

# LES ANTI NEOPLASIQUES

## I- INTRODUCTION :

Le cancer, de part l'importance du nombre de personnes qu'il atteint, constitue un problème majeur de santé publique. Il semble être du au dérèglement de la division de quelconques unes des milliards de cellules qui constituent les êtres pluricellulaires. Il est le résultat d'une prolifération anarchique, des cellules qui se multiplient sans respecter les signaux de contrôle de l'organisme, ces cellules perdent rapidement leur relations avec les tissus voisins et envahissent progressivement les tissus sains, les détruisent puis migrent à distance pour créer des métastases aboutissant à la mort du sujet.

Le traitement est à visée générale : hormono thérapie, **chimiothérapie (anti néoplasiques)** et immunothérapie, ou locale quand la tumeur est bien localisée : radiothérapie et chirurgie

## II- CLASSIFICATION :

### 1- agents agissant sur la réplication ou la transcription de l'ADN

**alkylants** : moutardes à l'azote (cyclophosphamide, ifosphamide)  
nitrosurée (lomustine)  
cisplatine, carboplatine

**intercalants** : anthracyclines : doxorubicine, épirubicine.....

**bléomycine** : antibiotique à indication anti cancéreuse

**anti topoisomérases** ; ténoposide, étoposide, topotécan, irinotécan

### 2- agents anti métabolites :

**anti foliques** : méthotrexate

**antipuriques** : 6-mercaptopurine

**anti pyrimidiques** : 5- fluoro uracyl

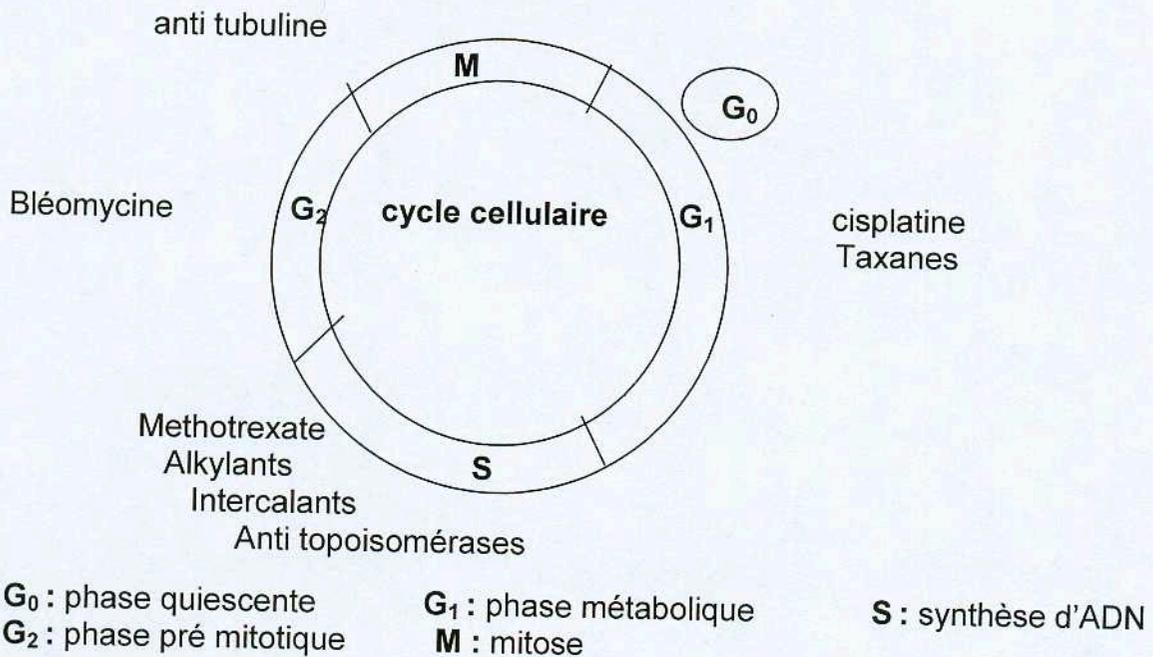
**anti protéines** : L-asparaginase

### 3- agents poisons du fuseau mitotique : ou anti tubuline

**dérivés de la pervenche** : vinblastine, vincristine

**taxanes** : paclitaxel

### III-MECANISME GENERAL D'ACTION :



#### III-1- accès à la tumeur :

Pour agir les médicaments doivent se retrouver en concentration suffisante au niveau des cellules tumorales, celles-ci doivent être en activité (phases du cycle cellulaire). La pénétration se fait par diffusion passive pour les molécules lipophiles et par transport actif pour les autres. En plus, une fois à l'intérieur de la cellule, la majorité des anti cancéreux doivent subir une activation préalable par la cellule tumorale elle-même qui les transforme en métabolites actifs.

#### III-2- cibles moléculaires :

##### III-2-1- L'ADN :

Les alkylants : le cyclophosphamide et la lomustine agissent par alkylation de l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les groupements électro-négatifs de celui-ci inhibant ainsi la réplication et induisant la mort cellulaire.

Le cisplatine : agit par alkylation mais cette fois ci par l'intermédiaire d'anti corps

Les intercalants : s'insèrent entre le double brin de l'ADN, le déforment et inhibent la néo synthèse

La bléomycine : détruit carrément l'ADN

##### III-2-2-les enzymes :

###### a- Les anti métabolites :

Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase empêchant la synthèse de la thymidine

Le 5 fluoro uracyl, s'insère à la place de l'uracyl ; le fluor occupe le site de l'hydrogène et inhibe ainsi la thymidylate synthétase.

La cytosine arabinoside s'insert à la place de la cytidine

La 6 mercaptopurine inhibe la synthèse de l'adénosine et de la guanosine ; le groupement soufre occupe le site de l'hydroxyle.

**NB** : l'acide folinique est un cofacteur des réactions de synthèse des bases pyrimidiques, la cellule tumorale est déficitaire en cet acide c'est pour ça que son adjonction dans le traitement avec le fluoro uracyl donne de meilleurs résultats

#### **b- Les anti protéines :**

**La L- asparaginase** transforme l'asparagine en acide aspartique et prive la cellule tumorale de cet acide aminé (asparagine) et induit la mort cellulaire.

#### **c- anti topo isomérases :**

Le ténoposide et l'étoposide inhibent la topo isomérase II

Le topotécan et l'irinotécan inhibent la topo isomérase I

#### **III-2-3- la tubuline et les microtubules :**

Les dérivés de la pervenche inhibent la polymérisation de la tubuline en microtubules et inhibent la formation du fuseau mitotique

Les taxanes augmentent la stabilité des microtubules et empêchent leur dépolymérisation après la mitose

#### **IV- RESISTANCE AUX ANTI CANCEREUX**

Par réduction de l'accumulation intracellulaire du médicament

Par diminution du métabolisme activateur des molécules

Par destruction enzymatique des molécules

Par mutation de la cible

#### **V- PHARMACOCINETIQUE**

Variables selon le sujet et son état, le médicament, et le stade de la prise du traitement, cependant, quelques généralisations peuvent être faites :

**Absorption** : variable d'un sujet à un autre et d'une cure à une autre, on utilise généralement la voie IV stricte ou la perfusion IV ou encore l'injection IM , la voie orale est utilisée pour les traitements adjuvants et palliatifs ( voir principes de la chimiothérapie).

**Distribution** : dépend de la liaison aux protéines plasmatiques, de la solubilité du médicament, de la circulation régionale de la tumeur, de la corpulence du sujet et de l'existence d'épanchements ou d'ascites qui constituent un autre compartiment de distribution.

**Elimination** après métabolisation hépatique, l'excrétion se fait par le rein pour la plupart des molécules; certaines d'entre elles auront une excrétion biliaire.

Les médicaments à demi-vie courte seront administrés en perfusion IV, pour ceux à demi-vie longue les injections seront espacées. Notons que la toxicité rénale induite par les anticancéreux fait varier la demi-vie chez le même sujet au file du temps

## VI- TOXICITE :

Par leur mécanisme d'action, les antinéoplasiques s'attaquent aux cellules saines, des traitements adjuvants seront prescrits pour corriger les anomalies. Les troubles sont multiples, les plus redoutables sont cités :

L'aplasie médullaire est l'apanage de tous les antinéoplasiques pour la corriger on donne des facteurs de croissance ou de l'acide folinique

Les vomissements sont souvent présents, traités par les antiémétiques

Les diarrhées et les constipations sont fréquentes, traitées respectivement par le loperamide et les laxatifs osmotiques

La toxicité cardiaque est connue avec les anthracyclines, on donne un anti dote : l'amifostine

La toxicité rénale est fréquente avec le méthotrexate, le cisplatine et le cyclophosphamide, elle sera limitée par l'administration de l'acide folinique, de l'amifostine et du MESNA respectivement.

Enfin l'hypercalcémie et corrigée par l'administration de biphosphonates qui inhibent la résorption osseuse

## VII- INDICATIONS :

Les indications ci-dessous sont celles ayant fait objet de l'AMM, les prescriptions actuelles peuvent dépasser ces indications et en fonction de l'état clinique du malade et de l'évaluation du rapport risque / bénéfice, le clinicien peut adapter les traitements

Localisation de la tumeur	Molécules de 1 <sup>ère</sup> intention	Molécules de 2 <sup>ème</sup> choix
Œsophage	cisplatine	-----
Estomac	doxorubicine	5 fluorouracyl
Pancréas	5fluorouracyl	Gemcitabine
Vésicule biliaire	5 fluorouracyl	-----
Colon – rectum	5 fluorouracyl	Irinotecan
Prostate- vessie	Vinblastine cisplatine	Doxorubicine Cyclophosphamide Gemcitabine Mitoxntrone
Sein	Doxorubicine épirubicine	Toutes les autres molécules
Ovaire	Cisplatine carboplatine Doxorubicine cyclophosphamide	Toutes les autres molécules
Col de l'utérus	cisplatine	-----
Endomètre	Cisplatine- ifosfamide	-----
Cancer bronchique à petites cellules	Carboplatine Cyclophosphamide	Anthracyclines Ifosfamide méthotrexate
Cancer bronchique non à	Anthracyclines	Ifosfamide

petites cellules	Vinorébine paclitaxel	Docétaxel Gemcitabine
Sarcomes	Cyclophosphamide, anthracyclines, ifosfamide	
ORL	Epirubicine, cisplatine, carboplatine, 5FU, ifosfamide	
Tumeurs embryonnaires	Etoposide	
choriocarcinomes	Etoposide, methotrexate, vinblastine	

## VIII- CHIMIOTHERAPIE ANTI CANCEREUSE :

### 1- principes :

Chimio curative : les leucémies et les lymphomes sont des tumeurs potentiellement guérissables

Chimio néo-adjuvante : avant un traitement local par radiothérapie ou chirurgie pour limiter la zone à traiter

Chimio adjuvante : après traitement local pour éliminer les résidus tumoraux

Chimio palliative : au stade de métastases, elle vise à améliorer la qualité de vie du malade sans aucune prétention de guérison.

### 2- protocoles :

Le traitement est instauré par cycles dont la durée et le rythme dépendent du terrain clinique et de la réponse au traitement

L'administration se fait par IV, IM ou per os, les doses seront individualisées au cas par cas selon le malade

Une période de repos est instaurée entre chaque cycle pour permettre la régénération des tissus sains atteints, sa durée est déterminée pour chaque cas à part

Des examens biologiques de toutes les fonctions physiologiques sont obligatoires avant l'instauration du traitement

L'évaluation du rapport risque / bénéfique est un facteur limitant de la prescription

### 3- critères de choix d'un protocole :

Selon le type, la nature et la localisation de la tumeur, l'atteinte ou non d'autres organes, l'existence d'associations synergiques et selon les résultats des examens biologiques

### 4- conduite pratique :

-Avant de traiter, il faut s'assurer de l'existence d'une preuve histologique formelle et d'un bilan biologique complet. Le malade doit être informé de sa maladie, du traitement qu'il va recevoir et des éventuels effets secondaires

-Chez la femme il faut s'assurer de l'absence de grossesse en cours, et prescrire une contraception pour les femmes en période d'activité reproductive

-La réévaluation du traitement et du rapport risque/ bénéfique est constante après chaque cycle