UE2 CANCEROLOGIE

Pr F.CALVO

Lundi 21/10/2013 à 10h30

Ronéotypeuse : Julia Berthelot

Ronéolectrice : Sarah Cardonnet

**COURS 12**

**Mécanismes d'action des médicaments anticancéreux et des traitements ciblés**

**-**

**Principes et stratégie du traitement des cancers**

**SOMMAIRE**

1. **Introduction**
2. **Les médicaments anticancéreux**
3. Les Anthracyclines
4. Les Agents Alkylants
5. Les Antimétabolites

1. Les analogues de l'acide folique

2. Les analogues de la pyrimidine

3. Les analogues de la purine

1. Les Alkaloïdes de Plantes
2. Les Agents Hormonaux

1. Glucocorticoïdes

2. Antagonistes des hormones sexuelles

3. Analogues de la GNRH

4. Inhibiteurs de l'Aromatase

1. Les Thérapies Ciblées dans les cancers
2. **Introduction**

Le cancer se développe via des cellules qui ont acquis **une accumulation de mutations génétiques**. Elles vont pouvoir proliférer et s’échapper de leur site pour coloniser d’autres organes et former des métastases.

**L’addiction tumorale** à des anomalies moléculaires acquises **et l’instabilité génétique** ont été démontrées dans certains cancers (Leucémies myéloïdes chroniques, Lymphome de Burkitt). Si cette addiction est identifiée, cela permet d’augmenter la capacité de traitement du patient.

L’addiction incomplète la plus fréquente :

– B raf et mélanome

– C kit et GIST

L’instabilité génétique va être responsable de la résistance thérapeutique et va entraîner d’autres évènements addictifs.

Les stratégies thérapeutiques vont prendre en compte les caractéristiques propres à la tumeur.

 Les principes et stratégie du traitement vont être d’enlever l’ensemble des cellules tumorales avant l'invasion, d’interférer avec la croissance tumorale et d’induire la mort cellulaire par apoptose ou nécrose : en agissant à l’intérieur des cellules, à la surface des cellules, par restauration de l’immunité anti-tumorale, en agissant sur le microenvironnement tumoral.

Les traitements anticancéreux vont être constitués par associations thérapeutiques: locale, régionale et générale : Chirurgie, Radiothérapie, médicaments et/ou par combinaisons : chimiothérapie classique, traitements ciblés. Le traitement doit être pesé en termes de risque et de récidive.

Les traitements anticancéreux peuvent être :

• curatifs (adjuvant : traitement complémentaire du traitement initial, néoadjuvant : précède l'acte chirurgical, par exemple la chimiothérapie est utilisée avant la chirurgie, métastatique lorsque la probabilité de retirer toute la tumeur est trop faible.)

• maintient de la qualité et de la durée de vie

• soulagement des symptômes (traitement palliatif : probabilité de guérison trop faible et la tumeur provoque symptômes trop important s donc il est nécessaire d’améliorer la qualité de vie avec traitement palliatif)

• essais cliniques de nouveaux traitements : A discuter avec le patient et sa famille

Il peut y avoir association de différents types de traitements et association de différents médicaments entre eux. L’efficacité du traitement se mesure en termes de réponses thérapeutiques :

1. Réponse complète (CR): disparition complète de toutes les manifestations tumorales

2. Réponse partielle (PR) . Diminution >50% de la taille tumorale sans progression d’autre localisation, ni nouvelle tumeur

3. Maladie stable: pas d’augmentation de la masse tumorale ou diminution < 25%

4. Progression- Augmentation de la masse tumorale >25%, nouvelles lésions ou décès lié à la maladie

Le temps d’apparition des tumeurs est variable en fonction des tissus, il peut être de plusieurs dizaines d’années. Une tumeur est détectable à l’imagerie lorsqu’elle mesure environ 1cm de diamètre.

On évalue l'efficacité globale du traitement dans des groupes de patients grâce :

• Durée de survie –semaines mois années

• Taux de réponse (% de CR+PR)

• Durée de réponse jusqu’à la progression

• Toxicités- grading du NCI

• Qualité de vie- requis par la FDA pour toutes les nouvelles molécules

**II) Les médicaments anticancéreux**



Les médicaments en rouges (de 1945 à 2000) sont actifs sur la prolifération cellulaire.

Les médicaments en bleus (après 2000) sont des anticorps monoclonaux qui ciblent des déterminants à la surface ou à l’intérieur de la cellule. Aujourd’hui la dernière étape est de rétablir l’immunité anti-tumorale.

Les dommages cellulaires provoqués par la chimiothérapie cytotoxique sont : le blocage de la synthèse des précurseurs de l’ADN, l’interaction directe avec l’ADN, l’inhibition de la synthèse de l’ADN, l’interférence avec la transcription, l’inhibition de la synthèse des protéines.

**L’effet global est la mort cellulaire par apoptose ou nécrose.**

La spécificité des traitements anticancéreux est que les **cytotoxiques** ne distinguent pas les cellules cancéreuses des cellules normales. Les cellules cancéreuses sont plus fréquemment impliquées dans la multiplication cellulaire et sont plus sensibles aux effets toxiques des cytotoxiques. **La moelle osseuse, l’épithélium digestif, les follicules pileux, les cellules germinales** sont les plus sensibles aux effets toxiques ce qui donne les effets secondaires de la chimiothérapie : diarrhées, vomissement, anémie, thrombo/neutropénie, immunodéficience, alopécie, stérilité…

**La résistance au traitement** peut être **innée** (cancer du pancréas) ou **acquise** : le traitement est efficace avec diminution de la tumeur puis réapparition de la tumeur avec résistance. Cela peut s'expliquer par une adaptation du génome tumorale qui sélectionne alors uniquement les cellules insensibles aux médicaments via mutations, modification du génome, une réduction de l'activation des pro-drogues, une activation de la dégradation des médicaments (médicaments trop dégradés), un défaut de pénétration du médicament dans la cellule.

Par exemple on observe notamment ce cas lors de surexpressions du gène MDR qui code pour la glycoprotéine P qui est une protéine d’efflux à la surface des cellules.

Résultat : le médicament parvient à entrer dans la cellule mais est immédiatement rejeté et donc inefficace.

1. **Les anthracyclines**

Ce sont des **antibiotiques** dans la majorité du temps.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Molécules  | Toxicités associées  | Type de cancer  | Mode de fonctionnement  |
| **Doxorubicine** (Adriamycin) par cathéter veineux centralBleomycineDactinomycine | **Toxicité cardiaque**- **cardiomyopathie dilatée**- toxicitécumulative : à force de prendre le traitement : dose cumulée de 450 mg/m^2Toxicité médullaire**Alopécie**Rappel radiothérapieMuciteNausées vomissements**Causticité** | Tous les lymhomes et en particulier **Lymphome Hodgkinien**  | Ce sont des **agents intercalants**. Ils vont s’intercaler dans la double hélice de l’ADN et interagirent avec la **topoisomérase II** (permet détorsion de l’ADN) ce qui bloque la réplication de l’ADN et génère la production de radicaux libres et conduit à la mort cellulaire par apoptose. |

Doxil : Nanoparticule à l’intérieur de laquelle se trouve le médicament encapsulé d’où une libération lente et prolongée et une moindre toxicité. Augmentation de l’efficacité dans certaines tumeurs en particulier les tumeurs dont la vascularisation favorise le blocage de ces molécules dans la microcirculation.

1. **Les agents alkylants**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Agents Alkylants  | Toxicité associées  | Type de cancer  | Mode de fonctionnement |
| **Cyclophosphamide** (chef de file) Par IVProcarbazineMechlorethaminePar cathéter veineux central, très toxique si infiltration dans les tissus = nécrose  | Nausées vomissementsMyélosuppressionAlopécieStérilité infertilitéSecond cancer; leucémie secondaireCystite hémorragiqueNeurotoxiqueNéphrotoxique Déficit immunitaireSIADH

|  |
| --- |
| Un des métabolites du cyclophosphamide est l’**acroléïne** qui est très toxique pour l’épithélium urinaire et provoque des **cystites hémorragiques** (douleurs, hématurie). Le **MESNA** prévient et traite ces cystites.  |

 | **Lymphomes Non- Hodgkiniens****Cancers du sein****Cancers de l’ovaire****Neuroblastome**Maladie de HodgkinHodgkin | -Sont responsables de la **production d’ions très réactifs** chargés positivement- Ces ions forment des liaisons covalentes avec des régions électrophiles sur des molécules biologiques. (Nucléotides, protéines AA) La structure de l’ADN estalors modifiée, et lemécanisme de réparationde l'ADN est enclenché.Résultent alors 2possibilités: l'ADN estréparé (médicament n'apas fonctionné) ou bienl'ADN ne parvient pas aêtre réparé (du fait durythme soutenu deprolifération impose parla tumeur) les mutationsaboutissent à la mortcellulaire. (médicamentfonctionne)- **La liaison de ces alkylants fonctionnels à l’ADN est la cause de la mort de la cellule.** (mutagénèse, apoptose) |
| **Cisplatine**Dérivé du platine Même mécanisme d’action que le ciclophosphamide | **Néphrotoxicité**- prévention**Toxicité hématologique et neurologique** OtotoxicitéNévrite périphériqueNausées et vomissements sévèresToxicité médullaire | **Cancer du testicule++** Utilisé aussi pour les cancers de la vessie, poumon,Ovaire, ORL |
| Carboplatine (analogue cisplatine) a un profil de sécurité meilleur maispas les mêmes indications**Oxoloplatine**  |  | **Cancer digestif** |

1. **Les Antimétabolites**

Les **antimétabolites** sont des **analogues structuraux de substances biologiquement impliquées dans la fonction cellulaire.** Ils vont interférer avec la synthèse des acides nucléiques en s’incorporant frauduleusement ou en inhibant de manière spécifique des enzymes critiques de la synthèse des acides nucléiques. Ils sont **cycle spécifique – Phase S**.

1. **Analogue de l’acide folique (vitamie B9) : méthotrexate**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Molécule  | Pathologie | Toxicité  | Mode de fonctionnement |
| **Méthotrexate**  | Tumeur osseuse  | • **Toxicité médullaire****• Mucite****• Anémie macrocytaire** par carence en folates•**Toxicité rénale** donc prescription de diurèse alcaline• Antidote: acide folinique pour réduire toxicité périphérique = rescue par acide folique | Il lie avec une haute affinité le site actif catalytique de la dihydrofolate reductase, ce qui interfère avec la synthèse du tetrahydrofolate qui **empêche la formation de la thymidine** et donc d’ADN, d’ARN et de protéines. |

1. **Analogue de la pyrimidine**

****

Le **5- fluorouracil** est administré par voie IV, c’est un analogue de l’uracile et son mécanisme d’action va consister à bloquer la synthèse de thymidine. Les effets secondaires sont le syndrome main-pied.

Plusieurs dérivés ont été synthétisés pour améliorer les thérapeutiques et notamment le Capecitabine qui peut être administrée par voie orale et permet l’augmentation de la qualité de vie des patients.

Utilisé pour le traitement du **cancer digestif**.

1. **Analogue de la purine (***Le prof n'en a pas parlé, ils ont juste été cités).*
2. **Les Alkaloïdes des plantes**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Mode de fonctionnement | Pathologie | Toxicité |
| Vinca alkaloïdes- **Vinblastine** | Inhibe la mitose **en inhibant la polymérisation de la tubuline**. | **Leucémie de l'enfant**Tumeur pédiatriqueNeuroblastomeMalade de Hodgkin | Neurologique  |
| Taxanes- **Paclitaxel** | **Inhibe la dépolymérisation des microtubules**. | **Cancer du sein** | Neurologique |
| Podophyllotoxins |  | Lymphome  |  |
| Camptothecins- Irinotecan et Topotecan | Inhibe topoisomérase I | Cancer digestif |  |

Problèmes généraux avec les anticancéreux :

• Ils sont pour l’essentiel antiprolifératifs et endommagent l’ADN et initient l’apoptose

• Ils agissent préférentiellement sur les cellules qui prolifèrent rapidement

• Cela est responsable de toxicités sévères

• Ils ont en commun de nombreuses toxicités

1. **Les agents hormonaux**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Glucocorticoïdes**  | **Antagonistes des hormones sexuelles**  | **Analogue de la GnRH** | **Inhibiteurs de l’aromatase**  |
| **Effets**  | Effet sur les cellules immunitaires, lymphocytes🡪 **Tumeur du système immunitaire** | Antagonistes des récepteurs aux œstrogènes : cancer du sein.Antagonistes des récepteurs aux androgènes : cancer de la prostate.Blocage de l’action du récepteur. | Peut bloquer la sécrétion hormonale au niveau hypophysaire. | Inhibe la conversion des androgènes en œstrogènes.Meilleur moyen de lutter contre le cancer du sein hormonaux dépendants chez les femmes ménopausées |
| **Molécules** |  | **Tamoxifen** Bloque la liaison des estrogènes au récepteur dans lestissus cibles (sein)**EI:** Cancer de l’endomètre, flushes, thrombose veineuse |  |  |

1. **Les thérapies ciblées dans les cancers**

Qu’est ce qui est ciblé?

• Une caractéristique spécifique de la pathologie dans le tissu pathologique ou dans son environnement.

• Un sous-groupe spécifique de pathologie

• Une molécule altérée responsable de la pathologie

• Les traitements sont à priori actif sur le tissu tumoral et peu sur les tissus sains (spécifiques)

Tous ces médicaments sont administrés par voie orale.

L’analyse des tumeurs se fait via pièce opératoire, les caractéristiques des cellules tumorales vont être détectées par analyse des gènes ARN (transcriptome), des protéines tumorales (protéome) et des métabolites + séquençage de la tumeur, CGH aray ou immunohistochimie.

Quand on analyse les caractéristiques des tumeurs, ce qui est fréquent c’est l’altération d’une voie de signalisation avec des récepteurs à activité tyrosine kinase. Les médicaments ciblent ces récepteurs à activité tyrosine kinase via des anticorps monoclonaux aujourd’hui humanisé ou humain. Ils interagisent avec ces récepteurs à l’extérieur de la cellule et inhibent la voie de signalisation en aval. Ou via des petites molécules qui sont des inhibiteurs enzymatiques interagissant à l’intérieur de la cellule sur le site de phosphorylation. Ces inhibiteurs peuvent être spécifiques ou polyvalents, c’est-à-dire qu’ils peuvent cibler différents récepteurs ayant la même activité enzymatique.

Parfois les récepteurs peuvent être normaux et ce sont les voies de signalisations qui entrainent les modifications de la cellule, ex : voie RAS, MAPK.

Il faut analyser tous les composants et donc une analyse complète du génome devient essentielle.

*(Mab : Ac monoclonal /Inib : inhibiteur enzymatique)*

Les voies de signalisation sont très complexes et c’est ce qui explique les résistances. Il faut donc proposer des associations thérapeutiques.

Ex : **Cancer du sein HER 2 positif** représente environ 15% des cancers du sein. Cette mutation entraine l’activation constitutive du récepteur : l’**Herceptin** est un Ac monoclonal qui bloque le site récepteur et induit la cytotoxicité par le complément et donc la lyse cellulaire. On retrouve 90% de guérison chez ces malades qui sont traités par chimio et Ac monoclonaux.

Pour la même cible on développe d’autres molécules comme le **Lapatinib** qui inhibe HER1 et HER2, en association avec un Ac monoclonal, il y a potentialisation du résultat thérapeutique.

**La leucémie myéloïde chronique** représente 15 à 20% des leucémies, 1 à 2 cas pour 100.000 par an, se développe après 50 ans. La LMC comporte 3 phase : Phase chronique- phase accélérée- phase blastique.

La translocation chromosomique entre les chromosomes 9 et 22 entraine un **gène de fusion BCR-ABL** qui active l’activité Kinase d’ABL.

**L’Imatinib ou Glivec** rentre dans la poche ATP et empêche la phosphorylation du substrat. (Imatinib s'administre per os au quotidien et comporte très peu d'effets secondaires.) Il cible et inhibe spécifiquement l'activité enzymatique de ABL.

Des résistances à l’Imatinib se sont développées, elles sont liées à des mutations dans le site de liaison de la poche ATP et aussi à distance avec des modifications de conformation de la poche et donc de la liaison du médicament. Des médicaments de 2 et 3ème génération ont été développés pour contourner ces résistances : Dasatinib.

Ce même médicament peut être utilisé dans un autre type tumeur, les **tumeurs stromales ou GIST** qui sont dues à une amplification du **gène kit** qui est une tyrosine kinase avec une conformation voisine de celle de la LMC. Les tumeurs GIST sont rares au pronostic sévère (40% de survie à 1 an). L’Imatinib augmente la survie globale à 90% à un an, à 65% à 3 ans. Le type de mutation activatrice est corrélé à la réponse thérapeutique (mut exon 11 de bon pronostic, absence de mut de mauvais pronostic).



Dans le **Dermatofibrosarcome de Darrier et Ferrand**, on retrouve aussi une réponse à l’Imatinib. C’est un sarcome sous cutané, invalidant et récidivant localement, traité par chirurgie, résistant à la chimiothérapie. Ce sarcome est dû à la présence d’une **fusion Coll1-PDGF** avec activation de la kinase du PDGFR.

Conclusion : Tous ces test sont effectués dans cadre de 28 plateformes de biologie moléculaire régional en France, ils sont fait gratuitement dans des centres hospitalo-universitaire ou des centres anti cancéreux.

