

# Pharmacologie des Anticancéreux

# Caractéristiques des cellules cancéreuses

- **Prolifération incontrôlée** (insensibles aux signaux de prolifération et aux signaux anti-prolifératifs)
- **Résistance** à l'apoptose
- **Perte de fonction**: perte de capacité de différenciation cellulaire
- **Délocalisation**: Invasivité et métastases (migration, implantation, prolifération)
- **Capacité à induire l'angiogénèse** (prolifération vasculaire au sein et/ou autour de la tumeur)

Aucune de ces anomalies morphologiques prises séparément n'est spécifique de la cellule cancéreuse

# INTRODUCTION

## ➤ Définition

Une substance antitumorale (anticancérereuse, antinéoplasique, cytotoxique) se définit comme une substance **cytotoxique** qui détruit **sélectivement** les cellules transformées

## ➤ Problèmes

*La sélectivité*

*La cytotoxicité*

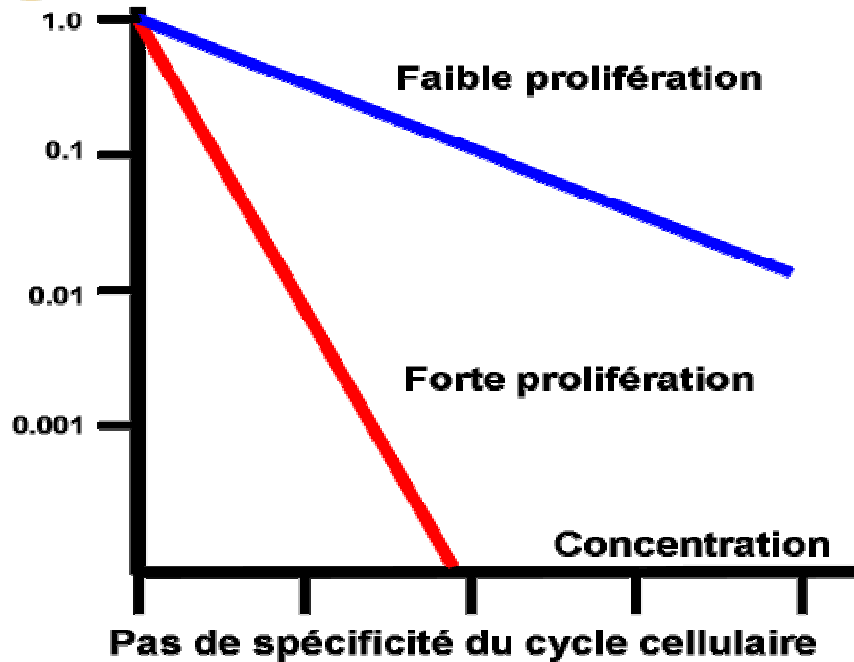
## ☉ Relations dose-effet en fonction du niveau de prolifération cellulaire

La population cellulaire cancéreuse est hétérogène et comporte des cellules aux différentes phases du cycle. Si on étudie des cellules en phase de prolifération permanente et si on augmente la concentration de la drogue administrée de façon courte, on obtient en général deux types de courbes :

- une pente continue, plus grande pour les cellules très proliférantes, pour les médicaments qui ne dépendent pas du cycle cellulaire pour leur action,
- une pente se terminant par un plateau, pour les médicaments qui ne sont actifs que pendant une phase du cycle cellulaire, les cellules non dans cette phase pendant l'action du médicament n'étant pas atteintes.

Si on prolonge l'incubation des médicaments cycle dépendants, on observe une augmentation de la cytotoxicité.

# Cycle cellulaire et Chimiothérapie (II)

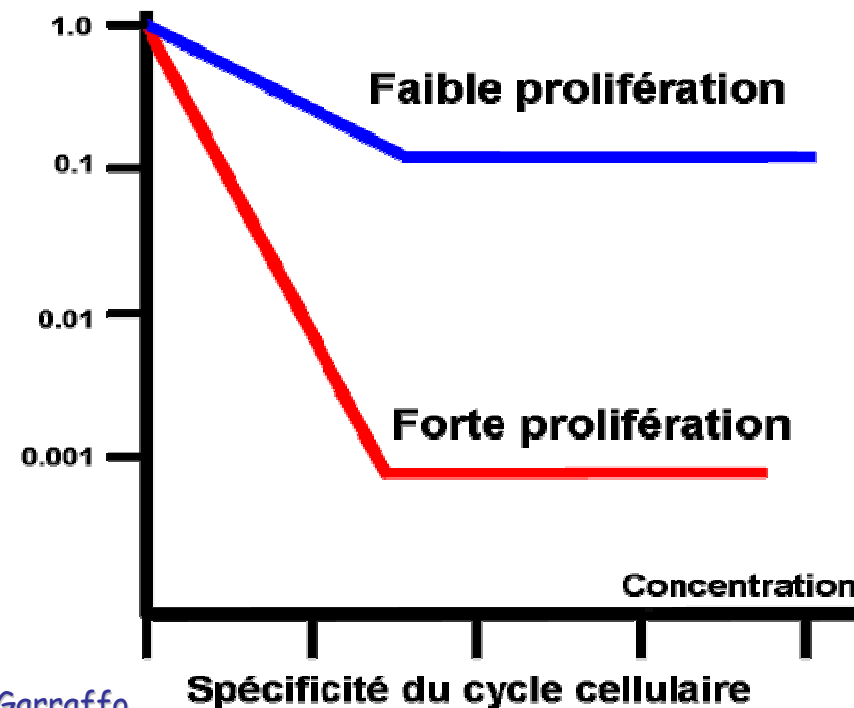


*Evolution du nombre de cellules tumorales après action de médicaments anticancéreux n'ayant pas de spécificité du cycle cellulaire*

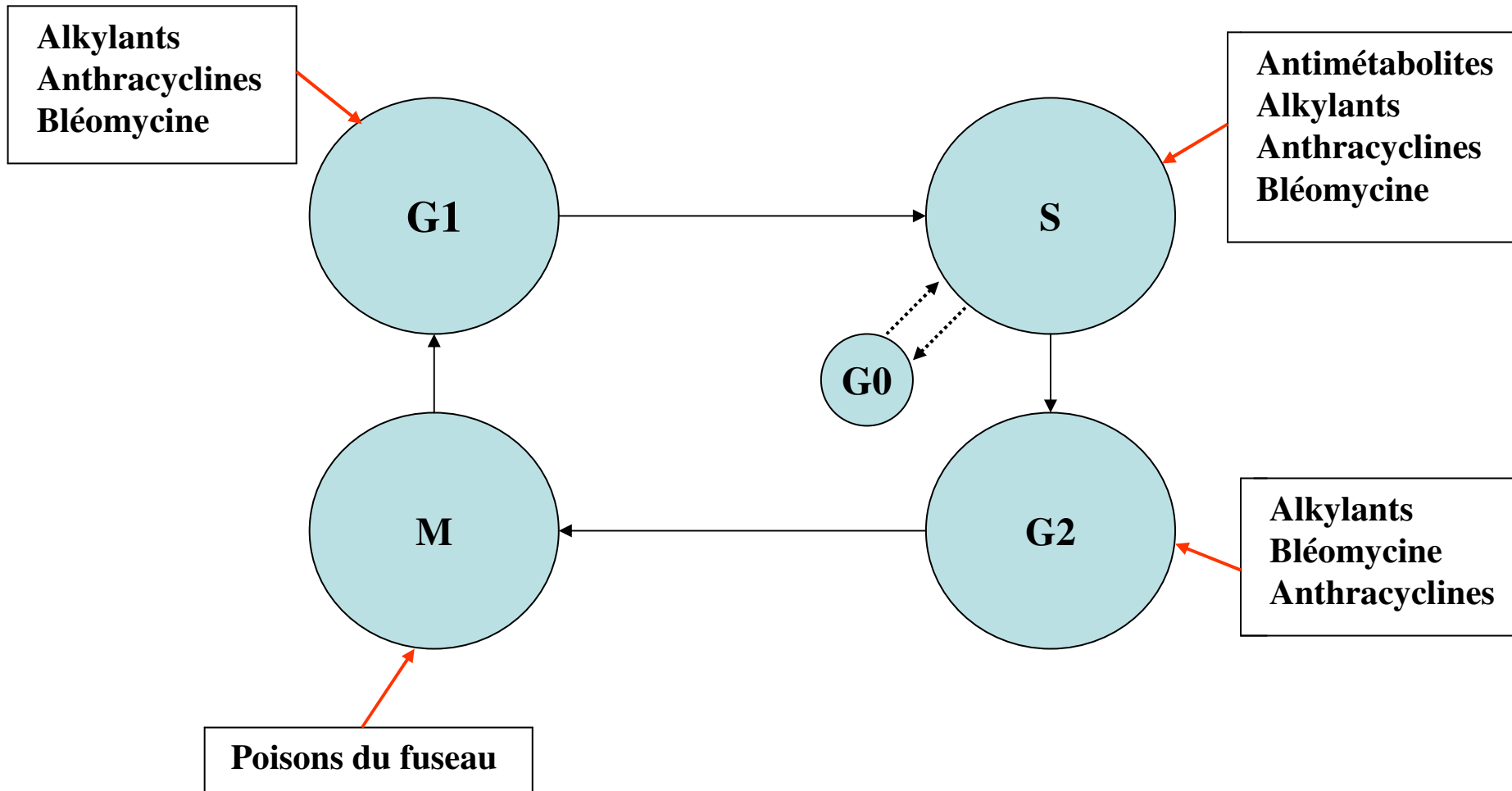
*Les cellules ayant une forte prolifération cellulaire sont très sensibles à la chimiothérapie, celles peu proliférantes le sont beaucoup moins.*

*Action des médicaments anticancéreux ayant une activité spécifiquement liée à une phase du cycle cellulaire, et qui sont administrés de façon brève sur des cellules très proliférantes ou non.*

*On observe la présence d'un certain nombre de cellules résistantes (non en cycle).*



# MECANISME D'ACTION ET CYCLE CELLULAIRE (I)



# MECANISME D'ACTION ET CYCLE CELLULAIRE (II)

## \* Conséquences

- ① la notion d'agents
- cycle dépendant
  - phase dépendant

implique:

- ② Le concept de synchronisation

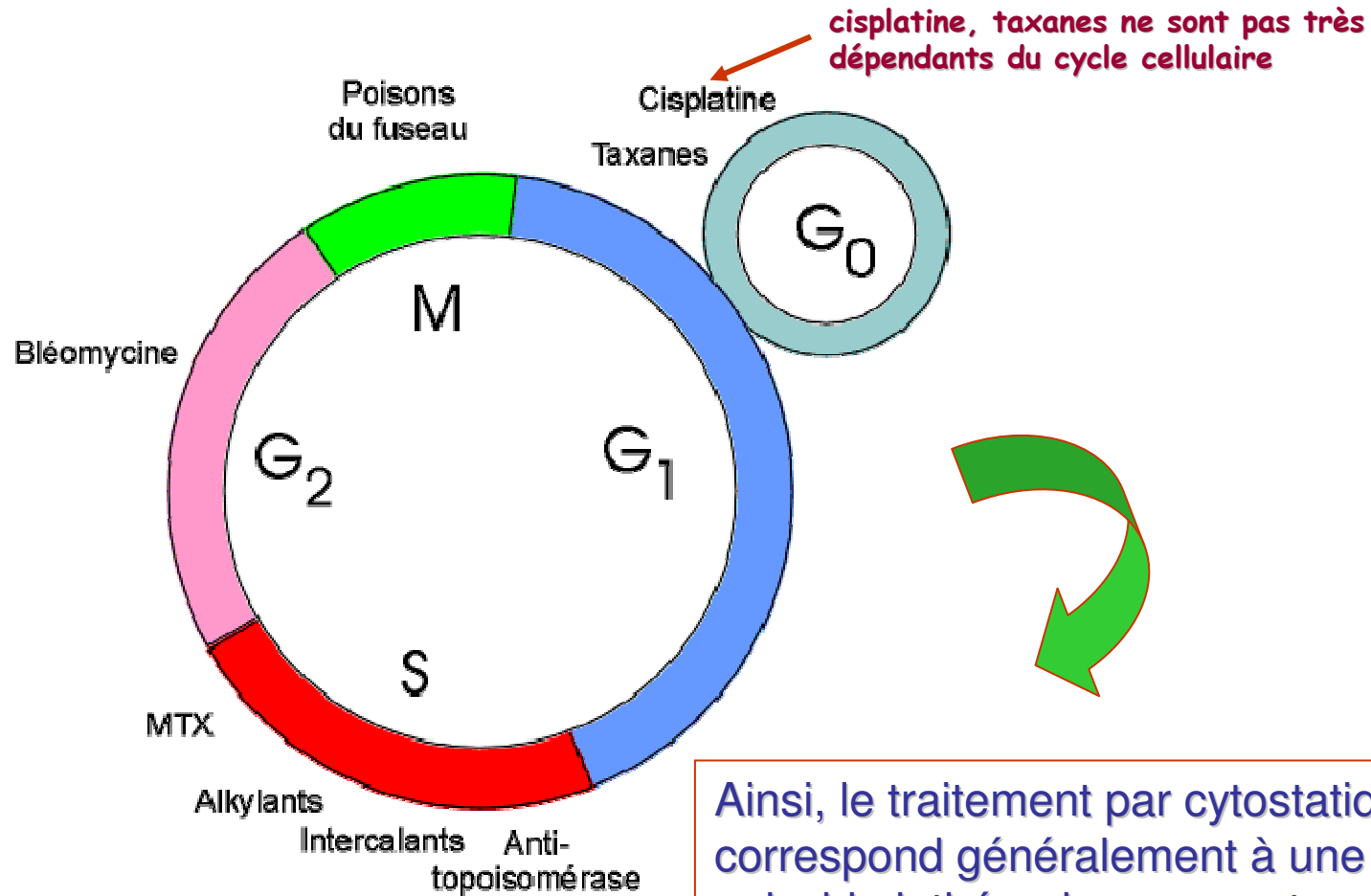
↪ blocage des cellules tumorales à une phase du cycle => accumulation des cellules au niveau de cette phase, puis progression dans le cycle de façon synchrone

administration d'un cytotoxique phase dépendant => majoration de la cytotoxicité

### ★ Notion d'agents « recruteurs »

ce sont des molécules capables de faire passer en cycle des cellules en G<sub>0</sub> et donc de les rendre sensibles aux cytostatiques

# Cycle cellulaire et Chimiothérapie

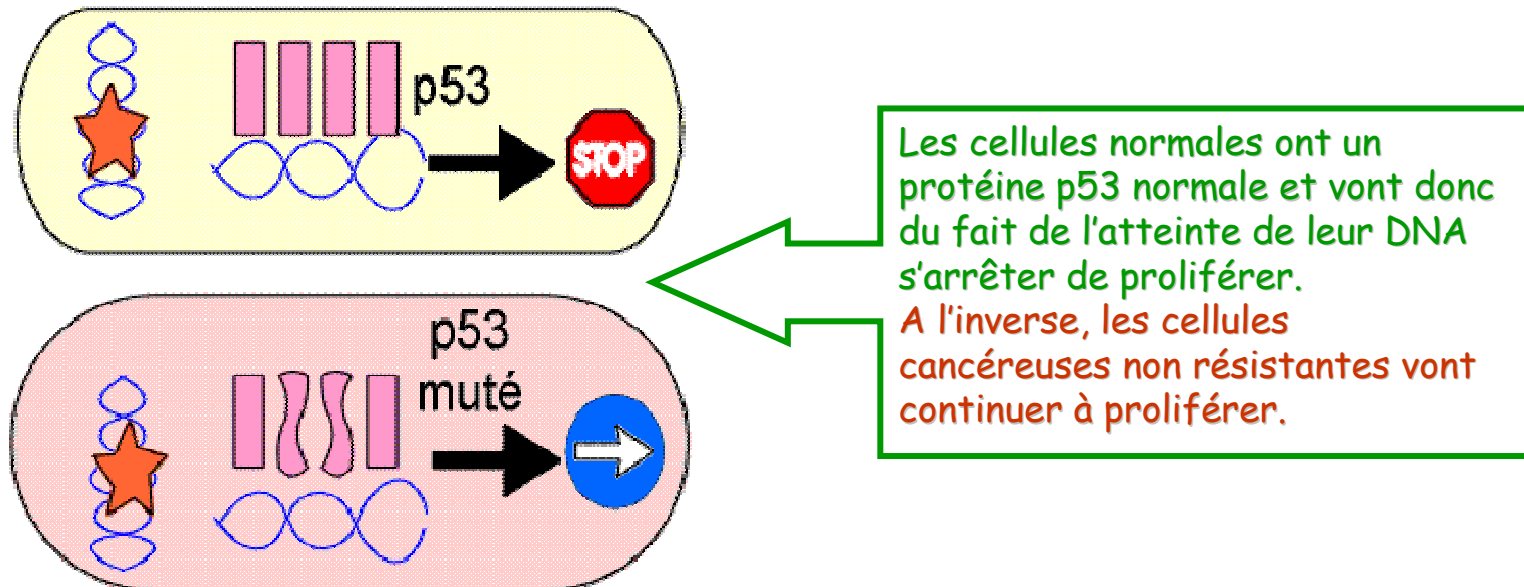


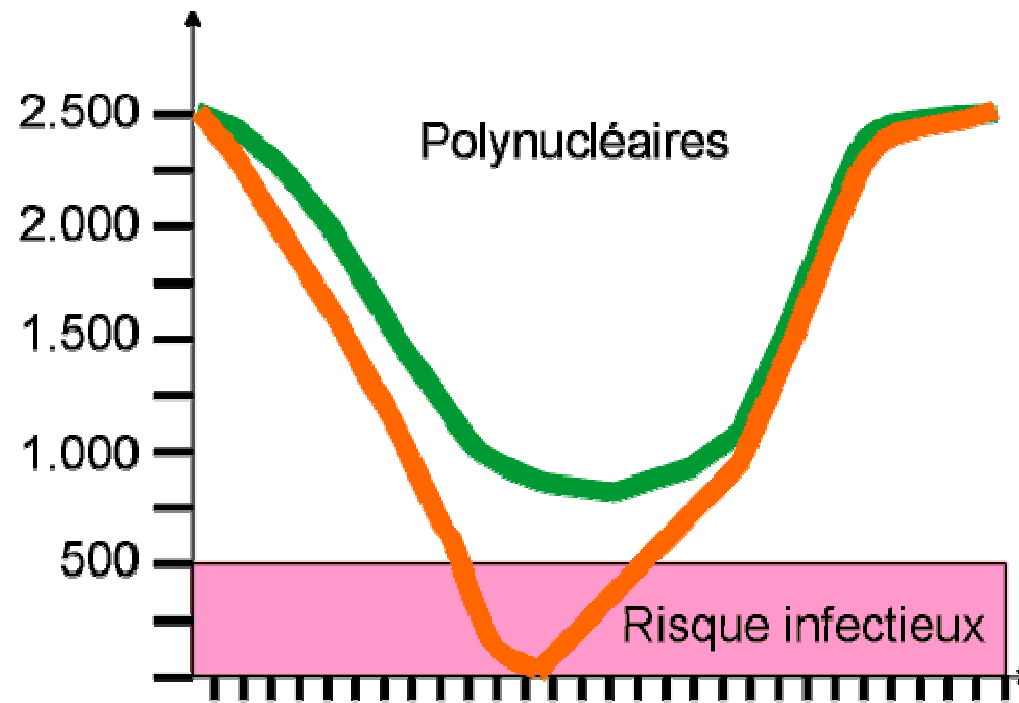
Ainsi, le traitement par cytostatiques correspond généralement à une polychimiothérapie, reposant sur des bases logiques correspondants aux relations entre mécanisme d'action et cycle cellulaire

## Un problème majeur: la spécificité

☉ Dans une tumeur, les cellules capables de se reproduire indéfiniment sont la cible principale. Les autres cellules, celles qui se différencient, aboutissent à un processus de mort "naturelle".

☉ Il n'y a pas de drogues spécifiques aux cellules cancéreuses : tous les médicaments utilisés sont peu ou prou toxiques pour les cellules normales. Les cellules normales mettent en jeu les mécanismes de réparation, et notamment la protéine p53.





La plupart des médicaments atteignent la cellule cancéreuse au moment où elle se divise, en faussant le mécanisme délicat de la division cellulaire. Les tumeurs peu actives seront donc peu touchées. A l'inverse, les tissus sains très actifs (cellules sanguines, muqueuse, peau) seront atteints facilement, et devront donc se régénérer. Toutes les drogues ont une toxicité hématologique plus ou moins forte, et le plus souvent une toxicité non-hématologique

# Absence de spécificité

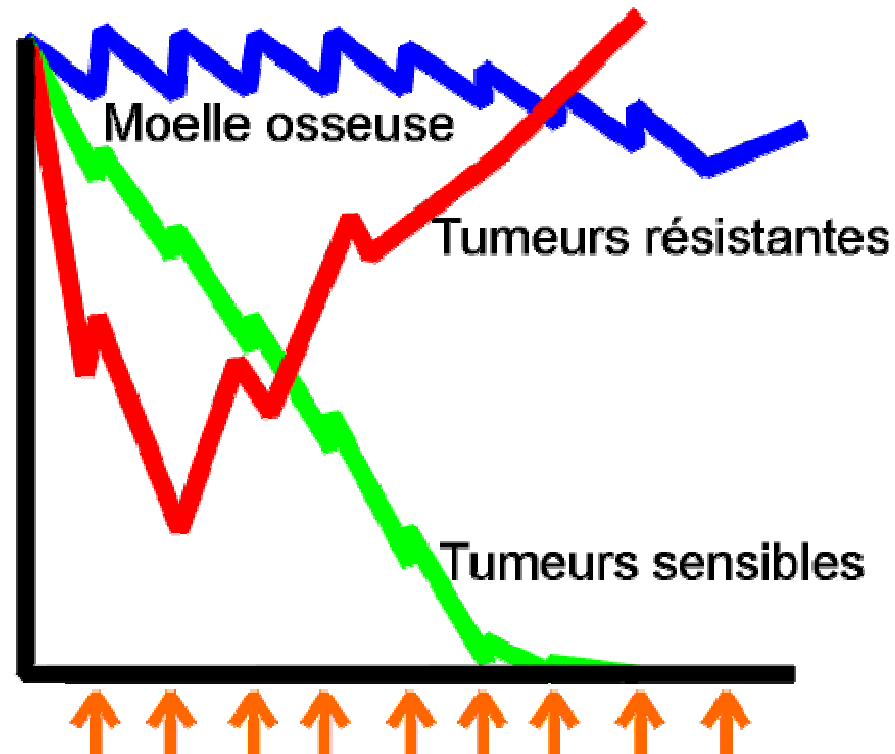


Schéma expliquant la relative spécificité de la chimiothérapie et l'intérêt de l'utilisation des cures.

En effectuant des cures successives, on permet aux cellules souches normales de "récupérer".

# LA RESISTANCE

☹ Résistance primaire (tumeurs chimiorésistantes) ou acquise

## 🤖 Autres mécanismes

### ➤ Pharmacocinétique classsique

accessibilité de la tumeur

- vascularisation

- territoire de diffusion de la molécule (SNC...)

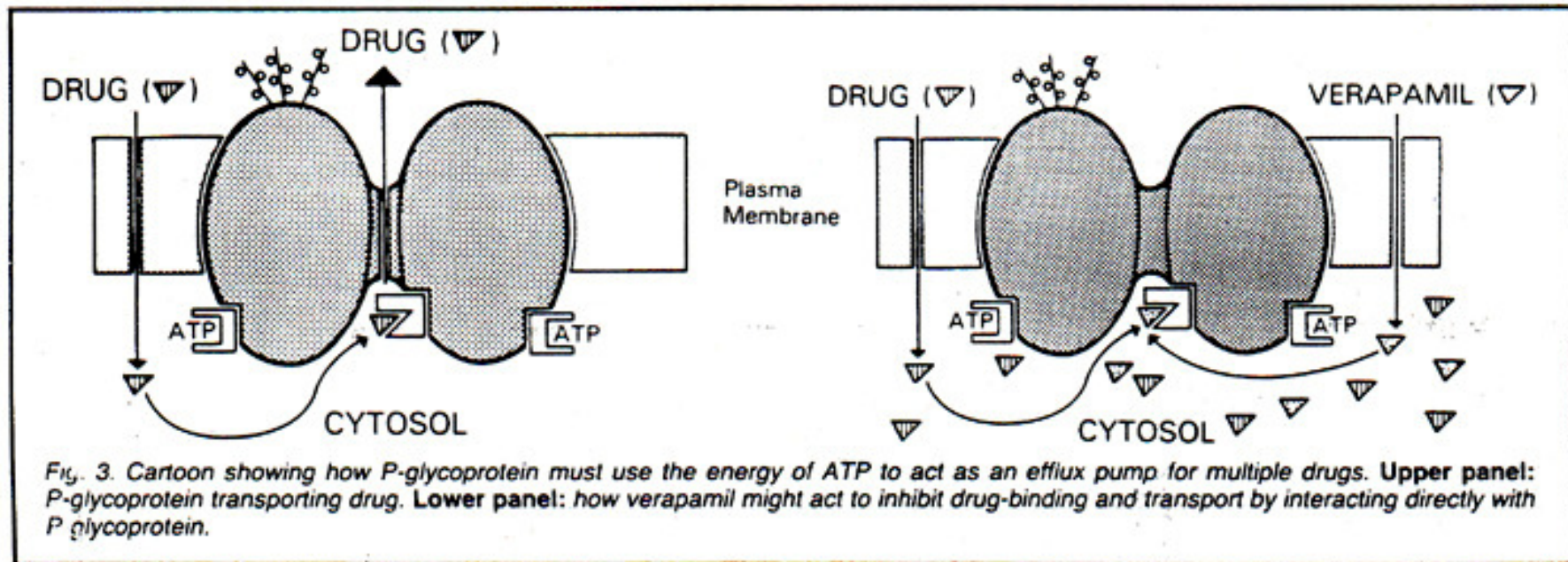
### ➤ Mise en œuvre du mécanisme d'action

① *Passage du médicament dans la cellule*

- diminution de l'entrée : pour les molécules qui utilisent un transporteur, perte d'activité de ce transporteur

(Ex : le méthotrexate utilise les transporteurs des folates)

# LA RESISTANCE



## Réparation des lésions induites: résistance

Les cellules endommagées par les anticancéreux possèdent des mécanismes de défense importants qui vont être mis en route très rapidement. Certains expliquent la résistance rapidement rencontrée après l'administration de drogues actives lors des premières administrations :

- production d'enzymes spécifiquement actifs (transférase réparant les lésions induites par les nitrosourées),
- systèmes de protection contre les radicaux libres d'oxygène (transférase de glutathion, catalase, dismutase de superoxyde, peroxydase de glutathion),
- production accrue du substrat naturel en réponse à l'exposition au méthotrexate ou au 5-FU, par traduction accrue du mRNA et surexpression du DNA),
- surexpression d'une glycoprotéine P dans la résistance multiple.

De nombreux mécanismes concourent à cette résistance, certains généraux d'autres spécifiques d'un type de médicaments.

➤ **Diminution de l'accumulation intracellulaire des médicaments**

*Il s'agit d'un mécanisme très fréquent, en rapport avec des défauts de système de transport. Ce mécanisme peut jouer dans le sens plasma - compartiment intracellulaire (exemple, pour le méthotrexate ou pour les moutardes azotées) ou bien par un excès d'efflux peut provoquer aussi une diminution du taux intracellulaire.*

➤ **Modification du métabolisme des médicaments**

*De nombreux antimétabolites ne sont actifs que s'ils sont transformés en analogues des bases nucléiques. L'altération de la conversion par des kinases ou des phosphoribosyl transférase ou une inactivation des analogues par des déaminases diminuent l'efficacité des analogues de la guanine ou de la cytosine.*

# Mécanismes généraux de résistance

## ➤ **Activation des mécanismes de réparation**

*Les cellules comportent de multiples mécanismes de réparation du DNA, détaillés notamment à propos des gènes suppresseurs. Ainsi, la résistance au cisplatine semble en rapport avec une réparation accrue des lésions.*

## ➤ **Modification de la cible des médicaments anticancéreux**

*Certains antimétabolites agissent sur les enzymes intracellulaires de la mitose. Des modifications qualitatives ou quantitatives de ces enzymes changent l'efficacité thérapeutique : ainsi la dihydrofolate réductase, la thymidylate synthétase ou la topoisomérase II se modifient en réponse à l'agression thérapeutique.*

## ➤ **Modification de l'expression des gènes**

*Une mutation peut s'opérer sous l'effet de l'agression chimiothérapique quelle que soit l'étape de transcription intéressée : mutation, délétion, amplification, altération de la transcription, altération du mRNA, altération des protéines (instabilité génétique des cellules cancéreuses sous l'effet de la pression de sélection).*

## ➤ Les résistances multi-drogues

On peut distinguer schématiquement trois types de résistance commune aux anticancéreux (ou MDR pour Multiple Drug Resistance)

- ✓ la classique **MDR** (dépendant de la glycoprotéine P),
- ✓ la MDR associée aux anti-topoisomérases,
- ✓ la MDR associée aux enzymes métabolisant les médicaments.

La chimiothérapie anti-cancéreuse présente de nombreuses toxicités qu'on peut classer en deux grandes catégories:

☹ **les toxicités aiguës**, qui, pour la plupart, sont assez communes d'un médicament à l'autre,

☹ **les toxicités chroniques**, qui, au contraire, pour la plupart, sont particulières à une famille thérapeutique.

💣 La prise en compte de ces toxicités est essentielles et conduit à traiter par « cycles » de chimiothérapie, il faut en effet attendre une récupération suffisante de l'organisme pour reprendre l'administration de cytostatiques. Le profil de ces cycles est dicté à la fois par le mécanisme d'action et par les caractéristiques de toxicité des médicaments associés.

# LES EFFETS INDESIRABLES

Index thérapeutique très faible

## I - TOXICITES AIGUES

apparaissent de quelques heures à quelques jours après l'administration et durent de quelques heures à huit semaines en général réversibles

## II - TOXICITES CHRONIQUES

Inconstamment et incomplètement réversibles

### ➤ Myélotoxicité

Alkylants : leucémies secondaires

### ➤ Toxicité cardiaque

Anthracyclines : cumulative (ex 550 mg/m<sup>2</sup> adriamycine)

Insuffisance cardiaque irréversible

## III - Toxicités communes ou spécifiques

## IV Tentatives de chimioprotection

# Toxicité hématologique

## Neutropénie

Quand polynucléaires neutrophiles  $< 1500/\text{mm}^3$  réversible, non cumulative et dépendante de la dose. Elle survient, en règle générale, entre le 8ème et le 14ème jour suivant l'administration de la chimiothérapie. Sa durée, sa profondeur et son nadir dépendent des doses et de la chimiothérapie utilisée, mais aussi des antécédents d'irradiation et de l'ancienneté de la pathologie cancéreuse (traitement en phase initiale ou en rechute). Elle est considérée comme sévère (aplasie) quand PN sanguins  $< 500/\text{mm}^3$ .

En cas d'aplasie ou de neutropénie prolongée, le risque infectieux dû à des bactéries endogènes est important.

# Toxicité hématologique

## **Thrombopénie**

Avec un nombre de plaquettes inférieur à 15000/mm<sup>3</sup> il y a un risque majeur d'hémorragie avec comme solution une transfusion plaquettaire.

## **Anémie**

Elle est fréquente surtout après plusieurs cures (surtout celles aux dérivés du platine). Une transfusion s'effectue si l'hémoglobinémie est inférieure à 8g/100ml.

## **Pancytopénie**

# Toxicité digestive

## Nausées et vomissements

Précoces ou tardives, les nausées sont très fréquentes et même systématiques avec : cisplatine, carboplatine, doxorubicine, cyclophosphamide. Elles dépendent du profil du patient, de la délivrance du médicament en continu ou pas. Il faut administrer des antiémétiques comme les Anti-5HT3 ou les benzamides.

## Mucite

La gravité des mucites dépend des cytotoxiques utilisés. En l'absence d'une bonne prévention (correspondant à une très bonne hygiène bucco-dentaire), le traitement symptomatique passe par des antalgiques et un antifongique.

## Epigastralgies et diarrhée

Due au traitement médicamenteux, l'origine de la diarrhée peut aussi être infectieuse. Traitement : imodium ou hydratation parentérale.

# Toxicité sur les phanères

## Alopécie

Perte de cheveux réversible mais à fort impact psychologique. Un dispositif consistant en un casque réfrigérant est le seul moyen préventif.

## Erythrodermie, onychopathie

D'une manière générale chaque médicament peut amener une toxicité propre suivant sa nature (exemple : anthracyclines responsables d'une myocardiopathie dégénérative) ou sa localisation (exemple : toxicité gonadique par les agents alkylants pour une chimiothérapie pelvienne).

# REGLES D'EMPLOI PARTICULIERES

## 🕒 La polychimiothérapie

quasiment la règle, association de 4-5 molécules  
(association également fréquente avec la radiothérapie)

### Intérêt et principe de l'association

#### ➤ Majoration de l'activité :

🕒 Choix des cytotoxiques à associer ? Recherche d'un effet cytotoxique additif (séquentiel, simultané, complémentaire) voire synergique, exclure les molécules antagonistes

🕒 Prise en compte du cycle cellulaire et des propriétés pharmacologiques des anticancéreux. Éviter l'association de molécules agissant sur la même cible,

#### 🕒 Attention aux interactions pharmacocinétiques

**MAIS...**

# REGLES D'EMPLOI PARTICULIERES

...

## ➤ Sans majoration de la toxicité

- éviter l'association de molécules à **même cible de toxicité aiguë** (intérêt des cytotoxiques peu myélosuppresseurs) ou les choisir avec une cinétique d'apparition différente

- tenir compte des cibles de toxicité des médicaments non cytotoxiques souvent associés

## ⊙ Le mode d'administration

➤ discontinu, par « cure »

➤ séquentiel

éventuellement, pour obtenir les concentrations maximum au niveau de la tumeur :

➤ voie d'administration locorégionale (artère hépatique)

➤ intérêt de la vectorisation

# Comment établir une association d'anticancéreux?

**On va se baser sur les résultats expérimentaux cliniques pour proposer de nouvelles associations thérapeutiques :**

☺ on recherche les médicaments **actifs individuellement** (en général, lors des études dites de Phase II),

☺ on associe des médicaments ayant des mécanismes d'action laissant supposer **une additivité de leurs effets** : ainsi, on associe souvent un médicament inhibiteur des anti-topoisomérases avec un médicament alkylant (association classique VP-16 et cisplatine dans les tumeurs testiculaires) : ainsi, les lésions induites par le médicament alkylant ne peuvent être réparées et on peut espérer avoir vaincu les éventuelles résistances.

☺ on cherche aussi **à éviter les compétitions métaboliques** entre deux médicaments associés (ainsi, il y a peu d'utilité à associer deux médicaments alkylants),

☺ on **évite d'administrer deux médicaments ayant des mécanismes de résistance croisés** (soit naturellement comme pour le cancer du colon) soit après chimiothérapie.

☺ on n'associe pas de médicaments présentant le même **profil de toxicité**

## Non additivité des effets indésirables

L'addition de deux médicaments n'a de sens que si les toxicités ne s'accumulent pas (ou plutôt pas de trop) : il ne faut pas observer d'aggravation trop importante de la toxicité.

☺ **On évite** ainsi de prescrire des cytostatiques ayant **une toxicité aiguë semblable** (médicaments très émétogènes par exemple, ou produisant un effet neurotoxique important),

☺ **on associe** des médicaments **peu myélotoxiques** (5-FU, cisplatine) à des médicaments **plus myélosuppresseurs** (alkylants, anthracyclines),

☺ **on essaye d'éviter** des médicaments ayant **une compétition pour l'élimination** (ainsi, en général, on évite d'administrer deux produits néphrotoxiques de façon simultanée, ou on va ajouter une hydratation importante),

☺ **on prend en compte les médicaments autres** reçus par le patient et dont la toxicité conjointe pourrait être augmentée (ainsi, antibiotiques néphrotoxiques et prescription de cisplatine, modification du métabolisme de certains antimétabolites par des inducteurs enzymatiques comme les neuroleptiques, accumulation du risque de toxicité auditive du cisplatine et des antibiotiques aminosides),

# REGLES D'EMPLOI PARTICULIERES

## 🕒 L'intensification thérapeutique

augmentation ++ de la posologie ou réduction de l'intervalle entre deux cures

Basée sur une relation linéaire dose-effet de l'efficacité  
La toxicité doit rester tolérable (temps dépendante)

Associée à des techniques de « sauvegarde » : facteurs de croissance, réinjection de cellules hématopoïétiques, administration de l'antidote...

Exemple du méthotrexate : 10 mg => 10 g /m<sup>2</sup> :

toxicité temps-dépendante

surveillance des concentrations plasmatiques

administration possible de folinate de calcium Lederfoline® 1987

# Chimiothérapies loco-régionales

Il s'agit d'essayer d'augmenter la concentration locale du ou des médicament(s) tout en diminuant les effets toxiques sur l'ensemble de l'organisme.

☉ Les injections intra-thécales par exemple: La plupart des médicaments anticancéreux n'atteignent pas le liquide céphalo-rachidien. permet d'atteindre les cellules normalement inaccessibles au niveau cérébral ou méningé, notamment au cours des leucémies et des lymphomes.

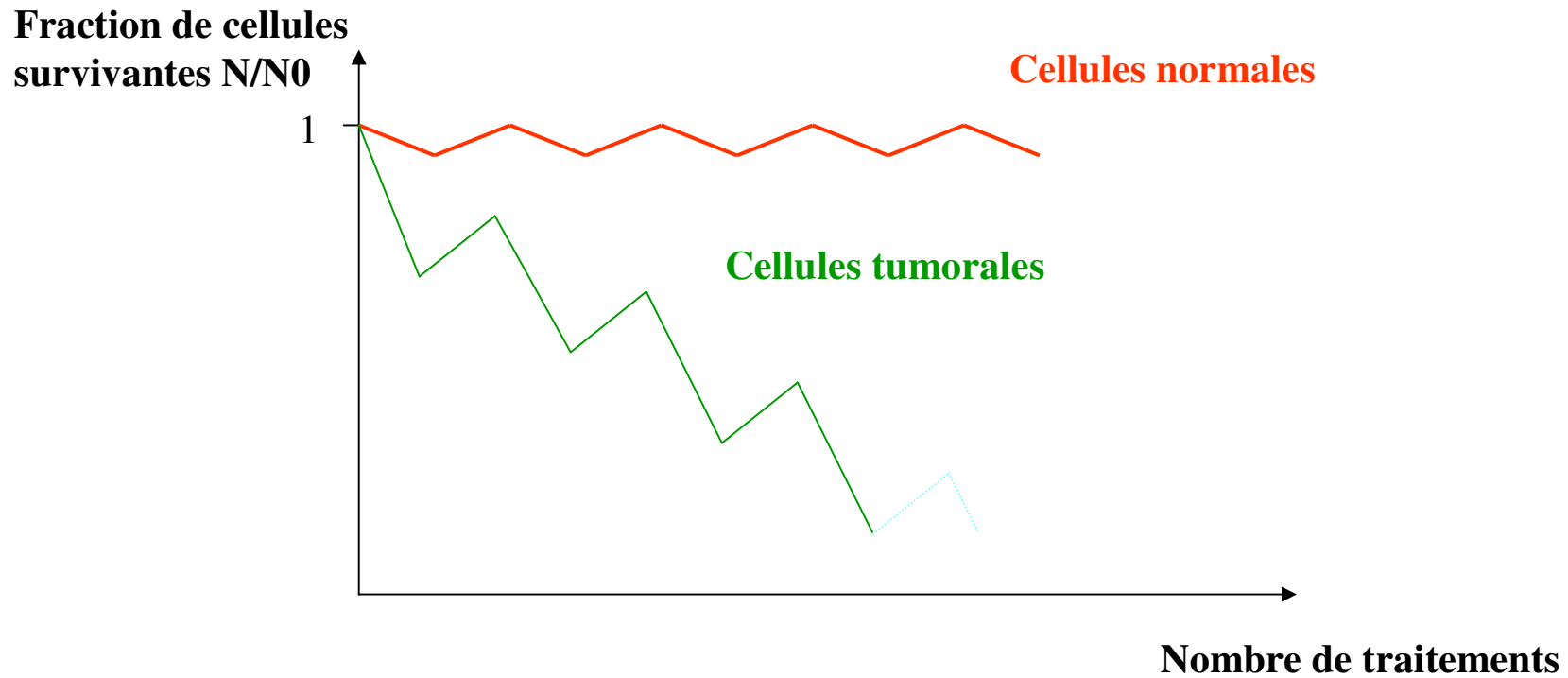
☉ Les injections intravésicales dans les cancers superficiels de vessie n'entraînent pas de passage dans la circulation générale de la chimiothérapie.

☉ Un autre exemple est l'utilisation de la voie intra-péritonéale ou intra-portale dans les cancers digestifs (ou ovariens). Le drainage veineux vers la veine porte permet une métabolisation rapide par le foie, et un rapport entre la concentration intrapéritonéale et la concentration intraveineuse très important, notamment pour le 5-FU, totalement métabolisé après premier passage dans le foie.

Enfin, des essais de chimiothérapie intra-artérielle ont été menés pour augmenter la concentration locale, mais les résultats sont encore incertains.

# REGLES D'EMPLOI PARTICULIERES

Amplification par répétition des traitements de la spécificité d'action des substances antitumorales



# Chimiothérapie: 4 objectifs différents

## Curative:

☯ Peut amener à la guérison si bien menée. Souvent complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie

survie **SANS** chimio: **0 %**  survie **AVEC** chimio: **60-100%**

☯ Prise de risque = augmenter les doses, risquer une toxicité importante

## Adjuvante:

☯ Quand les chances de survie avec > survie sans. Après le traitement essentiel (chir ou radio):

Survie **SANS** chimio: **50 %**  Survie **AVEC** chimio: **60%**

**Pourquoi ?** Patients STATISTIQUEMENT améliorés

50 % guéris de toute façon

10 % vont bénéficier du traitement

40 % non guéris de toute façon

Recherches de facteurs pronostics (protéomique, biomoléculaire), éviter la chimio si inutile et intensifier la chimio chez les 40% qui ne seraient pas guéris de toute façon.

## Néo-adjuvante

**But:** diminuer la tumeur primaire et si possible réduire la chirurgie d'exérèse; ex: K du sein:  
    ↘ tumeur → chirurgie conservatrice, évite la mastectomie traumatisante. K vessie:  
avec radiothérapie: conserver la fonction vésicale. Mais, **chimio controversée**.

Théorie, études cliniques: cancer localement avancé = évolution défavorable. Si chimio néo-adjuvante: **amélioration de la survie**. 3 objectifs:

- obtenir une réduction tumorale
- sélectionner les tumeurs résistantes et choisir un TRT + adapté
- TRT de la maladie métastatique

## Palliative

### Prolonger la vie, améliorer le confort

Survie à 1 an SANS (50 %) vs survie à 1 an AVEC (50 % ou +)

☺ Amélioration du confort

☺ Prolongement de la survie (avec nouveaux TRT dans LMC ou myélome): Mais, pour quel bénéfice ? Si bénéfice nul ou si toxicité : quelle légitimité à poursuivre ?

# Les principaux médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuses :

## 🕒 Les agents cytotoxiques

**Agents alkylants et apparentés.** Ils forment des liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne ADN et inhibent ainsi la réplication ;

**Agents antimétabolites.** Ils bloquent ou détournent une ou plusieurs voie de synthèse de l'ADN.

**Antibiotiques cytotoxiques.** Produits d'origine microbienne qui inhibent la division cellulaire.

**Agents tubulo-affines et apparentés.** Produits dérivés de plantes qui affectent de façon spécifique la fonction du fuseau mitotique par liaison à la tubuline

## 🕒 Les hormones

Essentiellement les stéroïdes, glucocorticoïdes, oestrogènes et androgènes, ainsi que les produits bloquant la sécrétion hormonale ou antagonistes de l'action des hormones.

## 🕒 Les modificateurs de la réponse immune

Ces substances sont apparus récemment dans l'arsenal thérapeutique et ont pour objectif de stimuler la réponse immune anticancéreuse. Ces produits comprennent essentiellement l'interleukine II et l'interféron .

## 🕒 Les inhibiteurs de l'activité protéine-tyrosine kinase

Il s'agit du dernier développement en date des nouvelles approches anticancéreuses ayant pour cible le système enzymatique directement et « spécifiquement » responsable de l'activation cellulaire des cellules cancéreuse de la LMC (Bcr-Abl tyrosine kinase).

## Autres cibles potentielles

D'autres cibles potentielles existent, notamment depuis que les mécanismes intimes de la division cellulaire commencent à être mieux connus :

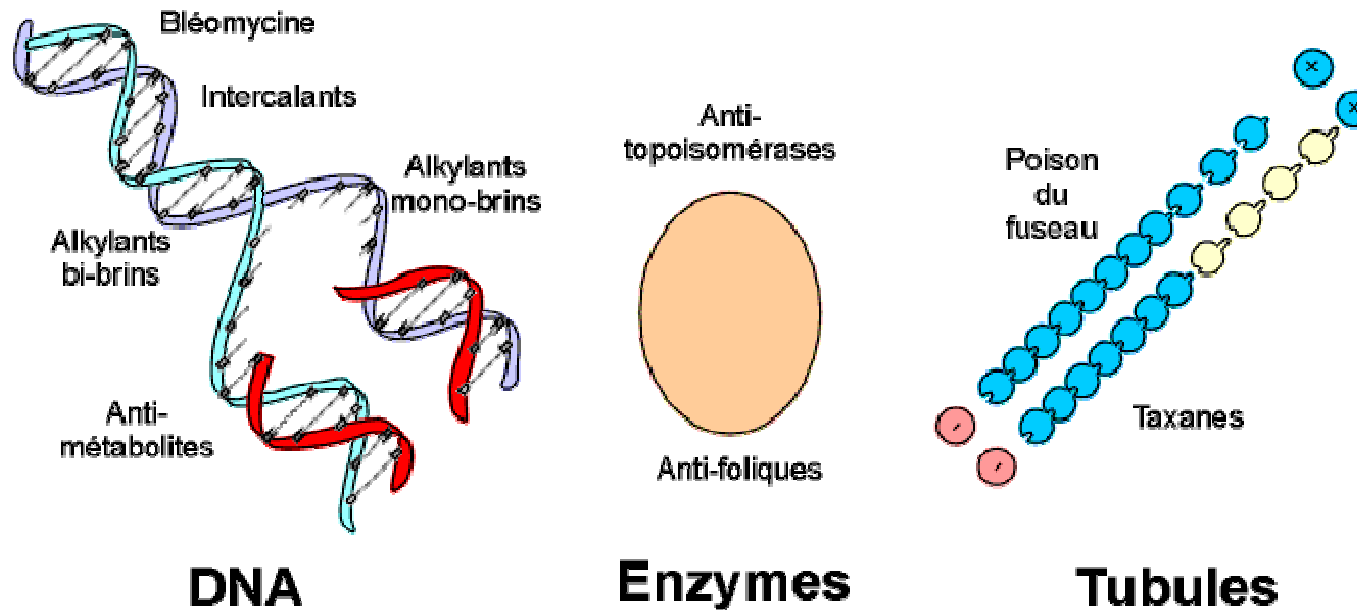
médicaments anti - récepteurs,

médicaments anti - facteurs de croissance,

médicaments anti - cyclines,

DNA anti - sens ou inhibiteurs des oncogènes, etc..

# Les cibles médicamenteuses



Principaux mécanismes d'action des médicaments anticancéreux

# Cibles Pharmacologiques des anticancéreux

## Les enzymes cellulaires

🕒 **Les antimétabolites** agissent comme des inhibiteurs des enzymes clés des voies métaboliques de synthèse des bases puriques et pyrimidiques, ou encore de la DNA polymérase. Ces médicaments sont donc surtout actifs pendant la phase S. Lorsque le Méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase, le dihydrofolate s'accumule progressivement et va rentrer en compétition avec le Méthotrexate : d'où l'intérêt de fortes doses de charge.

🕒 **Les topoisomérases** permettent aux brins du DNA d'être déroulés ou enroulés pour sa réplication. On en distingue deux formes : topoisomérase II, sur laquelle agissent des anticancéreux comme les dérivés des épipodophyllotoxines (VP-16, VM-26) et probablement d'autres antibiotiques (Adriamycine, notamment), et topoisomérase I, sur laquelle agissent deux molécules nouvelles voisine : le CPT-11 et le Topotecan.

# Cibles Pharmacologiques des anticancéreux

## Les microtubules

☉ Les alcaloïdes de la pervenche (Velbé, Vincristine) et leurs analogues (Vindesine, Vinorelbine) se lient spécifiquement à certains sites de la tubuline, inhibant l'assemblage de la tubuline en microtubules, et finalement empêchant la formation du fuseau mitotique.

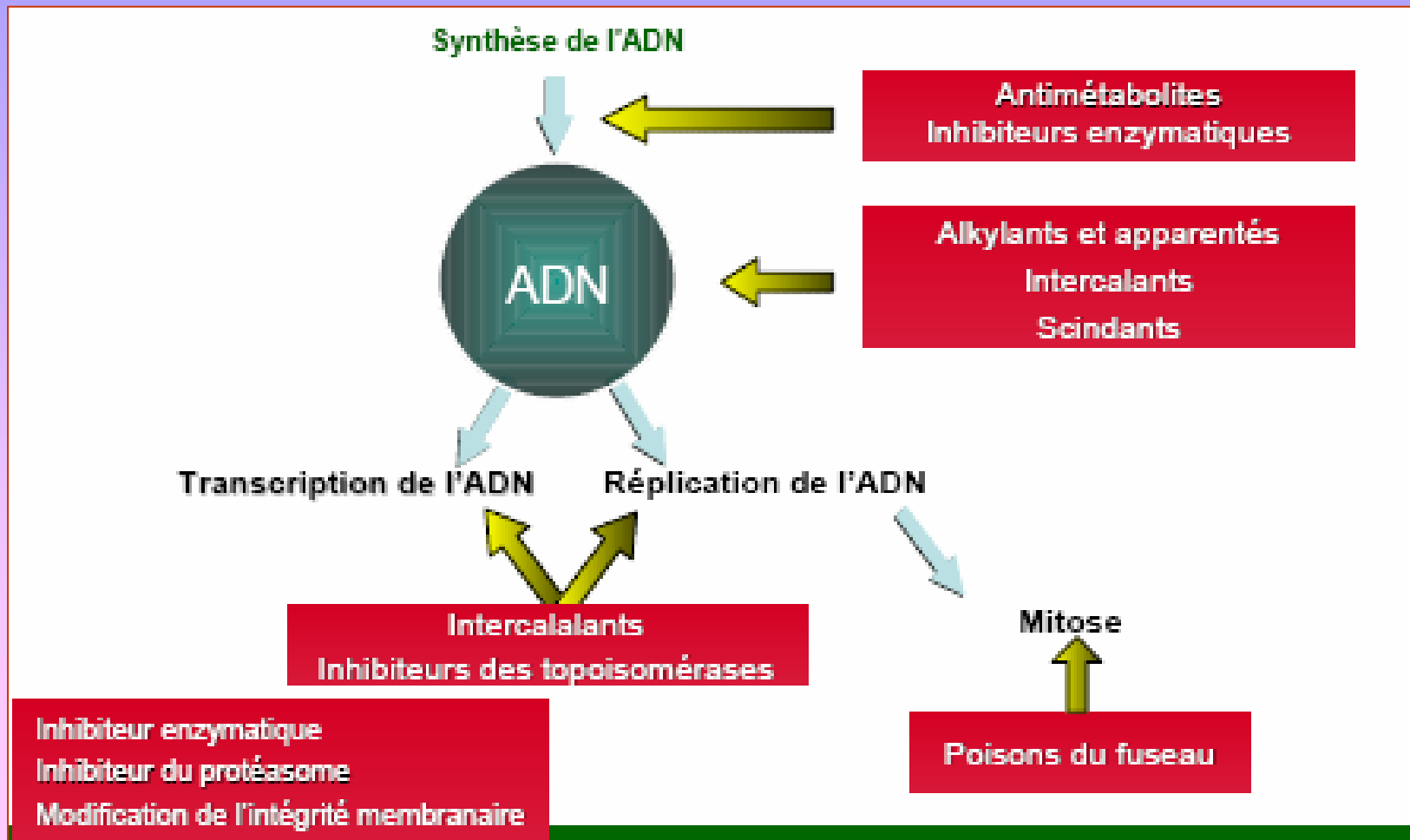
☉ Les taxanes (Taxol, Taxotère), au contraire, renforcent la stabilité des microtubules, empêchant leur destruction après la mitose. Ils entraînent la formation d'amas de microtubules, sans rapport avec leur rôle structurant dans la cellule, et aboutissent ainsi à la mort cellulaire.

# Classification

- ✓ **Interactions indirectes avec l'ADN**
  - **Inhibition de la synthèse**
    - Anti-métabolites
    - Inhibition enzymatique
  - **Inhibition des ADN topoisomérase I et II**
  
- ✓ **Modification de la structure de l'ADN**
  - **Structure tri-dimensionnelle (agents intercalants)**
  - **Réactions chimiques (agents électrophiles)**
  - **Coupures (agents scindants)**
  
- ✓ **Autres**
  - **Poisons du fuseau**
  - **Inhibition enzymatique**
  - **Inhibition du protéasome**
  - **Modification de l'intégrité membranaire**

*Mais plusieurs mécanismes peuvent coexister*

# Points d'impact pharmacologiques des anticancéreux



# Inhibiteurs de la synthèse d'ADN

## ✓ Les ANTI-MÉTABOLITES

Analogues structuraux ou faux substrats qui s'incorporent dans l'ADN à la place des bases puriques ou pyrimidiques

Inhibent les voies essentielles de la synthèse *de novo* des bases

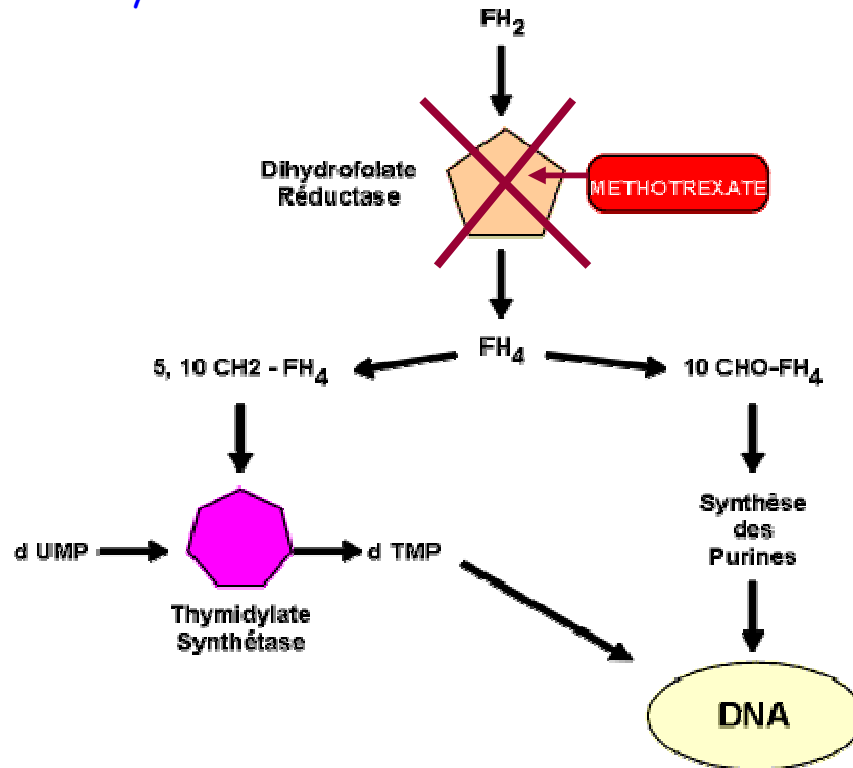
### ▪ Les ANTIFOLATES

MA: analogues de l'acide folique. Inhibent les enzymes clés de la synthèse des bases puriques et de la thymidine: *thymidilate synthétase*, *dihydrofolate reductase*

- Méthotrexate (Methotrexate<sup>®</sup>, Ledertrexate<sup>®</sup>) : DHFR
- Pémétrexed (Alimta<sup>®</sup>): TS + DHFR
- Raltitrexed (Tomudex<sup>®</sup>): TS

# Inhibition d'une enzyme: mécanisme d'action du méthotrexate

- Le Méthotrexate (MTX) est un puissant inhibiteur de la dihydrofolate réductase, un des enzymes clés du cycle de la thymidine



*Il existe une **compétition inhibitrice** vis à vis de la réductase des dihydrofolates ( $FH_2$ ) nécessaire pour la régénération des tétra-hydrofolates ( $FH_4$ ). Ces folates réduits sont nécessaires pour la synthèse des purines et pour la conversion du monophosphate de deoxyuridine en monophosphate de thymidine pour la synthèse du DNA.*

La cellule est privée d'un métabolite indispensable à la synthèse de DNA, s'accroît en taille (formant des mégalo blasts) et meurt.

Possibilité de sauvetage  


 administration de folates

# Les Antimétabolites

## *Antipyrimidines*

- 5-Fluorouracile
- Capécitabine (prodrogue du 5-FU)
- Cytarabine (Aracytine ®)
- Gemcitabine (Gemzar ®)

## **5-FU:**

Le + prescrit: 40 000 nouveaux cas / an en France

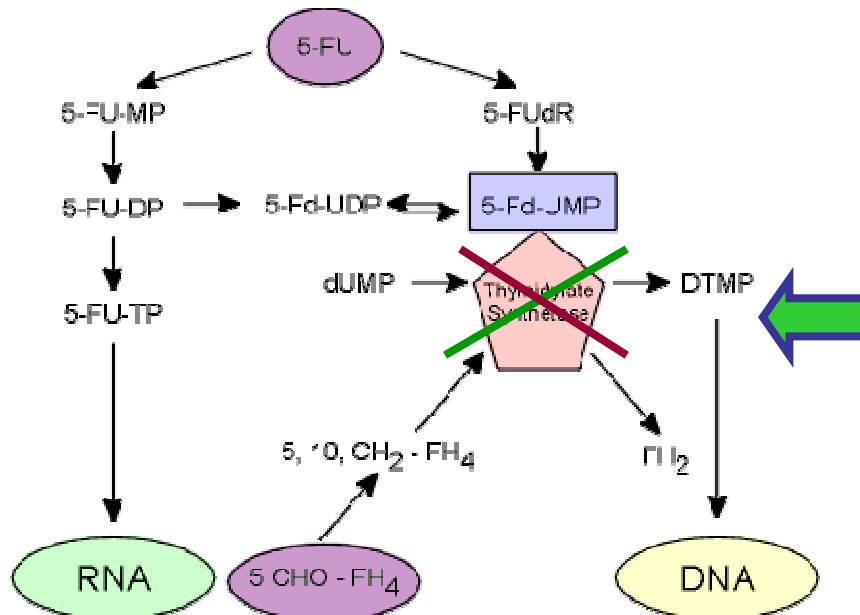
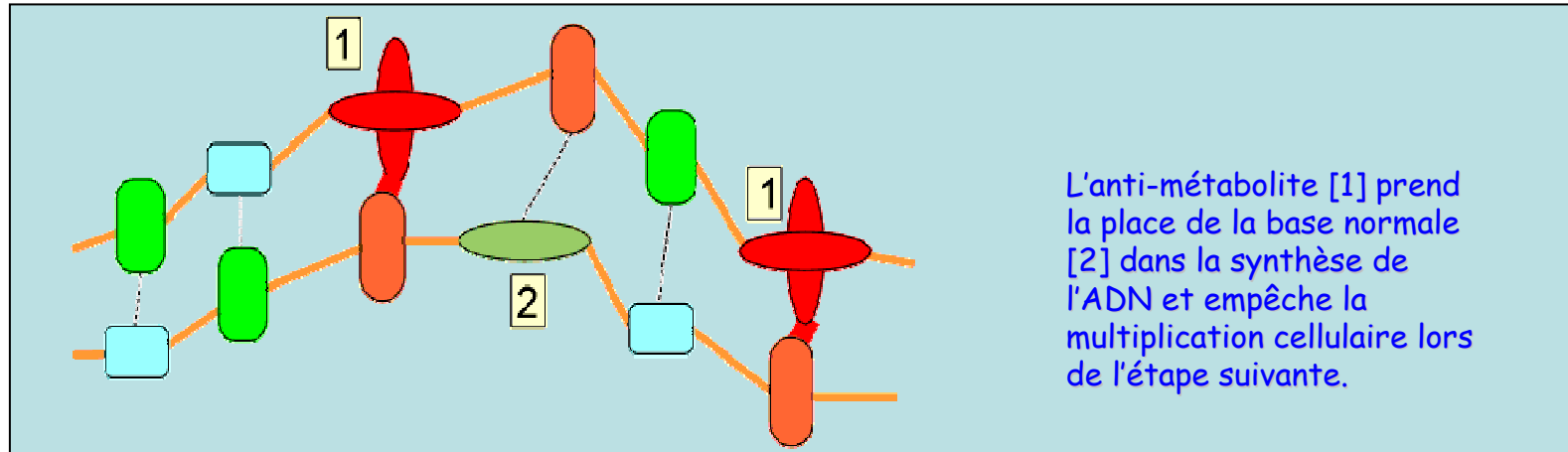
Moléc de référence dans le cancer colo-rectal (35 000 † / an)

Taux de réponse = 20 %

Forme orale: pour meilleure qualité de vie

Nombreuses associations

# Mécanisme d'action d'un anti-métabolite: la 5 fluoro-uracile



Le 5-FU est directement métabolisé sous forme de 5-FUTP et va interférer avec la synthèse du RNA. Par ailleurs, il se transforme en **5-fluorodeoxyuridine monophosphate** qui est un inhibiteur spécifique de la thymidylate synthétase. L'acide folinique (5CHO-FH4) se transforme en 5,10-méthylène tetrahydrofolate et par son action de co-facteur augmente l'activité du 5-FU. D'où l'association classique dans le cancer du colon appelée FUFOL

# Les Antimétabolites

- **Traitement adjuvant des anti-TS: acide folinique**

## **Avec les fluoropyrimidiques:**

L'acide folinique stabilise le complexe FdUMP-TS-Folate

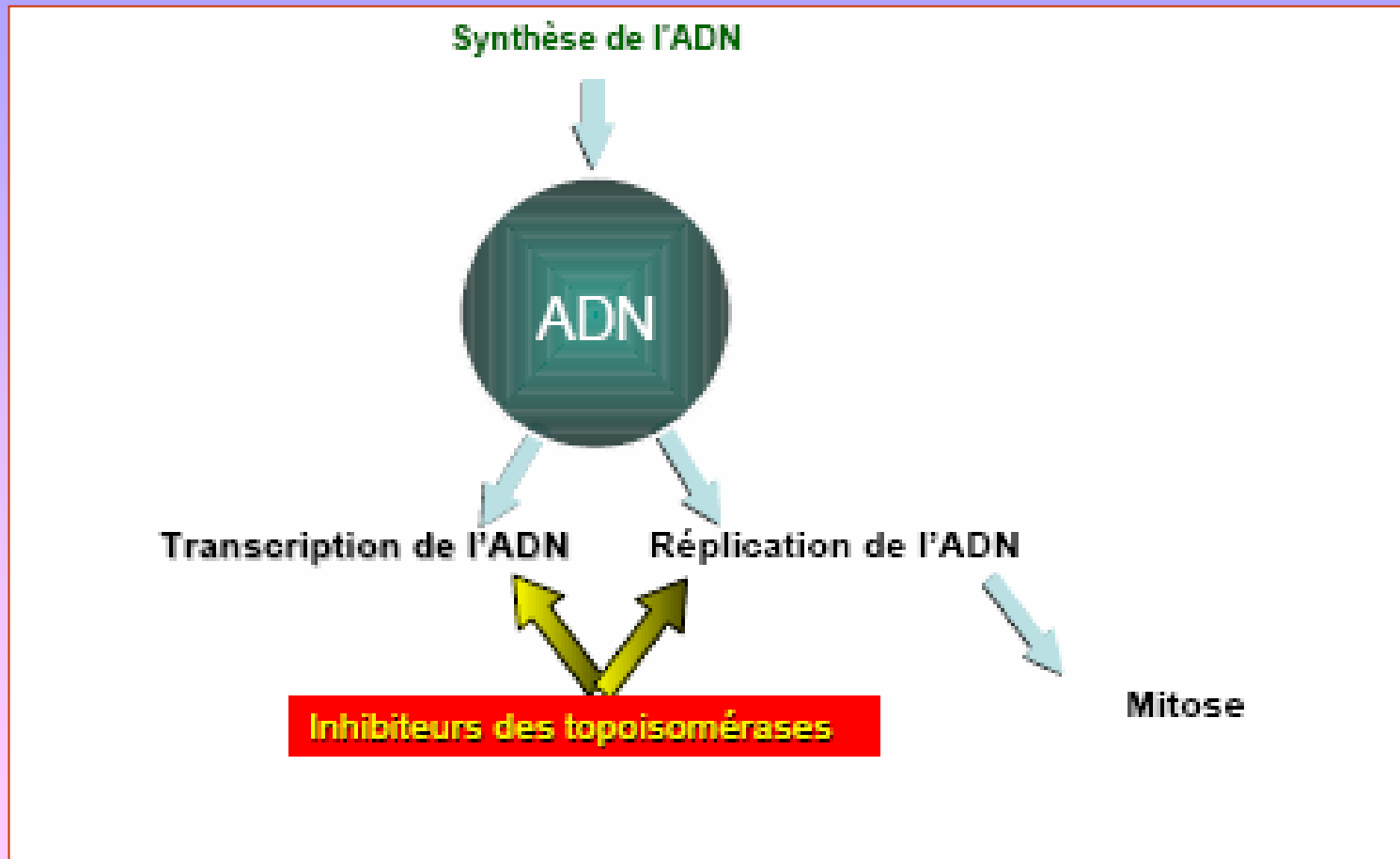
- ↳ **Prolonge l'inhibition de la TS**
- ↳ **Potentialise l'effet anti-tumoral**

## **Avec les antifolates (MTX)**

L'acide folinique agit comme antidote, protégeant les cellules saines: effet « rescue » contre la toxicité médullaire

# Inhibiteurs des Topoisomérases I et II

# Inhibiteurs des Topoisomérases I et II



## Mécanisme: inhibition de la réplication

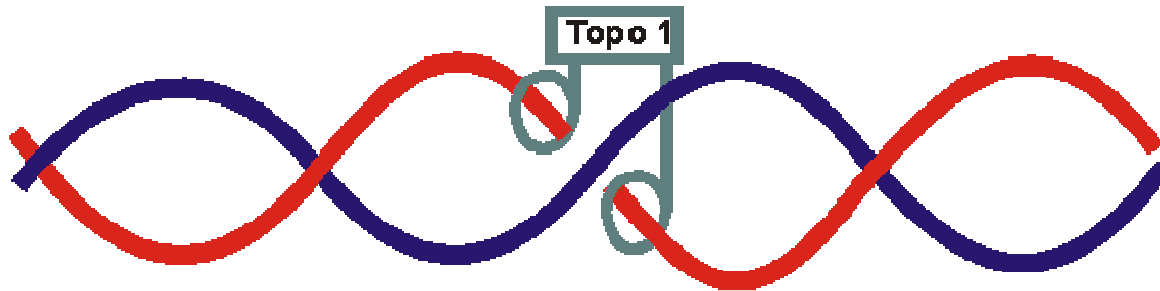
### ✓ Les INHIBITEURS DES TOPO-ISOMERASES I & II

Rappel: assurent la spiralisation et la déspiralisation de l'ADN en effectuant des micro-coupures sur 1 (TI 1) ou 2 (TI2) brins, puis leur réparation  
→ diminuent les forces de torsion générées pdt la réplication

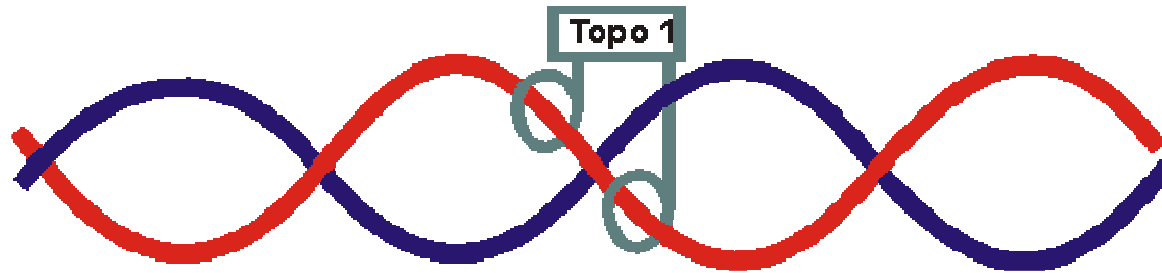
MA: les inhibiteurs vont empêcher la réparation → coupures définitives de l'ADN ⇨ APOPTOSE



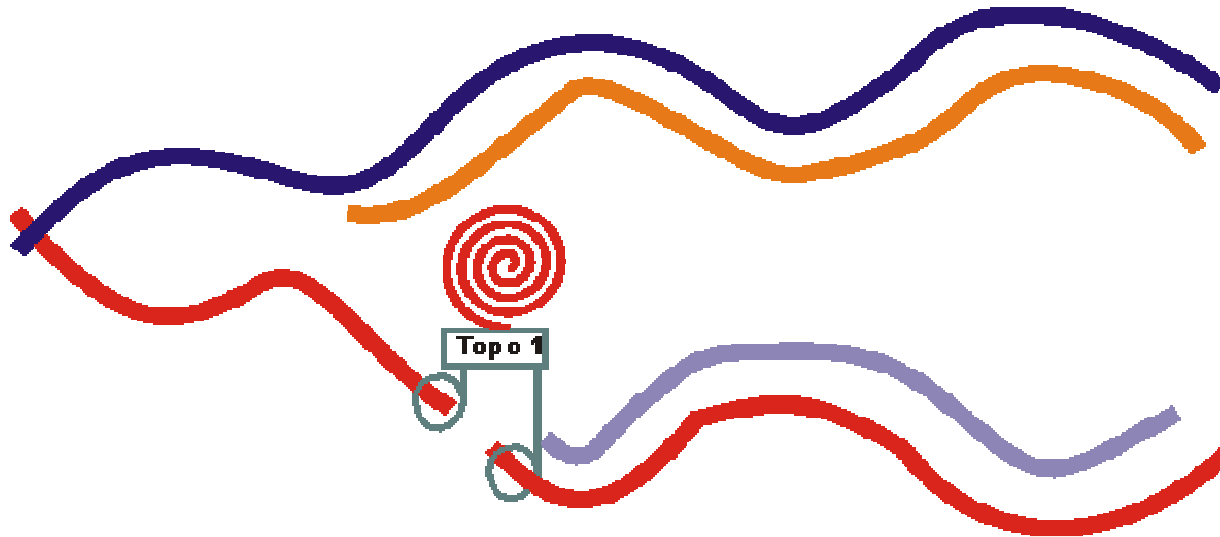
La topo-isomérase de type I se fixe au niveau de l'ADN qui va devoir être coupé pour permettre une transcription rapide.



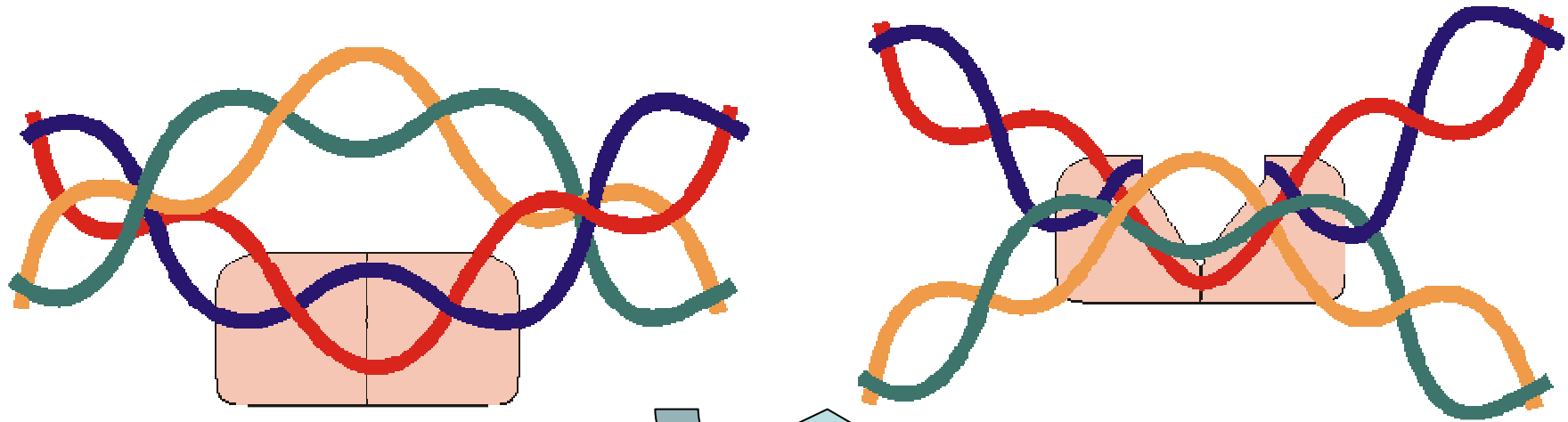
L'ADN est coupé sur un brin. La topo-isomérase maintient les deux bras à l'abri des nucléases.



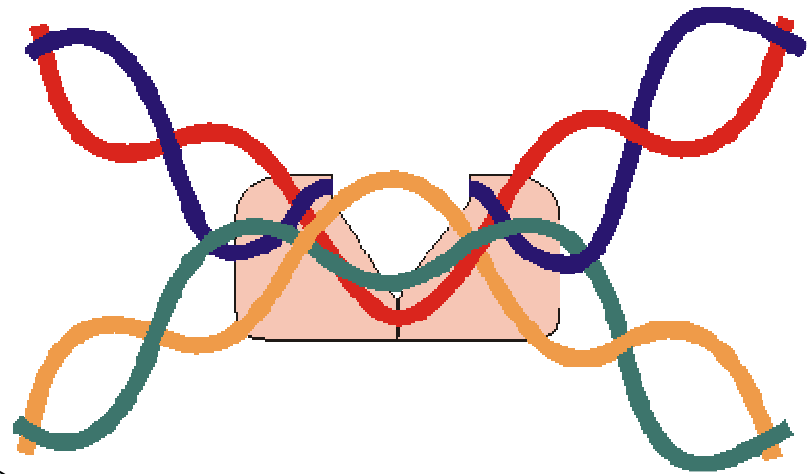
La topo-isomérase de type I permet la ligature des fragments de l'ADN et se sépare de l'ADN



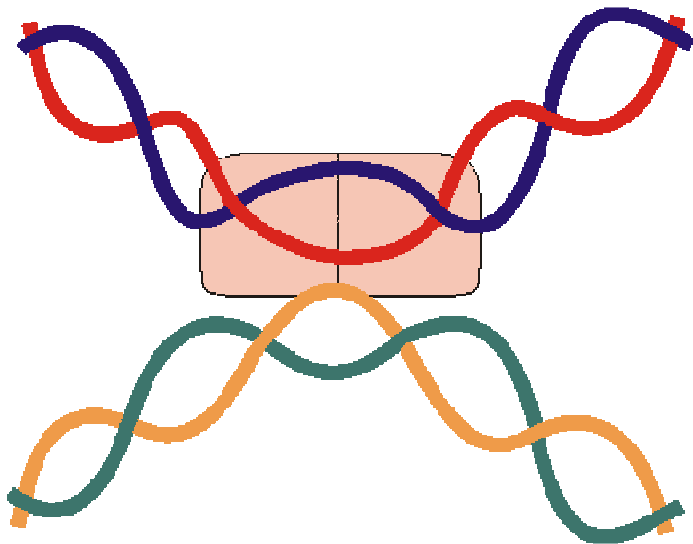
L'action des anti-topoisomérases de type I est d'empêcher la reconstitution du brin de l'ADN après le clivage, inhibant la synthèse correcte de l'ADN.



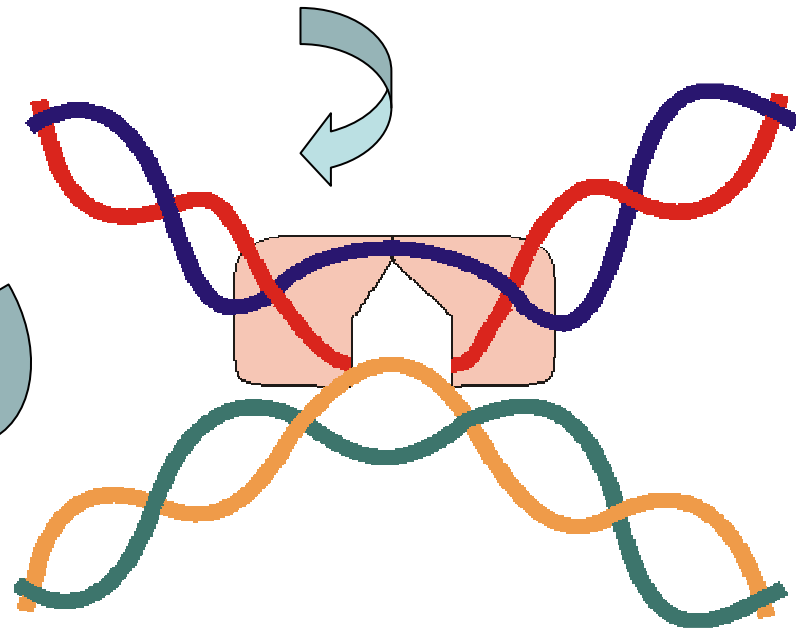
Topo II fixée à deux brins de l'ADN



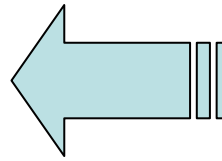
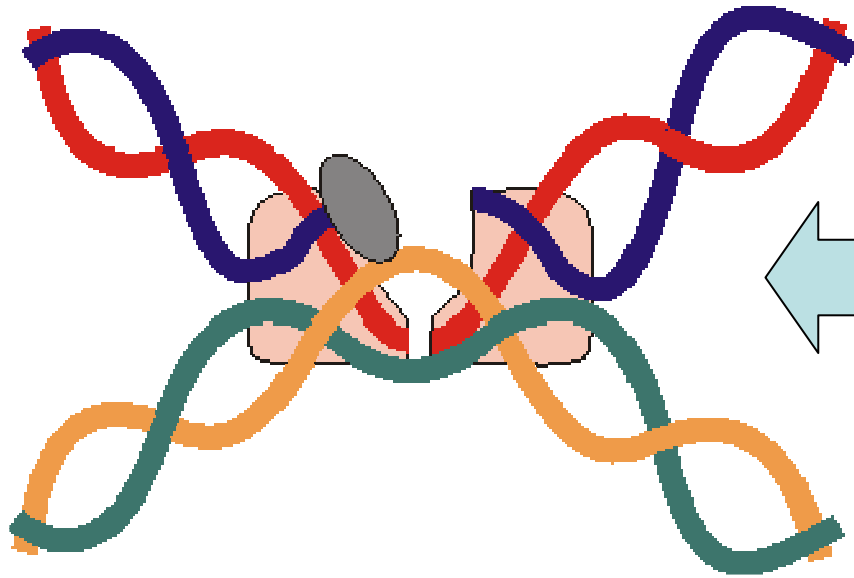
Ouverture des deux brins liés à la topo II



La topo II se libère. L'ADN s'est déroulé

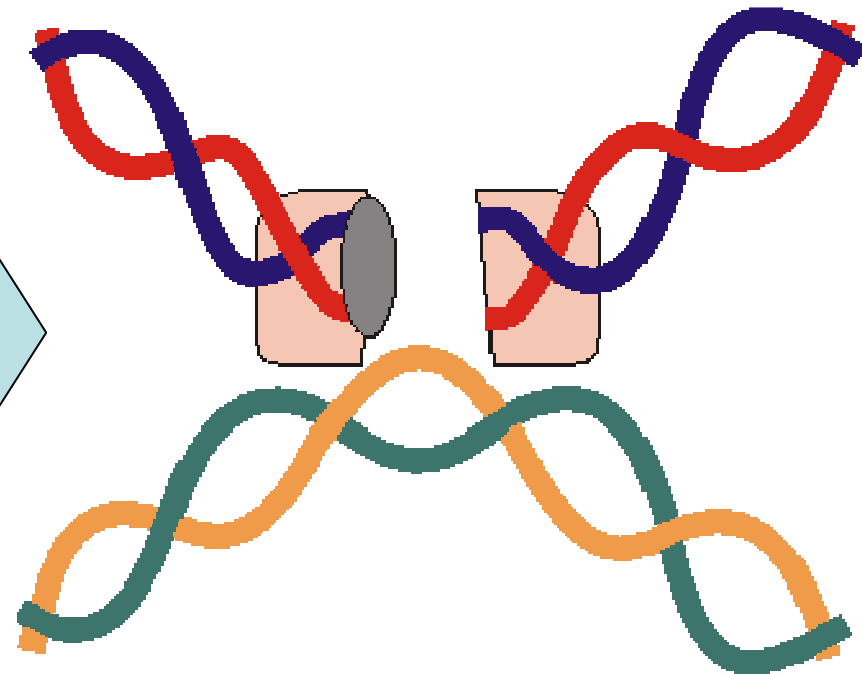
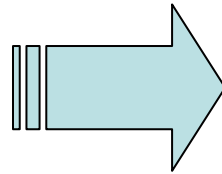


Passage des deux brins à travers la topo II



L'anti-topo II permet la fixation normale de la topo-isomérase II

Le passage d'un double brin de l'ADN est effectué, mais il reste une cassure de l'autre double brin



# Inhibiteurs de la topo-isomérase I

## ✓ Inhibiteur de la topo-isomérase I:

### ▪ Dérivés de la Camptothécine

- Irinotécan      Campto® 1995
- Topotecan      Hycamtin®      1996



**Irinotecan**: prodrogue, transformée en S38, forme active, puis en métabolite glucuronidé S38G inactif, sous l'action d'UGT.

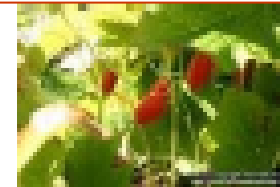
↳ *Pour info: existence d'un polymorphisme sur l' UGT1A1 → modification de dose pour éviter l'apparition d'effets toxiques (diarrhées ++) très limitants dus au S38.*

# Inhibiteur de la topo-isomérase II

## ✓ Inhibiteurs de la topo-isomérase II

### ▪ Dérivés de la podophyllotoxine

- Etoposide      Celltop<sup>®</sup>, Vepeside<sup>®</sup>



1975

## ✓ Indications des anti-topoisomérase:

- TI 1: Tumeurs solides
- TI-2: tumeurs solides et hématopoiétiques

# Agents alkylants

## ✓ Les alkylants bifonctionnels

### ▪ Moutardes azotées

• chlorméthine	Caryolysine®	1949
• <u>cyclophosphamide</u>	<u>Endoxan®</u>	1960
• ifosfamide	Holoxan®	1975
• melphalan	Alkéran®	1966
• chlorambucil	Chloraminophène®	1956
• thiotépa	Thiotépa®	1994

### ▪ Alkylsulfonate

- busulfan

### ▪ Dérivé triazène

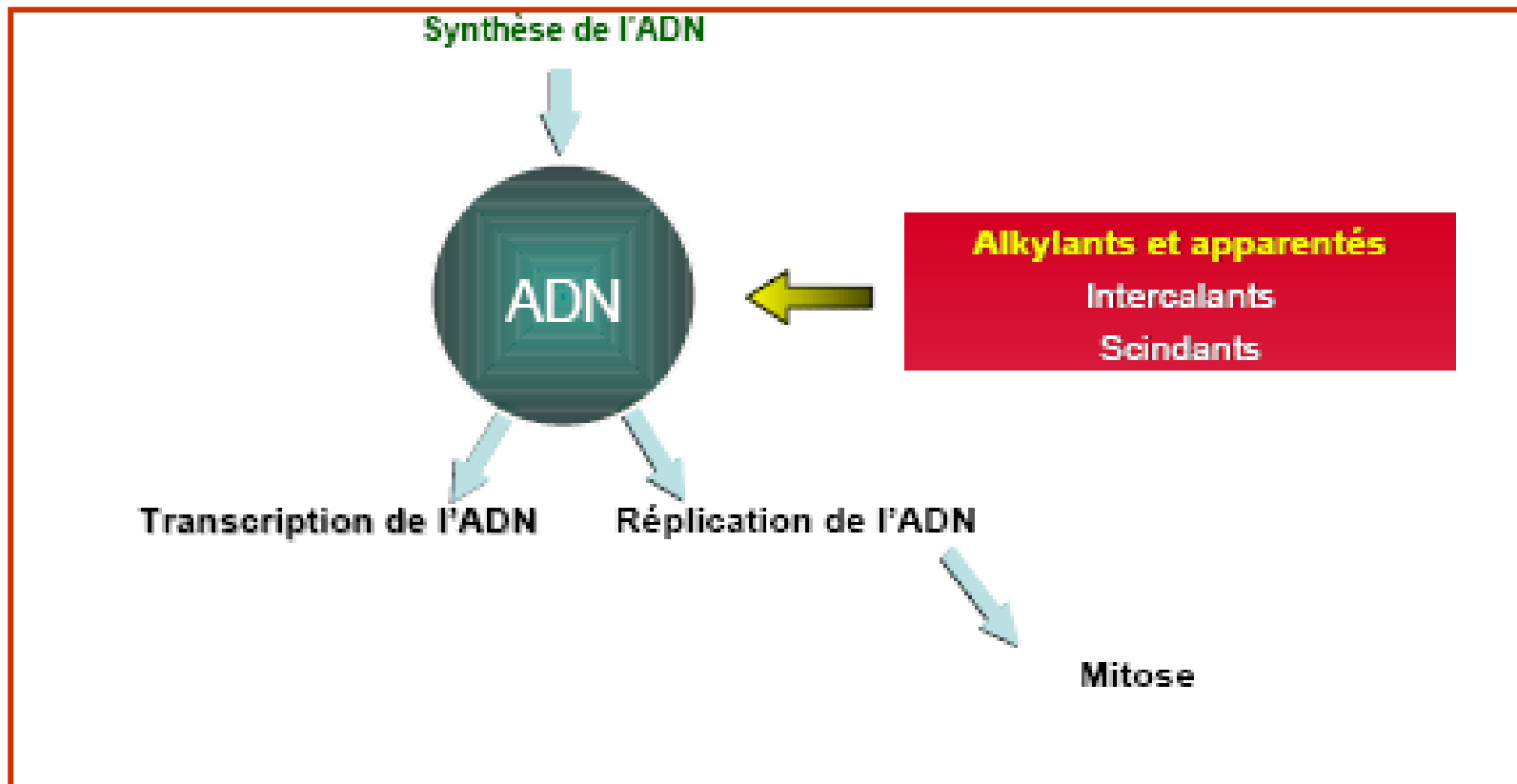
• témozolomide	Temodal®	1999
----------------	----------	------

## ✓ Nitroso-urées

• Lomustine	Bélustine®	1976
• carmustine	BICNU®	1981
• <u>fosfémustine</u>	<u>Muphoran®</u>	1989



# Agents alcoylants et apparentés



# Mécanisme d'action

## ✓ Les AGENTS ALKYLANTS

MA: possèdent un ou plusieurs groupes alkyl électrophiles

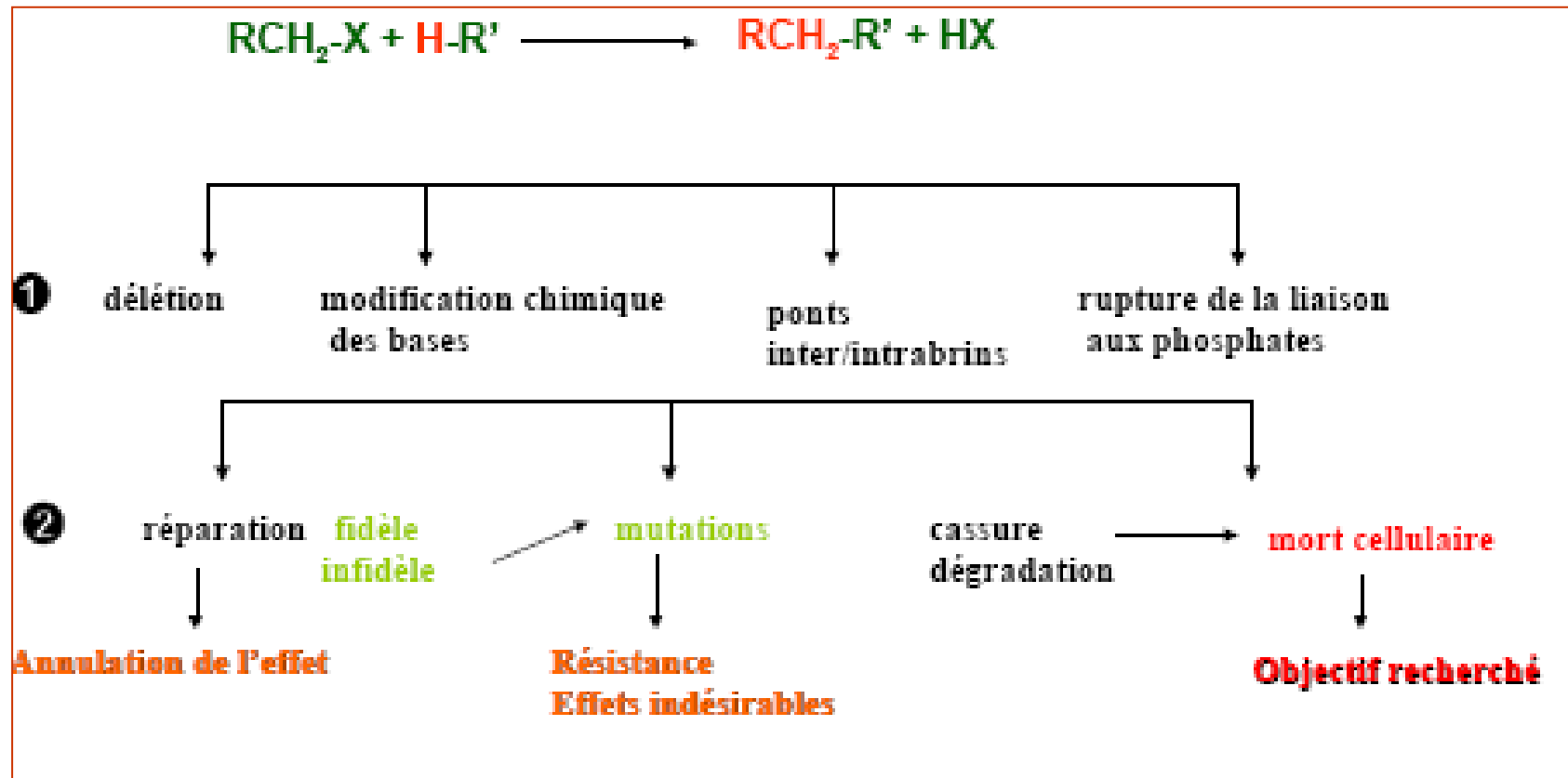
→ liaisons covalentes avec l'ADN d'où inhibition de la réplication et transcription de l'ADN

→ induction de la libération de radicaux libres → cassures des brins d'ADN.

+ mutagènes et cancérigènes.

Ils agissent pendant la division cellulaire quelle que soit la phase.

# Agents électrophiles



## Les Agents alkylants

Les alkylants sont des molécules qui forment des liaisons chimiques fortes avec des atomes riches en électrons (dits nucléophiles), comme le soufre ou l'azote du DNA.

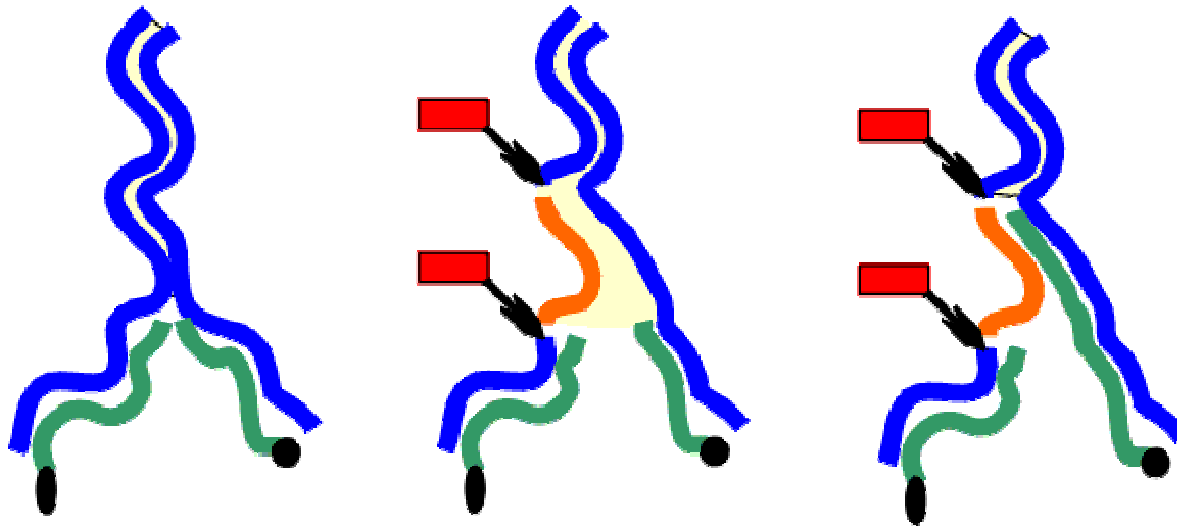
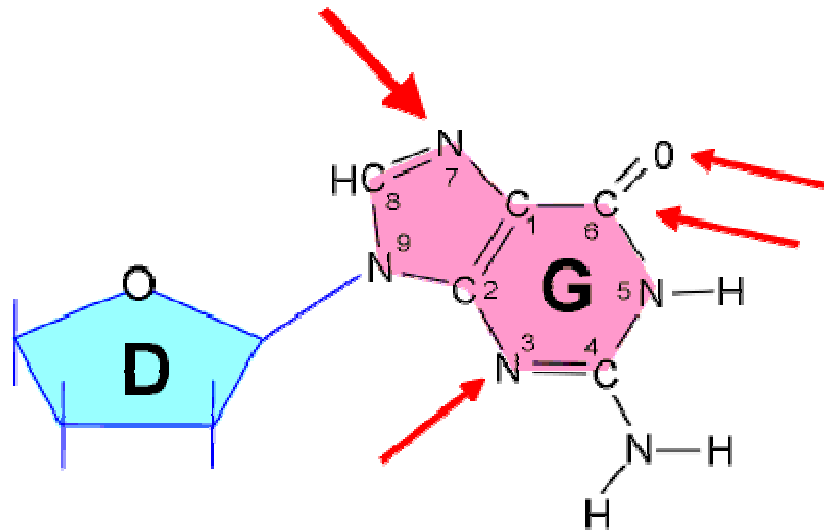


Schéma simplifié de l'action des alkylants : la liaison avec un composé électrophile entraîne une impossibilité de se diviser lors de la mitose suivante

## Agents alkylants, ex: moutardes azotées

### Mécanisme de cytotoxicité

Ces produits peuvent **se lier chimiquement avec de nombreuses protéines cellulaires**, mais ce sont **les liaisons avec le RNA et surtout le DNA** qui expliquent leur action antimitotique. Ils forment des ponts stables à l'intérieur d'un brin de DNA ou entre les brins. Il existe une corrélation entre leur fixation et leur activité cytotoxique.



Le site principal d'alkylation des moutardes azotées est constitué par l'azote en position 7 de la guanine

la mechlorethamine, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan et le chlorambucil

# Agents apparentés aux alkylants

## ✓ Apparentés aux alkylants:

n'ont pas de groupement alkyl mais agissent de la même façon:

### ▪ Dérivés du Platine

• <u>Cisplatine</u>	Cisplatine®	1979
• Carboplatine	Paraplatine®	1989
• Oxaliplatine	Eloxatine®	1996

Les dérivés du platine entrent dans la cellule par diffusion passive et par transport actif, le platine sous forme Pt<sup>2+</sup> dans la cellule formera des liaisons avec l'ADN

▪ <b>Mitomycine C</b>	Amétycine®	1974
-----------------------	------------	------

### ▪ Apparentés

• Dacarbazine	Déticène®	1975
• Procarbazine	Natulan®	1965

## Sels de Platine : bi-alkylants

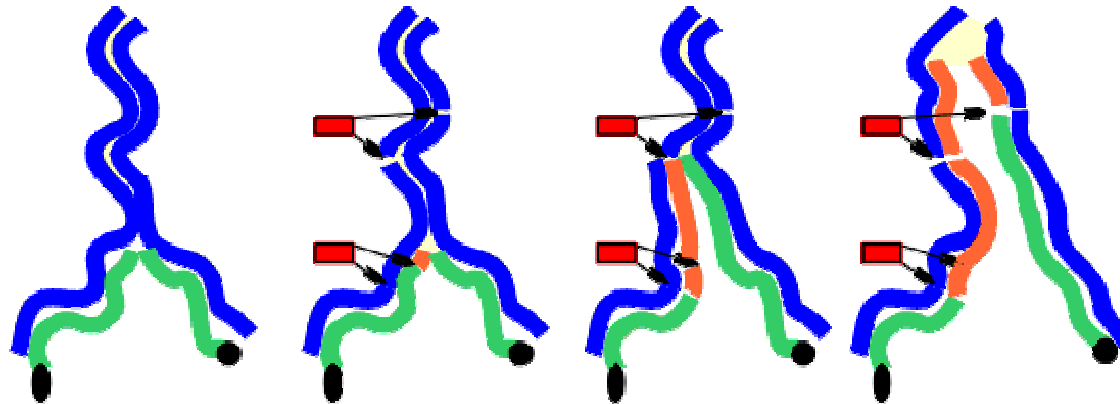


Schéma de l'atteinte du DNA par les agents bi-alkylants. En [2], l'atteinte du DNA porte à la fois sur une fraction déjà dupliquée et un fraction non dupliquée. On voit qu'en [3] et en [4], on aboutit à la constitution de petits brins de DNA sans aucune liaison entre eux, et ne pouvant être que difficilement réparables par les enzymes usuels de réparation

# Les substances réagissant avec l'ADN

## II - 1. Les substances intercalantes

Molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN et donc

- ☹ un empêchement de la progression des ARN et ADN polymérasés
- ☹ une inhibition de la réplication et de la transcription

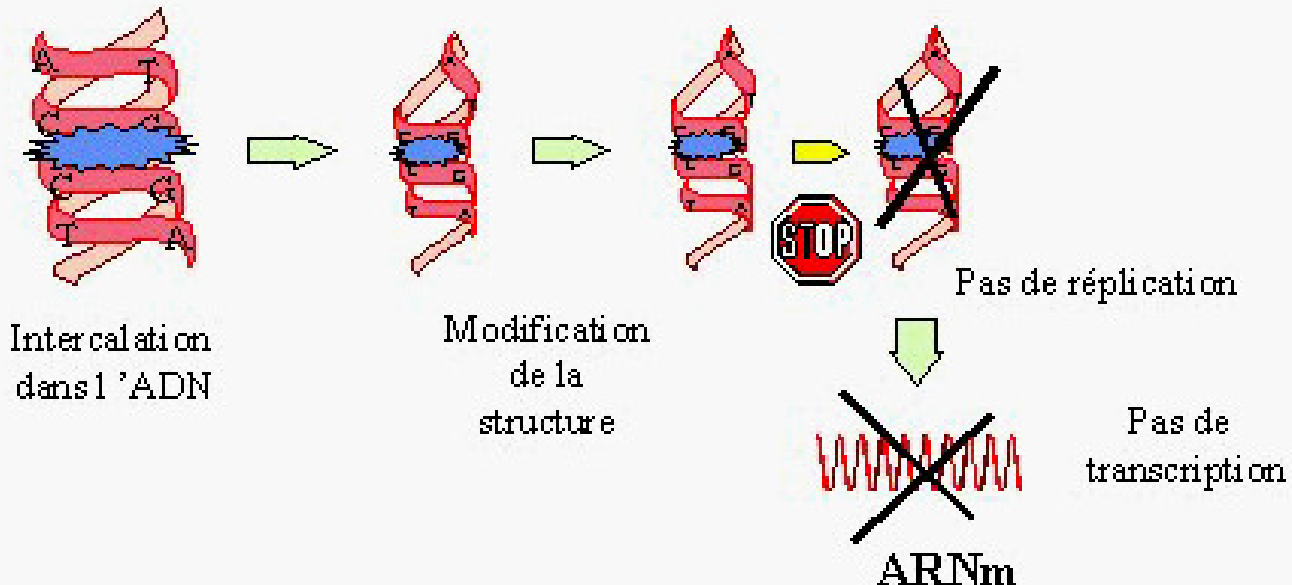
Mais ces molécules induisent également

- ☺ la génération de radicaux libres
- ☺ une liaison non dissociable aux ADN topoisomérasés II
- ☺ et donc des cassures mono et bicaténares

# MECANISME D'ACTION DES SUBSTANCES INTERCALANTES

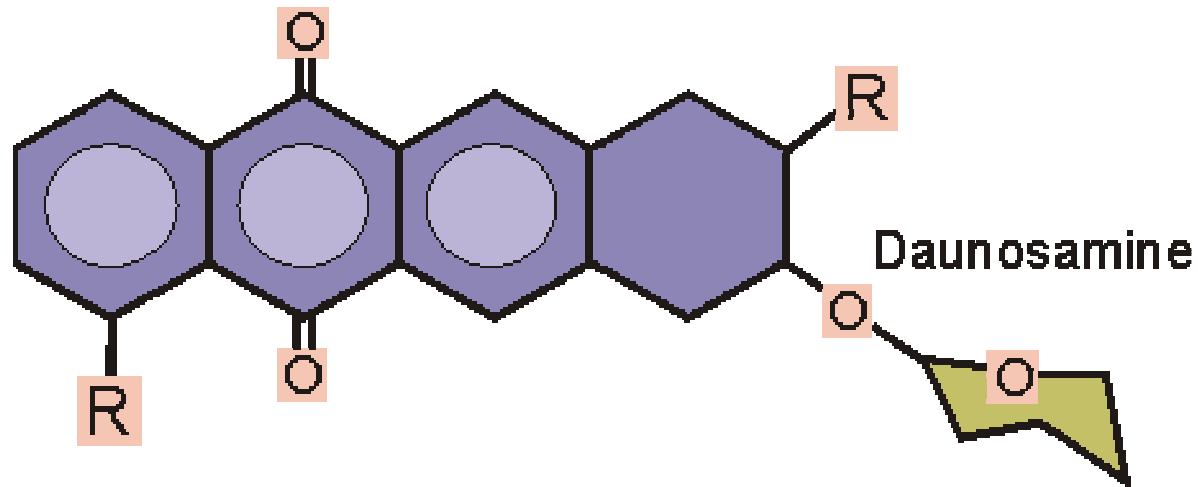
## MECANISMES D'ACTION

✓ Intercalation dans l'ADN.



# Anthracyclines

Hydroxyquinone



Hydrocarbones aromatiques

doxorubicine ( Adriamycine™)

daunorubicine (Cerubidine™)

epirubicine (Farmorubicine™)

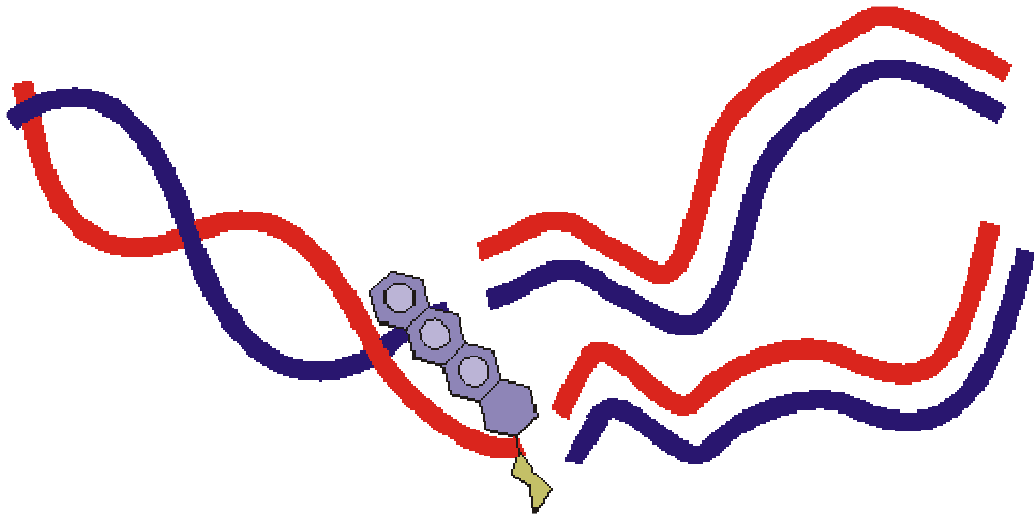
mitoxantrone (Novantrone™)

pirarubicine (Théprubicine™),

idarubicine (Zavedos™)

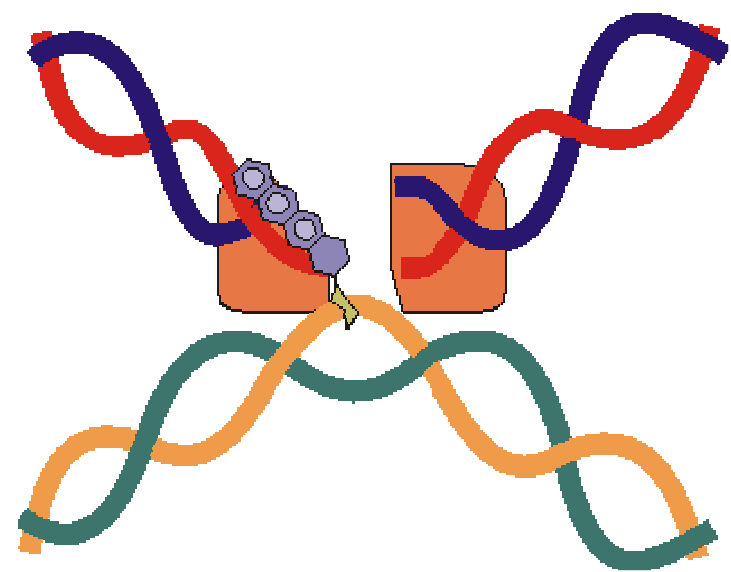
actinomycine D (Dactinomycine™)

amsacrine (Amsidine™).

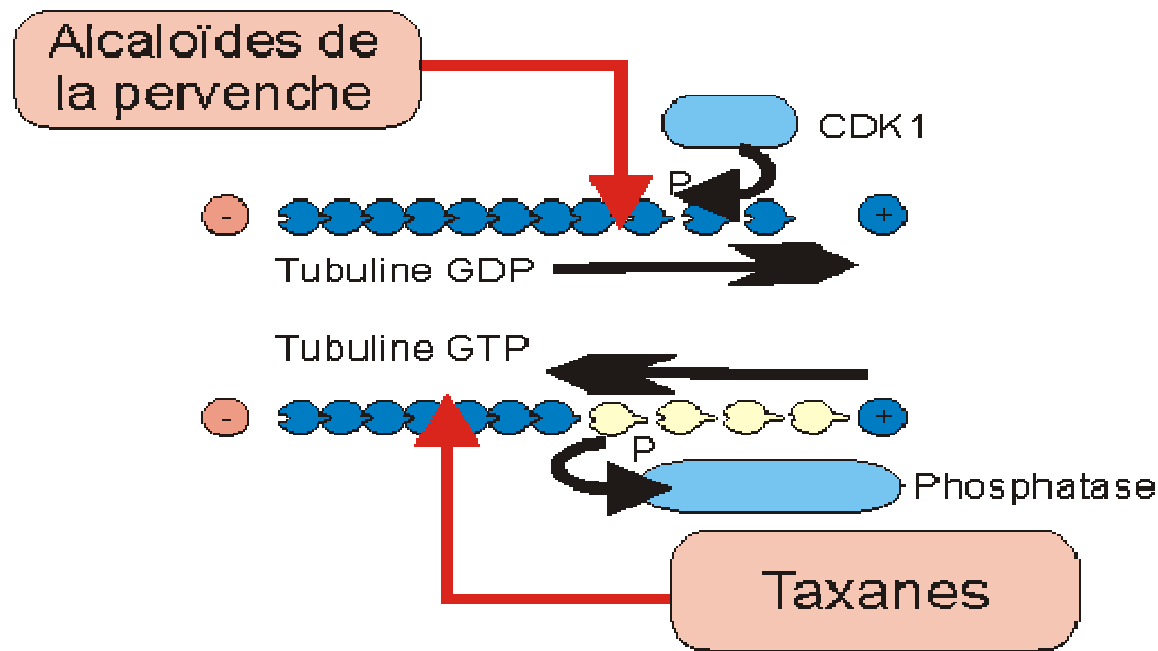


Mécanisme d'action  
supposé des intercalants

Mécanisme d'action probable des  
intercalants : action par l'intermédiaire  
de la topo-omérase II



# Comparaison des mécanismes d'action des poisons du fuseau et des taxanes



Les **alcaloïdes de la pervenche** empêchent la formation normale de la tubuline au niveau du fuseau. Les **taxanes** empêchent la libération des éléments de tubuline et rigidifient les cellules atteintes.