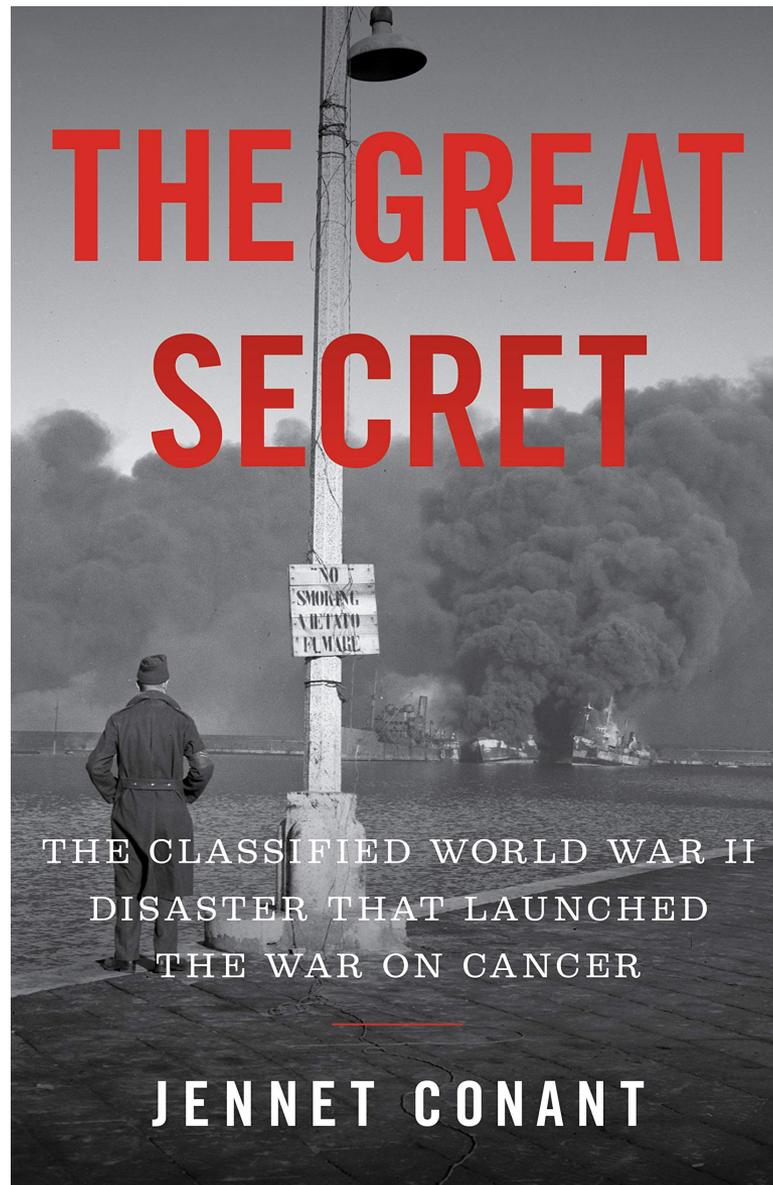




Formation TOP

Quels traitements pour le cancer?





THE GREAT SECRET

THE CLASSIFIED WORLD WAR II
DISASTER THAT LAUNCHED
THE WAR ON CANCER

JENNET CONANT

Parution le 11 septembre 2020

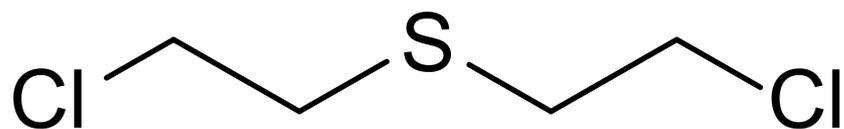


Dans la nuit du 2 décembre 1943, la Luftwaffe a bombardé un port allié essentiel à Bari, en Italie, coulant dix-sept navires et tuant plus d'un millier de militaires et des centaines de civils. Le John Harvey, un Liberty américain transportant une cargaison top-secrète de 2 000 bombes à l'**ypérite** destinée à être utilisée en représailles si les Allemands avaient recours à la guerre des gaz, a été pris dans ce raid aérien surprise.

Lorsque les jeunes marins, les uns après les autres, ont commencé à mourir soudainement de symptômes mystérieux, le lieutenant-colonel Stewart Alexander, médecin et expert en armes chimiques, a été envoyé pour enquêter. Il a rapidement diagnostiqué une exposition au gaz moutarde, mais a été écarté par les responsables britanniques déterminés à dissimuler la présence de gaz toxique dans la catastrophe navale dévastatrice, que la presse a surnommée "Little Pearl Harbor". Le Premier ministre Winston Churchill et le général Dwight D. Eisenhower ont agi de concert pour supprimer la vérité, en insistant sur le fait que la censure était nécessaire pour la sécurité militaire.

Alexander a défié les autorités portuaires britanniques et a héroïquement persévéré dans son enquête. Son rapport final sur les victimes de Bari fut immédiatement classé secret, mais pas avant que ses observations révolutionnaires sur les effets toxiques du gaz moutarde sur les globules blancs n'attirent l'attention du colonel Cornelius P. Rhoads - un médecin pionnier et un chercheur aussi brillant qu'arrogant et autodestructeur - qui reconnut que le poison était à la fois un tueur et un remède, et qui inaugura une nouvelle ère de recherche sur le cancer menée par l'Institut Sloan Kettering. Pendant ce temps, l'incident de Bari est resté couvert par le secret militaire, ce qui a entraîné la perte de dossiers, la désinformation et une confusion considérable sur la manière dont une arme chimique mortelle a pu être apprivoisée à des fins médicales.

Profondément documenté et magnifiquement écrit, Le Grand Secret est l'histoire remarquable de la façon dont une horrible tragédie a donné naissance au triomphe de la médecine.



Ypérite = Gaz moutarde

Les moutardes azotées sont utilisées dans le traitement des cancers, en entrant dans la composition de certaines chimiothérapies dites cytotoxiques.

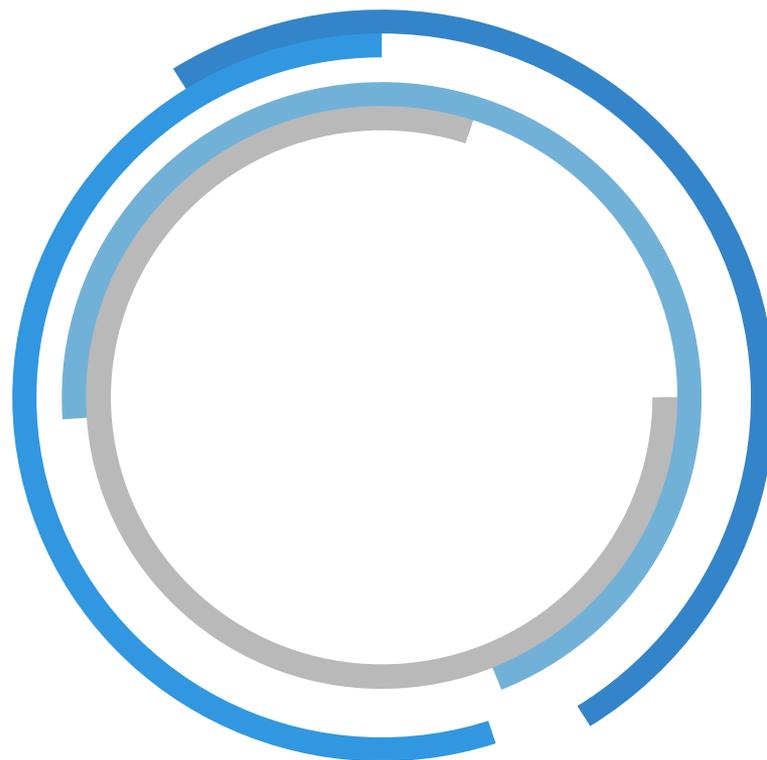
À terme, le patient présente une anémie, une baisse de la résistance immunitaire et développe une prédisposition aux cancers. L'ypérite est en effet un agent mutagène et ceci même à de faibles concentrations. En effet, il peut entraîner une lésion grave : rupture simultanée de deux liaisons phosphodiester homologues, entraînant une cassure de la double hélice d'ADN

■ 01
Stratégie

■ 02
Traitements chimiques

■ 03
Traitements biologiques

■ 04
Traitements vivants

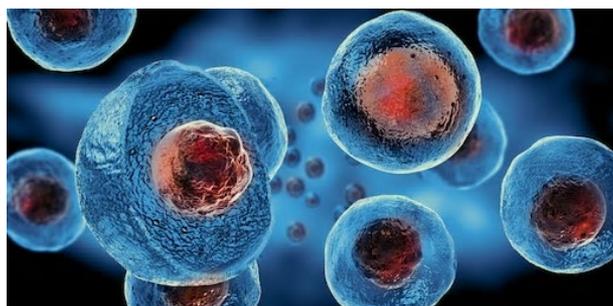




Chimie organique



Biotechnologie

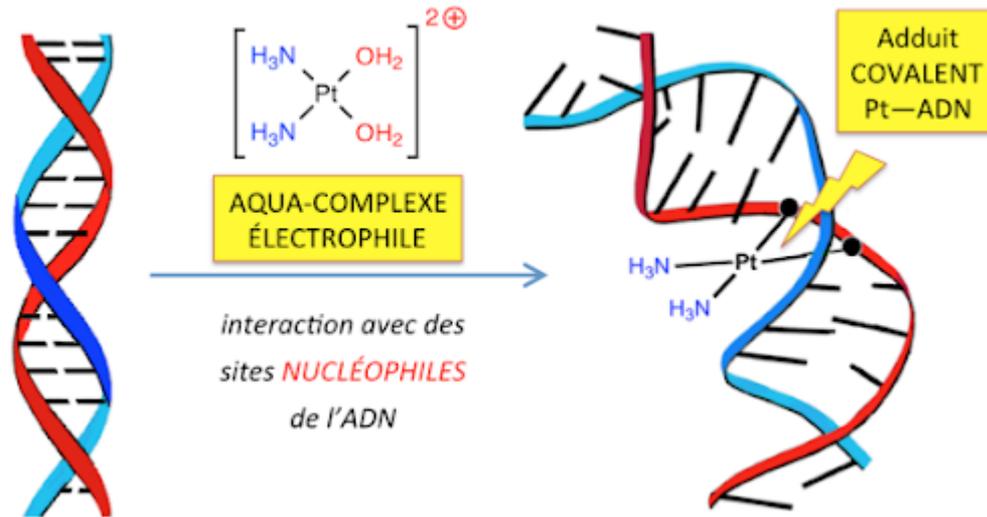


Biologie cellulaire

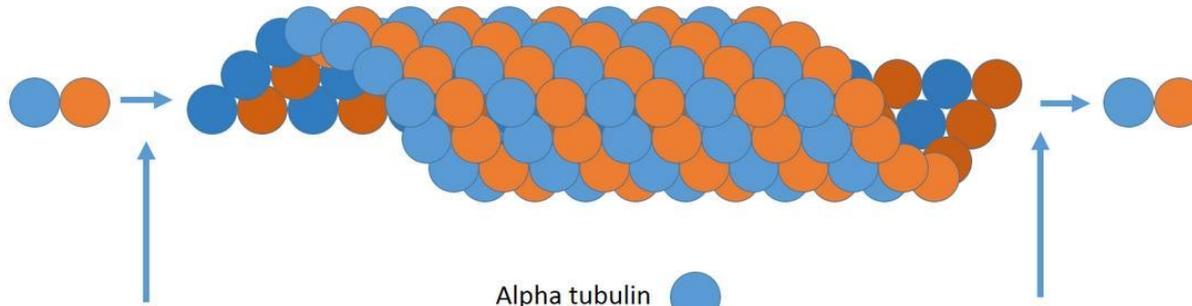
Environ 20 molécules pour 95% des prescriptions

Agents alkylants	Anti-métabolites	Inhibiteurs mitotiques	Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase 1 & 2	Autres
Busulfan	Cytosine	Etoposide	Bléomycine	Hydroxyurée
Carmustine	Arabinoside	Teniposide	Dactinomycine	Procarbazine
Chlorambucile	Floxuridine	Vinblastine	Daunorubicine	L-asparaginase
Cisplatine	Fluorouracile	Vincristine	Doxorubicine	
Cyclophosphamide	Vindesine	Mitomycine – C	Mitoxantrone	
Mercaptopurine	Methotrexate	Taxoïdes	Plicamycine	
Ifosfamide				
Melphalan				

Agents alkylants

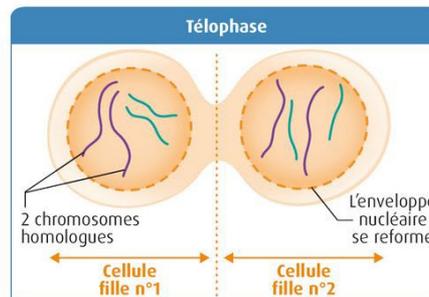
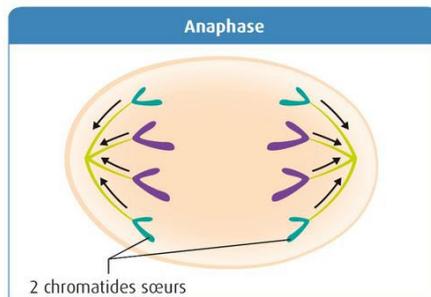
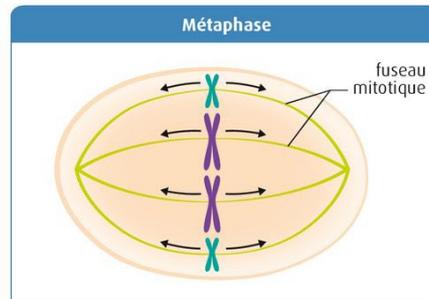
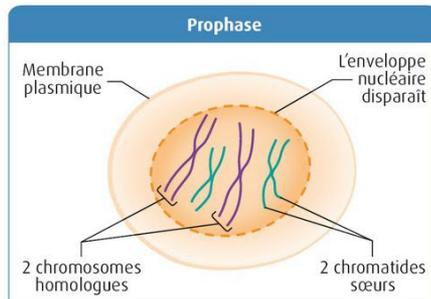


Inhibiteurs mitotiques



Les vinca alcaloïdes empêchent l'assemblage des microtubules

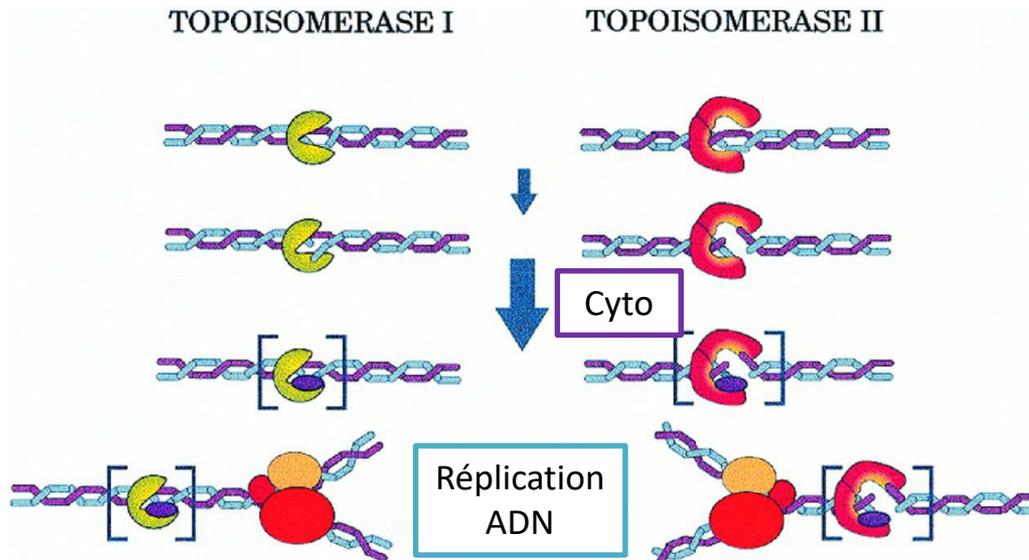
Les taxanes empêchent le désassemblage des microtubules



Inhibiteurs de la topoisomérase I & II

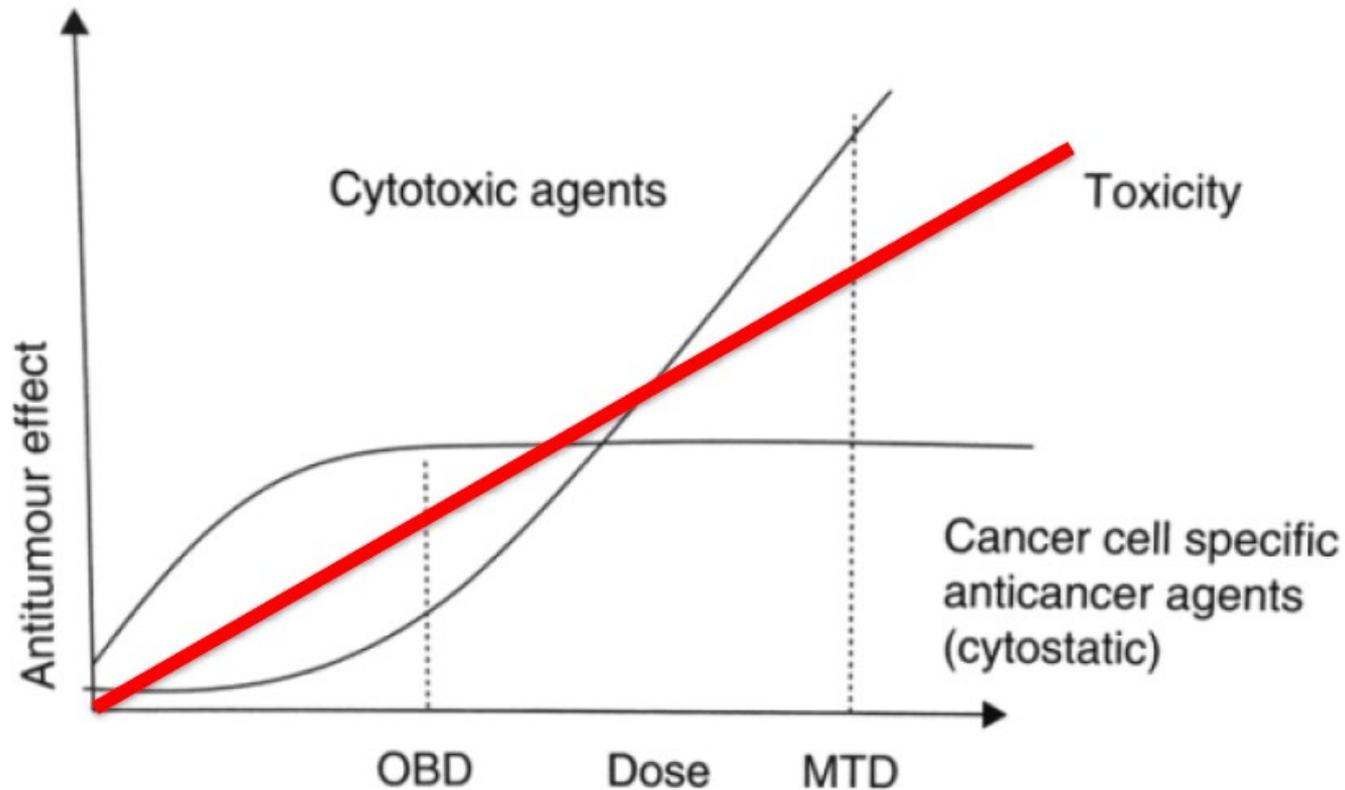


Ouverture de l'ADN par l'hélicase qui entraîne des tensions. La topoisomérase va permettre de relâcher les tensions en effectuant des coupes



Topoisomérase I: Coupe 1 brin

Topoisomérase II: Coupes 2 brins



Efficacité
dose-dépendante

Toxicité
dose-limitante

Figure 3.3 Dose-response curves of cancer cell specific and cytotoxic agents. *Abbreviations:* MTD, maximal tolerable dose; OBD, optimal biological dose.

Skipper Schabel(1950) : *log-kill*

x [mg] $10^9 \rightarrow 10^6$ (1log, soit 90% des cellules)

dose maximale tolérée, intervalle de récupération,
 polychimiothérapie très agressive A+B=

GoldieColdman(1970) : résistance, taux de mutation

S[☠], RA[☠], RB[☠], prévenir l'émergence RAB

Séquence de traitement

(A/2+B/2)x12ouABABAB=

Norton Simon (1990) : *dose-dense*

Cinétique de prolifération des cellules résiduelles

Schéma conventionnel

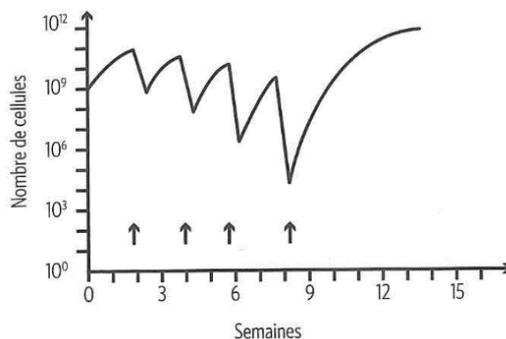
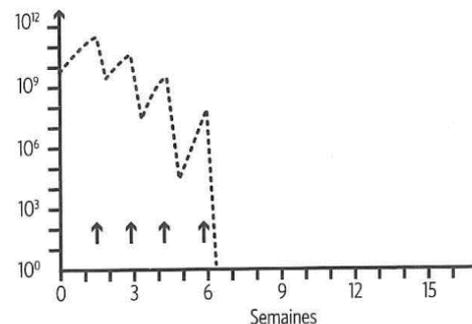


Schéma dose dense



Par exemple, dans le traitement standard du cancer des ovaires, le paclitaxel est administré à raison de 175 mg/m² de surface corporelle toutes les trois semaines. Dans le cadre d'une thérapie dense, le paclitaxel est administré à raison de 50-80 mg/m² toutes les semaines (150-240 mg/m² en trois semaines).

(P) A D M E

(Préparation, administration)

Absorption

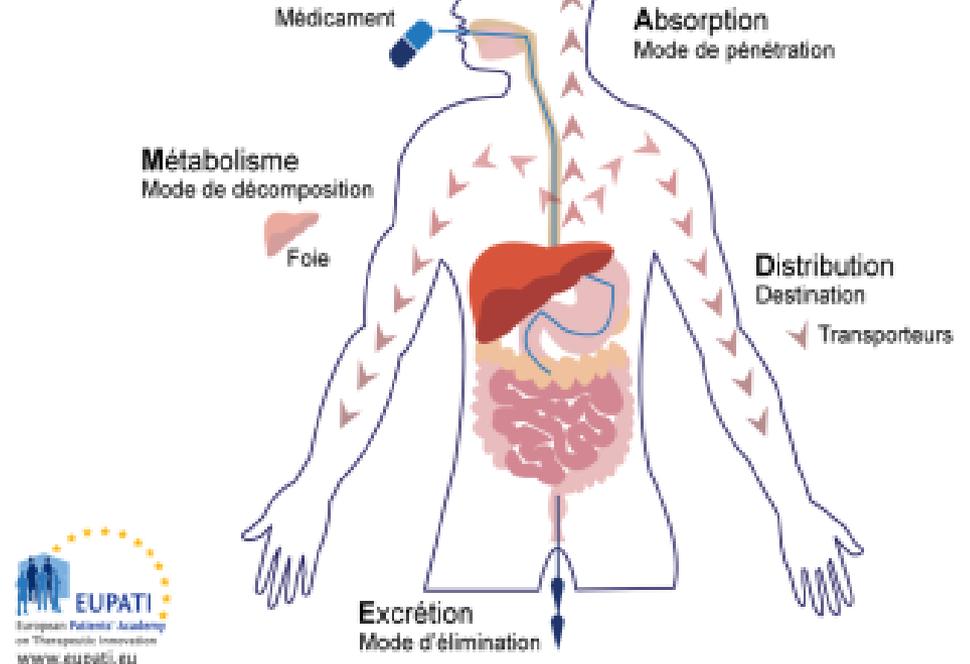
Distribution

Métabolisme

Élimination

Pharmacocinétique

Les principes ADME



Pharmacocinétique (PK)

Étude quantitative de ce que l'organisme fait au médicament (concentration, AUC, clairances)

Pharmacodynamique

Étude de ce que le médicament fait à l'organisme = effet chez le patient (toxicité, survie, réponse)

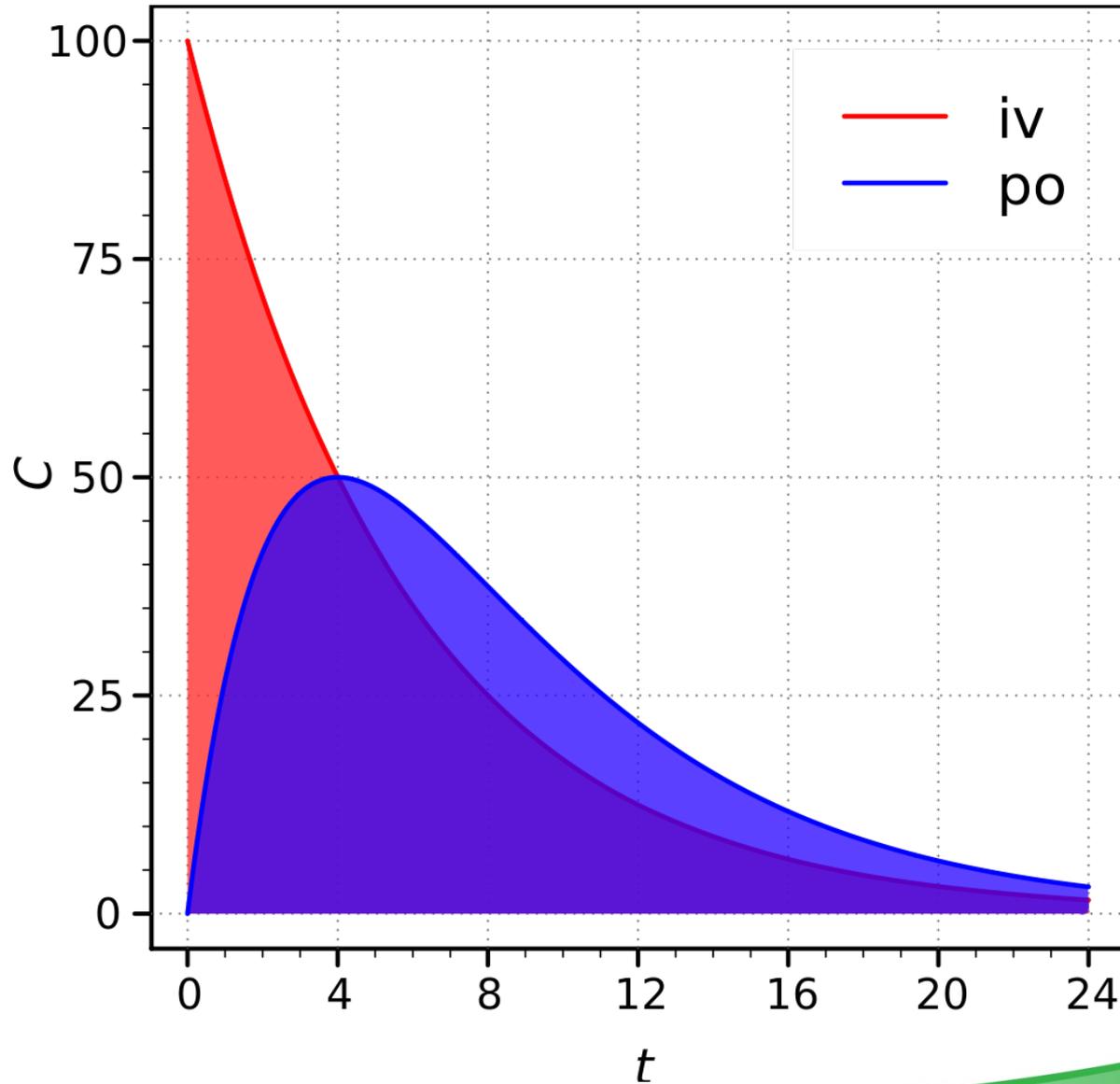
Pharmacologie indispensable

Ne pensez pas les molécules de façon individuelle,
mais dans le tableau global du protocole

ex. méthotrexate, cyclophosphamide

PK-PD toxicité

Tox	PK	Médicaments
Hémato	AUC	Fluorouracil, doxorubicine, etoposide, irinotecan, topotecan, docétaxel, vinorelbine
	Cmax	doxorubicine, topotécan
Cardio	AUC	Doxorubicine, épirubicine, cyclophosphamide
	Cmax, C _{ss}	Doxorubicine, épirubicine
Néphro	Cmax	Cisplatine
Neuro	AUC métabol	Ifosfamide
GI	AUC	Fluorouracil, irinotecan, topotecan



AUC
Cmax
Css

PK-PD toxicité

Tox	PK	Médicaments
Hémato	AUC	Fluorouracil, doxorubicine, etoposide, irinotecan, topotecan, docétaxel, vinorelbine
	Cmax	doxorubicine, topotécan
Cardio	AUC	Doxorubicine, épirubicine, cyclophosphamide
	Cmax, Css	Doxorubicine, épirubicine
Néphro	Cmax	Cisplatine
Neuro	AUC métabol	Ifosfamide
GI	AUC	Fluorouracil, irinotecan, topotecan

PK-PD efficacité

Médicament	PK	Réponse
Carboplatine	AUC, C _{ss}	Ovaire
Cyclophosphamide	AUC	Sein
Docétaxel	AUC, t>0.8 mg/L	Poumon
Etoposide	AUC, C _{ss}	Poumon
Fluorouracile	AUC	Colorectal

Relation entre exposition et survie

Toxicité dans le contexte du cancer

Anticancéreux = toxiques pour les cellules cancéreuses mais aussi variété tissus et organes de l'hôte

Classification selon:

Commun et aigu : inhibition cellulaire de l'hôte ou/et tox immédiate

Toxicité spécifique d'organe : toxicité sélective ou/et «prise» spécifique par les cellules de l'hôte

Long terme: immunodéficience prolongée ou/et dommages permanents à des organes

Plan de traitement contemporain anticancéreux



Centre hospitalier
universitaire vaudois
Département d'oncologie
Rue du Bugnon 46 - BH09/701
CH-1011 Lausanne

CATEGORIE
Pancreatic Adenocarcinoma

Clinique GI ambulatoire

Folfirinox
folinate fluorouracil push+pompe irinotecan oxaliplatine

0007B

Principe actif	Cycle	1														2														3				
		Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29			
oxaliplatine		X															X															X		
irinotecan		X															X															X		
calcium folinate		X															X														X			
fluorouracil push		X															X														X			
fluorouracil pompe		X															X														X			

Jour	Principe actif	Dose mg/m ²	Solvant de dilution	Volume de dilution [mL]	Temps d'administration	voie
1,15	oxaliplatine	85	G5% (incompat NaCl)	500	120'	iv (VVP ok)
1,15	irinotecan	180	G5%	250	60'	iv (VVP ok)
1,15	folinate de calcium	400	G5%	250	120'	iv (VVP ok)
1,15	fluorouracil	400	-	-	bolus	iv (VVP ok)
1-2	fluorouracil	2400	NaCl 0.9%	500	48h (46h)	iv (VVP ok)

Référence : Conroy T. et al. ; N Engl J Med 364 :1817-25 doi: 10.1056/NEJMoa1011923

ECOG 0-1



Les anticancéreux, mais pas que.

Co-médications, travail pluridisciplinaire, interprofessionnel

temps	Bloc		durée admin	détail tech
t-50'	Solvant d'entraînement	G5% 250mL	selon débit	
t-45'	Anti-émèse bloc 1	fosaprepitant 150mg + palonosetron 0.25 mg + dexamethasone phosphate 12mg (3 ampoules de Mephamesone®) dans NaCl 0.9% 100mL	20 minutes	robinet au plus proche du patient alternative, sur l'arbre
t-25'	Solvant d'entraînement	Régler la pompe pour un rinçage de 50mL, clamper	15 minutes	afin de garantir que la voie soit prête pour l'oxaliplatine (G5%)
t0	Anticancéreux	oxaliplatine	120 minutes	Toujours avant le 5-FU
t+120'	Booster anticancéreux	Folinate de calcium (Leucovorin®) dans G5%	120 minutes	Ne pas administrer si pas de push de fluorouracil
t+140'	Bloc cholinergique	atropine 0.25 mg sc	bolus sc	
t+150'	Anticancéreux	irinotecan	60 minutes	en Y avec le folinate
t+240'	Solvant d'entraînement	Effectuer rinçage de l'arbre à perfusion par 50mL de solvant		
t+250'	Anticancéreux	fluorouracil push	bolus	robinet au plus proche du patient
t+255'	Solvant d'entraînement	Régler la pompe pour un rinçage de 100mL, clamper, déconnecter l'arbre		
t+260'	Anticancéreux	fluorouracil	48h	pompe
J2-4	Anti-émèse retard	dexamethasone comprimés 8mg matin	po	-

Jour	Principe actif	Dose mg	Solvant de dilution	Volume de dilution [mL]	Temps d'administration	voie
1-21, puis 7j de pause	cobimetinib	60 mg, 1x par jour	-	-	Ne pas oublier la semaine de pause ! Avec ou sans repas	po
continu	vemurafenib	960mg, 2x par jour	-	-	Tenter de maintenir 12h entre les prises Donner avec un repas maximise l'exposition, éviter deux prises à jeun, (même s'il est possible de le prendre sans repas)	po
nombre de cycles : jusqu'à progression ou toxicité inacceptable						ECOG 0-2
Référence : Larkin J et al. NEJM 371:1876ff, 2014						

temps	Bloc		durée admin	note technique
@home	Anti-émèse réserve	ondansetron 8mg	po	en réserve

CATEGORIE	Clinique thoracique ambulatoire	
First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer NSCLC / Mesotheliome	cisplatine /carboplatine pemetrexed	0058A

Aternative carboplatine

temps	Bloc		durée admin	note technique
t-7j	Prévention cytopénie pemetrexed	Acide folique 0.4mg-1mg po/j Vitamine B12 1000µg im (par ex. toutes les 9 semaines)	po et im	Ce traitement doit débuter min 7 jours avant le premier cycle, et se poursuivre jusqu'à 21 jours après la dernière dose
t-24h	Prévention rash pemetrexed	Dexamethasone 4mg po, 2x/j Jusqu'à J5	po	L'oubli de cette prémédication par le patient ne doit pas repousser le début du traitement. Ce bloc couvre également les nausées retardées des platines

	Profil de toxicité	Emèse Anaphylax	Précautions, contre- indications	PK/PD
oxaliplatine LOHP	<p>Neurotoxicité (cumulative et limitante) : neuropathie périphérique aiguë : 90%, au froid, crampes, dysesthésies laryngées vs chronique, 16% G3-4, dose limitante). Peut s'aggraver en post-op ou si hémolyse car relargage du pool intra-érythrocytaire.</p> <p>Toxicité digestive : CINV, hépatotoxicité</p> <p>Toxicité hématologique faible, rares cas de fibrose pulmonaire (3-6 mois après arrêt traitement). Le risque de réaction d'hypersensibilité augmente après 6-8 cycles, médiane de dose cumulée 650mg/m² (10-25% des patients, réaction de type I), facteur de risque = jeune âge, ♀, pré-exposition à des platines.</p> <p>Alopécie G0G1</p> <p>En cas d'extravasation, produit irritant (classe II)</p> <p>Majoration de toutes les tox en cas d'association au 5-FU</p>	<p>Emeto 1</p> <p>Immédiat</p> <p>Anaphylax 3</p> <p>6-8 cycles =</p> <p>10-25% (type 1)</p>	<p>Neurotox</p> <p>G3<7j, 1^{er} épisode, -20%</p> <p>G3<7j, 2^{ème} épisode -40%</p> <p>G2 persist, G3 persist, G4 : stop</p> <p>dysesthésie laryngée : perf sur 6h</p> <p>GFR <20 : adapter la dose</p> <p>Pas d'adaptation à la fonction hépatique</p>	<p>Sel de platine</p> <p>PK proche de celle du cisplatine</p> <p>85% liaison aux prot au bout de 5h après perf. . t^{1/2} plasma=40h, t^{1/2} platine total=54j, car forte fixation aux érythrocytes.</p>
irinotecan CPT11	<p>Un syndrome de type cholinergique aigu (immédiat ou dans les 24h), transitoire et sévère (pronostic vital engagé) est observé chez 9% des patients en monothérapie (350mg/m²) et 1.4% des patients en association (180mg/m², poso différente) : diarrhées précoces, crampes abdo, conjonctivite, rhinite, hypoTA, vasodilatation, hydresudation, hypersalivation: atropine 0.2mg, dose cumulative max 1.2mg, monitoring cardio.</p> <p>Toxicité digestive : diarrhées sécrétoires retardées (accumulation de SN-38 dans epithelium intestin), [médiane des diarrhées retardées = 5j post-infusion : boire >3L/j, loperamide 4mg ; ensuite 2mg toutes les 2h, stop 12h après le dernier épisode de diarrhées. Si persiste >48h, fièvre ou quinolones : ad urgences.</p>	<p>Emeto 2</p> <p>Immédiat</p> <p>Retardé signalé</p> <p>Anaphylax 0</p>	<p>Bilirubinémie 1.5-3x = clairance diminuée de 40%, adaptation de dose ; (Si 350mg/m², réduire à 200 mg/m²).</p> <p>Si bilirubine > ULN ≤ 2mg/dL = considérer une diminution de dose 25%, bilirubine > 2 mg/dL = stop</p> <p>Pas d'adaptation à la fonction rénale, sauf si ESRD</p>	<p>Inhibiteur de topoisomérase I</p> <p>Carboxylesterase produit le métabolite actif (SN-38). Inactivation de SN-38 par UGT1A1 ; polymorphisme *28 variant (syndrome de Gilbert) = tox augmentée (diarrhées et neutropénies)</p> <p>Elimination triphasique : t^{1/2} terminale = 14h. Liaison prot SN-38=95% >50% de la dose d'irinotecan excrétée sous forme inchangée, dont 33% via bile et 22% urines.</p> <p>Attention aux inducteurs de CYP3A4,</p>

Examens paracliniques and CO

Prise de sang	Seuil éligibilité : ANC \geq 1.5 G/L, plaquettes $>$ 75 G/L créatinine seuil, 1.5xULN, bilirubine \leq 26 μ mol/L; AST/PAL \leq 5xULN FSS et répat, créatinine, panel hépatique (bilirubine, AST, PAL), électrolytes (magnésium, calcium) J1 : FSS et répat, créatinine, panel hépatique, électrolytes (magnésium, calcium) Si patient sous Sintrom : INR chaque semaine lorsque 5-FU
Surveillances	Imagerie, marqueurs tumoraux Baseline et routine ECG, contre-indiqué si QT-long congénital. Visite médecin q2w
Voie veineuse	VVC ou DAVI : contrôle du reflux à chaque démarrage d'un protocole, puis minimum 1x/horaire ou en cas de doute. VVP : doit être en place depuis moins de 24h. Contrôle du reflux à chaque perfusion d'un nouveau produit cytotatique puis aux 4h en cas de perfusion continue.

Adaptation de dose spécifique protocole : prescriptions. Les réductions de doses doivent être maintenues d'un cycle à l'autre

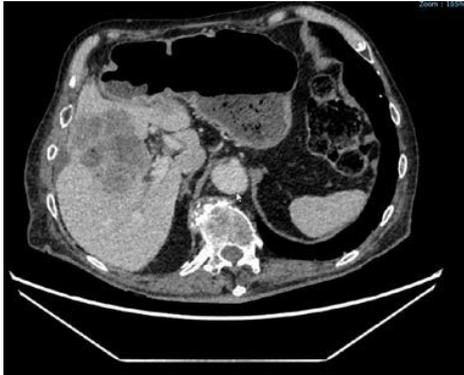
Valeur labo	Action	oxaliplatine	irinotecan	folinate+fluorouracil
ANC 1-1.5 G/L	Reporter le traitement ad ANC \geq 1.5 Si pas de récupération en 2 semaines, stop	1 ^{er} épisode : pas de réduction 2 ^{ème} épisode : 65mg/m ² 3 ^{ème} épisode : stop	1 ^{er} épisode : 150mg/m ² 2 ^{ème} épisode 150mg/m ² 3 ^{ème} épisode : stop	1 ^{er} épisode : réduire le push et la pompe à 320 mg/m ² et 2000mg/m ² 2 ^{ème} épisode : stop push, stop folinate, pompe 2000mg/m ²

Ne réinventez pas la roue

Pensez réseau de collègues

Guidelines de sociétés professionnelles

L'essentiel importe



Cancer colorectal

Pancreas

Fluorouracil

Folate de calcium

Oxaliplatine

Irinotecan

L'essentiel importe

Folfoxiri

Irinotecan
165mg/m²

oxaliplatine
85mg/m²

fluorouracile
3200mg/m²
Pdt 48h

Folinate de ca
200mg/m²

Colorectal

Folfirinox

Fluorouracile
400mg/m²

Irinotecan
180mg/m²

oxaliplatine
85mg/m²

Folinate de ca
400mg/m²

Fluorouracile
2400mg/m²
pdt 48h

Pancréas

L'indication compte

Folfoxiri

fluorouracile
400mg/m²

Irinotecan
180mg/m²

oxaliplatine
85mg/m²

Folinate de ca
400mg/m²

Palliatif

Folfirinox

Irinotecan
150mg/m²

oxaliplatine
85mg/m²

Folinate de ca
400mg/m²

Fluorouracile
2400mg/m²
pdt 48h

Adjuvant

Pancréas

Chaque médicament doit agir individuellement

Pas de toxicités qui se chevauchent (tox' additive)

Agir avec des mécanismes d'action différents

Réfléchir en fonction des mécanismes de résistance

Dose et planning : optimisation dosage+intensité

Titration individuelle du médicament, selon les toxicités, afin de garantir le respect du calendrier

La pharmacocinétique et les toxicités des médicaments anticancéreux varient d'un patient à l'autre

Les reconnaître tôt

Adapter les doses et dans certains cas suspendre le traitement

Soins de support sont cruciaux

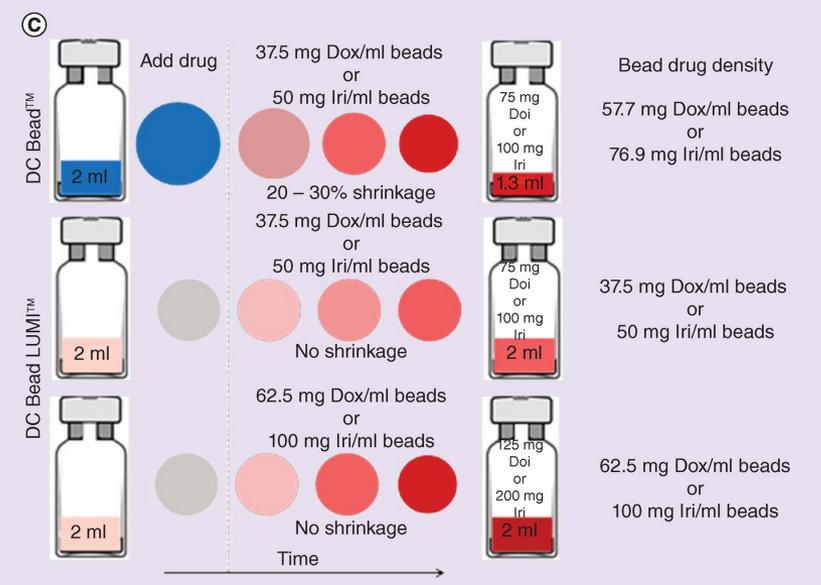
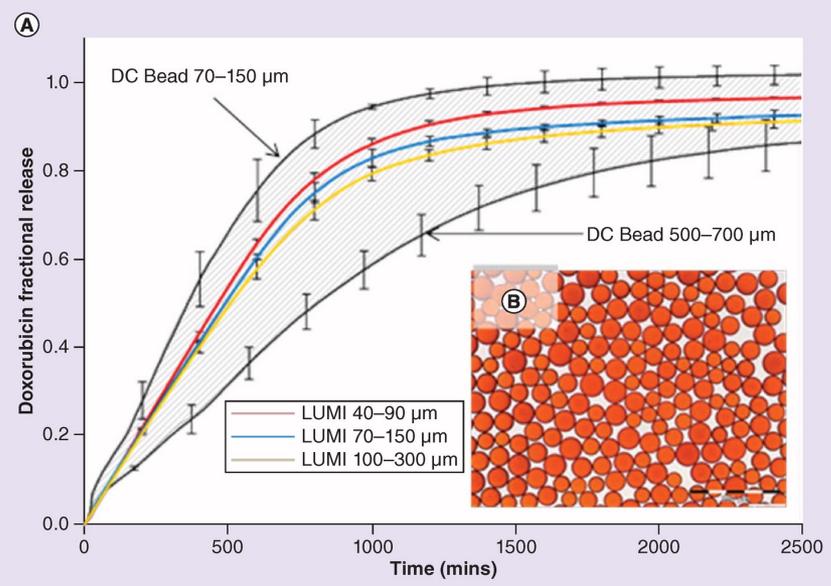
Chimioembolisation

Traitement administré directement au niveau de la tumeur dans le foie.

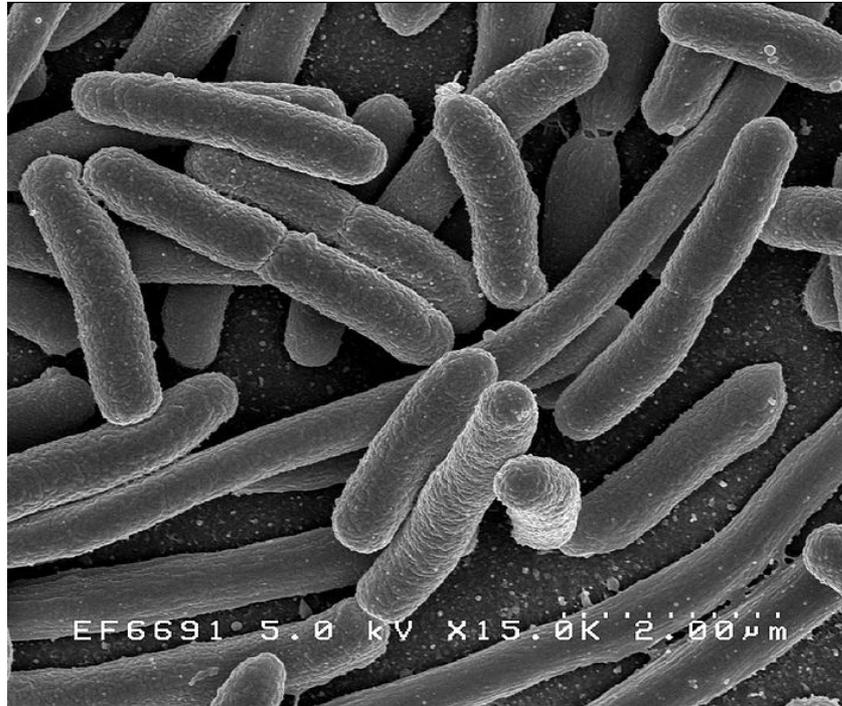
On injecte dans la tumeur, via un cathéter, le cytotoxique mélangée à des particules qui embolisent (bloquent) le flux sanguin vers le tissu malade.

L'action de la chimioembolisation sur le cancer est double.

1. Elle libère une dose très concentrée de cytotoxique directement dans la tumeur, sans exposer le reste du corps aux effets de ces médicaments.
2. L'intervention bloque l'apport de sang à la tumeur, la privant d'oxygène et de nutriments ; ce blocage retient également le médicament au niveau de la tumeur, ce qui augmente son efficacité.



**Enzyme extraite de souches
d'*Escherichia coli***



Escherichia coli - Grossissement 15'000x

ou extraite de souches d'*Erwinia chrysanthemi*

L'asparagine est un acide aminé non essentiel, ce qui signifie qu'il peut être synthétisé par l'organisme lui-même.

Les cellules leucémiques, par exemple, sont incapables de synthétiser cet acide aminé en quantité suffisante. Elles vont donc avoir recours aux sources extracellulaires d'asparagine.

En catalysant l'hydrolyse de l'asparagine en acide aspartique et ammoniacque, l'asparaginase entraîne une diminution des taux extracellulaires d'asparagine, entraînant ainsi la destruction de ces cellules.

Traitements dirigés contre une cible cellulaire des cellules cancéreuses.

Ce peut être un anticorps contre antigène présent à la surface ou dans la cellule cancéreuse

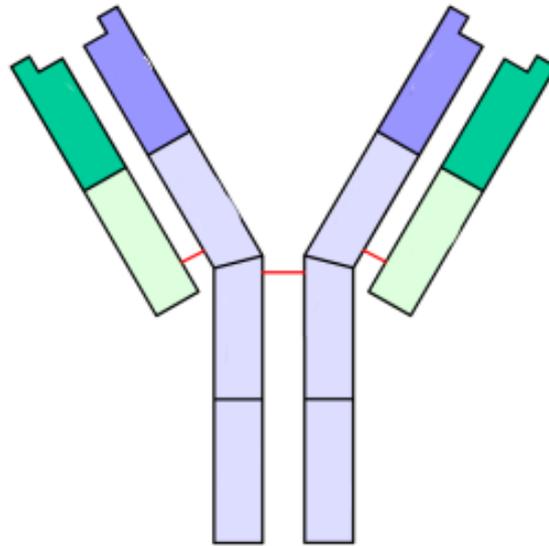
Ce peut être aussi par exemple un anticorps dirigé contre les nouveaux vaisseaux fabriqués par la tumeur pour se nourrir.

Ces médicaments sont administrés parfois seuls, parfois en association avec un traitement cytotoxique ou des rayons.

... les **MABs**

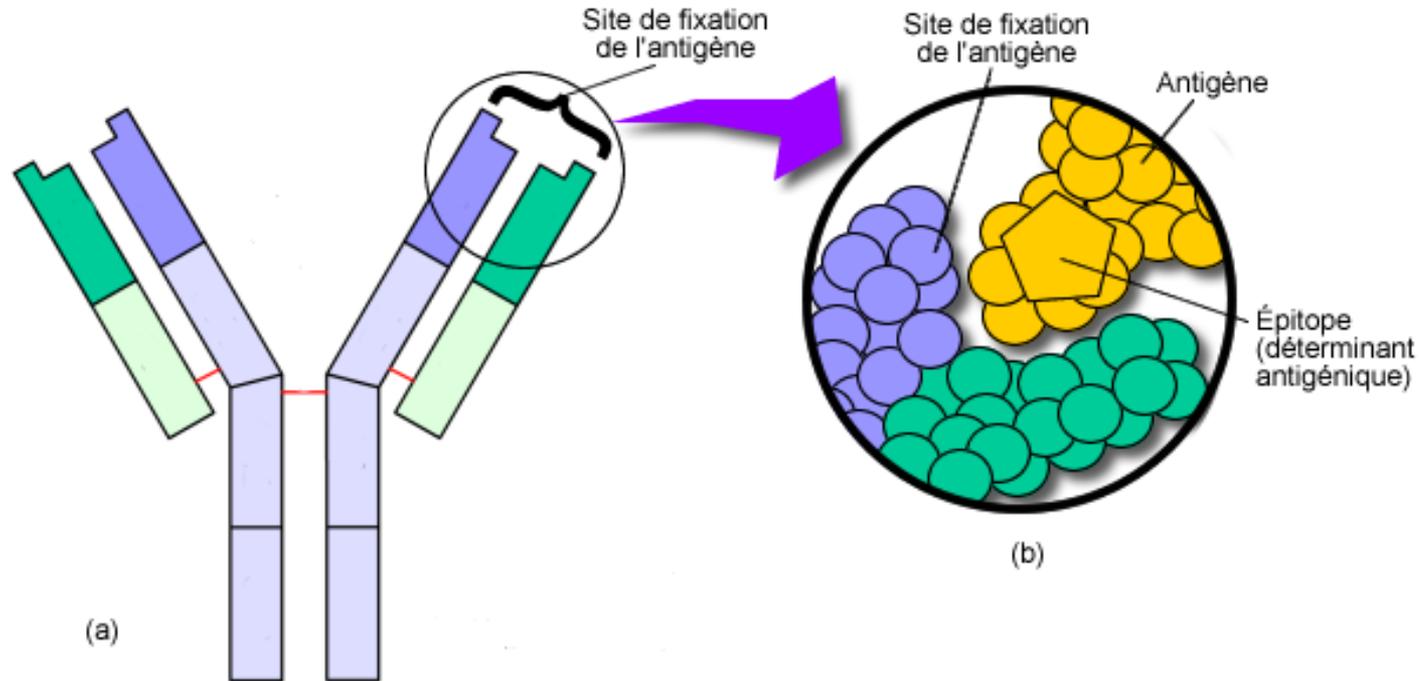
(**Monoclonal AntiBody**)

qui sont des anticorps monoclonaux



Les thérapies ciblées

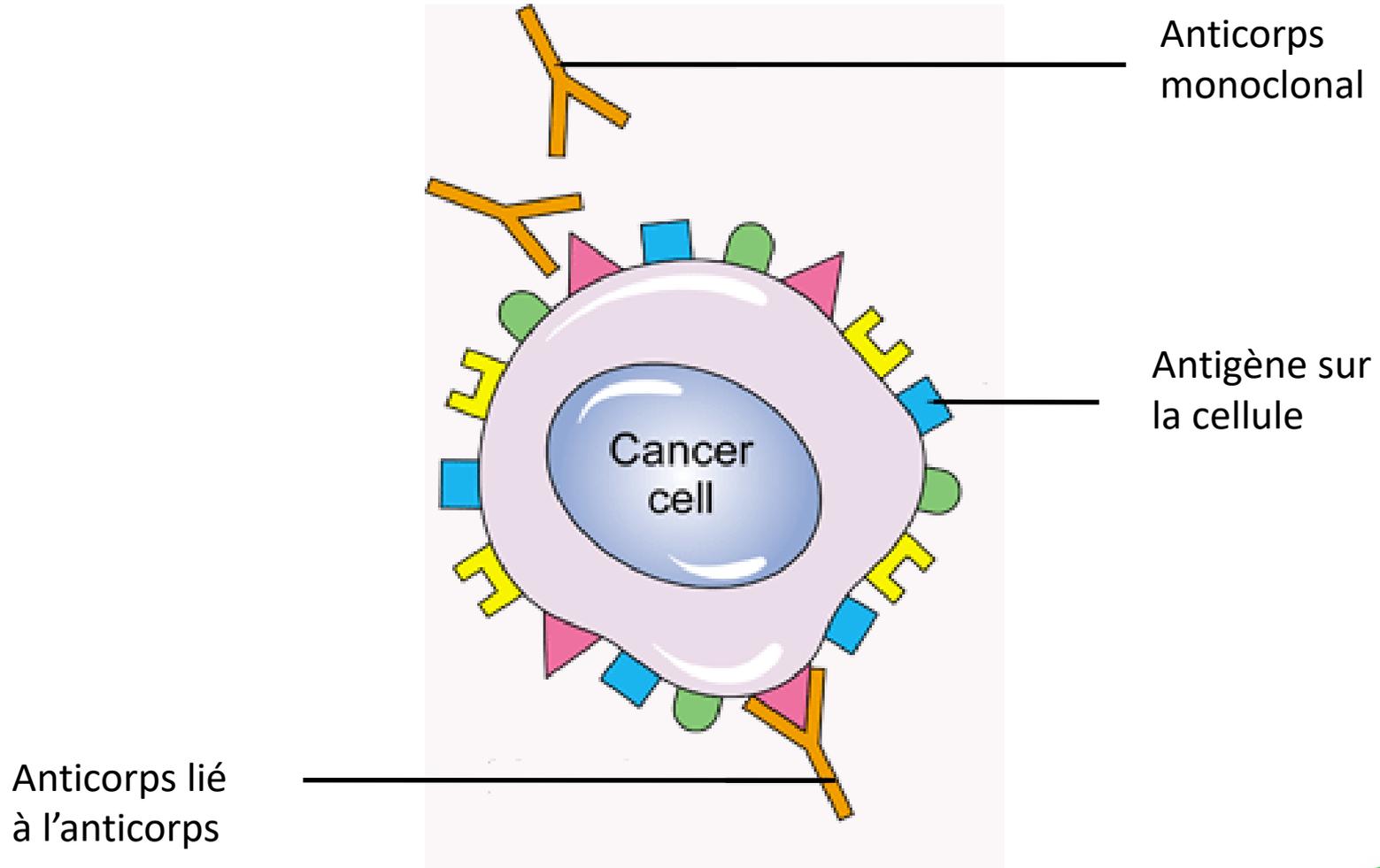
Mécanisme antigène-anticorps



Au cours de la réponse immunitaire les anticorps vont se lier à l'antigène, activer le système du complément et recruter des cellules immunocompétentes.

Les thérapies ciblées

Mécanisme antigène-anticorps



Les thérapies ciblées

Exemples

Rituximab (Mabthera[®]) → CD20

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg[®]) → CD33

Alemtuzumab (MabCampath[®]) → CD52

Ofatumumab (Arzerra[®]) → CD20

Trastuzumab (Herceptin[®]) → HER

Pertuzumab (Perjeta[®]) → HER

Cetuximab (Erbix[®]) → Anti-EGF

Bevacizumab (Avastin[®]) → VEGF

Les thérapies ciblées

Autres classes

Imatinib (Glivec[®]) – STI 571

Erlotinib (Tarceva[®]) – NR

Sorafénib (Nexavar[®]) – BAY 43-9006

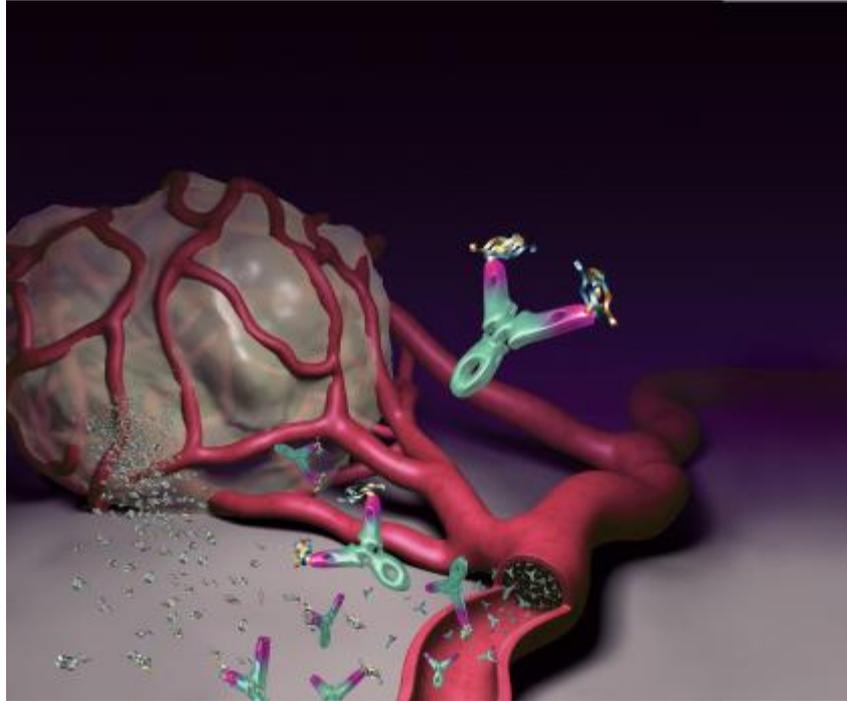
Bortézomib (Velcade[®]) – PS341

Thalidomide (Thalidomide Pharmion[®]) – THAL

Lénalidomide (Revlimid[®]) – CC 5013

Les thérapies ciblées

Ex. : Bevacizumab (Avastin®) → VEGF

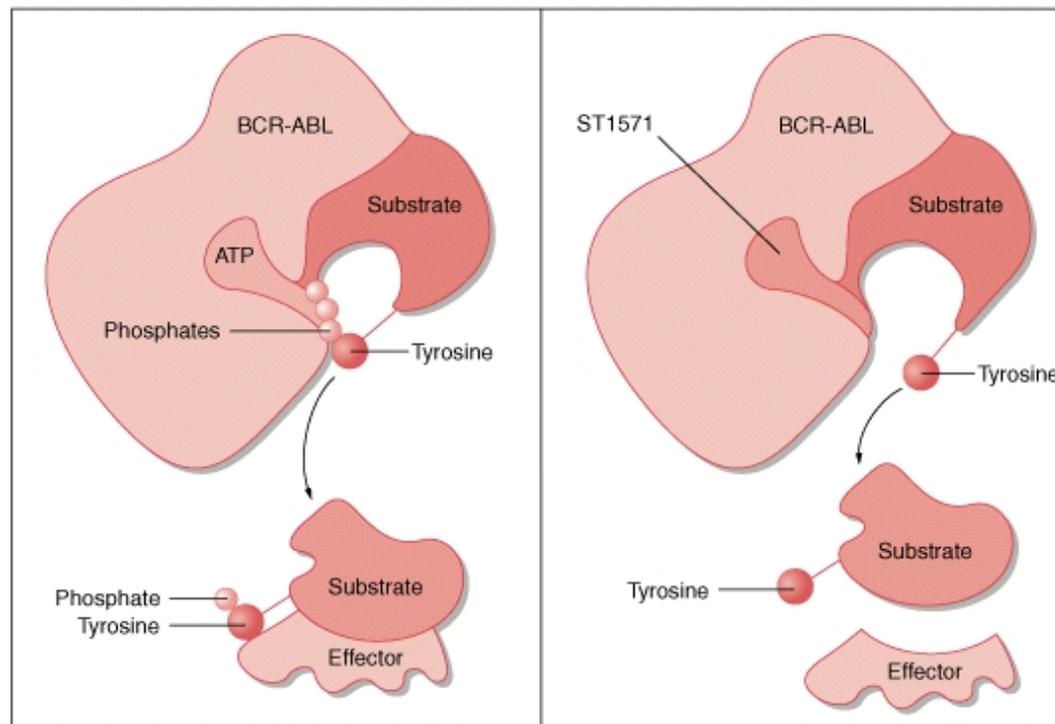


La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs, ce qui entraîne une inhibition de la croissance tumorale.

Les thérapies ciblées

Ex . : Inhibiteurs de tyrosine kinase

Imatinib (Glivec®) – STI 571

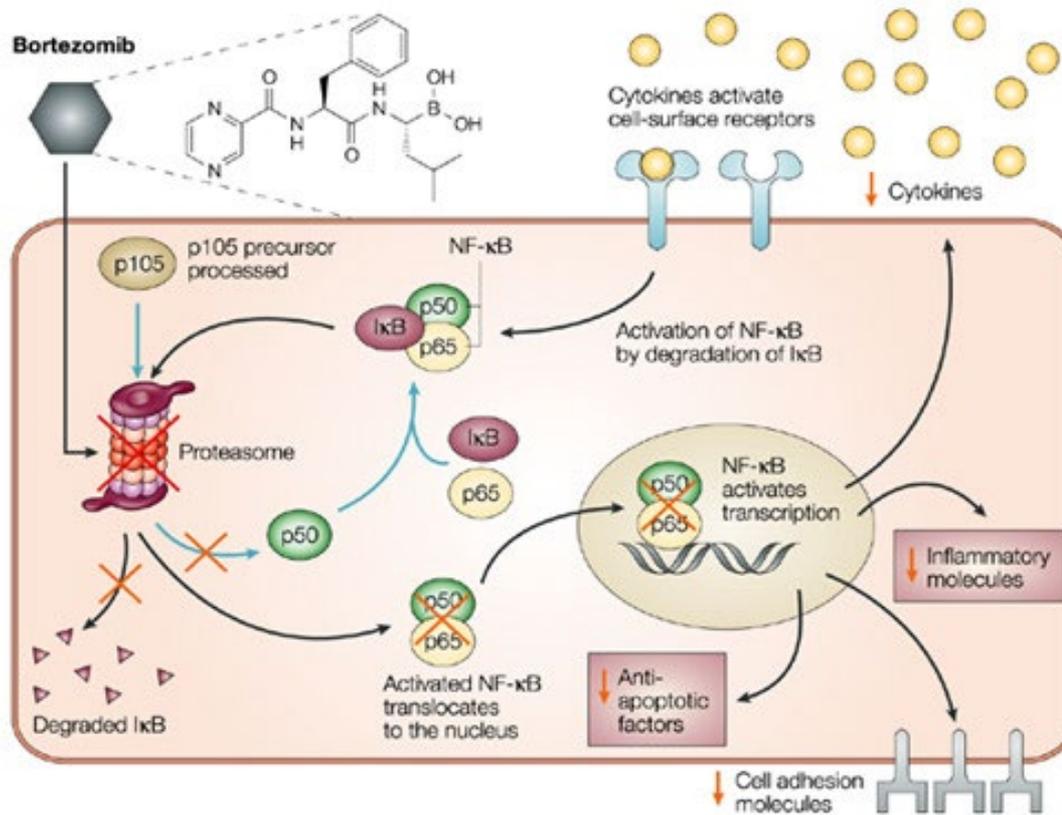


Erlotinib (Tarceva®) – NR

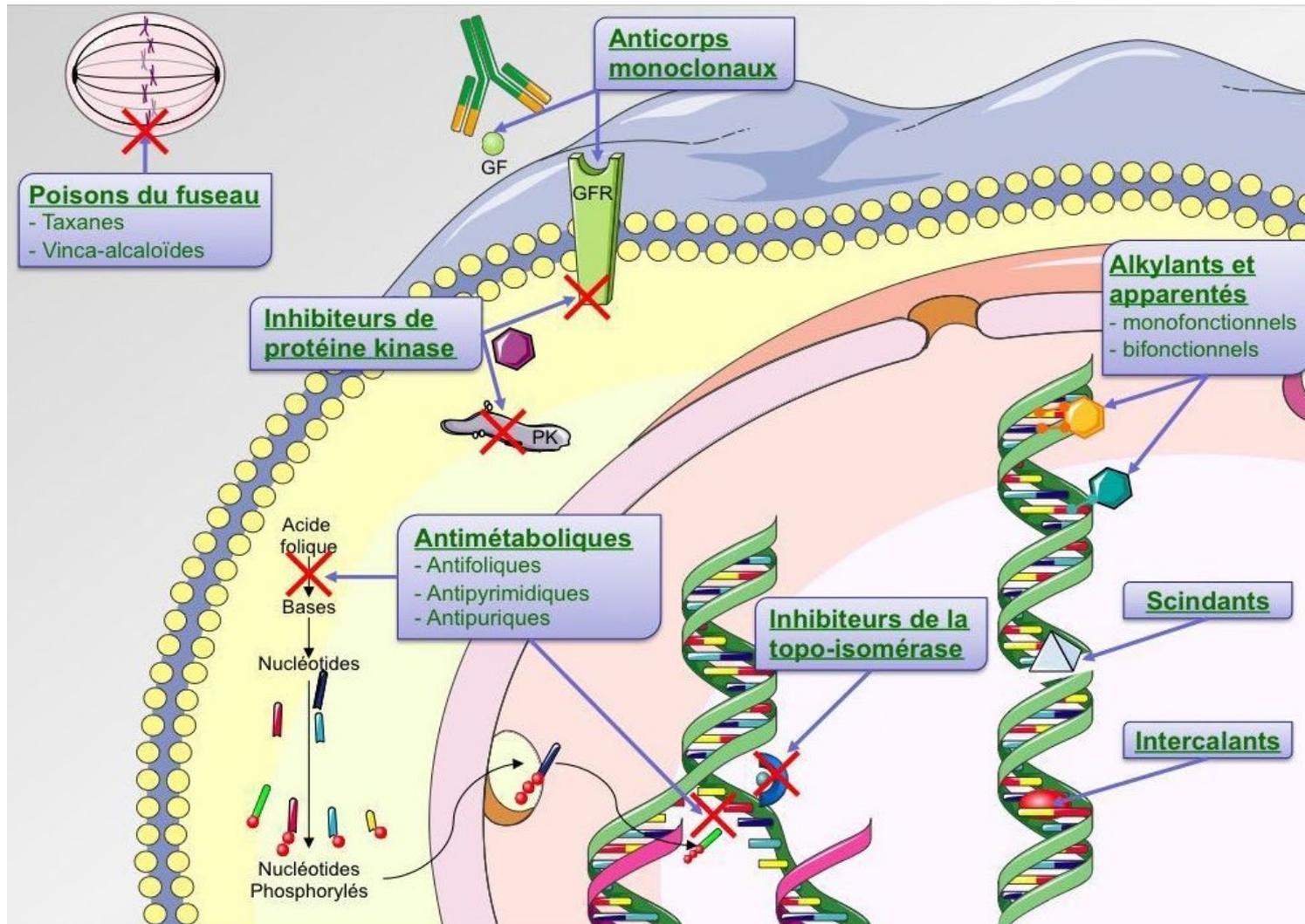
Les thérapies ciblées

Ex . : Inhibiteurs du protéasome

Bortézomib (Velcade®) – PS341



Vue d'ensemble



Les CarT cell sont des médicaments de thérapie innovante plus particulièrement de thérapie génique. Donc, en tant que médicament, ils vont intégrer un circuit pharmaceutique et clinique qui doit être maîtrisé par le pharmacien (de la commande à l'administration).

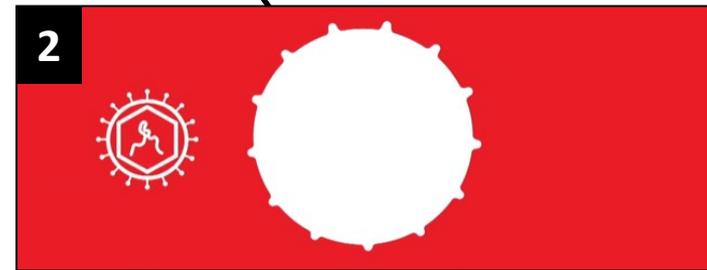
Cependant, la manipulation de ces CarT cell implique des pratiques nouvelles qui nécessitent une formation dédiée. En effet, ces nouveaux médicaments impliquent de nouvelles spécificités tant au niveau du concept immunothérapeutique qu'au niveau des bénéfices pour les patients mais aussi d'ordre financier et réglementaires.

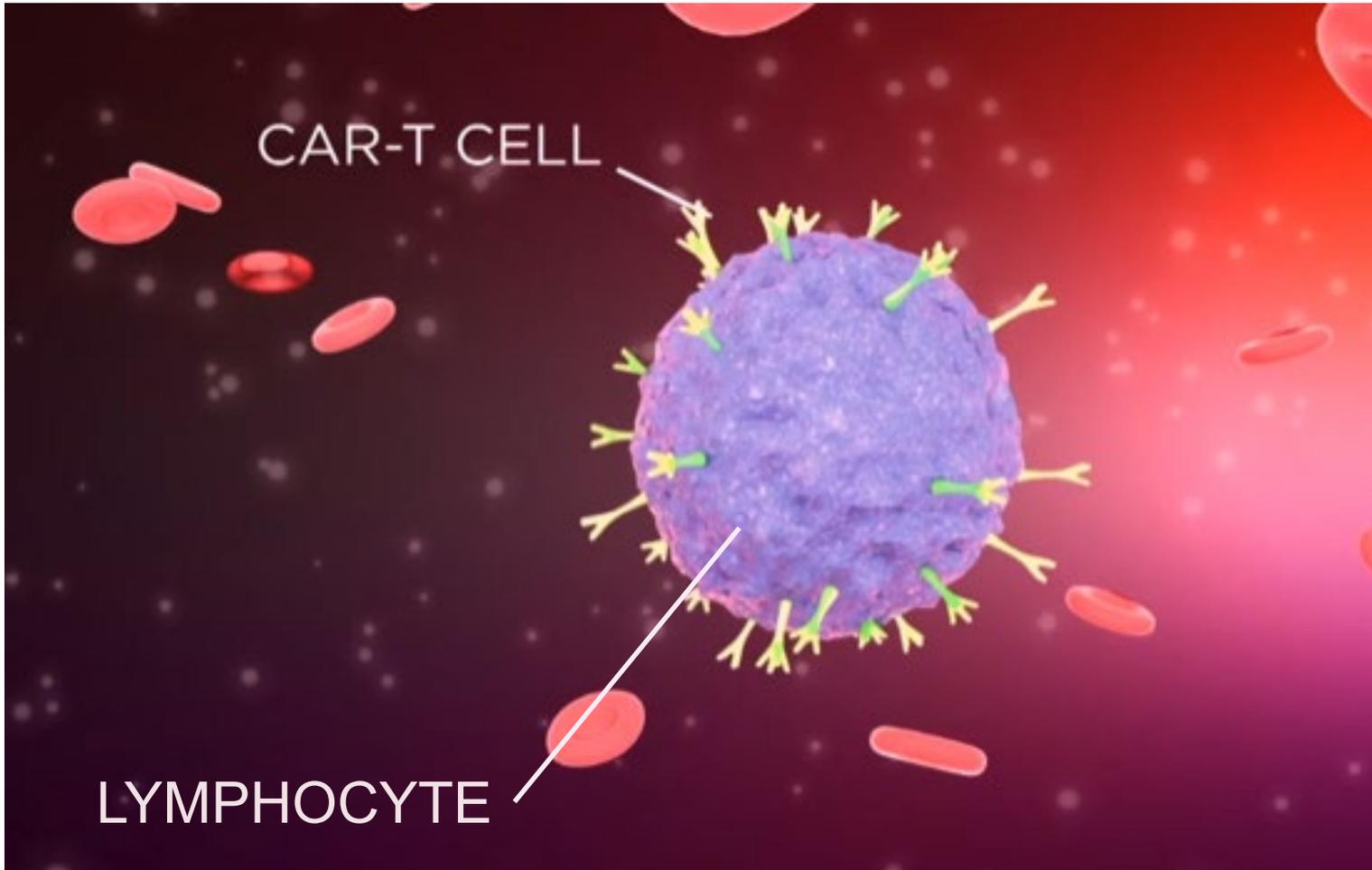
Aujourd'hui, nous avons des demandes pour deux produits commercialisés que sont :

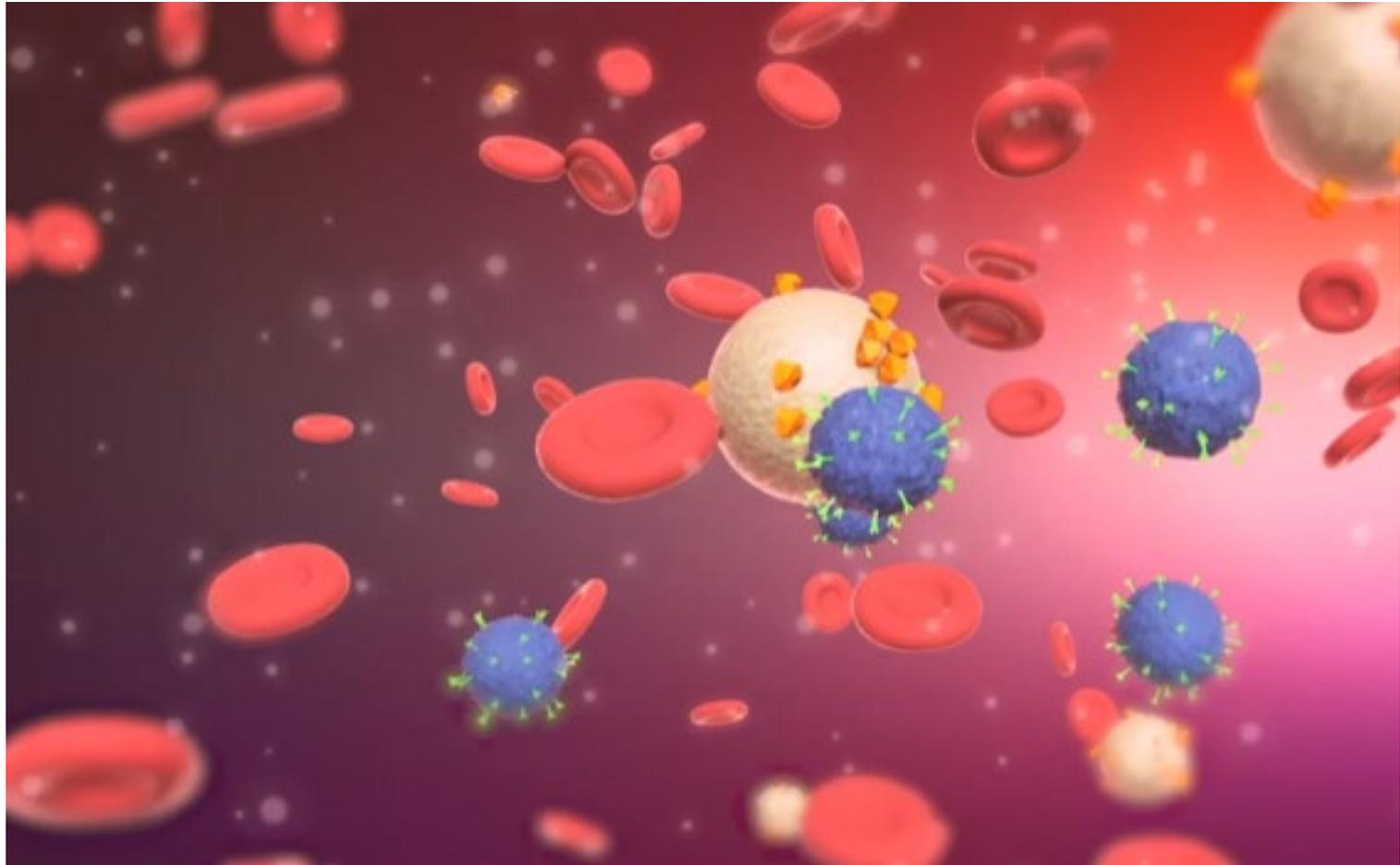
- Kymriah: tisagenlecleucel (Novartis)
- Yescarta: axicabtagene ciloleucel (Gilead)



Vivants







Il faut comprendre que ces médicaments vivants permettent de récupérer environ 30% des patients atteints de différents lymphomes diffus à grandes cellules B qui présentent un pronostic très défavorable. Ces produits sont différents des chimiothérapies classiques qui nécessitent plusieurs cures pour avoir un résultat. Ici, c'est une injection unique qui permet d'obtenir une réponse dans le temps et qui s'améliore dans le temps.

Le principe de ces CarT cells est d'utiliser les cellules du système immunitaire pour les modifier et les réorienter contre une cellule cible tumorale (p.ex. cellule tumorale qui présente un antigène CD19). Les cellules sont donc prélevées chez le patient via une leucaphérèse (i.e. prélèvement des leucocytes) afin de subir une activation (i.e. des anticorps CD3 et CD8 permettant d'activer les cellules vers la voie des lymphocytes T) et une transformation génétique pour donner les CarT cell (permet d'exprimer les CAR (chimerique antigen receptor) qui va cibler spécifiquement la cellule cancéreuse). Ensuite, il faut un domaine de signalisation qui permet au médicament vivant de proliférer afin de détruire de façon efficace la cible.

Parcours du patient qui dure environ 1 mois :

- Éligibilité du patient
- Aphérèse du patient
- Traitement de chimiothérapie du patient via une lymphodéplétion (fludarabine+ cyclophosphamide).
- Administration des CarT Cell au patient

La réception et le stockage des CarT cell est sous la responsabilité pharmaceutique mais est effectuée dans l'unité de thérapie cellulaire qui dispose des équipements nécessaires pour manipuler en toute sécurité des poches qui sont livrées à des températures d'environ -180°C et qui doivent être manipulées dans des zones contrôlées. Ainsi, la poche est livrée dans une petite cuve (un dry shipper) afin d'être stockée dans une cuve d'azote liquide directement présente dans l'unité de thérapie cellulaire jusqu'au moment où elle sera administrée au patient.

Après l'administration des CarT cell, le patient sera hospitalisé une dizaine de jours pour un suivi des effets secondaires (p.ex. neurotoxicité qui est rare ou un syndrome de relargage cytokinique pour environ 50% des patients. Seuls 15-20% vont nécessiter des vasopresseurs pour traiter l'état de choc cytokine induit).



La décongélation des CarT cell se fait dans un bain-marie à 37°C qui contient de l'eau stérile. Une fois ceci effectué, la poche de CarT Cell est immédiatement apportée dans le Service des patients afin d'y être administrée, car elle possède une durée de stabilité de 30 min à 2 heures.

Ces traitements sont extrêmement coûteux et posent question à tous les niveaux. Les paiements peuvent prendre des nouveaux modèles de financement qui se font par des paiements multiples ou par un paiement par rapport à l'efficacité.

Ces thérapies qui font figure d'exception vont bientôt voir l'émergence de nouvelles spécialités. Il va y avoir de nouvelles indications comme :

- Les CarT cell bi-spécifiques
- Les cancers solides



Demandez: collègue spécialiste, travaillez en réseau
Swissmedicinfo «compendium», Vidal, etc. Pas forcément une bonne idée... mais indispensable pour connaître les indications validées des médicaments
L'onco+hématologie n'est faite que de cas particuliers

Littérature primaire From scratch : PubMed, Embase
Protocoles des essais cliniques

Pour la pharmaco et les interactions médicamenteuses : Martindale, Micromedex, UpToDate
Ouvrages spécifiques de cancérologie
Et si vous avez un référentiel médicament dans votre institution, vérifiez qu'il contient des directives spécifiques à l'oncologie

Références

BruntonLL, ChabnerBA, KnollmannBC. eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. New York, NY:McGraw-Hill; 2018

[https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2189Section VIII : Chapitres65-68 / General Principles of Cancer Chemotherapy / CytotoxicAgents / Targeted Therapies: Tyrosine Kinase Inhibitors, Monoclonal Antibodies, and Cytokines / Natural Products in Cancer Chemotherapy: Hormones and Related Agents](https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2189Section%20VIII%20:%20Chapitres65-68%20/%20General%20Principles%20of%20Cancer%20Chemotherapy%20/%20CytotoxicAgents%20/%20Targeted%20Therapies:%20Tyrosine%20Kinase%20Inhibitors,%20Monoclonal%20Antibodies,%20and%20Cytokines%20/%20Natural%20Products%20in%20Cancer%20Chemotherapy:%20Hormones%20and%20Related%20Agents)
www.swissmedicinfo.ch

ESMO : <https://www.esmo.org/>, ASCO, ISOPP, MASCC, EONS, ONS

<http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/>
www.prescrire.org

American college of clinical pharmacists, guidelines, <http://www.accp.com/>

<https://www.uptodate.com/contents/search>

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm