

Les cytotoxiques par voie orale

La chimiothérapie par voie orale est en plein essor avec plusieurs dizaines de molécules actuellement sur le marché. En dépit de nombreux avantages, ces thérapeutiques ne sont pas dénuées d'effets iatrogènes et de risques, notamment liés aux défauts d'observance ou à la banalisation des répercussions toxiques. Le pharmacien d'officine doit jouer un rôle majeur dans la prise en charge des patients sous cytotoxiques par voie orale pour permettre un bon usage du médicament et apporter les conseils appropriés à chacun d'entre eux.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS

Mots clés - alkylant ; antimétabolite ; inhibiteur de topoisomérase ; poison du fuseau

Oral cytotoxic medicines. The use of oral chemotherapy is growing rapidly with dozens of molecules currently on the market. Despite numerous advantages, these therapies are not without iatrogenic effects and risks, notably related to inadequate compliance or the trivialisation of the toxic repercussions. Community pharmacists have a major role to play in the care of patients taking oral cytotoxic medicines to ensure they are being used properly and to provide appropriate advice.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS

Keywords - alkylating agent; antimetabolite; spindle poison; topoisomerase inhibitor

La chimiothérapie anticancéreuse a pour objectif de ralentir la croissance des cellules tumorales afin d'augmenter la survie des patients et de tenter de les guérir. Ces thérapeutiques agissent en modifiant la prolifération de toutes les cellules en division.

Parmi les molécules disponibles, les alkylants, dont les premiers furent utilisés après la Seconde Guerre mondiale, restent des anticancéreux majeurs¹. D'autres thérapeutiques ont été mises sur le marché, parmi lesquelles les antimétabolites, les inhibiteurs de topoisomérases et plus récemment les poisons du fuseau. En dépit d'une efficacité globalement reconnue, leur manque de sélectivité reste un inconvénient majeur entraînant des effets indésirables fréquents et parfois graves et invalidants. Même si la plupart des chimiothérapies cytotoxiques sont administrées à l'hôpital, plusieurs traitements sont actuellement disponibles en ville, avec un essor de la prise en charge ambulatoire prévu pour les prochaines années. Il est donc essentiel que le pharmacien d'officine ait une bonne connaissance des molécules et protocoles de chimiothérapie afin d'accompagner au mieux le patient cancéreux au travers des différents soins de support dont la majorité vise à prévenir ou corriger les effets indésirables induits par le traitement anticancéreux [1].

Mécanisme d'action et principales indications

◆ **Les cytotoxiques présentent une propriété commune d'inhibition de la prolifération des cellules**

tumorales en agissant sur le cycle cellulaire. Selon les cibles, nous distinguons ainsi les alkylants, les antimétabolites, les inhibiteurs de topoisomérases et les poisons du fuseau¹.

◆ **Les alkylants, les antimétabolites et les inhibiteurs de topoisomérases** induisent des modifications des acides nucléiques (acide désoxyribonucléique [ADN] et/ou acide ribonucléique [ARN]), altérant les capacités de réplication et de transcription des gènes, tandis que les poisons du fuseau inhibent les capacités de mitose de la cellule tumorale (*figure 1*).

Agents alkylants

◆ **La classe pharmacologique des agents alkylants comporte plusieurs familles chimiques** parmi lesquelles :

- les moutardes azotées (*figure 2*), cyclophosphamide (Endoxan[®]) et melphalan (Alkeran[®]) ;
- les alkylsulfonates, busulfan (Myleran[®]) ;
- les triazènes, procarbazine (Natulan[®]).

◆ **Les alkylants possèdent un ou plusieurs groupements alkyles ou alcoyles** (*figure 2*), très réactifs, capables de former des liaisons covalentes avec des sites très nucléophiles. Ainsi, au niveau de l'ADN, ces médicaments se lient préférentiellement à l'azote N7 de la guanine (*figure 2*) tandis que de nombreux autres sites de liaison sont possibles avec l'ADN, l'ARN ou les protéines via leurs groupements thiol. En établissant des liaisons covalentes, les alkylants créent des ponts intra- ou

Nicolas CLERE
Maître de conférences

Sébastien FAURE*
Professeur des Universités

Faculté de santé,
Département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Note

¹ Actuellement, il existe plus de 60 molécules anticancéreuses cytotoxiques et pour faciliter l'exposé de ces différentes classes, seules celles destinées à la voie orale et dispensées en officine seront décrites dans cet article.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr
(S. Faure).

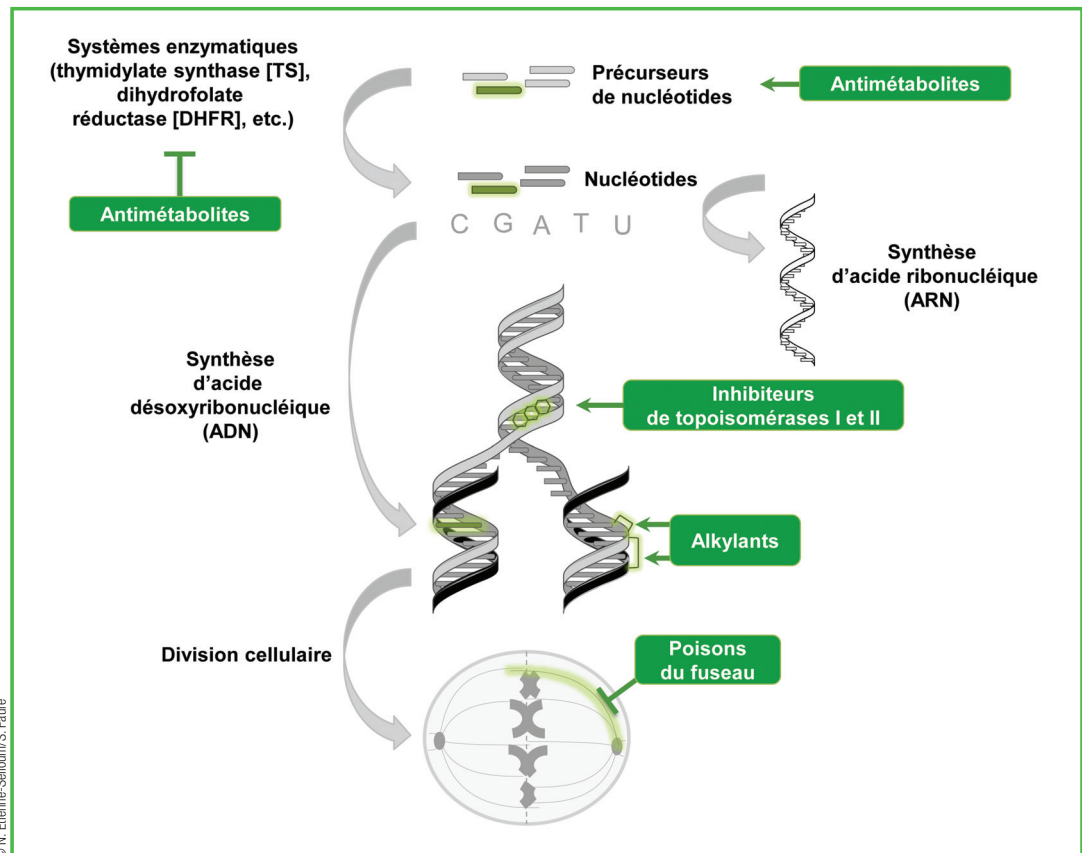


Figure 1. Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques.

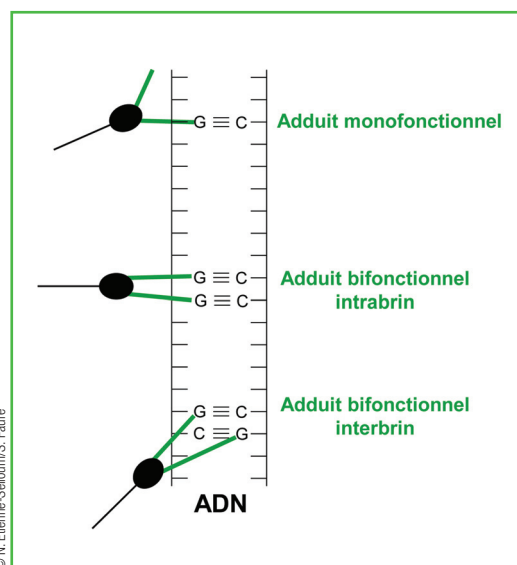


Figure 2. Structure et mécanisme d'action des alkylants.

intercaténaux, qui inhibent la transcription et la réplication et conduisent à la mort de la cellule. Par ailleurs, ces agents sont responsables de la libération de radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN.

◆ **Le cyclophosphamide est l'un des agents alkylants les plus utilisés** dans les protocoles de chimiothérapie. Pour être actif, il doit d'abord être transformé au niveau hépatique par un cytochrome P450, le CYP2B6, donnant naissance à un intermédiaire réactif (4-hydroxycyclophosphamide). Ce dernier est ensuite converti en deux composés : le phosphoramidate, qui est une moutarde azotée, et l'acroléine, responsable de cystites hémorragiques qui constituent une des toxicités spécifiques du cyclophosphamide.

Antimétabolites

Les antimétabolites, dont on distingue trois types (*tableau 1*), inhibent la synthèse des acides nucléiques de l'ADN (et parfois de l'ARN), en empêchant l'activité de diverses enzymes clés, ce qui explique l'efficacité de ces cytotoxiques sur les cellules en phase S du cycle cellulaire (*figure 3*).

◆ **Les analogues de l'acide folique** ont tous en commun une parenté structurale avec l'acide folique, ce qui leur confère une reconnaissance par les enzymes clés du cycle des folates. Seul le méthotrexate est disponible en officine pour une indication dans des hématopathies malignes. Cette molécule est un inhibiteur de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8962316>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8962316>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)