

Les antimitotiques

La période active se compose de 4 phases bien distinctes :

Phase G1 : cette phase post-mitotique survient immédiatement après la mitose, c'est une période pendant laquelle la cellule synthétise l'ARN messager, les protéines, et de façon générale l'ensemble des éléments dont elle a besoin.

La phase S, succédant à la phase G1, est une période de synthèse des éléments nécessaires à la formation de deux cellules, notamment l'ADN.

Ainsi, à l'issue de la phase S, la cellule a doublé sa quantité d'ADN.

La phase G2 est une phase pré-mitotique, dans laquelle se poursuit la synthèse de l'ARN et des protéines.

La phase M, enfin, correspond précisément à la mitose. Durant cette phase, les chromosomes se dédoublent, se séparent le long des éléments du fuseau, et s'effectue la scission de la cellule en deux cellules filles toutes deux identiques à la cellule tumorale initiale.

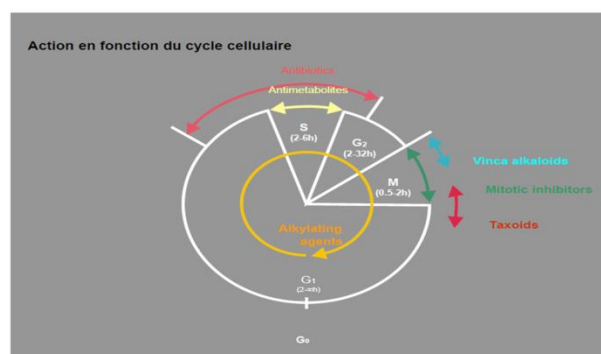
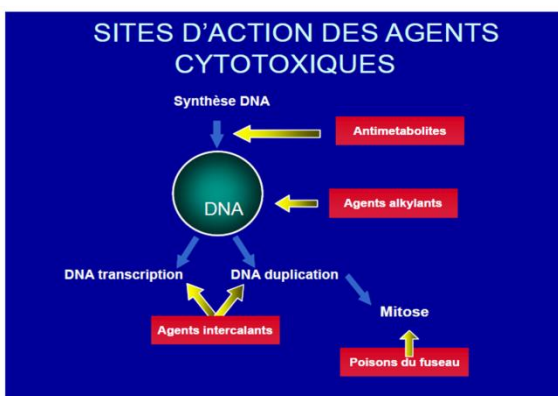
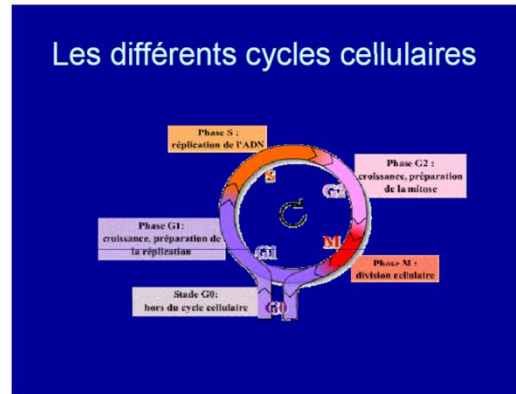
La période de repos ou G0 comprend des cellules susceptibles d'entrer dans le cycle à tout moment.

Ainsi à l'issue des 4 phases actives du cycle cellulaire, les cellules nées de la cellule tumorale initiale ont une double possibilité :

- Soit de nouveau s'engager dans le cycle actif de division cellulaire ;
- Soit s'engager dans la phase G0, au cours de laquelle la cellule, momentanément au repos, n'assure que des synthèses protéiques minimales nécessaires à sa survie ; enfin, face à ces deux catégories cellulaires (cellules en cycle et cellules temporairement au repos) certaines cellules peuvent définitivement perdre la capacité de se diviser et mourir, souvent notamment par défaut de vascularisation et nécrose cellulaire secondaire.

La rapidité de la croissance tumorale va donc être en grande partie déterminée :

- D'une part par la durée du cycle cellulaire ;
- D'autre part par le nombre de cellules engagées dans le cycle cellulaire par rapport au nombre de cellules temporairement au repos, en phase G0.



Les 3 cibles cellulaires des chimiothérapies

→ **1- Interactions directes avec l'ADN :**

Les agents alkylants et platinants : création de lésions covalentes au niveau de l'ADN entraînant la mort cellulaire lors de la division (Endoxan, Cisplatine)

Les intercalants : insertion entre 2 brins d'ADN (anthracyclines)

La bléomycine : destruction directe de l'ADN

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

Mode d'action :

Ils agissent sur la duplication de l'ADN ou sur sa transcription en créant des ponts intramoléculaires entre les deux chaînes d'ADN, ce qui a pour

conséquence :

- d'interdire leur duplication ;
- de créer soit des altérations immédiates (rupture, délétion), soit des mutations génique ;
- éventuellement de bloquer la mitose par agglutination de chromosomes.

Ces produits ne sont pas spécifiques d'une phase précise du cycle cellulaire, ils sont "cycle dépendant".

Les intercalants-Antibiotiques :

- Appelés ainsi parce qu'ils sont extraits de bouillons de culture microbiens. Ils ne sont pas spécifiques du cycle cellulaire.

- Il forme des liaisons avec l'ADN, inhibant la synthèse de l'ADN et de l'ARN, mais son activité cytotoxique principale semble lié à une interaction avec la topoisomérase-II dont l'activité est très augmentée au moment de la division cellulaire.

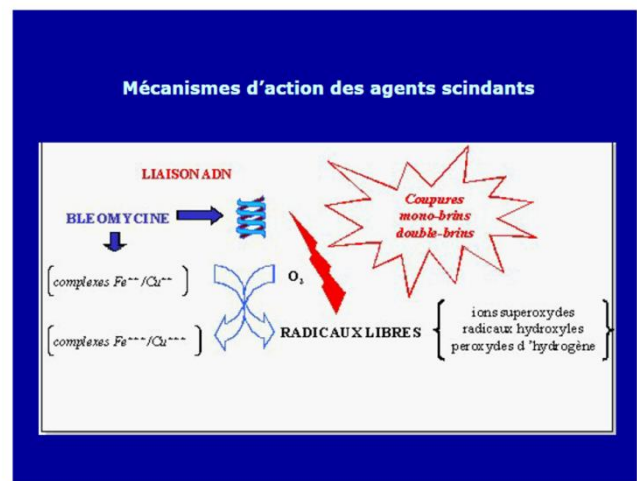
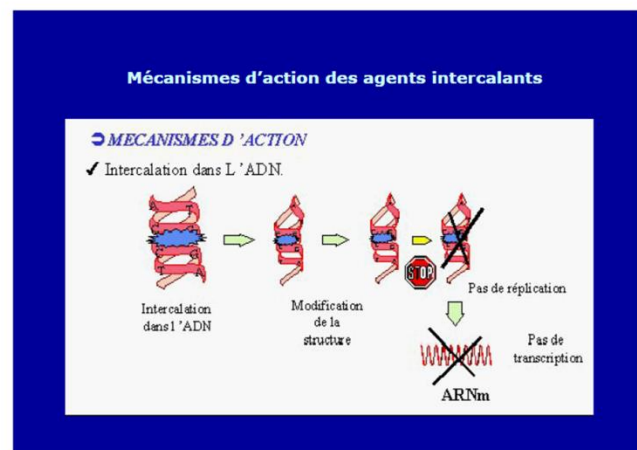
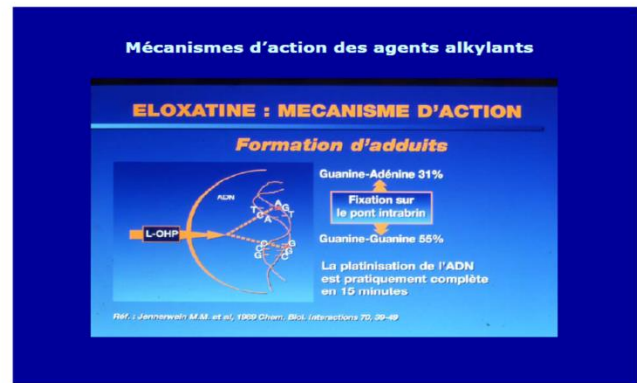
- De façon schématique, la doxorubicine s'intercale dans l'ADN et stabilise le complexe topoisomérase-II/ADN, produisant des cassures de la chaîne et une défaillance de la réplication.

Les agents scindants (Bleomycines) :

- Les bleomycines sont des glycopeptides chélateurs de métaux qui dégrade l'ADN provoquant des fragmentations de la chaîne et la libération des bases (agent scindant, « ciseaux chimique »).

- On pense que leur action sur l'ADN est lié à la libération de radicaux libres par chélation de l'ion ferreux puis oxydation générant des ions superoxyde.

- La bleomycine est active en phase G2 durant la mitose mais aussi sur les cellules qui ne sont pas en division(G0)



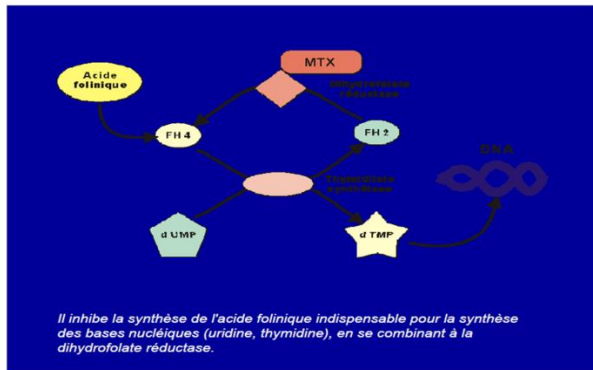
→ **2- Enzymes (en amont) :**

Anti-métabolites : ils inhibent la synthèse des acides nucléiques ou de la DNA polymérase : actifs en phase S

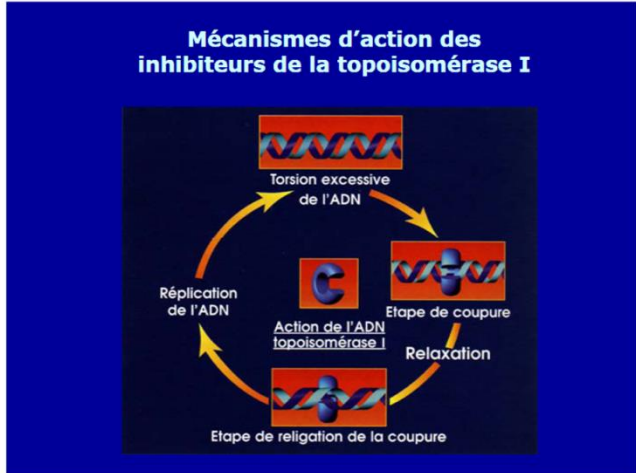
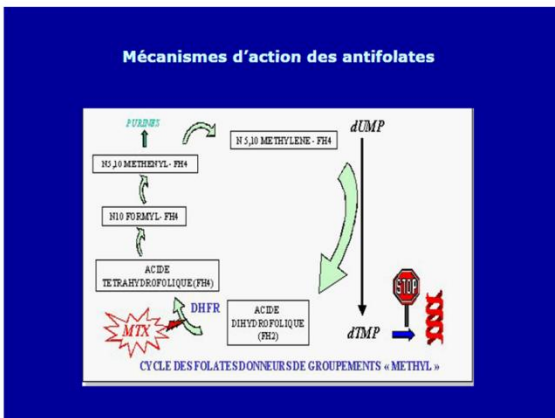
- Anti-foliques : Méthotrexate
- anti-pyrimidiques : Fludarabine
- Le pemetrexed (Alimta) : puissante activité inhibitrice à l'égard de la thymidilate-synthétase
- Antipuriques : Fludarabine
- Inhibiteur DNA polymérase : Gemzar

Anti-topoisomérase : les topo-isomérases sont les enzymes indispensables pour 'dénouer' l'enroulement très important du DNA avant la transcription du DNA ou sa réplication.

Anti-topo II: dérivés des épipodophyllotoxines (Vépésidel); anti-topo I: Irinotecan (Campto), Topotécan (Hycamtin)



Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques en se substituant aux bases puriques et pyrimidiques indispensables à cette synthèse. Ils agissent à la phase S du cycle cellulaire, ils sont donc "phase-dépendants" et sont responsables de la mort de la cellule.



La topo-isomérase qui en temps ordinaire coupe les brins d'ADN, les déroule et les referme.

En inhibant cette fermeture ces composés induisent des coupures dans les brins d'ADN, et hydrolyse les ADN simple brin.

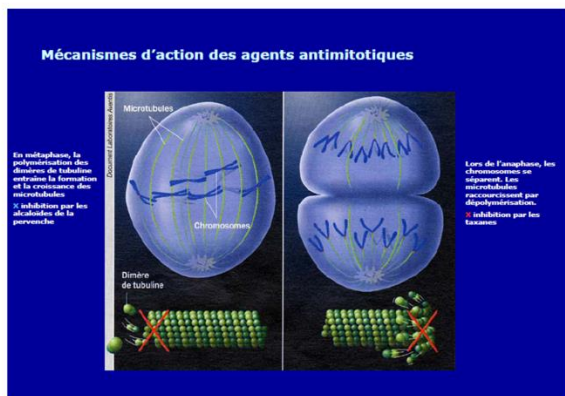
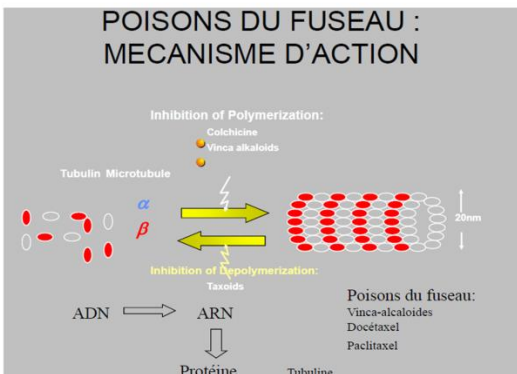
Ils agissent sur le fuseau cellulaire, provoquant des altérations du système micro tubulaire en métaphase et donc bloquant la mitose. Ils sont spécifiques de la phase M et sont dits "phase dépendants".

- Microtubules (en aval):
- **Poisons du fuseau, alcaloïdes de la pervenche:** (Vincristine®, Navelbine®) inhibent l'assemblage de la tubuline en microtubules et agissent donc quand les chromosomes dédoublés doivent migrer le long des tubules du fuseau cellulaire, vers un des deux pôles, avant la séparation des cellules.
 - **taxanes:** empêchent la destruction des microtubules après la mitose.

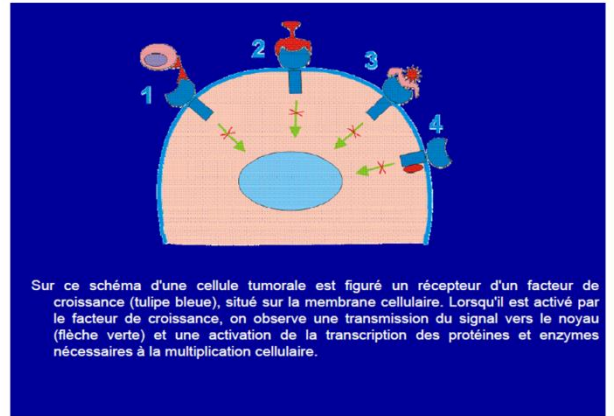
→ **3- Dérivés végétaux tubulo-affines :**

Deux groupes de molécules sont représentés dans cette classe:

Les dérivés alcaloïdes de vinca rosea (pervenche) et les taxane dérivé de taxus atlanticus (if). Leur cible moléculaire commune est la tubuline cytoplasmique dont la polymérisation est nécessaire à la construction du fuseau mitotique. La résultante de l'interaction de ces substances avec la tubuline est le blocage de la mitose en métaphase. Leurs effets sont manifestes uniquement sur les cellules en division.



Thérapeutique ciblée : ces thérapeutiques ont pour but de bloquer les facteurs de croissance dont l'activité est augmentée dans de nombreuses tumeurs. Le schéma suivant permet d'élucider les mécanismes possibles.



Quatre types d'armes peuvent être conçus :

1- un anticorps anti-récepteur, bivalent, avec la possibilité d'activité la cytotoxicité anti-corps dépendant.

2- On peut construire un vaccin (anticorps cytotoxique par lui-même vis-à-vis du récepteur).

3-On peut construire un anticorps anti-récepteur et le coupler soit à un isotope radio-actif (radiothérapie métabolique spécifique) soit à un poison cellulaire très actif (comme la ricine). Une telle association est testée sous forme de rituximab conjugué.

4- On peut construire des petites molécules qui vont se lier aux tyrosines kinases du récepteur et empêcher leur activation.

* Dans les 4 cas, on observe une non-transmission du signal vers le noyau.

Quels produits ? (II)

- A priori les mêmes drogues que chez le sujet jeune
- Aucune drogue n'est contre-indiquée chez la personne âgée
- Cependant : attention :

Toxicité cardiaque → Anthracyclines

Toxicité rénale → Cisplatine

Toxicité neurologique → Platines (Cisplatine et Oxaliplatine) et taxanes

Principaux effets indésirables :

- Pouvoir alopeciant (réversible)
- Mycoses buccales
- Nausées et vomissements
- Myélotoxicité (anémie-thrompobénie-neutropénie)
- Neuropathies
- Néphrotoxicité
- Cardiotoxicité
- Diarrhées

