



# Tolerance of oral Therapy

**François Lokiec**

**Institut Curie – Hôpital René Huguenin**

## **HÔPITAL RENÉ HUGUENIN**

---

Au 1<sup>er</sup> janvier 2010, le Centre René Huguenin devient l'Hôpital René Huguenin, un établissement de soins, d'enseignement et de recherche de l'Institut Curie



# Qu'est ce une chimiothérapie anticancéreuse orale ?

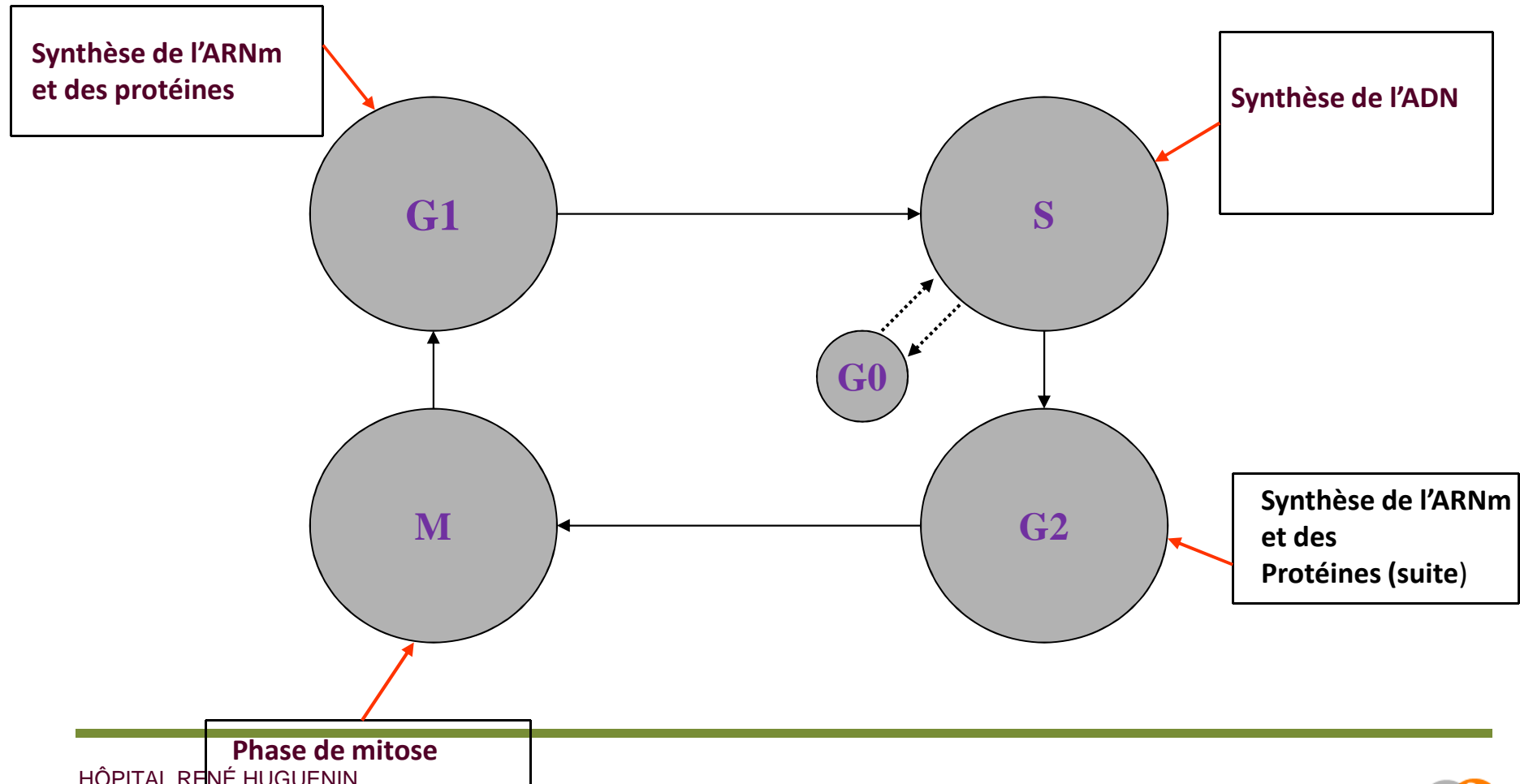
---

- Chimiothérapie « classique » :
- Chimiothérapie « ciblée » : Petites molécules inhibitrices des tyrosines kinases

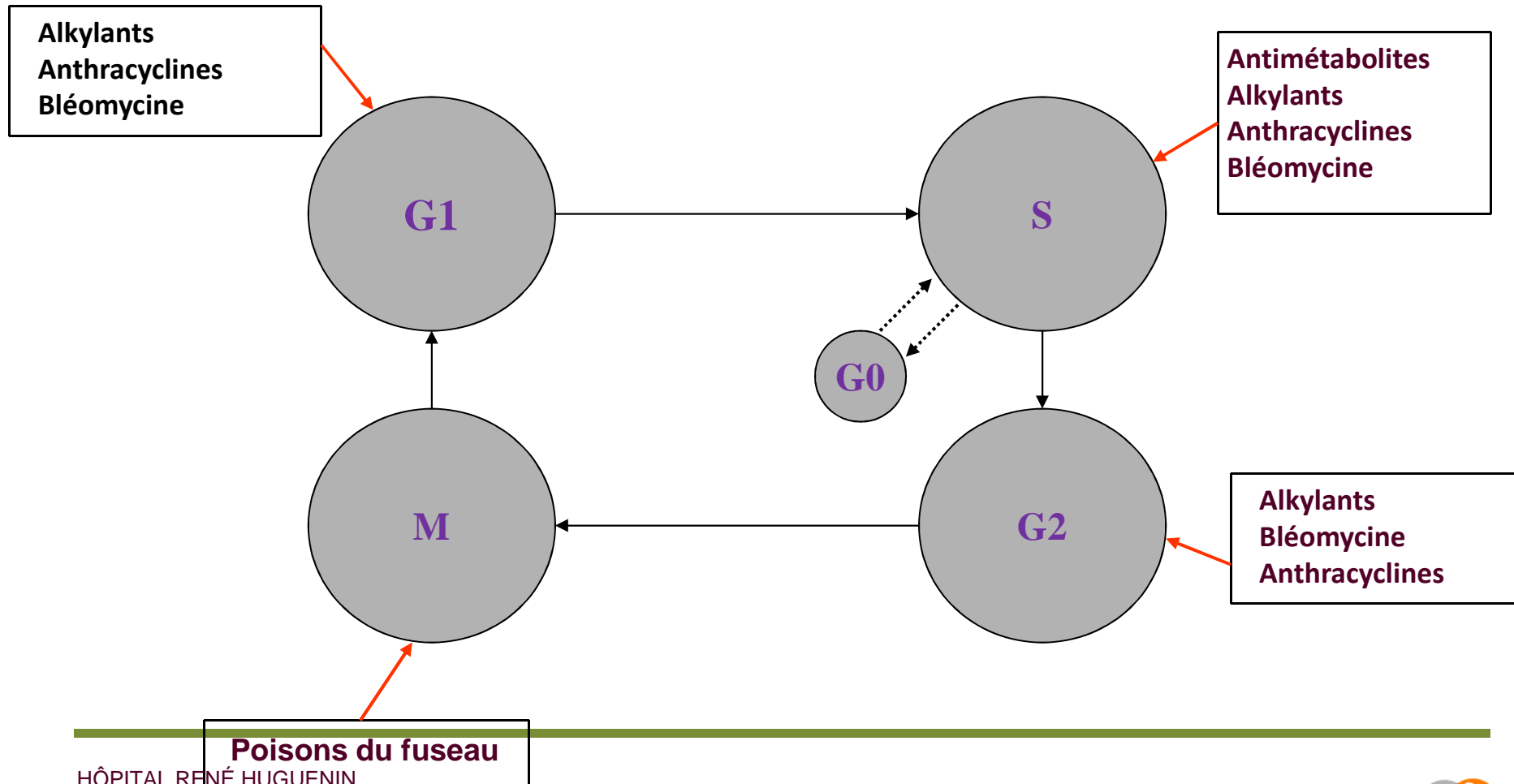


# Chimiothérapie « classique »

# Cycle cellulaire



# Mécanismes d'action et cycle cellulaire





# Antimétabolites

---

- Thioguanine *Lanvis*<sup>®</sup> indication : LMC
- Mercaptopurine *Purinethol*<sup>®</sup> indications : LAL, LAM, LMC
- Hydroxycarbamide *Hydrea*<sup>®</sup> indications : LMC, myelofibrose, thrombopénie essentielle
- Capécitabine *Xeloda*<sup>®</sup> indications : cancer colorectal, cancer gastrique, cancer du sein
- Tegafur-uracile *UFT*<sup>®</sup> indications : cancer colorectal métastatique



# Alkylants

---

- Procarbazine *Natulan*® indications : MH, LNH, Tumeur cérébrale
- Estramustine *Estracyt*® indication : cancer de la prostate
- Chlorambucil *Chloraminophène*® indications : LLC, LH, LNH



# Inhibiteur de topoisomérases

---

- Etoposide *Celltop*® indications : CBPC, cancer du sein, LMH, LMNH, LA, carcinomes embryonnaires des testicules, choriocarcinomes placentaires





# Poisons du fuseau

---

- **Vinorelbine *navelbine*® indications : en monothérapie dans le traitement :**
  - cancer du poumon non à petites cellules
  - cancer du sein métastatique



# **Caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments « classiques » administrés par voie orale**



- 
1. Biodisponibilité absolue
  2. Linéarité pharmacocinétique
  3. Reproductibilité de l'exposition
  4. Variabilité inter-individuelle
  5. Voie métabolique
  6. Relation PK/PD
  7. Effet de la nourriture, des médicaments associés, des vomissements.....



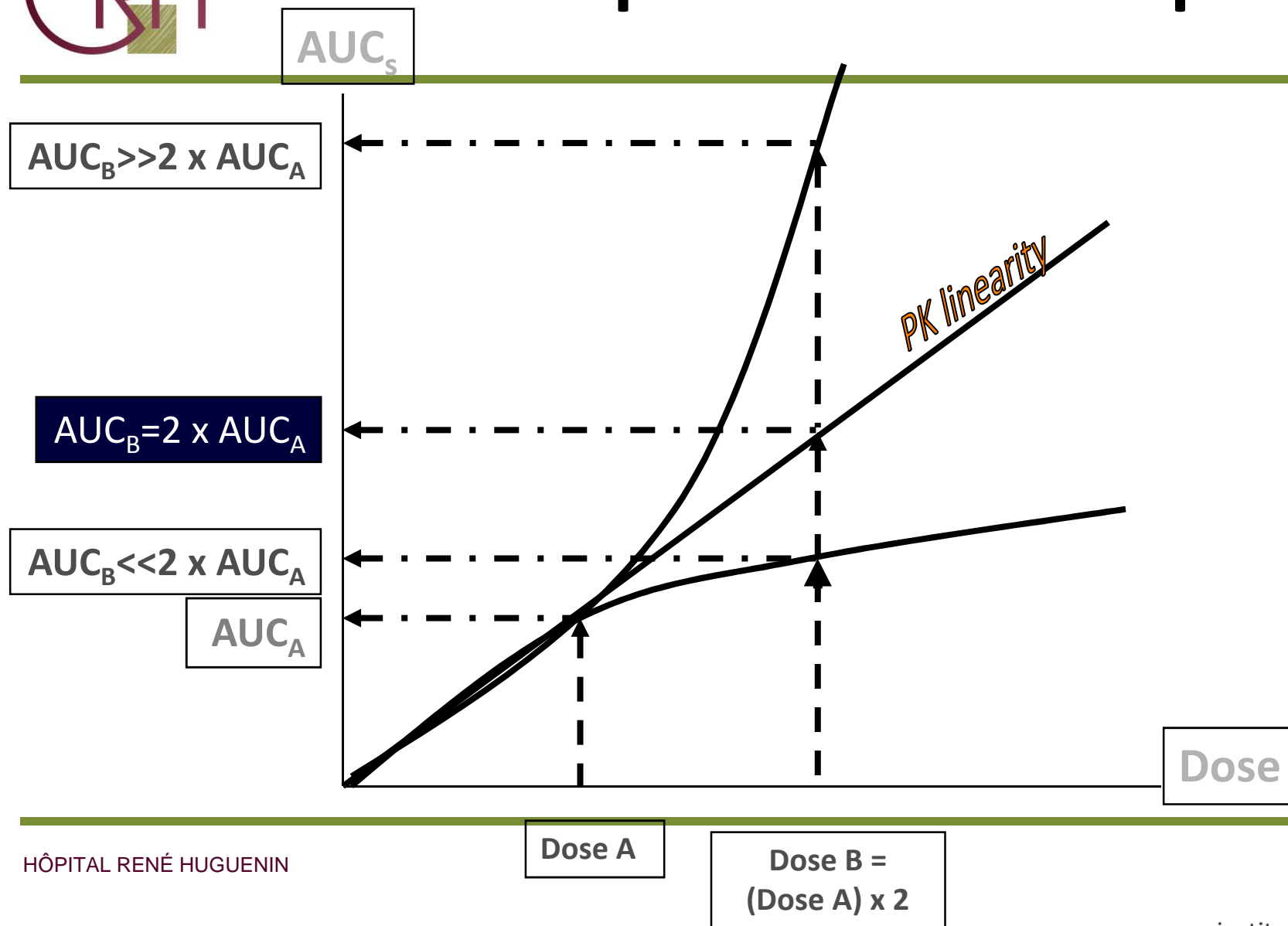
# Biodisponibilité absolue

---

- La biodisponibilité absolue est la fraction de médicament qui pris par voie orale est réellement absorbée et se retrouve dans la circulation générale. On calcule le facteur  $F$ , facteur de biodisponibilité absolue



# Linéarité pharmacocinétique





# Reproductibilité de l'exposition

---

- Un patient qui reçoit plusieurs cures aura-t'il toujours la même réponse pharmacocinétique c'est à dire toujours la même fraction de médicament absorbée?



# Variabilité inter-individuelle

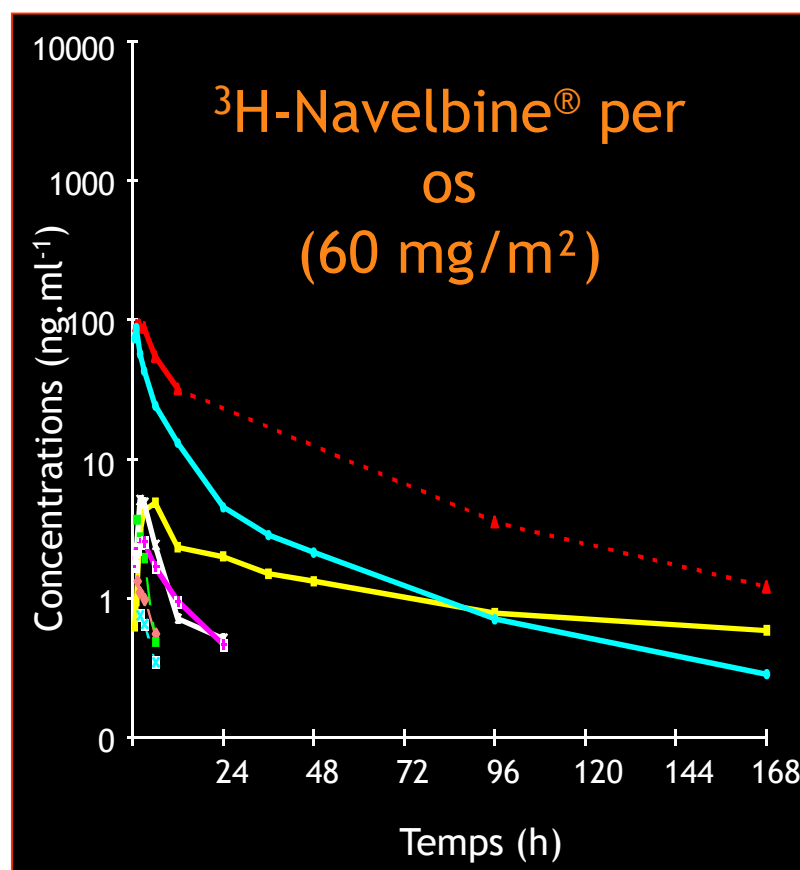
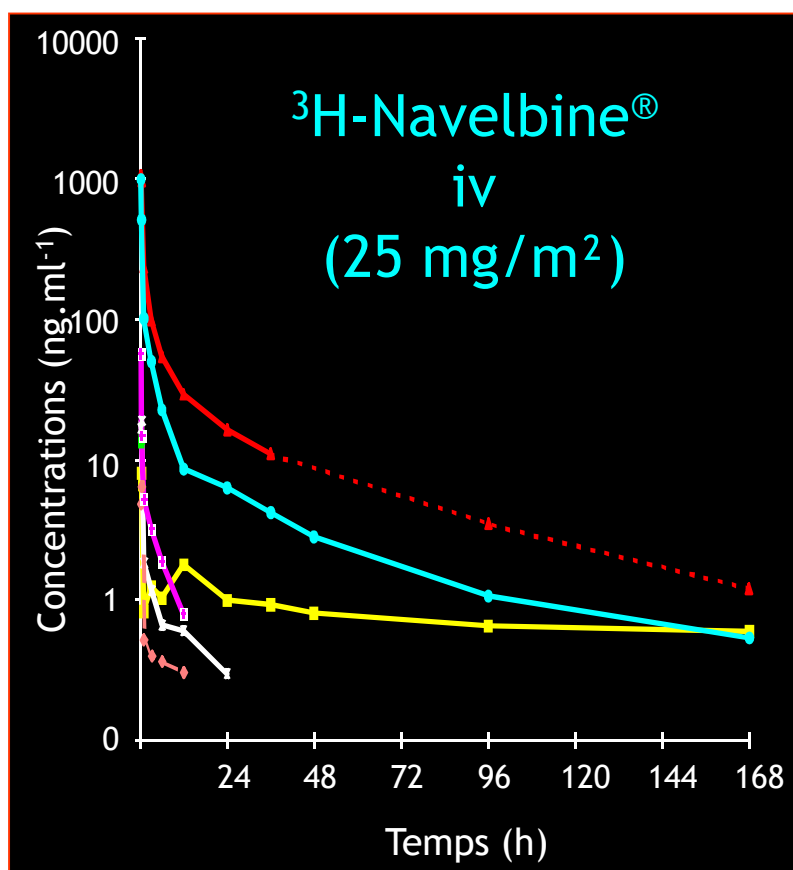
---

- Tous les patients qui reçoivent la même dose de médicament ont-ils la même fraction qui entre dans la circulation générale?



# Voie métabolique, profil métabolique

## Concentrations moyennes



▲ Radioactivité totale  
 ● Vinorelbine inchangée  
 ▲ Hydroxy-Vinorelbine  
 ● Hydroxy-Vinorelbine-2  
 ▲ Epoxy-Vinorelbine  
 ● 4-O-Deacetyl-Vinorelbine  
 ▲ Desmethoxy-Vinorelbine  
 ● 20-OH-Vinorelbine

HÔPITAL RENÉ HUGUENIN





# Relation PK/PD

---

- **Relation entre un paramètre pharmacocinétique (PK) et un effet pharmacodynamique (PD)**



# Effet de la nourriture, des médicaments associés, des vomissements...

---

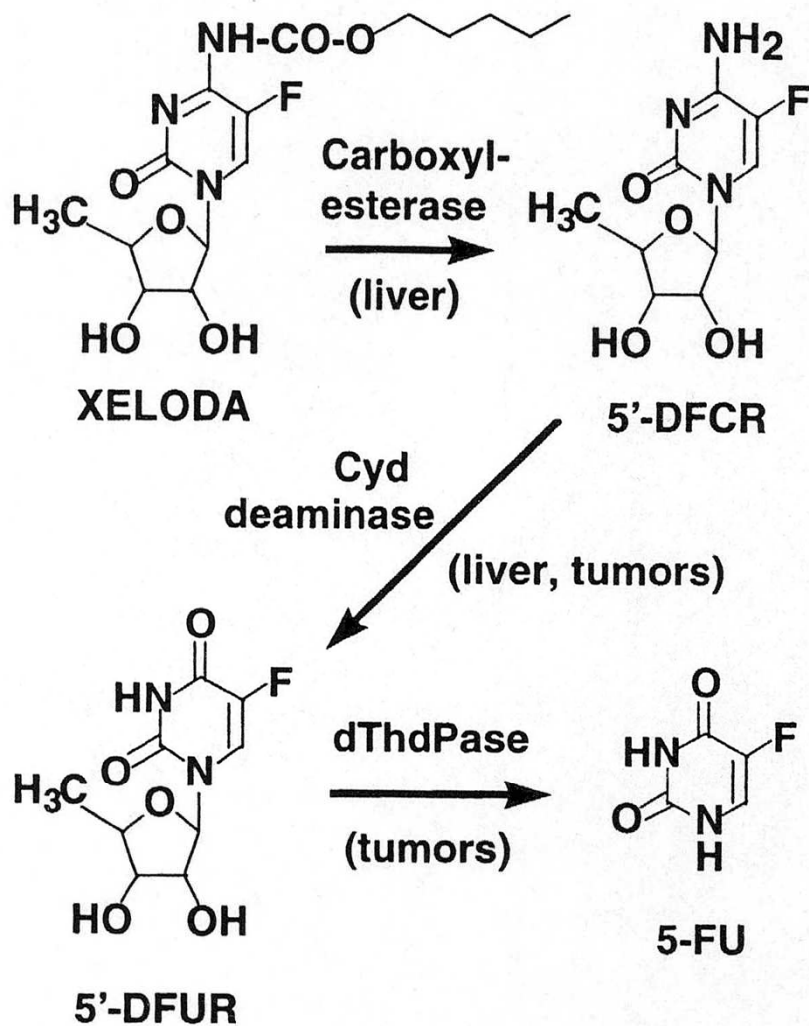
- Quels sont les effets «extérieurs» sur l'absorption des formes orales



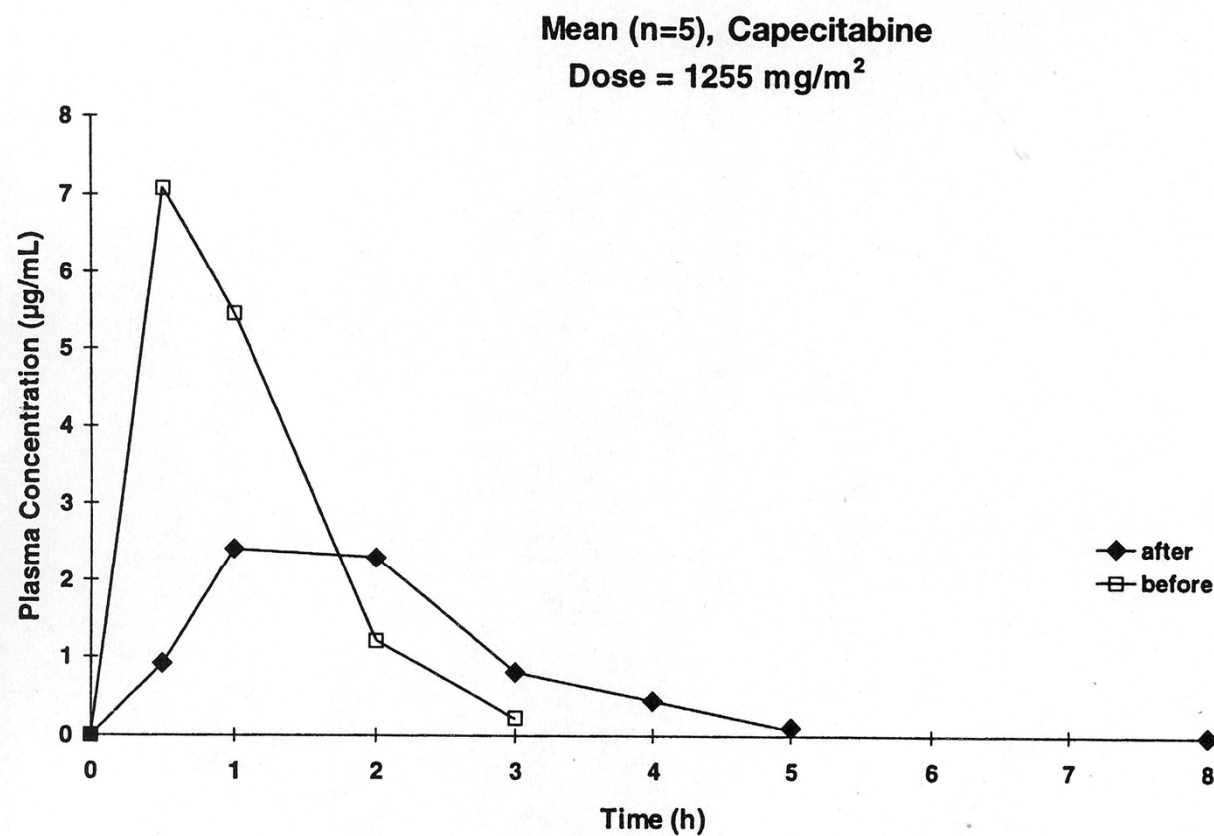
## Exemple : La capécitabine (Xéroda<sup>®</sup>)

---

**N<sup>4</sup>-pentyloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine**



*Fig. 1* Metabolic activation of capecitabine in humans. *Cyd*, cytidine; *dThdPase*, thymidine phosphorylase.



*Fig. 2* Plasma concentration of capecitabine (arithmetic mean values) *versus* time data after administration of capecitabine after and before food intake (dose level of 1255 mg/m<sup>2</sup>) in colorectal cancer patients.

*Fig. 3 Plasma concentration of 5'-DFCR (arithmetic mean values) versus time data after administration of capecitabine after and before food intake (dose level of 1255 mg/m<sup>2</sup>) in colorectal cancer patients.*

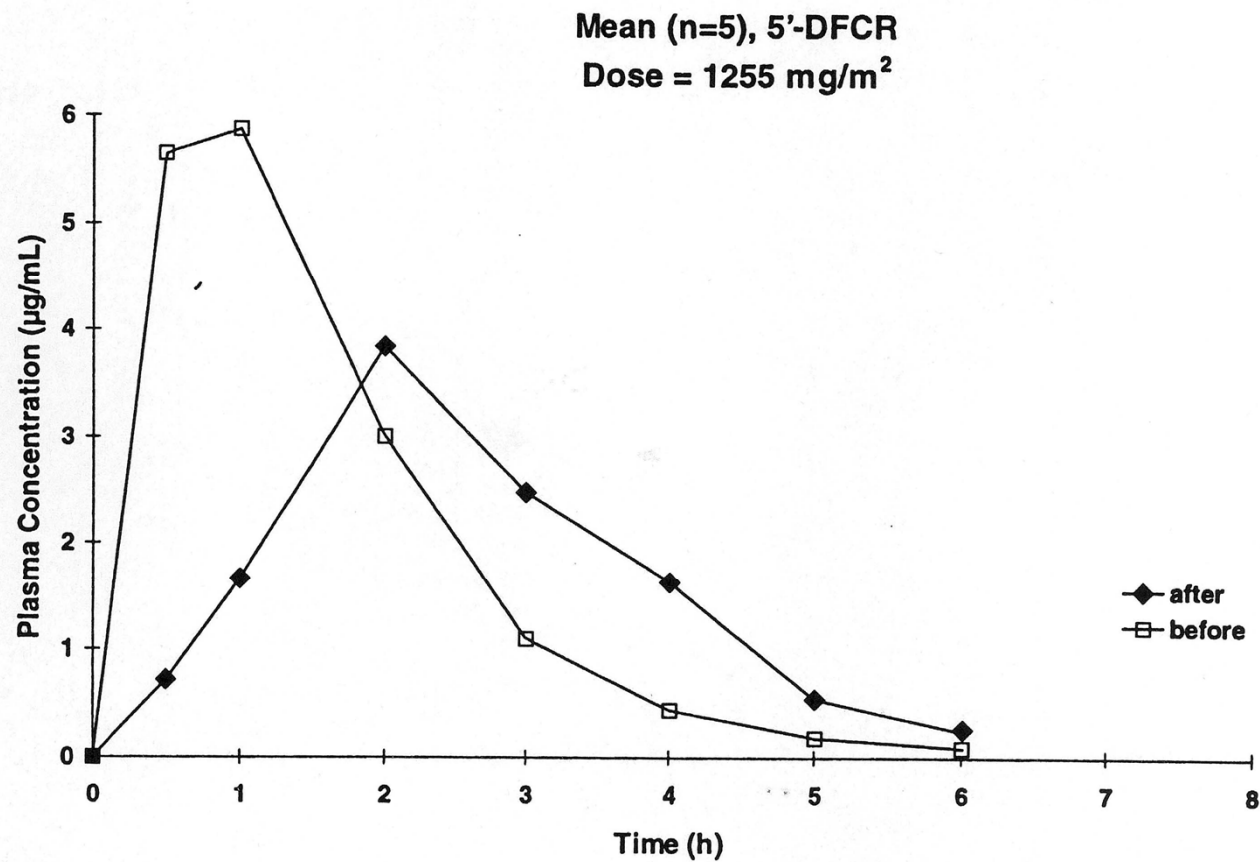
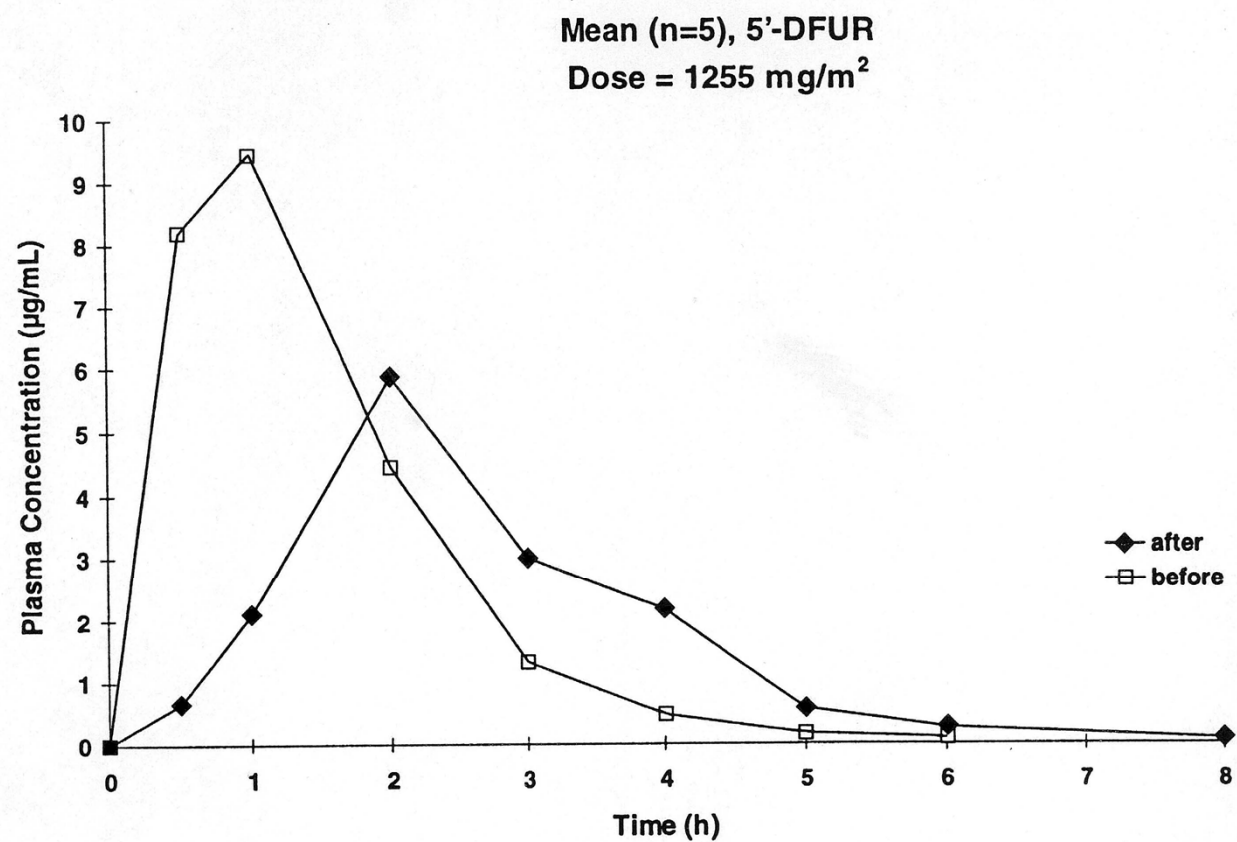
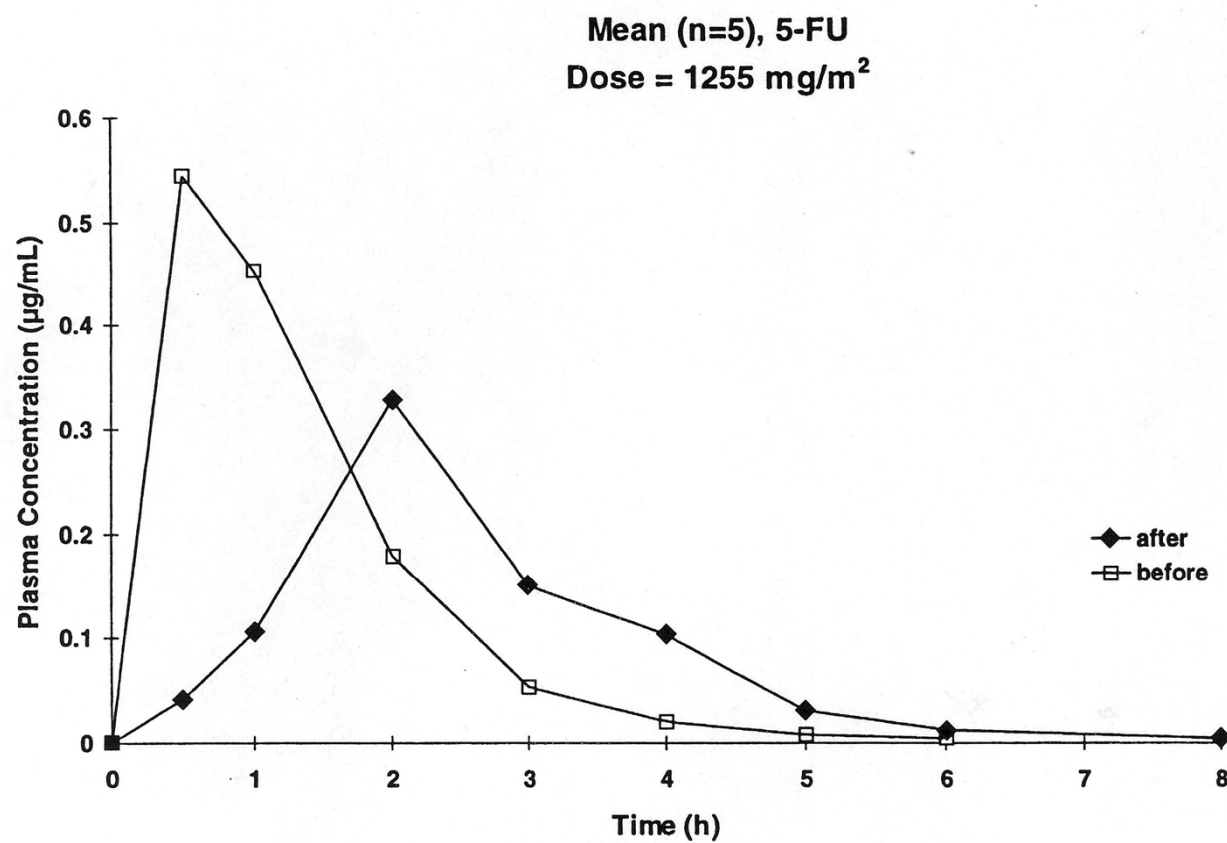


Fig. 4 Plasma concentration of 5'-DFUR (arithmetic mean values) versus time data after administration of capecitabine after and before food intake (dose level of 1255 mg/m<sup>2</sup>) in colorectal cancer patients.





*Fig. 5* Plasma concentration of 5-FU (arithmetic mean values) versus time data after administration of capecitabine after and before food intake (dose level of 1255 mg/m<sup>2</sup>) in colorectal cancer patients.





# **Les petites molécules : inhibiteurs de tyrosine kinase**



## Inhibiteurs de tyrosine kinases

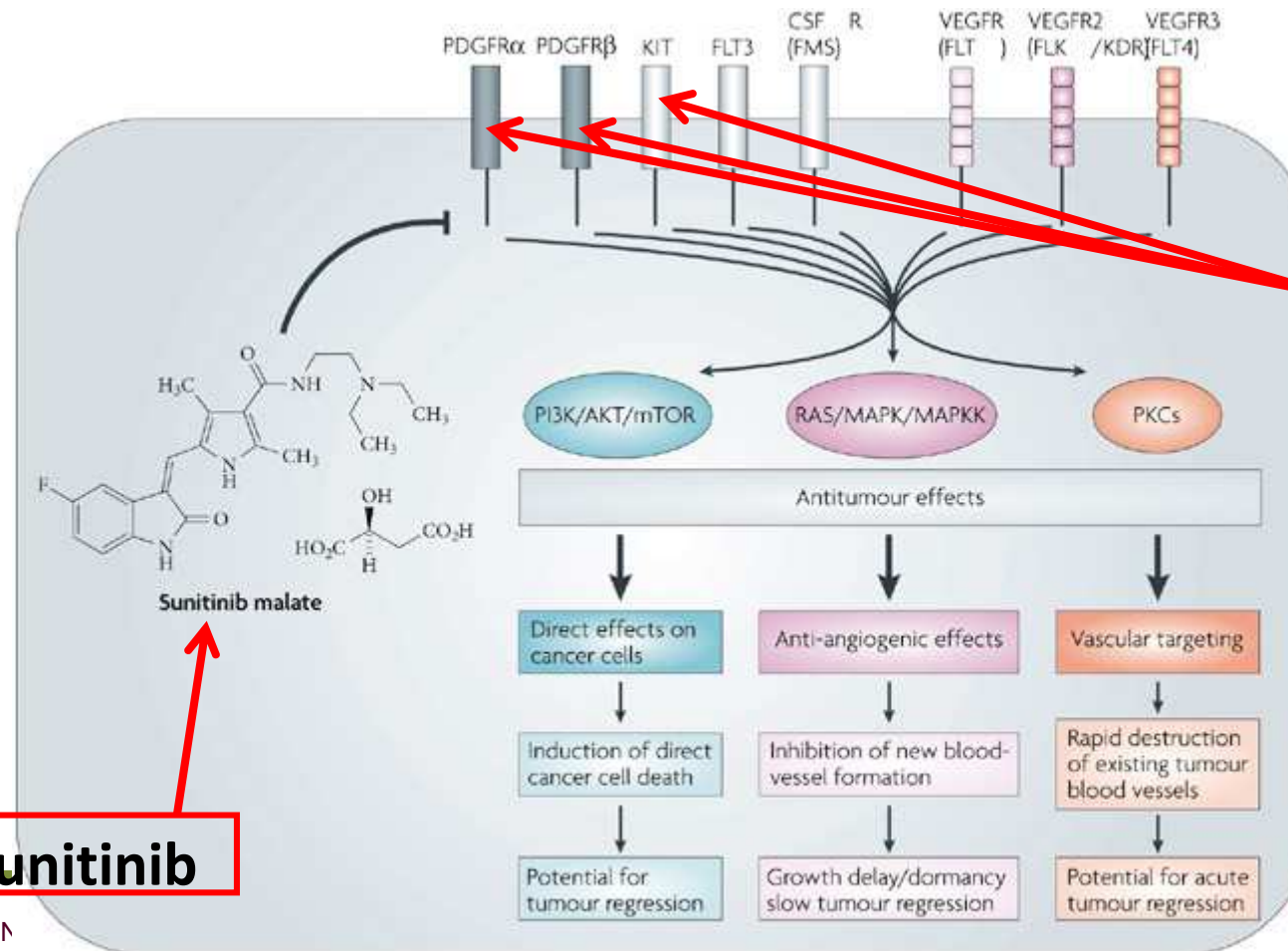
---

- Dasatinib *Sprycel*® indications : LMC, LAL Ph+
- Erlotinib *Tarceva*® indications : CBNPC, cancer du pancréas
- Imatinib mesylate *Glivec*® indications : LMC Ph+, LAL Ph+, SMD, SHE, GIST
- Nilotinib *Tasigna*® indications : LMC Ph+, LAL
- Sorafenib *Nexavar*® indications : cancer du sein, cancer du foie
- Sunitinib malate *Sutent*® indications : GIST, cancer du sein
- Lapatinib *Tyverb*® indications : cancer du sein HER2 +++

• .....  

---

# C'est quoi une cible spécifique?



Imatinib

Sunitinib

# CRH Les inhibiteurs de l'EGFR : Erlotinib, Gécitinib....

---

## Effets secondaires :

- Réaction acnéiforme dans 50 à 80% des cas →
- Eruptions eczématiforme →
- Cardiotoxicité : FEVG avant mise en traitement
- Pneumopathies interstitielles





# Les inhibiteurs de HER2 : lapatinib

---

## Effets secondaires :

- Troubles digestifs
- Folliculites douloureuses
- Cardiotoxicité : FEVG avant mise en traitement
- Pneumopathies interstitielles





## Les inhibiteurs du VEGF: sunitinib, sorafénib.....

---

### Effets secondaires :

- Hypertension artérielle dans 20 à 60% des cas
- Insuffisance cardiaque (baisse de la FEVG) dans 3 à 18% des cas
- Risque thrombo-embolique
- Syndrome main-pied dans 15 à 25% des cas pour le sunitinib et 30 à 60% des cas pour le sorafénib
- Eczéma, Ulcération muqueuse
- Hypothyroïdie
- Nausées, vomissements, diarrhées dans 10 à 50% des cas



# Conclusions

---

- Pour les chimiothérapies « classiques » la tolérance est, le plus souvent, la même que lors de l'administration de la même molécule par voie intra-veineuse..... Mais attention à la prise d'aliments et aux vomissements précoces
- Pour les molécules « ciblées », contrairement à ce qui avait été annoncé au tout début, les effets secondaires iatrogènes sont très fréquents et peuvent être très sévères