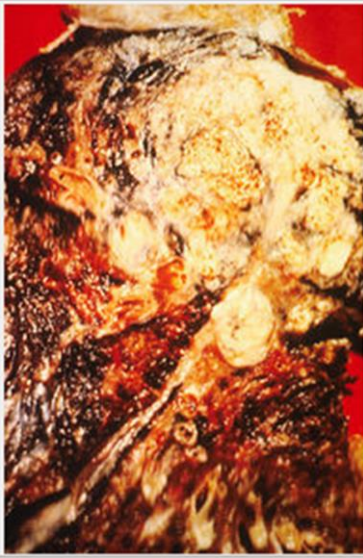
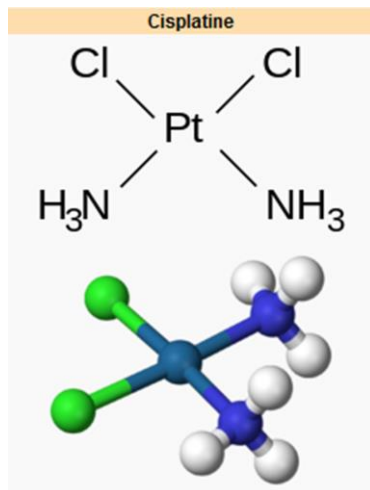


LEXIQUE



Poumon cancérisé



Introduction

Le **cancer** est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacée.

A) Chimiothérapie

Classification des agents cytotoxiques selon le mécanisme d'action

1- Interaction directe avec l'ADN

a) Agents alkylants

Les **agents alkylants** sont appelés ainsi à cause de leur pouvoir d'ajouter des **groupements alkyle électrophiles** à divers groupes électronégatifs dans des conditions présentes au sein des cellules. Ils établissent des **liaisons covalentes** avec l'ADN et inhibe la **réplication** et la **transcription**. Ce mécanisme est derrière la formation des **radicaux lipidiques RLO** qui attaquent les brins d'ADN en provoquant des cassures responsables de mutagenèse et de cancérogenèse.

Conséquences : les radicaux libres agissent pendant toutes les phases du cycle cellulaire.

- Modification chimique des **bases nucléiques**.
- Formation des **ponts inter et intra brins** par **déphosphatation** responsable de nombreuses **délétions**.

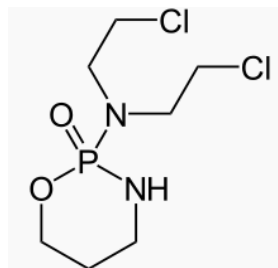
Une réparation efficace au sein de la cellule cible est traduite par un **échec thérapeutique**.

Classification

Agents alkylants mono-fonctionnels : n'ayant qu'un seul lien chimique avec le DNA.

Agents alkylants bi-fonctionnels : créent des ponts entre différents secteurs d'ADN.

Moutardes azotés : Cyclophosphamide



Le site principal d'alkylation: **Azote en position 7 de la guanine** par les deux **groupements chloréthylamine**

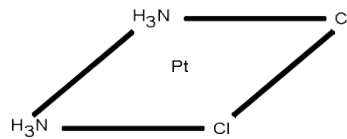
-N-CH₂-CH₂-Cl, qui se transforme en fonction **aziridinium** responsable du **mauvais appariement** avec la thymine ce qui conduit à la rupture du brin de DNA.

Busulfan : dérivé de l'acide méthane sulfonique CH₃SO₂OH.

Nitroso-urés : fotémustine



b) Apparenté aux alkylants



Dérivés de platine : Cisplatine et la Carboplatine

Les dérivés de la platine ne possèdent pas de groupements alkyl mais ont la même action sur l'ADN. Ils pénètrent dans la cellule par **diffusion passive et transport actif**, où le **Pt²⁺** forme des **liaisons** avec l'ADN.

Les deux **Cl⁻** et les **deux autres complexes** des composés comportant du platine ont un état d'oxydation **4+** ou **6+** peuvent être échangés avec des **atomes nucléophiles** notamment **l'azote** du DNA.

Le **carboplatine** possède un groupe **carboxyle ester** à la place du chlore. Ces groupes sont plus difficilement déplacés, expliquant la nécessité d'utiliser des **concentrations plus fortes** que le cisplatine, cependant, il possède une **faible toxicité rénale et neurologique**.

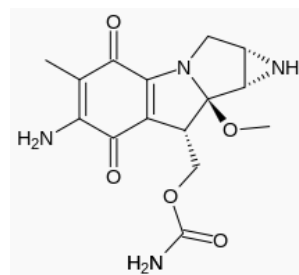
Toxicité de la cisplatine

Un surdosage en **cisplatine** se traduit par :

- Défaillance rénale et hépatique.
- Toxicité neurologique.
- Dépression médullaire (aplasie médullaire)

Traitement : uniquement symptomatique, aucun antidote et l'hémodialyse est inutile à cause de la forte fixation aux protéines plasmatique.

Mitomycine



C'est un **Antibiotique** à effet alkylant qui forme des **adduits** sur l'ADN.

Son action est particulièrement marquée lors des phases **G1 et S** du cycle cellulaire.

Dacarbazine : agit en libérant à l'intérieur de la cellule du **diazométhane** qui joue le rôle **d'agent alkylant** donneur

du groupe méthyl **CH₃** plus actif. Elle est utilisée dans le traitement **de la maladie hodgkin et les mélanomes**. La **Procarbazine** inhibe la polymérisation de l'ADN, elle est utilisée dans le traitement de la **maladie de Hodgkin**.



c) Agents intercalants

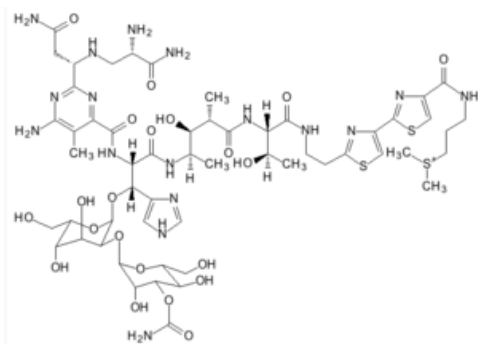
Ceux sont des molécules **polycycliques coplanaires** qui ont la propriété de se glisser entre **deux paires de bases contigües** de l'ADN et causer à la fois un **écartement** et une **rotation** des paires de base responsables de la diminution de la **spiralisation** de l'ADN et par conséquent, un empêchement la progression des ARN et ADN polymérase (réplication et transcription). Il en résulte une génération massive d'ERO qui établissent des liaisons irréversibles avec les topoisomérases II responsable des cassures mono et bicaténares.

Exemple : les **Anthracyclines** : **Doxorubicine** et **Adriamycine** responsables de la **cardiotoxicité** par génération d'ERO.

d) Agents scindants

Les agents scindants agissent par formation de radicaux libres responsables de multiples **cassures d'ADN** et de **l'inhibition des mécanismes de réplication et de transcription**.

Bléomycine



C'est un mélange de peptides de faible poids moléculaire dont la structure comporte un site de liaison avec l'ADN ; le **peptide S**, et un site de fixation du **Fe**. Les ions ferreux subissent alors une **oxydation spontanée** en **ions ferriques**, l'électron ainsi libéré forme des radicaux libres responsables de multiples ruptures des liaisons **phosphodiester** entre les bases de l'ADN créant des **coupures mono et bicaténares**.

Interactions indirectes avec l'ADN

Action en amonts

Anti-métabolites

Ceux sont de **faux substrats** qui s'incorporent à la place des **bases puriques ou pyrimidiques** inhibant ainsi leurs voies de synthèse.

a) Antifolates : Méthotrexate.

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique qui inhibe la **dihydrofolate réductase**, enzyme clés de synthèse des **bases puriques** et de la **thymidine**.

b) Anti purines | pyrimidines

Acceptés comme substrats aux bases puriques, **inhibent la synthèse d'ADN**.



cytarabine : Le nom de la cytarabine est une forme raccourcie de cytosine arabinoside (c'est-à-dire une liaison glucoside entre l'arabinose et la cytosine), est généralement utilisée comme produit de chimiothérapie pour le traitement des leucémies et des lymphomes non hodgkinien.

Camptothécine est un alcaloïde pentacyclique isolé de *Camptotheca acuminata*, un arbre ornemental très répandu en Chine. Cette molécule a une action sur la topoisomérase de type I en formant un complexe stable avec l'enzyme et le brin d'ADN avec lequel cette dernière s'est fixée.

Antipurines : 6 Mercaptopurine : prodrogues dont l'action nécessite une phosphorylation préalable en **6-thionucléotides** par HGPRTase.

Antipyrimidine : S'incorporent dans le métabolisme des **bases pyrimidiniques** et seront métabolisés en dérivés mono, di et triphosphates qui perturbent la structure tridimensionnelle du DNA (inhibiteur de synthèse).

Certains inhibent aussi les **ADN polymérase (cytarabine)**.

Certains inhibent aussi la **thymidylate synthétase comme le 5-fluorouracile (5-FU)**, un radical fluor est inséré à la place d'un radical hydrogène en position 5, là où un hydrogène est remplacé par un radical méthyle pour obtenir une molécule de thymine.

c) Inhibiteurs des topoisomérases I et II :

Les topoisomérases I et II sont des enzymes de **spiralisation** et de **dés spiralisation** de l'ADN, elles effectuent des coupures sur 1 ou 2 brins puis les réparent ce qui explique la diminution de torsions lors des réplifications.

Les inhibiteurs des topoisomérases inhibent le processus de réparation, les coupures sont alors définitives et conduisent à l'apoptose.

Inhibiteurs TP I : dérivés de la **Camptothécine**.

Inhibiteurs TP II : dérivés de la **Podophyllotoxine**.

Action en aval : poison du fuseau (antimitotiques au sens strict)

Ils inhibent le **cycle cellulaire** lors de la **migration** des chromosomes le long du **tubule du fuseau** vers les pôles avant la séparation des 2 cellules, ce mécanisme est responsable du déclenchement de l'apoptose.

Alcaloïdes de la pervenche : vinblastine et vincristine

Ils empêchent la formation de la tubuline au niveau du fuseau par fixation sur **β -tubuline** et blocage de sa polymérisation avec l'**alpha-tubuline** en **microtubules** : les cellules sont bloquées en **métaphase**.

Les taxanes

Les taxanes modifient le rapport **tubuline soluble / tubuline polymérisée** en favorisant la **polymérisation excessive** et la création de microtubules anormalement stables ce qui conduit à un **arrêt du cycle cellulaire** en G2- M.

Toxicocinétique : [1277A%100]

L'Absorption par voie IV est complète, variable per Os, la distribution varie aussi selon des facteurs physiopathologiques à savoir : la structure corporelle du malade,



L'acroléine est utilisée pour la fabrication de [matières plastiques](#), de [parfums](#), et dans de nombreuses synthèses organiques. Elle est également utilisée comme intermédiaire réactionnel pour la préparation de la DL-méthionine. C'est un composé toxique, irritant la peau et les muqueuses, hautement lacrymogène, qui a été utilisé comme gaz de combat durant la Première Guerre mondiale.

la formation des foyers inflammatoires pathologiques : ascites qui constituent le troisième compartiment de distribution.

Toxicité

La toxicité des anticancéreux est due à leur non spécificité d'action.

a) Toxicité immédiate

La toxicité immédiate apparaît quelques **heures voire quelques jours** après la première administration et durent quelques heures à 8 semaines, elle est en général **réversible**.

Toxicité hématologique

- Réversible, non cumulative, dose dépendante le plus souvent.
- Elle se manifeste par une destruction des cellules souches hématopoïétiques conduisant ainsi à **neutropénie**, **thrombopénie**, et une **anémie**.

Traitement : administration de facteurs de croissance **G-CSF/GM-CSF**, **érythropoïétine**.

Toxicité gastro-intestinale

- Elle se manifeste par une destruction de l'épithélium buccal, des diarrhées.

Traitement: administration de: anti **5HT3**, **antiD2**, **antiNK1**.

Toxicité dermatologique

- Elle se manifeste par des troubles de cicatrisation, alopecie.

Traitement : réfrigération du cuir chevelu.

Néphrotoxicité

- **Méthotrexate** : précipitation du métabolite, obstruction de la filtration glomérulaire.
- **Cisplatine** : nécrose tubulaire.
- **Cyclophosphamide** : néphrotoxicité induite par l'acroléine (métabolite).

Neurotoxicité

Neuropathie centrale : Cytarabine responsable d'épilepsies.

Neuropathie périphérique : dérivés de la Platine.



La glycoprotéine P,

aussi appelée PGP, est une [glycoprotéine](#) provoquant un phénomène de multirésistance aux [médicaments](#) (*multi-drug resistance* en anglais).

b) Toxicité retardée

Les **alkylants** sont responsables de myélotoxicité, cardiotoxicité, reprotoxicité cancérogène.

Contre-Indications

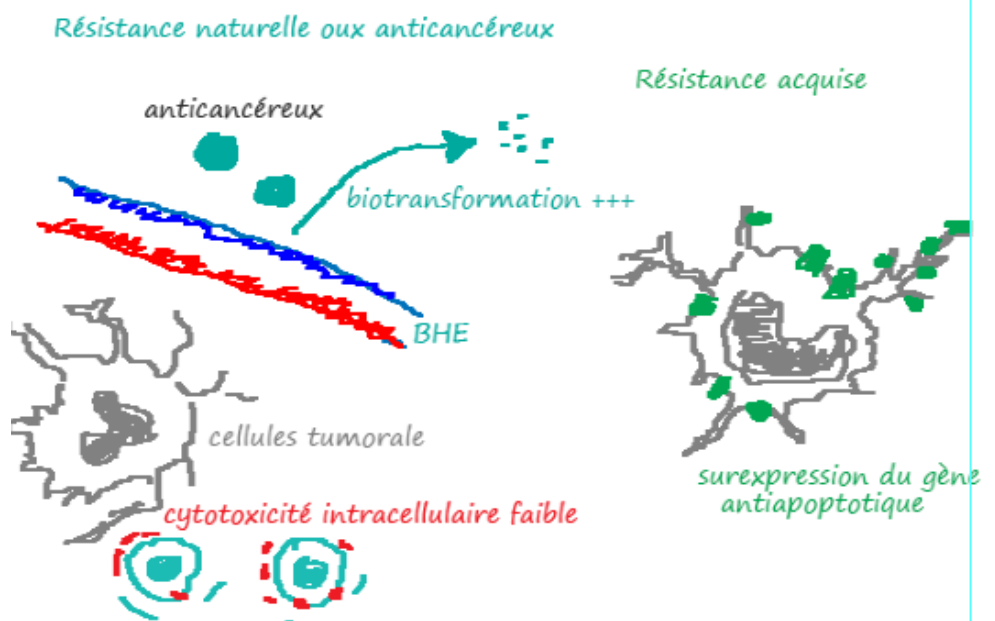
Il est contre-indiqué de prendre un traitement anticancéreux en cas de : **grossesse** ou **allaitement**, **altération de l'état général**, **syndromes infectieux évolutifs** et des **réactions d'hypersensibilité**.

Il faut aussi prendre en considération les interactions médicamenteuses nombreuses des anticancéreux avec d'autres substances : par exemple : **méthotrexate** et les **salicylés** qui **augmente le risque d'hématotoxicité**.

Résistance

La **résistance aux anticancéreux** peut être **naturelle** comme la réponse négative à un traitement cytotoxique soit par **inaccessibilité de la cible** (Barrière hématoencéphalique, vascularisation) ou bien une **biotransformation intense** qui inactive la substance, ou bien une **concentration cytotoxique intracellulaire faible** due à une **défaillance dans le système de transport** ou une **surexpression de la glycoprotéine P** (PGP).

Cette résistance peut aussi être acquise comme la transformation d'une tumeur sensible au traitement en une tumeur insensible par surexpression du gène apoptotique, et



Analyse Toxicologique

Le **dosage** est fondamental dans le **suivi** des chimiothérapies à fin de:

- Evaluer le risque de toxicité ;
- Adapter individuellement les doses.

Techniques

- **HPLC/UV visible, SM SM.**
 - **SAA** (Pour les dérivés de Pt).
 - **CPG** (cyclophosphamide).
-

B) Hormonothérapie :

Le principe repose sur le **blocage de l'hormone** responsable du développement tumoral par:

- **Castration physique** (ovariectomie)
- **Castration chimique** : administration d'analogues hormonaux.
- Administration **d'Anti-hormones** ou des **Antiaromatases**.

C) Immunothérapie :

Fait appel à la stimulation des défenses propres du malade par des méthodes dites non-spécifiques : c'est le cas **des instillations endovésicales de BCG** qui permettent de guérir les **cancers de vessie** non infiltrant.

L'utilisation **cytokines** qui agissent sur l'immunité cellulaire **est aussi possible**: il s'agit surtout de **l'Interféron alpha et de l'Interleukine 2**, qui ont démontré une activité certaine dans le traitement des formes évoluées **d'adénocarcinomes du rein**.

D) Polychimiothérapie :

Le principe repose principalement sur la majoration de l'activité anticancéreuse par administration simultanée d'une ou de plusieurs substances anticancéreuse à condition qu'il n'y ait pas de majoration de la toxicité.

E) La thérapie anticancéreuse ciblée

Sur des Récepteurs

Elles utilisent des composés dirigés contre les cibles moléculaires spécifiquement activées dans la carcinogenèse et la croissance des tumeurs.



Exemple : Agents dirigés contre des antigènes à la surface de cellules : **Rituximab est un anticorps chimérique murin humanisé** contre l'antigène **CD 20** présent à la surface des **lymphocytes B**.

Sur la signalisation intracellulaire (cyclines dépendantes des kinases)

Ce sont des protéines qui contrôlent le cycle cellulaire. Pour être actives, les kinases doivent être associées à un autre type de protéine, les **kinases cyclines-dépendantes** ou « **Cdks** ». Ces protéines **décident** si la cellule réussit ou échoue à travers les différents contrôles du **cycle cellulaire** (check points).

Le **Flavopiridol**[®] est un inhibiteur des kinases cyclines dépendantes (Cdks).

L'angiogénèse

La tumeur assure sa **vascularisation** grâce à une libération massive de facteurs de croissance vasculaire : le **VEGF** pour créer un réseau de **cellules endothéliales** qui lui assure l'approvisionnement en nutriments, oxygène et parfois en facteurs de croissance souvent nécessaires à la survie des cellules tumorales.

LAvastin[®] : anticorps monoclonal thérapeutique dirigé contre **VEGF pour l'empêcher à se fixer sur les cellules endothéliales**. Le but du traitement est couper l'approvisionnement en sang des tumeurs, un processus qui est critique pour la croissance et le développement de **métastases des tumeurs**.

Thérapie génique

Il s'agit d'introduire, via un **virus inactivé**, un **gène sain** dans le génome d'une cellule cancéreuse soit pour **suppléer à un gène déficient**, soit pour **induire la synthèse** d'une substance destinée **rendre la cellule cancéreuse reconnaissable** pour les lymphocytes.

On compte 03 principales stratégies :

- 1) Stratégie du gène suicide** : on fait parvenir dans les cellules tumorales le gène de la **thymidine kinase** du **virus de l'herpès**, qui va donc synthétiser la **protéine TK**. Dans un 2^{ème} temps, le patient recevra du **Ganciclovir** qui détruit toutes les cellules contenant la **TK**.
- 2) Stratégie par activation des défenses immunitaires naturelles.**
- 3) Suppléer à un gène déficient (gène RAS, P53).**

