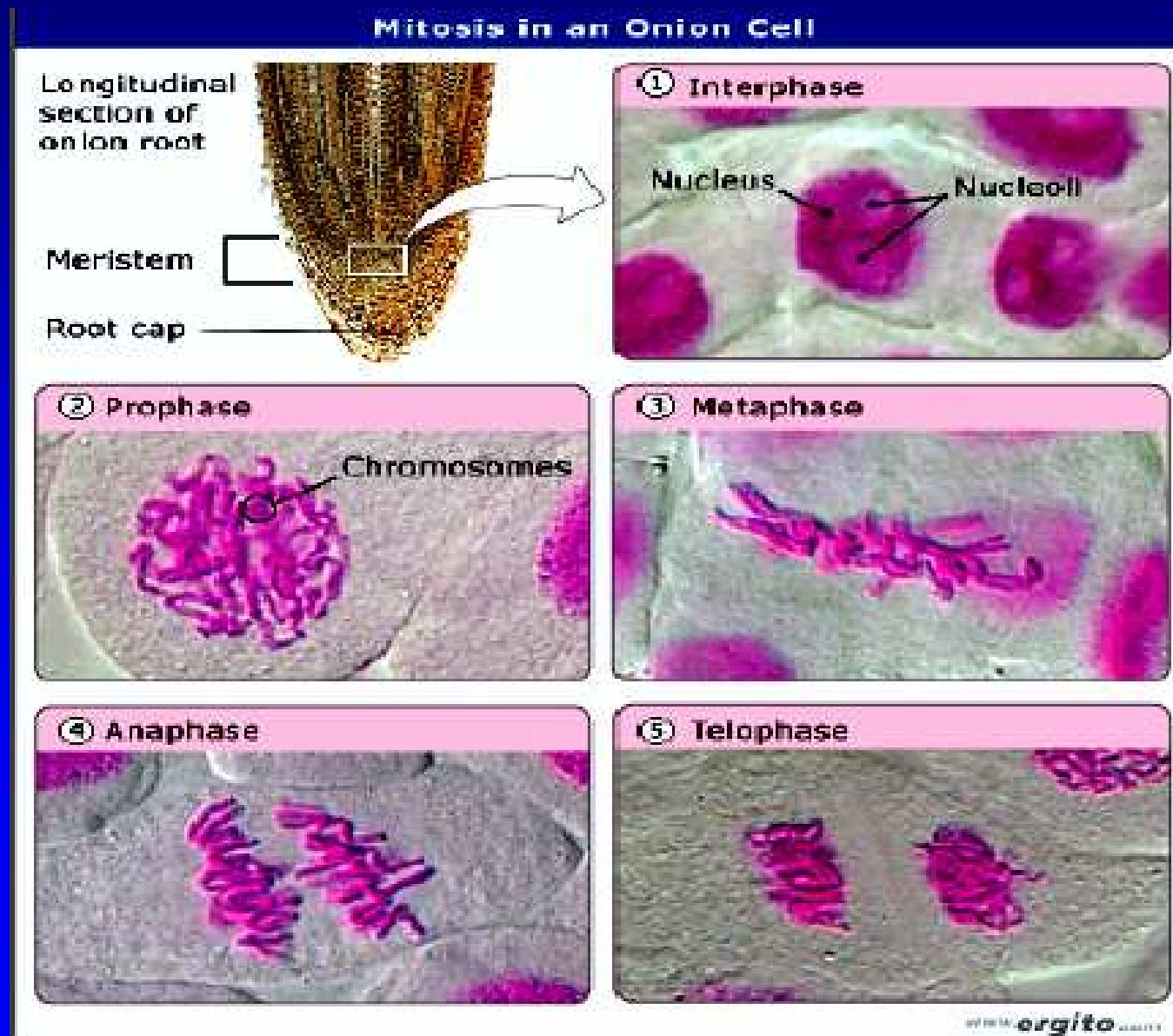
Traitement médicamenteux

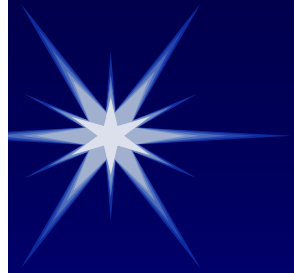
Chimiothérapie
Médicaments immuno-modulateurs
Thérapeutiques ciblées

Cycle cellulaire

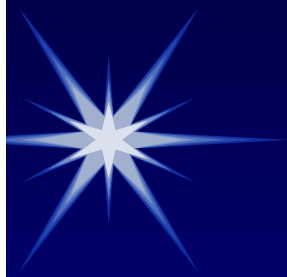


Mitose





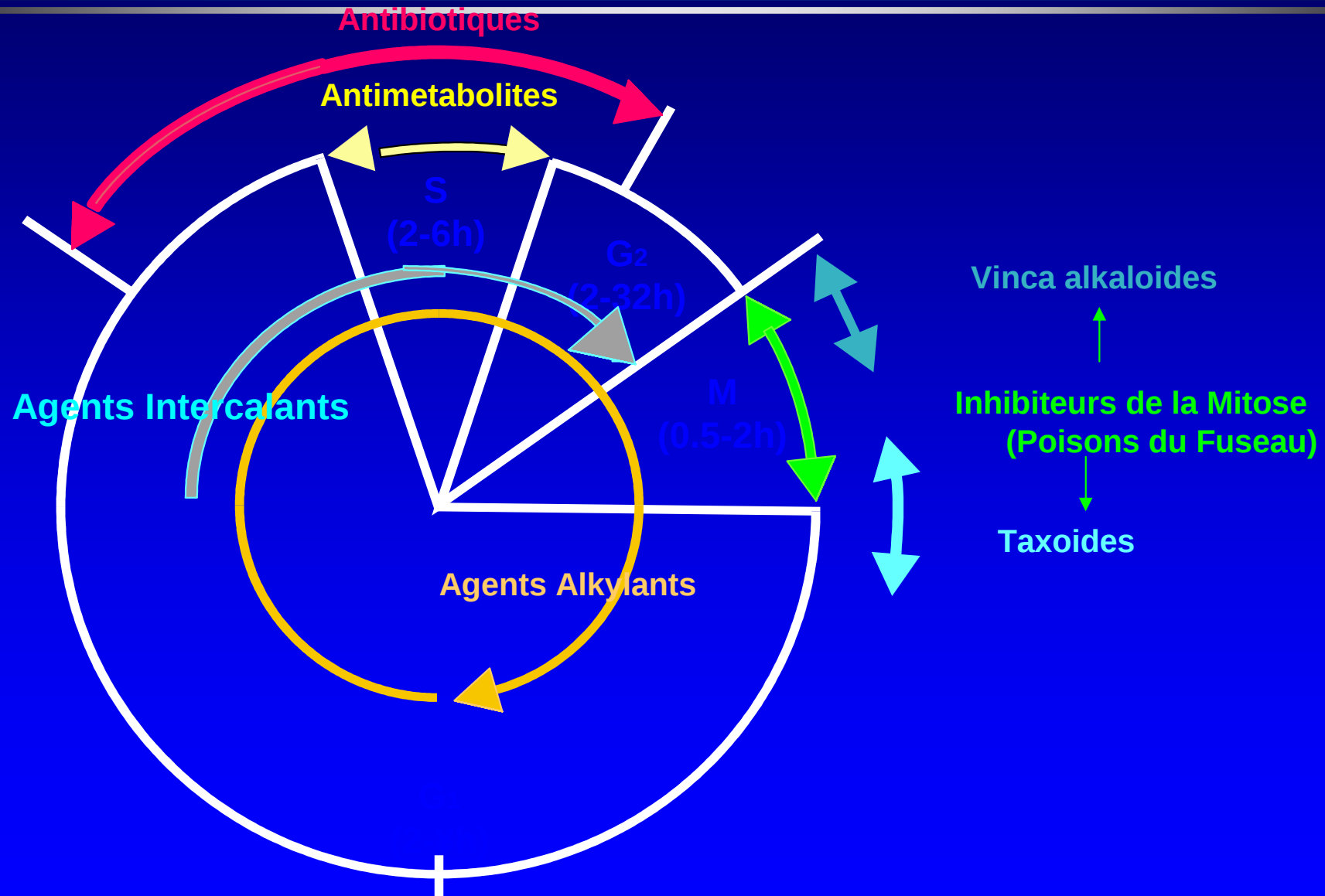
Principes de la chimiothérapie anti-cancéreuse



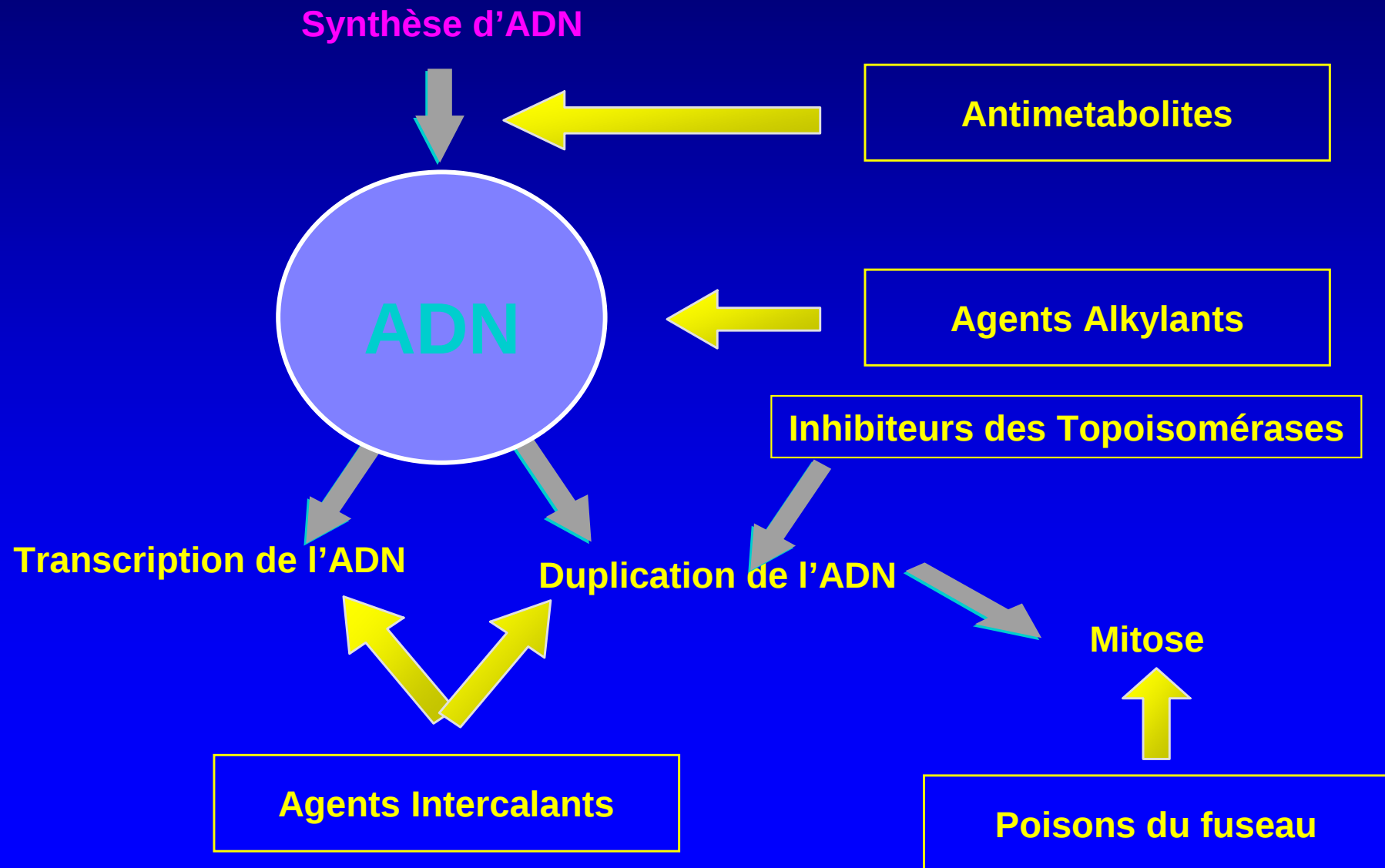
Classification

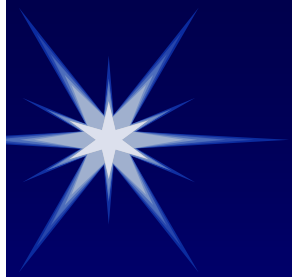
- ⌘ Alkylants
- ⌘ Intercalants
- ⌘ Antimétabolites
- ⌘ Inhibiteurs topo-isomérases 1 et 2
- ⌘ Poisons du fuseau
- ⌘ Autres

Action / cycle cellulaire



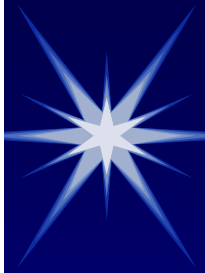
Sites d'action cellulaires





Polychimiothérapie

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



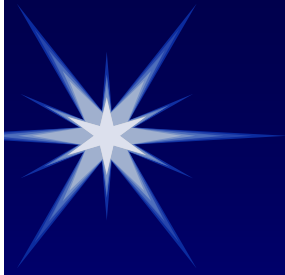
Intensification thérapeutique

- ⌘ Rationnel = relation dose-effet
- ⌘ Principe = augmentation du rapport dose-intensité
- ⌘ Toxicité hématologique ++
 - ⌘ FCH
 - ⌘ *Greffe CSH*
- ⌘ Domaines application
 - ⌘ hématologie
 - ⌘ tumeurs solides



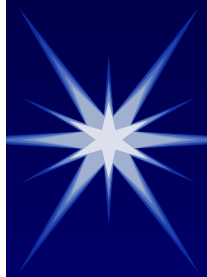
Résistance aux anticancéreux

- ⌘ 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

- ⌘ leucémies...

⌘ Adjuvante

- ⌘ éradiquer d'éventuelles micro-métastases

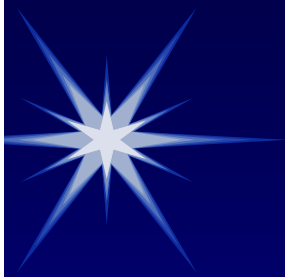
⌘ Neo-adjuvante

- ⌘ faciliter l'acte chirurgical

- ⌘ éradiquer d'éventuelles micro-métastases

⌘ Métastatique

- ⌘ majorité des indications



Place chimiothérapie / tumeur

⌘ Chimio-sensibilité variable

⌘ hémopathies, testis, pédiatrie +++

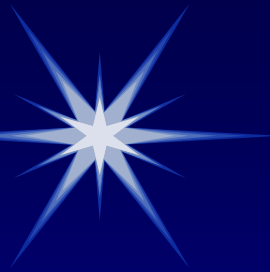
⌘ sein, colon-rectum, bronches, ORL.. +

⌘ rein, pancréas +/-

⌘ Extension

⌘ métastatique

⌘ hémopathies



Radio-chimiothérapie

⌘ Deux approches

- ⌘ Séquentielle

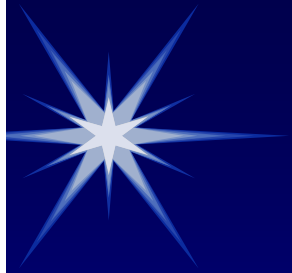
- ⌘ Concomitante

⌘ Agents radio-sensibilisants

- ⌘ Sels de Pt...

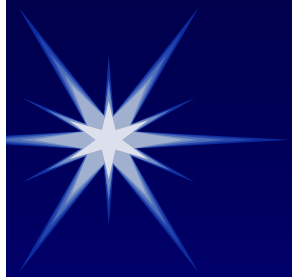
⌘ Domaines d'applications

- ⌘ VADS, canal anal, pancréas, vessie, bronchiques...



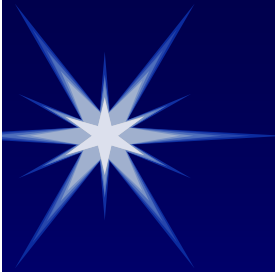
Classification

Principales molécules



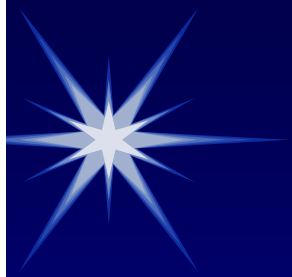
Alkylants

- ⌘ 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

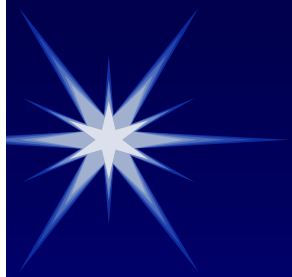
- ⌘ molécule majeure : K bronchique, ovaires, ORL...
- ⌘ toxicité rénale +++ (nécrose tubulaire)
 - ♦ Hydratation (12h avant et 36h après chimio)
- ⌘ Neurotoxicité

⌘ Carboplatine *PARAPLATINE*

- ⌘ moindre néphrotoxicité
 - ♦ Surveillance fonction rénale

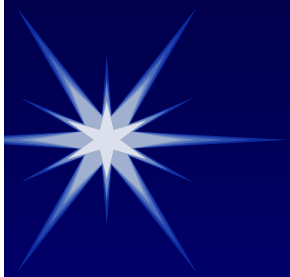
⌘ Oxaliplatine *ELOXATINE*

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



Intercalants : anthracyclines

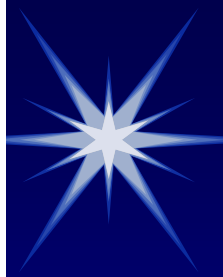
- ⌘ *Intercalation double hélice (structure plane)*
- ⌘ Doxorubicine *ADRIBLASTINE*
Epi-adriamycine *FARMORUBICINE*
Idarubicine *ZAVEDOS*
- ⌘ Classe majeure : sein, LMNH, LA...
- ⌘ Cardiotoxicité cumulative
- ⌘ respect Dose Maximale Cumulative
 - 💧 Doxo : 550 mg/m^2
 - 💧 Farmo : 900 mg/m^2
 - 💧 Zavedos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



Intercalants : anthracyclines

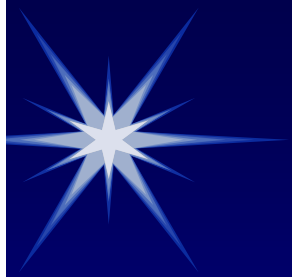
- ⌘ Cardiotoxicité

- ⌘ Formes liposomales : *Caelyx* et *Myocet*



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

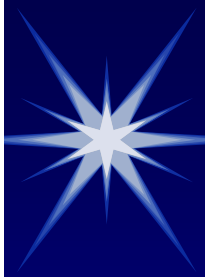
⌘ mercaptopurine, thioguanine

⌘ cladribine, fludarabine



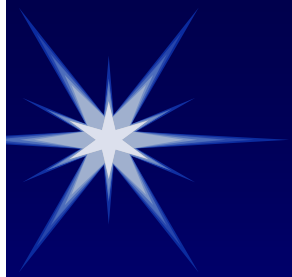
Antimétabolites : 5 Fluoro-Uracile

- ⌘ Drogue majeure
 - ⌘ Colon-rectum + autres K digestifs
 - ⌘ ORL
 - ⌘ Sein
- ⌘ Administration ambulatoire courante
 - ⌘ systèmes administration continue
- ⌘ Voie orale
- ⌘ Risque photosensibilisation
 - ⌘ Protection bras perfusé



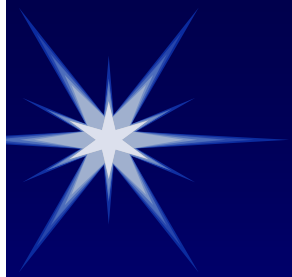
Antimétabolites : Méthotrexate

- ⌘ Hémopathies +++
- ⌘ Immuno-suppression
- ⌘ Antidote = acide folinique
 - ⌘ Utilisation séquentielle
- ⌘ 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)*

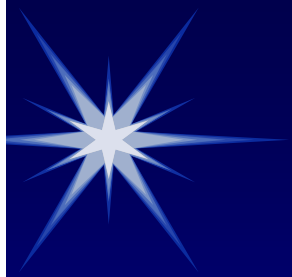
- ⌘ *Inhibiteurs TI 2*

 - ⌘ *Etoposide Vépeside*

- ⌘ *Inhibiteurs TI 1*

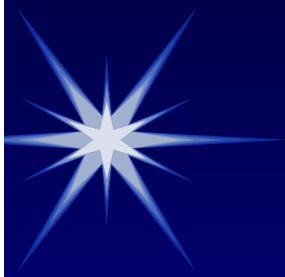
 - ⌘ *Irinotecan Campto*

 - ⌘ *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*

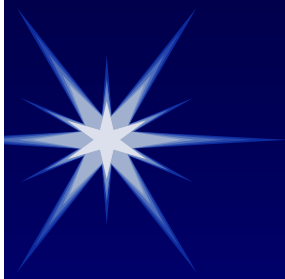
- ⌘ colon-rectum ++

- ⌘ syndrome cholinergique

 - 💧 Hypersalivation, hypotension, hypersudation, malaise, troubles de l'accomodation

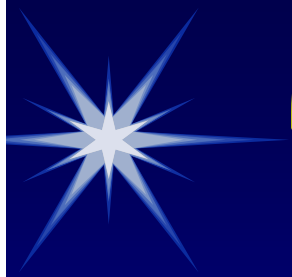
⌘ Topotecan *HYCAMTIN*

- ⌘ K ovaire avancé



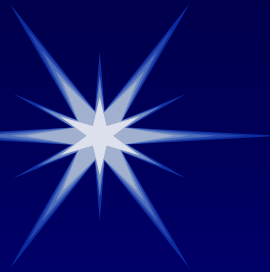
Poisons du fuseau

- ⌘ 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, hématotoxicité
- ⌘ Extravasation



Poisons du fuseau : taxanes

⌘ Paclitaxel *TAXOL*

- ⌘ K sein

- ⌘ K ovaire

- ⌘ K bronchique

⌘ Docetaxel *TAXOTERE*

- ⌘ K sein

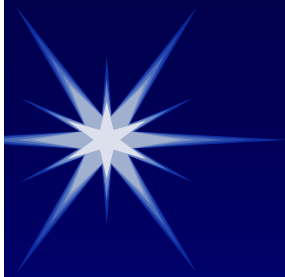
- ⌘ K bronchique

- ⌘ Prostate...

⌘ Hypersensibilité

- ⌘ prémédications ++

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



Autres

⌘ Bléomycine

- ⌘ *agent scindant ADN*

- ⌘ testis, Hodgkin

⌘ L-asparaginase *Kidrolase*

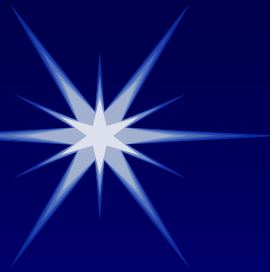
- ⌘ *inhibition synthèse protéique*

- ⌘ 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

⌘ Produits marins (ET-743)

⌘ Chimiothérapie in-situ



Administration des cytotoxiques

⌘ Intra-veineuse +++

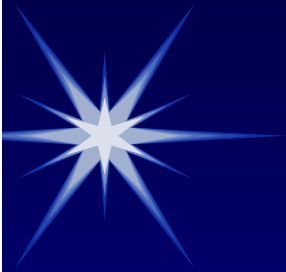
- ⌘ bolus / perfusion / perfusion continue

⌘ Autres

- ⌘ IM, SC

- ⌘ intra-thécale

- ⌘ locale (externe ou interne)



Administration des cytotoxiques

⌘ Extravasation

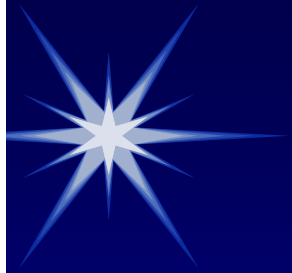
⌘ Simple réaction inflammatoire à nécrose dermo-hypodermique

⌘ Risques variables selon molécules

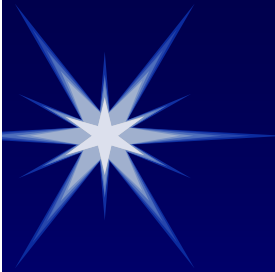
- ♦ Nécrose sévère : Platines, Doxorubicine, Alcaloïdes pervenche
- ♦ Irritation : Taxanes, Endoxan, Holoxan, ...

⌘ 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



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

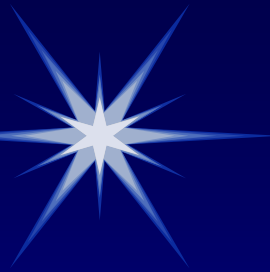
⌘ Tegafur-uracile UFT

- ⌘ K colo-rectal

- ⌘ 100 mg/m² tegafur – matin midi soir

- ⌘ + acide folinique

- ⌘ 28 jours – 1 semaine de repos



Analogues du 5-FU

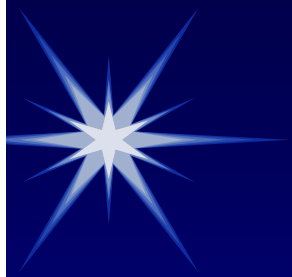
⌘ Toxicité

- ⌘ Digestive

- ⌘ Hématologique (retardée)

- ⌘ Syndrome mains-pieds (Xeloda)

⌘ Intérêt / perfusion continue



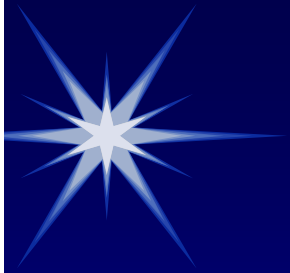
Vinorelbine

- ⌘ 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

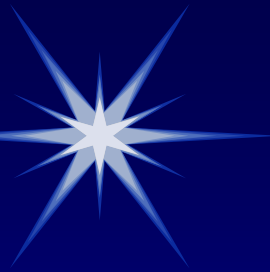


Autres

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

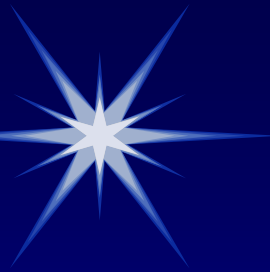


Chimiothérapie à domicile ?



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

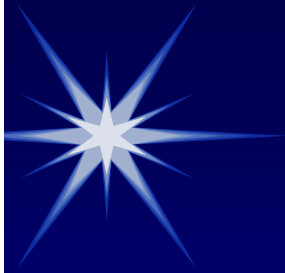
- ⌘ Cure HDJ+ambulatorio

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

 - ⌘ J1 *versus* suite

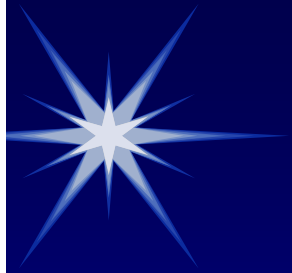
- ⌘ HAD

- ⌘ Tout ambulatorio



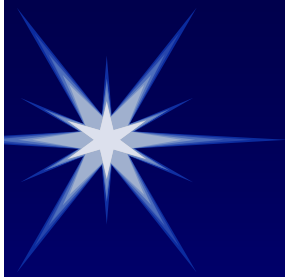
Questions

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



Médicaments

Immuno-modulateurs



Interféron alpha

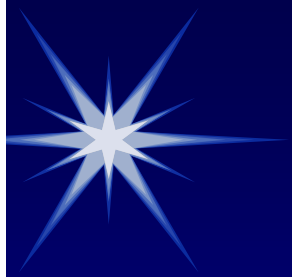
⌘ *ROFERON, INTRONA*

⌘ Propriétés

⌘ antivirales

⌘ activation + stimulation NK et
macrophages

⌘ antiprolifératives



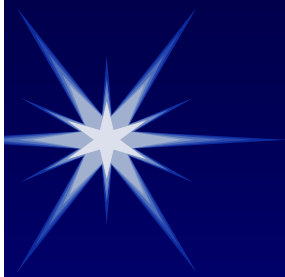
Interféron alpha

⌘ 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

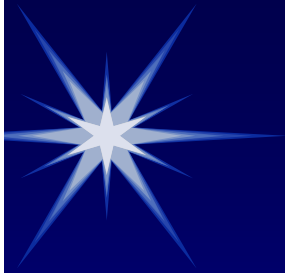
⌘ infection VIH

⌘ BCG lyophilisé *IMMUCYST*

⌘ K vessie

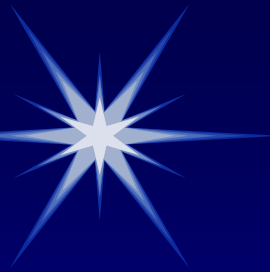
⌘ voie endovésicale

⌘ 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

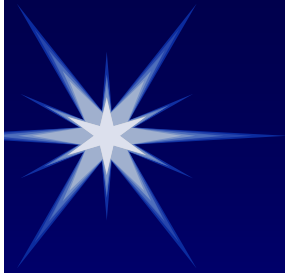
 - ♦ croissance tumorale

 - ♦ phénomène métastatique

⌘ L'angiogenèse = phénomène complexe

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

- ⌘ Chacune des étapes = cible thérapeutique potentielle

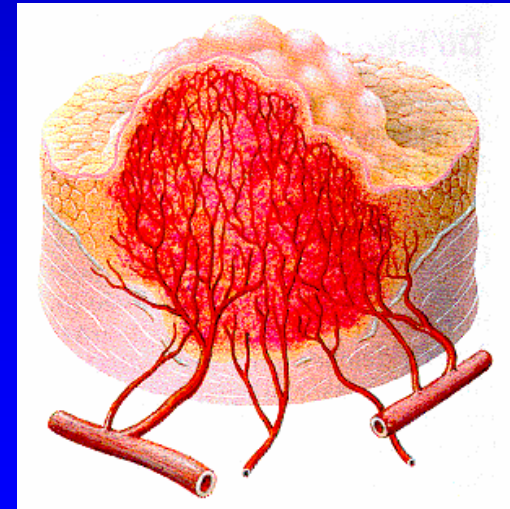
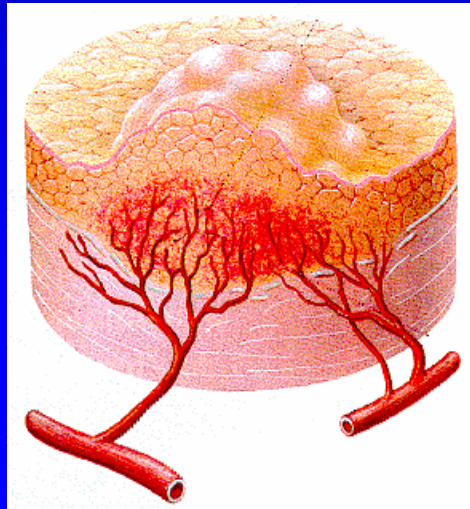
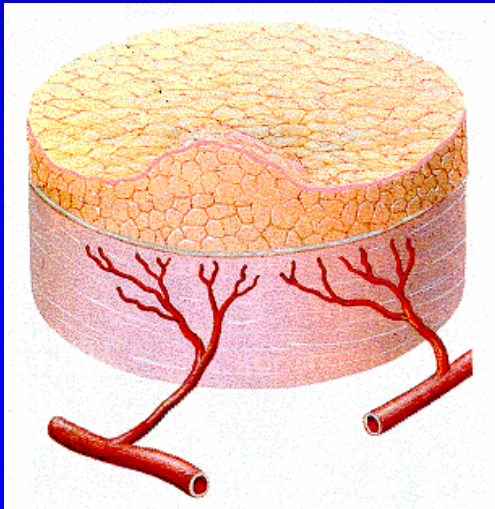


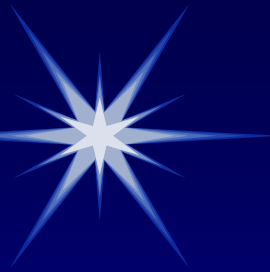
Angiogenèse tumorale

- ⌘ Après division anarchique
 - ⌘ Tumeur de petite taille s'arrête de croître
- ⌘ 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

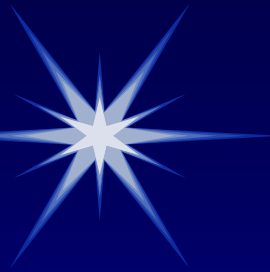
- ⌘ La croissance tumorale est tributaire du processus angiogénique au-delà de 1 à 2 mm³
- ⌘ Dans les modèles animaux, l'inhibition de l'angiogénèse
 - ♦ ralentit ou bloque la croissance tumorale
 - ♦ limite l'accès des cellules tumorales à la circulation
 - ♦ prévient la croissance tumorale aux sites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



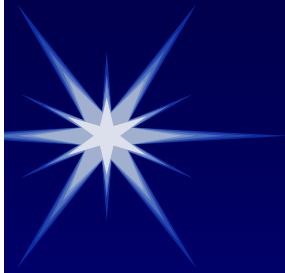
Deux approches pour cibler les vaisseaux de la tumeur

⌘ Thérapie angiostatique

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

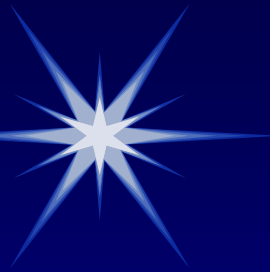
⌘ Ciblage vasculaire par thérapie angiotoxique

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



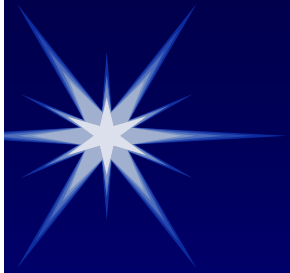
VEGF

- ⌘ 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

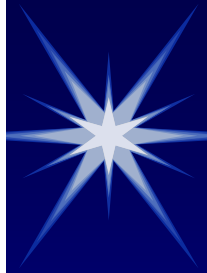


Stratégies pour inhiber l'angiogenèse tumorale

- ⌘ 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)

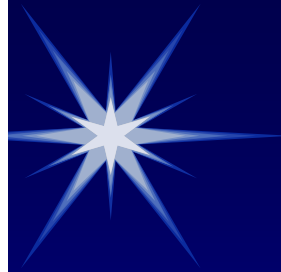


Applications pratiques en 2007



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)



Erlotinib TARCEVA

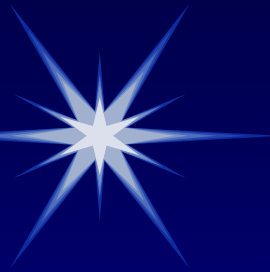
- ⌘ Inhibiteur des tyrosine-kinases

- ⌘ EGF

- ⌘ Indication (ATU)

- ⌘ KBNPC troisième ligne

- ⌘ Nombreuses autres cibles



Cetuximab ERBITUX

⌘ Anticorps monoclonal

- Inhibe liaison ligand - REGF

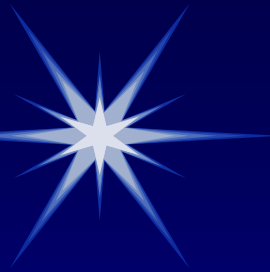
⌘ Cible majeure

- Cancer colorectal métastatique

 - Association irinotecan / éloxatine

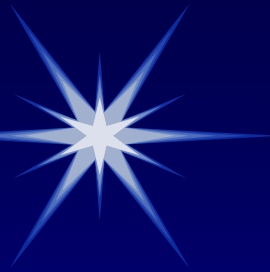
- Cancer ORL

 - 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



Bevacizumab AVASTIN

⌘ Anti-VEGF

⌘ Aujourd'hui

⌘ K colo-rectal métastatique

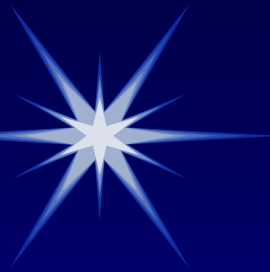
💧 Association CT

⌘ Demain ?

⌘ K bronchique ?

⌘ K sein ?

⌘ K rein...



En résumé

⌘ Virage monumental +++

⌘ Concepts

⌘ Pronostic

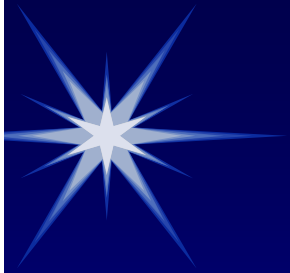
⌘ Axe traitement – biologie K +++

⌘ Avenir proche

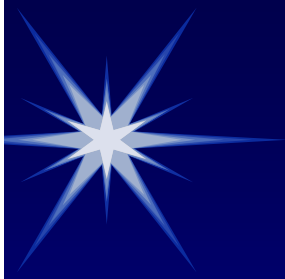
⌘ On ne traite plus des entités cliniques

⌘ On traite des entités cellulaires...

⌘ Traitement « à la carte »

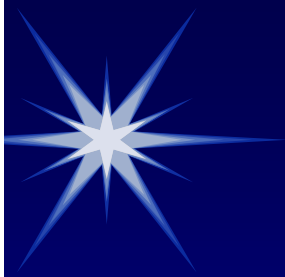


Anticorps Monoclonaux



Principes

- ⌘ Voie de recherche +++
- ⌘ Anticorps dirigés contre des antigènes / marqueurs spécifiques de la tumeur
- ⌘ 2 mécanismes possibles
 - ⌘ Effet direct
 - ⌘ Modification voies cancérogénèse



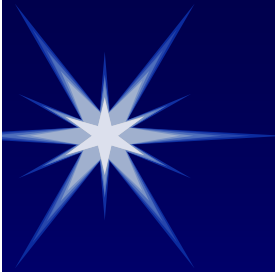
Principes

⌘ Intérêts

- ⌘ action sélective
- ⌘ nouvelles cibles
- ⌘ action complémentaire

⌘ Tolérance

- ⌘ Degré humanisation
- ⌘ Risque de choc



Applications actuelles

⌘ Rituximab *MABTHERA*

- ⌘ Ac Anti-CD20

- ⌘ LMNH folliculaires, de haut grade (+CT)

⌘ Trastuzumab *HERCEPTIN*

- ⌘ HER2 Neu

- ⌘ K sein (+CT)

 - ♦ HER2 +++ = 20% cas

⌘ Cetuximab *ERBITUX*

- ⌘ EGF / K colorectal

⌘ Bevacizumab *AVASTIN*

- ⌘ VEGF / K colorectal