UE 2 CANCEROLOGIE FICHE COURS 12

**MECANISMES D’ACTION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX ET DES TRAITEMENTS CIBLES-**

**PRINCIPES ET STRATEGIES DU TRAITEMENT DES CANCERS**

1. **Introduction**

 Le cancer se développe via des cellules qui ont acquis **une accumulation de mutations génétiques**.

**L’addiction tumorale** à des anomalies moléculaires acquises **et l’instabilité génétique** ont été démontrées dans certains cancers (Leucémies myéloïdes chroniques, Lymphome de Burkitt).

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

Les principes et stratégie du traitement vont être d’enlever l’ensemble des cellules tumorales avant 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 constitué par associations thérapeutiques: 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, néoadjuvant,), maintient de la qualité et de la durée de vie, soulagement des symptômes (traitement), essais cliniques de nouveaux traitements : A discuter avec le patient et sa famille

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.

1. **Les médicaments anticancéreux**

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.

**La résistance au traitement** peut être **innée** ou **acquise** => adaptation du génome tumoral.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Médicament  | Toxicités associées  | Type de cancer  | Mode de fonctionnement  |
| **Anthracyclines** Dans la majorité des cas ce sont des antibiotiques  | **Doxorubicine** | **Toxicité cardiaque**- **cardiomyopathie dilatée**- toxicitécumulative : à force de prendre le traitemen**t****Alopécie****Causticité** | **Lymphome Hodgkinien** | **Agents intercalants**. Ils vont s’intercaler dans la double hélice de l’ADN et interagir avec la **topoisomérase II** et bloque la réplication de l’ADN et génère la production de radicaux libres et conduit à la mort cellulaire par apoptose. |
| **Agents alkylants** Par IV | **Cyclophosphamide** 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.**Cisplatine**Dérivé du platine Même mécanisme d’action que le Cyclophosphamide**Oxaloplatine**  | Nausées vomissementsMyélosuppressionAlopécieStérilité infertilitéSecond cancer; leucémie secondaireCystite hémorragiqueNeurotoxiqueNéphrotoxique Déficit immunitaireSIADH**Néphrotoxicité**- prévention**Toxicité hématologique et neurologique**  | **Lymphomes Non- Hodgkiniens****Cancers du sein****Cancers de l’ovaire****Neuroblastome****Cancer du testicule++****Cancer digestif** | -Sont responsables de la **production d’ions très réactifs** - Ces ions forment des liaisons covalentes sur des molécules biologiques (Nucléotides, protéines AA) La structure de l’ADN est alors modifiée **La liaison de ces alkylants fonctionnels à l’ADN est la cause de la mort de la cellule** (mutagénèse, apoptose) |
| **Les antimétabolites**:**analogues structuraux de substances biologiquement impliquées dans la fonction cellulaire.** Ils interférent 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. **cycle spécifique – Phase S**.  | **Analogue de l’acide folique : méthotrexate** **Analogue de la pyrimidine : 5-fluorouracil**Par IV**Analogue de la purine**  | • **Toxicité médullaire****• Mucite****• Anémie macrocytaire** par carence en folates•**Toxicité rénale** donc prescription de diurèse alcaline• Antidote: acide folinique **Syndrome main-pied.** | Tumeur osseuse**Cancer digestif** | 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 thymidine** et donc d’ADN, d’ARN et de protéines. Analogue de l’uracile et son mécanisme d’action va consister à bloquer la synthèse de thymidine. |
| **Les Alkaloïdes des plantes** | Vinca alkaloïdes- **Vinblastine**Taxanes- **Paclitaxel** Camptothecins- **Irinotecan et Topotecan** | Neurologique Neurologique | **Leucémie de l'enfant** **Cancer du sein****Cancer digestif** | Inhibe la mitose **en inhibant la polymérisation de la tubuline**.**Inhibe la dépolymérisation des microtubules**. Inhibe topoisomérase I |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **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.(**Tamoxifen**) | Peut bloquer la sécrétion hormonale au niveau hypophysaire  | Inhibe la conversion des androgènes en œstrogènes.Meilleur moyen de lutte contre le cancer du sein hormonaux dépendants chez les femmes ménopausées |

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

Qu’est ce qui est ciblé? : Une caractéristique spécifique de la pathologie, 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).

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 récepteurs sont ciblés par des **anticorps monoclonaux** interagissant avec ces récepteurs à l’extérieur de la cellule et inhibant 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 . Parfois les récepteurs peuvent être normaux et ce sont les voies de signalisations qui entrainent les modifications de la cellule.

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

Ex : **Cancer du sein HER 2 positif**. Cette mutation entraine l’activation constitutive du récepteur : l’**Herceptin** Ac monoclonal bloque le site récepteur et induit la cytotoxicité par le complément et donc la lyse cellulaire. Pour la même cible on développe d’autres molécules comme le **Lapatinib** qui inhibe HER1 et HER2.

**-La leucémie myéloïde chronique** représente 15 à 20% des leucémies. 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** cible et inhibe spécifiquement l'activité enzymatique de ABL.

Des résistances à l’Imatinib se sont développées, 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. Les tumeurs GIST sont rares au pronostic sévère. L’Imatinib augmente la survie globale à 90% à un an. 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 dû à la présence d’une **fusion Coll1-PDGF** avec activation de la kinase du PDGFR.

**! DEDICACE ! A la Royale Bichatte**

A Sarah ou Xéna pour les intimes ou mouton si vous voulez la faire chier ! Parce qu’on fait l’anglais ensemble et que c’est pas glorieux, qu’on raconte de la merde en ce moment enfin surtout moi et que t’es une folle furieuse de t’être baigner avec le troll et le faluchard dans le lac !!

A Perrin, Voisin, le Troll ou Monsieur Patate. Sinon il a un prénom aussi c’est Antoine pour ceux qui savent pas. Parce que t’es toujours là pour raconter des conneries, tu nous fais rire et t’es indispensable à la bonne humeur collective et que tes sujets de conversations préférés sont la merde, les clochards et les gros !!

A Aram parce que t’es notre faluchard et que tu fais partie de toutes les sectes et que t’aimes ça, que t’es en D2 mais qu’on dirait pas parce que tu chickens pas et que la moustache désolé mais ça te va pas !!

A Caroline ou Carolus (comme la bière) notre bilingue allemand, et oui ça existe des français qui prennent allemand en première langue et qui ensuite savent le parler… Fin y’a que toi en fait je crois. Parce que ton franc parlé j’aime ça et qu’on se partage le poste de VP râleuse et que tu fais peur à Perrin !!

A Alix qui est trop drôle sous space cake et qui comprend les poètes. Qui s’est faite mordre au WEI … Parce que tu connais toutes les chansons à chaque fois tu mérites ton poste de VP lyrics !!

A Gabriel ou Djouz parce que maintenant c’est la 3ème année qu’on se connait ! Que la P1 c’était chiant mais que maintenant on se tape des gros délires surtout quand tu fais la pute. Je suis sûre qu’il te reste du vernis à paillettes rose sur les pieds !!

A Audrey ou Léonidas parce que t’as des gros seins mais Caro aussi t’inquiète, haha moi aussi je t’aime. Parce que tu es miss Potin et que tu payes ton appart non stop et c’est génial, les soirées Royale Bichatte n’en sont que mieux réussies comme toujours !!

A Nicolas ou Braticovitch, parce que la première fois que j’ai vomis c’était chez toi pour Halloween… Désolée ! Parce qu’on aime Chester et ton squelette avec un doigt en guise de bite, comment il s’appelle déjà ?! Parce que tu fais des frites en rentrant des caves, que moi j’en ai mangé et que ça passe trop bien !!

A Antoine Géal ou Chichio notre extrémiste Corse, parce que les chants polyphoniques c’est horrible mais t’inquiète le reste de la Corse c’est magnifique. Parce qu’au WEI tu étais sur pimpé !!

A Aurélie qu’on voit pas beaucoup mais à qui on pense !!

A Mona parce que tu m’as manqué au WEI j’attends de te voir aux soirées et au ski, t’auras surement pleins de trucs à nous raconter !!

A Emilie qui va bientôt intégrer la Royale Bichatte, parce que tu as ta place et que tu me fais rire quand t’es bourrée. Qu’avec Gabriel vous êtes trop mignons !!

A Lucinda qui va bientôt intégrer la Royale Bichatte aussi, attention le baptême ne devrait plus tarder … !!

A William, Elodie, Matthieu, Carole, Nora, Léa parce que tu as gagné le pin’s BDS au WEI, Alex, à mes co-stagiaires de Bichat Thibaud, Julia et Céline !!

AU BDS PARCE QUE VOUS ETES TOUS FOUS QU’ON EST TROP STYLE ET QU’ON VOUS BAISE !!

 La VP Fitness. Pragmatik