

5/ Chimiothérapie anticancéreuse

Caractéristiques des cellules cancéreuses: prolifération incontrôlée, dédifférenciation, invasivité, cellules souches tumorales, métastases, mutation, immuno-tolérance

Cibles potentielles de la chimiothérapie: mitose / réplication ADN, facteurs de croissance, néoangiogénèse, réponse immune anti-tumorale

I. Propriétés générales des anti-mitotiques

Action sur cellules normales en division

Conséquences: myélotoxicité, toxicité gastro-intestinale, toxicité gonadique masculine, cicatrisation, alopecie, térogénicité, carcinogène, nausées et vomissements sévères

Conséquences générales: l'efficacité ne peut être obtenue que par l'administration de la dose maximale efficace, cette dose est proche ou supérieure de la dose maximale tolérée

Mécanisme d'action des anti-mitotiques

Interaction directe avec l'ADN

- Agent alkylant: création de liaisons irréversibles
- Agent intercalant: rupture liaisons inter-caténares
- Agent scindant: rupture de la chaîne ADN

Interaction indirecte avec l'ADN

- Anti métabolites inhibiteurs de synthèse: inhibition enzymatique compétitive ou irréversible, incorporation de "faux nucléotides"
- Bloqueur du fuseau de division mitotique: inhibition de la polymérisation de la tubuline

Mécanismes de résistance

Résistances primaires

- Résistances phénotypiques
- Résistances "vasculaires"
- Résistances immunologiques (tolérance)
- Résistances "cinétiques"

Résistances secondaires

- Diminution du transport intra-cellulaire
- Augmentation de la clairance cellulaire du produit
- Modification du métabolisme du produit
- Surproduction de la cible moléculaire du produit
- Activation des systèmes de réparation de l'ADN

Effets indésirables des anti-mitotiques

Toxicité hématologique

- Mode d'action: attente des cellules souches en voie de différenciation
- Types d'atteintes: leuconéutropénie, thrombopénie, anémie, lymphopénie, leucémie

Toxicité gastro-intestinale: mucites, diarrhées, nausée/vomissement

Toxicité rénale: tubulopathie, uropathie (destruction épithélium urinaire)

Toxicité cutanée

- Alopécie: atteinte follicule pileux
- Mélanodermie: atteinte cellules épidermiques
- Exanthème prurigineux: immuno-allergique
- Causticité par extravasation veineuse: nécrose cutanée

Toxicité cardiaque: trouble du rythme, nécrose myocardique aiguë

Toxicité pulmonaire: fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle immuno-allergique ou infectieuse

Toxicité neurologique: neurotoxicité périphérique ou centrale

II. Classes et agents antimétoprokinétiques

Cyclophosphamide (Endoxan)

Agent alkylant

Voie IV ou orale

Métabolisme hépatique

Effets indésirables: cystites hémorragiques, effet antidiurétique / intoxication à l'eau, myélosuppression, nausées, vomissements, alopecies + mélanodermies, nécrose hémorragique myocardique aiguë, risque leucémogène à long terme

Doxorubicine

Agent intercalant

Administration en IV stricte

Métabolisme hépatique

Effets indésirables: cardiotoxicité (trouble de la conduction), causticité (nécrose cutanée par extravasation veineuse), mucites, nausées et vomissements, myélosuppression, alopecie

Bleomycine

Agent scindant

Mode d'action: cassures ADN

Pas de métabolisme, élimination rénale

Intérêt thérapeutique: non myélosuppresseur, pas de vomissement, pas d'alopecie

Effets indésirables: toxicité pulmonaire (fibrose irréversible), toxicité cutanée (mélanodermie)

Risque environnemental

Méthotrexate

Antimétabolite

Inhibe la synthèse des bases purines et pyrimidines

Administration orale ou IV

Élimination et toxicité rénale

Effets indésirables: nécrose tubulaire, pneumopathie interstitielle immuno-allergique, mucite, fibrose hépatique, toxicité neurologique

Vincristine

Poison du fuseau

Mode d'action: fixation irréversible à la tubuline, blocage fuseau mitotique

IV stricte, rinçage veineux

Élimination biliaire

Intérêt thérapeutique: peu myélotoxique

Effets indésirables: neurotoxiques, causticité, alopecie

III. Polychimiothérapie

Objectif

Optimiser l'index thérapeutique

Majorer l'efficacité

Minorer les effets indésirables

Bases du choix de l'association

Majorer l'efficacité

- Activité in vitro sur le même phénotype tumoral
- Mécanismes d'action différents
- Absence de compétition pour l'activation métabolique
- Absence de résistance croisée

Minorer les effets indésirables

- Effets indésirables différents
- Absence d'interaction vs l'élimination
- Si effets indésirables semblables: toxicité cumulative ? intensité ? réversibilité ?

Indications

Chimiothérapie à visée curative (leucémie aiguë, lymphome)

Chimiothérapie adjuvante: chimiothérapie/radiothérapie (cancer du sein, cancer de l'ovaire)

Chimiothérapie néoadjuvante: ostéosarcome, adénosarcome bronchique

Palliative

Stratégie théorique

Eradication du processus tumoral

Prévention récidive

Traitement palliatif