

Les antinéoplasiques (Les anticancéreux)

Introduction

Le cancer: prolifération cellulaire anarchique

Traitements anticancéreux:

Traitements locaux

- La Chirurgie cancérologique
- la radiothérapie

Traitements à visée générale

- Chimiothérapie
- Hormonothérapie
- Immunothérapie

Cancer : des chiffres record pour l'Algérie !! (Statistiques 2004)

- l'Algérie enregistre annuellement 30000 nouveaux cas de différents types de cancer.
- **Les cancers digestifs → 25%** (8500 cas/an)
- **Le cancer du col utérin est le deuxième cancer plus important chez la femme après celui du sein**
- **Le cancer de l'estomac est classé au 4ème rang de l'ensemble des cancers, avec une moyenne annuelle de 5000 cas/an.**

Les anticancéreux ou antinéoplasiques:

Sont des médicaments utilisés dans le traitement chimiothérapeutique de certains cancers.

Ils visent à détruire le plus grand nombre possible de cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier.

La chimiothérapie s'envisage pour quatre actions thérapeutiques :

- 1-curative : seule arme thérapeutique / tumeurs très chimiosensibles (lymphomes, leucémies, tumeurs embryonnaires et germinales)
- 2-néo-adjuvante : administrée avant le traitement locorégional de la tumeur primitive
- 3-adjuvante : après un traitement local curatif (chirurgie).
- 4-palliative : récidives et / ou métastases non curables (stades avancés)

I/ Généralités

Les cellules cancéreuses se distinguent des cellules normales par **4 caractéristiques:**

- 1- prolifération incontrôlée: elle n'est plus régulée par le processus qui contrôle normalement la division cellulaire
- 2- perte de fonction: dans les tissus sains les cellules souches donnent des cellules filles qui se transforment en cellules fonctionnelles, les cellules cancéreuses sont incapables de se différencier en cellules fonctionnelles.
- 3- invasivité: infiltrent puis envahissent les tissus adjacents.
- 4- métastase: on nomme ainsi les tumeurs II aire formées par des cellules issus de la tumeur initiale, elles se développent dans des sites à distance de la tumeur mère.

Une cellule normale devient cancéreuse par **altération de l'ADN**, il y a schématiquement deux grandes catégories de **modifications génétiques conduisant à une transformation maligne:**

➤ **Inactivation des gènes suppresseurs**, le bon exemple est le **gène de la protéine P53**

Lors de la transcription des gènes chaque erreur rencontrée induit la synthèse de la P53 qui s'accumule au niveau nucléaire et interrompt le processus de réplication permettant aux enzymes de réparation d'agir et réparer l'ADN, en cas d'échec elle déclenche des gènes suicides conduisant à la destruction de l'ADN et la mort cellulaire

Si cette protéine est défaillante, les erreurs d'ADN vont s'accumuler jusqu'à donner naissance à une cellule cancéreuse

- **Activation des proto-oncogènes:** chaque cellule contient des proto-oncogènes qui peuvent être induit en oncogène par transformation virale ou mutation génétique. Les oncogènes peuvent conférés aux cellules cancéreuse leur autonomie de croissance

II/ Antinéoplasiques :

Les médicaments anticancéreux sont apparus en pratique clinique au début de la deuxième moitié du XXe siècle, les premières molécules découvertes étaient les agents alkylants.

1. Classification des anticancéreux:

- les agents cytotoxiques :*
- ▶ *Interactions directes avec l'ADN*
 - *Réactions chimiques (agents alkylants)*
 - *Modifications de structure (agents intercalants)*
 - *Coupures (agents scindants)*
- ▶ *Interactions indirectes avec l'ADN*

En amont

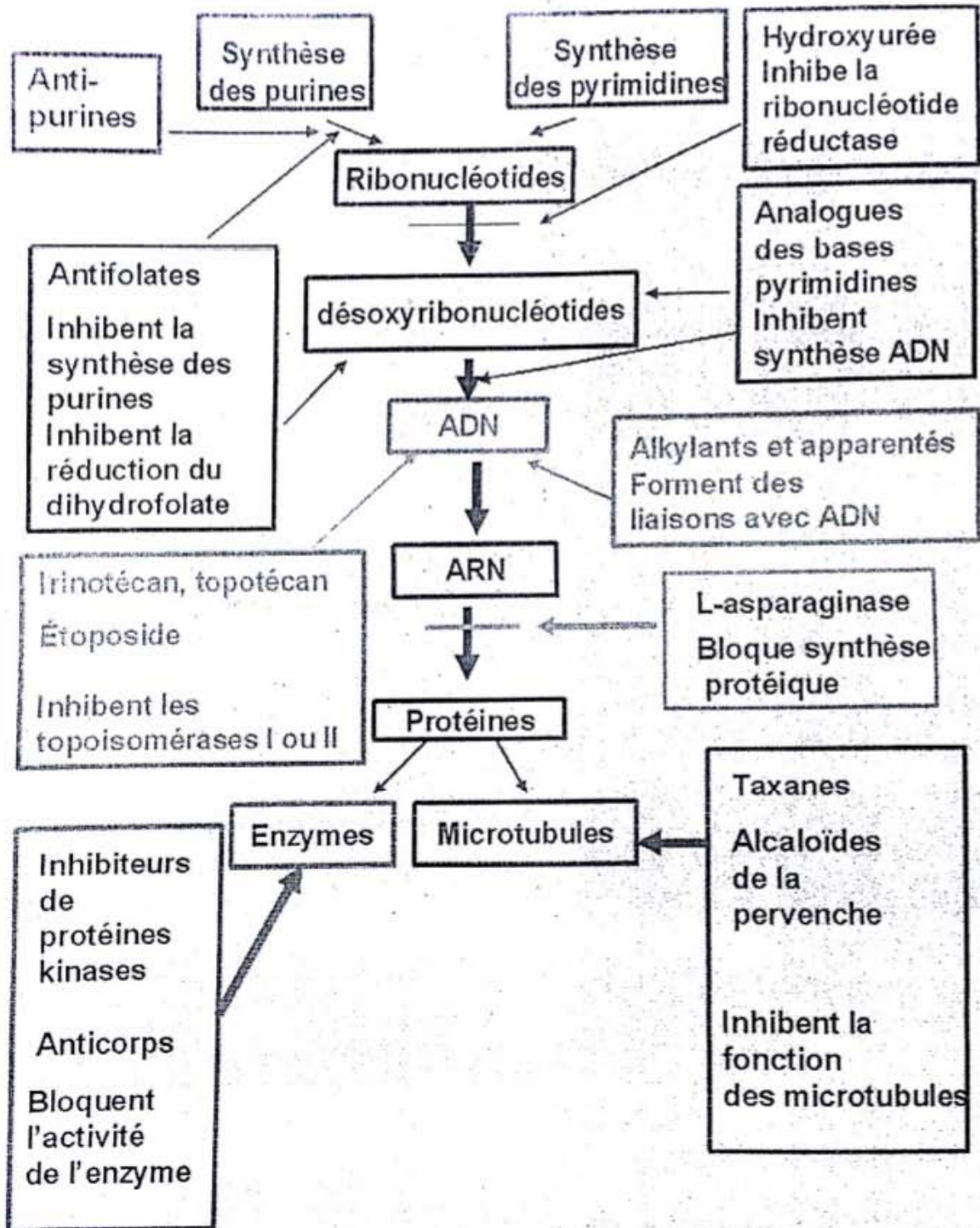
- *Antimétabolites*
- *Inhibiteurs enzymatique (topo-isomérasesI)*

En aval

- *Poisons du fuseau*

- Hormonothérapie*
- Immunothérapie.*

Aspects généraux du mode d'action des anticancéreux cytotoxiques
différents mécanismes d'action



7. Médicaments cytotoxiques utilisés en chimiothérapie anticancéreuse :

A/ Interactions directes avec l'ADN

a. Les agents alkylants et apparentés :

- Composés fortement électrophiles forment des liaisons covalentes avec l'ADN cellulaire
- Remplacent un proton par un radical alkyl
- Formation de ponts intra- et inter-caténaire
- Inhibition de la transcription et la réplication des régions d'ADN atteintes.

Cette classe comprend un très grand nombre de substances utilisables en thérapeutique.

- a. Moutardes d'azote.
 - b. Oxazophorines.
 - c. Éthylène-imines (Thiotépa, Altrétamine → un alkylant trifonctionnel).
 - d. Sulfonyl-alcanes.
 - e. Triazènes. f. Procarbazine.
 - f. Nitroso-urées h. Mitomycine i. Organoplatines (Cisplatine, carboplatine, oxaliplatine)
- Le **cisplatine**, a des effets indésirables spécifiques (néphrotoxique, ototoxique, neurotoxique et très émétisant) en plus des effets indésirables communs aux cytotoxiques

B/ les agents intercalants:

- o Molécules de structure chimique plane s'intercalent entre deux brins d'ADN
- o inhibiteurs de la **topo-isomérase II** et entraînent des cassures mono et bi-caténares
- o génération de radicaux libres qui vont altérer chimiquement l'ADN
- o altèrent la réplication et la transcription de l'ADN

Rappel: Les **topo-isomérases** sont des enzymes assurant la **spiralisation / dés spiralisation** de l'ADN après avoir créé des coupures transitoires de l'un (I) ou des deux (II) brins, puis leur ligation, permettant une relaxation des forces de torsion générées au moment de la réplication.

Principaux agents intercalants:

1. Les anthracyclines:

Ces molécules sont des antibiotiques d'origine fongique, elles inhibent la **topo-isomérase II**, elles génèrent des **radicaux libres: radical hydroxyle** qui accélère la **peroxydation des lipides** un mécanisme important de leur **cardiotoxicité**

2. les acridines:

- Inhibe la synthèse d'ADN
- Pas de radicaux libres
- Traitement des leucémies aiguës

3. Mitoxantrone :

4. Actinomycine D : antibiotique

5. Epipodophyllotoxines :

- Etoposide
- Téniposide

C/ les agents scindant l'ADN (Bléomycine):

- La bléomycine (Antibiotique) en présence d'**oxygène**, de **fer** et d'**agent réducteur** (type fonction **SH**) provoque la formation de **radicaux libres** qui induisent de multiples cassures de l'ADN (altération). Il y a inhibition de la synthèse et de la transcription de l'ADN.

- La bléomycine est métabolisée en dérivés **inactifs** par une **hydrolase absente dans les tissus cutanés et pulmonaires** d'où sa **toxicité**. Elle est **peu myélosuppressive** ce qui est intéressant pour son utilisation en association avec d'autres cytotoxiques.

1/ *Interactions indirectes avec l'ADN*

En particulier : *inhibiteurs de la topoisomérase I*
et *antimétabolites*

A/ Inhibiteurs de la topoisomérase I :

- L'inhibition de l'enzyme par formation d'un complexe ternaire ADN-enzyme-inhibiteur bloque la progression de la réplication.
- **Irinotécan** **Topotécan**

B/ Les antimétabolites :

- ✓ Inhibition d'une ou de plusieurs étapes de synthèse d'acide nucléique.
- ✓ Analogie structurale avec les bases pyrimidiques ou puriques ou l'acide folique.

1. Antifoliques:(méthotrexate et raltitrexed).

Les deux dérivés commercialisés sont le **méthotrexate** et le **raltitrexed**, Les folates sont essentiels à la synthèse des **bases puriques** et de la **thymidine**, lesquels sont essentiels pour la synthèse d'ADN et la **division cellulaire**

- Le **méthotrexate** est un analogue des folates présente une affinité supérieure pour la **di-hydrofolate réductase** ce qui conduit à une déplétion de la cellule en **TF4** et interruption de la synthèse d'ADN. Les **poly-glutamates de MTX** sont plus puissants.
- Le **raltitrexed** est un inhibiteur de la **thymidylate synthétase** elle-même.

2. Antiprimidines:

- Fluorouracil (5-FU) : Inhibition de la thymidylate synthétase
- Cytarabine : perturbation de la structure dimensionnelle et fonctionnement du DNA.
- Gemcitabine : inhibition de la synthèse et mécanismes de réparation de l'ADN

3. Antipuriques:

- Thiopurines : mercaptopurine, tioguanine
- Pentostatine: inhibiteur de l'adénosine-désaminase
- Cladribine et fludarabine

En aval :

A/ agents tubulo-affine : (*Poison du fuseau*) **antimitotiques**

La β - tubuline est une protéine cytoplasmique dont la polymérisation est nécessaire à la construction du fuseau mitotique (appareil microtubulaire).

Alcaloïdes de la pervenche

- Vinblastine
- Vincristine
- Vindésine
- Vinorelbine

Ils se fixent à la β -tubuline et bloquent sa polymérisation avec l' α -tubuline en microtubules : La mitose est bloquée en métaphase.

Taxanes

- Docétaxel, paclitaxel**

Ils se fixent aux **microtubules** et empêchent leur **dépolymérisation**. Les cellules sont bloquées en métaphase.

Autres agents anticancéreux :

➤ L-Asparaginase

- Enzyme qui catalyse la réaction d'**hydrolyse de l'asparagine sanguine** indispensable aux cellules leucémiques qui ne sont pas capables de la synthétiser *de novo*.

- utilisée dans le traitement de certaines leucémies (leucémies aigües lymphoblastiques et myéloblastiques)

> **Hydroxyurée** : Inhibiteur de la ribonucléotide réductase
L'hydroxyurée inhibe la ribonucléotide réductase qui réduit les ribonucléotides endéoxyribonucléotides qui sont ensuite incorporés dans l'ADN. L'hydroxyurée agit essentiellement sur la moelle osseuse et est utilisée dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques

3. Pharmacocinétique

Voie d'administration : orale, injectable

Métabolisme : hépatique (sauf les organoplatines non métabolisées)

Excrétion : urinaire+++ et biliaire

4. Indications :

| médicament | Indications |
|--|---|
| <i>Moutarde à l'azote</i> | - <i>Maladie de hodgkin</i> - <i>Myélome multiple; adénocarcinome ovarien; carcinome du sein</i> - <i>Leucémies</i> |
| <i>Oxazophorines</i> | <i>Lymphomes hodgkinien et non hodgkinien; LAL; myélomes.; LLC; adénocarcinome mammaire et ovarien; carcinome bronchique...</i> |
| <i>Sulfonyl-alcane</i> | <i>Syndromes myéloprolifératifs; LMC</i> |
| <i>Ethylène-imine</i> | <i>Cancer du sein</i> <i>adénocarcinome ovarien; cancer bronchique</i> |
| <i>Triazènes</i> | <i>Sarcome conjonctif; maladie de hodgkin; mélanomes malins</i> |
| <i>Nitrosurés :</i> | <i>Tumeurs cérébrales et lymphomes</i> |
| <i>Mitomycine</i> | <i>Cancer du tube digestif; sein et vessie.</i> |
| <i>Organoplatines</i> | <i>Cancer du testicule et de l'ovaire</i> |
| <i>Procarbazine</i> | <i>Maladie de hodgkin; lymphomes malins non hodgkinien; cancer bronchique</i> |
| <i>Anthracyclines</i> | <i>Leucémies aigües</i> <i>hémopathies malignes; cancers : du sein; tractus digestif; génitaux.</i> |
| <i>Etoposide</i> | - <i>Tumeurs de testicule ; leucémies aigües; cancer bronchique</i> |
| <i>Bléomycine</i> | - <i>Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens; carcinomes embryonnaires et épidermoïdes évolués</i> |
| <i>Antimétabolites:</i> <i>Méthotrexate</i> <i>5-fluorouracile</i> | - <i>LAL; cancers non hodgkinien et voies aérodigestifs; supérieures ostéosarcomes.</i> - <i>tumeurs du tube digestif; ovaires; sein</i> |
| <i>Alcaloïdes de pervenue</i> | - <i>Hémopathies malignes; maladie de hodgkin; carcinome embryonnaires...</i> |
| <i>Taxoïdes</i> | <i>Cancer de l'ovaire et du sein à un stade avancé.</i> |

5. Mécanismes de résistance aux anticancéreux:

A/ Résistance pharmacocinétique :

- Accessibilité de la tumeur
- Variabilité individuelle
- Adéquation entre cinétique tumorale et cinétique du médicament

B/ Résistance pharmacodynamique :

- Passage du médicament dans la cellule :
- Diminution de l'entrée transmembranaire : (Taxotane, paclitaxel; métotrexate; cytarabine)
- Augmentation de l'efflux : transporteurs ATPasiques membranaires (Glycoprotéine P Multi Drug Resistance ou MDR)
- Métabolisme intracellulaire du médicament
- Réduction de l'activation du médicament
- Augmentation de l'inactivation spécifique du médicament
- Augmentation de la détoxification non spécifique des médicaments (système du glutathion)
- Altération de la cible des médicaments

6. Effets indésirables/ toxicité:

6.1-Toxicités aiguës: apparaissent de quelques heures à quelques jours après l'administration et durent de quelques heures à huit semaines en général réversibles :

- Toxicité hématologique :
 - Destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation réversible, non cumulative et dose-dépendante
 - Leucopénie – neutropénie – Thrombopénie – Anémie- Lymphopénie
- Toxicité gastro intestinale :
 - Nausées et vomissements ; Mucite, stomatite ; Troubles du transit Diarrhées ; Constipations
- Toxicité rénale
 - Méthotrexate : précipitation tubulaire
 - Cisplatine: nécrose tubulaire
- Toxicité vésicale
 - cyclophosphamide, ifosfamide : cystite hémorragique
- Toxicité dermatologique
 - Alopécie, Fragilité des ongles, Hyperpigmentation

6.2- Toxicités chroniques: Inconstamment et incomplètement réversibles

- Myélotoxicité: Alkylants : leucémies secondaires
- Toxicité cardiaque
 - Anthracyclines : cumulative ; Insuffisance cardiaque irréversible
- Toxicité hépatique
 - Méthotrexate : cytolyse
- Neurotoxicité
 - Méthotrexate : irradiation encéphalique ; atrophie corticale
- Toxicité pulmonaire
 - Bléomycine : fibroses pulmonaires
- Fertilité - Fonctions gonadiques surtout les alkylants
 - Homme : oligo-azoospermie souvent définitive pas de perturbation de la fonction endocrine
 - Femme : aménorrhée, ménopause chimio induite en fonction de l'âge

7- L'immunothérapie:

L'immunothérapie des cancers fait appel à la stimulation des défenses propres du malade. Ses résultats sont modestes.

Elle repose sur :

- ▶ Des Méthodes dites non-spécifiques : c'est le cas des instillations endovésicales de BCG (guérison des cancers de vessie non infiltrant).
- ▶ Utilisation des cytokines, immunité cellulaire - l'Interféron alpha et de l'Interleukine 2- qui ont démontré une activité certaine dans le traitement des formes évoluées d'adénocarcinomes du rein.
- ▶ L'immunothérapie ciblée « sérothérapie »: anticorps monoclonaux

8. Les nouveaux antinéoplasiques :

Médicaments classiques(cytotoxiques)

Nouveaux médicaments (cytostatiques)

a. Les nouveaux cytotoxiques :

- nouveaux récepteurs *liposomale* : Doxorubicine, Daunorubicine, *cardio-toxicité*;
- Anciens produits, formes orales : *idarubicine* - Prodrogue de 5FU *Capécitabine*
- Nouveaux cytotoxiques: *Ecteinascidine (ET 743)* « en cours d'essai clinique »

b. Les nouveaux cytostatiques :

La recherche actuelle est axée principalement sur :

- Les inhibiteurs de la transformation cellulaire afin d'éviter l'accumulation d'altérations génétiques
- les inhibiteurs de la transduction du signal (nouveaux cytostatiques).
- Les inhibiteurs de l'invasion et de la néo-angiogenèse qui permettent de modifier l'histoire naturelle des cancers.

Inhibiteurs des récepteurs de Tyrosine-kinase :

Les récepteurs de Tyrosine-kinase sont des protéines transmembranaires. La surexpression de certains d'entre eux a une valeur pronostique de certains cancers

En inhibant l'activité de ces récepteurs spécifiques aux cellules tumorales, on bloque la transduction du signal au sein de ces cellules et donc la croissance tumorale.

❖ Principaux inhibiteurs de TRK en clinique :

- Inhibiteurs des récepteurs de type EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*): Trastuzumab
- Inhibiteurs des récepteurs de type PDGFR : Imatinib

c. Thérapie génique :

Il s'agit d'introduire, via un virus inactivé, un gène sain dans le génome d'une cellule cancéreuse soit pour suppléer à un gène déficient, soit pour faire fabriquer une substance destinée à la rendre reconnaissable par les lymphocytes.

3 principales stratégies :

▶ **stratégie du gène suicide :**

Consiste à détruire la cellule cancéreuse : on fait parvenir dans les cellules tumorales le gène de la thymidine kinase du virus de l'herpès. En 2^{ème} temps, le patient recevra du Ganciclovir qui détruit toutes les cellules contenant la TK

▶ **Stratégie d'activation des défenses immunitaires naturelles :**

Essayer de stimuler les défenses immunitaires. Le gène introduit est par ex : celui de l'IL2

▶ **suppléer à un gène déficient :**

Introduction d'un gène p53 normal, dans une cellule cancéreuse a un effet antiprolifératif.

Les premiers essais de thérapie génique par la p53 dans des cancers bronchiques sont encourageants.