

Pharmacologie générale:

9. Chimiothérapie

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



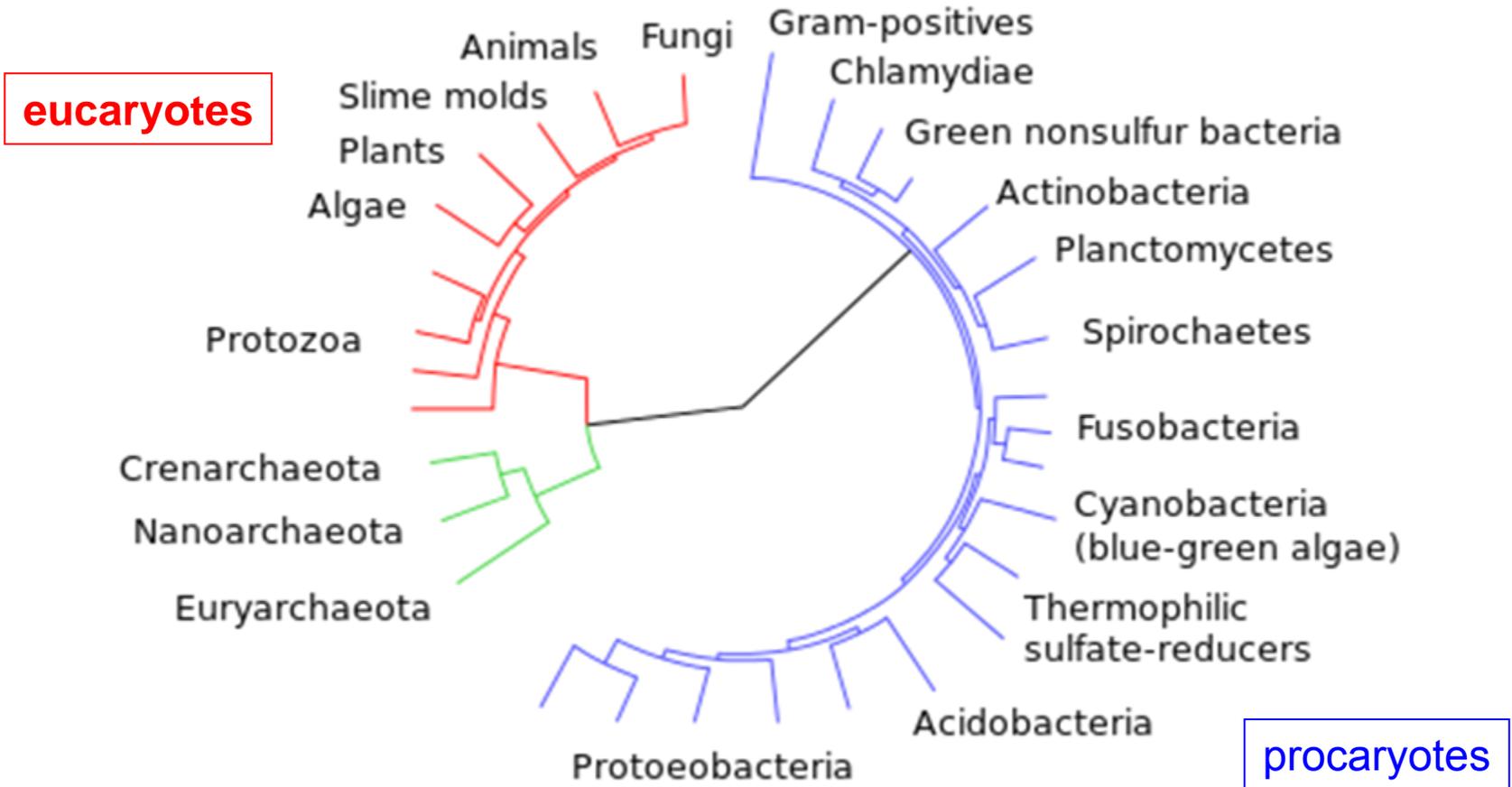
Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



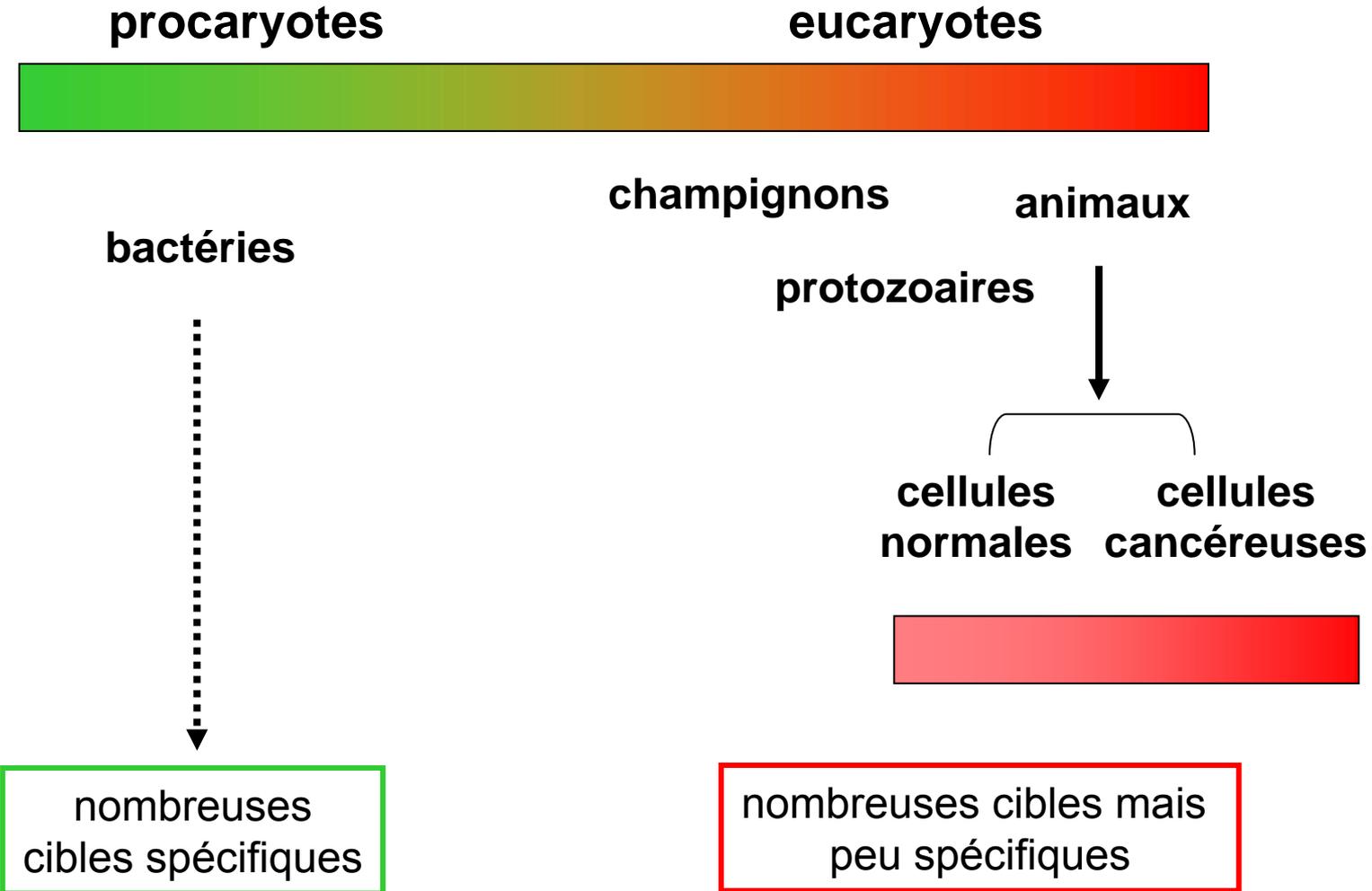
Chimiothérapie: définition et principes

- définition:
 - originale (restreinte): utilisation de substances chimiques pour détruire des agents infectieux
 - actuelle: inclut
 - les substances naturelles
 - les substances agissant sur les cellules cancéreuses
- principes:
 - utilisation d'**agents toxiques pour un organisme cible vivant** (virus, bactéries, champignon, protozoaire, cellule cancéreuse) mais si possible **sans action sur l'hôte**
 - venant **en support ou palliant le défaut des défenses naturelles** (immunité innée et acquise; défenses de l'hôte)

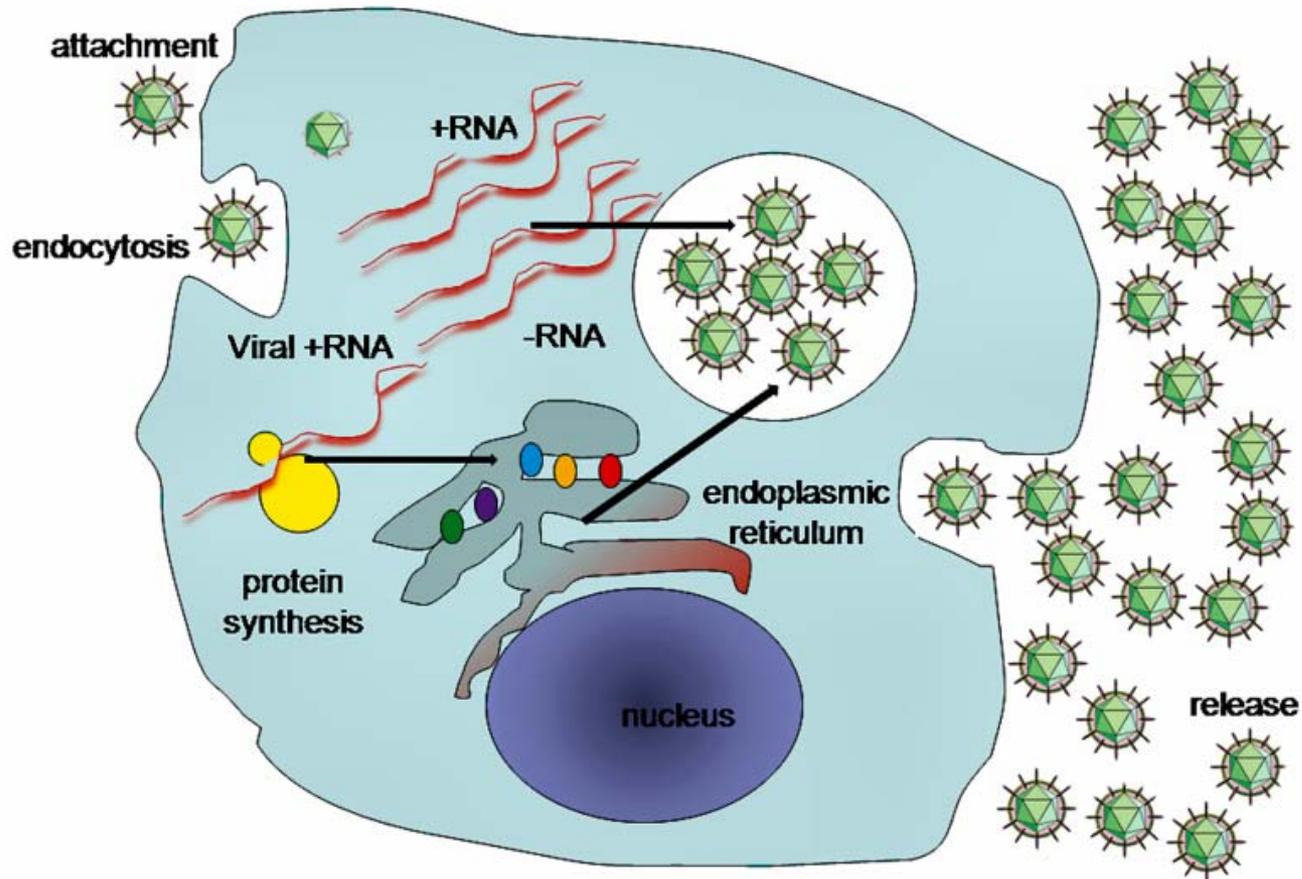
Classification des êtres vivants doués d'activité de réplication autonome



Différentiation des voies métaboliques

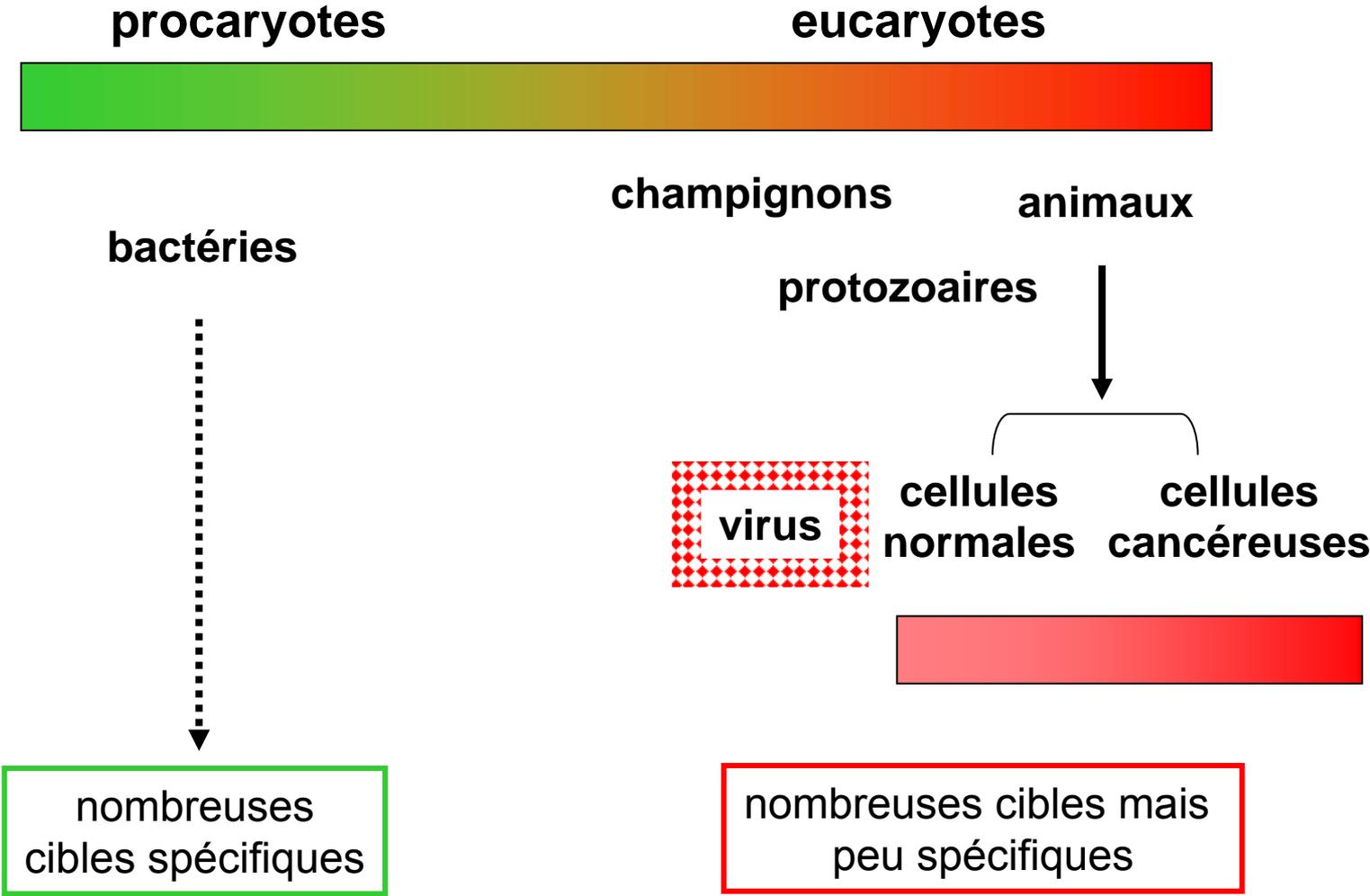


Cycle de reproduction d'un virus

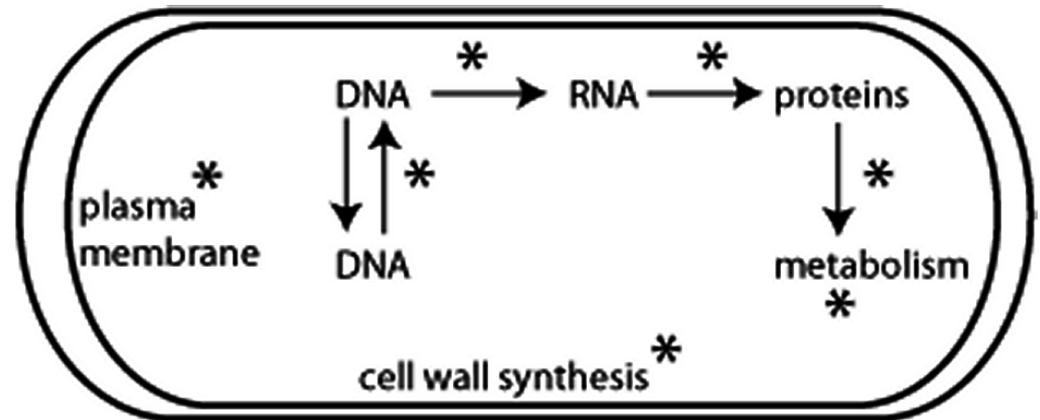
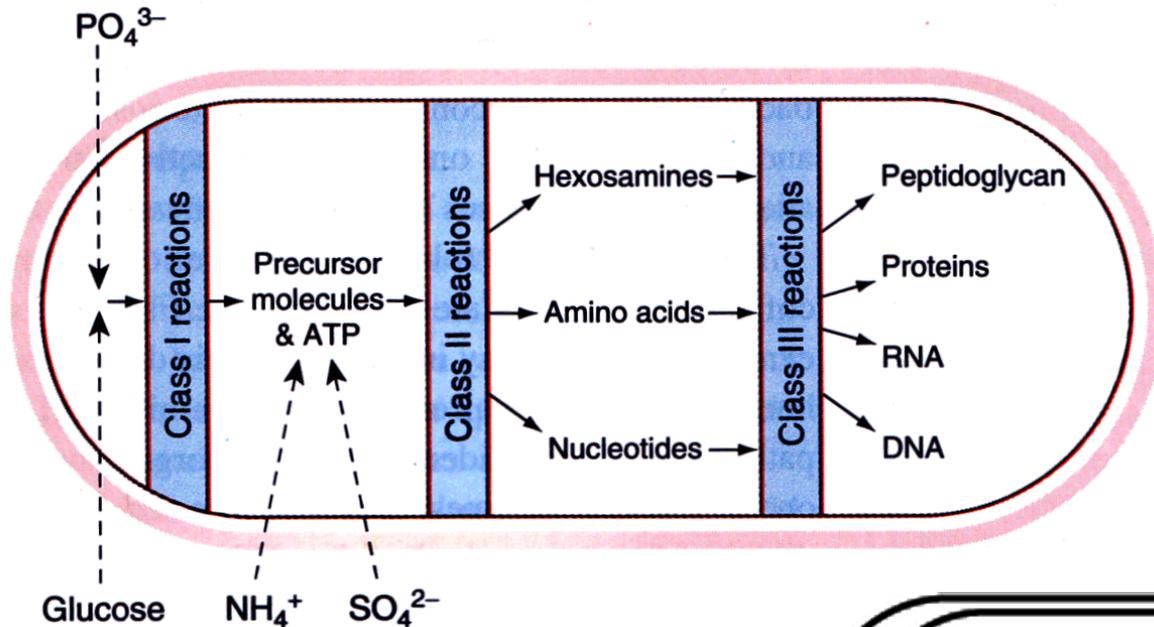


Le virus utilise la machinerie cellulaire **eucaryote** pour se multiplier

Différentiation des voies métaboliques



Métabolisme et cibles bactériennes



Antibiotics act at all of these points

The original process of discovery and assessment



Waksman and Fleming ...

From the point of view of human benefit, never was a Nobel prize so justifiably awarded as was the award to Selman Waksman for the discovery of streptomycin and other antibiotics produced from *Streptomyces spp.* Waksman and his talented team (many of whom went on to make important antibiotic discoveries in their own right) developed the concept of **systematic screening** of microbial culture products for biological activity, a technology which has provided the foundation of the antibiotic industry, and for this alone his name should rank high in any pantheon of microbiology.

J. Davies: In Praise of Antibiotics, ASM News
<http://www.asm.org/memonly/asmnews/may99/feature6.html>

Constituants et processus biochimiques cibles pour les agents anti-infectieux (1 de 2)

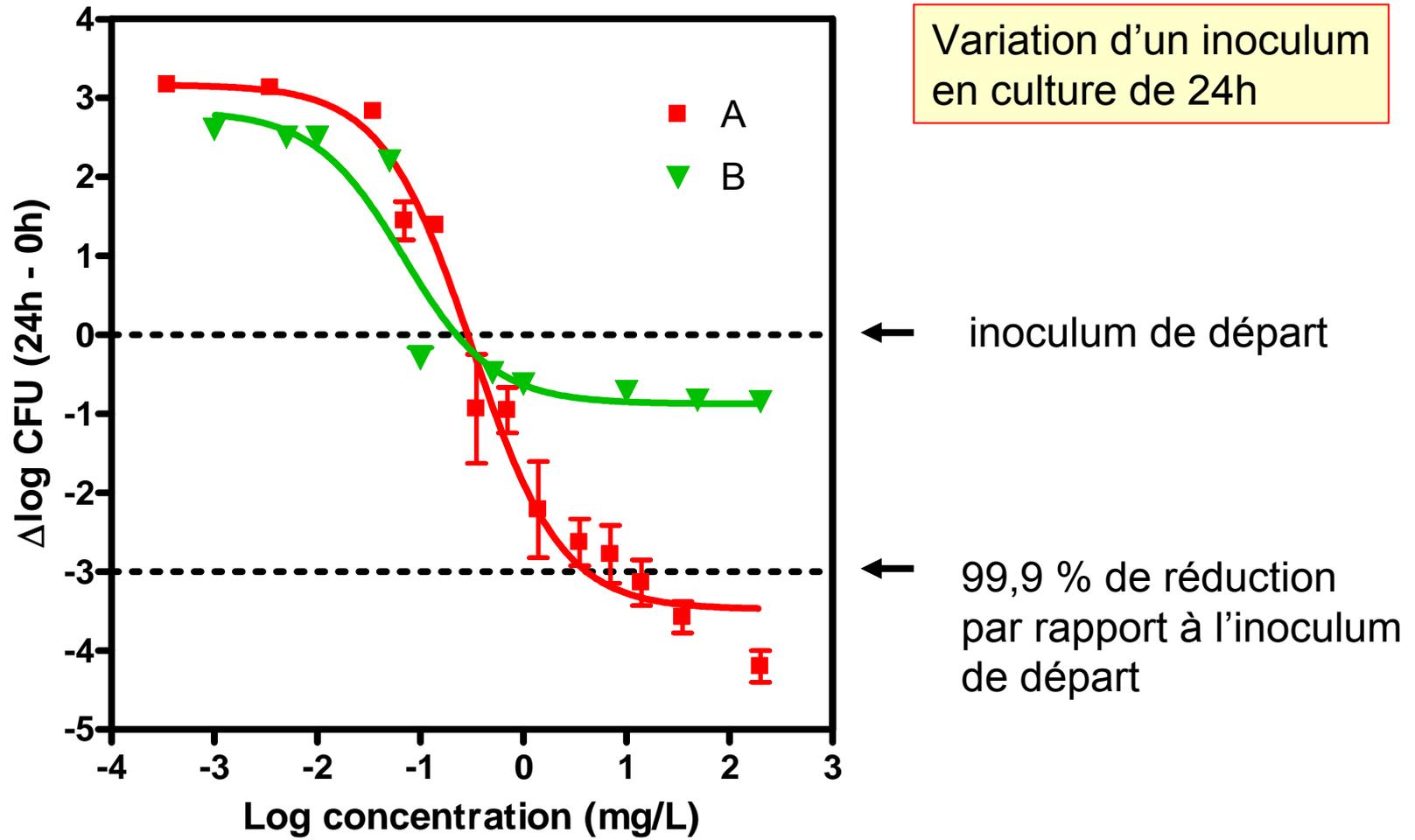
Classe	sous-classe	organisme		
		bactéries	champignons	virus
classe I: glucose et autres sources de carbone	catabolisme du glucose	peu de cibles utiles		
classe II: production d'énergie et de constituants de faible poids moléculaire autre que le glucose	vitamines	antagonistes de l'acide folique (sulfamides)		
	stérols		azolés (ex. fluconazole)	
	production d'ATP	diarylquinolines (nouveaux antituberculeux)		

Constituants et processus biochimiques cibles pour les agents anti-infectieux (2 de 2)

Classe	sous-classe	organisme		
		bactéries	champignons	virus
classe III: formation et maturation de macromolécules	protéines	nombreux antibiotiques		inhibiteurs de la protéase du virus HIV
	acides nucléiques	fluroquinolones	fluorouracile	<ul style="list-style-type: none"> • nombreux antiviraux • inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus HIV • inhibiteurs de l'intégrase du virus HIV
	peptidoglycan et autres	β -lactames glycopeptides	echinocandines	
	membrane péricellulaire	lipoglycopeptides polymyxines	amphotéricine /nystatine	inhibiteurs de fusion du virus HIV

Le but de l'antibiothérapie est d'éradiquer ...

Bactericidal vs. Static



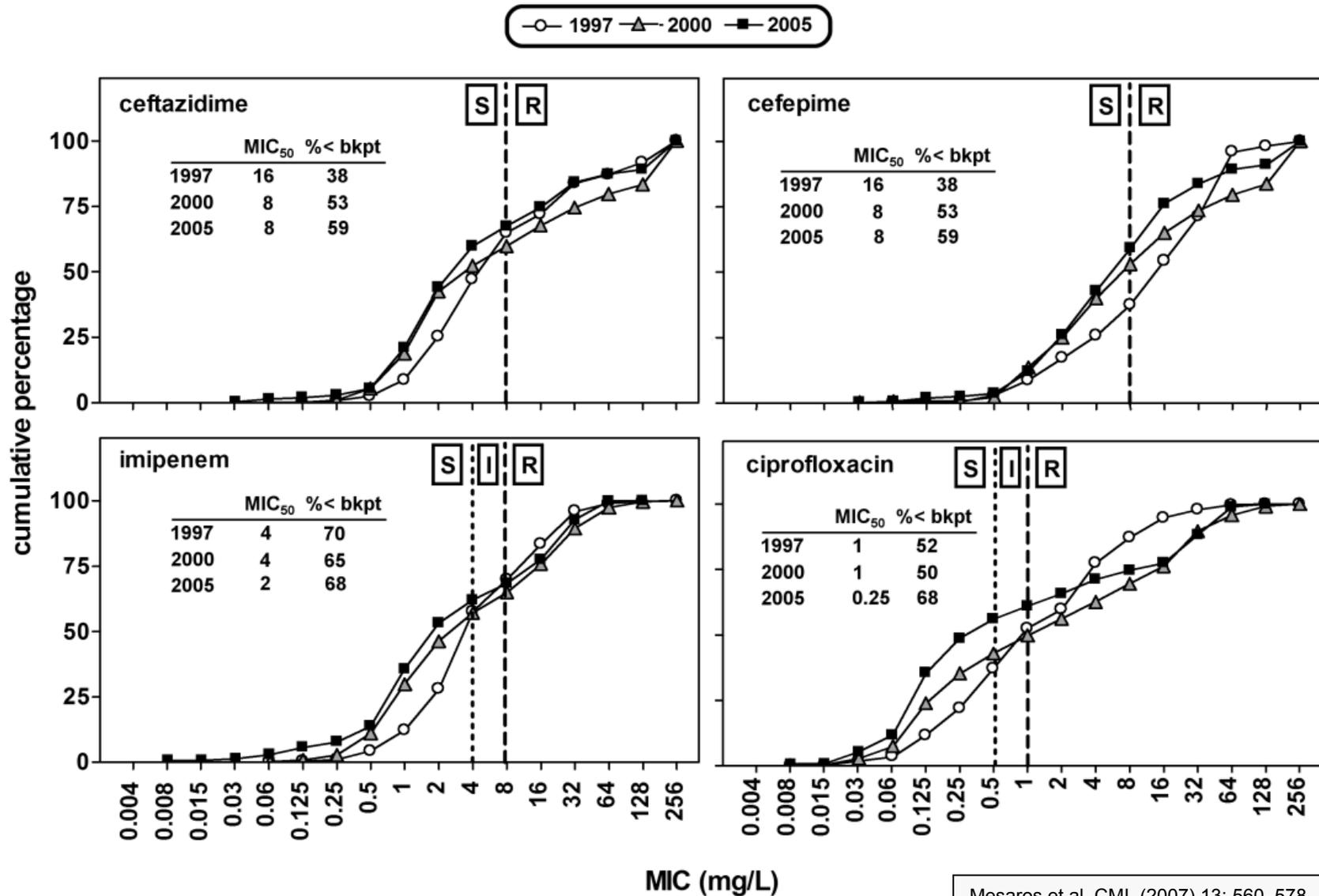
CFU = colony forming units = nombre de bactéries vivantes

Résistance aux antibiotiques



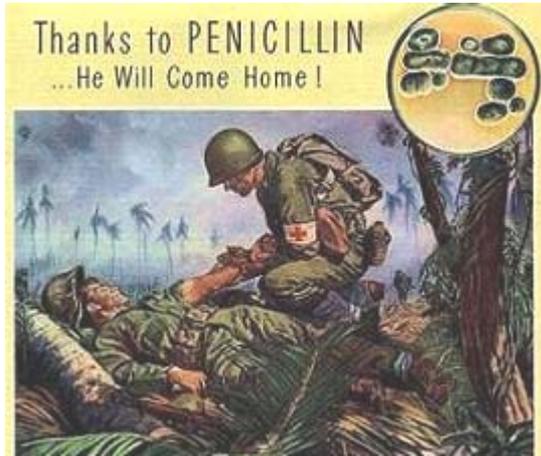
- Importance...
- Mécanismes...

Extent of resistance of *P. aeruginosa* (International data – EUCAST breakpoints)



Mesaros et al. CMI, (2007) 13: 560–578

From 1945 to now....



Penicillin saves lives (in 1944) !



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

HOME

ARTICLES & MULTIMEDIA ▾

ISSUES ▾

SPECIALTIES & TOPICS ▾

FOR AUTHORS ▾

CME ▶

PERSPECTIVE

The Emerging Threat of Untreatable Gonococcal Infection

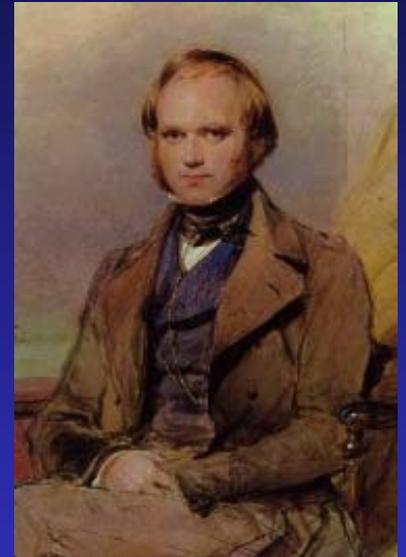
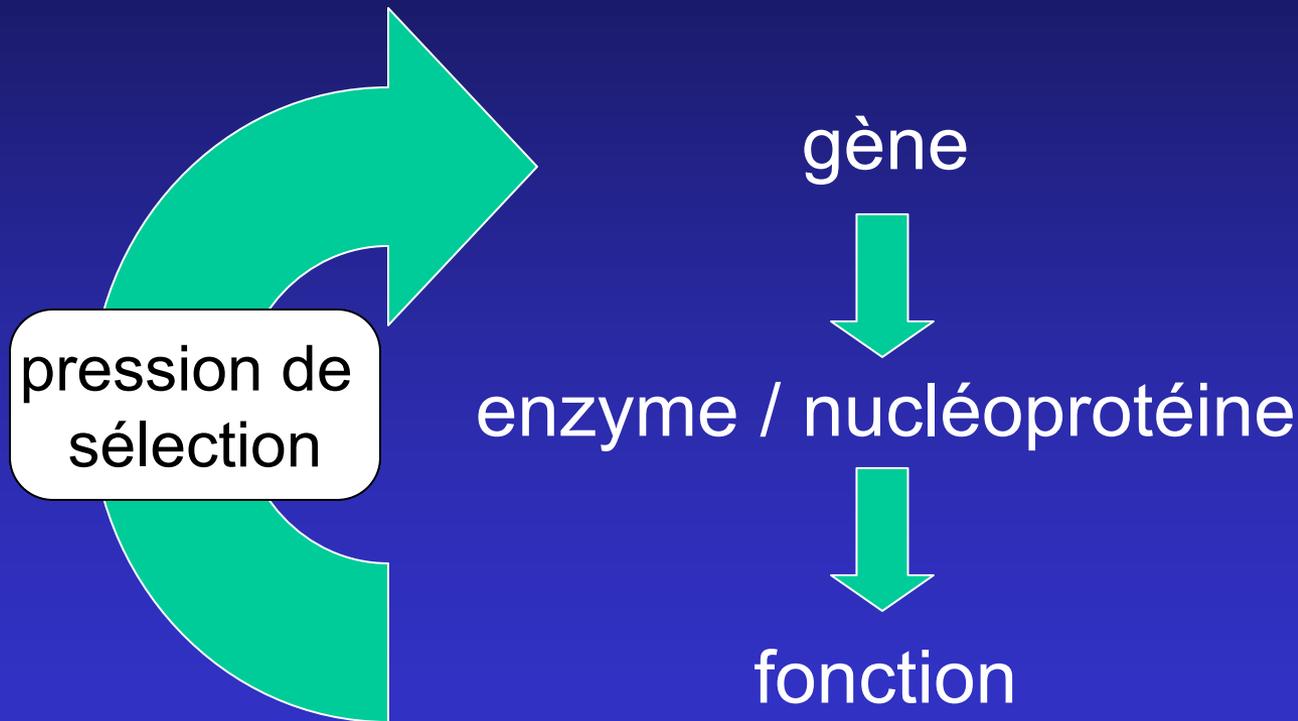
Gail A. Bolan, M.D., P. Frederick Sparling, M.D., and Judith N. Wasserheit, M.D., M.P.H.
N Engl J Med 2012; 366:485-487 | February 9, 2012 | DOI: 10.1056/NEJMp1112456

Gonorrhea, which disproportionately affects marginalized populations, is the second most commonly reported communicable disease in the United States. Over the past 3 years, the gonococcus has shown decreased susceptibility to our last line of antimicrobial defense.

It is no longer true !

Résistance aux antibiotiques: pourquoi ?

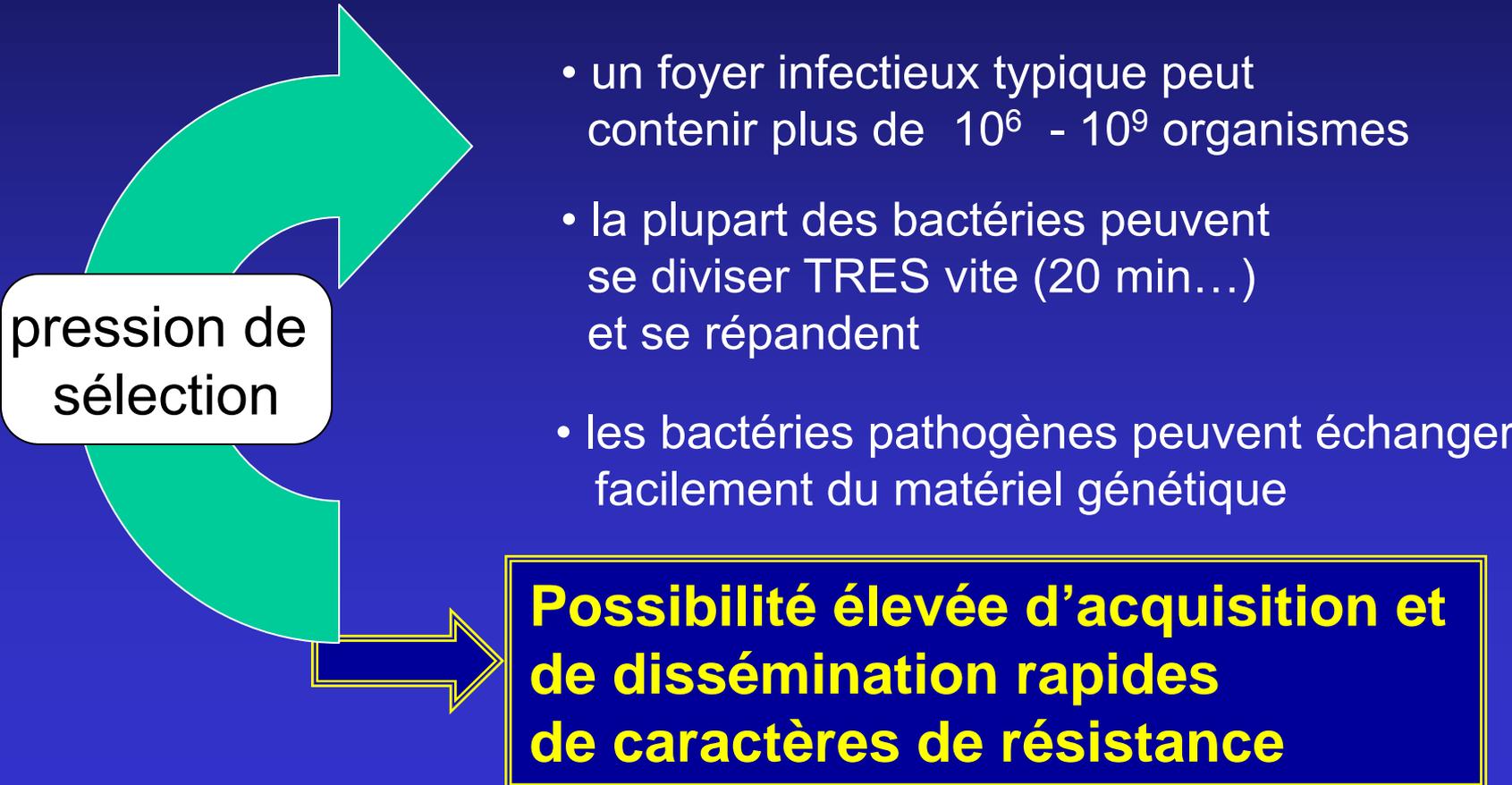
Une simple application des concepts de Darwin ...



Detail of watercolor by George Richmond, 1840. Darwin Museum at Down House

Résistance aux antibiotiques: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...
à un matériel hautement modulable



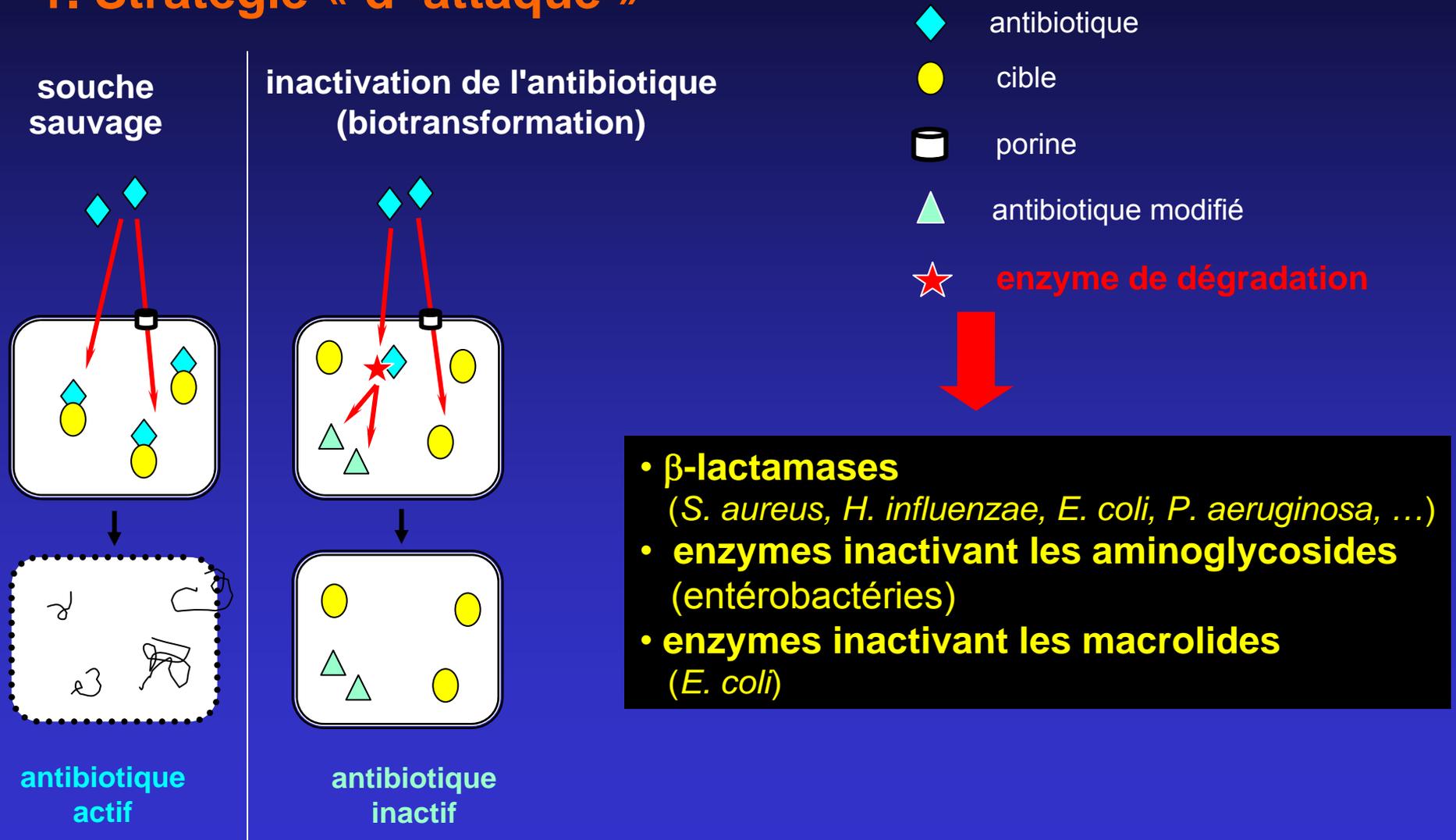
pression de
sélection

- un foyer infectieux typique peut contenir plus de 10^6 - 10^9 organismes
- la plupart des bactéries peuvent se diviser TRES vite (20 min...) et se répandent
- les bactéries pathogènes peuvent échanger facilement du matériel génétique

Possibilité élevée d'acquisition et de dissémination rapides de caractères de résistance

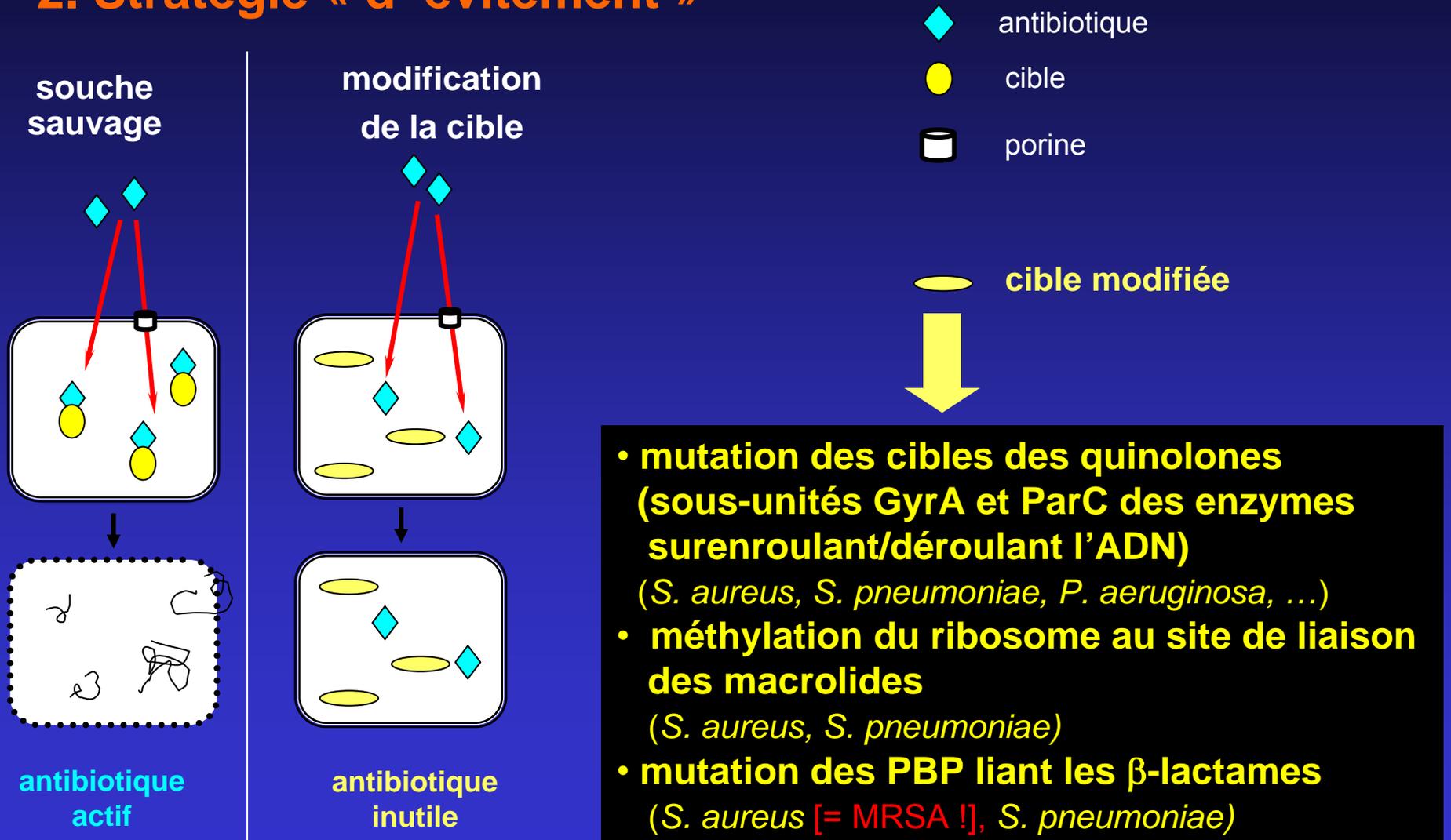
Résistance aux antibiotiques: mécanismes

1. Stratégie « d'attaque »



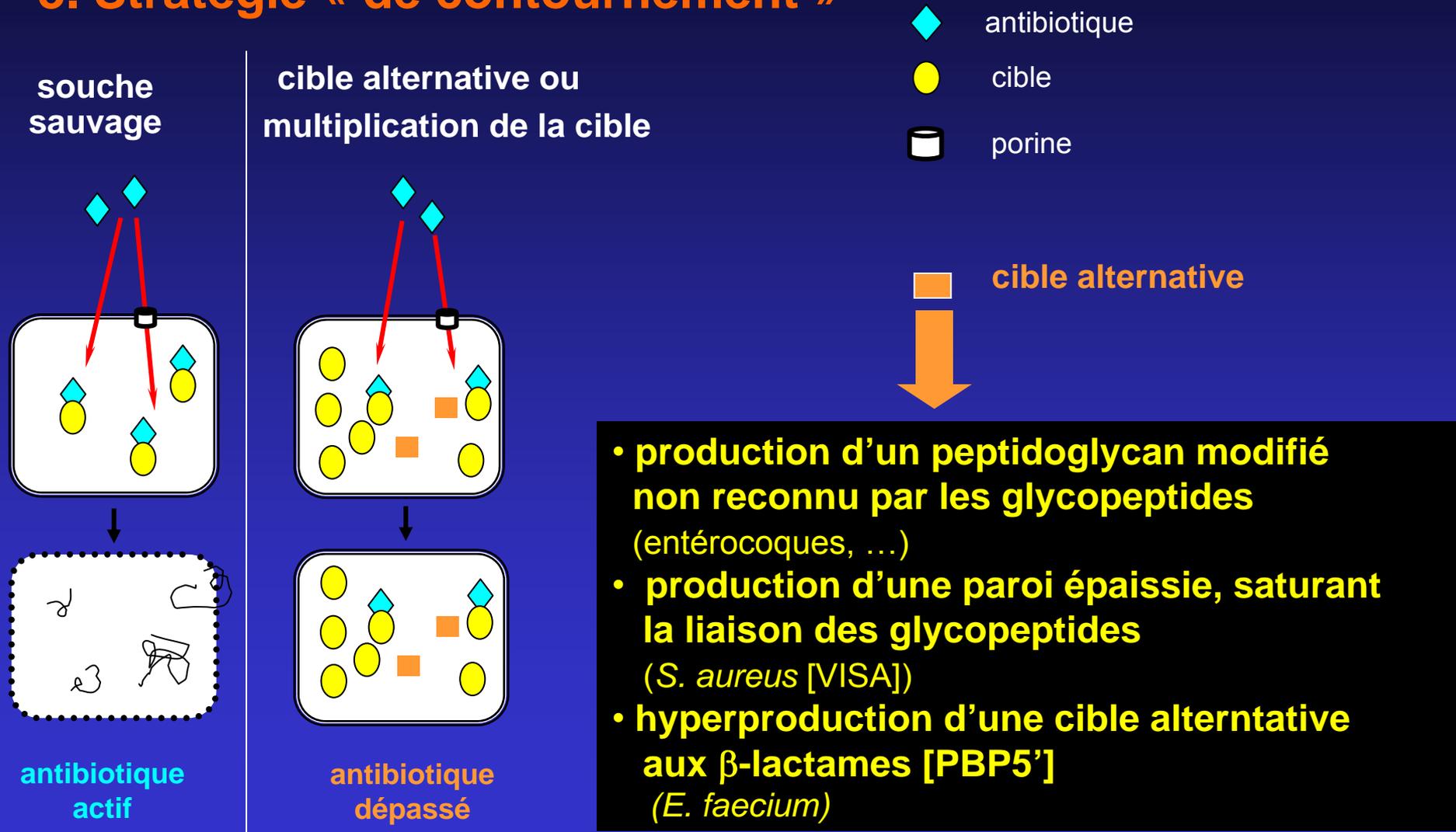
Résistance aux antibiotiques: mécanismes

2. Stratégie « d'évitement »



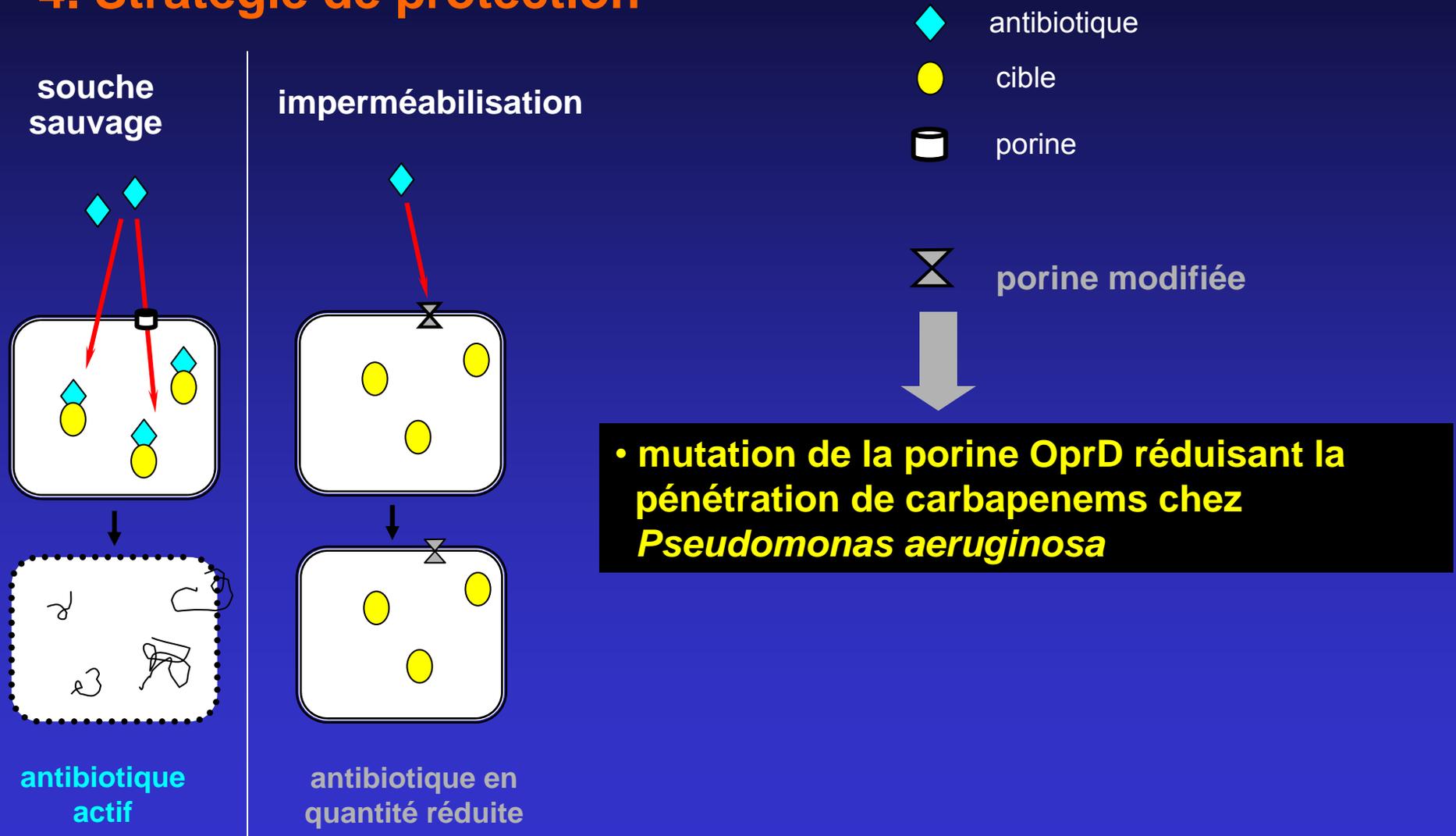
Résistance aux antibiotiques: mécanismes

3. Stratégie « de contournement »



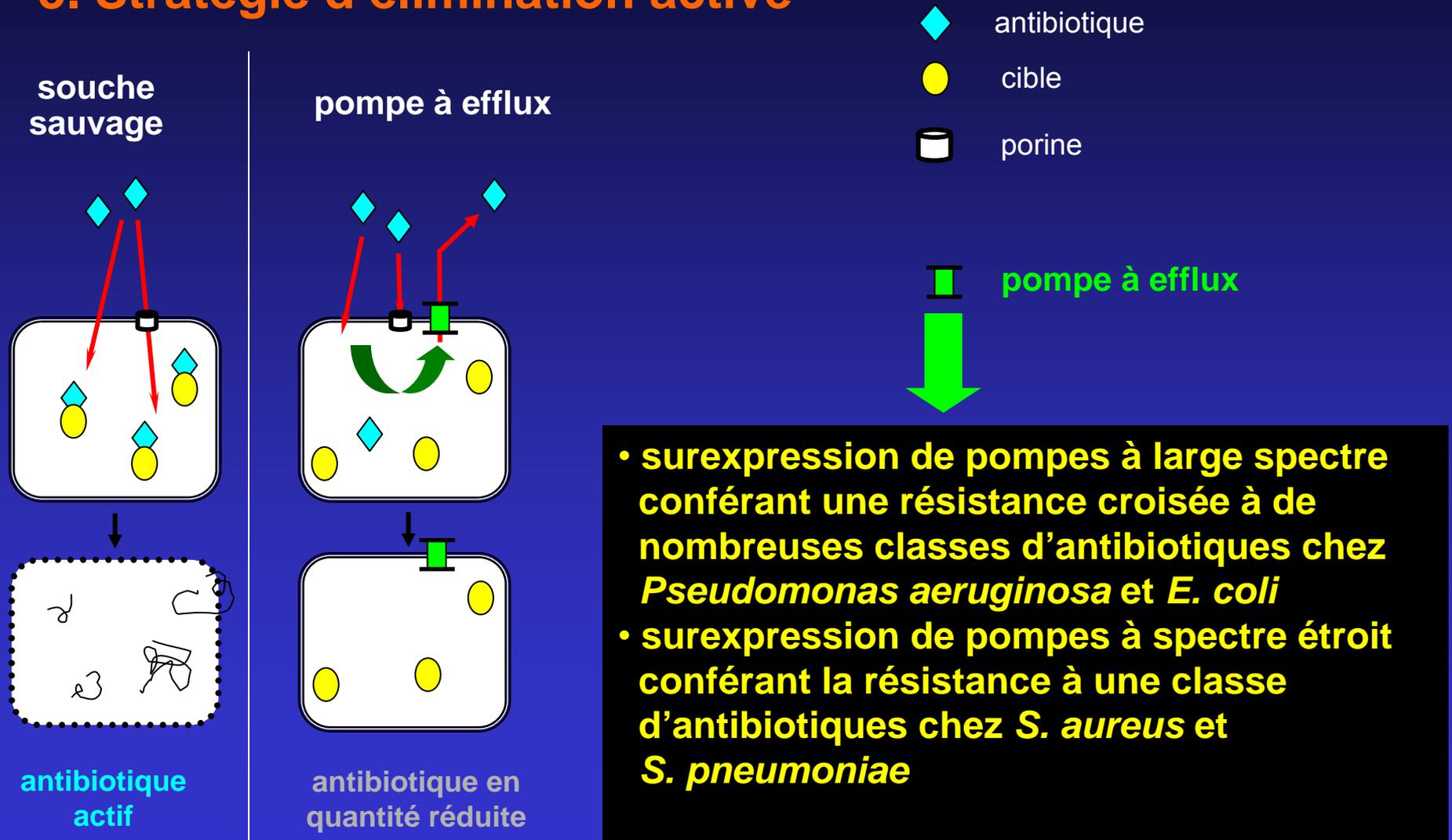
Résistance aux antibiotiques: mécanismes

4. Stratégie de protection

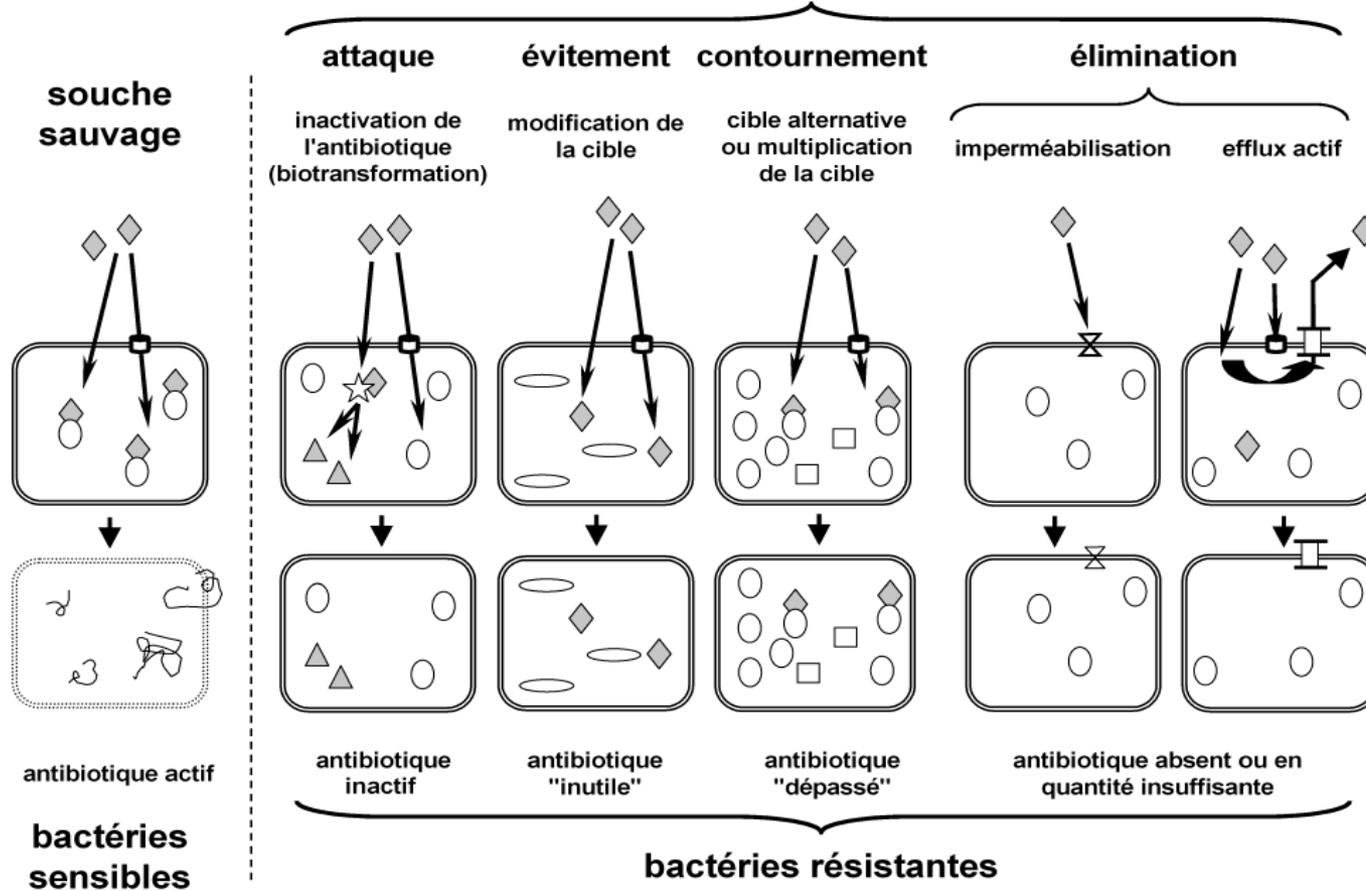


Résistance aux antibiotiques: mécanismes

5. Stratégie d'élimination active

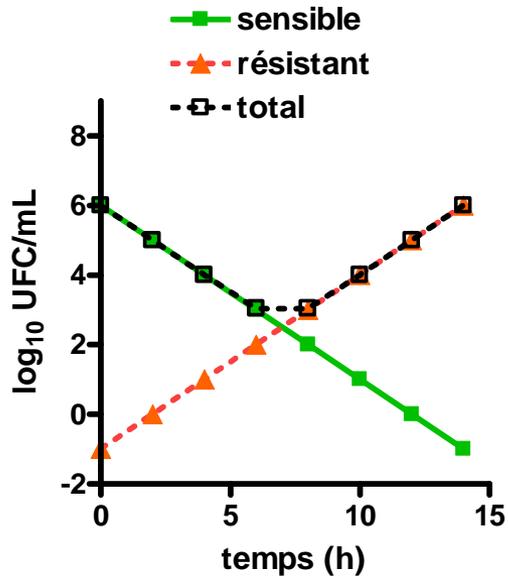


stratégies de résistance

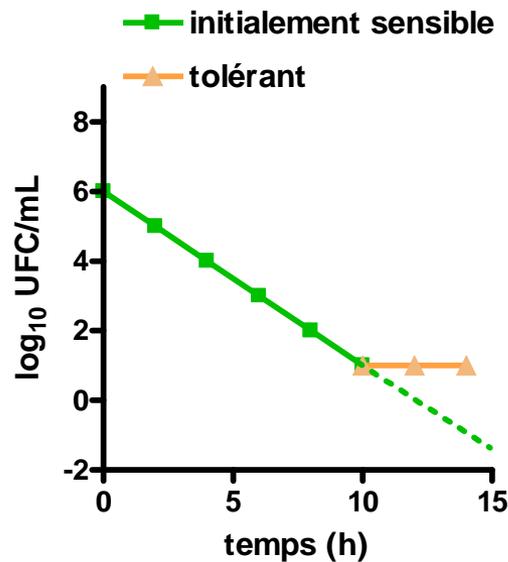


- ◆ antibiotique
- ◻ porine
- cible
- ☆ enzyme de dégradation
- ▲ antibiotique modifié
- cible modifiée
- ◻ cible alternative
- ⊗ porine modifiée
- ⊞ pompe à efflux

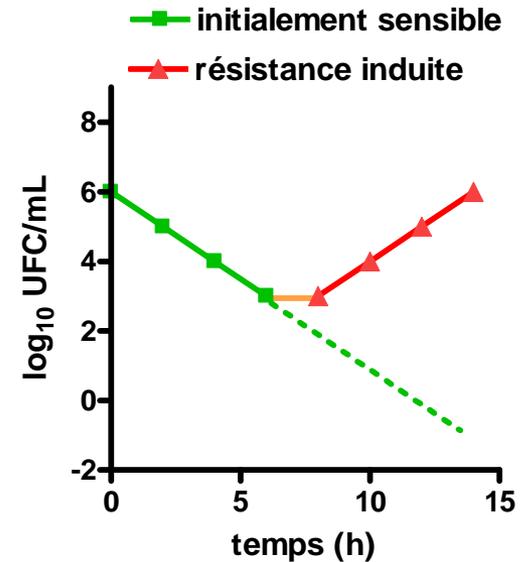
Cinétique d'élimination des bactéries et importance de la résistance existante, de la tolérance et de la résistance induite



échec thérapeutique
"préprogrammé"

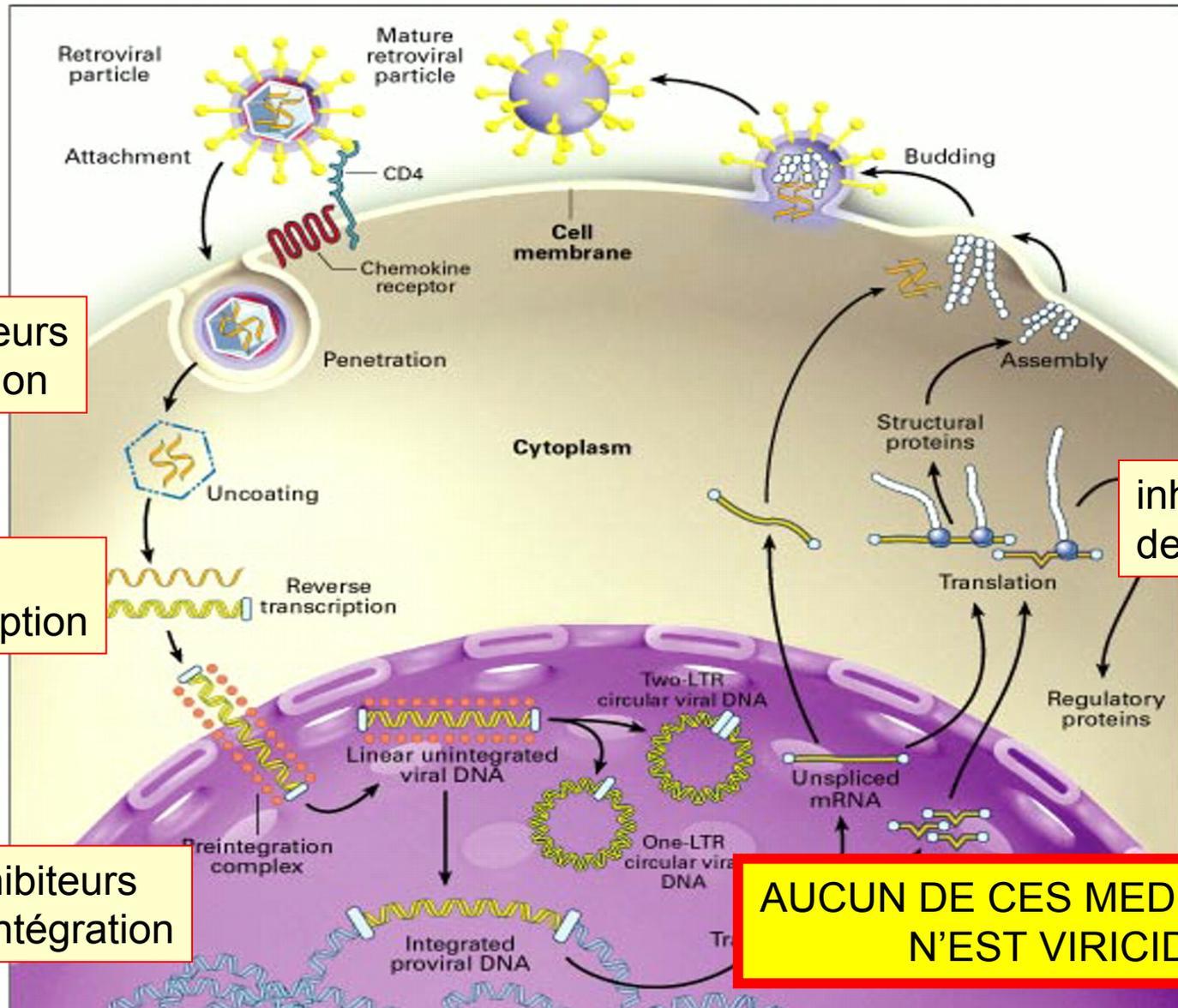


persistance de
l'infection



échec thérapeutique
"surprise"

Et les virus ? L'exemple du HIV



inhibiteurs de fusion

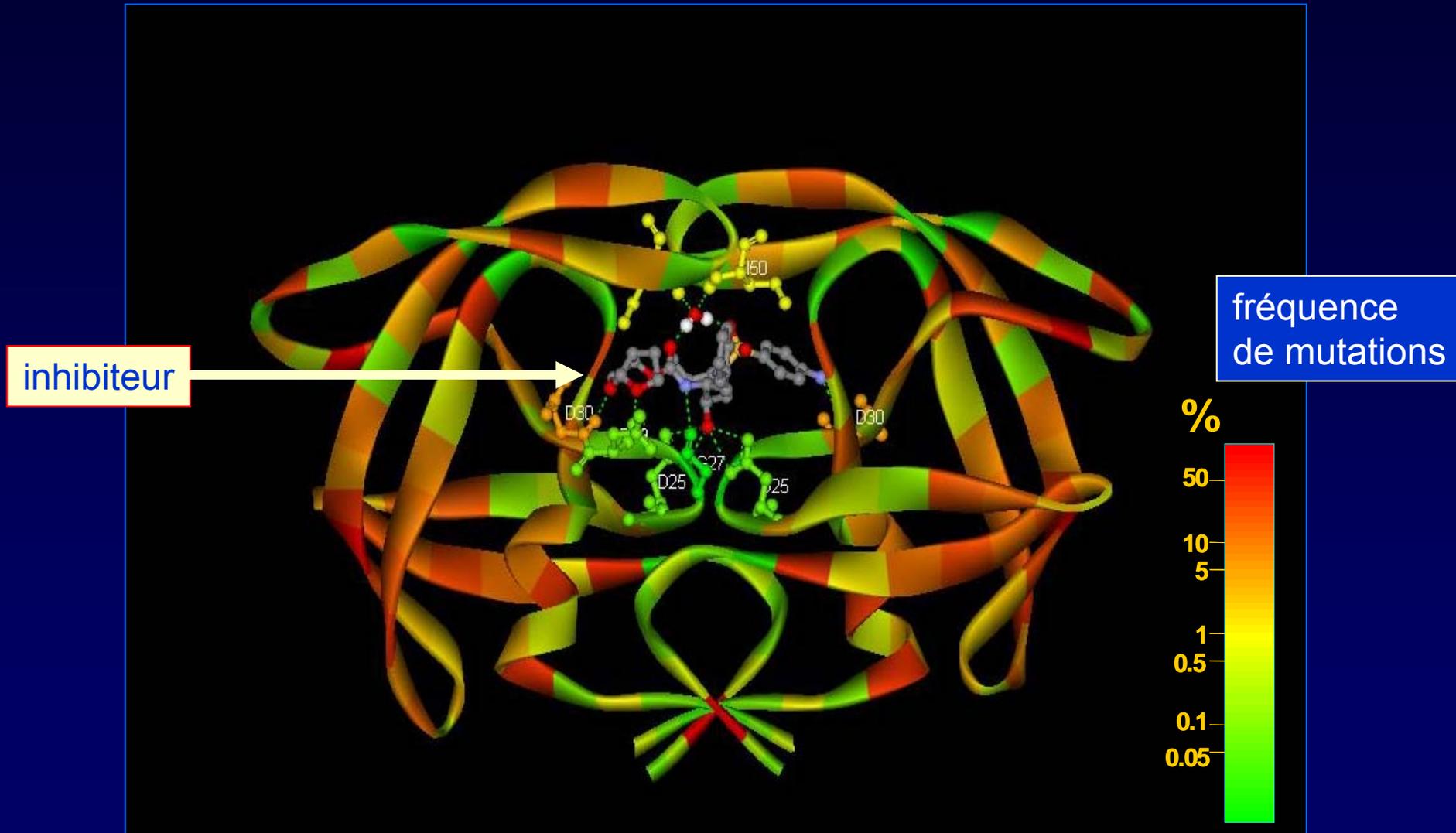
inhibiteurs de transcription

inhibiteurs d'intégration

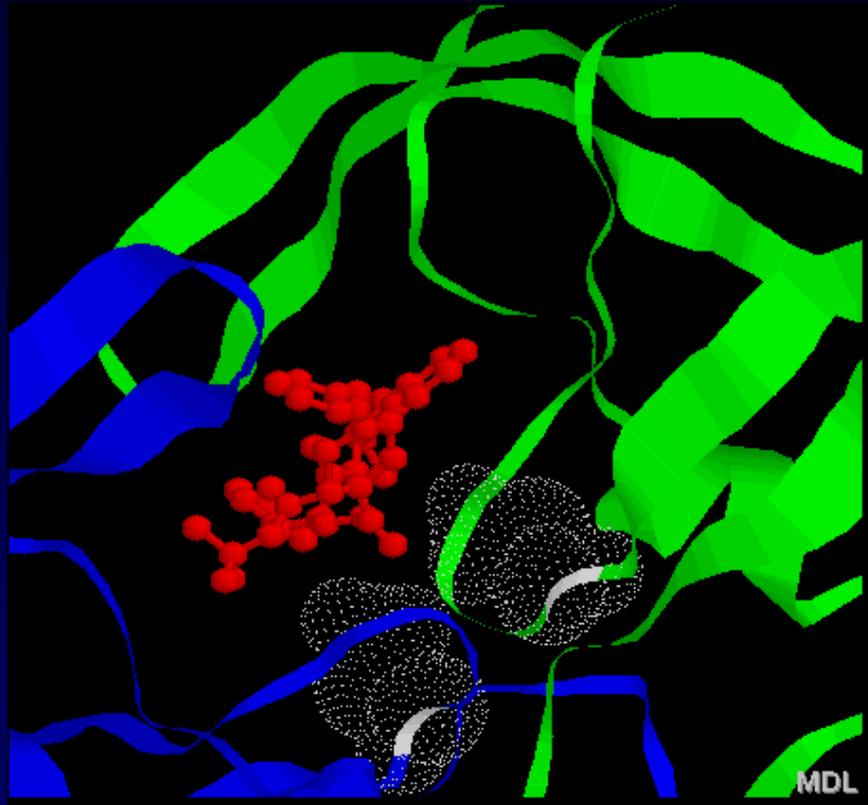
inhibiteurs de protéolyse

AUCUN DE CES MEDICAMENTS N'EST VIRICIDE !

HIV protease genetic variability after PI drug pressure (N = 30,000)

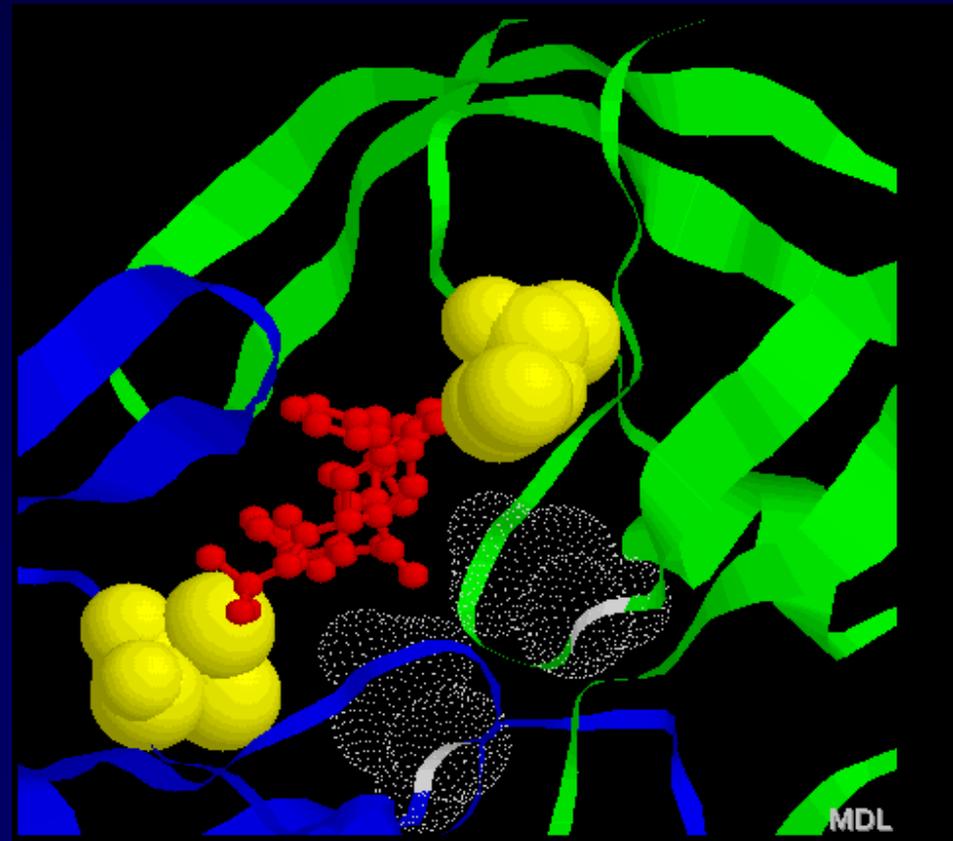


Resistance au niveau de la protéase



sauvage

muté



Et le cancer ?

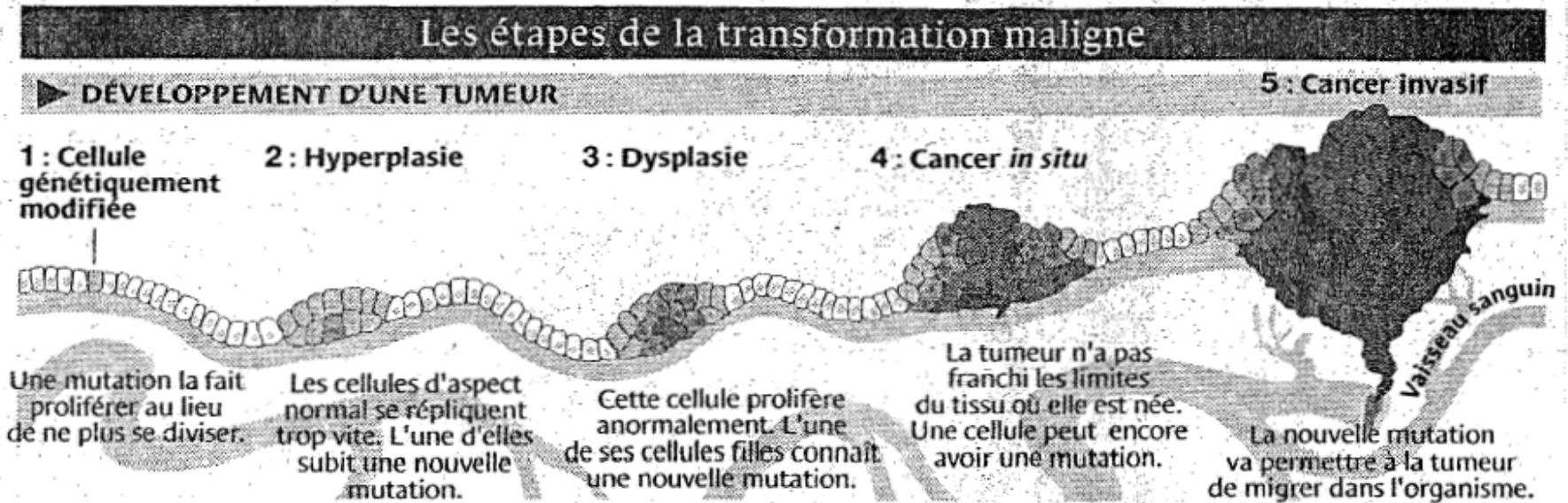
- Qu'est ce que le cancer ?
- Principes et difficultés de la chimiothérapie

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**

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



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

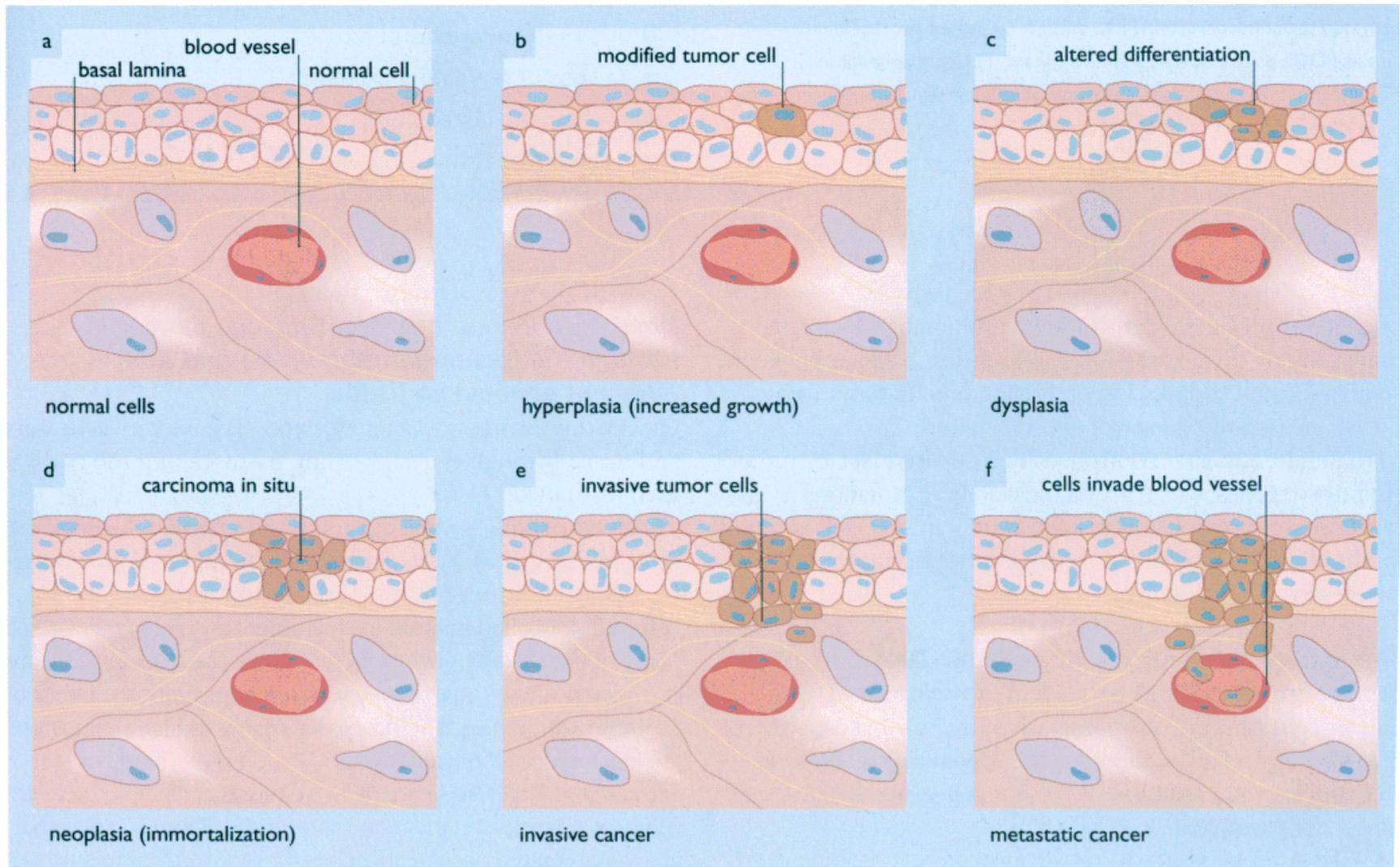


Fig. 28.1 Hypothetical progression from normal to malignant cells.

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)

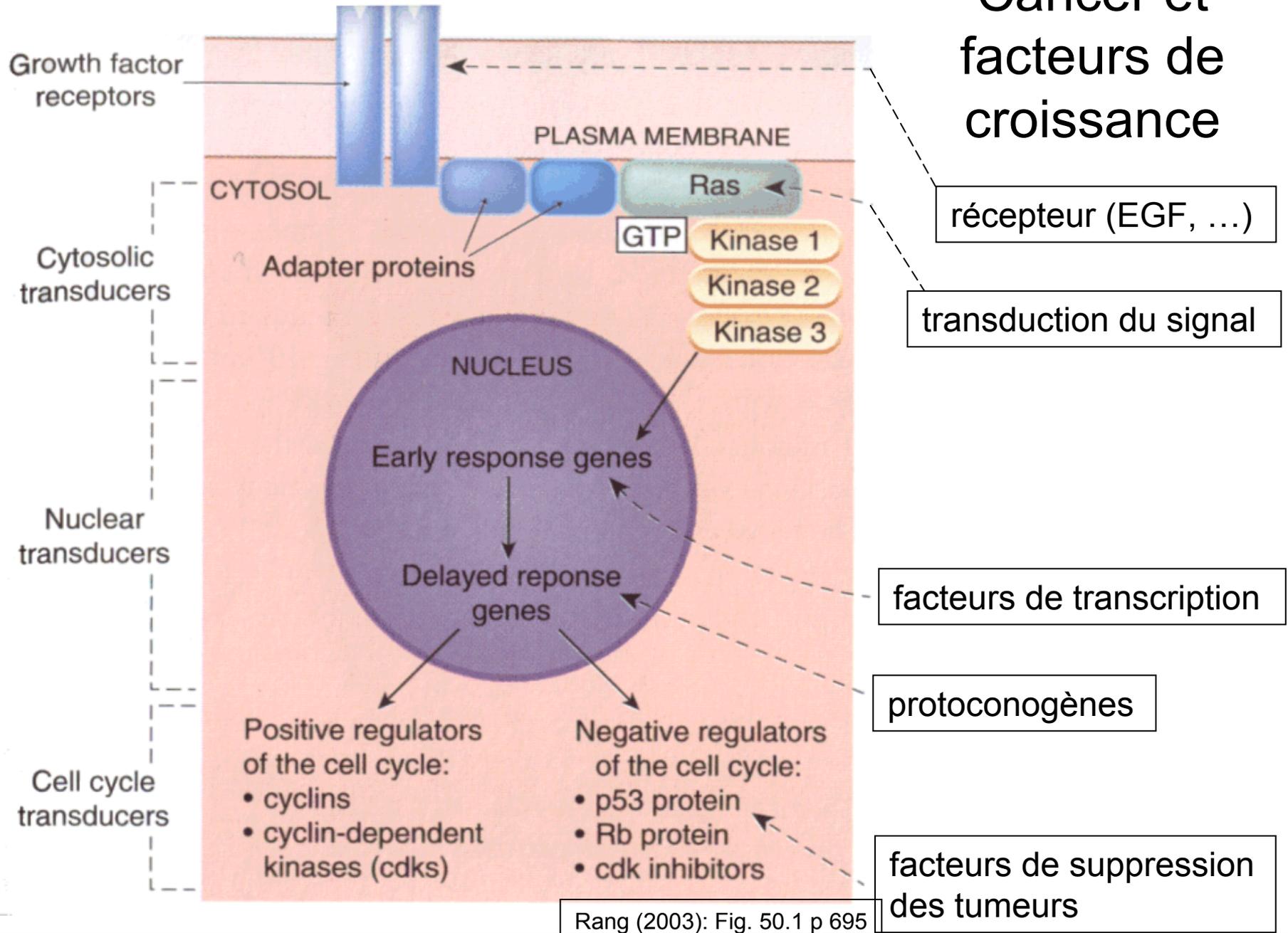
Prolifération incontrôlée ...

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



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

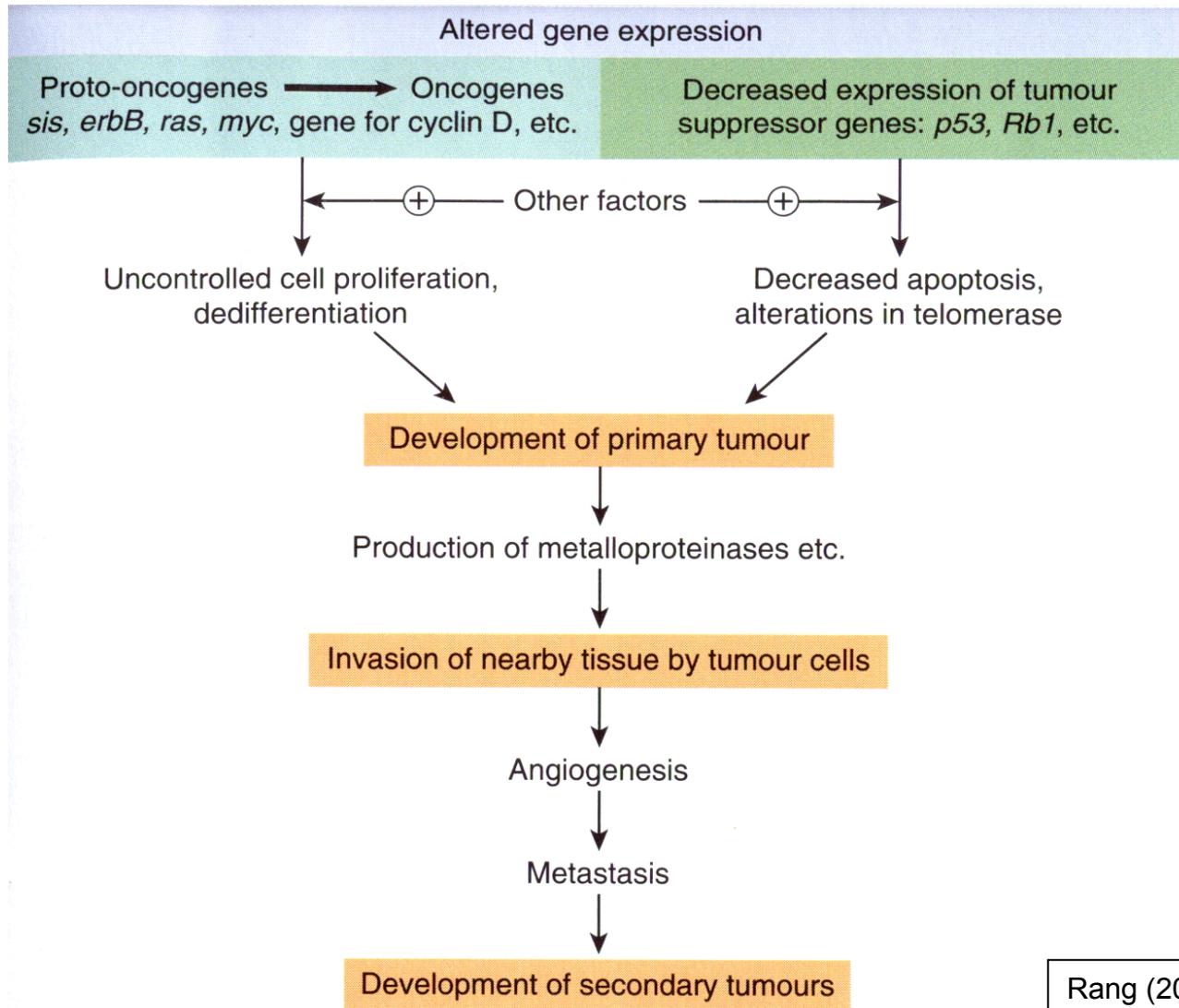
Invasion

- 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

Le cancer: des gènes aux métastases ...



Difficultés de la chimiothérapie anticancéreuse (1)

1. Absence ou très faible connaissance approfondie des processus causaux ...
 - Prévention ciblée possible mais ...
 - 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 $10^9 = 10^7$!!)

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

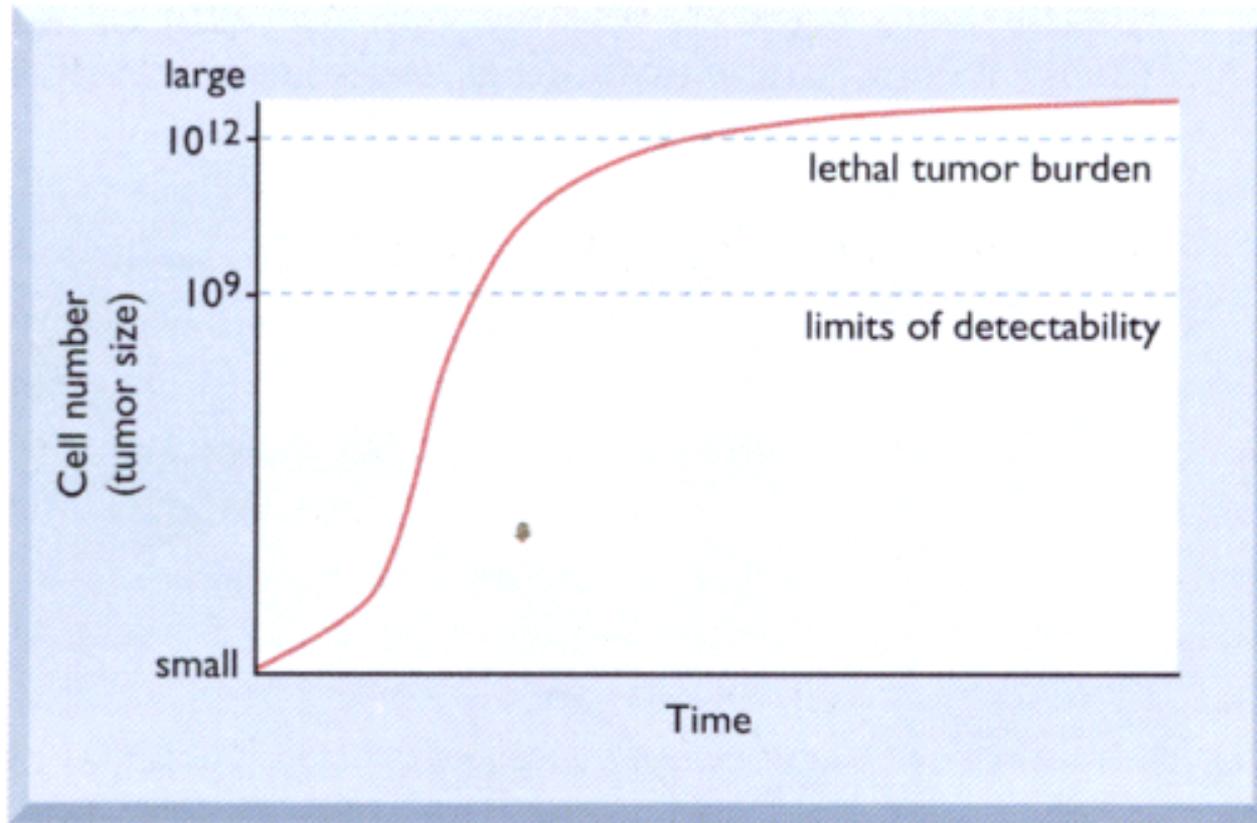


Fig. 28.4 Gompertzian kinetics, not logarithmic growth, best describes cancer cell growth. There is a low growth rate in very small and very large tumors, while intermediate-sized tumors grow exponentially.

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

Difficulté à éradiquer ...

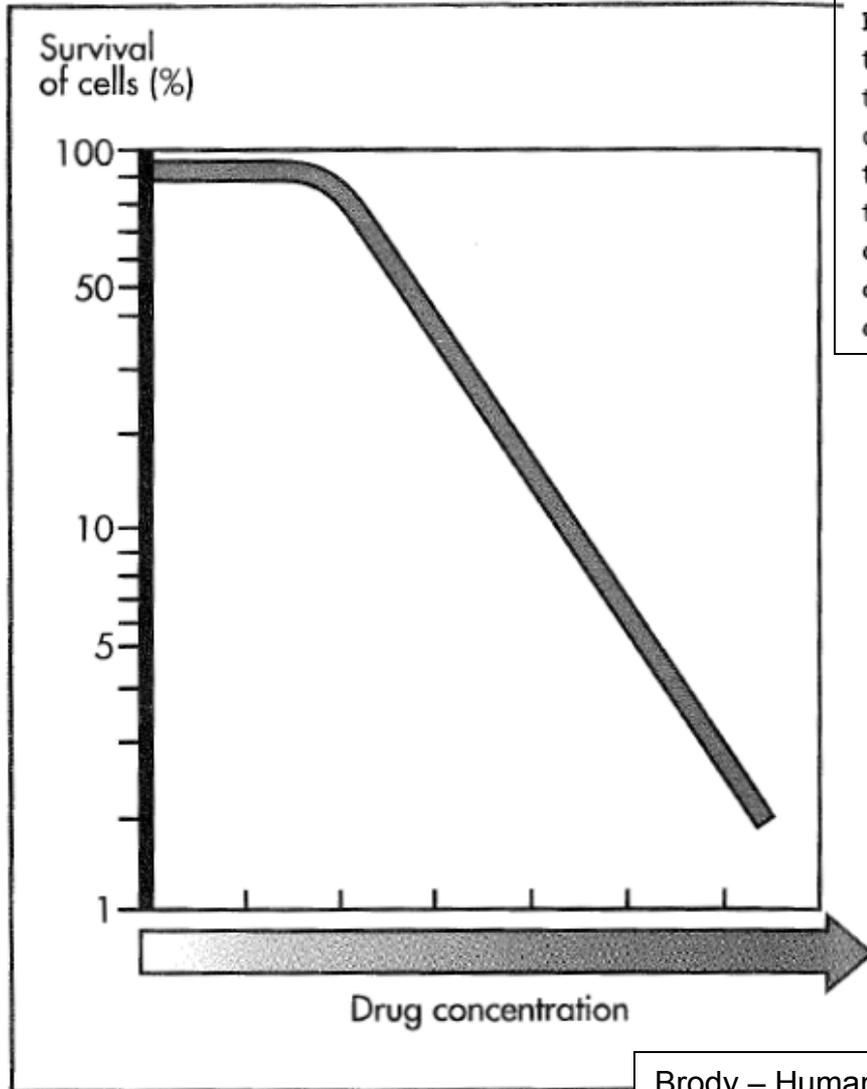
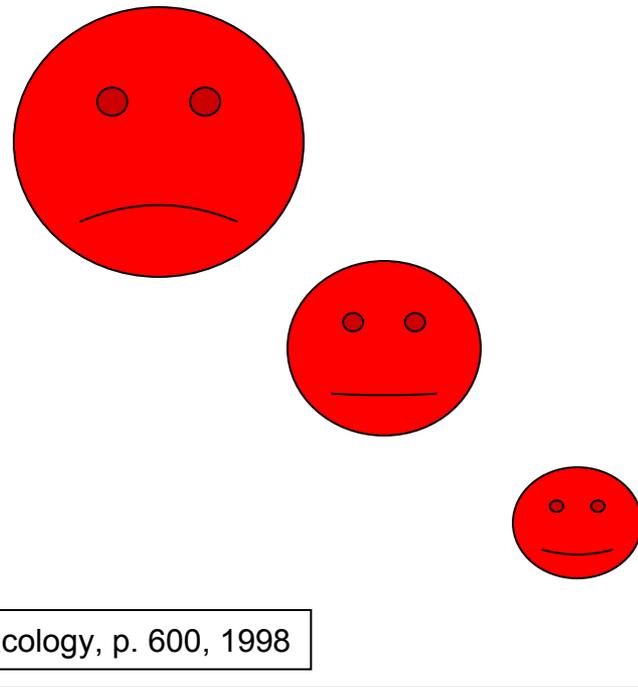


FIGURE 45-2 Decline in viable cells is first order with respect to drug concentration. Many antineoplastic agents and cultured tumor cells follow this relationship, thus establishing the principles of a fixed percentage of viable cells killed per concentration of drug. This same relationship appears 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

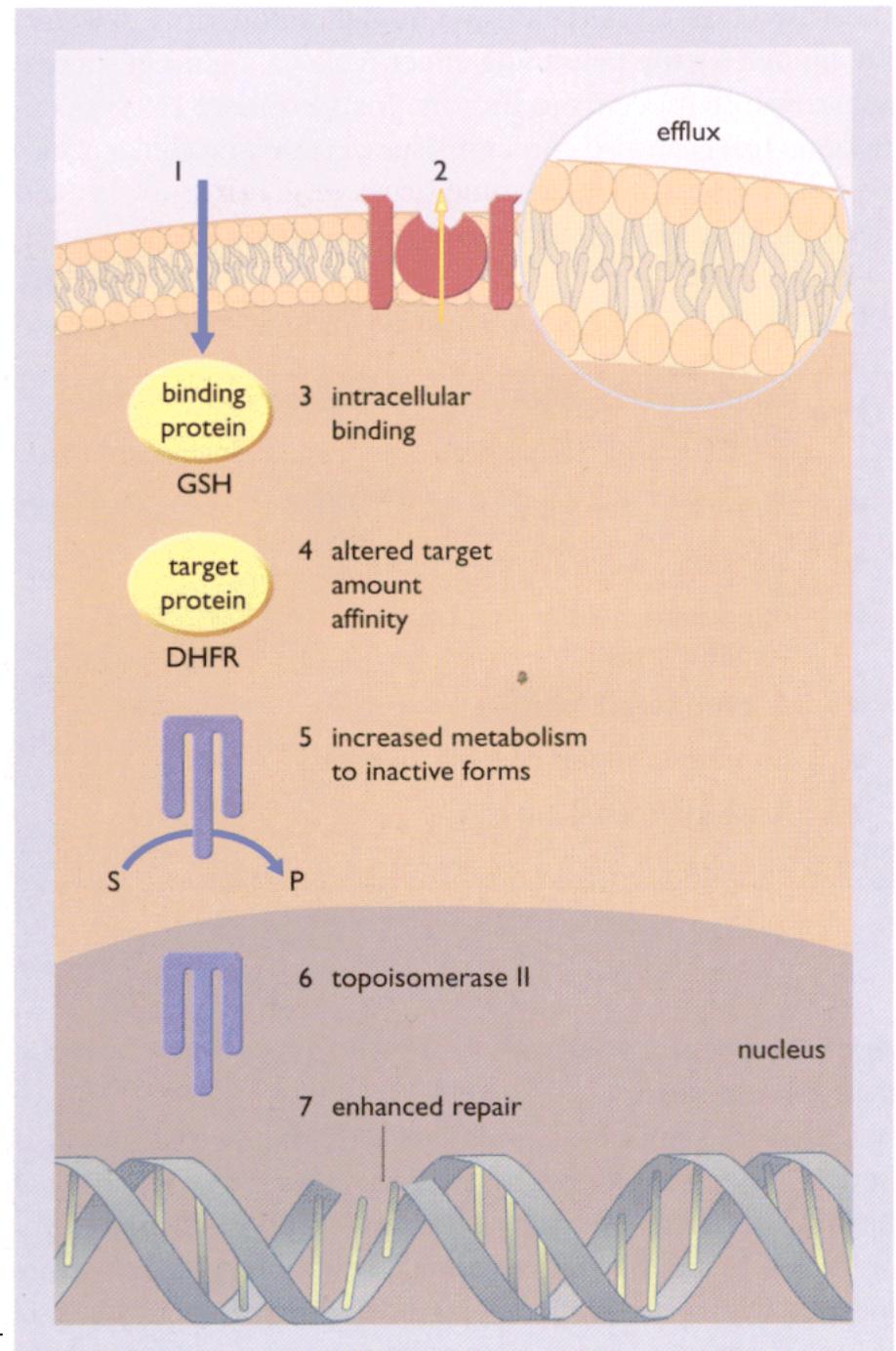
- cellules en G_0 et/ou dans une phase non-sensible au produit; ...
- cellules dédifférenciées (perte des récepteurs, des antigènes, ...)
- tumeurs mal vascularisées
- développement de mécanismes de résistance

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: 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)



Page et al., Integrated Pharmacology, p 508,1997

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 !])

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 très faibles jusqu'à présent ...

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 !!)

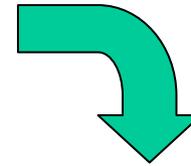
Association de médicaments et survie: un exemple historique ...

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

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
- Hormones et antagonistes de l'action hormonale
- Autres agents
 - asparaginase
 - anticorps dirigés vers des déterminants de surface spécifiques
 - inhibiteurs de voies de signalisation (tyrosine kinase)
 - inhibiteurs de la cyclooxygénase-2

Les défis de la chimiothérapie en résumé

- spécificité de cible...
- éradication... (si possible)
- balance favorable
 - efficacité contre la cible
 - toxicité contre les non-cibles
- minimisation de la résistance
- coopération avec les défenses normales de l'hôte