

Anti-cancéreux

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales

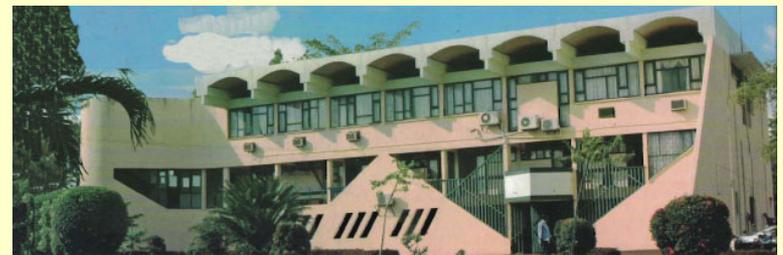
Faculté de médecine et de médecine dentaire

Université catholique de Louvain

Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



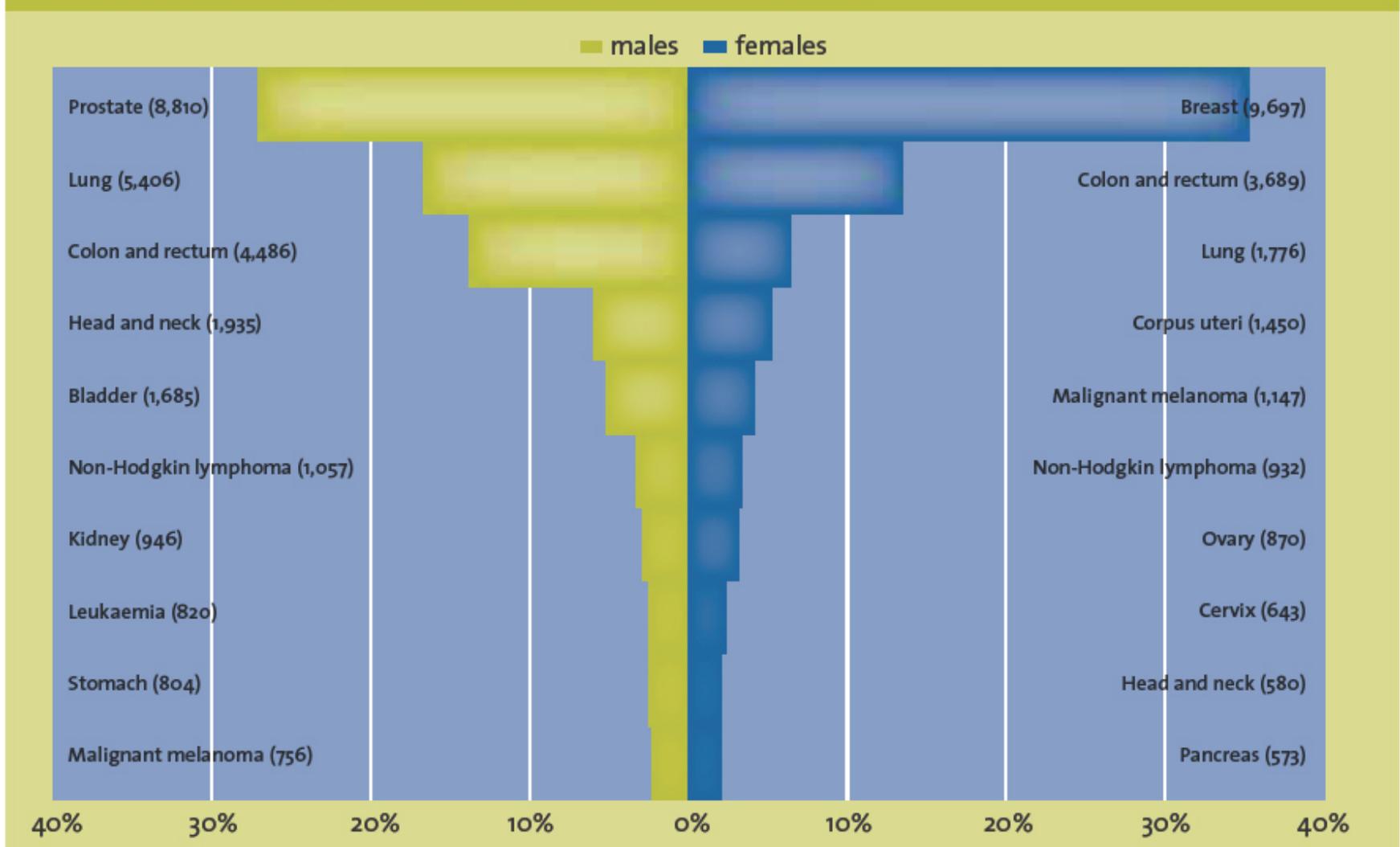
Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain par les Prof. P. Tulkens (≤ 2006) et O. Feron (> 2006)

Anticancéreux

- Incidence du cancer
- Qu'est ce que le cancer ?
- Principes et difficultés de la chimiothérapie
- Médicaments actuels au Bénin
- Une vue sur le futur (proche)...

Incidence et types de cancer (en Belgique *)

Figure 5 The ten most frequently occurring tumours by sex, Belgium 2008



* Belgique: 11 millions d'habitants

Qu'est ce que le cancer ?

- Multiplication **incontrôlée** et dissémination dans le corps de formes anormales de cellules du patient lui-même
 - perte de contrôle de la prolifération
 - dédifférentiation et perte de fonction
 - capacités invasives
 - métastases...
- une des grandes causes de mortalité (1 pers. /5 !), en partie en relation avec l'âge et la diminution des autres causes de mortalité.

**Tumeur
maligne
vs. bénigne**

Les deux visages du cancer ...

Cancer = maladie génétique et auto-adaptative



mutations, amplification, translocation, ...
suite à l'action de carcinogènes (chimiques ou viraux)



- activation de proto-oncogènes en oncogènes (#100)
... généralement régulant la prolifération cellulaire
ex: ras

- inactivation de gènes suppresseurs de tumeur ou de « stabilité génomique » (#30)
... généralement régulant l'apoptose
ex: p53



**conférant aux cellules transformées
des avantages en termes
de prolifération et de survie**



Les deux visages du cancer ...

Cancer = maladie génétique auto-adaptative



- angiogenèse
(formation de nouveaux vaisseaux sanguins)
- adaptation métabolique
(switch glycolytique ou effet Warburg)



permet de s'adapter à l'hypoxie/ischémie respectivement :

- en favorisant un apport nouveau en nutriments et oxygène
- en dépendant moins de la respiration mitochondriale

Comment apparait le cancer (en images) ?

Les étapes de la transformation maligne

► DÉVELOPPEMENT D'UNE TUMEUR

5 : Cancer invasif

1 : Cellule génétiquement modifiée

2 : Hyperplasie

3 : Dysplasie

4 : Cancer *in situ*

Vaisseau sanguin

Une mutation la fait proliférer au lieu de ne plus se diviser.

Les cellules d'aspect normal se répliquent trop vite. L'une d'elles subit une nouvelle mutation.

Cette cellule prolifère anormalement. L'une de ses cellules filles connaît une nouvelle mutation.

La tumeur n'a pas franchi les limites du tissu où elle est née. Une cellule peut encore avoir une mutation.

La nouvelle mutation va permettre à la tumeur de migrer dans l'organisme.

Le Monde, 1999

Qu'est ce que le cancer (en images) ?

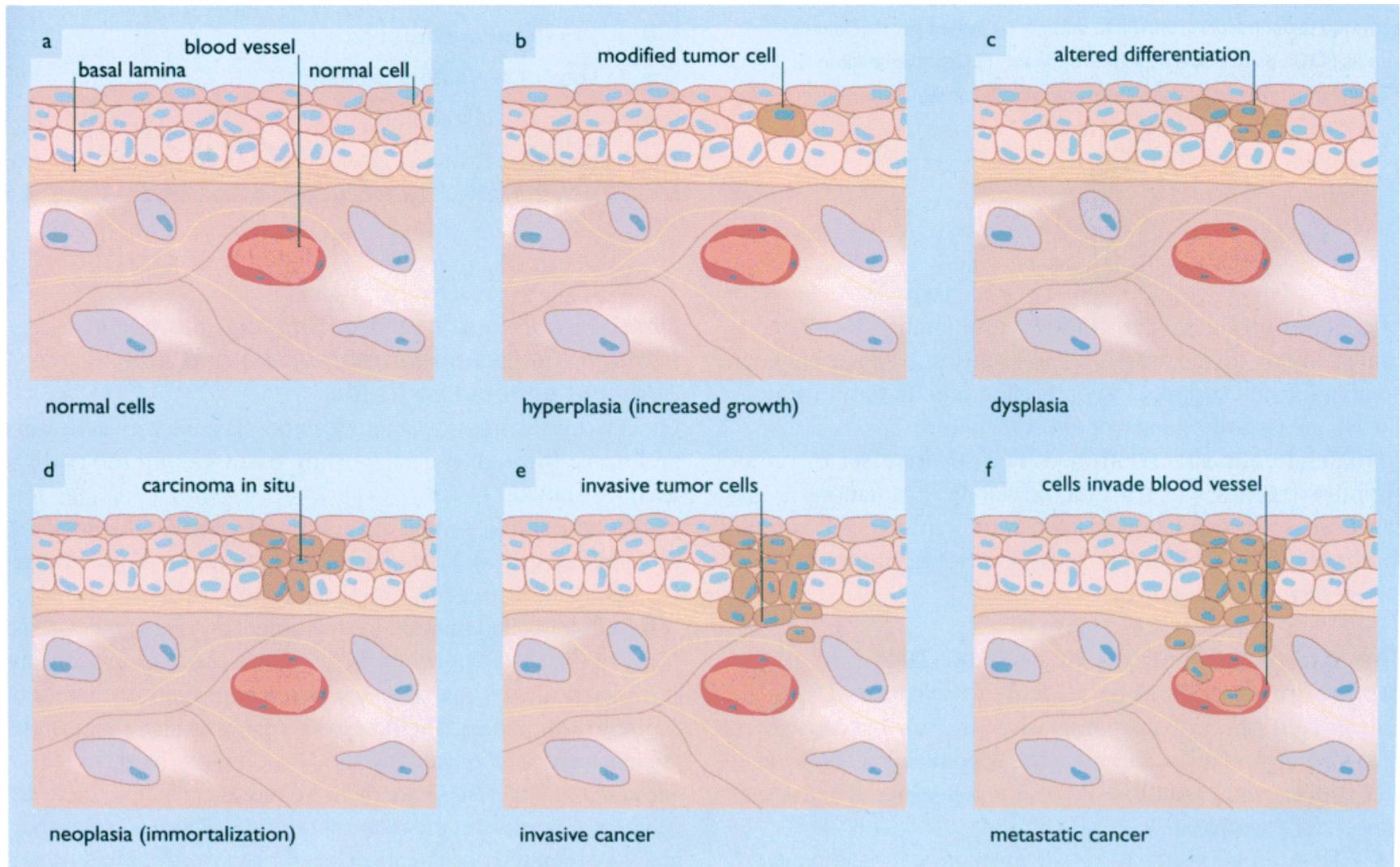


Fig. 28.1 Hypothetical progression from normal to malignant cells.

Page et al., Integrated Pharmacology, p 501,1997

Quelles sont les causes du cancer ?

- Mutation (DNA) héritée ou acquise dans les gènes responsables du contrôle de la prolifération cellulaire
 - activation de proto-oncogènes en oncogènes par action chimique directe ou par un virus
(les proto-concogènes contrôlent la division normale de la cellule, son apoptose, et sa différenciation; plus de 100 oncogènes dominants ont été décrits)
 - inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs
(plus de 30 gènes décrits)

Caractéristiques des cellules cancéreuses (1)

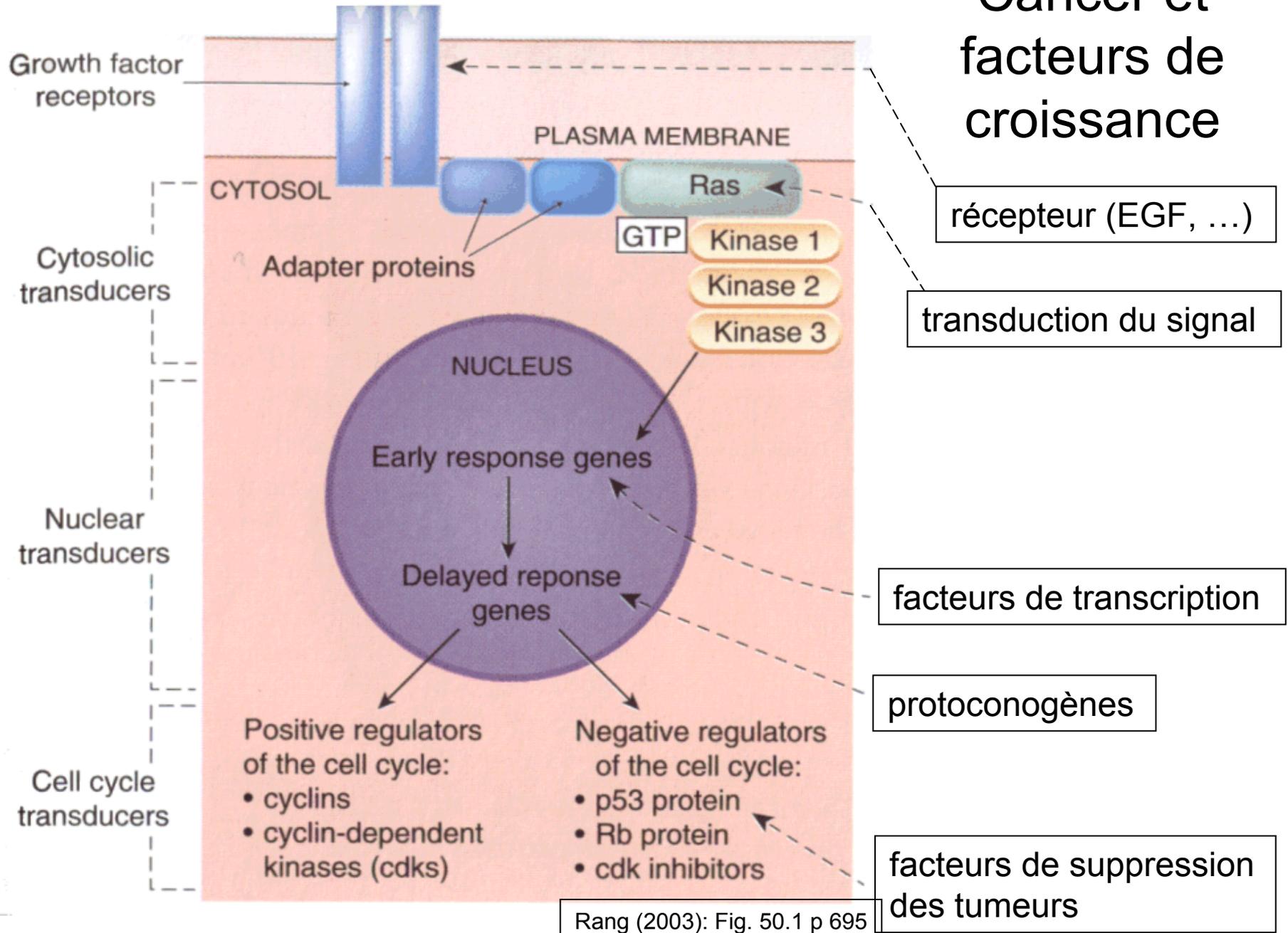
Prolifération incontrôlée ...

Perte du processus de régulation normal

(les cellules cancéreuses ne se multiplient pas nécessairement plus vite, mais le font sans contrôle...)

- anomalies au niveau des facteurs de croissance et/ou des récepteurs et de la cascade signalétique
- résistance à l'apoptose
- expression de la télomérase
(maintien et stabilisation des télomères, conférant un caractère d'immortalité)
- stimulation de l'angiogenèse

Cancer et facteurs de croissance



Facteurs de croissance et inhibiteurs en relation avec le cycle cellulaire

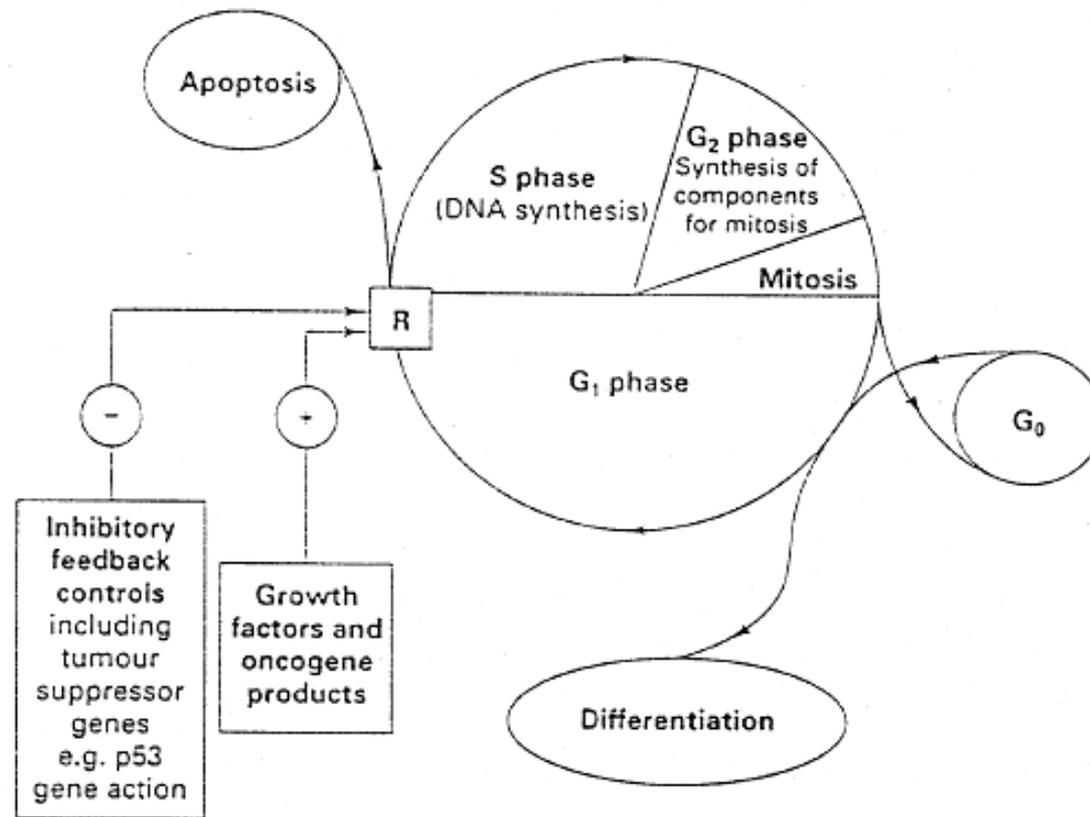
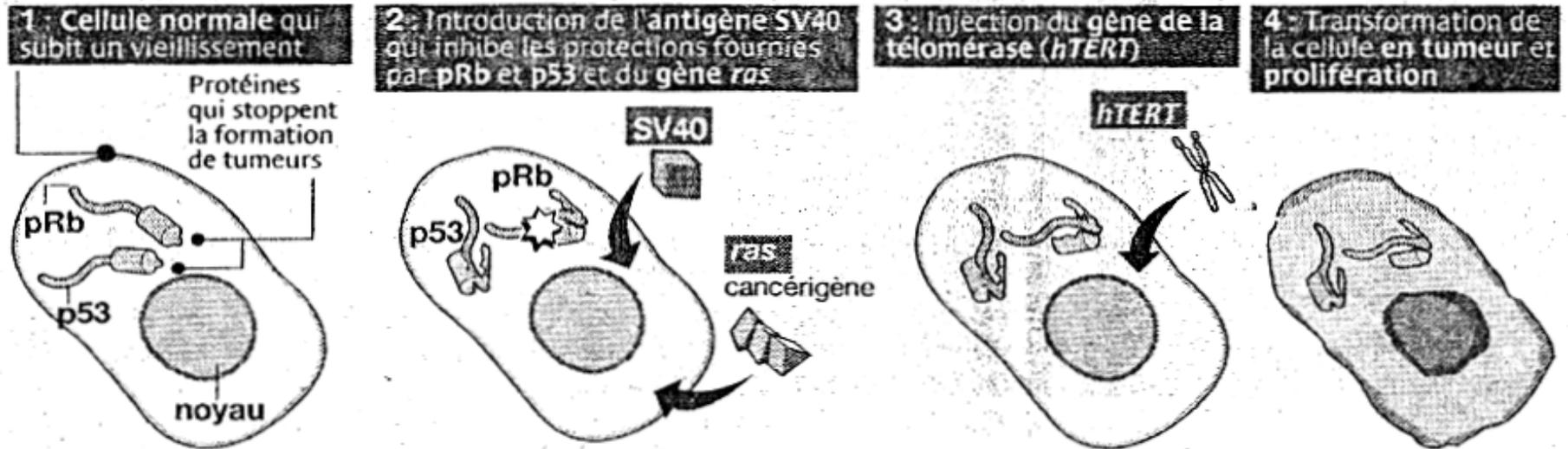


Fig. 36.1 The cell cycle. A dividing cell starts in G₁ phase, tooling up for DNA synthesis. R = a restriction point or check point. Progression signals, provided by growth factors, are necessary for the cycle to progress beyond the check point. Inhibitory feedback controls hold up DNA synthesis if there is DNA damage, allowing time for repair. If repair fails, apoptosis (cell suicide) may occur. In cancer cells there is (1) abnormally increased growth factor function and/or abnormal DNA synthesis as a result of oncogene activity and/or (2) abnormal decrease in feedback control due to functional disturbance of tumour suppressor genes. G₀ represents a phase in which cells are not dividing but can re-enter the cell cycle. As a cell differentiates, it leaves the cycle.

Relation entre oncogènes, gènes suppresseurs de tumeur et télomérase ...

► L'EXPÉRIENCE DE WEINBERG



Sources : Pour la science/AFP/Whitehead Institute et Institut Pasteur.

Voir: Hahn *et al.* Creation of human tumour cells with defined genetic elements. Nature. 1999 Jul 29;400(6743):464-8.

Caractéristiques des cellules cancéreuses (2)

Dédifférentiation et perte de fonction ...

- Les tumeurs présentent des degrés variables de dédifférentiation, et les cellules les plus dédifférenciées se multiplient le plus vite

Invasion

- perte des caractères de reconnaissance et de dépendance de l'environnement normal
(capacité se survivre hors de cet environnement et in vitro)

Métastases

- tumeurs secondaires se développant dans un autre organe que celui de la tumeur primitive suite à l'invasion par un ou plusieurs cellules cancéreuses

Différentiation cellulaire et capacité proliférative

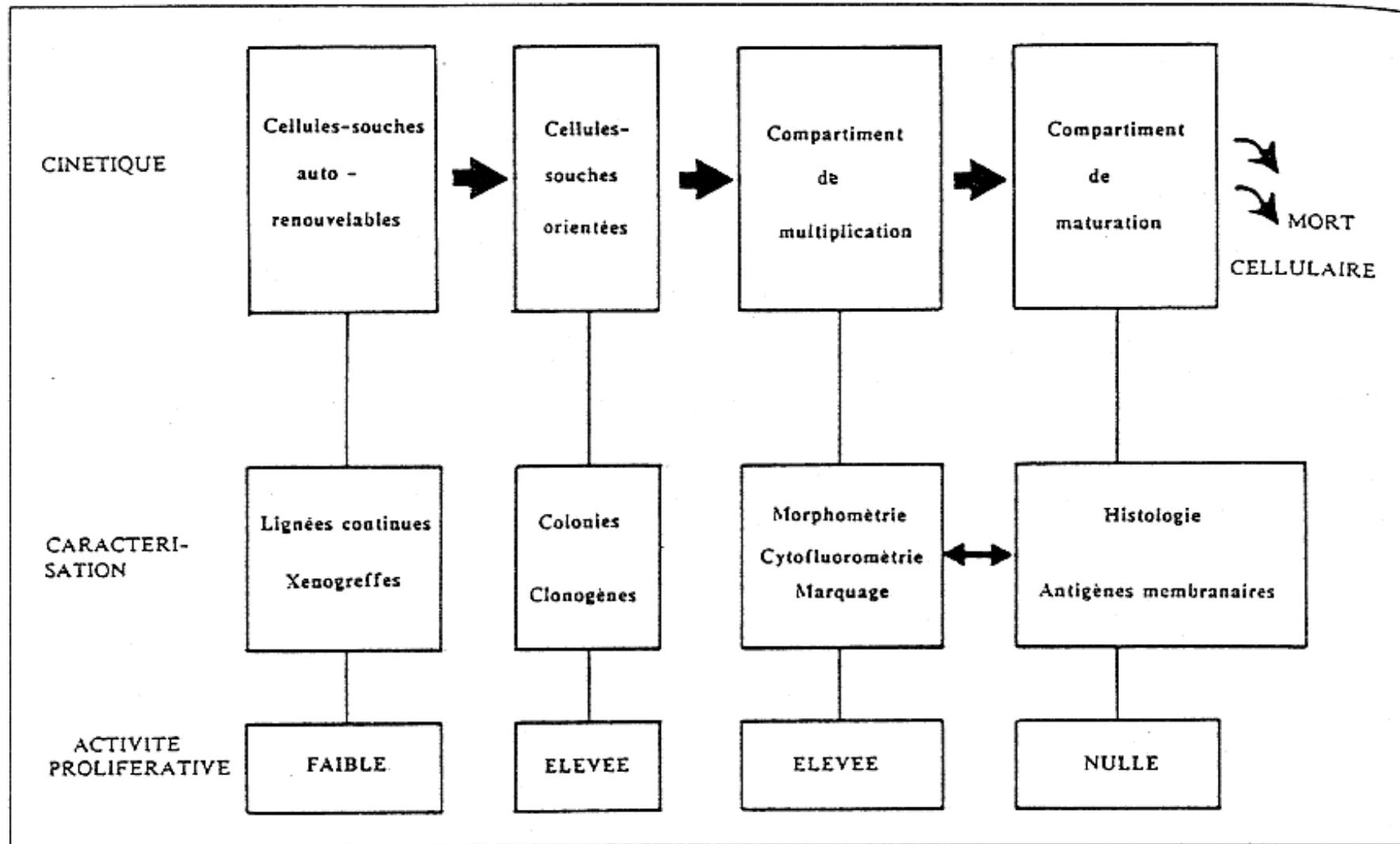
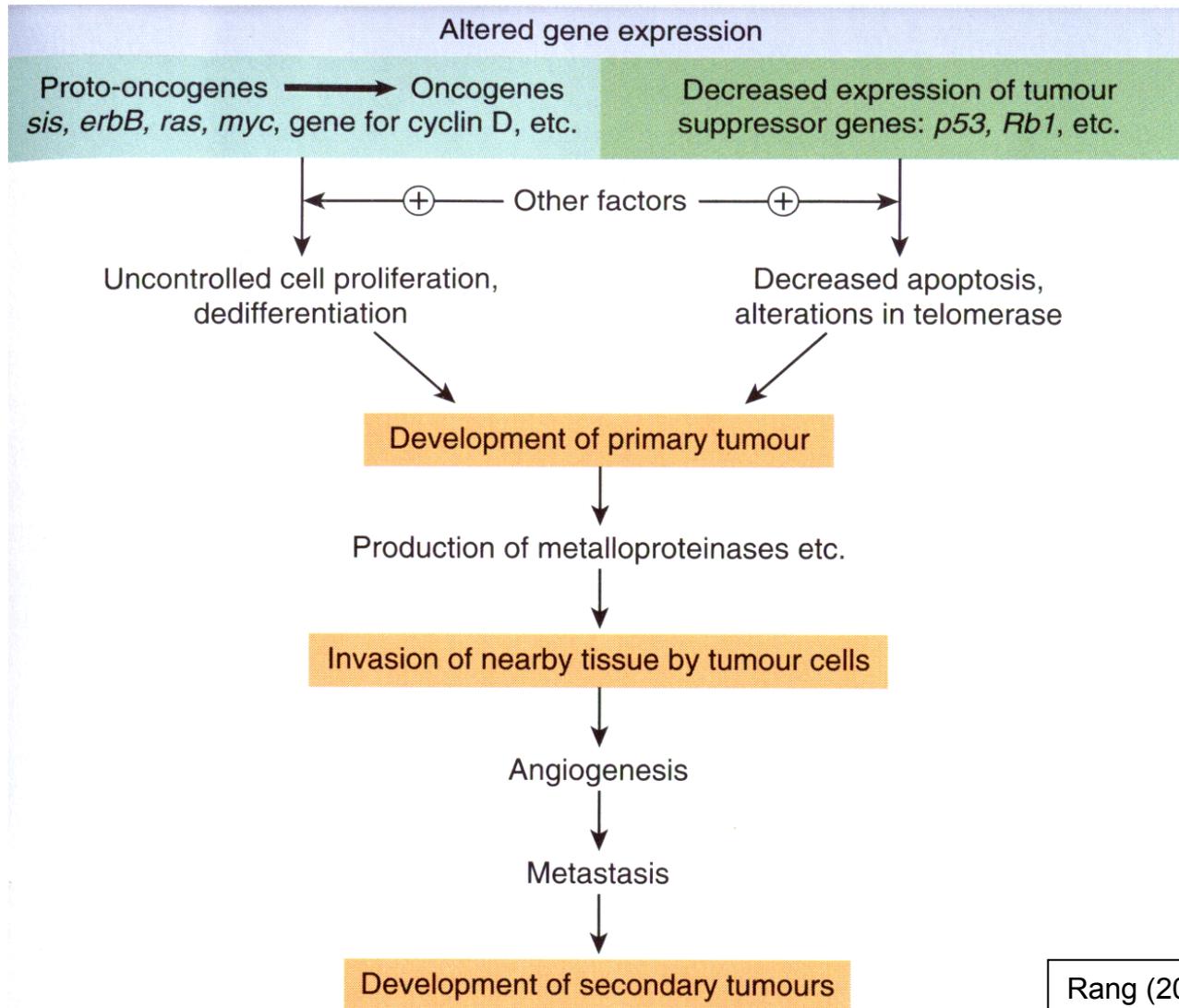


Figure 1. Cinétique, caractérisation et activité proliférative des cellules et tissus cancéreux.

Shorderet 1998 p. 894

Le cancer: des gènes aux métastases ...



Rang (2003) – Fig. 50.2 p 697

Nombre de cellules, volume de la tumeur, moment du diagnostic et des symptômes majeurs

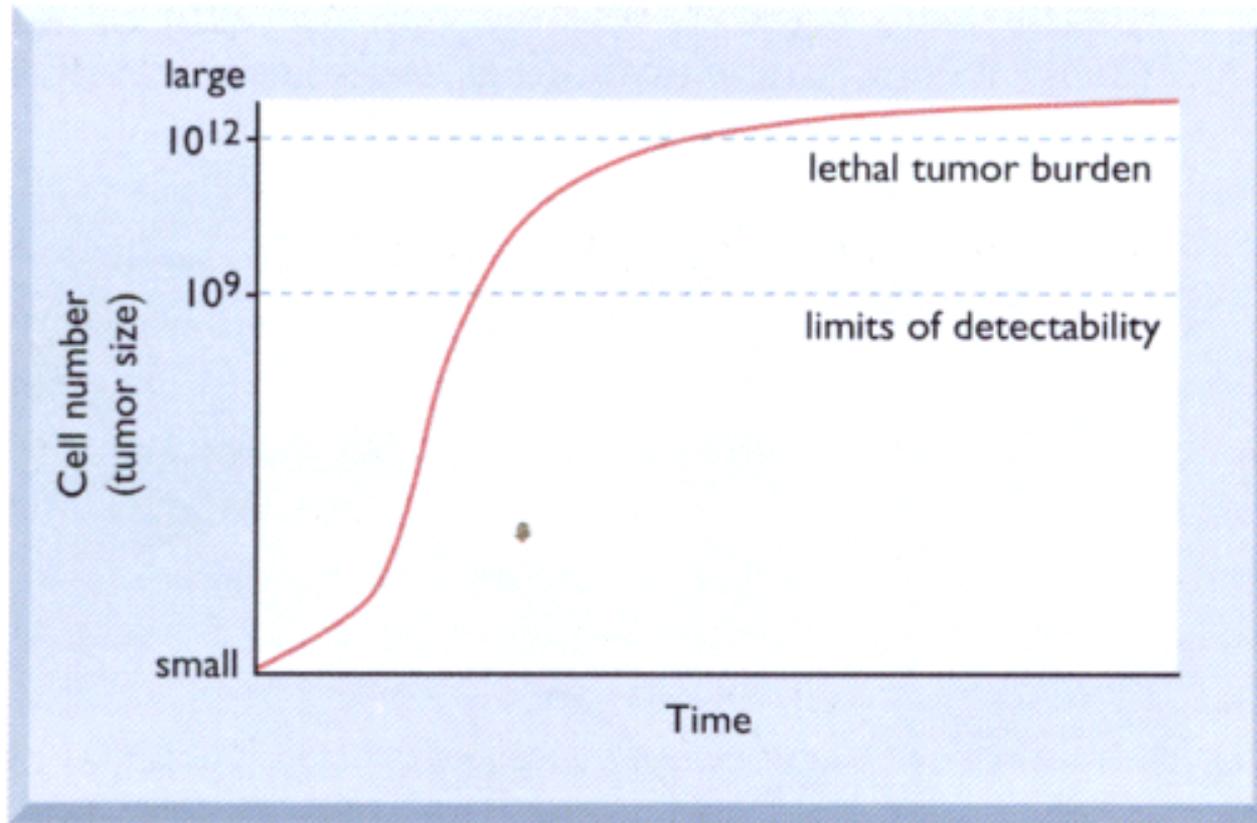


Fig. 28. 4 Gompertzian kinetics, not logarithmic growth, best describes cancer cell growth. There is a low growth rate in very small and very large tumors, while intermediate-sized tumors grow exponentially.

Page et al., Integrated Pharmacology, p 504, 1997

Difficultés de la chimiothérapie anticancéreuse (1)

1. Absence ou très faible connaissance approfondie des processus causaux ...
 - Prévention aléatoire ou très partielle
 - peu ou pas de thérapie dirigée vers la cause du cancer

➔ médicaments visant plus à détruire les cellules cancéreuses qu'à les corriger ...
2. Nombre élevé de cellules cancéreuses au moment du diagnostic (10^9 cellules) et au moment des symptômes importants (10^{12} ...)

➔ éradications difficiles (99 % de $10^9 = 10^7$!!)

Difficulté à éradiquer ...

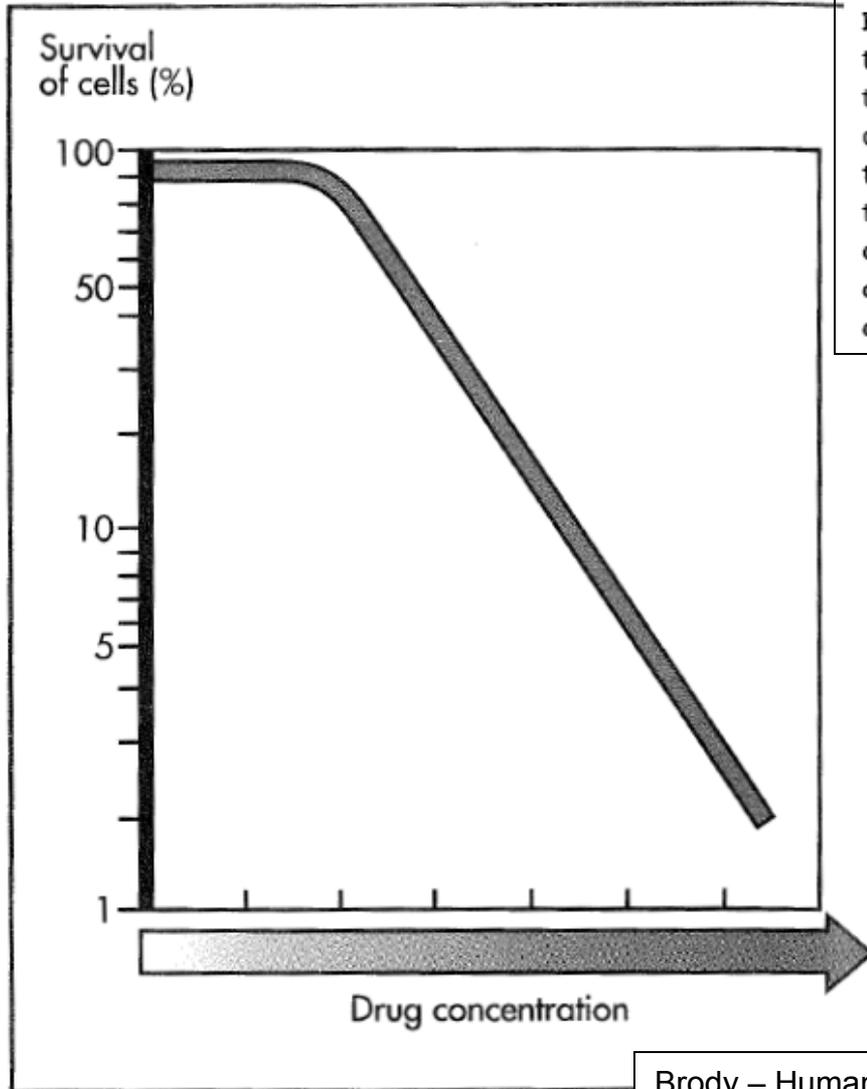
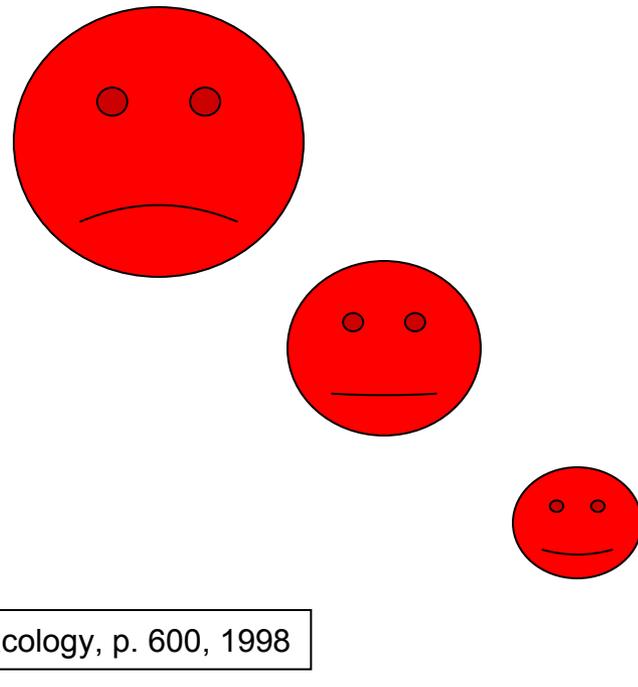


FIGURE 45-2 Decline in viable cells is first order with respect to drug concentration. Many antineoplastic agents and cultured tumor cells follow this relationship, thus establishing the principles of a fixed percentage of viable cells killed per concentration of drug. This same relationship appears to apply *in vivo*, although the actual situation may be more complex. A threshold concentration of drug is often required to cause a noticeable decrease in cell survival. This phenomenon, called *survival shoulder*, may reflect endogenous repair processes.



Brody – Human Pharmacology, p. 600, 1998



Difficultés de la chimiothérapie anticancéreuse (2)

Niveau très variable d'état de réceptivité des cellules cancéreuses aux médicaments

- cellules en G_0 et/ou dans une phase non-sensible au produit; ...
- cellules dédifférenciées (perte des récepteurs, des antigènes, ...)
- tumeurs mal vascularisées
- développement de mécanismes de résistance

Toxicité intrinsèque d'un très grand nombre de médicaments anticancéreux (car dirigés vers des cibles communes avec des cellules normales)

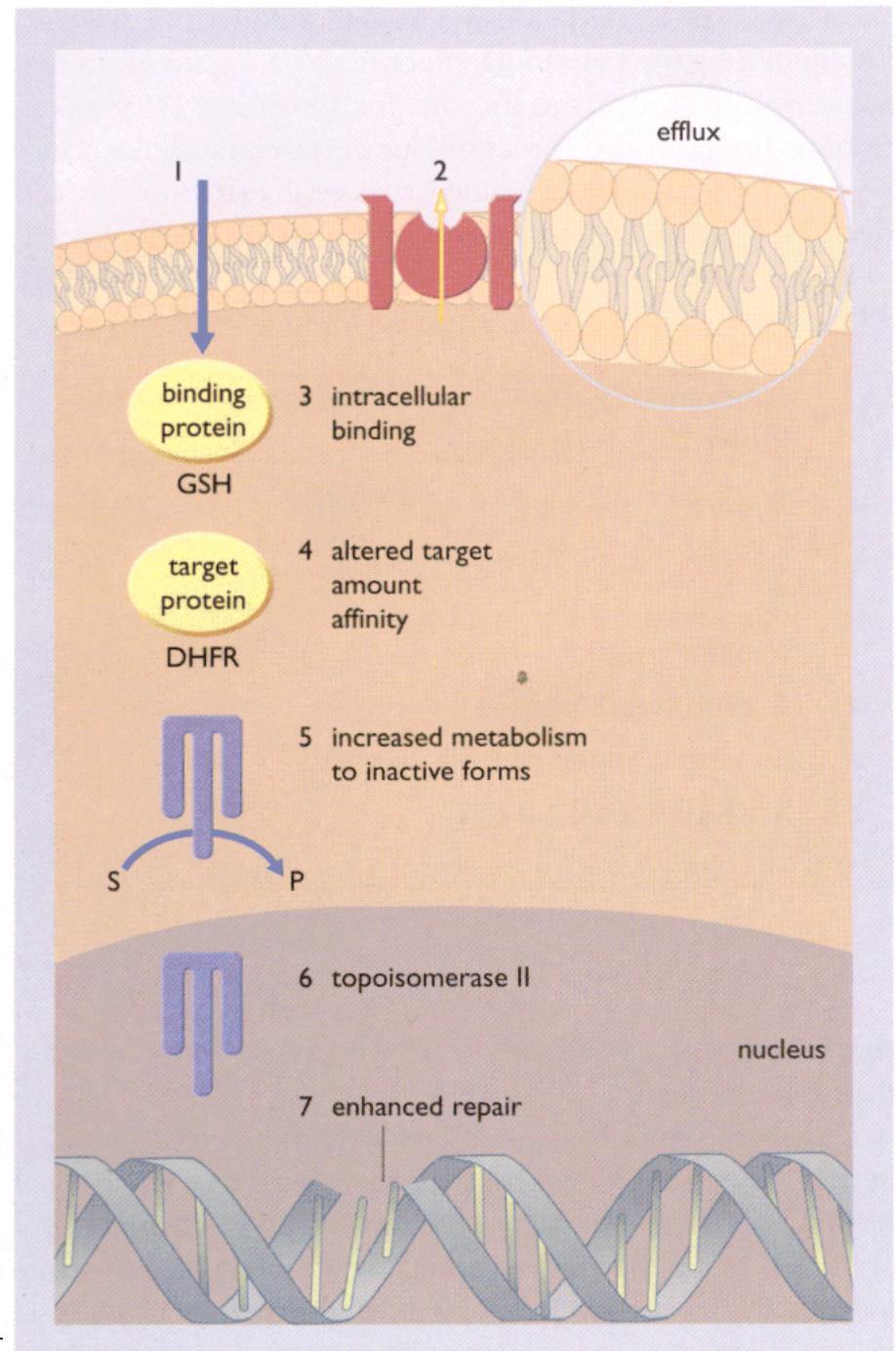
- vitesse de multiplication souvent inférieure à celle des cellules des tissus à renouvellement rapide !!
 - ➔ atteintes médullaires, destruction/perte des épithéliums de surface, stérilité, ...
- action directe sur le génome et/ou des constituants essentiels au développement de la cellule
 - ➔ tératogénicité, carcinogénicité (!)

Résistance aux agents anticancéreux

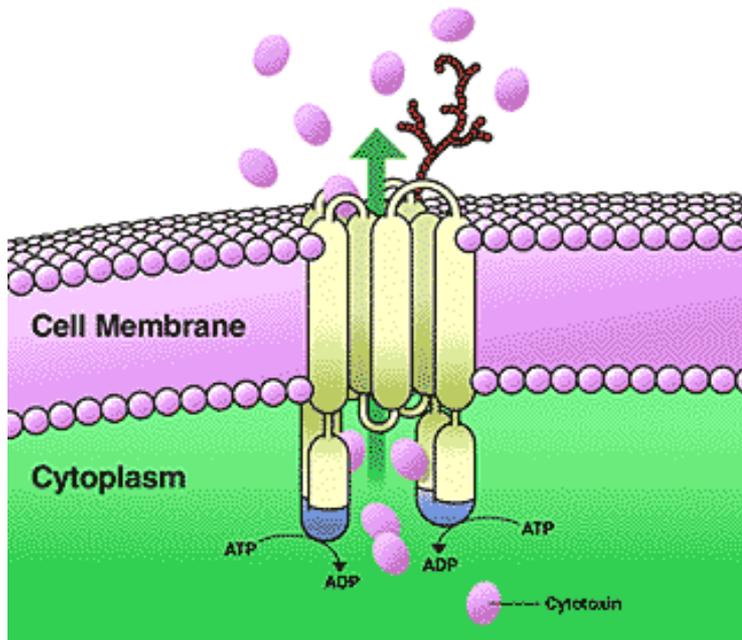
- Diminution de l'accumulation du médicament
 - pompes à efflux (multirésistance)
 - diminution d'activité des transporteurs
- Insuffisance d'activation du médicament
 - fréquent pour les analogues de substrats du métabolisme des nucléosides
- Inactivation accélérée du médicament
- Multiplication de la cible
- Mise en place de voie métaboliques alternatives
- Réparation rapide des lésions
- Mutations visant à compenser l'effet du médicament (fréquentes [typiquement 10^{-5} à 10^{-8} mutations par division... ; une tumeur diagnostiquée $> 10^9$ cellules !])

Résistance aux agents anticancéreux: une vue globale

Fig. 28.11 Diagram showing several possible mechanisms of drug resistance. The classical biochemical view. Resistance can occur because of: (1) decreased uptake; (2) rapid efflux via membrane transport proteins; (3) increased intracellular binding to glutathione (GSH); (4) an altered target protein, either an increased amount or decreased binding affinity; (5) inactivation by intracellular detoxifying enzymes; (6) altered topoisomerase II, either a decreased amount or reduced affinity for a drug; and (7) enhanced repair of DNA damage. (DHFR, dihydrofolate reductase)

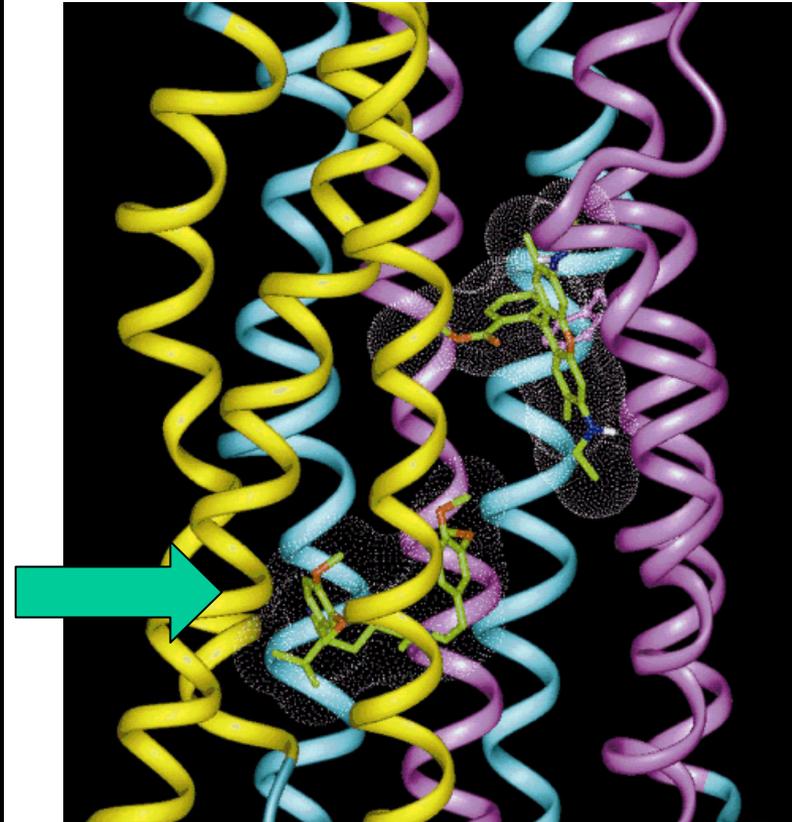
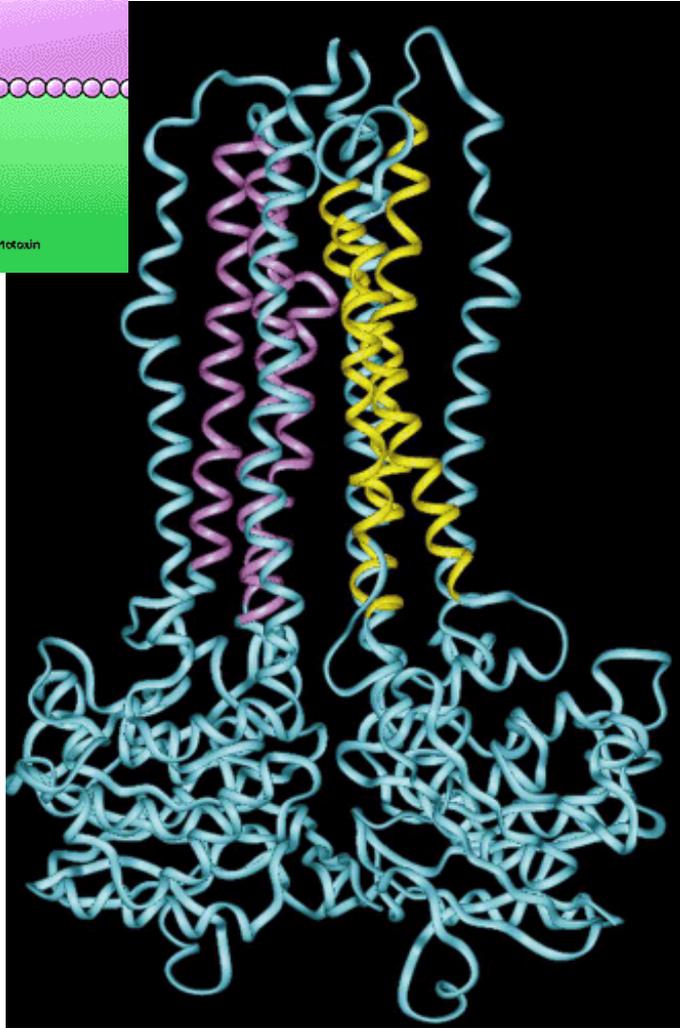
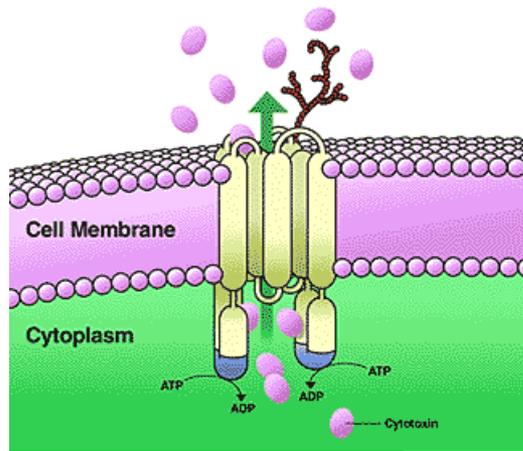


Pompes à efflux: l'exemple de la P-gp...



- P (permeability)-glycoprotein, is a "pump" protein found in the membranes of bacteria and human cells.
- In bacteria, P-glycoprotein provides anti-bacterial drug resistance.
- In humans, P-glycoprotein is found mainly in organs of digestion and excretion, where it appears to protect the body by eliminating toxic chemicals.
- The gene that is responsible for the synthesis of P-glycoprotein appears to be activated in the presence of environmental stresses, such as foreign chemicals and heat.

P-gp: mécanisme ...



Modèle de la P-glycoprotéine
Vandevuer et al., Proteins, in press (2005)

Toxicités générales des agents anticancéreux

- Nombreux organes atteints avec une préférence générale pour ceux à renouvellement cellulaire rapide...
 - moëlle → anémie, neutropénie (infections), thrombocytopénie
 - système gastrointestinal → stomatites, diarrhées
 - peau et phanères → dermatites, ulcères, alopecie
- Vômissements (action ématogène)
- Toxicité d'organes essentiels à la survie
 - rein
 - foie
 - poumon
 - coeur
 - SN (central et périphérique)
- asthénie
- risque d'hyperuricémie
(par destructions des cellules cancéreuses)

classification en grades (de 1 à 5) par l'OMS

Comment met-on au point des médicaments anticancéreux ?

Recherche de base sur les mécanismes...

- succès longtemps très faibles mais ...

Recherche de produits "toxiques" ...

- très grands nombre de produits et de succès ...
- difficultés de passer de modèles expérimentaux (développement rapide, tumeurs homogènes) aux tumeurs humaines (lentes, hétérogènes)
- nécessité de recourir à des études cliniques de recherche d'indication...
- Indications souvent très spécifiques

Thérapies adjuvantes...

Principes généraux de la chimiothérapie anticancéreuse

Viser à l'éradication d'un maximum de cellules

- utiliser le produit le plus adapté à la tumeur et à son stade (diagnostic précis...; **connaissance des médicaments**);
- utiliser les doses les plus élevées possibles (**calcul des doses**; mais toxicité quasi-toujours observée...);
- réaliser des cures successives (atteindre les cellules non-atteintes la première fois) ...
- combiner des produits avec modes d'action différents (synergie; réduction des toxicités individuelles);

Essayer de prévenir / diminuer les toxicités

- dosages individualisés (**calcul des doses...**)
- thérapies adjuvantes (**connaissance des effets indésirables**)

Principes pharmacodynamiques de la chimiothérapie combinée du cancer

- un agent seul permet rarement d'obtenir des rémissions prolongées et/ou des guérisons ...
- pour que la combinaison soit efficace, chaque agent inclus doit
 - être efficace si employé seul
 - contribuer à une fraction importante de l'effet thérapeutique global
 - posséder en (des) mécanisme(s) d'action(s) distincts des autres agents inclus dans la combinaison
 - ne pas avoir de toxicité semblable à celle d'un autre agent inclus dans la combinaison
- la réponse chimiothérapeutique est liée à l'exposition totale aux médicaments (= aire sous la courbe !!)

Association de médicaments et survie: un exemple historique ...

TABLEAU IX. — Résultats obtenus par les médicaments anticancéreux utilisés seuls ou en association, dans le traitement de la maladie de Hodgkin aux stades III et IV [4]

<i>Traitement</i>	<i>Rémissions complètes (p. cent)</i>	<i>Durée de rémission (médiane)</i>	<i>Guérisons (p. cent)</i>
<i>Médicaments administrés seuls</i>			
Prednisone (P)	< 5	—	—
Moutarde (HN ₂)	20	2,5 mois	—
Cyclophosphamide (C)	20	3	—
Vinblastine (V)	27	3	—
Vincristine (O)	< 10	—	—
Procarbazine (P')	< 10	—	—
<i>Médicaments administrés en association</i>			
V + chlorambucil	40	8	—
O + C + P + méthotrexate (M)	80	20	< 30
M + O + P + P'	80	36	60
Dexorubicine (A) + bléomycine (B) + V + dacarbazine (D) = ABVD	80	38	60

Giroud, 1988

Evaluation de l'efficacité d'un agent anticancéreux

Survie à terme fixe ou à long terme

- survies à x mois
- diagrammes de Kaplan-Meier

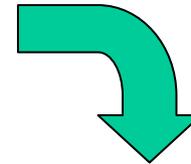
Absence de récurrence

Qualité de vie

- possibilité de réduire les thérapies adjuvantes
- retour à l'activité normale

Les dangers des agents anticancéreux

- causticité
- allergies
- génotoxicité / mutagénicité
- tératogénicité



- pas de déconditionnement, broyage, etc... de formes prêtes à l'emploi
- formes demandant une préparation spécifique
 - local réservé et équipé (flux laminaires, ...)
 - protection du manipulateur...
 - récolte appropriée et exhaustive des effluents et contenants...

Principaux médicaments utilisés en chimiothérapie du cancer

- Médicaments cytotoxiques
 - agents alkylants et analogues (liens covalents au niveau du DNA)
 - agents antimétaboliques (bloquent ou inhibent les voies de synthèse du DNA ...);
 - antibiotiques empêchant la division de la cellule eucaryote par liaison au DNA
 - agents empêchant la division cellulaire par liaison aux microtubules
- Nouveaux agents dirigés contre les voies de signalisation et autres voies de contrôle de la prolifération
- Hormones et antagonistes de l'action hormonale
- Autres agents
 - asparaginase

Points d'action des principaux médicaments anticancéreux de la classe des cytotoxiques

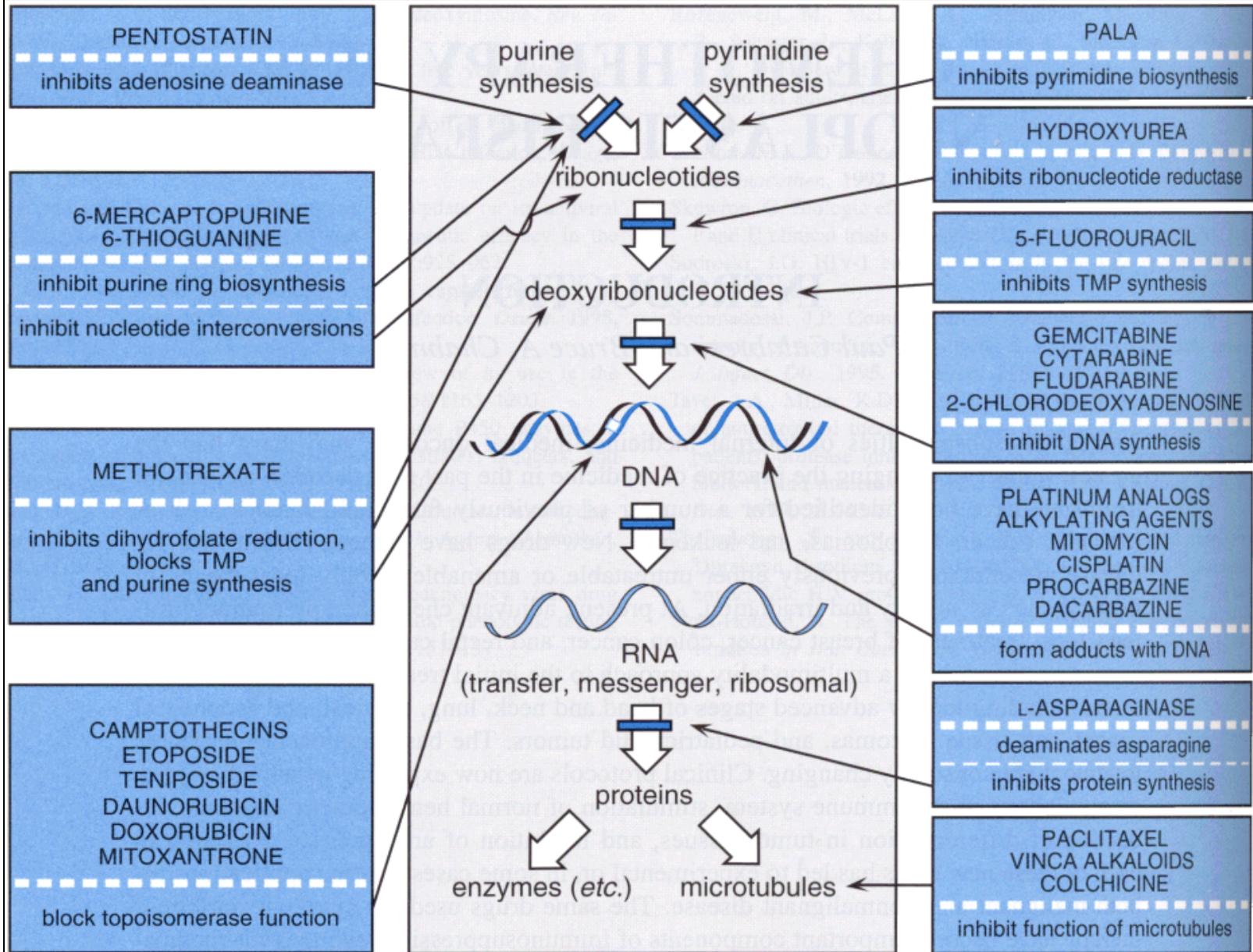
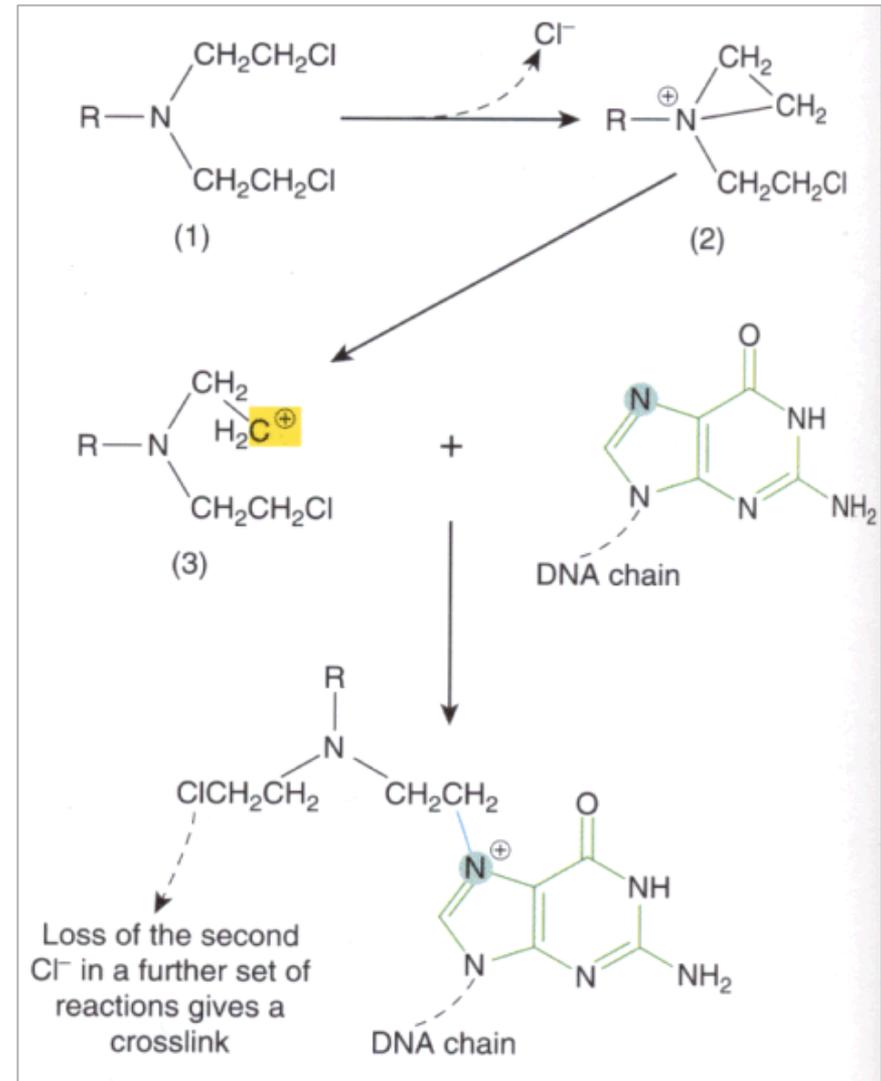
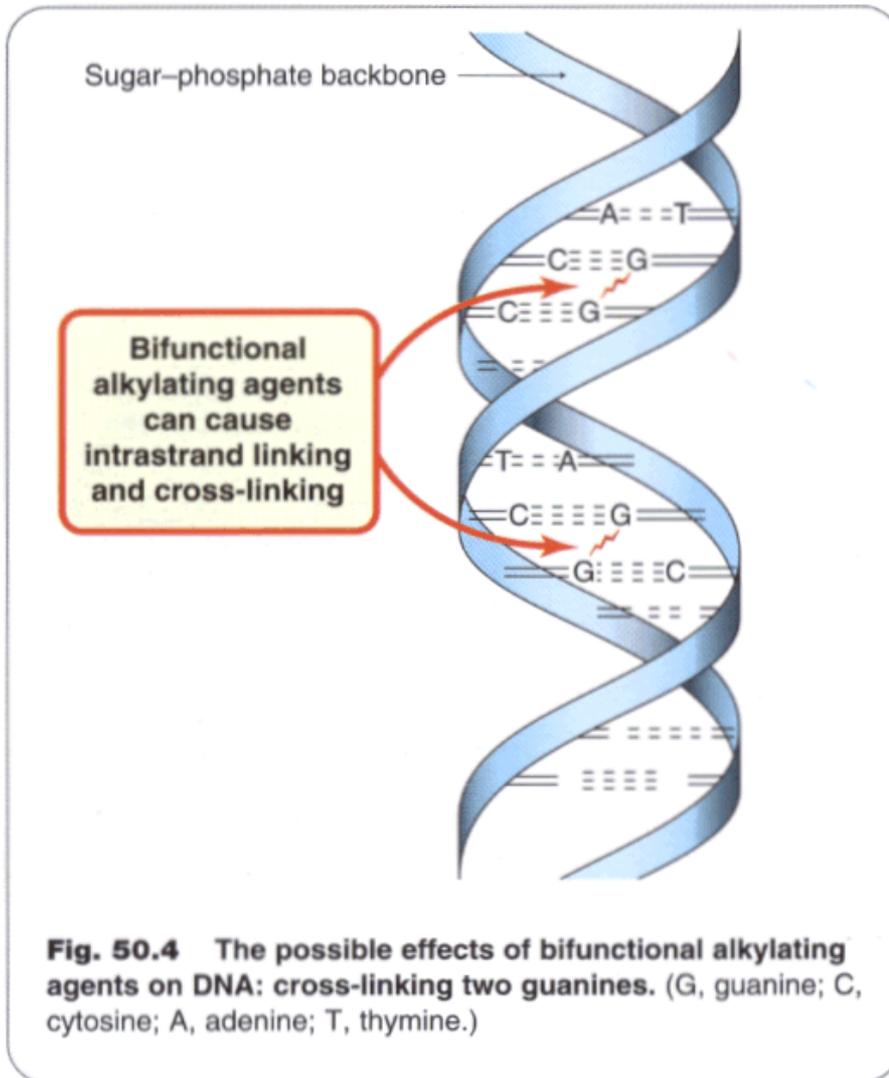


Figure IX-1. Summary of the mechanisms and sites of action of chemotherapeutic agents useful in neoplastic disease.

PALA = N-phosphonoacetyl-L-aspartate; TMP = thymidine monophosphate.

Goodman & Gilman's 10th ed. p. 1382

1. agents alkylants

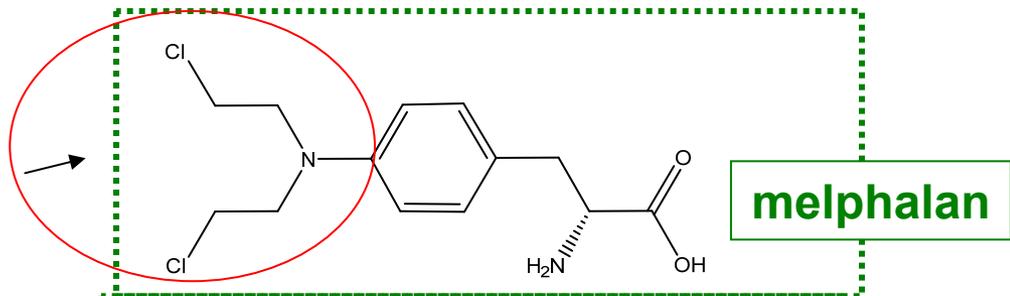


Agents alkylants

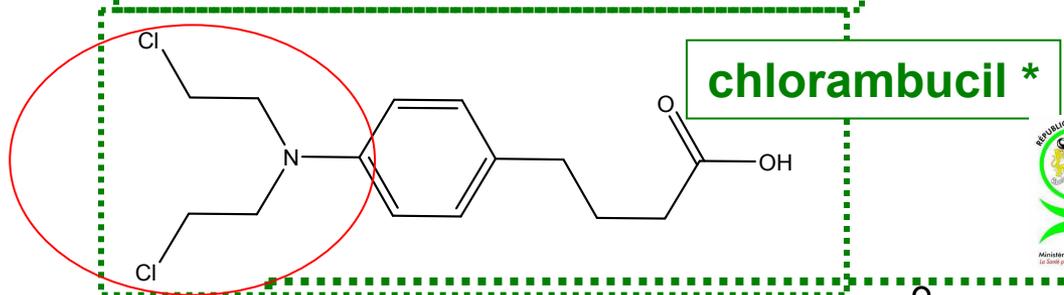
- contiennent tous un groupe (**ion carbonium, groupe azine ou atome de platine**) pouvant former un lien avec les substances nucléophiles (groupes amine, hydroxyle, sulfhydryle) dans la cellule;
- la plupart sont bifonctionnels
- la cible la plus importante est le N7 de la guanine (cibles accessoires: N1 et N3 de l'adénine; N3 de la cytosine; O₆)
- forment des ponts intra- et inter-caténaux dans le DNA, une excision de la guanine alkylée, ou son appariement avec la thymine
- effet maximum durant la phase S (avec bloc en G₂)

Agents alkylants (exemples)

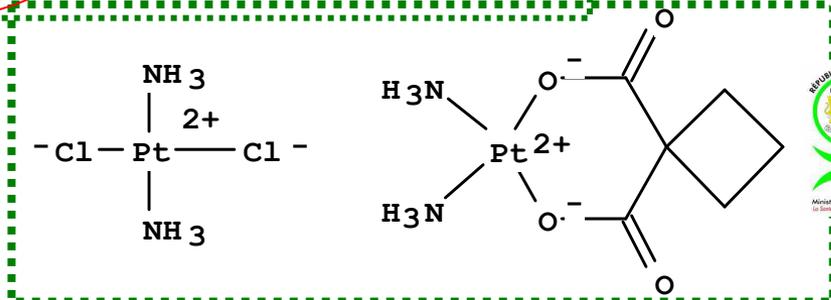
- moutardes azotées



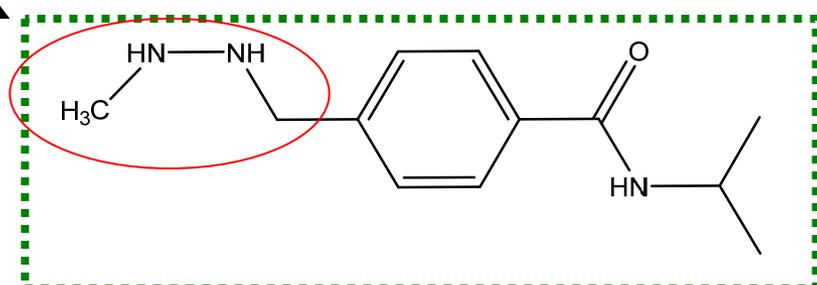
-



- **cisplatine** et dérivés



- **procarbazine**



* appelé chloraminophène en France et au Bénin

Agents alkylants : activation ... (exemple)

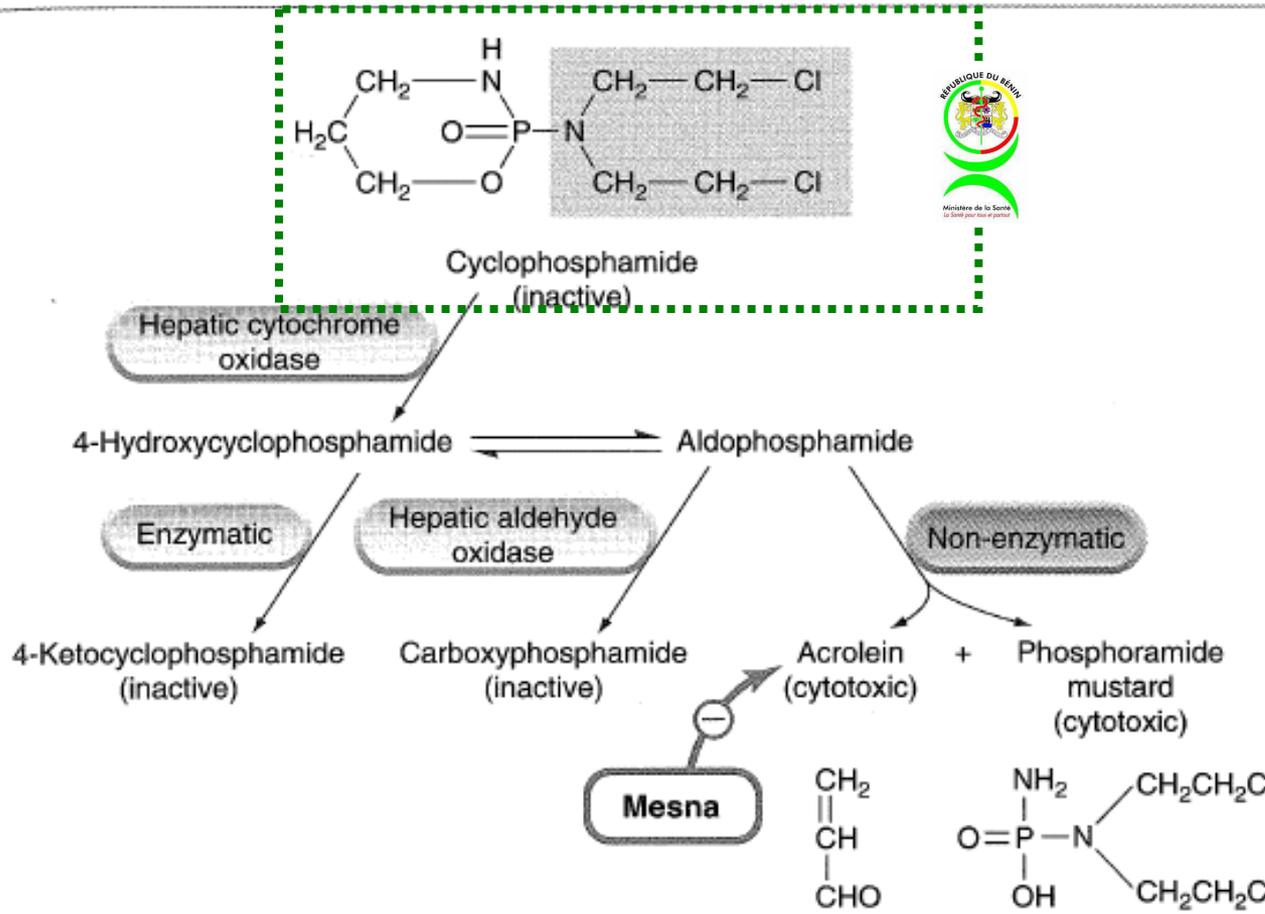
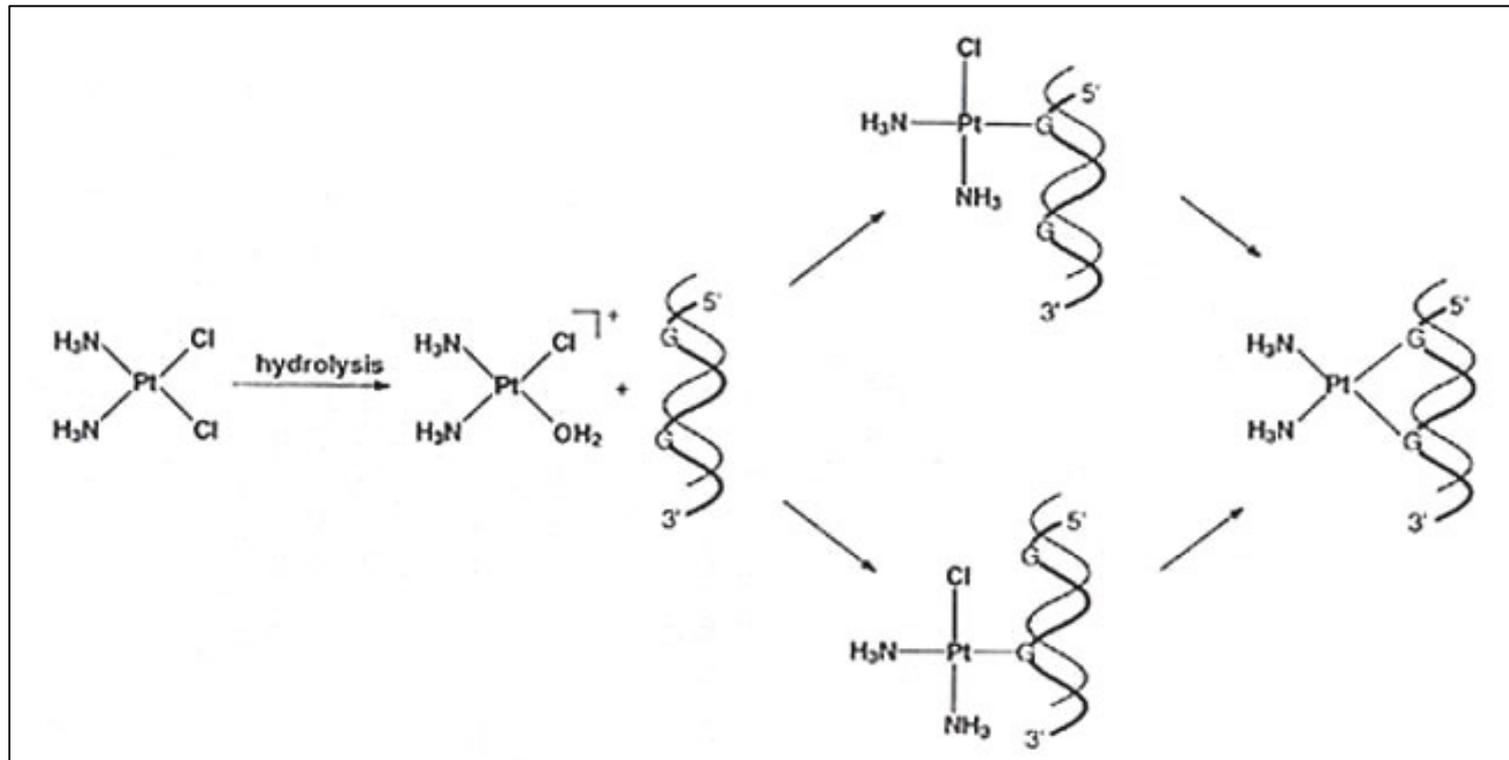
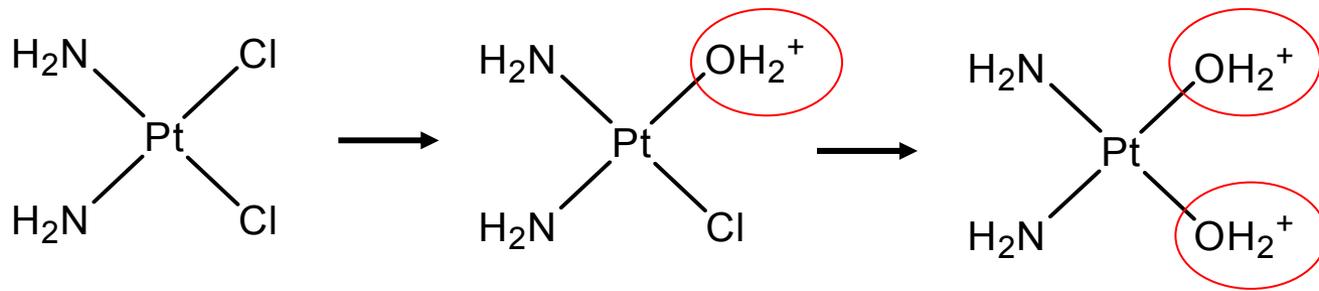


Fig. 50.6 The metabolism of cyclophosphamide. Cyclophosphamide is inactive until metabolised in the liver by P450 mixed function oxidases to 4-hydroxycyclophosphamide, which forms aldophosphamide reversibly. Aldophosphamide is conveyed to other tissues where it is converted to phosphoramidate mustard, the actual cytotoxic molecule, and acrolein, which is responsible for unwanted effects. The part of the cyclophosphamide molecule that gives rise to the active metabolites is shown in the blue box. Mesna (sodium 2-mercaptoethane sulfonate) interacts with acrolein, forming a non-toxic compound.

Rang (2003): p. 701

Mode d'action du cis-platine ...



from: Metals as drugs – Anticancer drugs - <http://www.portfolio.mvm.ed.ac.uk/studentwebs/session2/group29/cancdru.htm>

Agents alkylants: effets indésirables

- moutardes azotées / nitrosourées
 - fibrose pulmonaire
 - carcinogènes
- cisplatine et dérivés
 - myélosuppression
 - réactions anaphylactiques
 - néphrotoxicité, neurotoxicité, ototoxicité
- mitomycine (alkyle en O_6)
 - inhibition médullaire (toxicité cumulative)
 - néphrotoxicité

Antimétabolites

- antagonistes de l'acide folique
 - méthotrexate
- analogues des pyrimidines
 - fluorouracil
 - cytarabine
- analogues des purines
 - fludarabine
 - cladribine
 - 6-mercaptopurine
 - tioguanine



Methotrexate (1)

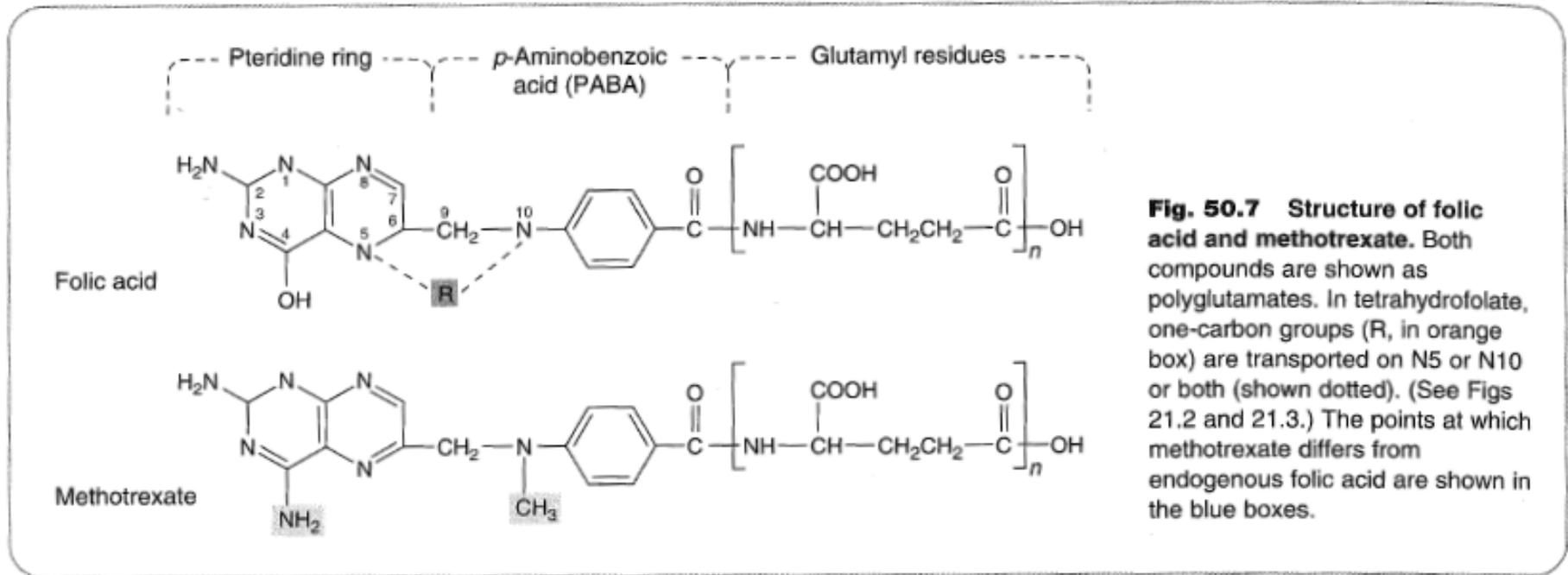
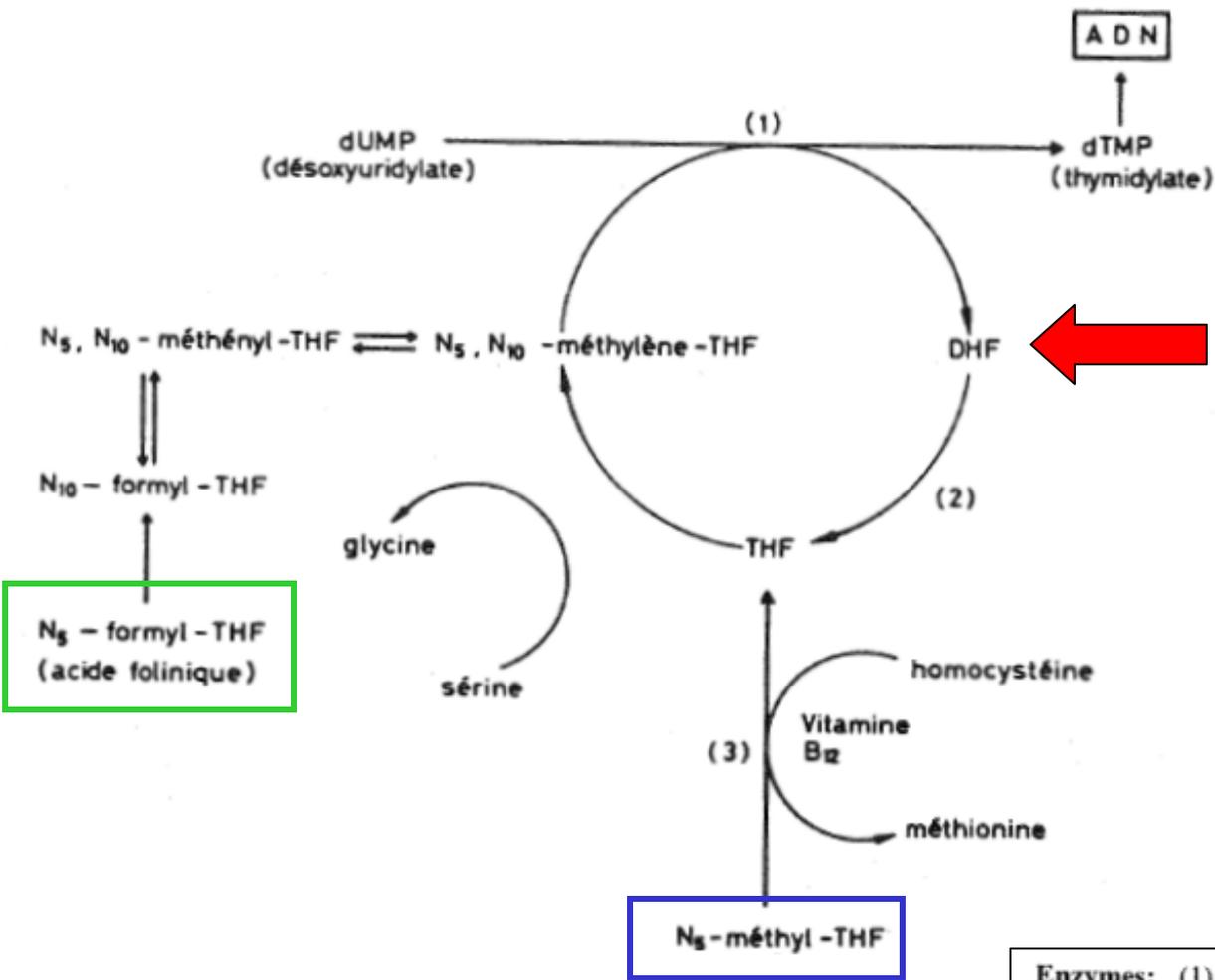


Fig. 50.7 Structure of folic acid and methotrexate. Both compounds are shown as polyglutamates. In tetrahydrofolate, one-carbon groups (R, in orange box) are transported on N5 or N10 or both (shown dotted). (See Figs 21.2 and 21.3.) The points at which methotrexate differs from endogenous folic acid are shown in the blue boxes.

Rang (2003): p. 701



Methotrexate

(2)

Enzymes: (1) thymidylate-synthétase
 (2) dihydrofolate-réductase
 (3) méthionine-synthétase

Folates:
 N₅-méthyl-THF
 N₅, N₁₀-méthylène-THF
 N₁₀-formyl-THF
 N₅, N₁₀-méthényl-THF
 N₅-formyl-THF (acide folinique)

Actions:
 synthèse de la méthionine
 synthèse de thymidylate
 conversion sérine-glycine
 synthèse des purines
 synthèse des purines
 conversion en formes actives

Shorderet 1998 p. 670

Activation et autres actions du méthotrexate...

Tableau 11: Principaux mécanismes d'action du méthotrexate et de ses polyglutamates

	méthotrexate	polyglutamates du méthotrexate (G ₁ , G ₂ , G ₃)
1. Liaison DHFR: inhibition synthèse purique et pyrimidique	+++	+/-
2. Inhibition directe:		
GAR	+/-	+++
AICAR	+/-	+++
thymidylate-synthétase	+/-	+++

DHFR: dihydrofolate-réductase

GAR: glycinamide-ribonucléotide-transformylase

AICAR: amino-imidazole-carboxamide-ribonucléotide-transformylase

Résistance au méthothrexate ...

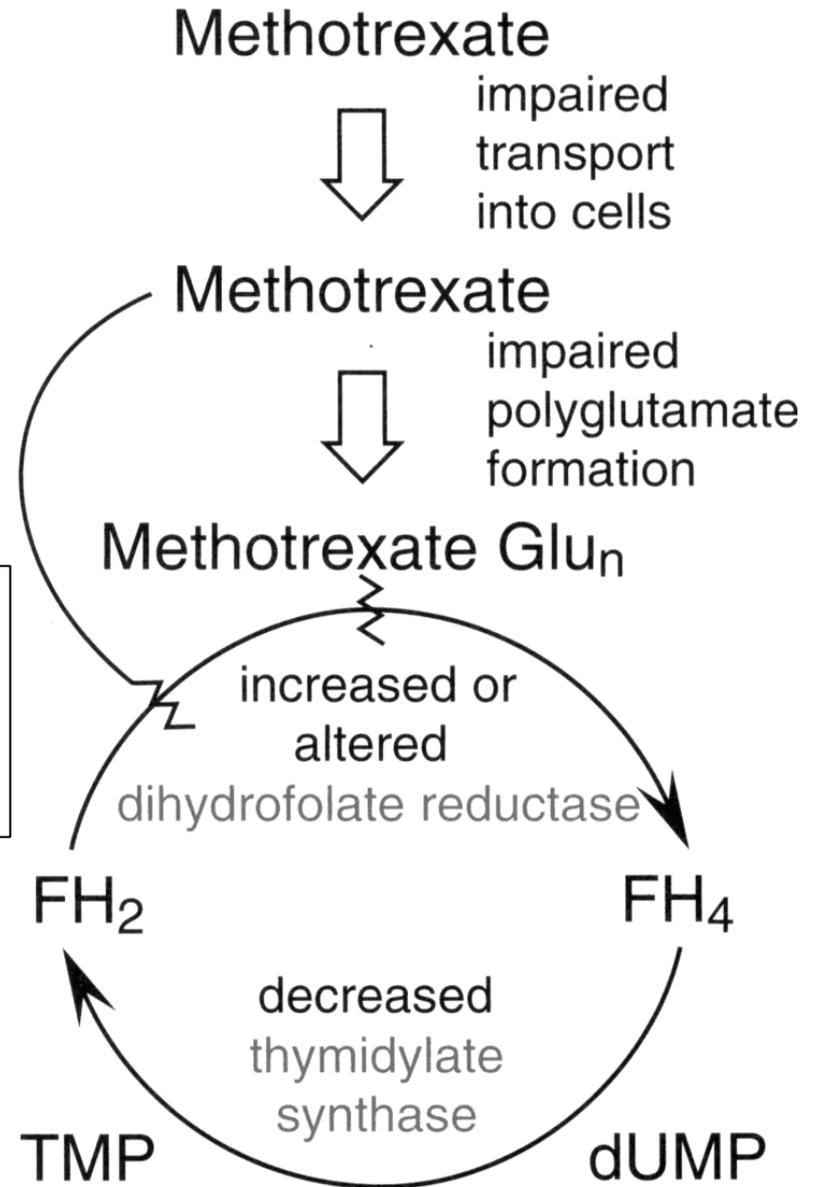
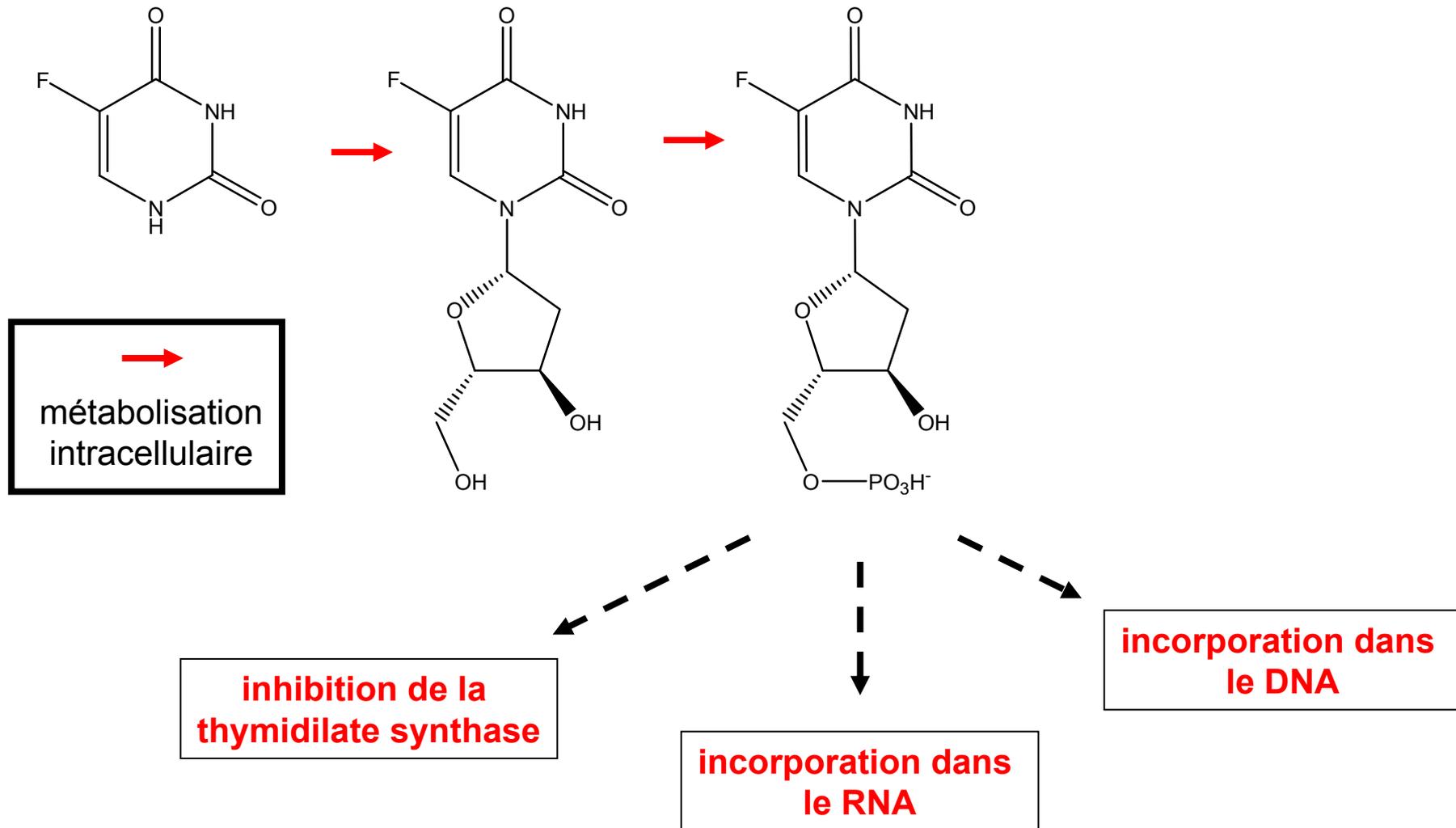


Figure 52-7. Mechanisms of tumor cell resistance to methotrexate.

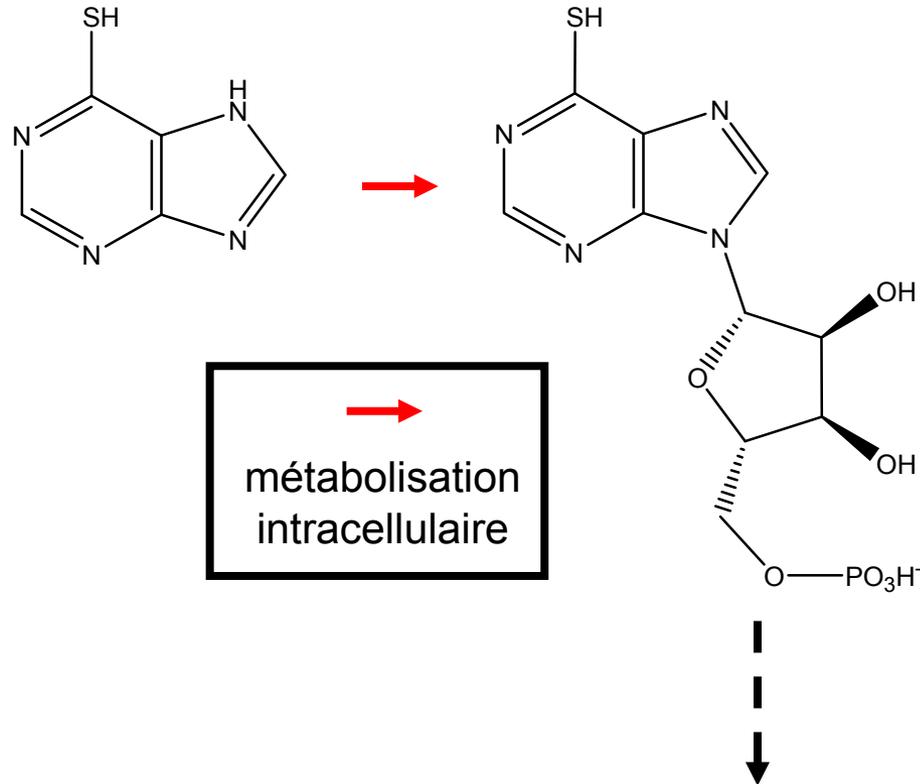
TMP, thymidine monophosphate; dUMP, deoxyuridine monophosphate; FH₂, dihydrofolate; FH₄, tetrahydrofolate; Glu_n, polyglutamate.

Goodman & Gilman's 10th ed. p. 1402

Mode d'action du 5-fluorouracil (comme exemple des analogues des pyrimidines)



Mode d'action de la 6-mercaptapurine (comme exemple des analogues des purines)



→
métabolisation
intracellulaire

inhibition de la conversion de l'acide inosinique (IMP) en

- adenylosuccinate (voie du dATP ...)**
- xanthate [XMP] (voie du dGTP...)**

Toxicité des antimétabolites

- méthotrexate
 - dépression médullaire
 - pneumopathie interstitielle
 - néphrotoxicité à haute dose (précip. de métabolites)
- analogues des pyrimidines
 - toxicité gastro-intestinale
 - mucites (limitant pour le fluorouracil)
 - érythème et rash

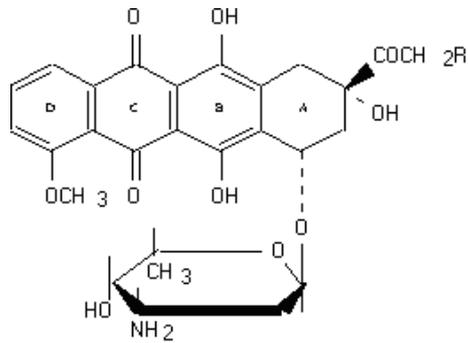
Antibiotiques et autres produits cytotoxiques

antibiotiques cytotoxiques

- 
- anthracyclines
 - **doxorubine**, **epidoxorubicine** et analogues (agents intercalants et inhibiteurs de la topoisomérase II)
 - dactinomycine
 - **bléomycine**
(induit également une fragmentation du DNA, médiée par la chélation des ions Fe^{++} , une interaction avec O_2 , et la formation d' $O_2^{\cdot-}$ et de radicaux $OH\cdot$)
 - **procarbazine** (multiples actions; métabolites actifs)

dérivés d'origine végétale

- étoposide (inhibent aussi les fonctions mitochondriales)
- camptothécines (lient et inhibent la topoisomérase I)



Doxorubicin R = OH
 Daunorubicin R = H

Intercalation de la doxorubicine et du DNA entraînant un inhibition de l'hélicase, de la topoisomérase, et des RNA polymérase

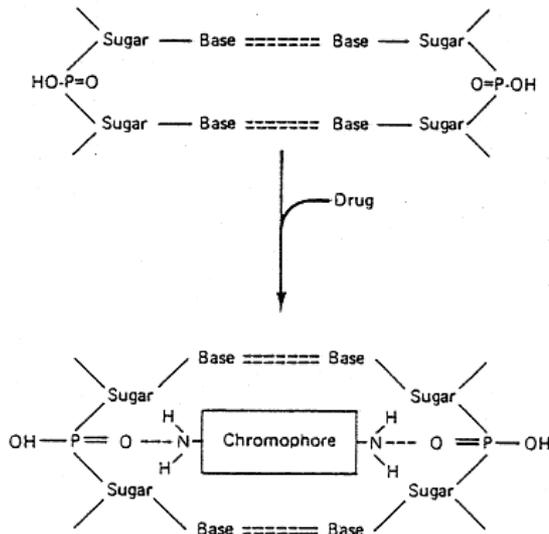
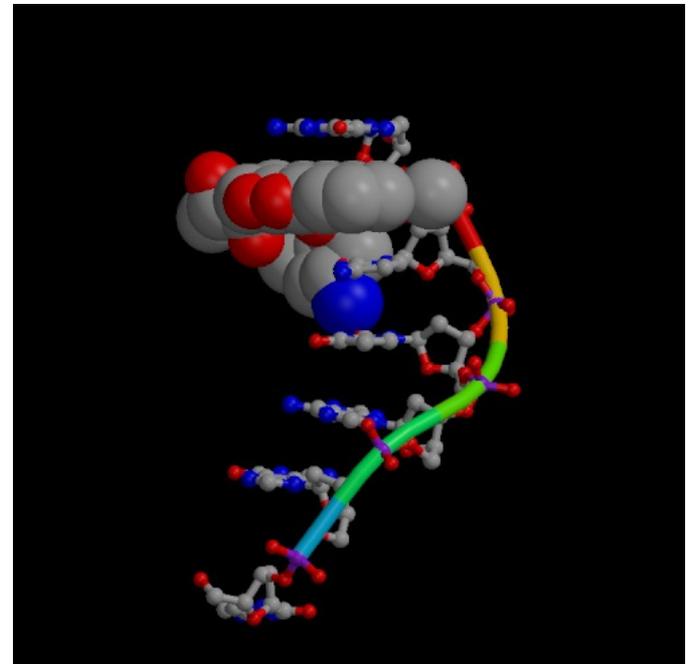


Figure 8.4 Binding of intercalators to DNA. Note that the intercalation of the drug is stabilised by hydrogen bonding between the amino groups of the drug and the phosphate groups of the backbone while the hydrophobic interaction of the drug chromophore and the bases increases as a result of the increased aromaticity of the drug. The distance between the NH₂ groups of acridines and ethidium is about 1 nm.



From: <http://www.jonathanpml.com/intercalation/>
 University of Manchester, UK

Action des anthracyclines, etoposides et camptothécines

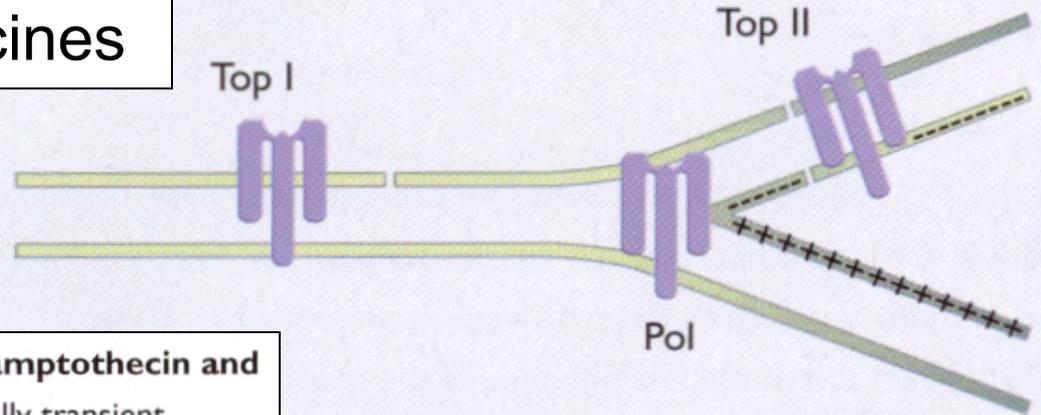
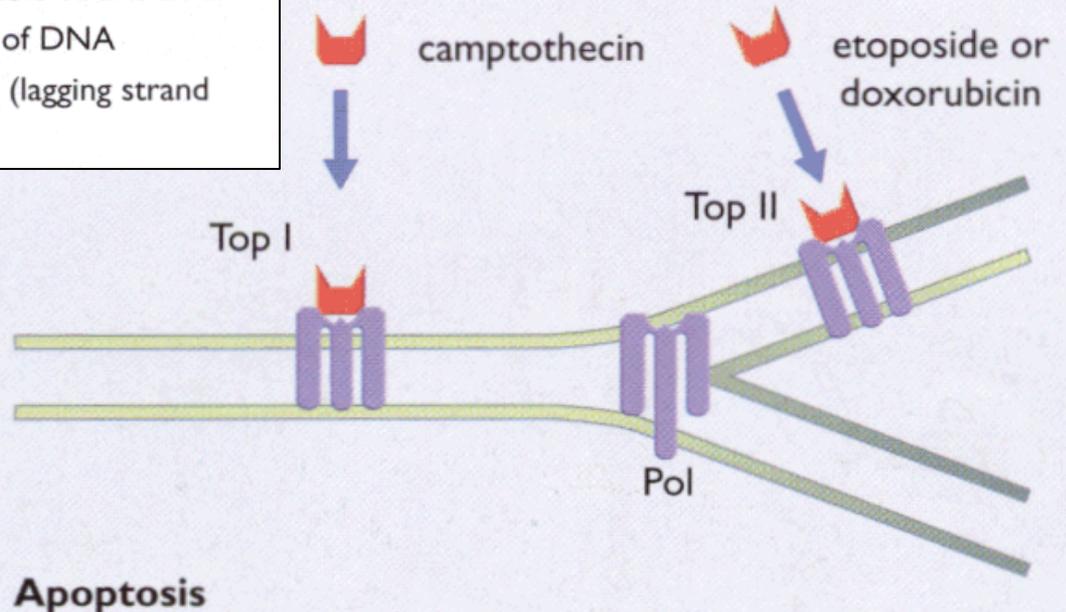
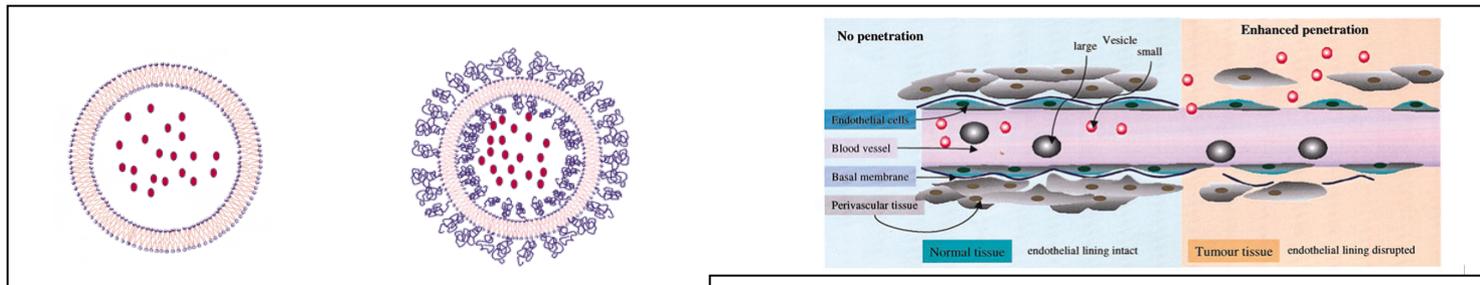


Fig. 28.25 Diagram showing sites of action of camptothecin and etoposide or doxorubicin. They stabilize the normally transient covalent cleavage in replicating DNA produced by topoisomerase I (Top I) and/or topoisomerase II (Top II), which produces a double-strand DNA break by collision with the DNA replication apparatus of DNA polymerase α (leading strand 5'→3') and polymerase δ (lagging strand 3'→5') (Pol).



Toxicité des agents intercalants

- toxicité générale des agents anticancéreux (myélosuppression, alopecie, mucites, vomissements, causticité)
- toxicité cardiaque cumulative
 - "myofibrillar dropout": dilatation du réticulum sarcoplasmique et perte progressive des myofibrilles; troubles de la conduction et du rythme, insuffisance cardiaque
 - s'observer au delà d'une dose totale de 450-550 mg/m²;
 - atténuation par formulation sous forme liposomale (liposomes pégylés)



Pharmaceutical Journal Vol 263 No 7060 p309-318
<http://www.pharmj.com/Editorial/19990828/education/parenteral.html>

Mécanisme possible de la toxicité cardiaque de la doxubicine

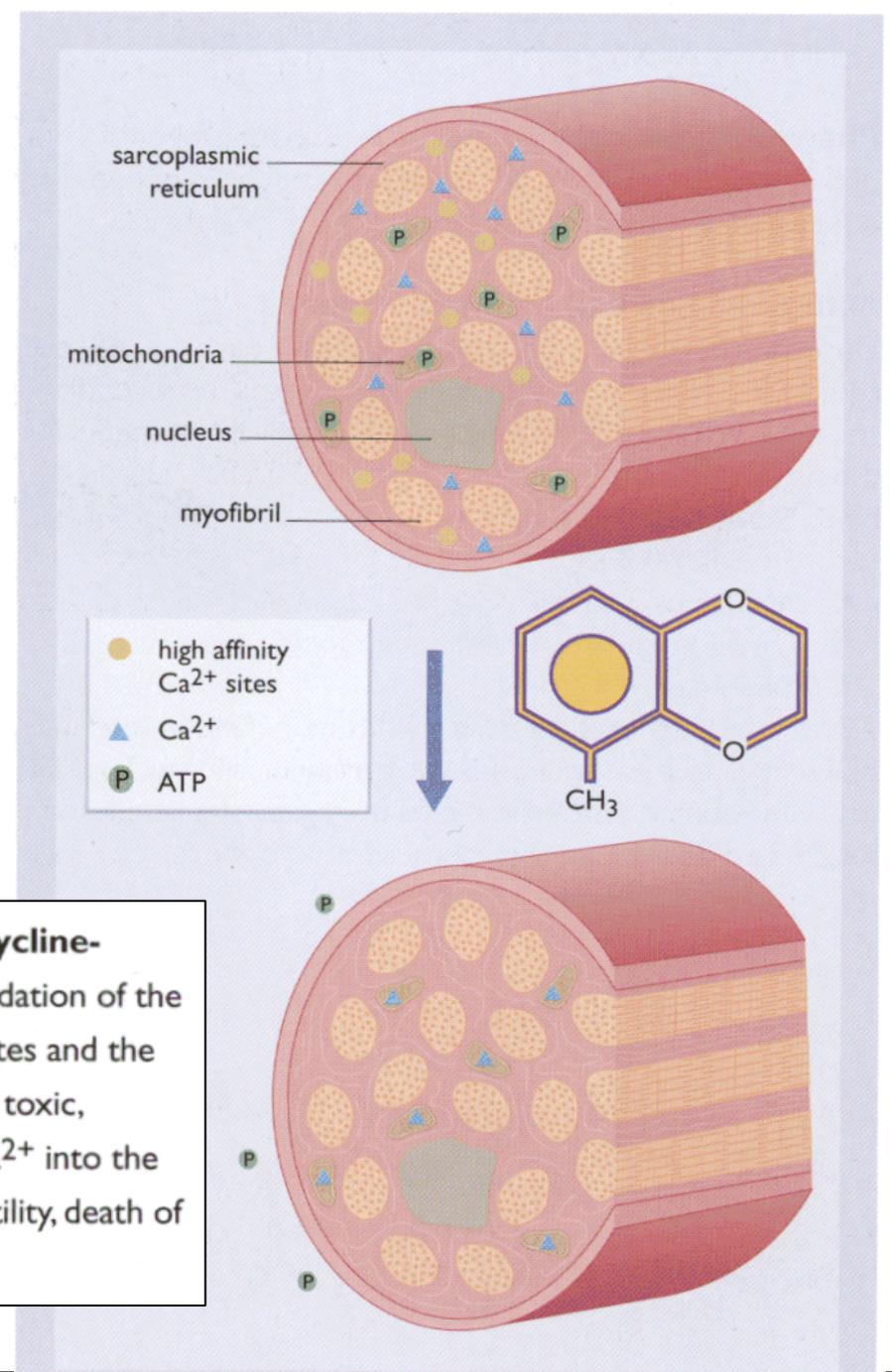


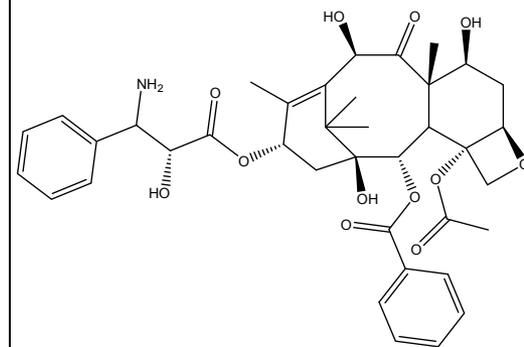
Fig. 28.28 Diagram to show the mechanism of anthracycline-mediated cardiotoxicity. Free radical quinones cause peroxidation of the sarcoplasmic reticulum with loss of high-affinity Ca^{2+} binding sites and the release of Ca^{2+} into the cytoplasm. Excess intracellular Ca^{2+} is toxic, resulting in the disruption of actin and myosin and uptake of Ca^{2+} into the mitochondria to displace ATP (P), resulting in a loss of contractility, death of cells and, later, thinning of the heart wall.

Agents agissant sur les microtubules

Se lient à la tubuline et inhibent sa polymérisation ou sa dépolymérisation...

- Alcaloïdes de la *Vinca* (pervenche)

- vincristine
- vinblastine
- vinorelbine



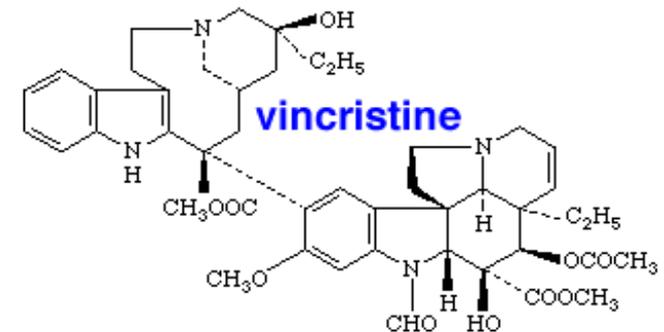
Catharanthus roseus - Madagascar Periwinkle

Family: Apocynaceae



© 2000 W. J. Hayden

This common ornamental plant is the source of two important anticancer compounds, vincristine and vinblastine, important in treating childhood leukemia.

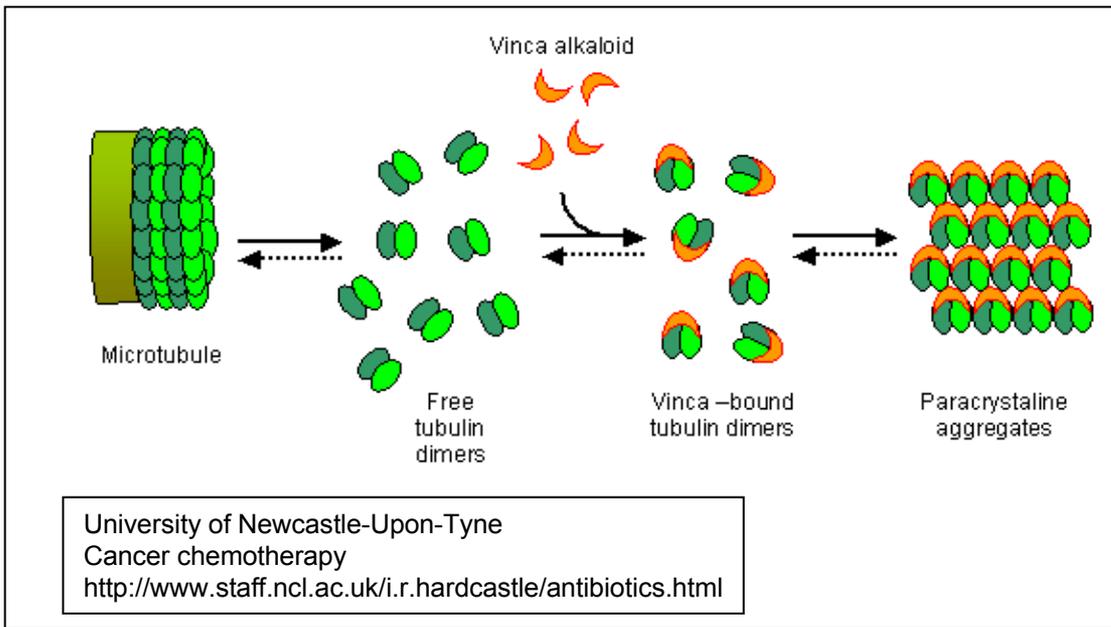


- Taxanes

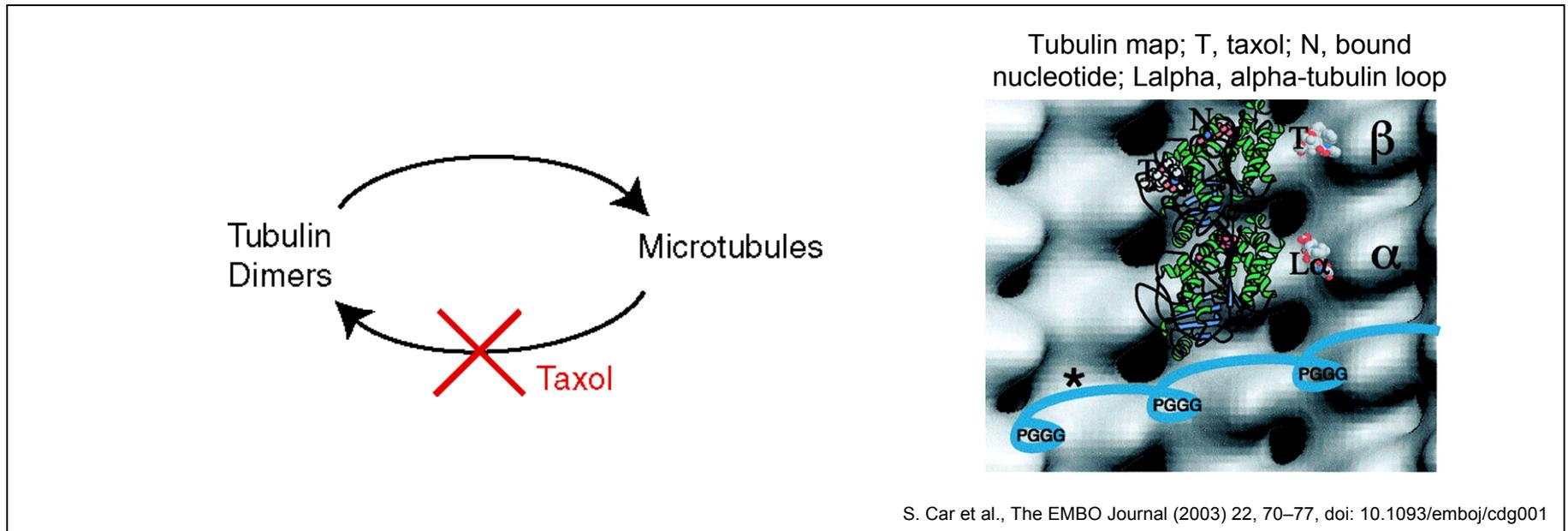
- paclitaxel
- docetaxel

Histoire du paclitaxe (TAXOL):
<http://www.botanical-online.com/taxol.htm>





Mode d'action des alcaloïdes du *Vinca* et des Taxanes



Toxicité des alcaloïdes de la Vinca et des Taxanes

- alcaloïdes du Vinca
 - myélosuppression (faible)
 - neuropathie périphérique (paresthésies, faiblesse musculaire, constipation [iléus])
- Taxanes
 - myélosuppression (importante)
 - neurotoxicité cumulative
 - rétention hydrosaline (oedèmes)

"Tout sur les microtubules":

Cytoskeletal Structure and Function: <http://bio.winona.edu/berg/308s04/Lec-note/22-new.htm>

Structure and Function of microtubules: http://www.cytochemistry.net/cell-biology/microtubule_intro.htm

Hormones (1)

Action sur les cancers de tissus sensibles à l'action des hormones...

- glucocorticoïdes
 - inhibent la prolifération des des lymphocytes
 - leucémies et lymphomes
 - adjuvants dans les cancers du SNC (primitifs ou métastases) sur base de leur action de ↓ de la pression intracrânienne
 - oestrogènes
 - cancers de la prostate
 - sensibilisation des cellules oestrogéno-dépendantes au repos (par stimulation de leur prolifération)
 - antagonistes des oestrogènes
 - cancer du sein
- inhibiteurs de synthèse des oestrogènes
- cancer du sein chez la femme post-ménoposée

Hormones (2)

- progestagènes
 - cancers de l'endomètre
 - cancers rénaux hormono-dépendants
- analogues de la GRH
 - cancer sur sein et cancer de la prostate (bloquage de la sécrétion de testostérone)
- analogues de la somatostatine
 - diverses tumeurs exprimant le récepteur à la somatostatine

Anticorps monoclonaux

Anticorps chimériques (homme souris)
reconnaissant spécifiquement des constituants de
surface (récepteurs, ...)

- rituximab
 - reconnaît spécifiquement les cellules B
- trastuzumab
 - reconnaît la protéine Her2/neu, membre de la famille du récepteur de l'EGF
- et depuis lors une grande série...

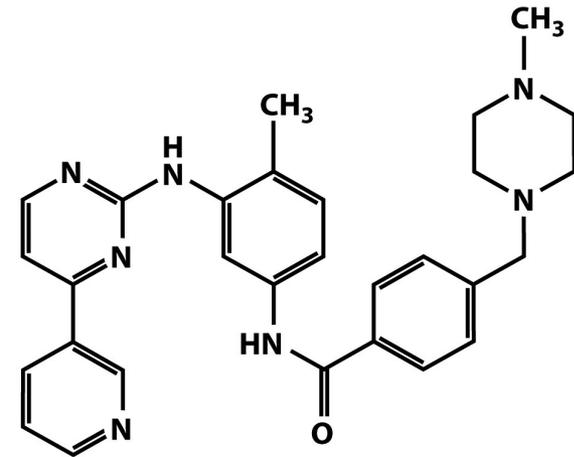
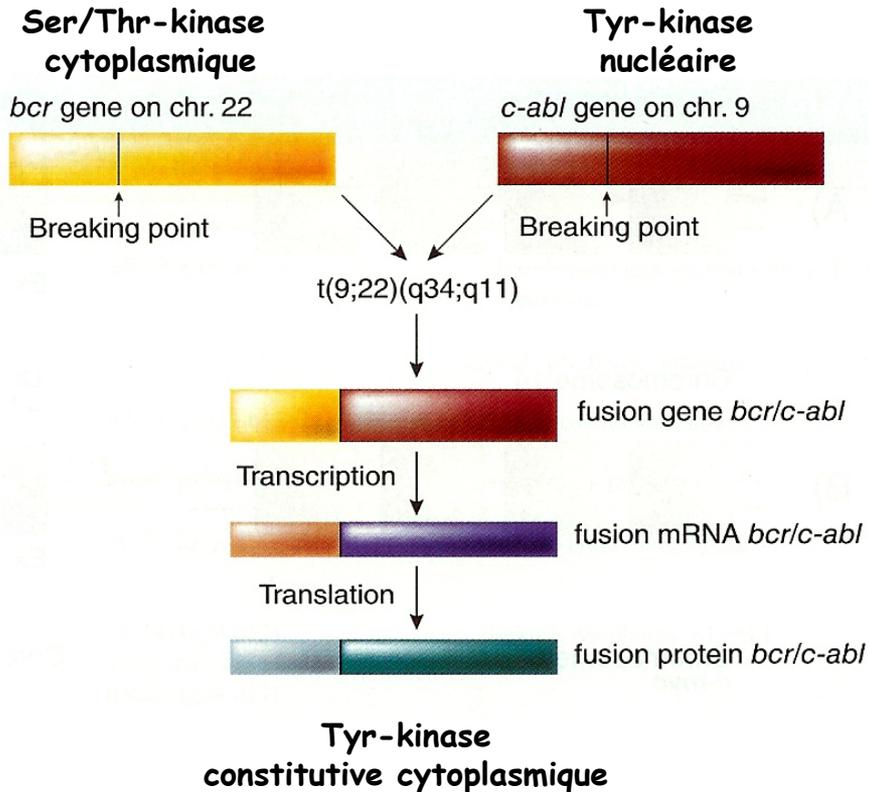
Anticorps “Mabs”	Nom déposé	Antigènes	Cibles	Indications (reconnues en Belgique)	Remarques
<i>Bevacizumab</i>	Avastin	VEGF (vascular endothelial growth factor)	Cellules endothéliales angiogéniques	cancers colorectal et mammaire métastasés; cancers pulmonaire et rénal	association à une chimiothérapie
<i>Trastuzumab</i>	Herceptin	HER-2 (facteur de croissance Neu)	Cellules tumorales	Cancer du sein métastasé avec surexpression de HER-2 Cancer de l'estomac	aussi traitement précoce de certains cancers du sein non métastasés avec surexpression de HER-2
<i>Cetuximab</i>	Erbix (IgG1)	EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique)	Cellules tumorales	cancer colorectal métastasé et carcinome épidermoïde de la tête et du cou.	
<i>Panitumumab</i>	Vectibix (IgG2)				
<i>Alemtuzumab</i>	Mabcampath	CD52	lymphocytes B et T	leucémies lymphoïdes chroniques	
<i>Rituximab</i>	Mabthera	CD20	lymphocytes B	lymphomes, en cas d'échec de la chimiothérapie,	aussi dans l'arthrite rhumatoïde résistante aux autres inducteurs de rémission
<i>Ibritumomab tiuxétan</i>	Zevalin	CD20 !! marquage à l'yttrium-90 !!	lymphocytes B	lymphomes non hodgkiniens chez l'adulte après traitement par le rituximab.	
<i>Ipilimumab</i>	Yervoy	CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4)	Lymphocytes T	mélanome non-réséquable ou métastatique	en inhibant CTLA-4, ipilimumab stimule le système immunitaire

Autres produits modificateurs des réponses biologiques

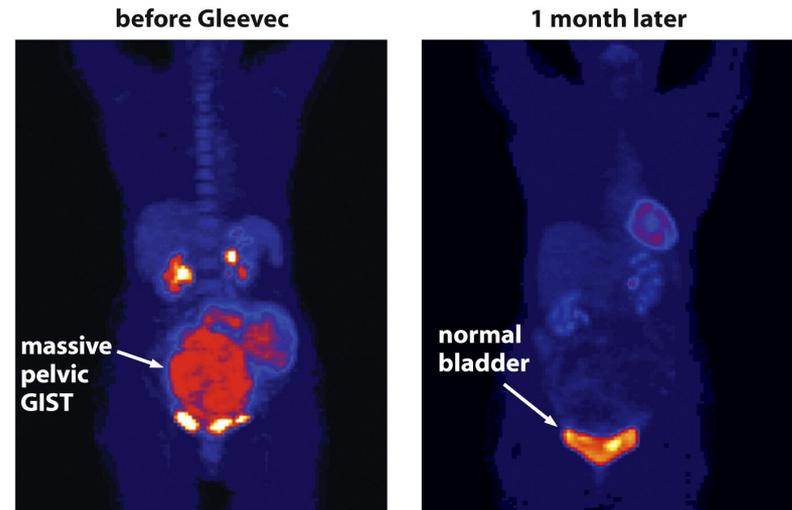
- imanitib
 - inhibiteur de la cascade signalétique des tyrosine kinases et d'autres kinases
 - spécifiquement actif vis-à-vis de la leucémie myéloïde chronique
- interféron-gamma
- aldeskeukine
 - interleukine 2 (inducteur de réponses inflammatoires entraînant la destruction de certaines tumeurs).

Imanitib: le premier inhibiteur des thyrosine kinase

Chromosome de Philadelphie (fusion génique):



Gleevec®
(imatinib mesylate)



« Inibs »	Nom déposé	Cibles (protéine tyrosine kinase)	Cancer
Imatinib	Glivec	bcr/abl c-Kit) PDGFR	leucémie myéloïde chronique tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)
Dasatinib Nilotinib	Sprycel Tasigna	bcr/abl (Src)	leucémie myéloïde chronique (résistante à l'imatinib)
Lapatinib	Tyverb	HER2/neu	cancer du sein avancé ou métastaté
Gefitinib	Iressa	EGFR-1	cancer bronchique non à petites cellules (NSCLC),
Erlotinib	Tarceva	EGFR-1	cancer bronchique non à petites cellules (NSCLC), cancer du pancréas
Sorafenib	Nexavar	VEGFR2 (Raf Kinase, PDGFR, c-Kit)	carcinome rénal métastaté, cancer du foie
Sunitinib	Sutent	VEGFR2 (PDGFR, c-Kit)	tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) cancer du rein avancé et/ou métastaté
Pazopanib	Votrient	VEGFR-1,2,3, PDGFR, c-kit.	cancer du rein avancé
Pazopanib	Votrient	VEGFR-1,2,3, PDGFR, c-kit.	cancer du rein avancé
Olaparib , Iniparib, Veliparib	---	PARP (DNA repair enzyme)	cancer des ovaires associé à mutations BRCA1 et 2

Prévention et traitement de la toxicité des anticancéreux

	Effets indésirables	Prévention du risque Correction des effets indésirables
R a p i d e s	Nausée-vomissements	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention: corticoïdes et éventuellement anxiolytiques - Anti-émétiques, métoproclamide, sétrons et anti-NK1 (aprépitant)
	Toxicité GI	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-diarrhéiques et anti-spasmodiques - Laxatifs et/ou lavements
	Toxicité veineuse	<ul style="list-style-type: none"> - Vérification de l'abord veineux par rinçage de la veine par solution physiologique - Privilégier l'abord veineux central par chambre implantable - Traitement immédiat des extravasations (risque de nécrose)
	Hypersensibilité (fièvre, prurit, oedème, érythème, ...)	<ul style="list-style-type: none"> - Pré-médications par anti-histaminiques et corticoïdes. - Ralentissement, voire arrêt de la perfusion et traitements symptomatiques
	Néphro- et urotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperhydratation (2 à 4 litres par jour) avant et après (cisplatine) - Surveillance du pH > 7 (méthotrexate) - Utilisation du Mesna lorsque fortes doses de cyclophosphamide
	Hépatotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance des transaminases

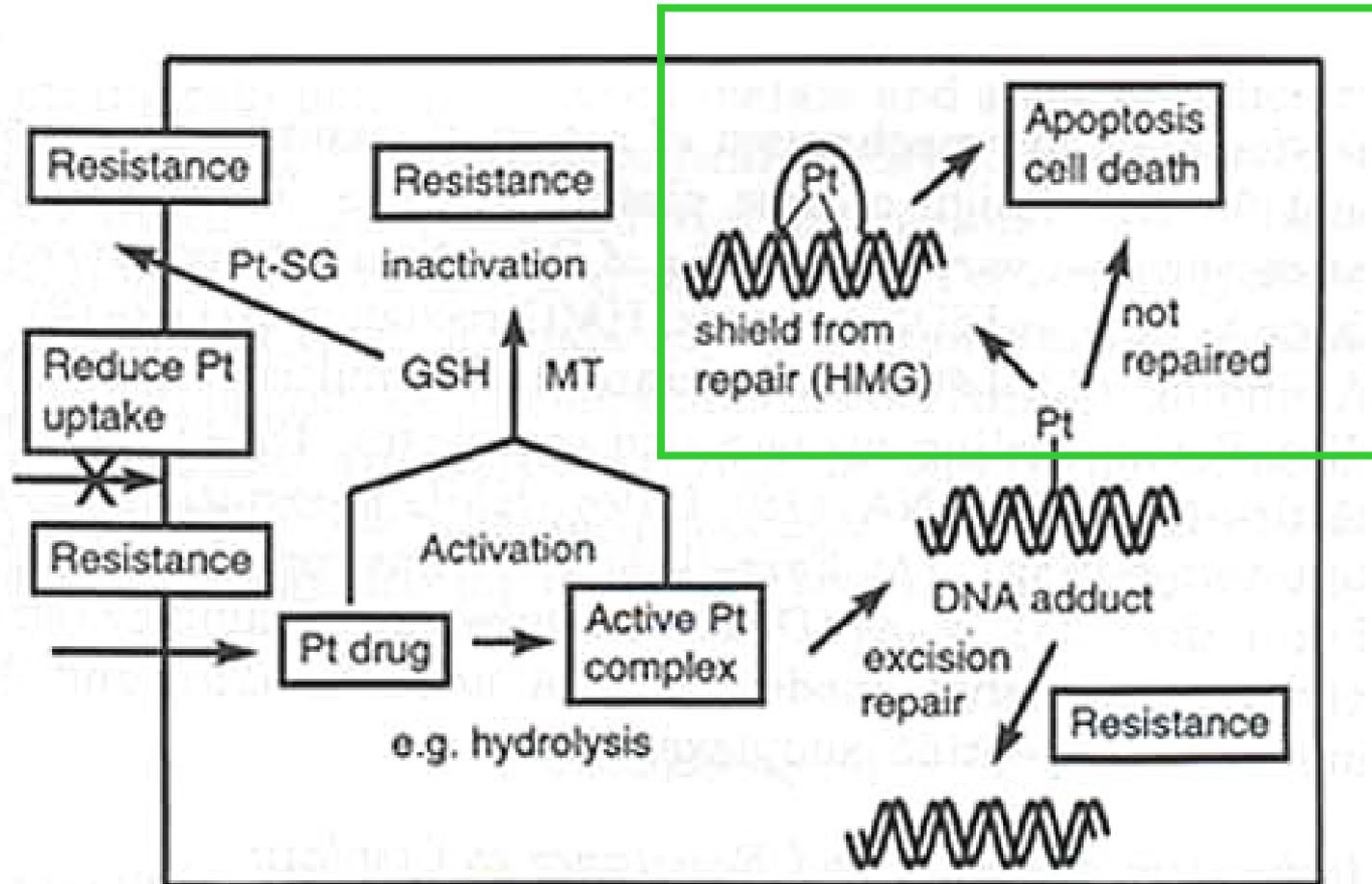
	Effets indésirables	Prévention du risque Correction des effets indésirables
P R É C O C E S	Myélotoxicité - <u>Leucopénie</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de la durée de la neutropénie par utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (GM-CSF, G-CSF) - Surveillance NFS - Respect d'un intervalle suffisant entre les cures (3 semaines génér.) - Surveillance clinique (fièvre), hygiène - Antibiothérapie
	- <u>Thrombopénie</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Transfusion de concentrés plaquettaires si nombre trop insuffisant - Proscrire anti-thrombotiques (aspirine, ...)
	- <u>Anémie</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance NFS - Erythropoïétine
	Atteinte du système immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> - voir 'Leucopénie'
	Asthénie, Anorexie	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes, nutrition artificielle
	Mucite	<ul style="list-style-type: none"> - Hygiène bucco-dentaire stricte - Bains de bouche désinfectants sans alcool (plusieurs fois par jour); - Anti-douleurs et anesthésiques locaux (xylocaïne) - Anti-fongiques et anti-herpes en cas d'infection documentée - KGF avant et après la chimiothérapie
	Alopécie	<ul style="list-style-type: none"> - Port d'un casque réfrigérant (jusqu'à deux heures après) - Patience (généralement réversible); minoxidil pour aider à la repousse

Prévention et traitement de la toxicité des anticancéreux

	Effets indésirables	Prévention du risque Correction des effets indésirables
R e t a r d é s	Cardiomyopathies	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance clinique, écho- et électromyocardique - Respect des doses totales cumulées (ex: 550 mg/m² pour la doxo.) - Atténuation par formulation sous forme liposomiale
	Fibrose pulmonaire	---
	Neurotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance neurologique - Réduction posologique (voire arrêt du traitement) - Respect des doses maximales
	Infertilité, effets mutagènes et tératogènes	<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indications en cas de grossesse et d'allaitement - Cryoconservation du sperme et des ovules chez l'individu jeune

Back-up

Activité et résistance au cis-platine ...



from: Metals as drugs – Anticancer drugs - <http://www.portfolio.mvm.ed.ac.uk/studentwebs/session2/group29/cancdru.htm>