

FARM2133

Anti-tumoraux

Prof. O. Feron
(olivier.feron@uclouvain.be)

1

Rappel.

Lifetime Probability of Developing Cancer, by Site, Men, USA

Site	Risk
All sites [†]	1 in 2
Prostate	1 in 6
Lung and bronchus	1 in 13
Colon and rectum	1 in 17
Urinary bladder [‡]	1 in 28
Non-Hodgkin lymphoma	1 in 46
Melanoma	1 in 52
Kidney	1 in 64
Leukemia	1 in 67
Oral Cavity	1 in 73
Stomach	1 in 82

[†] All Sites exclude basal and squamous cell skin cancers and in situ cancers except urinary bladder.

[‡] Includes invasive and *in situ* cancer cases

2

Lifetime Probability of Developing Cancer, by Site, Women, USA

Site	Risk
All sites†	1 in 3
Breast	1 in 8
Lung & bronchus	1 in 17
Colon & rectum	1 in 18
Uterine corpus	1 in 38
Non-Hodgkin lymphoma	1 in 55
Ovary	1 in 68
Melanoma	1 in 77
Pancreas	1 in 79
Urinary bladder‡	1 in 88
Uterine cervix	1 in 135

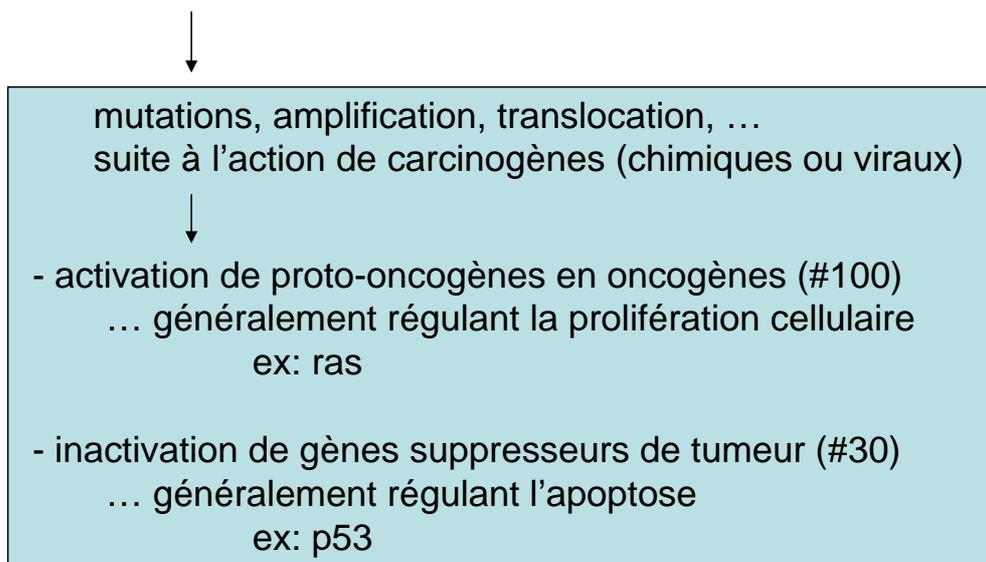
† All Sites exclude basal and squamous cell skin cancers and in situ cancers except urinary bladder.

‡ Includes invasive and *in situ* cancer cases

3

I. Cancer - définitions

Cancer = maladie génétique auto-adaptative



↓

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

4

Cancer = maladie génétique auto-adaptative



- expression de la télomérase
(enzyme nécessaire pour éviter l'érosion des télomères)
- angiogenèse
(formation de nouveaux vaisseaux sanguins)
- adaptation métabolique
(switch glycolytique ou effet Warburg)



permet respectivement :

- d'éviter la sénescence précoce des cellules tumorales
- de favoriser un apport en nutriments et oxygène
- de trouver l'énergie malgré le déficit de la respiration mitochondriale

5

II. Caractéristiques des cellules tumorales

- 1) Prolifération incontrôlée:

'Absence de contrôle' et non pas 'plus grande vitesse de division' !!

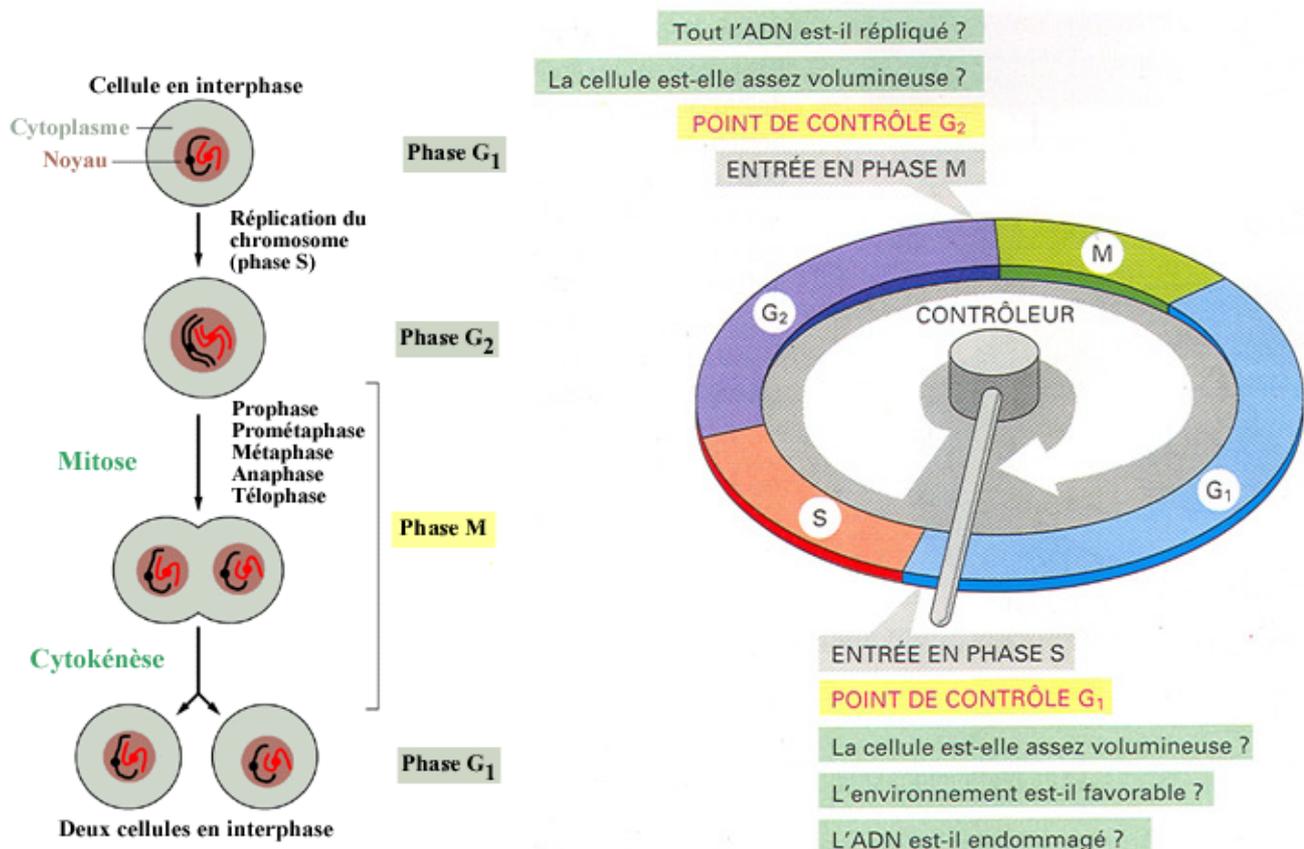
En effet, certaines cellules saines ne se divisent pas (neurones)
mais d'autres se divisent vite (moëlle osseuse, épithélium gastrointestinal).



cfr oncogènes et perte de gènes suppresseurs de tumeurs « dérégulant »
le cycle cellulaire (en stimulant la prolifération et réduisant l'apoptose)

6

Le cycle cellulaire:



7

Implications pour la chimiothérapie:

Le taux de cellules engagées dans le cycle cellulaire est plus élevé dans les tumeurs que dans les tissus sains et donc ...

- le nombre de cellules cancéreuses « tuées » par la chimiothérapie est plus élevé que dans la majorité des tissus sains
- le potentiel de réparation après une chimiothérapie est plus important dans les tissus sains

8

- 2) Dédifférenciation:

La division d'une cellule souche en cellules saines aboutit à la formation d'un tissu doté de fonctions déterminées résultant de la différenciation cellulaire



Une cellule tumorale est peu différenciée, voire résulte d'une dédifférenciation; d'où le statut prolifératif de nombreux cancers.

Un traitement qui tue 99,99% des cellules tumorales réduit la tumeur de quatre ordres logarithmiques. En considérant une tumeur moyenne comprenant 10^{11} cellules, il en restera encore 10^7 après le traitement !!

Des protocoles de **traitements répétés** doivent être mis en place pour espérer définitivement éradiquer une tumeur (note: ceci est différent des antibiotiques où le système immunitaire peut prendre le relais en-dessous d'un certain seuil d'infection)

9

- 3) Invasivité - Métastatisation

Une cellule saine d'un tissu spécialisé reste confinée à ce tissu. Des facteurs de survie spécifiques (anti-apoptotiques) assurent la survie cellulaire; en cas d'échappement, la cellule « égarée » est vouée à mourir.



Une cellule tumorale perd cette contrainte de confinement; la production de protéases matricielles favorise d'ailleurs la migration dans les tissus voisins et l'expression de certains antigènes promeut préférentiellement la métastatisation dans certains organes périphériques.

La chimiothérapie est la seule arme contre un cancer disséminé (par opposition à la radiothérapie et la chirurgie).

10

III. Principaux médicaments utilisés en chimiothérapie du cancer

- ❑ Médicaments cytotoxiques
= chimiothérapie conventionnelle

- ❑ Mabs (anticorps monoclonaux)

- ❑ Inibs (« small molecules »)

- ❑ Hormonothérapie

- ❑ Autres agents anti-tumoraux

11

III. 1. Anti-tumoraux cytotoxiques:

1. Alkylants et analogues (liens covalents au niveau de l'ADN)
2. Antimétabolites (inhibent les voies de synthèse de l'ADN)
3. Antibiotiques anti-tumoraux (entravent la réplication)
4. Inhibiteurs de topo-isomérase (bloquent la réplication)
5. Inhibiteurs des microtubules (bloquent la mitose)

12

1. Agents alkylants

- contiennent des groupements chimiques capables de former des liens covalents avec des substances nucléophiles (amine, OH, SH) [dans l'ADN, l'azote en position 7 de la guanine (N7) est la cible majeure]

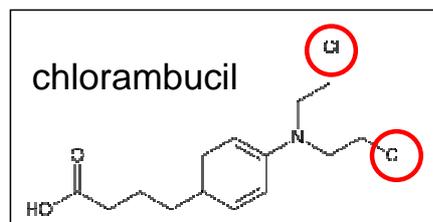
Principales conséquences:

- formation de ponts intra- et intercaténaux (car svt bi-fonctionnels)
 - excision de N7 avec cassure de la chaîne
 - appariement incorrect avec une thymine plutôt qu'une cytosine
- action majeure en phase S (lq les 2 brins d'ADN sont désappariés) avec blocage consécutif en G2

13

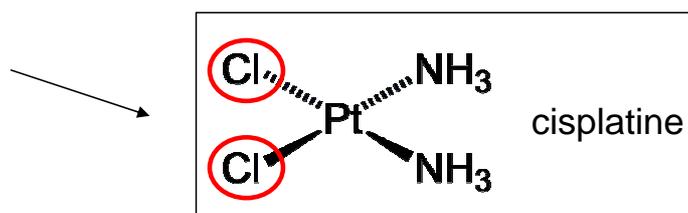
Agents alkylants - types

- moutardes azotées
cyclophosphamide*,
melphalan, chlorambucil, ...



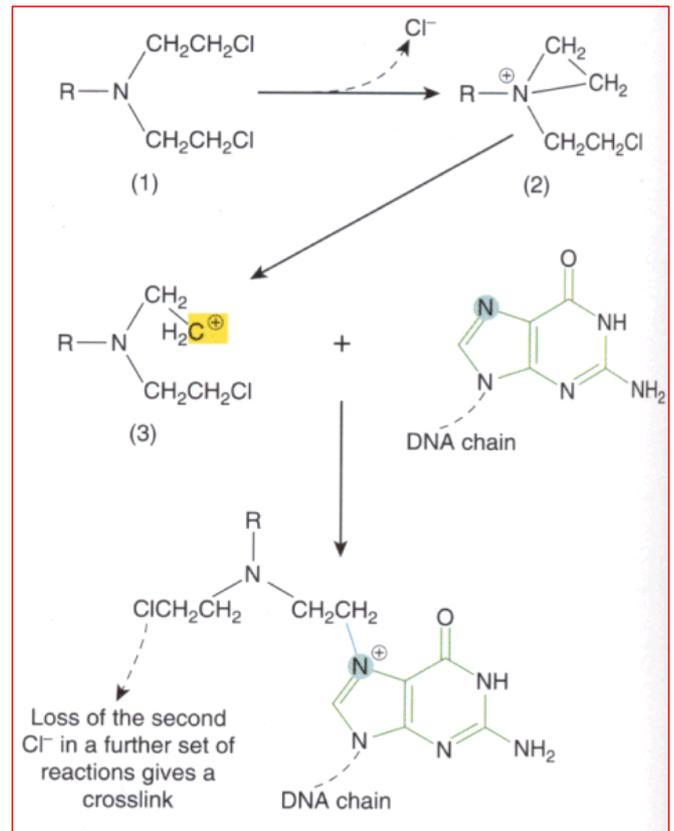
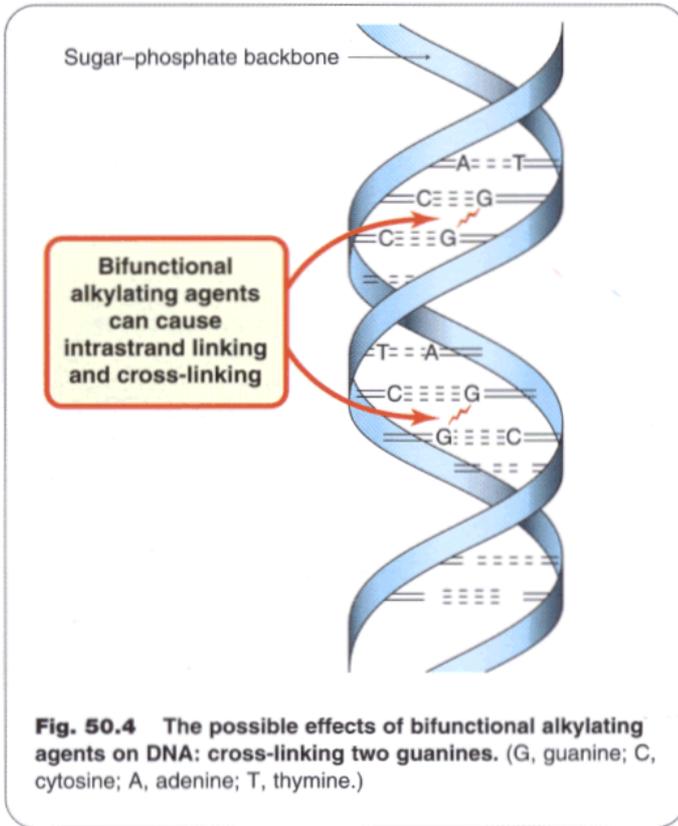
- nitrosourées
(liposolubles)

- dérivés du platine
(cis- et carboplatine)



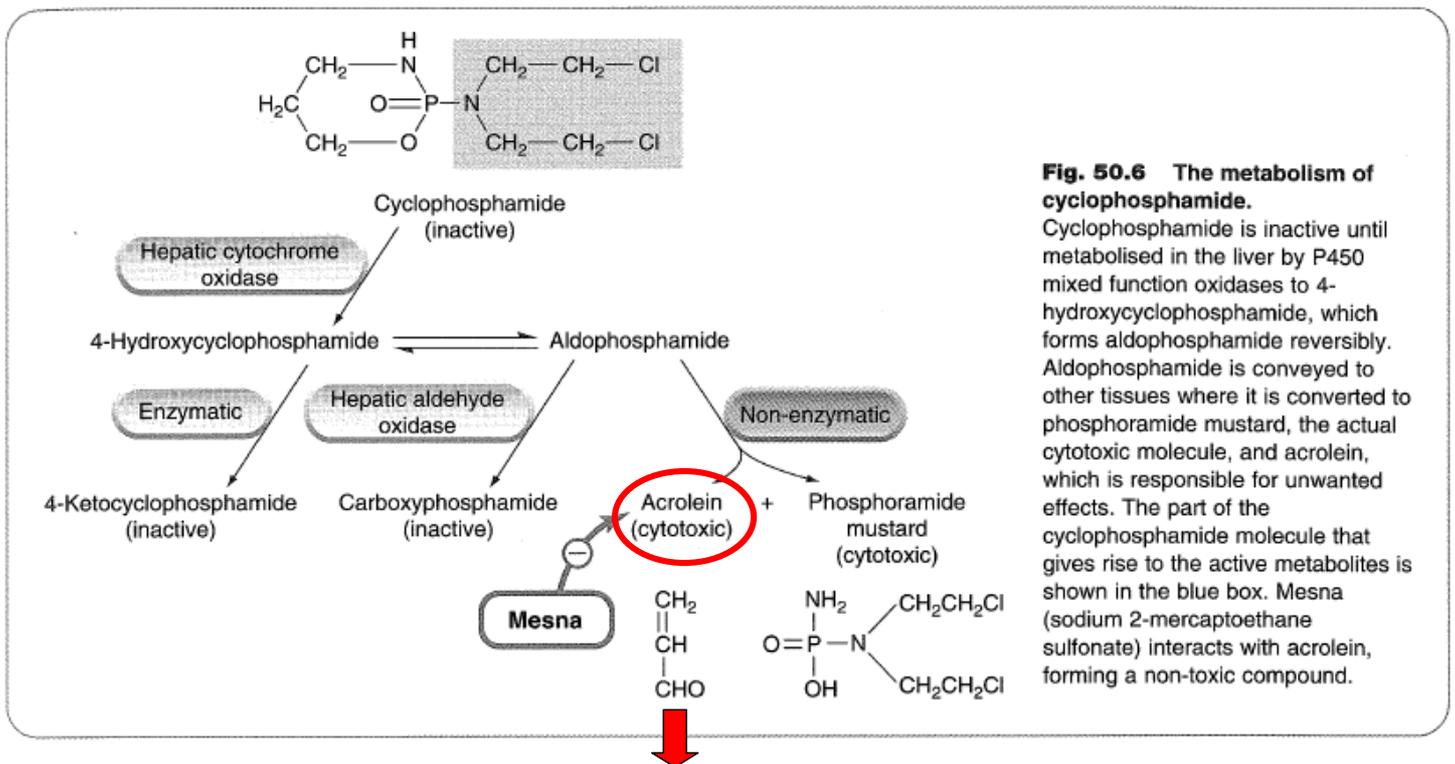
14

Agents alkylants - mécanisme



15

Agents alkylants – le cyclophosphamide (Endoxan™)



cystite hémorragique

16

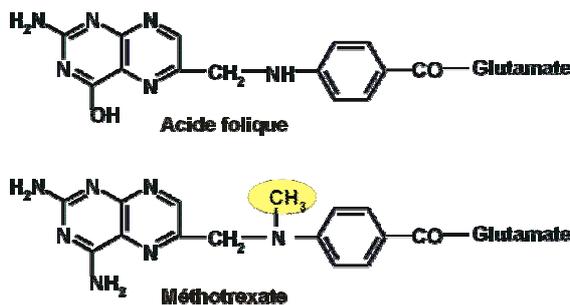
2. Anti-métabolites

- antagonistes de l'acide folique
 - méthotrexate
- analogues des pyrimidines
 - fluorouracil
 - cytarabine
 - gemcitabine
 - ...
- analogues des purines
 - fludarabine
 - mercaptopurine
 - ...

17

Antagoniste de l'acide folique: le methotrexate

L'acide folique est essentiel pour la synthèse des nucléotides, il est activement capté par les cellules et converti en polyglutamates



Analogues des pyrimidines (C, T, U)

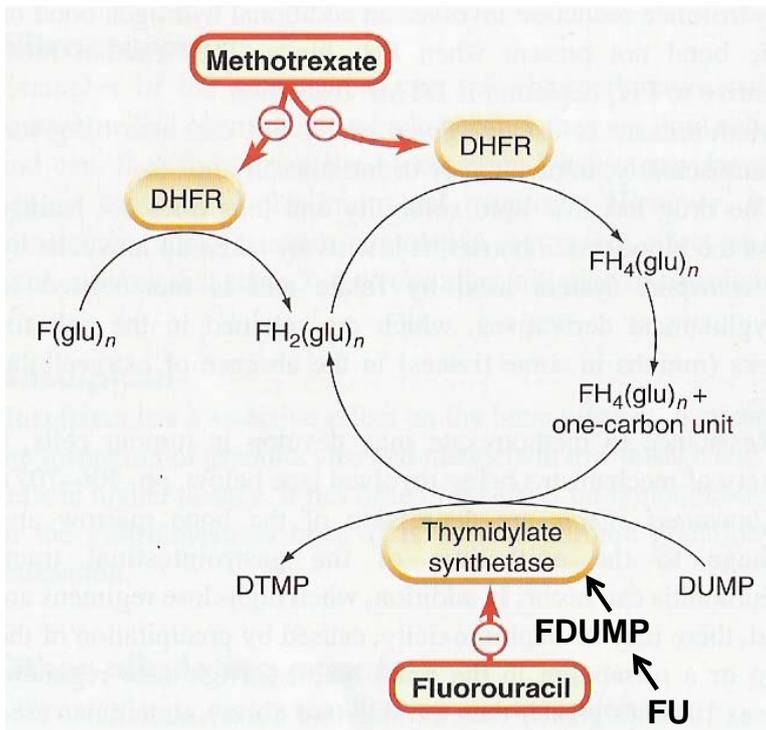
- Fluorouracil = analogue de l'uracil (précurseur de la 2'-deoxythymidine)
- Cytarabine = analogue de la 2'- déoxycytidine

Analogues des purines (A, G)

- Fludarabine = analogue de l'adénosine

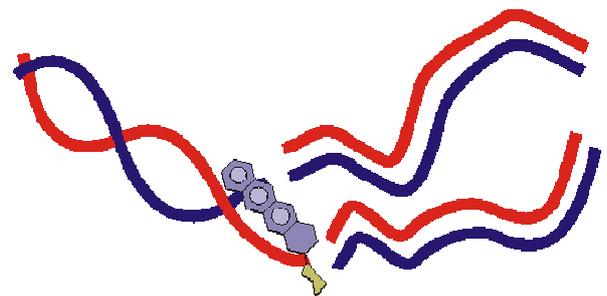
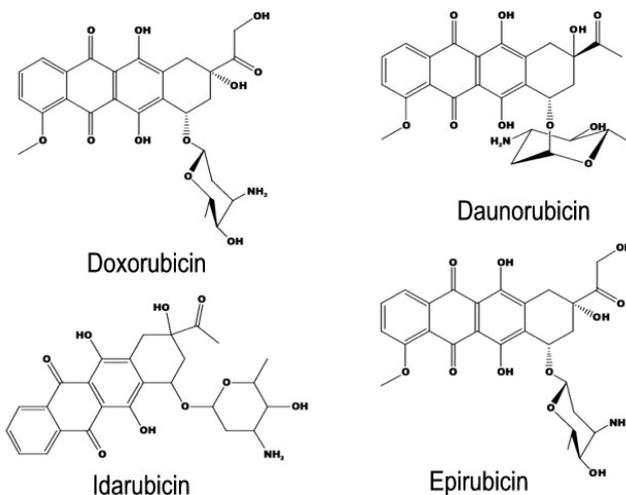
18

Anti-métabolites: mécanismes



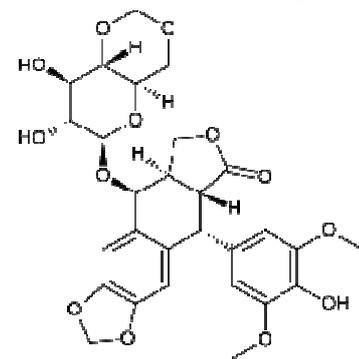
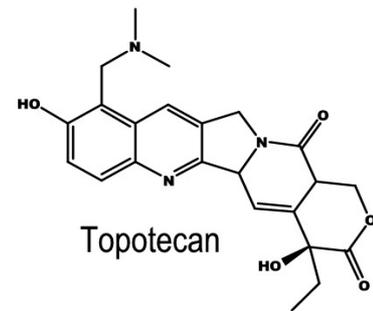
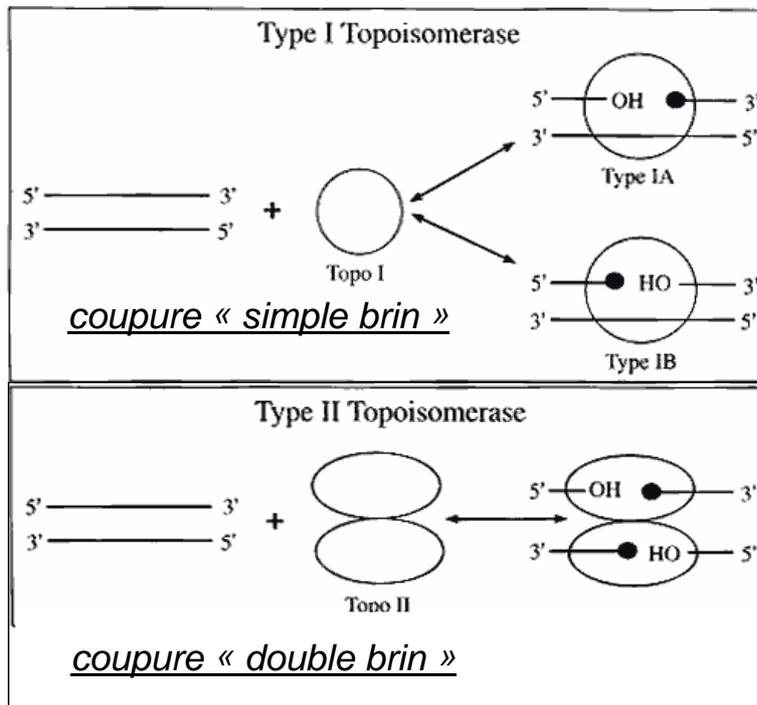
3. Antibiotiques anti-tumoraux

- anthracyclines (doxorubicine et analogues) et dactinomycine = agents intercalants et inhibiteurs de la topoisomérase II
- bléomycine = chélateur du fer et formation ROS via interaction avec l'O₂, favorisant des cassures de l'ADN
- mitomycine (= agent alkylant)



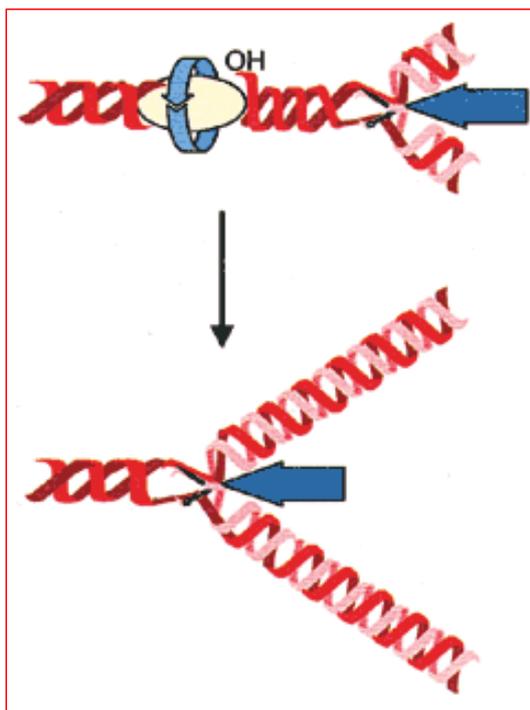
4. Inhibiteurs de topoisomérase

- Inhibiteurs de la topoisomérase I (irinotecan, topotécan)
- Inhibiteurs de la topoisomérase II (étoposide)

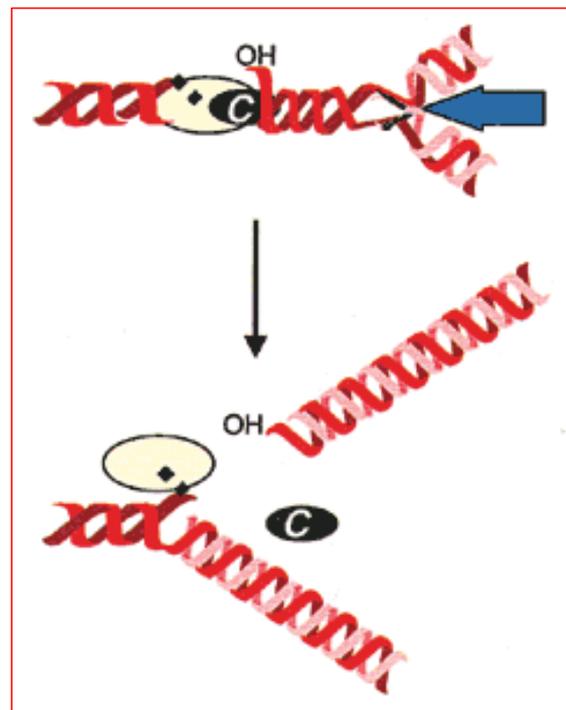


21

Inhibiteurs de topoisomérases: mécanisme



Activité topoisomérase = introduction transitoire d'une coupure dans l'ADN pour permettre la rotation d'un brin sur l'autre et éviter la torsion de l'ADN au cours de la réplication.



Les inhibiteurs pharmacologiques des topoisomérases empêchent la religature du brin coupé; il s'en suit une cassure définitive de l'ADN.

22

En résumé:

1. Alkylants et analogues (liens covalents au niveau de l'ADN)
2. Antimétabolites (inhibent les voies de synthèse de l'ADN)
3. Antibiotiques anti-tumoraux (entravent la réplication)
4. Inhibiteurs de topo-isomérases (bloquent la réplication)
5. Inhibiteurs des microtubules (bloquent la mitose)

25

	Effets indésirables	Alkylants	Antimétabolites	Antibiotiques	Inhib. Topo-isomérases	Inhib. microtubules
R a p i d e s	Nausée-vomissements	+ : Cyclophos - Platines	+ : métho			
	Toxicité GI		+ : 5FU		+ : irinotécan (diarrhée)	+ : vinca (constip)
	Toxicité veineuse			+ : doxo	+ : étoposide	+ : vinca
	Hypersensibilité (fièvre, prurit, ...)					+ : taxanes
	Néphro- et urotoxicité	+ : Cisplatine + : Cyclophos: (cystite hémorragique)	+ : métho			
	Hépatotoxicité		+ : métho			

26

	Effets indésirables	Alkylants	Antimétabolites	Antibiotiques	Inhib. Topoisomérases	Inhib. microtubules
P r é c o c e s	Myélotoxicité (leucopénie, thrombopénie, anémie)	+ : Platines, Cyclophos		Anthracyclines> Bléomycine (très peu myélotox)	+ : étoposide	Taxanes> Vinca (peu myélotox)
	Atteinte du système immunitaire					
	Asthénie					
	Mucite	+ : Cyclophos	+ : 5-FU, métho	+ : anthra		+ (taxanes)
	Alopécie	+ : cyclophos		+ : anthra	+ : topotécan	+ : taxanes

27

	Effets indésirables	Alkylants	Antimétabolites	Antibiotiques	Inhib. Topoisomérases	Inhib. microtubules
R e t a r d é s	Cardiomyopathies			dysrythmies, insuffisance cardiaque, infarctus		
	Fibrose pulmonaire	+ : Busulfan		+ : Bléomycine (10% patients)		
	Neurotoxicité	+ : Platines	+ : Capecitabine : (syndrome mains- pieds)			+ : Vinca (paresthésie) et Taxanes
	Infertilité, effets mutagènes et tératogènes					

28

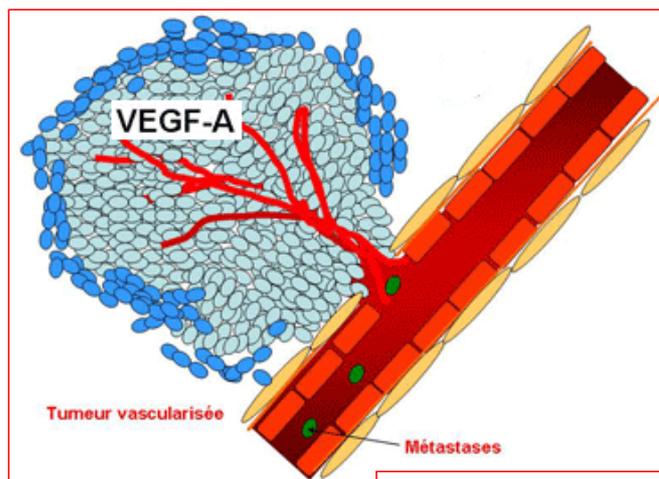
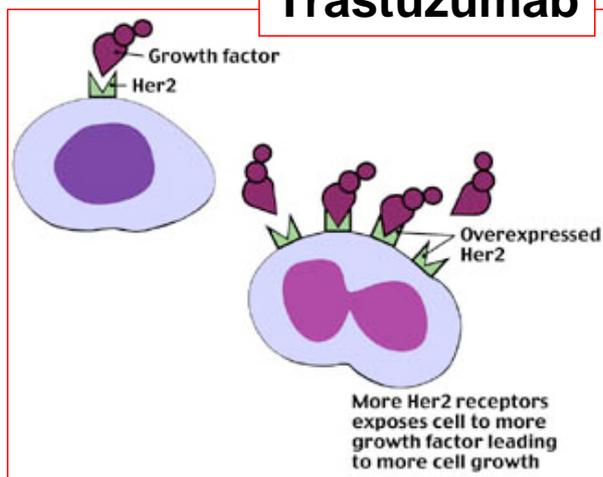
	Effets indésirables	Alkylants	Anti métabolites	Antibiotiques	Inhib. Topo- isomérases	Inhib. microtubules
R a p i d e s	Nausée/vomissements	+ : Cyclophos - Platines	+ : métho			
	Toxicité GI		+: 5FU		+ : irinotécan (diarrhée)	+: vinca (constip)
	Toxicité veineuse			+ : doxo	+ :étoposide	+ : vinca
	Hypersensibilité (fièvre, prurit, ...)					+ : taxanes
	Néphro- et urotoxicité	+ : Cisplatine +: Cyclophos: (cystite hémorragique)	+: métho			
	Hépatotoxicité		+: métho			
P r é c o c e s	Myélotoxicité (leucopénie, thrombopénie, anémie)	+: Platines, Cyclophos		Anthracyclines> Bléomycine (très peu myélotox)	+ : étoposide	Taxanes> Vinca (peu myélotox)
	Atteinte du système immunitaire					
	Asthénie					
	Mucite	+: Cyclophos	+: 5-FU, métho	+ : anthra		+ (taxanes)
	Alopécie	+ : cyclophos		+ : anthra	+ : topotécan	+ : taxanes
R e t a r d é s	Cardiomyopathies			dysrythmies, insuffisance cardiaque, infarctus		
	Fibrose pulmonaire	+: Busulfan		+: Bléomycine (10% patients)		
	Neurotoxicité	+ : Platines	+ : Capecitabine : (syndrome mains- pieds)			+ : Vinca (paresthésie) et Taxanes
	Infertilité, effets mutagènes et tératogènes					

III. 2. Mabs (anticorps monoclonaux):

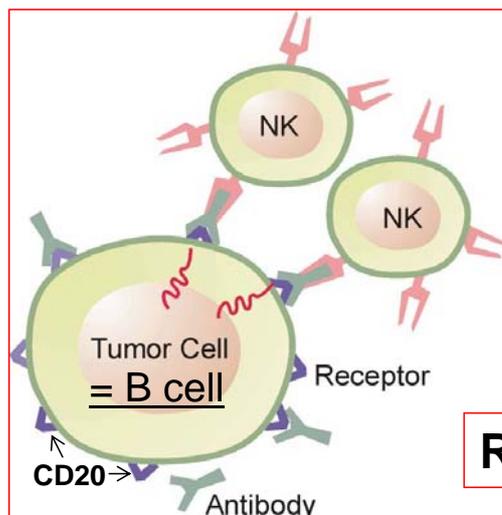
III. 3. Inibs (small molecules):

Anticorps "Mabs"	Nom déposé	Antigènes	Cibles	Indications (reconnues en Belgique)	Remarques
Bévacizumab	Avastin	VEGF (vascular endothelial growth factor)	Cellules endothéliales angiogéniques	cancer colorectal métastasé	association à une chimiothérapie
Trastuzumab	Herceptin	HER-2 (facteur de croissance Neu)	Cellules tumorales	Cancer du sein métastasés avec surexpression de HER-2	aussi traitement précoce de certains cancers du sein non métastasés avec surexpression de HER-2
Cetuximab Panitumumab	Erbitux (IgG1) Vectibix (IgG2)	EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique)	Cellules tumorales	cancer colorectal métastasé et carcinome épidermoïde de la tête et du cou.	
Alemtuzumab	Mabcampath	CD52	lymphocytes B et T	leucémies lymphoïdes chroniques	
Rituximab	Mabthera	CD20	lymphocytes B	lymphomes folliculaires, en cas d'échec de la chimiothérapie,	aussi dans l'arthrite rhumatoïde résistante aux autres inducteurs de rémission
Ibritumomab tiuxétan	Zevalin	CD20 !! marquage à l'yttrium-90 !!	lymphocytes B	lymphomes non hodgkiniens chez l'adulte après traitement par le rituximab.	31

Trastuzumab



Bevacizumab



Rituximab

Cancer du sein: 15-20% expriment Her2/Neu (1500 en Belgique par an)

Etude HERA (5000 malades): le trastuzumab (traitement adjuvant, post-chimio, pendant 52 semaines) entraîne un bénéfice de 2.7 % dans le taux de survie globale à 3 ans (92.4 % vs 89.7 %)

En Belgique ...

670€ (par dose) x 52 = 34.000 € par an

34.000€ x 1500 = 50.000.000 € par an



Etude FinHer (9 semaines de traitement):
effets similaires à ceux de l'étude HERA

« Inibs »	Nom déposé	Cibles (protéine tyrosine kinase)	Cancer
Imatinib	Glivec	bcr/abl c-Kit (récepteur du stem-cell factor) PDGFR (récepteur du platelet-derived-growth factor).	leucémie myéloïde chronique tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)
Dasatinib Nilotinib	Sprycel Tasigna	bcr/abl	leucémie myéloïde chronique
Lapatinib	Tyverb	HER2/neu	Cancer du sein avancé ou métastaté
Erlotinib	Tarceva	EGFR (tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique de type I)	cancer bronchique non à petites cellules (NSCLC)
Sorafenib	Nexavar	VEGFR2 (Raf Kinase, PDGFR, c-Kit)	carcinome rénal métastaté
Sunitinib	Sutent	VEGFR2 (PDGFR, c-Kit)	tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) cancer du rein avancé et/ou métastaté

Chromosome de Philadelphie (fusion génique):

Ser/Thr-kinase cytoplasmique

bcr gene on chr. 22



Breaking point

Tyr-kinase nucléaire

c-abl gene on chr. 9



Breaking point

t(9;22)(q34;q11)



fusion gene *bcr/c-abl*

Transcription



fusion mRNA *bcr/c-abl*

Translation

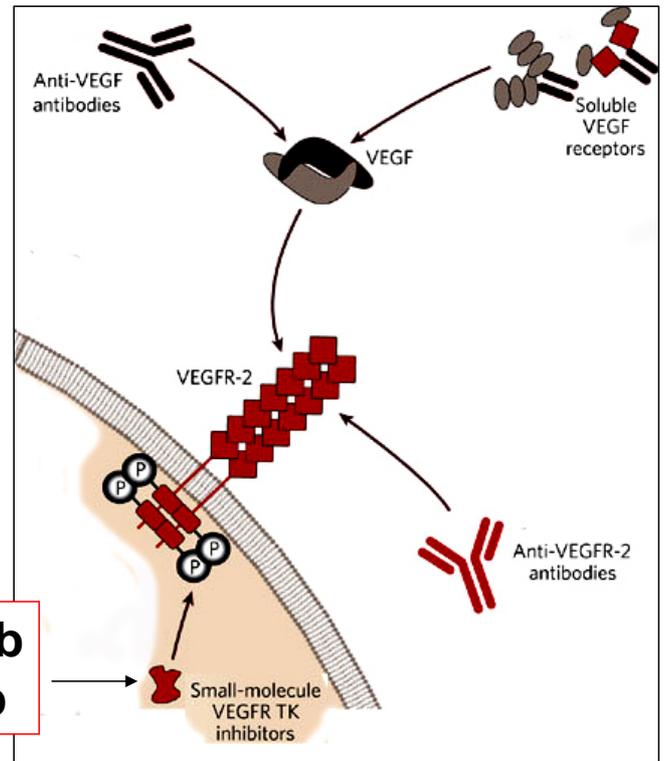


fusion protein *bcr/c-abl*

Tyr-kinase constitutive cytoplasmique

Imatinib

Sorafenib
Sunitinib



III. 4. Hormonothérapie

A. Cancers dépendants des hormones sexuelles:

Estrogènes (ovaires) → cancers du sein et de l'utérus.

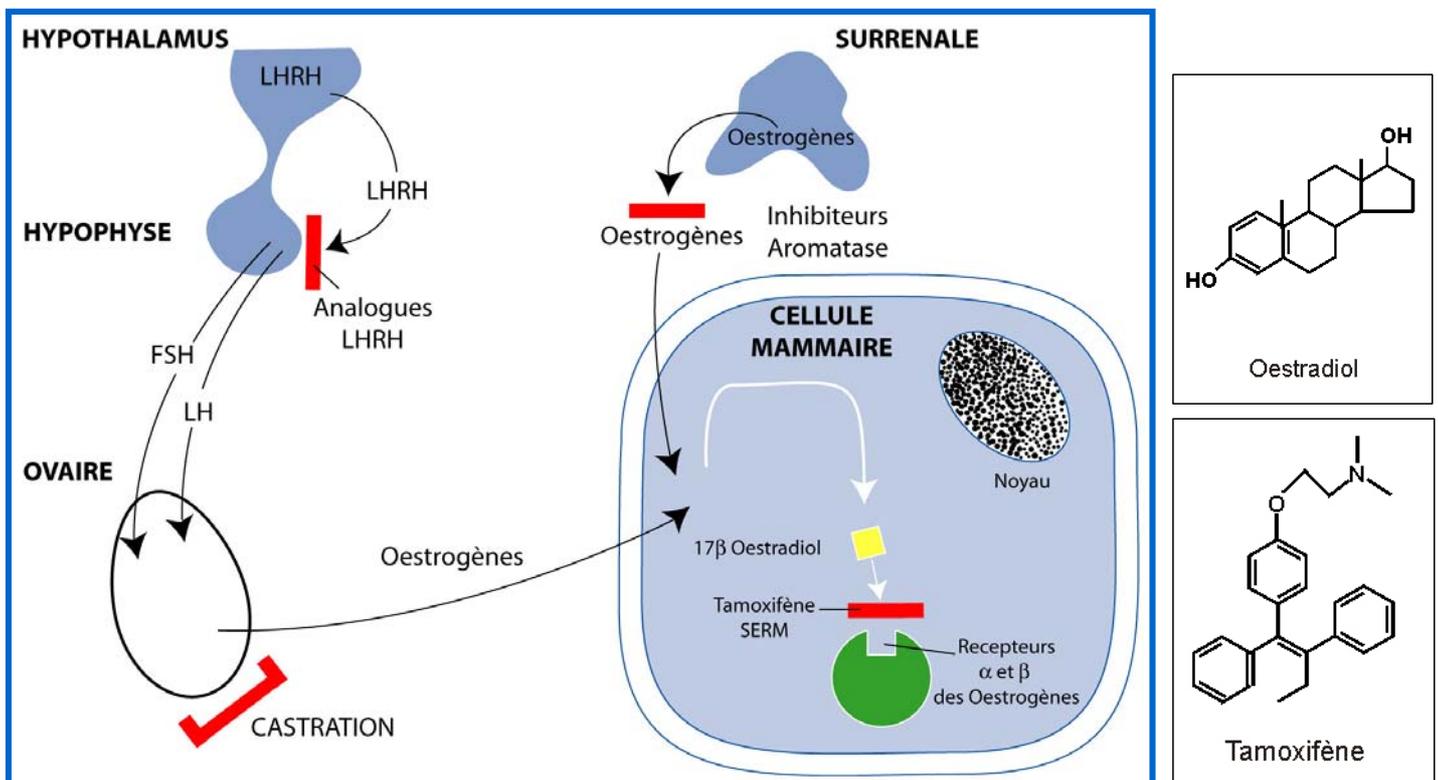
Androgènes (testicules) → cancer de la prostate.

L'hormonothérapie consiste à bloquer les hormones pour qu'elles cessent de stimuler le développement tumoral. Elle peut revêtir différentes formes :

- **castration physique** ou destruction de la source des hormones par chirurgie (ovariectomie, orchidectomie) ou par radiothérapie.
- **castration chimique** ou recours à des analogues de l'hormone hypothalamique (LH-RH ou gonadoreline) afin d'inhiber la sécrétion d'hormones produites par l'hypophyse
- **antagonistes des récepteurs hormonaux**
 - anti-estrogènes
 - SERM (modulateurs sélectifs du récepteur des estrogènes)
 - progestatifs (doses élevées)
 - anti-androgènes
 - progestatifs: effets directs (testicules) + rétrocontrôle sur l'hypothalamus
 - anti-androgènes non-stéroïdiens
 - inhibiteur de la 5-alpha-réductase (hypertrophie bénigne)
- **anti-aromatases** ou inhibiteurs de la production des estrogènes à partir des androgènes dans la glande surrénale

37

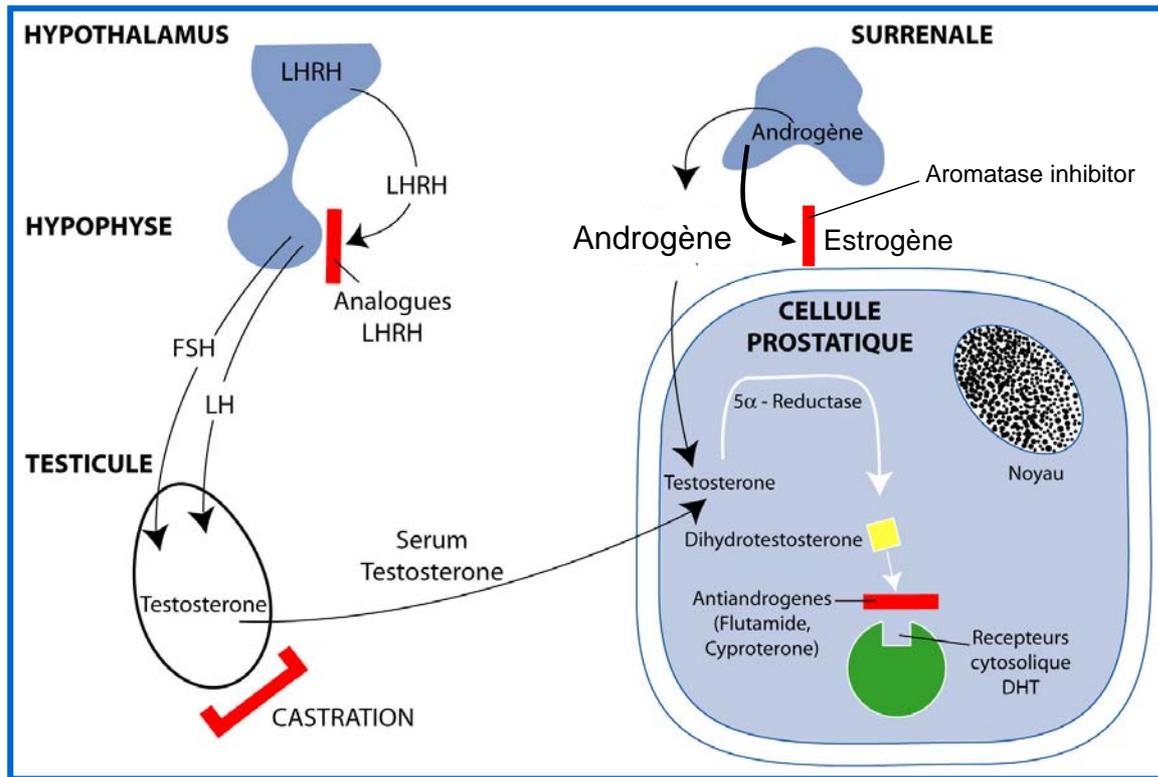
Traitement « hormonal » du cancer du sein:



Note: Le mode d'action des agonistes de la LH RH s'explique par un rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse aboutissant à un « épuisement » de celle-ci et donc une privation des stéroïdes sexuels.

→ dans un premier temps: augmentation de sécrétion FSH/LH et donc intérêt d'administration préalable d'anti-estrogènes

Traitement « hormonal » du cancer de la prostate:



Note: Il est aujourd'hui reconnu que le cancer de la prostate est aussi (si pas plus) dépendant des estrogènes (un rôle des "estrogen-mimicking molecules" est à l'étude)

39

B. Autres cancers hormono-dépendants (\neq horm. sex.):

- **glucocorticoïdes:** outre leurs effets anti-inflammatoires, inhibent la prolifération et induisent l'apoptose des lymphocytes (\rightarrow leucémies)
- **somatostatine et analogues:** au niveau périphérique, hormone digestive inhibant la sécrétion des hormones gastro-intestinales et pancréatiques (\rightarrow traitement symptomatique de tumeurs sécrétantes)
- **iode radioactif**
 \rightarrow cancer de la thyroïde

40

III. 5. Autres anti-tumoraux

- immunothérapie: **IL-2** (inducteur de réponses inflammatoires entraînant la destruction de certaines tumeurs).
- inhibiteur du protéasome: **bortezomib (Velcade)** (exerce indirectement des effets pro-apoptotiques et inhibe la croissance cellulaire)
- **asparaginase** (détruit l'asparagine et freine la synthèse protéique)
- ...