

La thérapie ciblée

(Thérapie systémique)

Norme C, suite

La THÉRAPIE CIBLÉE¹

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*.

Pendant plusieurs décennies, les thérapies cytotoxiques traditionnelles, comme la chimiothérapie, représentaient l'un des seuls moyens de lutte contre le cancer.

Dans les dernières années, et grâce au progrès de la biologie moléculaire, des sites d'impact précis ont été mis en évidence, ce qui a permis le développement de nouveaux agents capables de cibler précisément des molécules présentes ou surexprimées dans certains types de tumeurs.

Normalement, toutes les cellules du corps humain reçoivent et transmettent de l'information essentielle au noyau interne en utilisant des voies de signalisation biochimique. Les récepteurs membranaires, qui sont situés à la surface de la cellule, reçoivent des signaux provenant du milieu extracellulaire et les transmettent à la cellule grâce à une chaîne de molécules de signalisation. Ces molécules de signalisation, aussi appelées seconds messagers, forment des voies distinctes menant au noyau cellulaire. Les signaux émis influent sur la croissance cellulaire, la différenciation cellulaire, la multiplication et la survie des cellules.

Une voie de signalisation est activée lorsqu'un ligand se lie à la partie extracellulaire d'un récepteur membranaire. Le ligand peut être un facteur de croissance, une hormone, un anticorps ou une autre substance chimique. Une fois lié, le récepteur est activé et provoque l'envoi du message vers l'intérieur de la cellule par la cascade de signalisation afin de livrer le signal au noyau cellulaire.

Contrairement à la chimiothérapie et à la radiothérapie dont l'action interfère dans le processus de division cellulaire, la thérapie ciblée utilisée en oncologie attaque des molécules cibles faisant partie des voies de signalisation cellulaire. Les cibles les plus courantes sont : les ligands qui se lient aux récepteurs membranaires et les activent, des récepteurs membranaires, des molécules de signalisation intracellulaire ou encore des facteurs de transcription situés dans le noyau (OnCible, 2012).

En ciblant ces molécules, les traitements bloquent les mécanismes qui provoquent la formation des tumeurs ainsi que leur progression. (OnCible, 2012).

Sous l'appellation thérapie ciblée, on retrouve plusieurs types de thérapies dont les **anticorps monoclonaux**, **molécules « mabs »** et les **agents à petites molécules**.

Les anticorps monoclonaux agissent généralement à l'extérieur de la cellule. Ils ciblent soit un ligand de la partie extracellulaire, ainsi le ligand ne pourra pas se fixer au récepteur membranaire, soit un récepteur de croissance présent à la surface des cellules qui empêchera le ligand de se lier au récepteur, le site de liaison n'étant plus accessible. Ils bloquent ainsi la transmission des signaux biochimiques vers l'intérieur des cellules afin de ralentir la croissance

¹ 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.17-23

tumorale, freiner la prolifération du cancer ou encore inhiber la vascularisation ou l'irrigation de la tumeur (OnCible, 2012, p.89 et 146).

Voici quelques exemples d'agents ciblés utilisés dans le traitement de différents types de cancer.

ANTICORPS MONOCLONAUX (molécules « mabs ») / I.V.

TRASTUZUMAB (Herceptin)	Inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR / HER2 (neu)
PANITUMUMAB (Vectibix)	Inhibiteur de récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR
CÉTUXIMAB (Erbix)	Inhibiteur de récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR
BEVACIZUMAB (Avastin)	Inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF
RITUXIMAB (Rituxan)	Inhibiteur de l'antigène CD-20
OBINUTUZUMAB (Gazyva)	Anti CD 20 de type II (isotype IgG1) modifié par glyco-ingénierie

AGENTS À PETITES MOLÉCULES / per os

Pour leur part, les agents à petites molécules agissent généralement à l'intérieur de la cellule. Ils ciblent la partie intracellulaire des récepteurs membranaires, les molécules de signalisation qui transmettent les messages à travers la cellule ou les facteurs de transcription dans le noyau afin d'inhiber la cascade de signalisation et ainsi la prolifération cellulaire.

Voici quelques exemples :

AFINITOR (Évérolimus)	Inhibiteur de la kinase mTor
SUNITINIB (Sutent)	Inhibiteur de kinases multiples
IMATINIB (Gleevec)	Inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de Bcr-ABL
GEFITINIB (Iressa)	Inhibiteur de la portion intracellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR
ERLOTINIB (Tarceva)	Inhibiteur de la portion intracellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR
LAPATINIB (Tykerb)	Inhibiteur de la portion intracellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR / HER2 neu

Contrairement à la chimiothérapie traditionnelle, la thérapie ciblée tente de limiter les dommages aux cellules normales. Ses actions sur les molécules ciblées des cellules saines entraînent une gamme d'effets indésirables différents de ceux de la chimiothérapie. (Guide OnCible, 2012) Il semble y avoir beaucoup moins de nausées, vomissements et d'anomalies hématologiques.

Principaux effets indésirables² :

RÉACTIONS d'HYPERSENSIBILITÉ	IMMÉDIAT lors de la perfusion, communes avec les anticorps. Surtout : <u>RITUXIMAB (Rituxan)</u> / <u>GAZYVA</u>
RÉACTIONS CUTANÉES	Érythème, rash, acnéiforme, altération des cheveux et des poils, ainsi que le syndrome palmo-plantaire.
TROUBLES VASCULAIRES	HTA et Thromboembolie.
TROUBLES DE LA FONCTION CARDIAQUE	Insuffisance cardiaque marquée par la diminution de la fraction d'éjection et une augmentation de l'onde T.
AUTRES	Diarrhée, protéinurie, retard de cicatrisation, asthénie, perforation digestive.

² Vous référer au guide de ressources OnCible élaboré par un comité de pharmaciens en oncologie en collaboration avec le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) pour une liste plus exhaustive des effets indésirables spécifiques à chaque molécule ciblée et pour en connaître davantage sur la prévention et la prise en charge des effets indésirables.