

Dossiers Thérapeutiques et Biologiques – UE2INTER
Anticancéreux : classification et mécanismes d'action, principe de leur utilisation thérapeutique et traitements associés (S5-Q42)

Cas clinique n°1

Madame E. est une femme de 50 ans, fumeuse, qui consulte son gynécologue pour l'apparition depuis quelques semaines de métrorragies provoquées (après la toilette notamment), et de leucorrhées séreuses. Au touché vaginal, le col de l'utérus est induré, le corps est souple et indolore, et les culs-de-sac vaginaux sont libres. Au speculum, on visualise une lésion bourgeonnante et hémorragique de 3 cm de diamètre, avec une paroi vaginale antérieure qui semble infiltrée. L'examen abdominal est normal et il n'y a pas d'adénopathie périphérique. Des biopsies sous colposcopie sont réalisées et le diagnostic de cancer du col est confirmé. La patiente est immédiatement traitée par une association de radiothérapie et curiethérapie, auxquelles s'ajoute rapidement une chimiothérapie à base de cisplatine haute dose (CISPLATINE MYLAN®) et de topotécan (HYCANTIN®).

Question 1 : Citer les principaux facteurs de risque de ce cancer.

Question 2 : Le tabac peut-il favoriser d'autres néoplasies ?

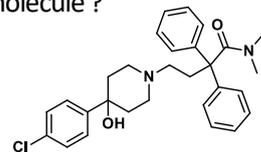
Question 3 : Rappeler la classe thérapeutique détaillée, les mécanismes d'action ainsi que les principaux effets indésirables caractéristiques des deux anticancéreux prescrits.

Question 4 : a. Quelle est la prise en charge préconisée pour éviter la toxicité du cisplatine ?

b. Suite à certains effets secondaires de la chimiothérapie, Mme E. est traitée par lopéramide (IMODIUM®). Quelle est la classe thérapeutique ainsi que le mécanisme pharmacologique de cette molécule ?

c. Le lopéramide, dont voici la structure chimique, est commercialisé sous forme de chlorhydrate dans la spécialité IMODIUM®. Comment appelle-t-on un tel composé ? Proposer une réaction chimique pour sa formation.

d. Combien de centres d'asymétrie la molécule de lopéramide comporte-t-elle ?



Question 5 : Après plusieurs cures et l'apparition de métastases (notamment vésicales), de l'ifosfamide (HOLOXAN®) est adjoint à la chimiothérapie. Rappeler la classe thérapeutique, le mécanisme d'action ainsi que la toxicité caractéristique de cette molécule.

Question 6 : La prescription de la patiente comporte également les médicaments suivants, dans le but de traiter les vomissements induits par la chimiothérapie.

o Bromazépam (LEXOMIL ROCHE®)	3 mg/j de J1 à J4
o Granisétron (KYTRIL®)	1 mg à J1
o Aprépitant (EMEND®)	125 mg à J1 puis 80 mg à J2 et J3
o Dexaméthasone (DECTANCYL®)	12 mg à J1 puis 8 mg de J2 à J4

A quelle classe pharmacologique et selon quel mécanisme d'action agissent chacune de ces molécules ? Quel est l'anticancéreux ayant principalement motivé cette prescription ?

Question 7 : Un agent infectieux de type viral peut être responsable de l'apparition de lésions carcinomateuses génitales. Détailler la morphologie et la physiopathologie associée à ce virus, ainsi que les traitements associés aux différentes lésions qu'il peut générer.

Cas clinique n°2

Madame F., 53 ans, est hospitalisée en urgence pour syndrome fébrile à 40 °C avec frissons et accélération de la fréquence cardiaque. L'interrogatoire de son mari permet d'apprendre qu'il s'agit d'une patiente porteuse d'un carcinome mammaire gauche, métastatique au niveau osseux et ganglionnaire. Elle est traitée depuis 3 mois par une association de fluorouracile, doxorubicine et melphalan, la dernière cure remontant à 10 jours. La patiente présente une chambre implantable sous-cutanée.

Le bilan sanguin montre les résultats suivants :

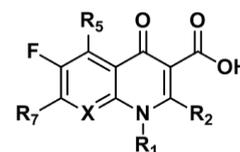
Érythrocytes	2,6 G/L
Hémoglobine	126 g/L
Hématocrite	0,39
VGM	88,7 fL
CCMH	322 g/L
TCMH	28,6 pg
Leucocytes	0,9 G/L
Neutrophiles	48 %
Lymphocytes	36 %
Monocytes	10 %
Eosinophiles	3 %
Plaquettes	150 G/L

Question 1 : Commenter le bilan hématologique.

Question 2 : Le frotti sanguin montre des bacilles gram négatif à ciliature péritriche, capsulés mais non sporulés et à coloration uniforme. Quel germe est à suspecter et quelle peut être son origine ?

Question 3 : Une association de ciprofloxacine, amikacine et métronidazole est débutée chez la patiente. Rappeler la classe thérapeutique détaillée ainsi que les mécanismes d'action et les principaux effets indésirables de ces trois molécules.

Question 4 : La ciprofloxacine fait partie d'une famille médicamenteuse dont voici la formule générale. Quels sont les principales relations structure-activité associées à la famille de la ciprofloxacine ?



Question 5 : A quelle classe pharmacologique précise et selon quel mécanisme d'action agissent chacun des trois cytotoxiques faisant partie du traitement de Madame F. ?

Question 6 : Quels sont les principaux effets secondaires de chacun de ces anticancéreux ?

Question 7 : Lors de la 3^{ème} cure de cytotoxique, un effet indésirable caractéristique survient chez Madame F. au moment de l'administration de doxorubicine. Quel est ce phénomène et quelle spécialité est indiquée dans sa prise en charge ?

Question 8 : Après observation d'une progression de la maladie avec la chimiothérapie de première intention, il est prescrit à la patiente une association de capécitabine (XÉLODA®) et de docétaxel (TAXOTERE®). Rappeler la classe thérapeutique détaillée de ces deux molécules ainsi que les particularités de leur mécanisme d'action. Quels sont les effets indésirables du docétaxel ?

Question 9 : Après 4 semaines de cure par docétaxel, la patiente est prémédiquée par furosémide (LASILIX®). Quelle est la classe thérapeutique, le mécanisme d'action, les possibles effets indésirables de cette molécule, ainsi que la raison de sa prescription chez Madame F. ?

Cas clinique n°3

Monsieur G., 54 ans, fumeur et buveur important (consommation journalière d'alcool estimée à 1,5 L de vin et tabagisme évalué à 30 paquets-année) est hospitalisé en service de psychiatrie suite à une rechute de symptômes psychotiques : il est persuadé d'être surveillé et suivi, se plaint d'un sentiment de confusion et répète les phrases qu'il entend. Il dit entendre toute la journée des voix qui le menacent. A l'admission, le traitement de Monsieur G. est le suivant :

o Risperidone 2 mg (RISPERDALORO®)	2 cp/jour
o Salbutamol 100 µg (VENTOLINE®)	1 à 2 bouffées si besoin
o Bromure d'ipratropium 20 µg (ATROVENT®)	1 inhalation/jour le soir
o Dipropionate de béclométhasone 250 µg (BECLOJET®)	2 inhalations/jour, matin et soir

Suite à un épisode de pleurésie avec hémoptysies importantes, des examens d'imagerie ainsi qu'une fibroscopie bronchique avec biopsie ont mis en évidence un cancer bronchique à petites cellules à un stade disséminé. Peu de temps après l'établissement du diagnostic, un traitement par une association de carboplatine (CARBOPLATINE HOSPIRA®), bévacicumab (AVASTIN®) et pémétréxed (ALIMTA®) + folinate de calcium est instauré chez Monsieur G.

Question 1 : a. Quelle est la classe thérapeutique ainsi que l'action pharmacologique des molécules composant le traitement d'entrée de Monsieur G. ?

b. Le bromure d'ipratropium administré par inhalation, présente une absorption systémique de l'ordre de 1 à 2 %. Donner un argument chimique pouvant expliquer cette donnée.

Question 2 : Rappeler les bases de physiopathologie de l'affection broncho-pulmonaire chronique (hors cancer) dont souffre le patient, et définir la notion de « paquet-année ».

Question 3 : L'initiation d'un sevrage alcoolique est décidée avec prescription de clobazam (URBANYL® 10 mg), tiapride (TIAPRIDAL® 5 mg/goute) et primidone (MYSOLINE® 250 mg). Commenter ces trois molécules.

Question 4 : Rappeler la classe thérapeutique détaillée des molécules anticancéreuses prescrites ainsi que les mécanismes d'action du pémétréxed et du bévacicumab. Quelle est, dans le cadre d'une chimiothérapie, la principale interaction d'association de cette dernière molécule ?

Question 5 : Proposer un protocole antiémétique pour la chimiothérapie administrée.

Question 6 : Malgré cette chimiothérapie, la pathologie de Monsieur G. est en progression. Un nouveau traitement par erlotinib (TARCEVA®) est donc initié chez celui-ci. Détailler la classe thérapeutique, le mécanisme d'action ainsi que les principaux effets indésirables de ce traitement.

Question 7 : Quels conseils peuvent être donnés au patient pour prendre en charge les effets secondaires de l'erlotinib ?

Question 8 : L'erlotinib est une molécule pouvant être classée dans le groupe des thérapies ciblées. Définir ce terme.

Question 9 : Dans le cadre d'une manifestation toxique aiguë liée à l'erlotinib, le patient se voit administrer de la chlortétracycline (AUREOMYCINE® pde opht.) et de la lévocétirizine (XYZALL®). Quels sont les classes médicamenteuses et les effets pharmacologiques de ces deux médicaments ?

Question 10 : Quelle est l'utilité de la coadministration d'acide folinique respectivement avec le 5-FU et le MTX ? Rappeler la principale différence structurale entre l'acide folinique et l'acide folique, ainsi que les conséquences pharmacologiques qui en découlent.

Question 11 : L'osimertinib (TAGRISSO®) est, comme l'erlotinib, un inhibiteur de tyrosine-kinase indiqué dans certains cancers bronchiques. Quelle est la spécificité d'indication essentielle de l'osimertinib, ainsi que sa particularité chimique essentielle comparativement aux autres ITK comme l'erlotinib ?

Cas clinique n°4

A la suite d'une campagne de dépistage, il a été diagnostiqué chez Madame H., 63 ans, un carcinome mammaire de type HER₂- et Récepteurs Hormonaux+. Après examen clinique et bilan diagnostique complet, la maladie est classée T3N1M0, de type infiltrante. Une thérapeutique néo-adjuvante par anastrozole (ARIMIDEX®) est rapidement envisagée. Plusieurs mois après une opération de chirurgie conservatrice avec séances de radiothérapie (ciblant spécialement les chaînes ganglionnaires voisines), la pathologie de Madame H. est en progression avec apparition de métastases hépatiques. Il est donc décidé une réévaluation de sa chimiothérapie, qui comprend désormais une association d'épirubicine (FARMORUBICINE®), paclitaxel (TAXOL®) et létrozole (FEMARA®).

Question 1 : Rappeler les principales caractéristiques de la cellule cancéreuse.

Question 2 : Expliquer la notion de chimiothérapie néo-adjuvante.

Question 3 : Quelle est l'organisation temporelle classique d'un traitement par chimiothérapie anticancéreuse ? On nommera notamment les phases d'administration et de non-administration médicamenteuse.

Question 4 : Rappeler la signification de « TNM ».

Question 5 : a. Quelles sont les classes thérapeutiques, mécanismes d'action et effets indésirables des trois nouvelles molécules composant le traitement actuel de Madame H. ?

b. Commenter le profil d'inhibition enzymatique du létrozole et le rapprocher de celui d'une autre classe médicamenteuse.

Question 6 : Quelle aurait été l'hormonothérapie de choix si Madame H. n'avait pas été ménopausée ? Expliquer pourquoi. Quel paramètre oncogénétique aurait été à surveiller dans le cas de cette autre hormonothérapie ?

Question 7 : Le recours au paclitaxel dans le protocole de chimiothérapie de Madame H. implique une prémédication indispensable, notamment par dexaméthasone (DECTANCYL®), cétirizine (ZYRTEC®) et famotidine (FAMOTIDINE EG®). Rappeler les classes pharmacologiques détaillées de ces molécules, ainsi que les effets indésirables et contre-indications de la dexaméthasone.

Question 8 : Du fait de l'association de l'épirubicine avec le paclitaxel, il survient chez le patient un événement indésirable grave correspondant à des ulcérations douloureuses de l'épithélium digestif. Comment appelle-t-on cet effet indésirable ?

Question 9 : Le trastuzumab (HERCEPTIN®) est une molécule également utilisée dans le traitement du cancer du sein. Rappeler sa classe ainsi que son mécanisme, et discuter son éventuelle utilisation chez Madame H.

Question 10 : Le paclitaxel et le docétaxel, comme certains autres médicaments injectables, sont additionnés d'un excipient particulier. Quel est-il et quelles sont les propriétés qui lui sont relatives ?

Cas clinique n°5

Monsieur I., 73 ans, est un patient chez qui un carcinome rénal avancé vient récemment d'être découvert suite à un épisode d'asthénie profonde avec hématurie importante. Des métastases vésicales de petites tailles ont par ailleurs été identifiées, et un traitement par sunitinib (SUTENT®) a été débuté en complément d'une néphrectomie partielle. Mais du fait d'un manque d'efficacité notable, et malgré la chimiorésistance connue de ce type d'affection, l'adjonction de vinblastine (VELBÉ®) et de bévacicumab (AVASTIN®) est rapidement envisagée. Dans un troisième temps de l'évérolimus (AFINITOR®) est également employé.

Question 1 : Quels sont la classe thérapeutique ainsi que les principaux effets indésirables du bévacicumab ?

Question 2 : Le bévacicumab fait partie du groupe des biomédicaments. Définir ce terme.

Question 3 : Le bévacicumab est une molécule dont le mécanisme d'action consiste à piéger un ligand soluble. Citer 3 autres biothérapies (toutes indications confondues) fonctionnant selon le même principe.

Question 4 : Rappeler la classe thérapeutique, le mécanisme d'action ainsi que les effets indésirables caractéristiques de la vinblastine.

Question 5 : Du fait de l'apparition d'une toxicité neurologique avec myalgies et paresthésies secondaires à l'utilisation de vinblastine, un traitement par clonazépam (RIVOTRIL®) est instauré. Quelle est la classe de cette molécule et quels effets indésirables et contraindications présente-t-elle ?

Question 6 : Certains effets indésirables mineurs de la première association de chimiothérapie sont pris en charge par métoclopramide (PRIMPÉLAN®). Rappeler la classe thérapeutique, l'action pharmacologique, les effets indésirables, ainsi que la particularité pharmacocinétique au niveau central de cette molécule.

Question 7 : A quelle classe médicamenteuse appartient l'évérolimus et selon quel mécanisme agit-il ?

Question 8 : L'évérolimus est un médicament à marge thérapeutique étroite. Rappeler la définition de ce terme ainsi que, de façon générale, les propriétés que présentent les médicaments sujets à un suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

Question 9 : Suite à un effet indésirable probablement lié à la coadministration d'évérolimus et d'interféron, le patient doit être traité par miconazole (DAKTARIN® 2 % gel buccal) et amphotéricine B (FUNGIZONE® 10 % suspension buvable).

- a. Quel est l'effet indésirable ayant motivé ce traitement ?
- b. Rappeler la classe thérapeutique et le mécanisme d'action de ces deux molécules.
- c. Discuter de la pharmacocinétique de l'amphotéricine B au regard de sa forme pharmaceutique.
- d. Quelle propriété présentée par le miconazole pourra entraîner un certain nombre d'interactions médicamenteuses ? Établir le rationnel pharmacologique sous-tendant cette propriété.

Cas clinique n°6

Monsieur K., patient de 76 ans, est suivi depuis plusieurs années en service d'urologie-oncologie pour un cancer de la prostate devenu métastatique. La pathologie a été mise en évidence suite à des douleurs osseuses liées aux métastases et à des symptômes urinaires assez modérés. Un traitement associant la triptoréline (DECAPEPTIL®) au bicalutamide (CASODEX®) a été initié et suivi durant plusieurs mois jusqu'à remontée brutale du taux de PSA. Le bicalutamide a alors été remplacée par la cyprotérone (ANDROCUR®) durant quelques temps, mais avec une efficacité modérée. Du fait du bon état général du patient, un protocole de chimiothérapie à base de docétaxel (TAXOTERE®) et d'estrámustine (ESTRACYT®) est mené à bien durant plusieurs cures, avant d'être arrêté au profit du cabazitaxel (JEVTANA®) en monothérapie. Le protocole de chimiothérapie actuel comporte :

- | | |
|---|---|
| ○ Aprépitant (EMEND® 125 mg gélule) | 1 heure avant le début de l'injection |
| ○ Dexchlorphéniramine (POLARAMINE® 5 mg inj.) | ½ heure avant le début de l'injection |
| ○ Ondansétron (ZOPHREN® 8 mg inj.) | ¼ d'heure avant le début de l'injection |
| ○ Méthylprednisolone (SOLUMEDROL® 40 mg inj.) | 10 min avant le début de l'injection |
| ○ Cabazitaxel (JEVTANA® 60 mg inj.) | 45 mg, à administrer en 1h, toutes les 21 jours |

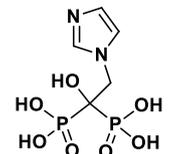
Question 1 : Quelle est la classe thérapeutique de la triptoréline ainsi que son mécanisme d'action ?

Question 2 : Quelle est la classe thérapeutique de la cyprotérone ainsi que son mécanisme d'action ?

Question 3 : Quelle différence essentielle peut-on faire entre la cyprotérone et le bicalutamide ?

Question 4 : Quels sont les effets indésirables respectivement de la triptoréline et de la cyprotérone ?

Question 5 : Les douleurs osseuses ressenties par Monsieur K. sont prises en charge par perfusion mensuelle d'acide zolédronique (ZOMETA®), dont voici la structure chimique. Rappeler les principaux éléments de relations structure-activité associés à cette famille de composés.



Question 6 : Rappeler la famille chimique précise de l'estrámustine, et citer 3 autres représentants du même groupe.

Question 7 : En rappelant la cinétique de sécrétion des différents médiateurs associés aux vomissements induits par chimiothérapie, énoncer et justifier le protocole antiémétique possible pour les jours suivants.

Question 8 : Le palonosétron (ALOXI®) est une alternative à l'ondansétron dans son indication. Quelle est la particularité du palonosétron en comparaison des autres représentants de sa classe ?

Question 9 : Le lendemain d'une de ses cures de chimiothérapie réalisée en hôpital de semaine, Monsieur K. est sujet à des frissons intenses. Il présente une fièvre à 38,9 °C et un bilan sanguin rapide montre un taux de polynucléaires neutrophiles à 0,4 G/L. Que se passe-t-il et quelle est la conduite à tenir ?

Question 9 : Rappeler la classe thérapeutique de la dexchlorphéniramine, ainsi que ses principaux effets indésirables et contre-indications.

Cas clinique Bonus n°1

Initiés par le président Jacques Chirac en 2003, les Plans Cancers désignent un ensemble de mesures quinquennales visant à améliorer les stratégies thérapeutiques anticancéreuses ainsi que la prise en charge des malades. Néanmoins malgré ce type de mesures, force est de constater que les triomphes objectifs en terme de survie globale ne concernent que des domaines précis : leucémie aigue lymphoblastique de l'enfant, tumeurs solides pédiatriques, maladie de Hodgkin, et cancer du testicule. Néanmoins, des avancées substantielles ont récemment été menées à bien dans le domaine de l'oncologie moléculaire et dans la recherche de biomarqueurs des maladies cancéreuses. La prise en charge palliative des pathologies métastatiques, parfois grâce à l'adjonction de radiothérapie, a par ailleurs été grandement améliorée.

Question 1 : Énoncer les principales caractéristiques des cellules cancéreuses étudiées en culture.

Question 2 : Quels sont les deux types de gènes pouvant être à l'origine de la cancérogénèse ?

Question 3 : Quelles sont les différentes étapes de l'induction tumorale ?

Question 4 : Décrire brièvement le processus de métastase.

Question 5 : Quels sont les principes de l'association radio-chimiothérapie, et quels sont plus précisément les effets recherchés par une association séquentielle ?

Question 6 : Quels sont les objectifs de la chimiothérapie palliative ?

Question 7 : Énoncer et décrire le mécanisme de résistance qui concerne le plus grand nombre de molécules anticancéreuses.

Question 8 : Donner la définition et les principales caractéristiques d'un biomarqueur.

Cas clinique Bonus n°2

Monsieur J., 60 ans, porteur d'une tumeur urothéliale infiltrante de la vessie va être traité par radiothérapie externe. L'irradiation initialement prévue est de 40 Gy au niveau de l'ensemble du pelvis, en 20 fractions étalées sur 4 semaines.

Question 1 : Quelle est la définition du Gray ?

Question 2 : Quels sont les paramètres les plus importants de la radiosensibilité cellulaire ?

Question 3 : Définir les principes de « fractionnement » et « étalement » de la radiothérapie.

Question 4 : A quels types d'effets secondaires s'expose le patient ?

Question 5 : Le facteur de pondération des rayons X est $\omega_R = 1$ et le facteur de radiosensibilité de la vessie est $\omega_T = 0,06$. En supposant que seule la vessie ait été irradiée, calculer la dose d'exposition, la dose équivalente et la dose efficace au cours d'une séance de radiothérapie.

QCM - Anticancéreux : classification, mécanismes d'action, principes d'utilisation et traitements associés

1) A propos des molécules suivantes, laquelle/lesquelles est/sont considérée(s) comme chimiothérapie(s) hautement émétisante(s) ? :

- A – La vinblastine
- B – Le cyclophosphamide
- C – Le cisplatine
- D – Le melphalan
- E – Le 5-fluorouracile

2) A propos de l'aprépitant (EMEND®), donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – Il fonctionne comme un agoniste des récepteurs NK1 de la substance P.
- B – Cette molécule subit un métabolisme hépatique important par les CYP3A4 et 2C9.
- C – L'aprépitant ne génère pas d'interactions médicamenteuses.
- D – Cet antiémétique est indiqué en cas de chimiothérapie hautement émétisante.
- E – Il peut être administré seul ou, le plus souvent, en association.

3) A propos de la néphrotoxicité induite par le cisplatine, donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – Elle peut être limitée par le recours à un protocole d'hyperhydratation.
- B – Le cisplatine est le sel de platine présentant la plus forte toxicité rénale.
- C – Une chimiothérapie comportant du cisplatine est formellement contre-indiquée en cas de clairance de la créatinine inférieure à 80 mL/min.
- D – La néphrotoxicité du cisplatine est essentiellement liée à une atteinte glomérulaire.
- E – Une toxicité rénale aiguë induite par le cisplatine peut être prise en charge par administration de mesna.

4) A propos des molécules anticancéreuses suivantes, laquelle/lesquelles cible(nt) l'ADN ? :

- A – Le méthotrexate
- B – La carmustine
- C – La vindésine
- D – Le topotécan
- E – La mitomycine

5) A propos du cyclophosphamide, donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – C'est un anticancéreux cytotoxique appartenant au groupe chimique des oxazaphosphorines.
- B – Il nécessite une étape de bioactivation hépatique.
- C – Il s'administre uniquement par voie intraveineuse.
- D – Il n'est que peu métabolisé par les CYP450 du foie.
- E – Cette molécule peut être responsable d'une toxicité vésicale à type de cystite hémorragique.

6) A propos des anticancéreux suivants, lequel/lesquels fait/ont partie du groupe des agents alkylants ? :

- A – Le raltitrexed
- B – Le cyclophosphamide
- C – Le chlorambucil
- D – Le bortezomib
- E – La mitomycine C

7) A propos des inhibiteurs de la topoisomérase 1, donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – Ce sont des dérivés de la camptothécine, alcaloïde naturel isolé à partir de l'écorce d'un arbre ornemental de Chine.
- B – Un des effets indésirables les plus marqués des molécules de cette classe est l'apparition de diarrhées.

- C – Cette classe de composés est notamment représentée par l'étoposide.
- D – L'irinotécan nécessite une étape de bioactivation hépatique en SN38, qui est son métabolite actif.
- E – Le topotécan est un promédicament.

8) A propos de la rasburicase (FASTURTEC®), donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – Ce médicament appartient à la classe des uricosuriques.
- B – La rasburicase est une enzyme produite par génie génétique.
- C – Elle permet la transformation de l'acide urique en allantoiné.
- D – Cette spécialité est utilisée dans le traitement et la prévention de l'hyperuricémie aiguë chez les patients ayant un adénocarcinome pulmonaire.
- E – Cette spécialité est utilisée dans le traitement et la prévention de l'hyperuricémie aiguë chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

9) A propos des médicaments antiémétiques suivants, lequel/lesquels est/sont antagoniste(s) dopaminergiques ? :

- A – Le métoclopramide
- B – La dompéridone
- C – Le dolasétron
- D – Le nétupitant
- E – La scopolamine

10) A propos du pémétréxed (ALIMTA®), quelle est/sont sa/ses cible(s) enzymatique(s) ? :

- A – La méthionine synthase réductase.
- B – La dihydrofolate réductase (DHFR).
- C – La thymidylate synthétase (TS).
- D – La méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR).
- E – Glycinamide ribonucléotide formyltransférerase (GARFT).

11) Parmi les anticancéreux antimétabolites suivants, lequel/lesquels est/sont un/des dérivé(s) des base pyrimidiques :

- A – Le 5-fluorouracile
- B – La 6-mercaptopurine
- C – La gemcitabine
- D – La fludarabine
- E – La cytarabine

12) A propos du tamoxifène (NOLVADEX®), donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – C'est un inhibiteur de l'aromatase.
- B – Il présente un effet antagoniste estrogénique au niveau utérin.
- C – Cette thérapie est préférentiellement prescrite chez les femmes ménopausées.
- D – Son métabolite actif est le *N*-desméthyltamoxifène, suite à une transformation par le CYP2D6.
- E – Le tamoxifène a un effet antagoniste estrogénique au niveau osseux.

13) A propos des anticancéreux suivants, lequel/lesquels contien(nen)t un noyau stéroïde ? :

- A – L'exémestane
- B – Le tamoxifène
- C – L'abiratérone
- D – L'estramustine
- E – La goséréline

14) A propos du rituximab (MABTHERA®), donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – C'est un anticorps monoclonal thérapeutique anti-CD20.
- B – C'est un anticorps monoclonal humanisé.
- C – Il ne fait pas partie du groupe des anticancéreux cytotoxiques.
- D – Il est indiqué dans certaines hémopathies malignes comme les lymphomes non-Hodgkiniens ou la leucémie lymphoïde chronique.
- E – L'administration de rituximab nécessite une prémédication par paracétamol et dexchlorphéniramine.

15) A propos des médicaments anticancéreux suivants, lequel/lesquels fait/ont partie du groupe des poisons du fuseau ? :

- A – Le cabazitaxel
- B – La L-asparaginase
- C – La capécitabine
- D – Le paclitaxel
- E – La vinflunine

16) A propos des complexes du platine, donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – Ils agissent suite au départ de leurs ligands labiles et à la formation d'aquo-complexes.
- B – Ils ne présentent que peu d'effets indésirables aux posologies usuelles.
- C – Ce sont des sels de platine IV.
- D – Le carboplatine présente une néphrotoxicité plus marquée que le cisplatine.
- E – Les complexes du platine présentent tous des effets indésirables de type neurotoxiques.

17) A propos du mesna (UROMITEXAN®), donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – C'est un antidote de l'acroléine.
- B – Ce traitement est disponible sous forme injectable et orale.
- C – Cette molécule est indiquée dans la prévention de la toxicité vésicale du cyclophosphamide à forte dose.
- D – Cette molécule est indiquée dans la prévention de la toxicité vésicale de l'ifosfamide quelle que soit la dose.
- E – Le mesna est utilisé en prévention de la néphrotoxicité des sels de platine.

18) A propos des anthracyclines, donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – Leur élimination est majoritairement hépatique.
- B – Cette classe d'anticancéreux peut entraîner une toxicité cardiaque aiguë.
- C – La doxorubicine colore les urines en rouge pendant 1 à 2 jours.
- D – Dans la plupart des indications, la doxorubicine classique peut être remplacée par sa forme liposomale pegylée (CAELYX®).
- E – La forme liposomale de la doxorubicine minore sa toxicité cardiaque.

19) A propos des médicaments anticancéreux suivants, lequel/lesquels fait/ont partie du groupe des antimétabolites ? :

- A – Le méthotrexate
- B – La fludarabine
- C – La fotémustine
- D – Le témozolomide
- E – L'épirubicine

20) A propos du 5-fluorouracile, donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – Il s'agit d'un antimétabolite analogue des bases puriques.
- B – Du fait de la présence d'un atome de fluor, le 5-FU ne peut pas être transformé en analogue nucléosidique monophosphate.

- C – Ce médicament est utilisé dans de nombreux protocoles de chimiothérapie des hémopathies malignes.
- D – Le 5-FU voit son action inhibée lorsqu'il est associé à l'acide folique.
- E – Cet anticancéreux inhibe la synthèse de l'ADN par blocage de la thymidylate synthétase.

21) A propos des anti-aromatase tels que l'exémestrane, l'anastrozole ou le létrozole, donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – Cette classe thérapeutique est à risque d'entraîner des arthralgies parfois invalidantes.
- B – Les anti-aromatase induisent une nette augmentation du risque de thromboses veineuses profondes.
- C – Il est nécessaire de limiter la prise d'anti-aromatase à moins d'un an.
- D – Ces médicaments peuvent entraîner l'apparition d'une ostéoporose secondaire.
- E – L'anastrozole et le létrozole, au contraire de l'exémestrane, sont des dérivés de structure stéroïde.

22) A propos des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de tyrosine kinases, donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – Les inhibiteurs de tyrosine kinases agissent sur la portion cytosolique des récepteurs ciblés.
- B – Les inhibiteurs de tyrosine kinases ne sont jamais des inhibiteurs de sérine ou thréonine kinase.
- C – Le cétuximab induit l'internalisation du récepteur à l'EGF.
- D – L'association d'anticorps monoclonaux aux agents cytotoxiques conventionnels est possible.
- E – L'unique indication de l'imatinib est le traitement des leucémies myéloïdes chroniques chromosome Philadelphie positives.

23) A propos des médicaments antiémétiques suivants, lequel/lesquels fait/ont partie du groupe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine ? :

- A – Ondansétron
- B – Halopéridol
- C – Dropéridol
- D – Tropisétron
- E – Aprépitant

24) A propos des anticorps anti-VEGF, donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – L'activation du récepteur au VEGF par son ligand naturel augmente la migration et la prolifération des cellules endothéliales.
- B – Le bévacicumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur au VEGF.
- C – Les risques de perforations digestives sont plus importants chez les patients recevant du bévacicumab.
- D – Le bévacicumab entraîne le plus souvent une baisse de la pression artérielle.
- E – Une augmentation du risque thromboembolique est observée chez les patients traités par bévacicumab.

25) A propos des protocoles de chimiothérapie anticancéreuse, donner la/les réponse(s) exacte(s) :

- A – Les antagonistes dopaminergiques comme l'halopéridol peuvent réduire les nausées et vomissements causés par les anticancéreux.
- B – Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre un antigène particulièrement exprimé dans les tumeurs à lymphocytes B.
- C – La carmustine est un agent alkylant pouvant franchir la barrière hémato-encéphalique et atteindre le système nerveux central.
- D – Les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine diminuent les nausées et vomissements aigus secondaires à la chimiothérapie.
- E – L'effet pharmacologique de la vincristine prend place essentiellement durant la phase S du cycle cellulaire.