

Département de pharmacie Batna

Laboratoire de pharmacognosie (3<sup>ème</sup> année)

## **LES ANTICANCEREUX D'ORIGINE NATURELLE**

### **PLAN**

#### **I-GENERALITES**

A-Définition du cancer

B-Différents types de cancer

C-La cellule cancéreuse

D-Méthode de recherche d'agents anticancéreux

E-Principaux mécanismes d'action des médicaments anticancéreux

F-Différents méthodes de traitement des cancers :

G-Agents chimiothérapie cycle-dépendants et phase-dépendants

#### **II-LES DIFFERENTS ANTICANCEREUX D'ORIGINE NATURELLE**

A-Anticancéreux issus des bactéries

B-Anticancéreux issus des actinomycétales (= antibiotiques anticancéreux)

1 – Anthracyclines

2 - Autres antibiotiques anticancéreux

C- Anticancéreux issus des végétaux supérieurs:

1-Alcaloïdes

2- Lignanes

3- Terpenoïdes

D- Anticancéreux issus des animaux

## I-GENERALITES

### **A-Définition du cancer:**

Maladie qui a pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante.

### **B-Différents types de cancer :**

On distingue généralement :

- **Les carcinomes :**

Cancer d'un épithélium, c'est-à-dire une surface composée uniquement de cellules

- **Les sarcomes :**

Cancers proliférant dans des tissus conjonctifs comme les os.

- **Les cancers hématopoïétiques :**

Cancer des cellules sanguines.

### **C-La cellule cancéreuse :**

#### **-Cycle cellulaire :**

Le cycle cellulaire de la cellule tumorale est constitué de quatre étapes successives :

- la phase G1 de préparation à la réplication ;
- la phase S de réplication de l'ADN ;
- la phase G2 de préparation à la mitose ;
- la phase M ou mitose (dédoublément des chromosomes).

La durée moyenne du cycle cellulaire est de 2 jours.

### **D-Méthode de recherche d'agents anticancéreux :**

#### **1-Sélection de composés antitumoraux :**

- approche générale
- essais in vitro
- essais in vivo

#### **2-Recherche clinique de médicaments anticancéreux :**

- Essais de phase I, de phase II et de phase III.

**E-Principaux mécanismes d'action des médicaments anticancéreux :**

- 1-antimétabolites
- 2-les alkylants
- 3-intercalants
- 4-Poisons du fuseau mitotique
- 5-Anticorps monoclonaux

**F-Différents méthodes de traitement des cancers :**

- La chirurgie
- La radiothérapie.
- Les antinéoplasiques :

❖ **L'hormonothérapie :**

Supprime ou de réduit le taux et l'action des hormones susceptibles de favoriser la croissance tumorale.

❖ **Les cytokines :**

L'interleukine-2 est utilisé dans le traitement de certaines formes métastatiques de cancer rénal et de mélanome malin.

❖ **La chimiothérapie :**

A pour but d'altérer le fonctionnement de la cellule cancéreuse

-empêchant la cellule de se diviser,

-provoquant des altérations métaboliques ou morphologiques conduisant à la mort cellulaire.

**G-Agents chimiothérapie cycle-dépendants et phase-dépendants :**

- Les cytotoxiques n'agissent que sur les cellules engagées dans le cycle de multiplication cellulaire, à l'exception de quelques rares produits dits **cycle-indépendants** agissant pendant le cycle de multiplication cellulaire ou pendant la phase d'attente.

On distingue :

- **Les agents phase-dépendants:** qui agissent sur des cellules se trouvant à une phase précise du cycle cellulaire (antimétabolites et antimitotiques)

- **Les agents cycle-dépendants** : qui agissent sur des cellules à condition qu'elle soit dans le cycle cellulaire (alkylants et intercalants)

## II-LES DIFFERENTS ANTICANCEREUX D'ORIGINE NATURELLE :

### A-Anticancéreux issus des bactéries :

#### L-asparginase :

- Enzyme
- *Escherichia coli* (Enterobactériaceae)
- Hydrolyse de la L-asparagine extracellulaire indispensable à certaines cellules leucémiques.

#### Emploi :

- leucémies aiguës, par voie IM ou IV (KIDROLASE®)
- Pas de résistance croisée avec les autres anticancéreux

Hépatotoxicité

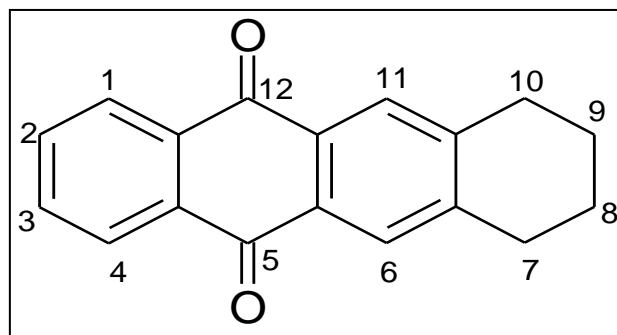
### B-Anticancéreux issus des actinomycétales (= antibiotiques anticancéreux) :

#### 1-ANTHRACYCLINES :

##### a-Caractères généraux :

##### ⇒Structure chimique :

- Antibiotiques hétérosidiques
- génine quinonique tétracyclique linéaire (dérivée du naphtacène)



- partie osidique comportant au moins une osamine.

##### ⇒Mécanismes d'action:

- Intercalation dans l'ADN
  - Blocage de la synthèse de l'ADN et des ARN
  - Inhibition de l'ADN topoisomérase II.
- Génération d'anions superoxydes.

### ⇒ Indications thérapeutiques :

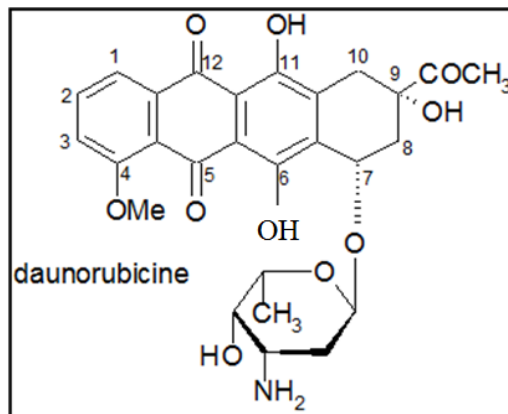
- Leucémies aiguës et chroniques, maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens, certaines tumeurs solides (en particulier cancers du sein)
- Voie d'administration : IV stricte dans la tubulure d'une perfusion
- **toxicité** cardiaque cumulative (facteur limitant la posologie)

### b-Principales anthracyclines utilisées :

#### b-1 - Daunorubicine et dérivés

⇒ **Daunorubicine** = daunomycine = rubidomycine (CERUBIDINE®)

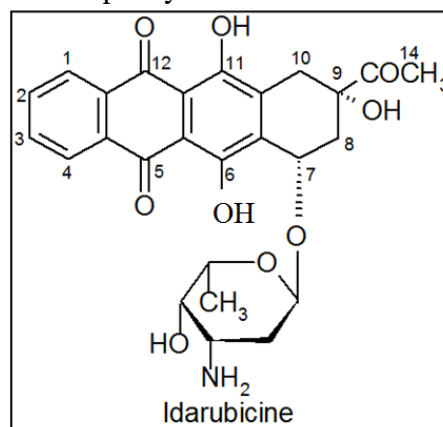
Produite par *Streptomyces coeruleo-rubidus* et *Streptomyces peucetius* var *carneus*.



- Indications : leucémies, maladie de Hodgkin, autres lymphomes
- Dose totale maximale : 600 mg/m<sup>2</sup>
- Daunorubicine liposomale (DAUNOXOM®) : traitement du sarcome de Kaposi évolué associé au Sida et présentant des lésions cutané-muqueuses ou viscérales étendues.

### ⇒ Idarubicine (ZAVEDOS®) :

Déméthoxydaunorubicine obtenue par synthèse totale

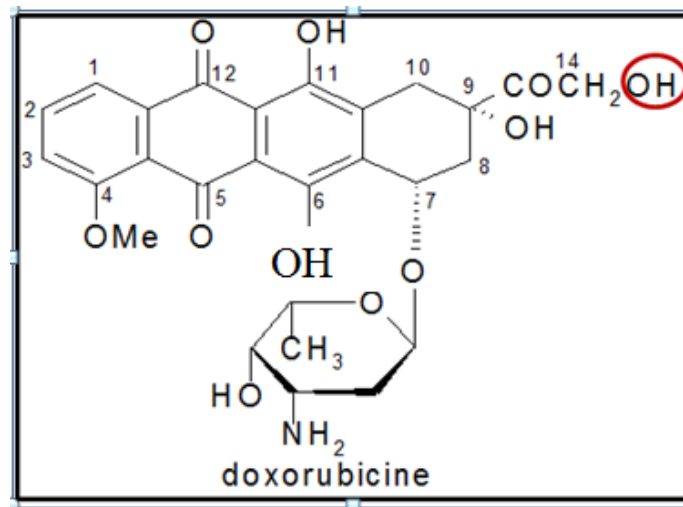


- Leucémies aiguës myéloblastiques et leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute
- Dose totale maximale : 93 mg/m<sup>2</sup> (enfant)
- Voie *per os* (gélules) ou voie IV (poudre pour perf.)
- Incompatibilité avec l'héparine (précipitation)

### b-2 - Doxorubicine et dérivés

⇒ **Doxorubicine** (chlorhydrate) = adriamycine (ADRIBLASTINE<sup>®</sup>, DOXORUBICINE<sup>®</sup>, DAKOTA<sup>®</sup>)

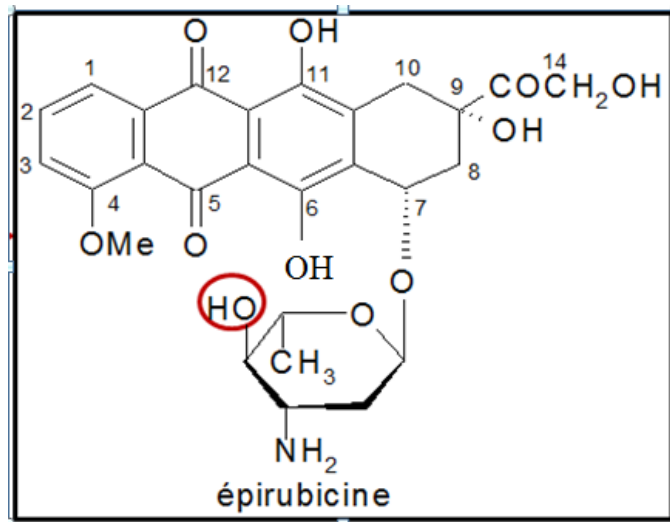
- Produite par *Streptomyces peucetius* var *caesius* ou par hémisynthèse à partir de la daunorubicine
- Structure : 14-hydroxydaunorubicine



- Indications : carcinomes du sein, sarcomes des os et des parties molles, maladie de Hodgkin, autres lymphomes, leucémies, tumeurs solides et cancers divers (poumon, vessie, ovaire, estomac)
  - Dose totale maximale : 550 mg/m<sup>2</sup>
  - Doxorubicine liposomale
- CAELYX<sup>®</sup>: traitement de 1ère intention de sarcome de Kaposi évolué associé au Sida.
- MYOCET<sup>®</sup> (+cyclophosphamide): traitement du cancer du sein métastatique

⇒ **Epirubicine** (FARMORUBICINE®)

Structure : 4'-épidoxorubicine, obtenue par hémisynthèse à partir de la doxorubicine

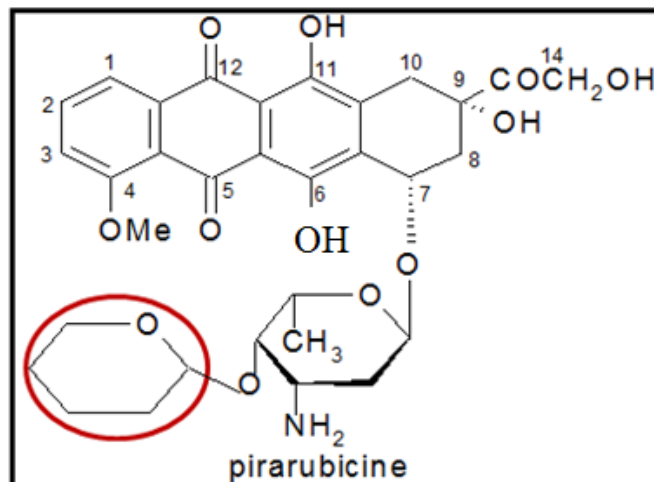


- Indications : analogues à celles de la doxorubicine
- Cardiotoxicité et hématotoxicité plus faibles que la doxorubicine

Dose totale maximale : 900 mg/m<sup>2</sup>

⇒ **Pirarubicine** (THEPRUBICINE®):

- 4'-tétrahydropyranyldoxorubicine, obtenue par hémisynthèse à partir de la doxorubicine

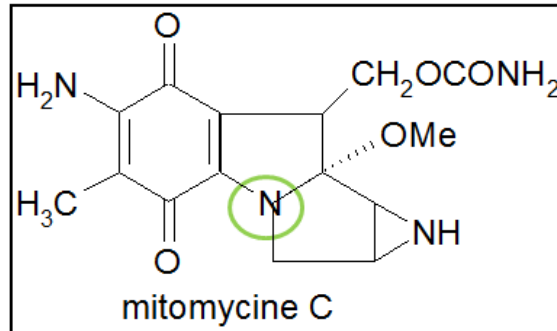


- Indications : cancer du sein métastaté
- Faible cardiotoxicité

## 2-Autres antibiotiques anticancéreux :

### ⇒ Mitomycine C: (AMETYCINE®)

- Produite par *Streptomyces caespitosus*
- Quinone tétracyclique azotée comportant un cycle aziridine → activité alkylante



- Emplois
- Traitement de diverses tumeurs solides (estomac, côlon) :
- Traitement de tumeurs de la vessie : voie endovésicale
- Toxicité hématologique et rénale

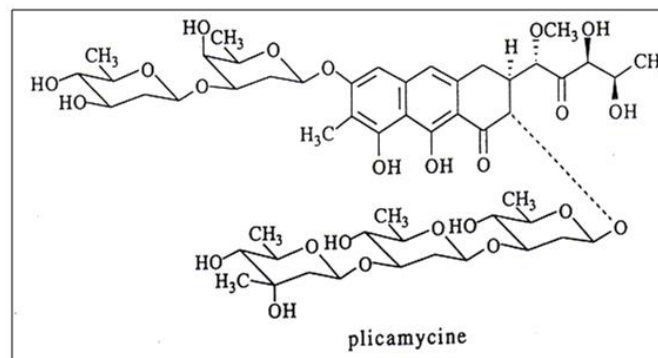
### ⇒ Bléomycine-sulfate :(BLEOMYCINE ROGER BELLON®)

- Produite par *Streptomyces verticillus*
- Peptide basique de structure complexe
- Emplois : carcinomes des tissus malpighiens, carcinomes testiculaires, lymphomes hodgkinien et non hodgkiniens
- Bonne tolérance hématologique mais toxicité pulmonaire cumulative (dose totale maximale : 300 mg)

### ⇒ Plicamycine = mithramycine DCF (MITHRACINE®)

- Produite par *Streptomyces plicatus*

Hétéroside à génine dérivée de l'anthracène

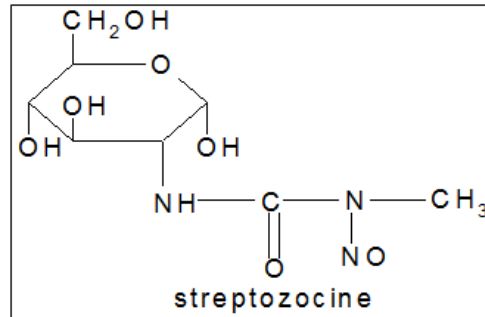




- Emplois très limités : hypercalcémies malignes
- Toxicité très élevée plaquettaire (hémorragie), hépatique et rénale

⇒ **Streptozocine** (ZANOSAR<sup>®</sup>) :

- Produite par *Streptomyces acromogenes* var *streptozoticus*
- D-glucosamine portant un groupement N-méthylnitrosourée



- Emplois : tumeurs malignes des îlots de Langerhans
- voie IV
- Toxicité rénale et hématologique action diabétogène

### C- Anticancéreux issus des végétaux supérieurs :

#### 1-Alcaloïdes :

#### a-Alcaloïdes de la pervenche tropicale et composés apparentés :

→ **Origine:** *Catharanthus roseus*, Apocynaceae

- Parties aériennes : alcaloïdes
- Monomères et dimères
- Alcaloïdes dimères obtenus par extraction (vinblastine, vincristine) : rendement faible
- hémisynthèse à partir de monomères obtenus par extraction (catharanthine et vindoline) -> vinblastine, vinorelbine
- Hémisynthèse à partir des dimères

-vinblastine -> vincristine (oxydation)

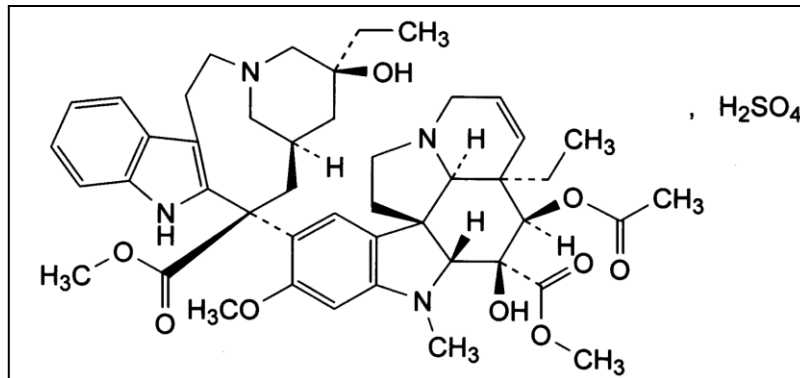
-vinblastine -> vindésine (hydrolyse, amidification)

→ **Propriétés pharmacologiques:**

- Blocage de la mitose en métaphase par fixation sur la tubuline (poisons du fuseau) -> activité phase-dépendante
- Toxicité hématologique, **neurologique**, broncho-pulmonaire

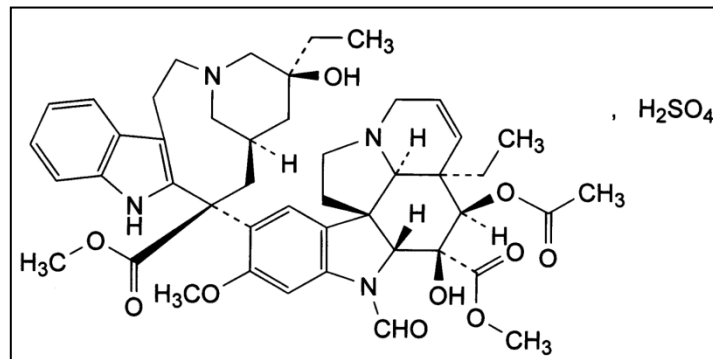
### → Principaux alcaloïdes dimères utilisés

⇒ **Vinblastine (VLB)** - sulfate : - (VELBE®)



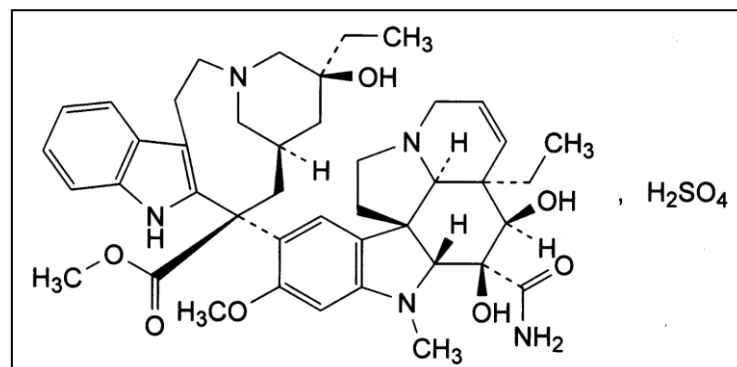
- Emplois : maladie de Hodgkin et certaines tumeurs solides (sein, ovaire, testicule, poumon...)

⇒ **Vincristine (VCR)** - sulfate : (ONCOVIN®)



- Emplois : leucémies aiguës, lymphomes, tumeurs solides (sein, utérus)
- Toxicité hématologique plus faible et neurologique plus élevée que celle de la vinblastine

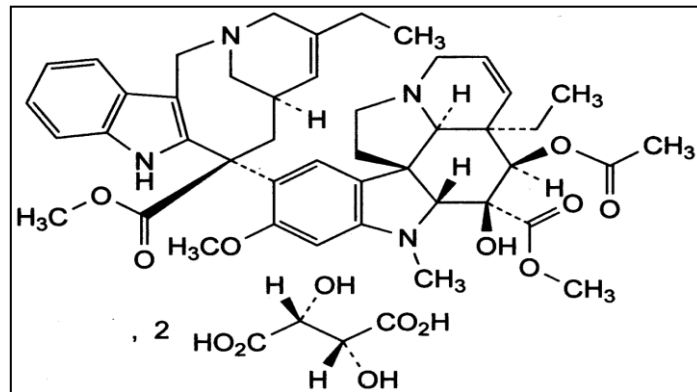
⇒ **Vindésine** (= désacétylvinblastinamide) - sulfate : - (ELDISINE®)



- Emplois : voisins de ceux de la vincristine

- Toxicité neurologique moins élevée que celle de la vincristine

⇒ **Vinorelbine** (= 5'-noranhydrovinblastine) (NAVELBINE®)



- Emplois : cancer du poumon non à petites cellules (voie orale) et cancer du sein métastatique (voie orale et IV)

Toxicité plus faible que celle de la vinblastine

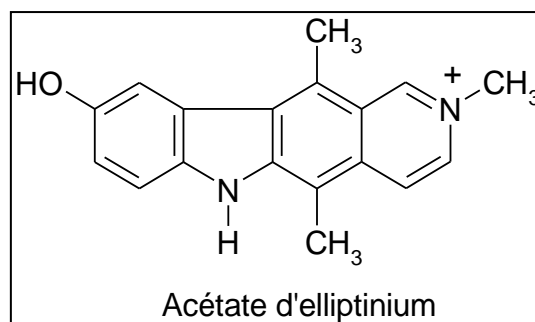
### b-Ellipticine et dérivés

→ **Origine:**

- Ellipticine et 10-méthoxyellipticine
- Alcaloïdes isolés d'*Ochrosia elliptica* et autres *Ochrosia* (Apocynaceae)
- Activité anticancéreuse mais mauvaise biodisponibilité

Préparation d'analogues de synthèse

→ **Dérivé utilisé :** acétate d'elliptinium (CELIPTIUM®)

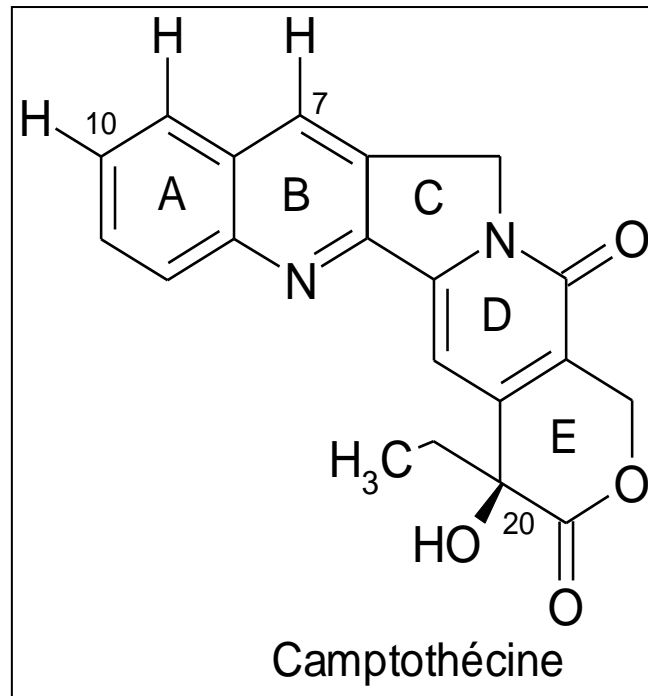


- Oncostatique par inhibition de la topoisomérase II
- Emplois : cancer du sein métastatique (métastases osseuses)
- Toxicité élevée : risque hémolytique grave, néphrotoxicité

### c-Camptothécine et dérivés :

→ **Origine :** *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae)

Camptothécine et 10-hydroxycamptothécine



→ **Dérivés utilisés (hémisynthèse ou synthèse totale)** Dérivés de la 10-hydroxycamptothécine, inhibiteur de la topoisomérase I :

⇒ irinotecan DCI (CAMPTO®)

prodrogue du composé "SN 38" (7-éthyl-10-hydroxycamptothécine)

- indication : cancer colorectal métastatique après échec du 5-FU, en monothérapie
- toxicité, limitative : myélosuppression

⇒ topotecan DCI (HYCAMTIN®)

- indication carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou de plusieurs lignes de chimiothérapie
- toxicité hématologique dose-dépendante

**2- Lignanes : podophyllotoxine et dérivés**

→ **Origine :**

*Podophyllum peltatum, Podophyllum emodi* (Berberidaceae)

Rhizomes : riche en lignanes.

→ **Activité pharmacologique**

- Activité antitumorale résultant de mécanismes discutés (fixation sur la tubuline, inhibition de l'ADN-topoisomérase II)
- Préparation de dérivés de la podophyllotoxine plus solubles et moins toxiques

**→Podophyllotoxine et dérivés hémisynthétiques utilisés**

⇒**Podophyllotoxine** (CONDYLINE<sup>®</sup>, WARTEC<sup>®</sup>)

- Emplois : traitement des condylomes acuminés externes (voie locale)

**b- Dérivé hémisynthétique de la 4-épi-podophyllotoxine**

- Etoposide - Ph. Eur. (= VP 16213) (VEPESIDE SANDOZ<sup>®</sup>, CELLTOP<sup>®</sup>, ETOPOSIDE PIERRE FABRE<sup>®</sup>)

**Etoposide**

- Emplois : leucémie, lymphomes, certaines tumeurs solides (sein, thyroïde, testicule, poumon)
- Formes
- solution injectable (dans un co-solvant) pour perfusion
- lyophilisat pour usage parentéral : phosphate d'étoposide = ETOPOPHOS<sup>®</sup>

Assez bonne tolérance hématologique

**3-Terpénoïdes :****a-Taxoïdes****→Origine :**

- *Taxus baccata*, *Taxus brevifolia*, Taxaceae
- Taxoïdes : structure diterpénique (squelette taxane) - fonctions hydroxyles estérifiées

**→Activité pharmacologique**

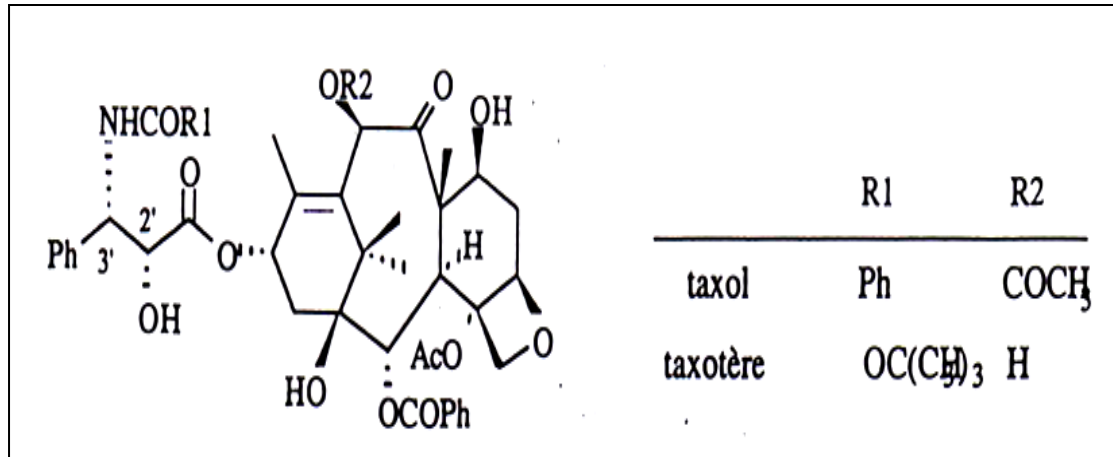
Poisons du fuseau : favorisent la formation des microtubules et inhibent leur désassemblage en tubuline

**→Emplois**

⇒**Taxol** (= paclitaxel DCI), TAXOL<sup>®</sup> - usage hospitalier

Obtention

- Extraction à partir des écorces de *Taxus brevifolia* hémisynthèse à partir de la 10-décétylbaccatine III



### →Emploi :

- Carcinomes métastatiques de l'ovaire
- Traitement de deuxième intention du cancer métastatique du sein

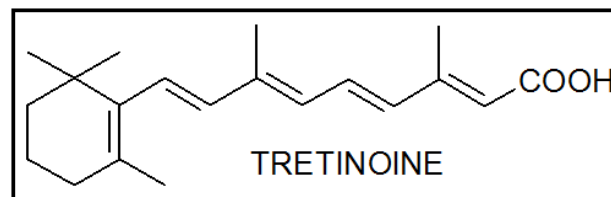
Cancer bronchique non à petites cellules (+ cisplatine)

⇒**Docétaxel** DCI, **TAXOTERE**<sup>®</sup> - usage hospitalier

Emploi.

- En monothérapie, traitement du cancer du sein localement, avancé ou métastatique
- Traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie

**b-Rétinoïdes** : trétinoïne DCI **VESANOID**<sup>®</sup> - usage hospitalier.



Emploi : induction de rémissions en cas de leucémie aiguë promyélocytaire (l'association avec une chimiothérapie standard augmente de la durée de survie et réduit le risque de rechute.

### III- ANTICANCEREUX ISSUS DES ANIMAUX:

Squalamine : extrait à partir de foie de certain requin et possède une activité anti-tumorale.