

Item 141 : Traitement des cancers :

« Décrire les grands principes des traitements en cancérologie »

« Expliquer les effets secondaires les plus fréquents et les plus graves des traitements »

Objectifs

- Connaître les principaux mécanismes d'action des anticancéreux cytotoxiques
- Connaître les principes de la résistance aux anticancéreux cytotoxiques
- Connaître les principaux effets indésirables des anticancéreux cytotoxiques et leur prévention

Plan

1. Mécanismes d'action

- 1.1. Aspects généraux
- 1.2. Notion de phase et de cycle

2. Résistances aux anticancéreux cytotoxiques

3. Effets indésirables

- 3.1. Effets indésirables communs
 - 3.2. Effets indésirables particuliers
-

Introduction

Les principaux médicaments utilisés en chimiothérapie anti-cancéreuse peuvent être classés en :

- **Agents cytotoxiques : traités dans ce chapitre**
- Hormone et agents bloquant la sécrétion d'hormones ou antagonistes de l'action des hormones stéroïdiennes essentiellement (oestrogènes, androgènes) ou TSH : c'est l'hormonothérapie
- Modificateurs de la réponse immunitaire : ils stimulent la réponse immune anti-cancéreuse, il s'agit essentiellement de l'interleukine 2 et de l'interféron alpha.
- Anticorps monoclonaux dirigés contre des facteurs impliqués dans la prolifération et la différenciation tumorale : ex rituximab (Mabthera[®]) (anticorps anti-CD20 dans le traitement de certains lymphomes), ex trastuzumab : anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Une surexpression de HER2 s'observe dans 20 à 30 % des cancers primitifs du sein. Trastuzumab (Herceptin[®]) est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2.

1. Mécanismes d'action des agents anti-cancéreux cytotoxiques

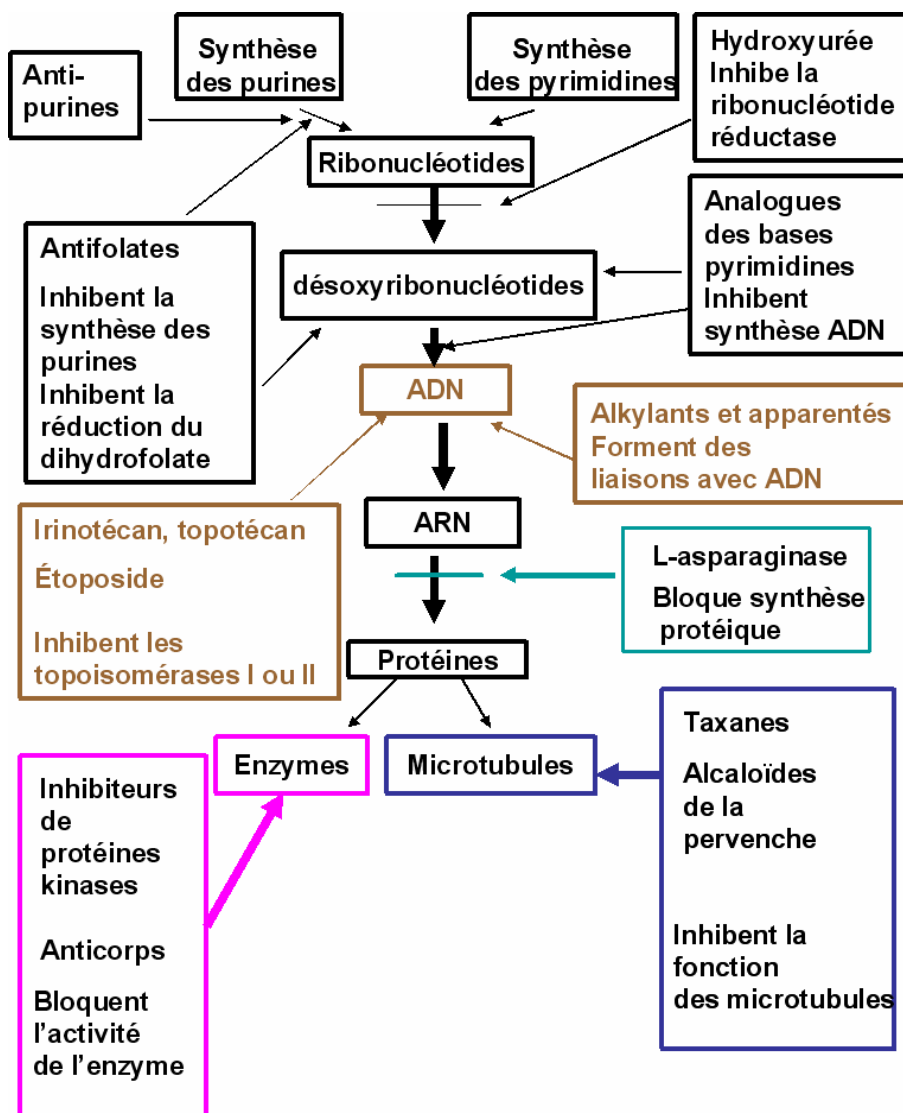
L'objectif de la chimiothérapie cytotoxique anti-cancéreuse est de détruire la totalité des cellules cancéreuses. La plupart des agents cytotoxiques utilisés en chimiothérapie anticancéreuse interagissent avec l'ADN ou ses précurseurs : ils inhibent la synthèse de l'ADN ou induisent des lésions irréparables de l'ADN. Certains agents agissent après la phase de transcription : ils interagissent avec des protéines et des enzymes impliquées dans la prolifération/division cellulaire : par exemple, les taxanes se fixent sur la tubuline et empêchent la division cellulaire.

Les drogues cytotoxiques ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses, elles agissent aussi sur les cellules normales à prolifération rapide telles que les cellules de la moelle osseuse, les cellules de la muqueuse digestive, les gonades, la peau, les phanères. C'est de cette non-spécificité que découle leur toxicité.

Plus récemment, des agents inhibant spécifiquement des enzymes responsables de la prolifération de certaines cellules cancéreuses ont été développés. Par exemple : l'imatinib (Glivec[®]) inhibe spécifiquement la Bcr-Abl tyrosine kinase responsable de la prolifération des cellules cancéreuses de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) positive pour le chromosome Philadelphie, seules les cellules exprimant Bcr-Abl tyrosine kinase sont atteintes.

1.1. Aspects généraux du mode d'action des anticancéreux cytotoxiques : différents mécanismes d'action

Les agents cytotoxiques anticancéreux peuvent être classés selon leur mécanisme d'action :



1.1.1. Inhibition de la synthèse d'ADN :

- les antimétabolites :

Ce sont des analogues structuraux ou faux substrats qui vont s'incorporer dans l'ADN à la place des bases purines ou pyrimidiques, ou inhiber des voies essentielles à la synthèse *de novo* de ses bases.

o les Antifolates :

Les antifolates [méthotrexate (Novatrex[®]), Méthotrexate[®], Ledertrexate[®]], pémétréxed (Alimta[®]), raltitrexed (Tomudex[®]), administration iv ou *per os*], analogues structuraux de l'acide folique, qui agissent en inhibant des processus métaboliques dépendants des folates essentiels à la réplication cellulaire : ils inhibent les enzymes clés de la biosynthèse de la thymidine et des bases puriques (adénine, guanine) : ils inhibent la

DHFR (dihydrofolate réductase), la thymidylate synthétase. Les antifolates pénètrent dans les cellules par transport actif et sont polyglutaminés dans la cellule.

L'administration d'acide folinique (forme active de l'acide folique) qui est d'emblée actif sans intervention de la DHFR réduit la toxicité des antifolates.

○ Anti-purines :

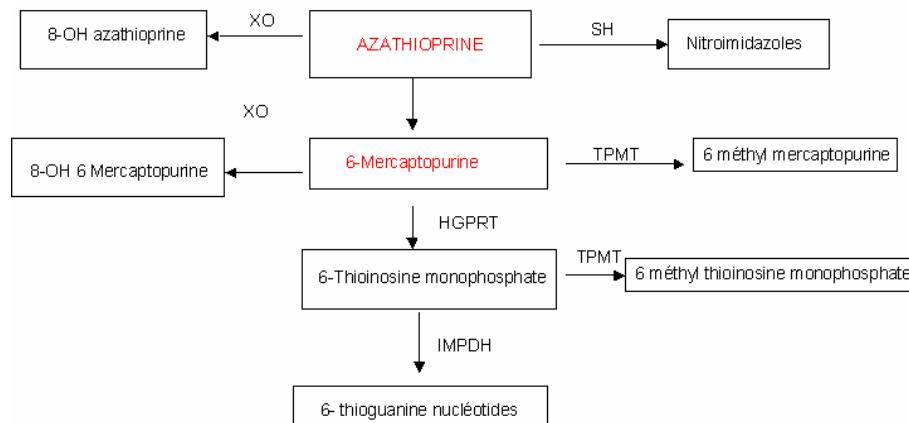
- **cladribine** (Leustatine[®], Litak[®], administration iv) : analogue des bases puriques : métabolisme intra-cellulaire en dérivés triphosphates qui s'incorporent dans l'ADN, l'altèrent et inhibent sa transcription. La cladribine est indiquée dans le traitement des leucémies.

- **fludarabine** (Fludara[®], administration iv) : analogue des bases puriques, métabolisme intra-cellulaire en dérivés triphosphates qui inhibent diverses enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN. La fludarabine est indiquée dans le traitement de certaines leucémies.

- **6-mercaptopurine (Purinéthol[®]), azathioprine (Imurel[®])** (administration *per os*)

L'azathioprine et la mercaptopurine sont des analogues structuraux des bases puriques. Une partie de l'azathioprine est métabolisée en 6-mercaptopurine. La 6-mercaptopurine et ses métabolites inhibent la synthèse de l'ADN et de l'ARN par compétition avec les bases puriques endogènes et par rétro-inhibition des enzymes responsables de la synthèse endogène des bases puriques. De plus, ils induisent la synthèse d'ADN et d'ARNm anormaux en s'incorporant à la place des bases puriques. Il existe un polymorphisme génétique de la TPMT (thiopurine méthyl transférase), enzyme impliquée dans le métabolisme de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine (voir schéma ci-dessous).

Il existe 3 génotypes de TPMT associés à 3 phénotypes : 89 % d'homozygotes normaux avec une activité TPMT élevée ; 11 % d'hétérozygotes avec une TPMT à activité intermédiaire et 1 personne sur 300 homozygotes mutés déficiente en TPMT. Chez les sujets homozygotes mutés, déficients en TPMT, la prise d'azathioprine ou de 6 mercaptopurine entraîne une toxicité hématologique (leucopénie, aplasie médullaire) liée à une production plus importante de 6 thioguanine nucléotide. Avant l'instauration d'un traitement par azathioprine ou 6 mercaptopurine, il est recommandé de réaliser un phénotypage de la TPMT (mesure de l'activité de la TPMT *in vitro* sur un prélèvement de globules rouges) ou un génotypage. Il faudra exclure le traitement par ces deux molécules chez les homozygotes mutés à activité TPMT nulle ou très faible et adapter la posologie chez les hétérozygotes en fonction de l'activité de la TPMT.



HGPRT = hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase

XO = xanthine oxydase

IMPDH : inositol monophosphate deshydrogénase

SH : molécules soufrées, essentiellement glutathion

Métabolisme de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine

○ Analogue des bases pyrimidiques :

Ce sont des prodrogues, qui subissent un métabolisme intra-cellulaire indispensable en dérivés triphosphates. Ils ont un mécanisme d'action complexe : ils s'incorporent dans les acides nucléiques et

inhibent certaines enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN (thymidylate synthase) ou dans la réparation de l'ADN.

Les analogues des bases pyrimidiques sont : le 5-fluorouracile (5-FU, administration par voie iv), la capécitabine (prodrogue du 5-FU, administrable per os), la cytarabine (=Ara-C, Aracytine[®], Dépocyté[®], administration iv) et la gemcitabine (Gemzar[®], administration iv). Ils sont indiqués dans le traitement de tumeurs solides et de certaines leucémies.

- Inhibition d'enzymes impliquées dans la synthèse d'ADN

○ Inhibiteurs de topoisomérases I et II

Les topoisomérases sont des enzymes assurant la spiralisation / déspiralisation de l'ADN après avoir créé des coupures transitoires de l'un (topoisomérase I) ou des deux (topoisomérase II) brins d'ADN puis elles assurent la réparation de ses coupures. Elles permettent une relaxation des forces de torsion générées au moment de la réplication.

Les inhibiteurs des topoisomérase I ou II stabilisent le complexe de clivage et empêchent l'étape de réparation et provoquent une coupure définitive des brins d'ADN ce qui induit l'apoptose des cellules.

Les inhibiteurs de la topoisomérase I sont des dérivés de la camptothécine : l'irinotécan (Campto[®], administration iv) et le topotécan (Hycamtin[®], administration iv). Ils sont indiqués dans le traitement de tumeurs solides. L'irinotécan est une prodrogue métabolisée par le foie en produit actif par le CYP 3A4, la diarrhée tardive (survenant plus de 24 heures après l'administration d'irinotécan) constitue une toxicité limitante de ce produit.

L'inhibiteur de la topoisomérase II est un dérivé de la podophyllotoxine (podophyllotoxine : extrait d'une plante d'Amérique la podophyllum peltatum) : l'étoposide. L'étoposide (Celltop[®], Vépéside[®], administration iv ou *per os*) possède une activité antitumorale à large spectre à la fois sur les tumeurs d'origine hématopoïétique et sur les tumeurs solides.

Les anthracyclines, agents intercalants sont aussi des inhibiteurs de la topoisomérase II.

○ Inhibiteur de la ribonucléotide réductase : hydroxyurée

L'hydroxyurée (Hydréa[®]) inhibe la ribonucléotide diphosphate réductase qui réduit les ribonucléotides en déoxyribonucléotides qui sont ensuite incorporés dans l'ADN. L'hydroxyurée agit essentiellement sur la moelle osseuse et est utilisée dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques, elle est bien absorbée par voie orale.

1.1.2 Interaction avec l'ADN

- Agents alkylants et apparentés

Les agents alkylants possèdent un ou plusieurs groupes alkyles électrophiles, d'où leur nom. Les groupes électrophiles vont établir des liaisons covalentes avec l'ADN. Ceci va inhiber la réplication et transcription de l'ADN, induire la libération de radicaux libres qui vont provoqués des cassures des brins d'ADN. Ces agents sont aussi mutagènes et cancérigènes. Ils agissent pendant la division cellulaire quelle que soit la phase.

Les agents électrophiles qui agissent selon le même mécanisme mais sans avoir de groupe alkyles sont dits apparentés : ce sont les dérivés du platine, le thiotépa, la mitomycine C, la procarbazine, la dacarbazine.

○ **Agents alkylants :**

▪ **Moutardes à l'azote :**

DCI	Spécialités	Voie d'administration	Remarques
Chlorméthine	Caryolysine®	iv	
Melphalan	Alkéran®	iv, per os	
Chlorambucil	Chloraminophène®	Per os	
Cyclophosphamide : prodrogue métabolisé par CYP 450 en métabolite actif	Endoxan®	iv	Voir paragraphe 3.2 : néphrotoxicité et toxicité vésicale
Ifosfamide : prodrogue métabolisé par CYP 450 en métabolite actif	Holoxan®	iv	Voir paragraphe 3.2 : néphrotoxicité et toxicité vésicale

▪ **Alkylsulfonate :**

Busulfan (Myleran®, per os)

▪ **Nitroso-urées**

Ces agents sont particulièrement toxiques pour les veines : voir paragraphe 3.2 toxicité pour les veines.

DCI	Spécialités	Voie d'administration
Lomustine	Bélostine®	per os
Carmustine	BICNU®	iv
Fotémustine	Muphoran®	iv

○ **Agents apparentés :**

▪ Mitomycine C = Amétycine® (iv)

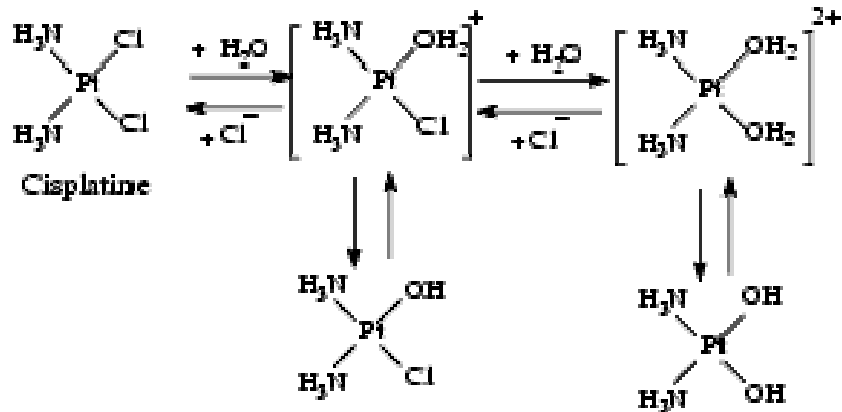
▪ **Dérivés du Platine :**

Cisplatine : administration iv

Carboplatine (Carboplatine®, Paraplatine®) : administration iv)

Oxaliplatine : (Eloxatine®, administration iv)

Les dérivés du platine entrent dans la cellule par diffusion passive et par transport actif, le platine sous forme Pt²⁺ dans la cellule formera des liaisons avec l'ADN :



Le cisplatine, a des effets indésirables spécifiques (néphrotoxique, ototoxique, neurotoxique et très émétisant) en plus des effets indésirables communs aux cytotoxiques (voir paragraphe 3 effets indésirables). La néphrotoxicité est moins marquée avec le carboplatine. L'oxaliplatine est surtout neurotoxique. Les dérivés du platine sont utilisés dans le traitement de tumeurs solides (ovaire, utérus, sphère ORL).

- Agents Intercalants

Les agents intercalants sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques, leur structure moléculaire plane leur permet de s'intercaler entre deux brins d'ADN. Ces molécules induisent également la formation de radicaux libres qui vont altérer chimiquement l'ADN. De plus, ils inhibent la topoisomérase II et entraînent des cassures mono ou bi-caténares de l'ADN. Ils altèrent la réplication et la transcription de l'ADN.

Les agents intercalants sont :

- **Les anthracyclines** qui sont des antibiotiques :

Daunorubicine : Cérubidine[®], Daunoxome[®]

Doxorubicine = adriamycine : Adriablastine[®]

Epirubicine : Farmorubicine[®]

Idarubicine : Zavedos[®]

Pirarubicine : Théprubicine[®]

Les anthracyclines ont une toxicité cardiaque voir paragraphe 3.2

- Les anthracènediones : la mitoxantrone (Novantrone[®]) : dérivé de synthèse
- L'actinomycine D : dactinomycine (Cosmegen[®]) : antibiotique

- Agent scindant

Le représentant de cette catégorie est la bléomycine, antibiotique. La bléomycine en présence d'oxygène, de fer et d'agent réducteur (type fonction SH) provoque la formation de radicaux libres qui altèrent l'ADN et induisent de multiples cassures de l'ADN. Il y a inhibition de la synthèse et de la transcription de l'ADN.

La bléomycine est métabolisée en dérivés inactifs par une hydrolase absente des tissus cutanés et pulmonaire d'où sa toxicité : voir paragraphe 3.2 toxicité pulmonaire. Elle est peu myélosuppressive ce qui est intéressant pour son utilisation en association avec d'autres cytotoxiques.

1.1.3 Interaction avec des protéines ou des enzymes

- **Poison du fuseau : interaction avec la tubuline = antimitotique**

Ils bloquent la cellule en mitose en se fixant à la β -tubuline dont la polymérisation est nécessaire à la construction du fuseau mitotique. Les cytotoxiques qui bloquent les cellules dans une phase antérieure à la mitose empêchent les antimitotiques d'agir et ne doivent pas être utilisés en association.

o **Alcaloïdes de la pervenche :**

Les dérivés alcaloïdes de la pervenche de Madagascar sont :

Vinblastine
Vincristine
Vindésine
Vinorelbine

Ils se fixent à la β -tubuline et bloquent sa polymérisation avec l' α -tubuline en microtubules : les cellules sont bloquées en métaphase.

Les microtubules sont aussi en forte concentration dans le SNC où ils ont un rôle dans le trafic cellulaire, les effets indésirables neurotoxiques des alcaloïdes de la pervenche seraient liés à l'altération des microtubules du SNC (voir effets indésirables spécifiques paragraphe 3.2).

o **Taxanes :**

Les taxanes ont une structure chimique proche de celle des molécules extraites de l'écorce de l'If (*Taxus brevifolia*, *taxus baccata*). Les dérivés actuellement utilisés sont : le paclitaxel (Taxol[®] même structure chimique que le dérivé naturel de l'If) et le docétaxel (Taxotere[®]).

Les taxanes se fixent aux microtubules et empêchent leur dépolymérisation. Les cellules sont bloquées en métaphase.

- **Inhibition de la L-asparaginase**

Les cellules normales sont capables de synthétiser *de novo* de la L-asparagine. Par contre, la L-asparagine est indispensable aux cellules leucémiques qui ne sont pas capables de la synthétiser *de novo*. La L-asparaginase (administration *iv*), enzyme hydrolysant la L-asparagine sanguine est utilisée dans le traitement de certaines leucémies (leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques).

L'avantage de la L-asparaginase est sa faible toxicité hématologique. Ces principaux effets indésirables sont des réactions d'hypersensibilité car c'est une protéine et un risque de thrombose liée à la diminution de synthèse de facteurs anticoagulants.

- **Inhibiteurs des tyrosines kinases**

Les protéines kinases sont des protéines ubiquitaires et sont impliquées dans des voies de signalisation menant à l'activation de facteurs de transcription et/ou influençant la synthèse d'ADN. Le génome humain code pour plus de 500 protéines kinases différentes. Les protéines kinases peuvent être classées en trois catégories : les tyrosine kinase (à activité sur les résidus tyrosyl seulement) ; les sérine-thréonine kinases (à activité sur les résidus séryl et thréonyl) et quelques rares kinases avec une activité sur les 3 types de résidus (tyrosyl, séryl et thréonyl).

Les tyrosine-kinases peuvent être divisées en 2 sous groupes :

- récepteur tyrosine-kinase : tyrosine kinase avec un domaine extracellulaire où se fixent les ligands :
récepteur-enzyme : ex récepteur de l'insuline

- tyrosine-kinases cytosoliques : ex la famille des Jak

Dans certains types de cancers, il a été montré que certaines tyrosine-kinases avaient une activité anormale, ce qui en fait des cibles potentielles pour le traitement des cancers.

Deux inhibiteurs spécifiques de tyrosine-kinase sont actuellement utilisés :

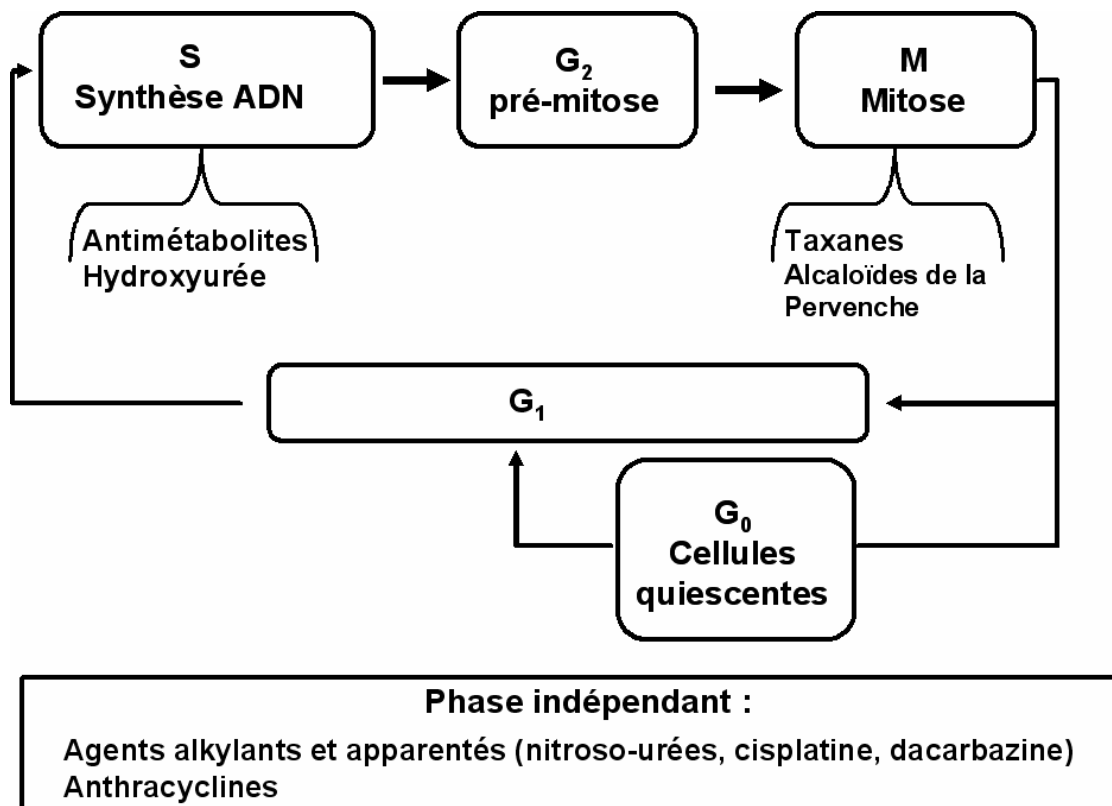
- Imatinib (Glivec[®]) inhibe 3 tyrosine-kinases : Abl, kit, PDGFR (platelet-derived growth factor receptor). L'imatinib est efficace dans les cancers où Abl, kit ou PDGFR jouent un rôle prédominant dans le contrôle de la prolifération cellulaire de la tumeur. Ainsi, l'imatinib est indiqué dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques chromosome Philadelphie positive (Bcr-Abl Ph⁺) : c'est-à-dire pour les leucémies où les cellules leucémiques expriment la tyrosine kinase Bcr-Abl. L'imatinib est également indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes kit positives (exprimant la tyrosine kinase kit).

- Erlotinib (Tarceva[®]): inhibiteur de HER1/EGFR tyrosine kinase est indiqué dans le traitement des cancers pulmonaires métastasés : médicament sous Autorisation Temporaire d'utilisation, le recul d'utilisation de ce produit est faible.

Ces inhibiteurs spécifiques de tyrosine-kinase sont moins hématotoxiques que les autres agents cytotoxiques. Les principaux effets indésirables de l'imatinib sont des nausées, vomissements, crampes musculaires, élévation des transaminases, neutropénie et thrombocytopenie, réactions cutanées.

1.2. Particularités du mode d'action des anticancéreux : notion de phase et de cycle

Les agents cytotoxiques selon leurs mécanismes d'action agissent à différentes phases du cycle cellulaire (voir schéma Cycle cellulaire) :



Un agent cytotoxique est cycle-dépendant quand il est beaucoup plus actif sur les cellules engagées dans le cycle cellulaire que sur les cellules au repos (en phase G0) : la plupart des agents cytotoxiques sont cycle-dépendants. Certains alkylants (nitroso-urées, melphalan) à très fortes doses sont cycle-indépendants.

Un agent cycle-dépendant peut être efficace seulement sur des cellules qui sont dans une phase donnée du cycle : ils sont dits phase-dépendants : ex les alcaloïdes de la pervenche sont actifs sur les cellules en mitose. Ceci est lié au mécanisme d'action des agents cytotoxiques :

- les agents antimétabolites sont actifs pendant la synthèse d'ADN : S-dépendant
- les agents poison du fuseau (alcaloïdes de la Pervenche, taxanes) sont mitose-dépendant
- les agents alkylants et apparentés, les intercalants (anthracyclines) qui altèrent l'ADN peuvent agir quelle que soit la phase du cycle : ils ne sont pas spécifiques d'une phase.

Une tumeur maligne est hétérogène : elle est composée de cellules proliférantes (dans le cycle cellulaire), de cellules quiescentes (phase G0) et de cellules ayant perdues leur capacité à se diviser. Seules les cellules qui prolifèrent sont détruites par les agents cytotoxiques qui sont cycle-dépendants (sauf les agents alkylants qui sont cycle indépendant à très fortes doses, doses peu utilisées en clinique). Pour éradiquer la totalité des cellules tumorales, il faut répéter les séances de chimiothérapie et il faut le plus souvent combiner plusieurs agents cytotoxiques. On associera de préférence des agents de toxicités différentes, de modes d'action différents et de mécanismes de résistance différents. Par exemple : inhibition de deux voies de biosynthèse différentes ou inhibition de la synthèse d'ADN par deux mécanismes différents.

2. Résistances aux anticancéreux cytotoxiques

Une tumeur peut ne pas répondre aux traitements cytotoxiques. La résistance aux anticancéreux peut être naturelle ou acquise.

Résistance naturelle : une tumeur ne répond pas d'emblée à un ou des traitements anticancéreux cytotoxiques.

Résistance acquise : la tumeur est initialement sensible à la chimiothérapie anticancéreuse puis devient résistante en cours de traitement ou lors de la rechute. Les tumeurs deviennent résistantes en fonction de plusieurs facteurs : notamment

- hétérogénéité de la tumeur : la chimiothérapie anticancéreuse va sélectionner les cellules résistant naturellement aux traitements
- instabilité génétique de la tumeur : mutations spontanées ou induites par les traitements entraînant des modifications de la cible des anticancéreux
- surexpression de gènes : ex surexpression de l'enzyme cible d'un anticancéreux

2.1 Mécanismes de résistance aux anticancéreux cytotoxiques

Les différents mécanismes de résistance aux anticancéreux cytotoxiques actuellement connus sont :

- **Cinétique de multiplication des cellules trop lente**
- **Tumeur non accessible par les traitements :**
 - mauvaise vascularisation
 - tumeur protégée par une « barrière naturelle » : ex tumeurs du SNC protégées de certains anticancéreux par la barrière hémato-encéphalique.

➤ **Concentration du cytotoxique dans la cellule cancéreuse insuffisante**

La concentration intra-cellulaire du cytotoxique peut être insuffisante car l'entrée dans la cellule est diminuée ou bien la sortie de la cellule est augmentée :

- **Diminution de l'entrée du cytotoxique dans la cellule** par perte d'activité du transporteur :
ex les antifolates (méthotrexate) utilisent des transporteurs pour pénétrer dans la cellule (les transporteurs de folates), la diminution d'activité de ces transporteurs peut entraîner une résistance aux anti-folates.

- **Augmentation de l'efflux du cytotoxique de la cellule :**

- Résistance liée à la surexpression du gène MDR1 (multi drug resistance), ce qui induit la surproduction d'un transporteur la glycoprotéine P (Pgp). La Pgp est une pompe membranaire localisée dans les certains tissus (entérocytes, barrière hémato-encéphalique, cellule cancéreuse..) et qui permet l'élimination des xénobiotiques de la cellule.

Elle peut être surexprimée sur certaines tumeurs. Cette résistance est caractérisée par l'apparition d'une résistance croisée pour de nombreux cytotoxiques : les antifolates, les alcaloïdes de la pervenche, les taxanes, les dérivés de l'épidophyllotoxines...

- Résistance liée à la surexpression d'autres transporteurs impliqués dans l'efflux de certains cytotoxiques :
ex expression de transporteurs spécifiques (ATP7A, ATP7B) qui vont faire sortir le cisplatine et ses dérivés de la cellule.

➤ **Altération du métabolisme du médicament**

Les agents cytotoxiques, avant leur entrée dans la cellule, peuvent être métabolisés par des enzymes tissulaires (foie, rein, poumon..) :

- **Diminution de la formation de métabolites actifs :**

Ex : Diminution de l'activité de la carboxyestérase hépatique qui active l'irinotécan (prodrogue) en métabolite actif (inhibiteur de la topoisomérase I)

- **Augmentation de la formation de métabolites inactifs :**

Ex : Surexpression de l'aldéhyde deshydrogénase qui métabolise le cyclophosphamide et l'ifosfamide en produits inactifs

- Surexpression de l'hydrolase qui métabolise la bléomycine en dérivé inactif

➤ **Altération du métabolisme intra-cellulaire du cytotoxique**

- **Diminution de l'activation du médicament**

- Ex : diminution des réactions de polyglutamination des antifolates (les antifolates sont polyglutaminés dans la cellule : une des voies d'action des antifolates)

- **Augmentation de l'inactivation spécifique par hyperactivité d'enzymes impliquées dans le métabolisme du cytotoxique**

Ex : La cytarabine (Ara-C) doit être phosphorylée dans la cellule en dérivé tri-phosphate pour être active. Deux autres voies enzymatiques (par désamination) transforment la cytarabine en dérivés inactifs : la surexpression de ces enzymes entraînent une surproduction de métabolites inactifs au dépend du métabolite actif.

- Augmentation de l'inactivation non spécifique

Ex : Inactivation des agents alkylants électrophiles par augmentation de la concentration intra-cellulaire en agents nucléophiles tels que le glutathion, groupe thiol : les agents nucléophiles se fixent aux agents alkylants et qui ne peuvent alors plus "attaquer" l'ADN.

Ex : Augmentation de la détoxification des radicaux libres formés par les anthracyclines par surexpression de la glutathion peroxydase qui neutralise les radicaux libres.

➤ Altération de la cible du cytotoxique

- Altération quantitative de la cible :

- amplification génique de l'enzyme cible

Ex : Surexpression de la dihydrofolate réductase (enzyme inhibée par le méthotrexate) entraîne une résistance au méthotrexate.

- diminution de l'expression de l'enzyme cible : ex diminution de la topoisomérase II induisant une résistance à l'étoposide (l'étoposide forme un complexe avec l'ADN et la topoisomérase II ce qui conduit à des coupures de l'ADN).

- Altération qualitative de la cible du cytotoxique

Modification de la structure de l'enzyme cible empêchant sa reconnaissance par le cytotoxique :

- ex : mutation de la topoisomérase I : résistance au topotécan et à l'irinotécan
- ex mutation de la topoisomérase II : résistance à l'étoposide
- ex : mutation de la dihydrofolate réductase : le méthotrexate est alors moins actif sur la forme mutée.

➤ Efficacité accrue de la réparation des lésions de l'ADN induites par les cytotoxiques

Différents mécanismes sont impliqués dans la réparation des lésions de l'ADN, une amplification d'un type de mécanismes induits une résistance à certains cytotoxiques. Exemples

- NER : « nucléotide excision repair » : impliquée dans la réparation des lésions induites par le cisplatine, une augmentation de l'expression de cette enzyme induit une résistance au cisplatine
- Le système O6-AGT [O(6)-alkylguanine-DNA alkyltransférase] protège la cellule des attaques électrophiles des agents alkylants, sa surexpression induit une résistance aux alkylants

➤ Sur-expression de gènes anti-apoptotiques ou inactivation de gènes pro-apoptotiques

Sur-expression de gène anti-apoptotiques

Ex : La survivine est une protéine anti-apoptotique ayant un rôle dans la mitose, sa surexpression est impliquée dans la résistance aux taxanes (paclitaxel, docétaxel), antimitotiques.

Inactivation de gènes pro-apoptotiques

La protéine p53 freine le cycle cellulaire et favorise l'apoptose des cellules. Une altération du gène de la protéine p53 ou un déficit en p53 diminue l'entrée en apoptose des cellules et favorisent le développement de la tumeur.

Ex : MMR (« mismatch repair protein ») est impliquée dans l'induction de l'apoptose des cellules. En cas d'altération ou de déficit en MMR, il y a une résistance aux traitements cytotoxiques : les cellules n'entrent pas en apoptose après avoir été lésées. MMR reconnaît plus particulièrement les adduits formés par le platiniure et induit une apoptose de la cellule lésée par le cisplatine et ses dérivés, en cas de déficit en MMR, il n'y a pas d'induction d'apoptose de la cellule qui va donc résister au cisplatine et à ses dérivés.

3. Effets indésirables

Les anticancéreux cytotoxiques ont des **effets indésirables communs liés à leur effet antiprolifératif** et des **effets indésirables spécifiques**.

3.1. Effets indésirables communs

Les anticancéreux cytotoxiques sont de part leurs mécanismes d'action anti-prolifératifs. Ils affectent également les cellules normales en division et sont donc toxiques pour les tissus à prolifération rapide tels que la moelle osseuse, la muqueuse du tube digestif, la peau, les phanères et les gonades. Leur toxicité liée à leur effet anti-prolifératif est commune à tous les agents cytotoxiques.

3.1.1. Toxicité liée à leur effet anti-prolifératif :

- Toxicité hématologique : myélosuppression

La toxicité hématologique est liée à la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Cette toxicité est réversible, non cumulative, et dose-dépendante le plus souvent. Toutes les cellules sont plus ou moins atteintes :

- Neutropénie : avec risque infectieux : apparaît en premier.
- Thrombopénie : risque hémorragique
- Anémie : inconstante
- Lymphopénie : immunosuppression : augmentation du risque infectieux par diminution des défenses propres de l'organisme

La posologie et la durée de l'intervalle entre les cures de chimiothérapies anticancéreuses sont adaptées en fonction de la tolérance hématologique.

Les effets indésirables hématologiques peuvent être réduits par l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques :

- Réduction de la durée de la neutropénie par l'administration de G-CSF [Granulocyte Colony Stimulating Factors (Granocyte®, Neupogen®)] ou de GM-CSF [Granulocyte macrophage colony stimulating factor (Leucomax®)].
- Correction ou prévention des anémies : érythropoïétine recombinante (Eprex®)

- Toxicité gastro-intestinale :

- o Atteinte des muqueuses des voies digestives :
Mucite, stomatite : destruction de l'épithélium buccal, conseiller au patient d'avoir une très bonne hygiène buccale
Diarrhée
sauf alcaloïdes de la pervenche : constipation
- o Nausées et vomissements : par stimulation du centre du vomissement ; prévention par administration d'anti-émétiques : antagonistes des récepteurs sérotoninergiques (5-HT3)

les sétrons (ondansétron, granisétron, tropisétron et le dolasétron, voir chapitre 9 sérotonine)

- **Toxicité dermatologique :**

o **Troubles de la cicatrisation**

o **Alopécie** : prévention par réfrigération du cuir chevelu, perruque ; fragilité des ongles

- **Retard de croissance chez l'enfant**

- **Toxicité sur les gonades, reproduction :**

o **Stérilité** : surtout avec les agents alkylants

Chez l'homme : oligo-azoospermie souvent définitive, pas de trouble endocrinien. Conservation du sperme possible avant la chimiothérapie.

Chez la femme : amenorrhée, ménopause induite par la chimiothérapie, conservation d'ovocyte possible avant la chimiothérapie.

o **Tératogénèse**

3.1.2. Toxicité retardée : plusieurs années après le traitement anti-cancéreux

- Cancérogénèse, mutagénèse : induction de tumeur maligne surtout avec les agents alkylants

3.2. Effets indésirables spécifiques

Certains anti-cancéreux de part leur mécanisme d'action ou leur métabolisme, ont une toxicité spécifique vis-à-vis d'un organe.

- **Toxicité cardiaque :**

Anthracyclines (doxorubicine (=adriamycine), daunorubicine, épirubicine, idarubicine) :

- Toxicité aiguë qui se manifeste par des troubles du rythme (anomalies visibles à l'ECG) : effet bref et rarement grave. Chez une minorité de patients, on observe une réduction réversible de la fraction d'éjection cardiaque avec dommage myocardique.

- Toxicité chronique qui se manifeste par une insuffisance cardiaque irréversible qui ne répond pas à un traitement par la digoxine. Cette toxicité est dose-dépendante, elle est liée à la dose totale reçue (dose cumulée). L'incidence est de 1 à 10 % pour une dose cumulée inférieure à 450 mg/m², et de 20 % pour une dose cumulée supérieure à 500 mg/m². Le taux de mortalité chez les patients développant cette toxicité est de 50 %. Chez les enfants traités par une anthracycline, le risque de développer à l'âge adulte des arythmies, une insuffisance cardiaque ou un infarctus du myocarde est 3 à 10 fois plus élevé. Le risque de cardiotoxicité des anthracyclines est augmenté en cas d'irradiation cardiaque (radiothérapie), d'administration de forte dose de cyclophosphamide.

Les altérations cellulaires du myocarde sont non spécifiques et sont induites par l'agression oxydative du myocarde par les radicaux libres formés à partir des anthracyclines. Les anthracyclines, après réactions d'oxydoréduction génèrent des radicaux libres oxygénés (H₂O₂, radical hydroxyl, anion superoxyde). La formation des radicaux libres est potentialisée par la présence de fer. La formation de radicaux libres par les anthracyclines peut être prévenue par l'administration de dexrazoxane (Cardioxane®), un analogue de

l'EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique). Le dexrazoxane est une prodrogue qui se transforme dans la cellule en métabolite chélateur du fer. Ce métabolite, chélate le fer intracellulaire et forme un complexe avec l'anthracycline/fer, réduisant ainsi la production de radicaux libres. Le dexrazoxane est indiqué dans la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative liée à l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine chez des malades atteints de cancers avancés et/ou métastasés, ayant déjà reçu un traitement comportant une anthracycline. Il est administré en perfusion IV lente (15 min) une demi-heure avant l'administration de l'anthracycline

5-FU = 5- fluorouracile : ischémie du myocarde visible à l'ECG.

- **Toxicité pulmonaire**

La bléomycine (agent scindant l'ADN) est métabolisé en métabolite inactif par une hydrolase qui est absente des tissus cutanés et pulmonaire d'où une toxicité dermatologique (hyperpigmentation, ulcération) et pulmonaire (fibrose pulmonaire) de la bléomycine. Toxicité pulmonaire chez 5-10 % des patients, risque lié à la dose totale.

Méthotrexate : pneumonie interstitielle

- **Toxicité hépatique**

Méthotrexate : toxicité aiguë et chronique : augmentation aiguë réversible des transaminases et toxicité liée à l'administration chronique : fibrose, cirrhose.

- **Néphrotoxicité**

Méthotrexate : précipitation tubulaire de 7-hydroxy méthotrexate, métabolite éliminé par filtration et sécrétion tubulaire.

Cisplatine et carboplatine : nécrose tubulaire. Les dérivés du platine sont éliminés par le rein et de fortes concentration de dérivés du platine sont présentes dans les cellules rénales. Pour prévenir la néphrotoxicité : il est primordial d'induire une diurèse forcée par la perfusion de sérum physiologique avant le traitement. L'amifostine (Ethiol®) est un agent cytoprotecteur indiqué dans la prévention de la néphrotoxicité des dérivés du platine. L'amifostine est une prodrogue qui est métabolisée dans les cellules en un dérivé avec un groupement thiol (SH) qui va se complexer avec les dérivés du platine et les inactiver. L'amifostine est préférentiellement retrouvé dans les cellules normales par rapport aux cellules tumorales.

La néphrotoxicité se manifeste par une insuffisance rénale, une perturbation de l'équilibre hydroélectrolytique : hypokaliémie, hypomagnésémie (crampes musculaires), hypocalcémie.

Cyclophosphamide, Ifosfamide : néphrotoxicité induite par l'acroléine (métabolite toxique du cyclophosphamide et de l'ifosfamide éliminé par les urines) pouvant conduire à une insuffisance rénale chronique (prévention voir toxicité vésicale).

Nitrosurées : lomustine, carmustine (BCNU®) : insuffisance rénale chronique

- **Toxicité vésicale**

Cyclophosphamide, ifosfamide (agents alkylants) : prodrogues métabolisées en métabolites actifs (par les CYP450 hépatiques). Le métabolisme du cyclophosphamide et de l'ifosfamide conduit aussi à la production d'acroléine, produit toxique éliminé par le rein et voies urinaires responsables de cystites hémorragiques. Le mesna (Uromitexan®) est administré pour prévenir la toxicité vésicale de l'acroléine, métabolite du cyclophosphamide et de l'ifosfamide : mesna réagit par son groupe SH avec l'acroléine pour donner un produit non toxique éliminé dans les urines.

- **Oto-toxicité**

Cisplatine et dérivés du platine : ototoxicité bi ou unilatérale : bourdonnements d'oreilles, diminution et altération de l'acuité auditive. Toxicité cumulative.

- **Neurotoxicité**

Neuropathies périphériques :

Cisplatine et dérivés : neuropathie périphérique progressive des nerfs moteurs et sensitifs, toxicité cumulative.

Alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine, vindésine) : neuropathie périphérique débutant par une perte des réflexes ostéo-tendineux et des paresthésies. Cette toxicité est liée à la dose cumulée. Des troubles auditifs, visuels, laryngées par atteinte des nerfs crâniens ont été observés. Une atteinte motrice est possible. L'atteinte du système nerveux autonome se manifeste par une constipation accompagnée de douleurs abdominales pouvant évoluer vers un iléus paralytique pour des doses élevées.

Neurotoxicité centrale

Ifosfamide : à fortes doses : neurotoxicité se manifestant par un état confusionnel, une désorientation, des somnolences, crises d'épilepsie, coma, altération des fonctions mentales.

Méthotrexate : très rarement : crises d'épilepsie

Cytarabine (= Ara-C) (analogue de cytidine : antimétabolite) : Atteinte cérébelleuse se manifestant par une dysarthrie, ataxie ; survenue de crises d'épilepsie, coma, troubles du comportement.

Cyclophosphamide, alcaloïdes de la pervenche : sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique entraînant une hyponatrémie : surtout marquée avec le cyclophosphamide car le patient est souvent hyperhydraté pour prévenir la toxicité rénale et vésicale du cyclophosphamide.

- **Toxicité pour les veines et muqueuses : agents vésicants**

Altération de l'endothélium vasculaire se manifestant au niveau du foie : maladie veino-occlusive

En cas d'extravasation : nécroses, ulcérations graves.

Les principaux agents vésicants (du latin vésica = ampoule, irritation des muqueuses, peau) sont les agents alkylants [nitrosurées (lomustine, carmustine), moutardes à l'azote (ex : cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan)], les alcaloïdes de la pervenche, les anthracyclines.