

Médicaments anticancéreux

I- Introduction :

- Définition du cancer : une maladie liée à la prolifération et la diffusion incontrôlée de cellules de l'organisme devenues anormales.
- La cellule cancéreuse :
 - o Perte de fonction
 - o Prolifération incontrôlée
 - o Invasivité
 - o Métastase
 - o Immortalisation
 - o transplantabilité
 - o Autonomie biologique, et production de :
 - Facteurs de croissance
 - Activateurs du plasminogène
 - Protéases.
- Prise en charge d'un cancéreux :
 - o Anticancéreux
 - o Chirurgie
 - o Radiothérapie : curiethérapie
 - o Chimiothérapie (agents cytotoxiques), Hormonothérapie, Immunothérapie, Thérapie ciblée

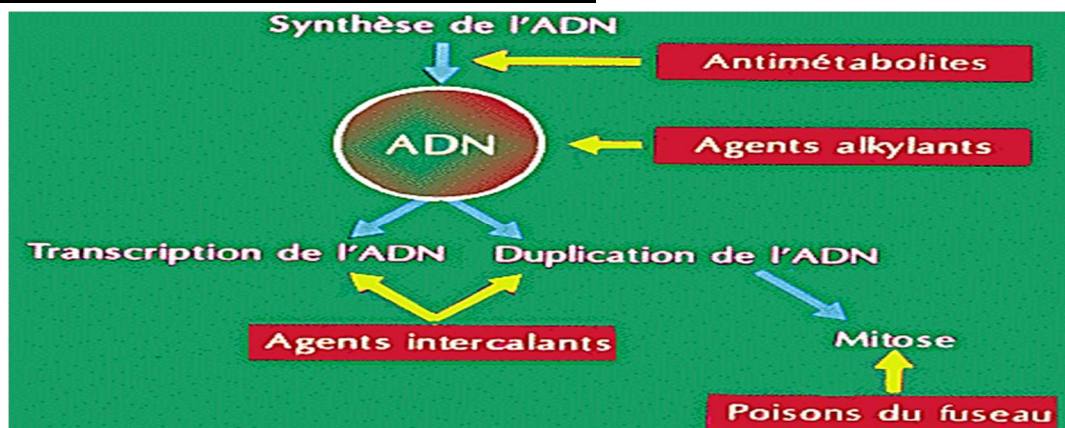
II- Les anticancéreux cytotoxiques :

- Agissent sur la réplication de l'ADN et le processus de division cellulaire
- Manque de spécificité= Peuvent interagir avec toutes les cellules.
- Toxicité importante des cytotoxiques
- L'hétérogénéité de la population cellulaire cancéreuse → toutes les cellules ne sont pas synchrones = cellules à différentes phases ; médicament n'a pas la même action sur l'ensemble de la population → synchroniser les cellules par : répétition de la cure, polychimiothérapie
- Cellules cancéreuses= capables de développer des phénomènes de résistance → échappement thérapeutique qui oblige à passer à un autre protocole appelé « ligne » → Polychimiothérapie = évite la sélection des mutants résistants → les protocoles de chimiothérapie sont aussi complexes

III- Buts de la chimiothérapie :

- **Chimio Curative:** Destruction des cellules cancéreuses
- **Chimio Néoadjuvante :** réduire le volume tumoral avant traitement locorégional
- **Chimio Adjuvante :** a pour but la destruction des reliquats microscopiques
- **Chimio Palliative :** améliore la qualité de vie, sans rémission.
- **Chimio Radio-sensibilisante :** augmentant l'efficacité de la radiothérapie

IV- Mécanismes d'action des cytotoxiques :

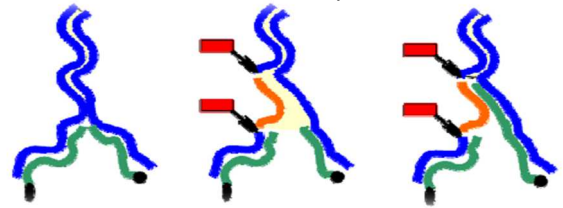


A- **Les agents réagissant directement avec l'ADN** : 3 types :

- o Alkylants, Intercalants, scindants

1- **Alkylants et apparentés** :

- Inhibition de la transcription et la réplication des régions d'ADN atteintes en créant des ponts entre 2 chaînes d'ADN.
- Remplacement d'un proton par un radical alkyl (alcoyl)
- Cassure
- Dégradation
- Mort cellulaire



LES MOUTARDES d'AZOTE	CHLORAMBUCIL, CYCLOPHOSPHAMIDE
ETHYLENES-IMINES	THIOTEPA
LES NITROSO-UREE	LOMUSTINE, CARMUSTINE
ORGANOPLATINES	CISPLATINE
AUTRES	MITOMYCINE, PIPOBROMAN

2- **Les intercalants** :

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

Anthracyclines

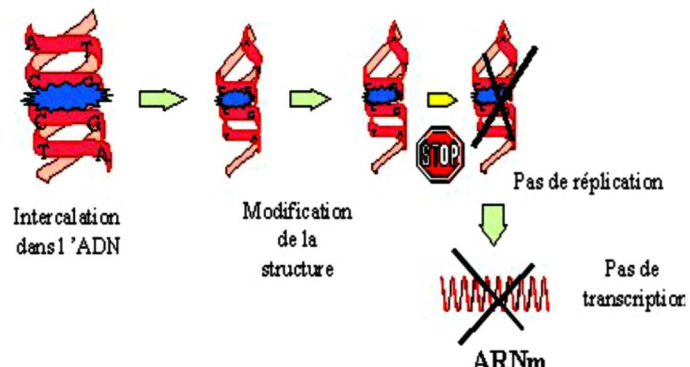
doxorubicine	Adriblastine®
idarubicine	Zavedos®
daunorubicine	Cérubidine® Daunoxome®
épirubicine	Farmorubicine®
pirarubicine	Théprubicine®

Anthracènediones

mitoxantrone	Novantrone®
--------------	-------------

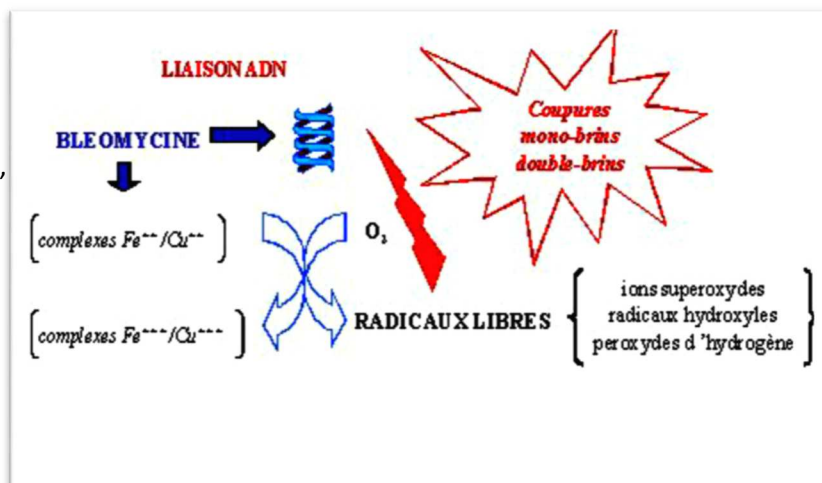
MECANISMES D'ACTION

✓ Intercalation dans l'ADN.



3- **Agents scindants** :

- La Bléomycine (Antibiotique) en présence d'O₂, 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.



B- Les agents réagissant indirectement avec l'ADN :

- **En amont :**
 - Inhibiteurs de la topo-isomérase I
 - Les antimétabolites:
 - Antifoliques: (méthotrexate et raltitrexed).
 - Antipyrimidines
 - Antipuriques
- **En aval :**
 - Agents tubulo-affine : (Poison du fuseau) antimitotiques

1- En amont :

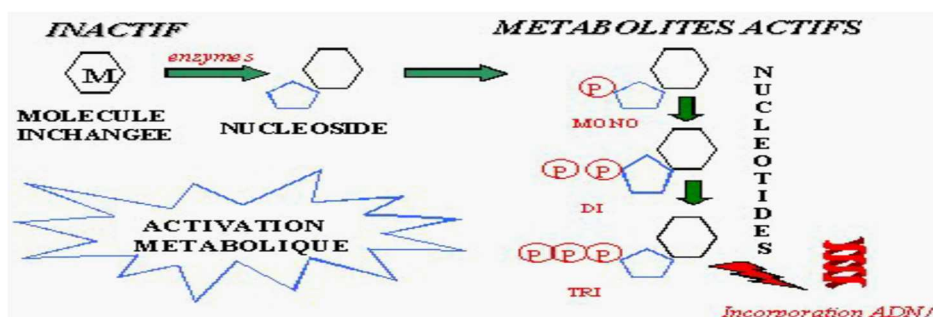
- a- *Inhibiteurs de la topo-isomérase I* : Irinotécan, Topotécan
- L'inhibition de l'enzyme par formation d'un complexe ternaire ADN-enzyme-inhibiteur bloque la progression de la réplication.
- b- *Les antimétabolites :*
- Inhibition d'une ou de plusieurs étapes de synthèse d'acide nucléique.
 - Analogie structurale avec les bases pyrimidiques ou puriques ou l'acide folique.



- 3 types :
 - Anti-pyrimidiques : 5-FU, Cytarabine, Gemcitabine
 - Anti-puriques : Thioguanine, Pentostatine, Cladribine, Fludarabine
 - Anti-folates : MTX, Raltitrexed

b.1- Anti-pyrimidiques :

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



- 5-FU : Anticancéreux le + prescrit au monde, Molécule de référence dans le cancer colo-rectal, - Taux de réponse = 20 %, Forme orale : pour meilleure qualité de vie, Bon passage de la BHE. T1/2 très brève 11 min, Toxicité digestive

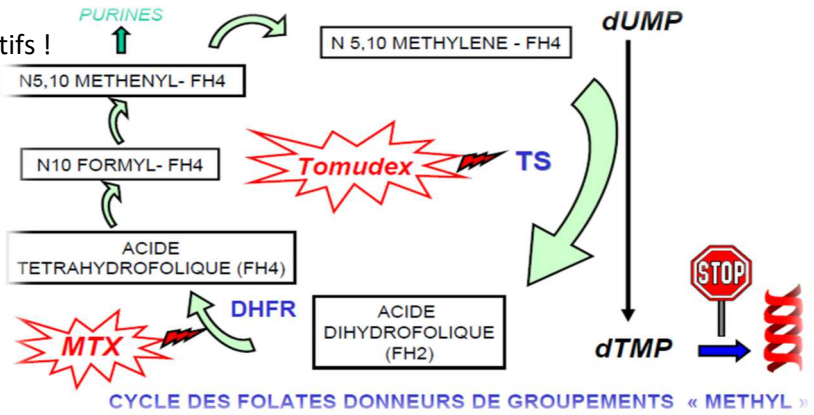
b.2- Anti-puriques :

- 6-mercaptopurine (1965), fludarabine (1994), cladribine (1994), pentostatine (1993)
- Prodrogues (sauf pentostatine), après métabolisation intra cellulaire
- Incorporation dans l'ADN (fausses bases puriques)

b.3- Anti-folates : Méthotrexate (chef de file) et Raltitrexed :

* Pharmacocinétique :

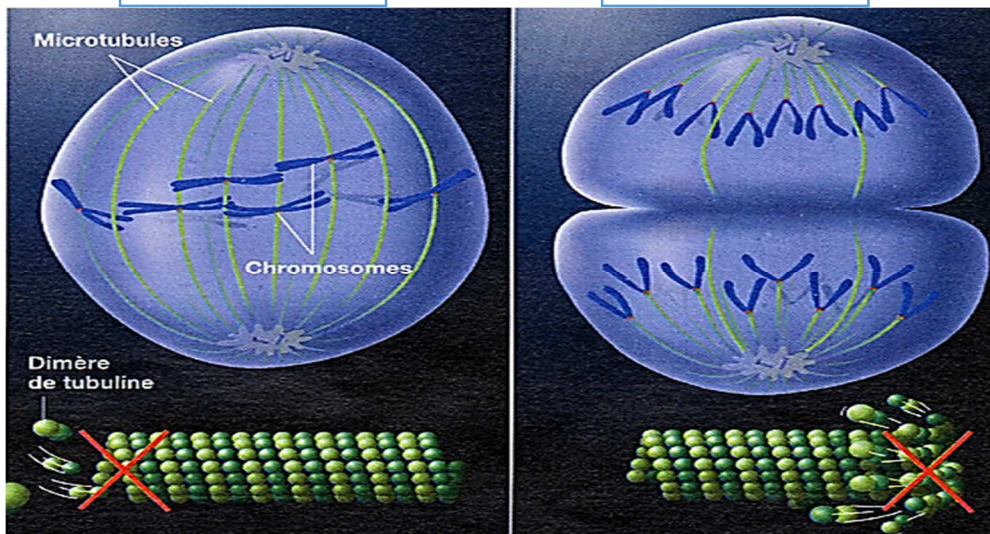
- Métabolisme hépatique + tumoral. Métabolites actifs !
- Elimination urinaire (t1/2=10h).
- Faible liaison protéique (60%).
- Faux substrat inhibant compétitivement la DHFR.
- Existe sous forme orale.



2- En aval : Poisons du fuseau « antimittotiques »

Alcaloïdes de la pervenche

Taxanes



V- Effets secondaires de la chimiothérapie :

- Alopecie, Stérilité
- Mucosite, Diarrhée, Nausée et vomissement
- Cardiotoxicité, Fibrose pulmonaire, Fatigue
- Extravasation, Phlébite, Neuropathie, suppression de la moelle osseuse

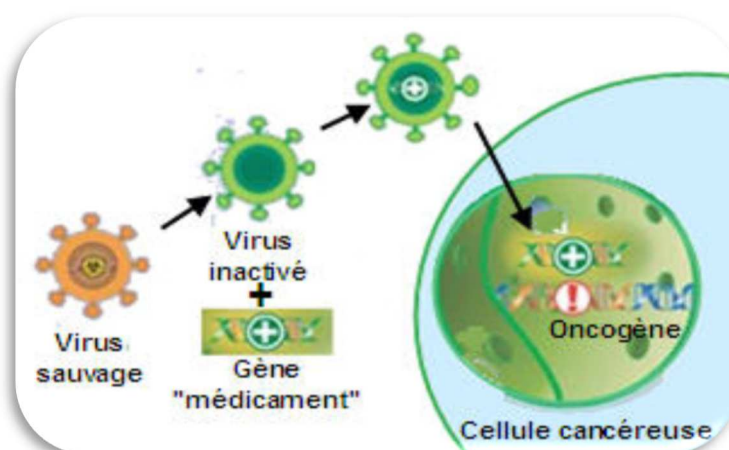
VI- Indications de la chimiothérapie :

Médicament	Indications
Moutarde d'azote	- Maladie de hodgkin - adénocarcinome ovarien ; carcinome du sein - Leucémies
Oxazophorines (Alkylants)	- Lymphomes hodgkinien et non hodgkinien ; - adénocarcinome mammaire et ovarien ; - carcinome bronchique...
Ethylène-imine (Alkylants)	- Cancer du sein - adénocarcinome ovarien ; cancer bronchique
Triazènes (Alkylants)	- maladie de hodgkin ; - mélanomes malins
Nitroso-urés	- Tumeurs cérébrales et lymphomes
Organoplatines	- Cancer du testicule et de l'ovaire
Anthracyclines (intercalants)	- Leucémies aiguës - hémopathies malignes ; cancers du sein ; tract digest
Etoposide (Intercalants)	- Tumeurs de testicule ; leucémies aigues ;
Bléomycine (Scindant)	- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens Carcinomes embryonnaires et épidermoïdes évolué
Antimétabolites: 5-FU Thioguanine MTX	- cancers non hodgkinien et voies aérodigestifs ; - Tumeurs du tube digestif ; - Ovaires : - Sein
Alcaloïdes de pervenche	- Hémopathies malignes ; maladie de hodgkin ;

VII- L'immunothérapie anticancéreuse : Stimulation des défenses propres du malade par 03 méthodes :

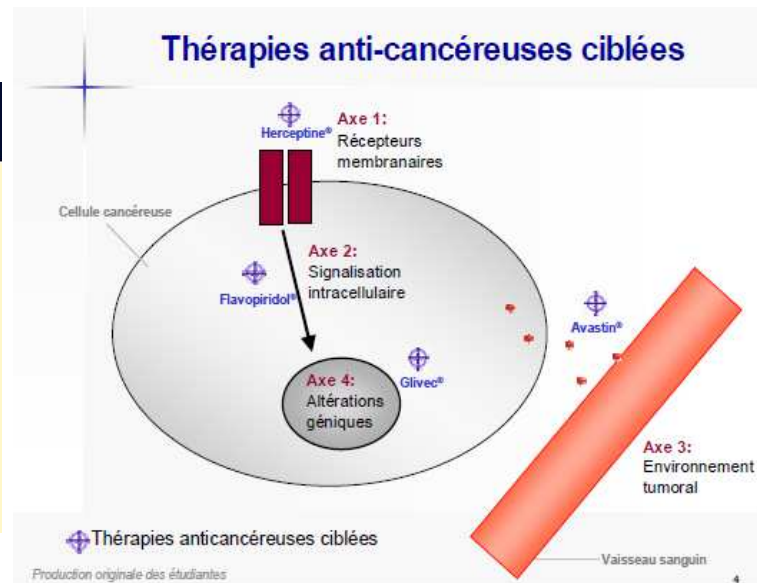
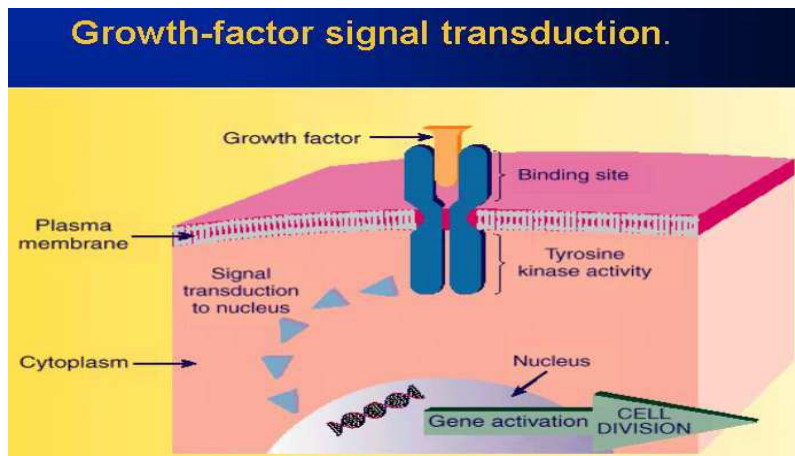
- Les cytokines (INF-alpha, IL-2) : → GB / LymT / Lym NK :
 - o Traitement des formes évoluées d'adénocarcinomes du rein.
- L'immunothérapie cellulaire : (stimulation du syst immunitaire) :
 - o Prvt de GB du malade / activation par cytokines / réinjecter
 - o Thérapie génique (modification du génome tumorale : gène IL2)
- L'immunothérapie ciblée « sérothérapie » : AC monoclonaux
 - o « Leucémies lymphoïdes chroniques »: accumulation des LymB exprimant les CD20 → Trt par un AC monoclonal anti-CD20

VIII- La thérapie génique stratégie du gène suicide : Utilisée en 1992, dans traitement des tumeurs cérébrales



IX- Thérapies anti-cancéreuses ciblées :

- Les inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase :
 - o EGFR (Iressa® et Tarceva®)



X- Les inhibiteurs de l'angiogénèse :

- Stopper la formation de nouveaux vaisseaux sanguins
- Stopper la formation de nouveaux existants
- Avastin : c'est un anticorps monoclonal humain qui se lie au VEGF (anti-VEGF), l'empêchant de se lier à son récepteur.

XI- Hormonothérapie dans le traitement du cancer :

- Tumeurs hormonodépendantes : prostate, sein
- Par inhibition de la sécrétion de l'hormone endogène :
 - o Cancer de Prostate (testostérone) :
 - Orchiectomie
 - Antiandrogènes (acétate de cyprotérone)
 - o Cancer du sein (œstrogènes)
 - Ovariectomie/ Anti-œstrogène (tamoxifène)
 - Progestatifs : rétrocontrôle négatif