

Les thérapies systémiques

Norme C, suite

La Chimiothérapie

Norme C, suite
Thérapie systémique

Les principes de chimiothérapie¹

DQC; Volet « Plan thérapeutique » (1h45 HEURES). OBLIGATOIRE

Cette section est tirée et inspirée du : Programme de formation en ligne pour les infirmières pivots en oncologie de la DQC, volet Plan thérapeutique et Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., OTTO, Shirley E. *Oncology Nursing*.

La chimiothérapie antinéoplasique est dite une thérapie systémique puisque les agents cytotoxiques utilisés voyagent à travers tout l'organisme par le système circulatoire au même titre que les thérapies ciblées, la manipulation hormonale, l'immunothérapie et les thérapies biologiques et de soutien.

L'objectif principal de la chimiothérapie ²anticancéreuse est d'empêcher la multiplication des cellules cancéreuses, l'envahissement des tissus adjacents ou le développement de métastases.

On peut utiliser la chimiothérapie pour traiter la plupart des cancers et le choix de l'approche thérapeutique, c'est-à-dire adjuvant ou néoadjuvant, peut varier en fonction de la visée curative ou palliative du plan de traitement.

MÉCANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action principal de la chimiothérapie est de **s'interposer dans le processus de division cellulaire à différentes phases du cycle** dans le but de bloquer la croissance et la division cellulaire afin d'induire la mort de la cellule. Les agents de chimiothérapie ne sont pas spécifiques aux cellules cancéreuses, mais agissent majoritairement sur toutes les cellules dont le processus de division cellulaire est rapide.

Les cellules à développement rapide les plus susceptibles d'être attaquées par la chimiothérapie, outre les cellules cancéreuses, sont les cellules hématologiques (globules rouges, globules blancs et les plaquettes), les cellules des follicules pileux, les cellules de la muqueuse gastro-intestinale et les cellules germinales des organes reproducteurs. L'atteinte de ces cellules saines explique, en partie, les effets indésirables qui peuvent survenir à la suite de traitement avec des agents cytotoxiques.

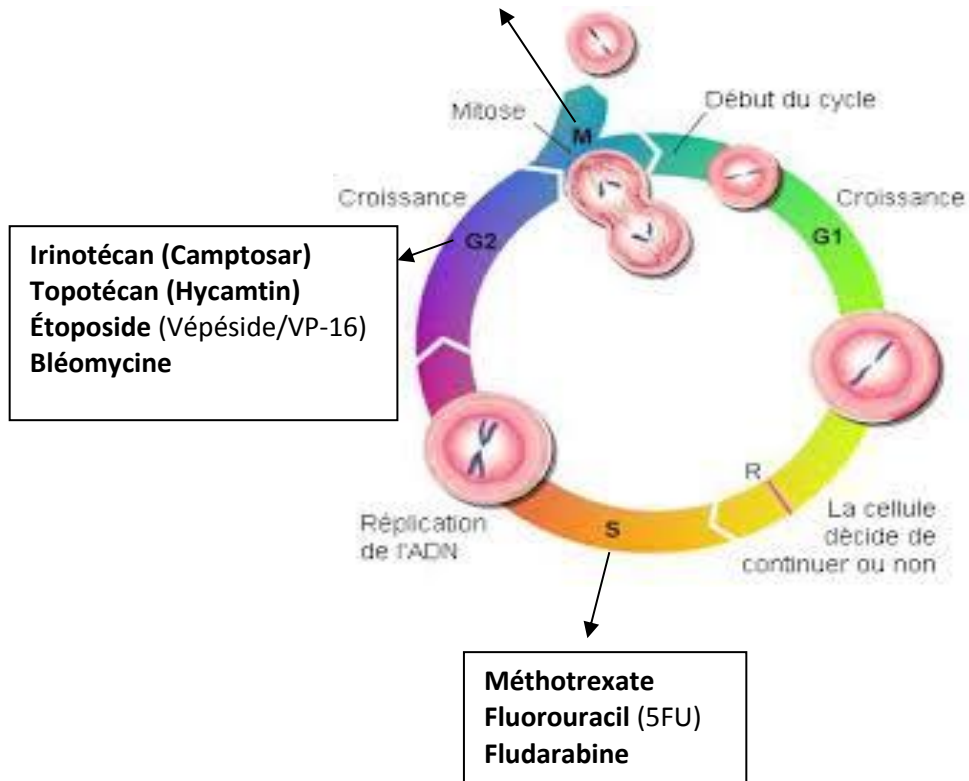
Rappelons que le processus de division cellulaire d'une cellule cancéreuse est le même que celui d'une cellule normale qui consiste en 4 phases, soit : G1, S, G2 et M. Le G0 fait référence à l'état de repos des cellules qui ne se divisent pas.

¹ Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., OTTO, Shirley E. *Oncology Nursing*, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 21, Chemotherapy**, pp 362-376, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages- Direction Québécoise de Cancérologie (DQC), Programme de formation en ligne pour les infirmières pivot en oncologie, « **Volet Plan thérapeutique : Thérapies systémiques-Partie 1** », MSSS.2014, p.1-22

² En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p. 162. **Chimiothérapie**, s. f. (gr. *khêméia*, chimie; *thérapêia*, traitement) [angl. *chemotherapy*]. Thérapeutique par les substances chimiques, en particulier au cours des maladies infectieuses et des cancers. – **c. anticancéreuse**. V. antimitotique. – **c. adjuvante** [angl. *adjuvantc.*]. C. mise en œuvre en complément de (c'est-à-dire après) la chirurgie ou la radiothérapie des cancers. – **c. néoadjuvant** [angl. *neoadjuvant c.*]. C. administrée *préalablement* à ces thérapeutiques.

Les différents agents de chimiothérapie sont classifiés en fonction de leurs effets sur le cycle de division cellulaire. Certains agents cytotoxiques seront donc plus efficaces dans certaines phases bien précises du cycle cellulaire. Voici quelques exemples :

Les **Vinca-alcaloïdes** : Vinorelbine, Vinblastine, Vincristine
Taxanes : Paclitaxel (Taxol), Docétaxel (Taxotère)



D'autres **agents dits non spécifiques** agiront sur les cellules qui sont tout simplement engagées dans le processus de division du cycle, à l'exception des cellules qui se trouvent en phase de repos (G0). Voici quelques exemples de ces agents.

Cisplatine
Carboplatine
Doxorubicine
Dacarbazine
Cyclophosphamide

Il existe une multitude d'agents de chimiothérapie utilisés pour traiter plus de 200 types différents de cancers.

La plupart des médicaments de chimiothérapie sont regroupés sous différentes classes selon l'endroit où ils exercent leur action pharmacologique dans le cycle de division et selon leur structure chimique.

Relire la section sur la croissance tumorale si nécessaire pour bien comprendre le « *doubling time* », les micro-métastases, etc.

STRATÉGIES d'ADMINISTRATION :

Bien qu'il soit possible de n'utiliser qu'un seul agent de chimiothérapie, comme lors de traitements à visée palliative par exemple, la combinaison d'agents de différentes classes engendre une meilleure réponse aux traitements comparativement à l'utilisation d'un seul agent. La chimiothérapie est donc plus souvent administrée sous forme de combinaison regroupant des antinéoplasiques de différentes classes.

La **COMBINAISON** d'agents comportant des mécanismes d'action différents **crée un effet synergique** qui augmenterait la proportion de cellules détruites dans un même temps et donc son efficacité, et réduirait les probabilités de chimiorésistance aux traitements.

De plus, l'ajout de certaines molécules potentialise l'effet cytotoxique de la chimiothérapie. À titre d'exemple, l'ajout, dans certains protocoles, de l'acide folinique potentialise l'effet de l'agent 5-Fluorouracile (5-FU).

Généralement, l'association d'agents avec des toxicités similaires doit être évitée. Par exemple, le cisplatine et le paclitaxel qui, l'un comme l'autre, peuvent causer des neuropathies périphériques sont rarement utilisés en association.

Exemples de combinaison :

EP : Étoposide+Cisplatine

FOLFOX : Fluorouracil+Leucovorin+Oxaliplatine

FOLFIRI : Fluorouracil+Leucovorin+Irinotécan

R-CVP : Rituximab+Cyclophosphamide+Vincristine+Prednisone

R-Chop : Rituximab+Cyclophosphamide+Vincristine+Adriamycine+Prednisone

CAV : Cyclophosphamide+Doxorubicine(Adriamycine)+Vincristine

AC : Adriamycine +Cyclophosphamide

Le traitement « **MYÉLOABLASTIF** » (*Myeloablative therapy*): est un traitement systémique à haute dose qui est utilisé pour la greffe de cellules souches. Il détruit la moelle (ablation) avant la greffe d'implantation de la moelle.

Le traitement d'**INDUCTION** : On peut parler de **phase d'Induction** lors des traitements pour la Leucémie aigüe quel soit de type myéloïde ou lymphoïde.

Qu'est-ce que la CHIMIORÉSISTANCE ?

C'est en se liant à une protéine à la surface des cellules que la chimiothérapie est transportée à travers la membrane cellulaire d'où elle appliquera son effet cytotoxique. Néanmoins, certaines tumeurs peuvent être naturellement résistantes à un agent de chimiothérapie ou développer une résistance après une certaine période. Le concept de résistance en chimiothérapie est complexe et les causes qui expliquent la résistance aux agents de chimiothérapie sont multifactorielles.

Ainsi, les cellules tumorales peuvent devenir résistantes à cause d'une désactivation du système de transport ou parce que le nombre de récepteurs protéiniques à la surface des cellules est moindre. S'il y a moins de récepteurs, il y a moins de chimiothérapie à l'intérieur des cellules.

Indications de traitements ou facteurs à considérés ou influençant le choix du régime de chimiothérapie.

- 1) L'éligibilité du patient pour la chimiothérapie dépend de l'âge, le diagnostic confirmé avec une biopsie de moelle osseuse (si nécessaire), son état nutritionnel, son état cardiaque, hépatique, respiratoire et rénal, les thérapies précédentes s'il y a lieu;
- 2) Type de cancer selon le résultat de pathologie (Adénocarcinome, Épidermoïde, etc.);
- 3) Le rythme de l'absorption de la chimiothérapie (intervalle du traitement et la route à prendre pour l'administration (IV, I.M, S/C, p.os, intra-vésicale (BCG, MITOMYCINE), Intrapéritonéale, Intrathécale, intracavitaire, Topique)
- 4) La localisation de la tumeur (plusieurs chimiothérapies ne passent pas la barrière encéphalique)/ (BBB) pour BLOOD-BRAIN-BARRIER;
- 5) Le **grade** et **stade** de la tumeur (les grandes tumeurs répondent généralement moins bien à la chimiothérapie) / (**Revoir la section sur la classification des tumeurs si nécessaire**);
- 6) La résistance de la tumeur à la chimiothérapie anticancéreuse.

Donc, le choix des agents dépendra des mécanismes différents de chacun, la toxicité de chacun, l'interaction biochimique et le transport cellulaire.

Liste de dosage de la chimiothérapie et toxicité³ :

La **DOSE** de chimiothérapie est généralement déterminée en fonction de la surface corporelle en mètre carré ou par kilogramme, dans le but d'individualiser les doses afin d'éviter les toxicités. Le suivi du poids est une valeur importante à évaluer à chaque traitement, car une perte ou un gain de poids de plus de 10% nécessiteront une modification de la dose de chimiothérapie.

Une modification de la dose peut néanmoins s'avérer nécessaire lors de toxicités anticipées en lien avec des comorbidités existantes, lors de toxicités antérieures à la suite de traitement déjà reçu ou lors de **TRAITEMENTS CONCOMITANTS** de radiothérapie et de chimiothérapie. Le traitement se donne le même jour, car la radiothérapie potentialise l'effet de la chimiothérapie et vice versa.

De plus, l'utilisation d'une thérapie de soutien en parallèle aux traitements de chimiothérapie telle que l'administration d'un facteur de croissance des granulocytes comme le *Filgrastim* (NEUPOGEN), pour stimuler la production de neutrophiles pourrait être nécessaire dans l'objectif de garder une dose optimale chez les personnes à risque élevé de myélosuppression ou pour éviter les retards de traitement lors d'une complication neutropénique antérieure, ce qu'on appelle prophylaxie secondaire.

1) La **dose habituelle** (*Standard-dose therapy*) : correspond à la dose habituellement administrée pour la plupart des patients;

Dans un but curatif, il est important de maintenir l'intensité de la dose à chaque cycle afin de conserver l'efficacité du traitement et obtenir une réponse thérapeutique optimale.

2) La thérapie à **haute dose** (*Hight-dose therapy*) : correspond à une augmentation de la dose du médicament est donné pour parvenir à tuer le plus de cellules tumorales possible.

Habituellement, un régime de haute dose va engendrer des effets secondaires sévères notamment au niveau de la moelle osseuse. Il y aura une immunosuppression sévère.

3) **L'intensité de la dose** : correspond à un ou des agents cytotoxiques sont administrés à une plus grande dose que la dose habituelle (standard) **et/ou** dans un temps plus court qu'à l'habitude par exemple, il est donné chaque 21 jours plutôt que chaque 28 jours.

4) **La densité de la dose** : correspond ou fait référence à l'augmentation de la dose combinée [*This refers to increased drug doses and combinations of varied drugs and is sometimes stated as doublet or triplet therapy in cancer protocols*].

³ Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., OTTO, Shirley E. *Oncology Nursing*, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 21, Chemotherapy**, p.365, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages

Le **CYCLE** : Habituellement, l'administration de la chimiothérapie se donne à partir de protocoles pré-établis par la recherche sur une base cyclique. Les cycles d'administration varient d'un protocole à l'autre selon la récupération des toxicités induites par les différents agents antinéoplasiques. Généralement, les cycles de traitement sont de 14 à 28 jours et certains contiennent plusieurs jours de traitement à l'intérieur d'un même cycle.

La **LIGNE** : Les lignes de traitements correspondent au nombre de protocoles de chimiothérapie reçu pour un site tumoral selon la réponse au traitement.

Le RÉGIME (protocole) de CHIMIOTHÉRAPIE EST DONNÉ SELON UN HORAIRE (chaque jour, chaque semaine, chaque 2 ou 3 semaines, 2 semaines sur 3, etc. selon le régime) **PROUVÉ EFFICACE** (par la recherche) **POUR TUER LA TUMEUR OU LES CELLULES TUMORALES ET PLANIFIÉES POUR LAISSER LE TEMPS AUX CELLULES NORMALES DE RÉCUPÉRER** (notamment la moelle osseuse).

La réponse aux traitements :

→**RÉMISSION COMPLÈTE** : Disparition de la tumeur, des signes et symptômes pour au moins 4 semaines. Aucune nouvelle lésion.

→**RÉMISSION PARTIELLE** : Réduction de la tumeur de 50% ou plus. Pas de progression de la tumeur, ni de métastase. Aucune nouvelle lésion.

→**MALADIE STABLE ou AMÉLIORÉE** : Réduction de 25 à 50% et amélioration clinique.

→**PAS de RÉPONSE** : Pas de modification de la tumeur. Pas d'amélioration clinique.

→**PROGRESSION** : Augmentation de la tumeur. Nouvelles métastases ou réapparition des lésions antérieures. »⁴

⁴ En collaboration, centre de Santé et de Services sociaux Jardins-Roussillon, Centre hospitalier Anna-Laberge. Document de formation de l'infirmière à la clinique d'hématologie et d'oncologie du CSSS Jardins-Roussillon (CHAL). Révisé par Nathalie McNeil, inf.Bsc, Juin 2006, p.59

PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Généralement, les effets indésirables de la chimiothérapie sont dus **aux dommages causés par la destruction de cellules saines à multiplication rapide** ou à la **toxicité induite** par les agents antinéoplasiques sur les différents systèmes de l'organisme.

Les facteurs influençant la sévérité des effets indésirables

- Le type d'agent antinéoplasique
- La dose
- La durée du traitement
- La voie d'administration
- La stratégie d'administration
- Les traitements de chimiothérapie antérieurs
- Les comorbidités
- L'état de santé en général

Les effets indésirables se présentent généralement de manière chronologique. Certains effets sont immédiats et apparaissent pendant l'administration ou dans les heures qui suivent, d'autres sont différés, c'est-à-dire qu'ils se présentent dans les jours ou les semaines qui suivent et d'autres sont tardifs et sont le résultat d'effets indésirables cumulatifs.

IMMÉDIATS —————> **DIFFÉRÉS** —————> **TARDIFS**

Interventions des soins infirmiers

La plupart des effets indésirables sont réversibles et peuvent être **dépistés et évalués** efficacement par le personnel infirmier tout au long du continuum de soins. Si une intervention médicale s'avère nécessaire, **l'infirmière se doit** de faire le lien avec le médecin traitant.

Tout symptôme dépisté ou rapporté par une personne qui reçoit des traitements antinéoplasique **DOIT ÊTRE ÉVALUÉ**.

VOIR la **NORME A (CANO), l'évaluation du patient**.

La Classification de la chimiothérapie

Norme C, suite

Cette section est tirée et inspirée du : Programme de formation en ligne pour les infirmières pivots en oncologie de la DQC, volet Plan thérapeutique et Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., **OTTO**, Shirley E. ***Oncology Nursing***.

Il existe des régimes ou protocoles de chimiothérapie propre à chacun des sites tumoraux. Nous verrons ultérieurement plusieurs de ces régimes lorsque nous parlerons de chacun de ces sites tumoraux. Par exemple, lorsque nous parlerons du cancer du sein, du poumon, du colon, de la prostate et quelques cancers hématologiques, nous ferons une nomenclature exhaustive des régimes de chimiothérapie concernant ces cancers.

Qu'en est-il de la classification des agents antinéoplasiques?

1) Les agents antinéoplasiques peuvent être classés en trois catégories selon leur potentiel de dommages tissulaires (selon l'INES⁵, 2014)⁵ :

Les agents **non irritants/non vésicants**

Les agents **irritants**

1) Les DÉRIVÉS DE PLATINE,

Les agents **vésicants**

1. Se **liant à l'ADN** / les AGENTS ALKYLANT, les NITROSAURÉES, ANTHRACYCLINE, autre ANTIBIOTIQUE (ex. Mitomycine), AUTRES (Amsacrine et trabectédine).

2. Ne **se liant pas à l'ADN** / ALCALOÏDES DE LA VINCA, les TAXANES

Cette forme de classification va grandement aider à la décision de traitement dans le cas d'une extravasation.

2) Nous pouvons également classer la chimiothérapie antinéoplasique par groupe selon l'action pharmacologique et l'interférence qu'ils font au niveau du cycle cellulaire.

⁵ Boulanger, J. Gouvernement du Québec, Institut Nationale d'excellence en santé et en services sociaux (INES⁵), ***Prise en charge de l'extravasation associé aux traitements antinéoplasiques***. Guide pratique clinique. Juin 2014, page 7

La Classification des médicaments antinéoplasiques utilisés en oncologie

par Caroline Lalonde, pharmacienne

Création : mars 2019

Classés par action pharmacologique

Chimiothérapie

Agents alkylants & platines

Ils sont indépendants du cycle cellulaire. Ils forment des liens covalents avec l'ADN.

- Cyclophosphamide (Cytoxan, Procytox) – *disponible en voie IV et PO*
- Ifosfamide (Ifex)
- Melphalan (Alkeran)
- Chlorambucil (Leukeran) – *voie PO*
- Busulfan (Myleran) – *disponible en voie IV et PO*
- Thiotepe (TESPA)
- Carmustine (BCNU)
- Lomustine (CCNU) – *voie PO*
- Bendamustine (Treanda)
- Hydroxyurée (Hydrea) – *voie PO, est spécifique à la phase S du cycle*
- Procarbazine (Matulan) – *est spécifique à la phase S du cycle*
- Dacarbazine (DTIC)
- Temozolamide (Temodal) – *voie PO*
- Trabectedine (Yondelis)
- Cisplatine (Platinol)
- Carboplatine (Paraplatin)
- Oxaliplatine (Eloxatin)

} Dérivés platines

Anthracyclines

Aussi classifiés comme des antibiotiques antitumoraux. Ils sont indépendants du cycle cellulaire. Mécanisme multiple : intercalant de l'ADN, inhibiteurs de la topoisomérase II et formation de radicaux libres produisant des dommages à l'ADN par stress oxydatif.

- Doxorubicine (Adriamycin)
- Doxorubicine liposomale (Caelyx)
- Daunorubicine (Cerubidine)

- Idarubicine (Idamycin)
- Epirubicine (Pharmorubicin)
- Mitoxantrone – *structurellement semblable aux anthracyclines*
- Mitomycine – *se comporte comme un alkylant, mais produit des radicaux libres comme les anthracyclines*

Antimétabolites

Ils sont spécifiques à la phase S (synthèse) du cycle cellulaire et déclenchent l'apoptose.

Techniquement, sont tous des pro-drug.

Analogues des purines

- 6-mercaptopurine (Purinethol)
 - 6-thioguanine (Lanvis)
- } Analogues de la guanine
-
- Fludarabine (Fludara)
 - Cladribine (Leustatin)
- } Analogues de l'adénine

Analogues des pyrimidines

- 5-Fluorouracil (Acrucil)
 - Capécitabine (Xeloda) – *voie PO*
- } Analogues de la thymidine
-
- Cytarabine (Cytosar)
 - Gemcitabine (Gemzar)
- } Analogues de la cytosine
-
- Azacitidine (Vidaza) – *mécanisme d'action multiple, analogue de la cytidine*

Analogues des folates

- Methotrexate (Ametopterine)
 - Pemetrexed (Alimta)
- } Analogues de l'acide folique

Antimicrotubules

Ils sont spécifiques à la phase M (mitose) du cycle cellulaire. Les alcaloïdes de la Vinca et les analogues de l'halichondrine B sont des inhibiteurs de la polymérisation des microtubules.

Les taxanes stabilisent les microtubules (inhibiteurs de la dépolymérisation).

Taxanes

- Paclitaxel (Taxol)
- Paclitaxel nanoparticule lié à l'albumine (Abraxane)
- Docetaxel (Taxotère)
- Cabazitaxel (Jevtana)

Alcaloïdes de la Vinca

- Vincristine (Oncovin)
- Vinblastine (Velbe)
- Vinorelbine (Navelbine)

Analogue de l'halichondrine B

- Eribuline (Halaven)

Antibiotiques antitumoraux

- Les anthracyclines (voir ci-haut, p.78)
- Bléomycine (Blenoxane) – *spécifique à la phase G, la phase M et la phase S du cycle cellulaire*
- L-asparaginase – *spécifique à la phase G1 du cycle cellulaire*

Inhibiteurs des topoisomérases

Ils inhibent les enzymes qui coupent puis rétablissent la liaison de la double hélice (sur un seul brin la topoisomérases I et sur deux brins la topoisomérase II).

Inhibiteurs de la topoisomérase I

- Irinotécan (Camptosar)
 - Irinotécan liposomale (Onivyde)
 - Topotécan (Hycamtin)
- 
- Analogues camptothécine

Inhibiteurs de la topoisomérase II

- Étoposide (Vepesid)
 - Téniposide (Vumon)
- 
- Analogues d'épipodophyllotoxines

Hormonothérapie

Modulateurs des récepteurs à l'estrogène

SERM (selective estrogen receptor modulator)

- Tamoxifène (Tamofen) – *est une pro-drug, activité d'antagoniste et d'agoniste partiel*
- Raloxifène (Evista) – *pour l'ostéoporose, pas utilisé en oncologie*

SERD (selective estrogen receptor downregulator)

- Fulvestrant (Faslodex) – *activité d'antagoniste sélectif*

Inhibiteurs de l'aromatase

Chez les femmes ménopausées, les estrogènes sont produits grâce à la conversion des androgènes en estrogènes. L'aromatase est l'enzyme qui catalyse cette conversion. En inhibant l'aromatase, ces agents diminuent les taux d'estrogènes en bloquant la conversion.

Stéroïdiens (irréversibles)

- Exémestane (Aromasin)

Non stéroïdiens (réversibles)

- Anastrozole (Arimidex)
- Létrozole (Femara)

Anti-androgènes

La testostérone est transformée en dihydrotestostérone (DHT) par l'enzyme 5-alpha-réductase. Les antiandrogènes non stéroïdiens sont des analogues du DHT, inhibiteurs compétitifs des récepteurs androgènes par modification de leur conformation.

Non stéroïdiens

- Bicalutamide (Casodex)
- Nilutamide (Anandron)
- Flutamide (Euflex)
- Enzalutamide (Xtandi)

Dans le cancer de la prostate résistant à la castration, il y a une augmentation de la conversion du déshydroépiandrostérone (DHEA) et de l'androsténédione (AD) en testostérone par l'activité du complexe enzymatique CYP17A.

Stéroïdiens (inhibiteur irréversible du CYP17A)

- Abiratérone (Zytiga)

Analogues LHRH

La LHRH (luteinizing hormone releasing hormone), aussi appelée GnRH (gonadotropin releasing hormone) régule la production de la testostérone. Les agonistes LHRH provoquent une augmentation transitoire de la testostérone, avant de bloquer la libération de LH. Les antagonistes sont des inhibiteurs LHRH et n'entraînent pas d'augmentation initiale de la testostérone.

Agonistes

- Goséréline (Zoladex LA, Zoladex)
- Buséréline (Suprefact, Suprefact Depot)
- Leuprolide (Lupron, Lupron Depot, Eligard)
- Triptoréline (Trelstar, Trelstar LA)

Antagonistes

- o Degarelix acétate (Firmagon)

Thérapie ciblée

Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux ciblent des récepteurs spécifiques sur les cellules cancéreuses dans le but d'activer ou d'inhiber une cascade de signalisation pour éventuellement causer l'apoptose. Certains de ces récepteurs sont des tyrosines kinases.

- Alemtuzumab (Mabcampath) – *CD52*
- Rituximab (Rituxan) – *CD20*
- Obinutuzumab (Gazyva) – *CD20*
- Ofatumumab (Arzerra) – *CD20*
- Daratumumab (Darzalex) – *CD38*
- Brentuximab vedotin (Adcetris) – *combinaison d'un anti CD30 et d'un antimicrotubules*
- Bevacizumab (Avastin) – *VEGF*
- Ramucirumab (Cyramza) – *VEGFR-2*
- Cetuximab (Erbix) – *EGFR*
- Panitumumab (Vectibix) – *EGFR*
- Trastuzumab (Herceptin) – *anti-HER2*
- Trastuzumab-emtansine (Kadcyla) – *anti-HER2 fixé à un agent cytotoxique nommé emtansine, un complexe qui contient un inhibiteur des microtubules (DM1) et un agent de liaison thioéther (MCC)*
- Pertuzumab (Perjeta) – *anti HER2, se lie à une région du domaine HER2 différente du trastuzumab*

Inhibiteurs tyrosine kinase

Les tyrosines kinases sont des récepteurs membranaires responsables de l'activation de différentes voies de signalisations intracellulaires qui permettent la survie et la division cellulaire. En inhibant les récepteurs tyrosine kinase, les cellules cancéreuses ne peuvent plus survivre ni se diviser. Dans certains cas, les cellules doivent avoir ou ne pas avoir une certaine mutation pour que le traitement soit efficace. Quelques exemples de ces récepteurs sont : EGFR (epidermal growth factor receptor), VEGF (vascular endothelial growth factor), ALK (anaplastic lymphoma kinase), PDGF (platelet-derived growth factor), etc.

- ○ Afatinib (Giotrif) – *EGFR, HER2, HER3, HER4 / cancer du poumon*
- Axitinib (Inlyta) – *VEGFR-1,2,3 / cancer du rein*
- Alectinib (Alecensaro) – *ALK / cancer du poumon*
- Cabozantinib (Cabomethyx) – *VEGFR-1,2,3, MET, RET / cancer du rein*
- Ceritinib (Zykadia) – *ALK / cancer du poumon*
- Cobimetinib (Cotellic) – *MEK / mélanome*
- Crizotinib (Xalkori) – *ALK / cancer du poumon*
- Darafenib (Tafinlar) – *BRAF / mélanome*
- Erlotinib (Tarceva) – *EGFR / cancer du poumon*
- Gefetinib (Iressa) – *EGFR / cancer du poumon*
- Imatinib (Gleevec) – *BCR-ABL / leucémie myéloïde chronique*
- Lapatinib (Tykerb) – *EGFR, HER2 / cancer du sein*
- Lenvatinib (Lenvima) – *VEGFR, FGFR, PDGFR / cancer de la thyroïde*
- Olaparib (Lynparza) – *PARP / cancer de l'ovaire, cancer du sein*
- Osimertinib (Tagrisso) – *EGFR / cancer du poumon*
- Palbociclib (Ibrance) – *CDK4, CDK6 / cancer du sein*
- Pazopanib (Votrient) – *VEGFR, PDGFR, c-KIT / cancer du rein*
- Regorafenib (Stivarga) – *VEGFR-1,2,3, KIT, RET, BRAF, PDGFR, FGFR / cancer du colon, foie, GIST*
- Ribociclib (Kisqali) – *CDK4, CDK6 / cancer du sein*
- Ruxolitinib (Jakavi) – *JAK1 et JAK2 / syndrome myéloprolifératif*
- Sorafenib (Nexavar) – *VEGFR, FLT3, KIT, RAF / cancer du rein, cancer du foie*
- Sunitinib (Sutent) – *PDGFR, VEGFR-1,2,3, KIT, FLT-3, RET, CSF / cancer du rein, pancréas, GIST*
- Trametinib (Mekinist) – *MEK / mélanome, cancer du poumon*
- Vandetanib (Caprelsa) – *VEGFR-2, EGFR, RET / cancer de la thyroïde*
- Vemurafenib (Zelboraf) – *BRAF / mélanome*
- Vismodegib (Erivedge) – *Hedgehog / cancer de la peau (non mélanome)*

Inhibiteurs mTOR

La mTOR est une protéine kinase intracellulaire qui permet la prolifération cellulaire, l'angiogénèse et le métabolisme cellulaire. Elle produit son action en activant ou en inhibant des signaux provenant de facteurs de croissance par exemple.

- Everolimus (Afinitor)
- Temsirolimus (Torisel)

Inhibiteurs des protéasomes

Ils sont spécifiques à la phase G2-M du cycle cellulaire. Ils inhibent le protéasome 26S, une enzyme responsable de dégrader les protéines cellulaires. Cette inhibition cause l'accumulation des protéines ubiquitinées, ce qui induit l'arrêt cellulaire et l'apoptose.

- Carfilzomib (Kyprolis) - *inhibiteur irréversible*
- Bortezomib (Velcade) - *inhibiteur réversible*

Immunomodulateurs

De multiples mécanismes d'action ont été identifiés incluant : augmenter l'expression de l'hémoglobine par les érythrocytes, inhiber la prolifération de cellules tumorales hématopoïétiques, renforcer les cellules T et NK, inhiber l'angiogénèse, inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires, etc. Ils sont des agents immunosuppresseurs. Ils sont tératogènes et contre-indiqués chez les femmes enceintes et les femmes à risque de le devenir. Pour éviter l'exposition au fœtus, les trois agents de cette classe sont disponibles via un programme de distribution contrôlé nommé *RevAid* dans lequel le prescripteur, le patient et le pharmacien doivent être inscrits.

- Lenalidomide (Revlimid)
- Pomalidomide (Pomalyst)
- Thalidomide (Thalomid)

Immunothérapie

Ils sont des anticorps monoclonaux inhibiteurs de points de contrôle. Ils exercent leur fonction en agissant sur différentes voies exploitées par les cellules tumorales pour s'échapper du système immunitaire. En bloquant la liaison du récepteur PD-1 au ligand PDL1 ou en bloquant l'antigène CTLA-4, ils réactivent les lymphocytes T cytotoxiques et leur infiltration dans les cellules tumorales.

Anti PD-L1

- Nivolumab (Opdivo)
- Pembrolizumab (Keytruda)
- Atezolizumab (Tecentriq)
- Durvalumab (Imfinzi)
- Avelumab (Bavencio)

Anti CTLA-4

- Ipilimumab (Yervoy)

Sources utilisées : Monographies de produit (mars 2019), monographies du BC cancer (mars 2019)

Radiosensibilisants

Certaines chimiothérapies augmentent la sensibilité de la tumeur à la radiothérapie. Ce concept repose sur le fait de donner le traitement de chimiothérapie en concomitance avec de la radiothérapie pour en augmenter l'efficacité.

Voici des exemples:

- Cisplatine (Platinol)
- Docétaxel (Taxotère)
- Paclitaxel (Taxol)
- Gemcitabine (Gemzar)
- 5-Fluorouracil (Atracil)
- Capecitabine (Xeloda)

Cytoprotecteurs

Ces agents protègent les cellules et tissus normaux contre les effets néfastes de la chimiothérapie tels que la cardiotoxicité, la néphrotoxicité, la toxicité de la vessie, etc., et préservent les effets antitumoraux.

- **Dexrazoxane (Zinecard)**

Prévient ou diminue la cardiotoxicité liée aux anthracyclines en réduisant la formation de complexe feranthracycline qui résulte en la formation de radicaux libres. Théoriquement indiqué seulement en cancer du sein métastatique, mais pourrait être aussi utilisé dans d'autres cancer. Peu utilisé en pratique.

- **Mesna (Mesnex)**

Prévient ou diminue les cystites hémorragiques induites par l'ifosfamide ou le cyclophosphamide en interagissant avec le métabolite cystotoxique dans la vessie.

- **Amifostine (Ethyol)**

Cytoprotecteur et radioprotecteur. Diminue l'effet cumulatif du cisplatine au niveau de la toxicité rénale. Diminue aussi xérostomie induite par la radiothérapie en cancer ORL.

Classés par potentiel de dommages tissulaires

Classification des agents antinéoplasiques selon leur potentiel de dommage cellulaire en cas d'extravasation

Agent Vésicant

Agent se liant à l'ADN

<u>Agent alkylant</u>	<u>Anthracycline</u>	<u>Autre (antibiotique)</u>	<u>Autre</u>
Busulfan Carmustine	daunorubicine doxorubicine Épirubicine Idarubicine	dactinomycine mitomycine C mitoxantrone streptozocine	amsacrine trabectédine

Agent ne se liant pas à l'ADN

<u>Alcaloïde de la vinca</u>	<u>Taxanes</u>
Vinblastine Vincristine Vinorelbine	docétaxel paclitaxel

Agent irritant

Bendamustine*	étoposide	melphalan	témozolomide
Carboplatine	fluorouracil	nélarabine	téniposide
Cisplatine †	ifosfamide	oxaliplatine*	topotécan
Dacarbazine	irinotécan	paclitaxel en	trastuzumab
Doxorubicine liposomalepégylée		nanoparticules lié	emtansine
		À de l'albumine*	

Agent non irritant/non vésicant

Alemtuzumab	cabazitaxel	fludarabine	pémétréxed
Asparaginase	cétuximab	gemcitabine	pertuzumab
Azacitidine	cladribine	interféron	raltitrexed
Bévacizumab	clofarabine	ipilimumab	rituximab
Bléomycine	cyclophosphamide	métotrexate	temsirolimus
Bortézomib ‡	cytarabine	ofatumumab	thiotépa
Brentuximab	éribuline	panitumumab	trastuzumab
			Trioxyde d'arsenic

* D'autres sources (rapports de cas, lignes directrices) ont rapporté des propriétés vésicantes à ces agents.

† D'autres sources (rapports de cas, lignes directrices) ont rapporté des propriétés irritantes à cet agent.

‡ Le cisplatine est considéré comme vésicant à des concentrations égales ou supérieures à 0,4 mg/ml selon certaines sources. Par contre, les recommandations actuelles de dilution en font un agent habituellement irritant.

Source : INES⁵S. Prise en charge de l'extravasation associée aux traitements antinéoplasiques. Guide de pratique clinique Juin 2014

Classés par potentiel émétique

Risque émétique des antinéoplasiques et des thérapies ciblées administrés
par **VOIE INTRAVEINEUSE**

Hautement émétique (> 90 %)

Anthracycline + cyclophosphamide** – Amsacrine (≤ 300 mg/m²) – Carmustine (> 250 mg/m²) – Cisplatine* – Cyclophosphamide ($> 1,5$ g/m²)* – Dacarbazine (DTIC) – Dactinomycine – Ifosfamide (≥ 10 g/m²) – Melphalan – Méthotrexate (≥ 1 g/m²) – Streptozocine –

Modérément émétique (30-90 %)

Amifostine (> 300 mg/m²) – Arsenic trioxide – Azacytidine – Bendamustine – Busulfan – Carboplatine* – Carmustine (≤ 250 mg/m²) – Clofarabine – Cyclophosphamide ($\leq 1,5$ g/m²)* – Cytarabine (> 200 mg/m²) – Daunorubicine – Doxorubicine* – Épirubicine* – Eribuline – Idarubicine – Ifosfamide (< 10 g/m²) – Interféron alpha (≥ 10 MU/m²) – Irinotécan – Méthotrexate (≥ 250 mg/m² et < 1 g/m²) – Oxaliplatine

Faiblement émétique (10-30 %)

Amifostine (≤ 300 mg/m²) – Bortézomib – Cabazitaxel – Cytarabine (> 100 et ≤ 200 mg/m²) – Docétaxel – Doxorubicine HCL liposomale – Étoposide – 5-Fluorouracile – Gemcitabine – Ibritumomab – Ixabepilone – Méthotrexate (≥ 50 mg/m² et < 250 g/m²) – Mitomycine – Mitoxantrone – Nab-paclitaxel – Paclitaxel – Pemetrexed – Raltitrexed – Temsirolimus – Teniposide – Thiotepa – Topotécan – Tositumomab – Trastuzumab

Très faiblement émétique (< 10 %)

Alemtuzumab – Bevacizumab – Bléomycine – Cetuximab – Cladribine (2CDA) – Cytarabine (< 100 mg/m²) – Decitabine – Dexrazoxane – Fludarabine – Interféron alpha (≤ 5 MU/m²) – Interleukine-2 – Ipilimumab – L-asparaginase – Méthotrexate (< 50 mg/m²) – Panitumumab – Rituximab – Temsirolimus – Vinblastine – Vincristine – Vinorelbine

* Agents connus pour causer des nausées retardées.

** Recommandation de l'ASCO 2012, sur la base d'études effectuées chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées administrés par **VOIE ORALE**

Hautement émétisant (> 90 %)

Procarbazine

Modérément émétisant (30-90 %)

Busulfan (≥ 4 mg/jour) – Cyclophosphamide (≥ 100 mg/m²/jour) – Estramustine – Imatinib – Lomustine (un seul jour) – Témozolomide – Vemurafenib (monographie)

Faiblement émétisant (10-30 %)

Axitinib – Busulfan (< 4 mg/jour) – Capécitabine – Crizotinib (monographie) – Cyclophosphamide (< 100 mg/m²/jour) – Etoposide – Everolimus – Fludarabine – Lapatinib – Lenalidomide – Nilotinib – Sunitinib –

Très faiblement émétisant (< 10 %)

Chlorambucil – Erlotinib – Dasatinib – Gefitinib – Hydroxyurée – Melphalan – Mercaptopurine – Méthotrexate – Pazopanib – Sorafenib – Thalidomide – Thioguanine

Source : CEPO. Prévention et traitement des N et V induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Octobre 2012.