

# **PRINCIPAUX MEDICAMENTS ANTICANCEREUX**

Béatrice DEMORÉ, Jean-Louis MERLIN

Enseignement coordonné Oncologie - 4ème Année

DU Pharmacie Oncologique

# Nous allons voir...

- Médicaments anticancéreux "classiques"
  - Classification en fonction du mécanisme d'action
- Résistance
- Hormonothérapie

# INTRODUCTION

## ➤ Définition

**Un médicament de chimiothérapie (anticancéreux, antinéoplasique, cytotoxique) se définit comme une substance cytotoxique destinée à détruire sélectivement les cellules transformées.**

## ➤ Problèmes

**Manque de sélectivité**

**Importante toxicité**

# CLASSIFICATION

## ↳ Interactions indirectes avec l'ADN

- **En amont : inhibition de la synthèse des Acides Nucléiques**  
Inhibition de la synthèse = **ANTIMETABOLITES**

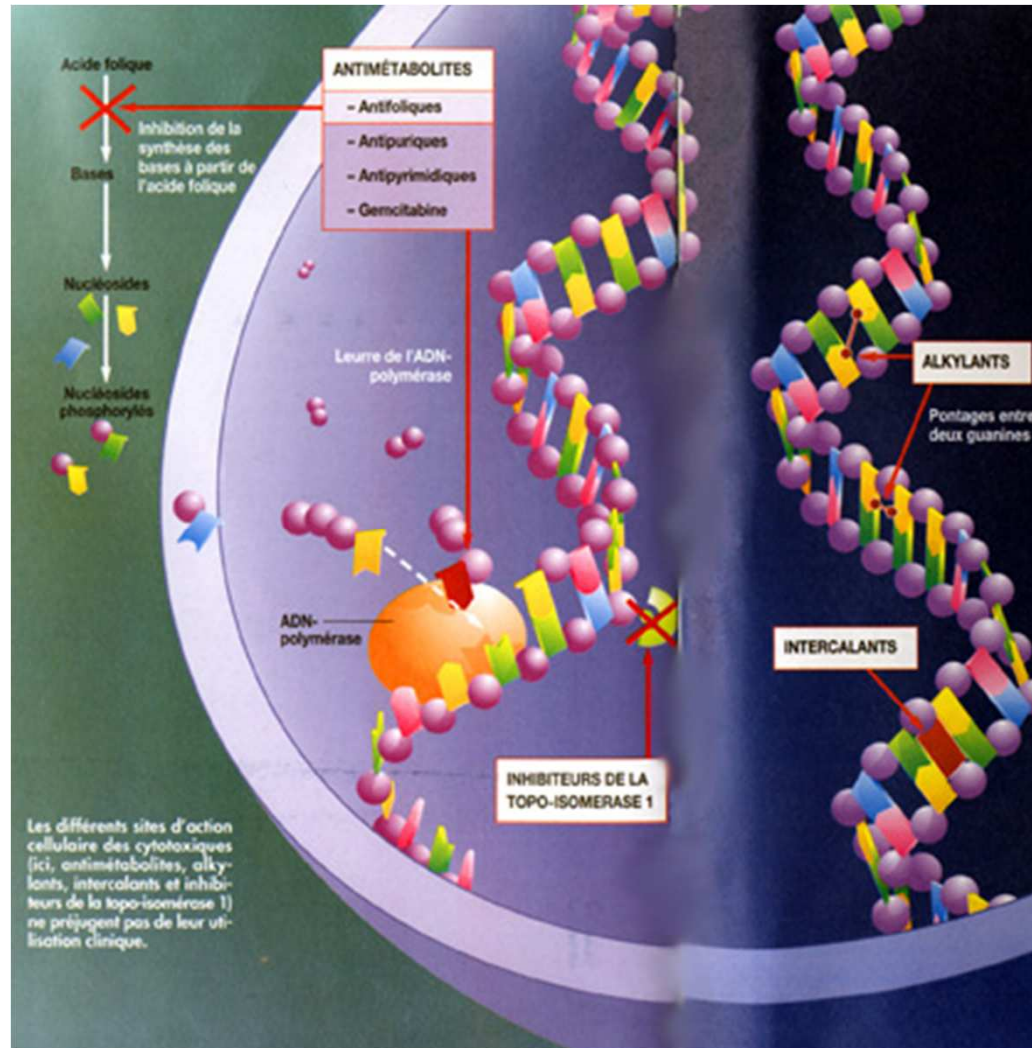
Inhibition enzymatique (topoisomérases) = **INHIBITEURS DE TOPOISOMERASES**

- **En aval : action sur la formation du fuseau**  
**ALCALOIDES DE LA PERVENCHE / TAXANES**

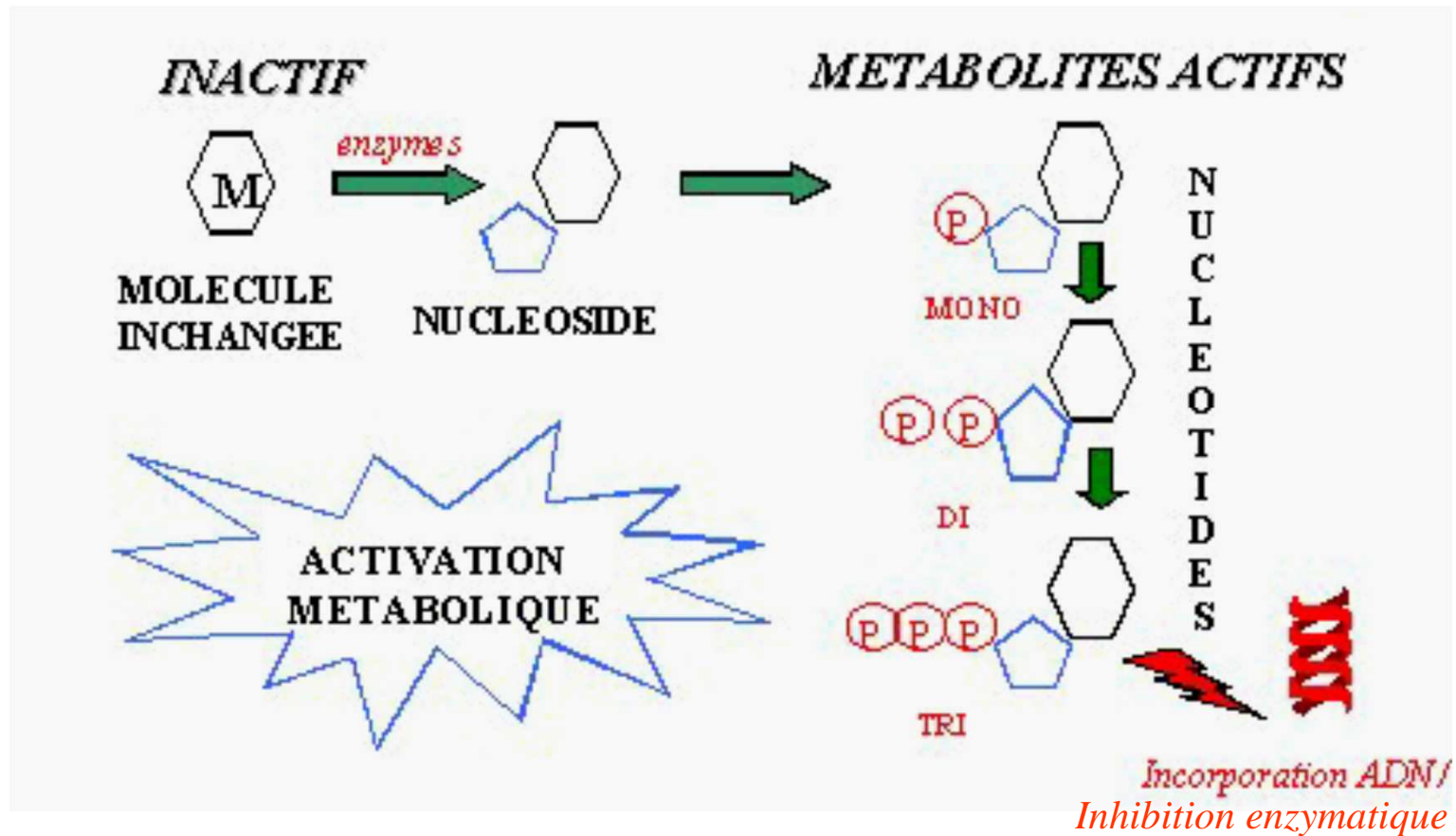
## ↳ Interactions directes avec l'ADN = Action sur la structure de l'ADN

- **Modifications de structure = Agents INTERCALANTS**
- **Réactions chimiques (agents électrophiles) = Agents ALKYLANTS**
- **Coupures (agents scindants)**

# MECANISME D'ACTION-RESUME



# MECANISME GENERAL D'ACTION DES ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES

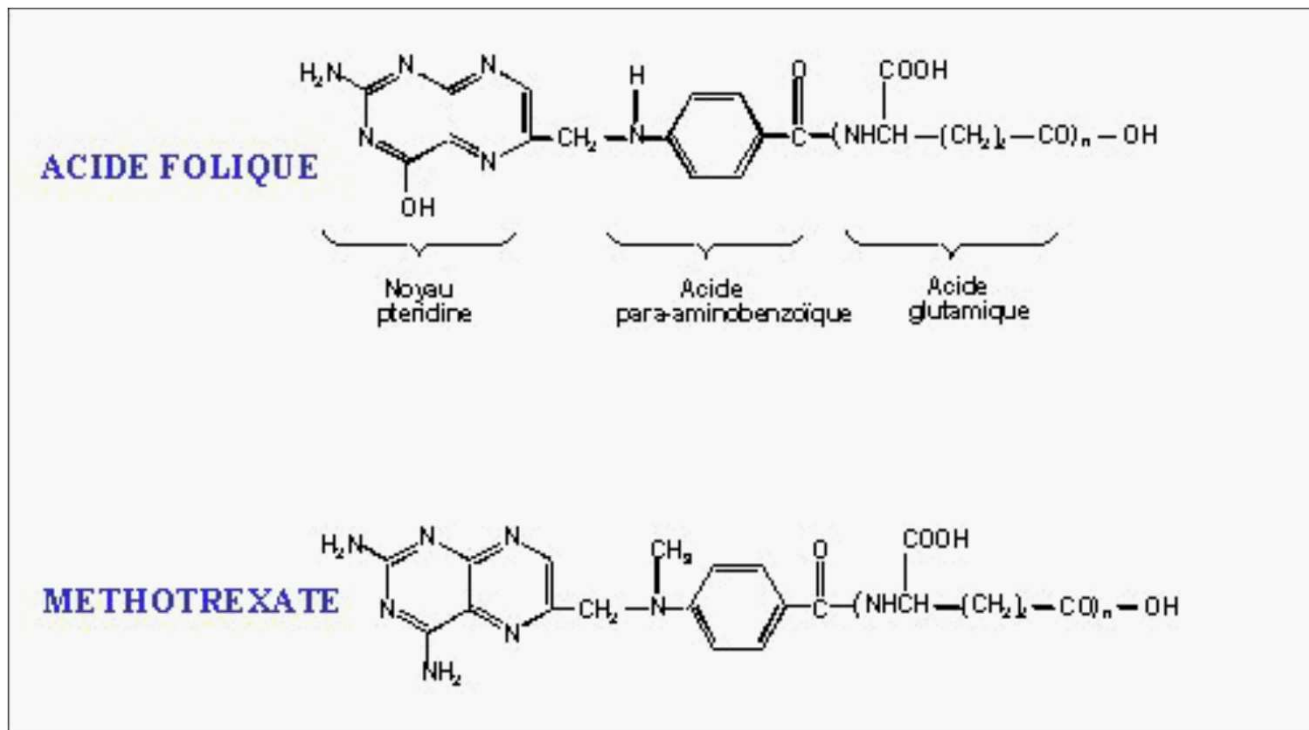


# I - Les inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques

## I - 1. Les antimétabolites (ou analogues structuraux ou faux substrats)

Ce sont des **analogues structuraux** pour la majorité d'entre eux

Exemple : Methotrexate



# I - Les inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques

## I - 1.1. Les analogues des purines

<u>6-mercaptopurine</u>	Purinéthol®	1965
6-thioguanine	Lanvis®	
fludarabine	Fludara®	
cladribine	Leustatine®	
pentostatine	Nipent®	

Prodrogues (sauf pentostatine), après métabolisation intra cellulaire

- Inhibition enzymatique, à différents niveaux, de la voie de synthèse des purines
- Incorporation dans l'ADN

# I - Les inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques

## I - 1.2. Les analogues des pyrimidines

Prodrogues, métabolisation intracellulaire indispensable, mécanismes d'action complexes

**Cytarabine (Ara C)**

**Aracytine®, Cytarbel®**

**1985**

- **Incorporation dans l'ADN**
- **Inhibe les ADN polymérases**

**5-fluorouracile (5-FU)**

**Fluoro-Uracile®**

**1977**

**Capecitabine**

**Xeloda®**

**2001**

**Tegafur**

**UFT®**

**2001**

} **Formes orales de 5-FU**

- **Incorporation dans les acides nucléiques**
- **Inhibition de la thymidylate synthétase**

**Gemcitabine**

**Gemzar®**

- **Inhibition de la synthèse et des mécanismes de réparation de l'ADN**

**Azacitidine**

**Vidaza®**

**2010-2011**

# I - Les inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques

## I - 1.3. Les analogues de l'acide folique

### Méthotrexate (MTX)

Ledertrexate®, Méthotrexate®

1962

- Inhibition de la dihydrofolate réductase
- Blocage du cycle des folates

### Raltitrexed

Tomudex®

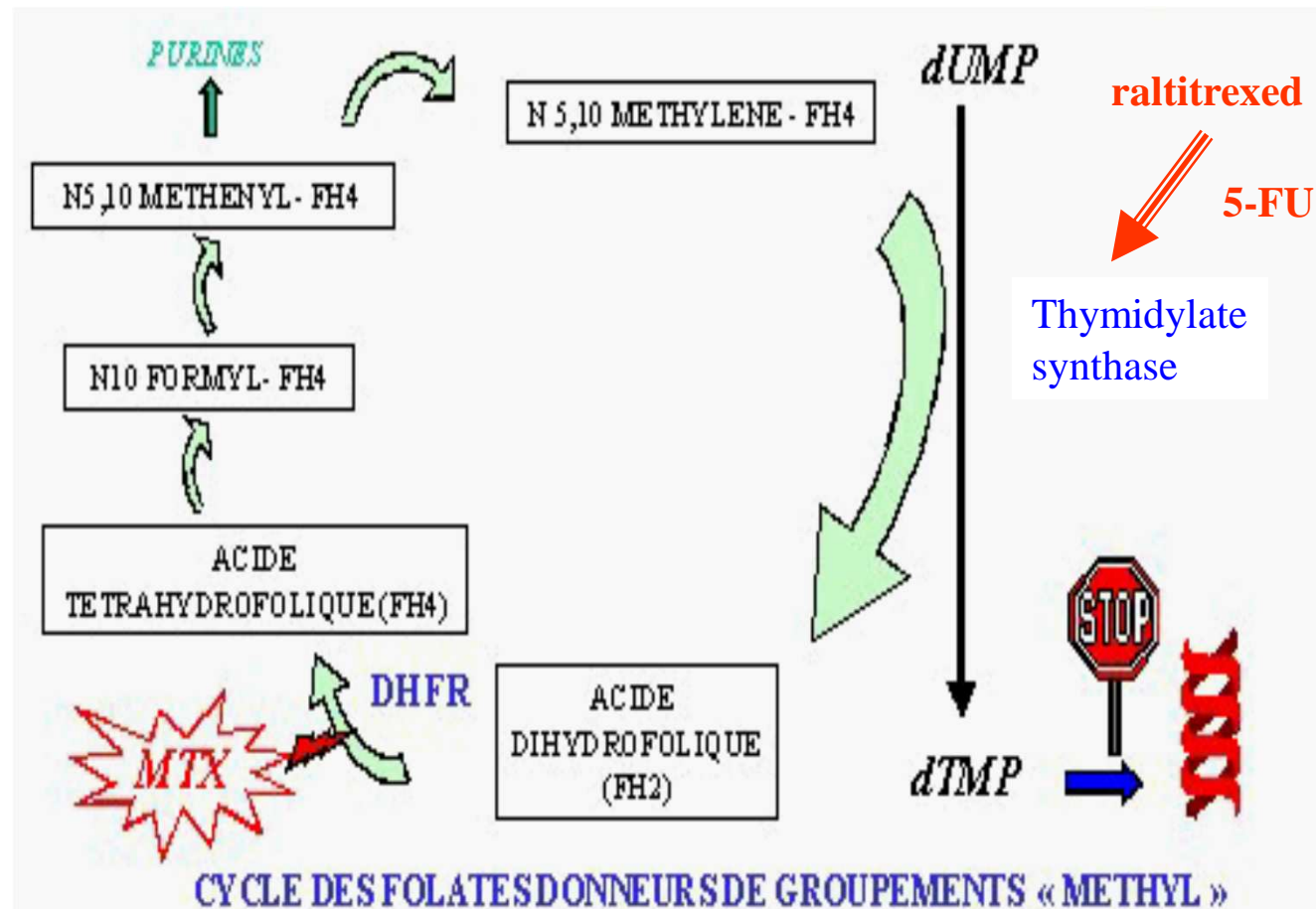
- Inhibiteur direct et spécifique de la thymidylate synthase

### Pemetrexed

Alimta®

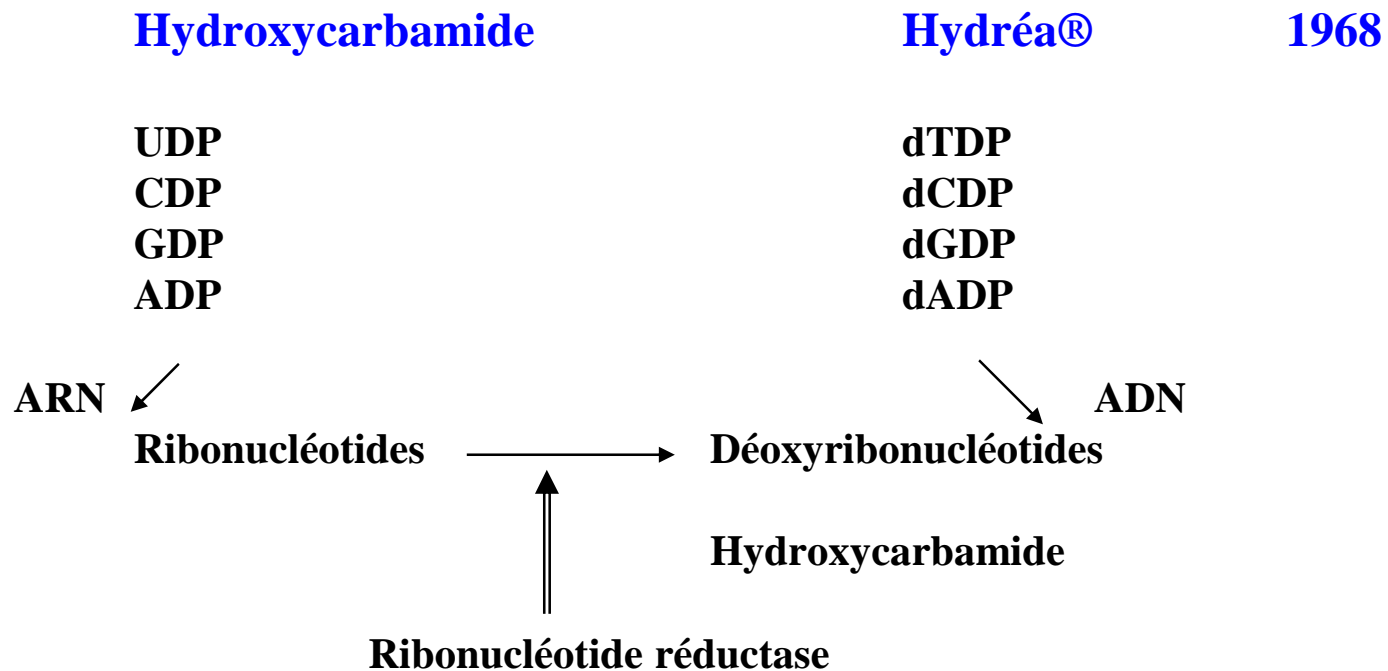
- Inhibiteur multi-cibles (dont la thymidylate synthase) pour la synthèse de la thymidine et des nucléotides puriques

# MECANISME D'ACTION DES ANTIFOLATES



# I - Les inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques

## I - 2 L'inhibition de la ribonucléotide réductase



# I - Les inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques

## I - 3. Les inhibiteurs d'ADN topoisomérases

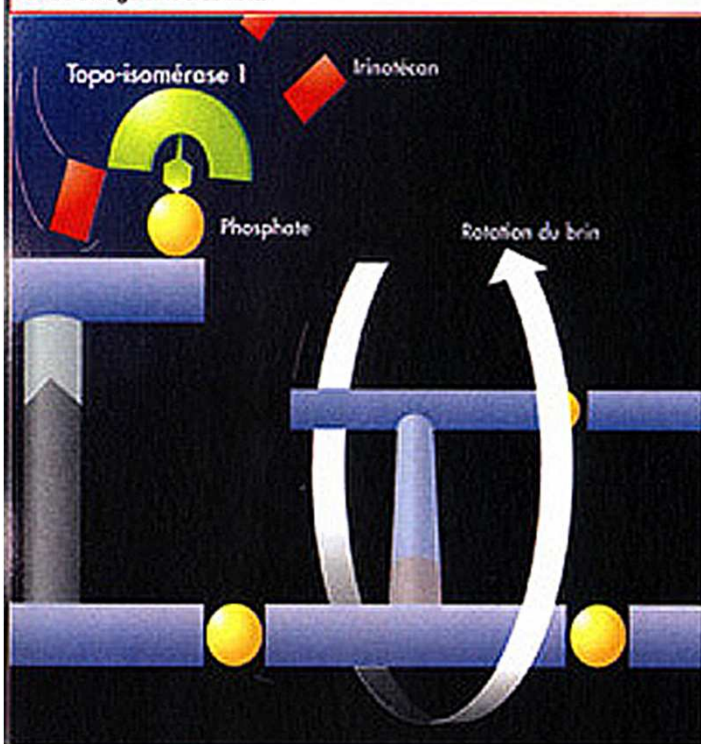
Les **topoisomérases** sont des enzymes assurant la spiralisation / déspiralisation de l'ADN au moment de la réplication  
coupures transitoires de l'un (topoisomérase I) ou des deux (topoisomérase II) brins,  
puis ligation

### ➤ Les inhibiteurs des ADN topoisomérases I ou II

Ne s'intercalent pas dans l'ADN mais stabilisent le complexe de clivage, empêchant l'étape de religation et provoquent une coupure définitive des brins d'ADN

↓  
**apoptose**

**1** L'irinotécan n'affecte pas l'étape de clivage mais il se fixe sur le complexe de clivage et le stabilise..



**2** La religation n'a pas lieu.



**3** La fourche de réplication qui progresse entre en « collision » avec le complexe de clivage stabilisé. L'un des deux brins d'ADN nouvellement répliqués est définitivement coupé et la réplication de l'autre est interrompue. Le cycle cellulaire s'arrête et la cellule meurt.



- (1) Conférence de consensus Cancer du côlon (Paris, 29 et 30 janvier 1998), G.C.B., 1998, 22 (3 bis).
- (2) The advanced Colorectal Cancer meta-analysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol*. 1992; 10 n° 6: 896-903.
- (3) Rougier Ph. et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997; 15 (11): 251-60.
- (4) Cunningham D. et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-1418.
- (5) Rougier Ph. et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 1998; 352: 1407-1411.
- (6) Douillard J.Y. et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 2000; 355, 1041-47.

# I - Les inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques

## ➤ I. 3.1 Les inhibiteurs de l'ADN-topoisomérase I

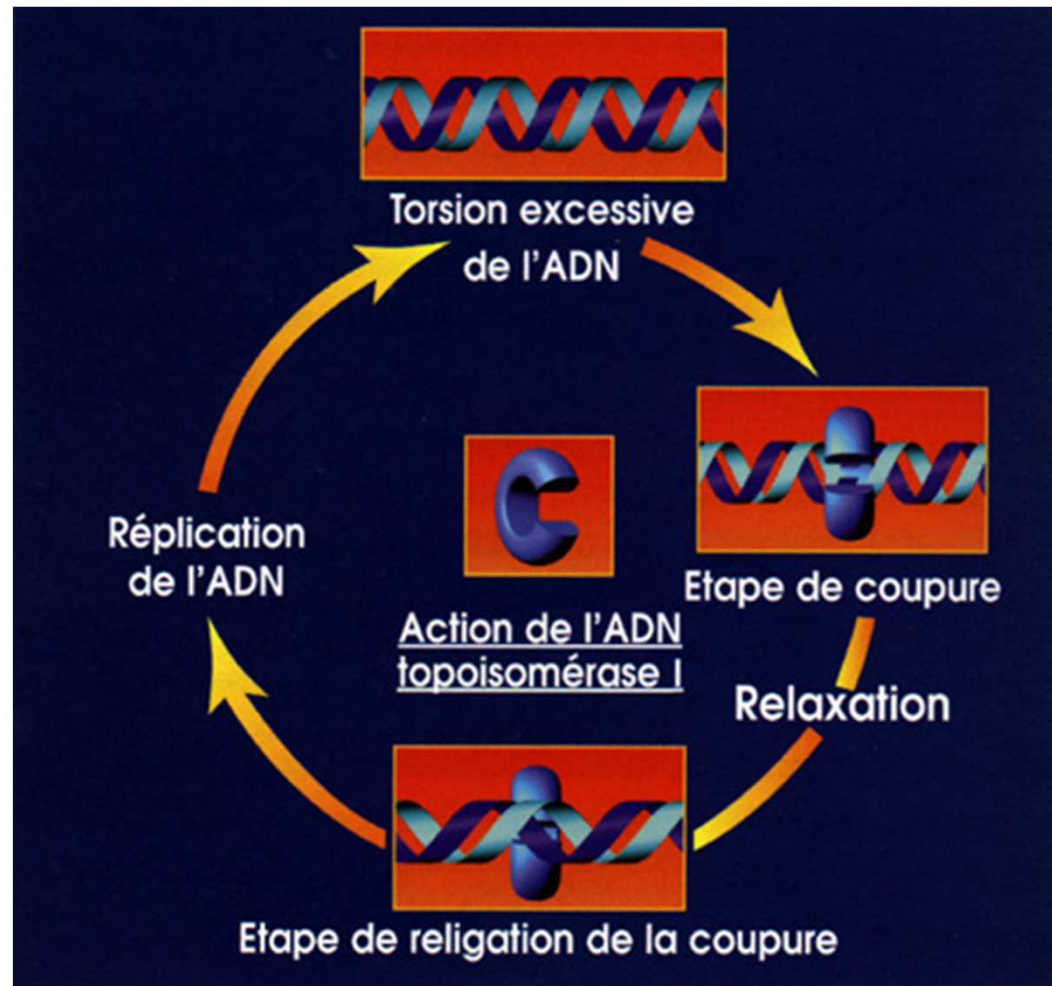
<b>Irinotécan</b>	<b>Campto®</b>	<b>1995</b>
<b>Topotécan</b>	<b>Hycamtin®</b>	<b>1996</b>
(il existe une forme orale)		

## ➤ I.3.2 Les inhibiteurs de l'ADN-topoisomérase II

Dérivé de la podophyllotoxine

<b>Etoposide</b>	<b>Celltop®, Etopophos®, Vépéside®</b>	<b>1975</b>
(il existe une forme orale)		

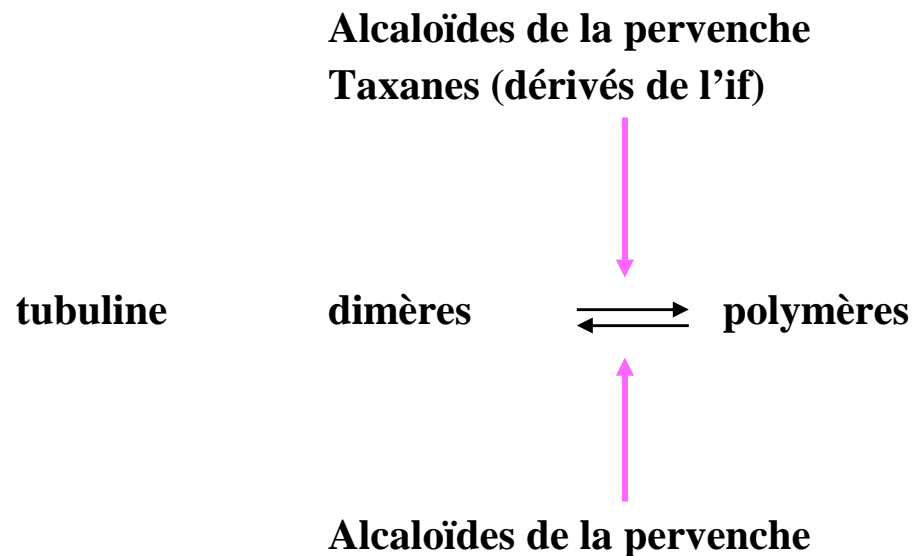
## I - 3. Les inhibiteurs d'ADN topoisomérases



## II - Les substances agissant sur le fuseau

Site d'action = La tubuline

"Poisons du fuseau", antimitotiques au sens strict

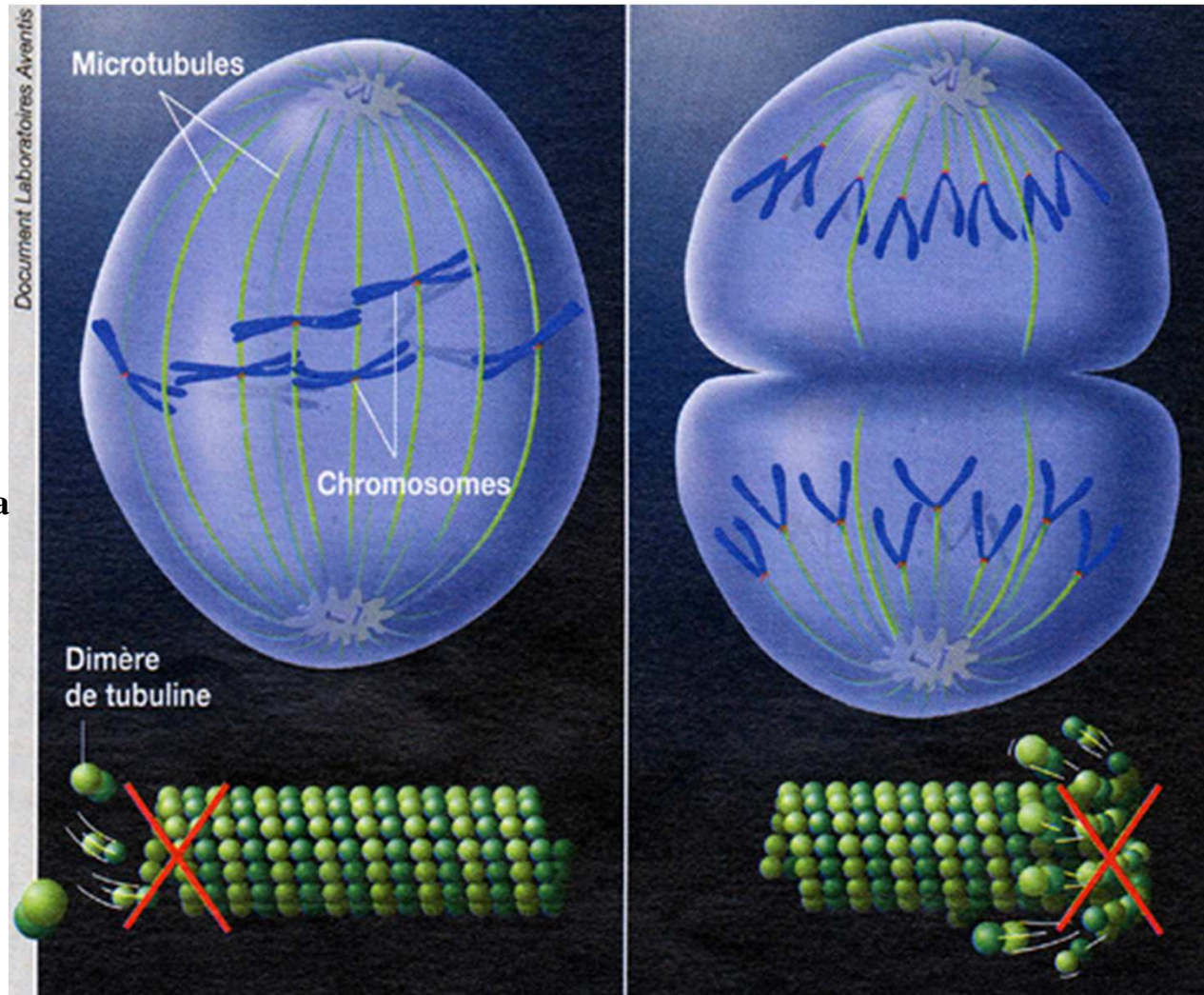


- empêchent la formation du fuseau mitotique et le maintien du cytosquelette

## II - Les substances agissant sur le fuseau

En métaphase, la polymérisation des dimères de tubuline entraîne la formation et la croissance des microtubules

**X** inhibition par les alcaloïdes de la pervenche



Lors de l'anaphase, les chromosomes se séparent. Les microtubules raccourcissent par dépolymérisation.

**X** inhibition par les taxanes

## II - Les substances agissant sur le fuseau

### ➤ Alcaloïdes de la pervenche

<b>Vinblastine</b>	<b>Velbé®</b>	<b>1974</b>
<b>Vincristine</b>	<b>Oncovin®</b>	
<b>Vindésine</b>	<b>Eldisine®</b>	
<b>Vinorelbine</b>	<b>Navelbine®</b> (forme orale)	
<b>Vinflumine</b>	<b>Javlor®</b>	<b>2011</b>

### ➤ Les taxanes

<b>Paclitaxel</b>	<b>Taxol®</b>	<b>1993</b>
<b>Docétaxel</b>	<b>Taxotère®</b>	<b>1996</b>

# III - Les substances réagissant avec l'ADN

= action sur la structure de l'ADN

## III - 1. Les substances intercalantes

## III - 2. Les agents électrophiles

- Alkylants bifonctionnels
- Les nitroso-urées
- La mitomycine C
- Les dérivés du platine
- Apparentés

## III - 3. Les agents scindants

# III - Les substances réagissant avec l'ADN

## III - 1. Les substances intercalantes

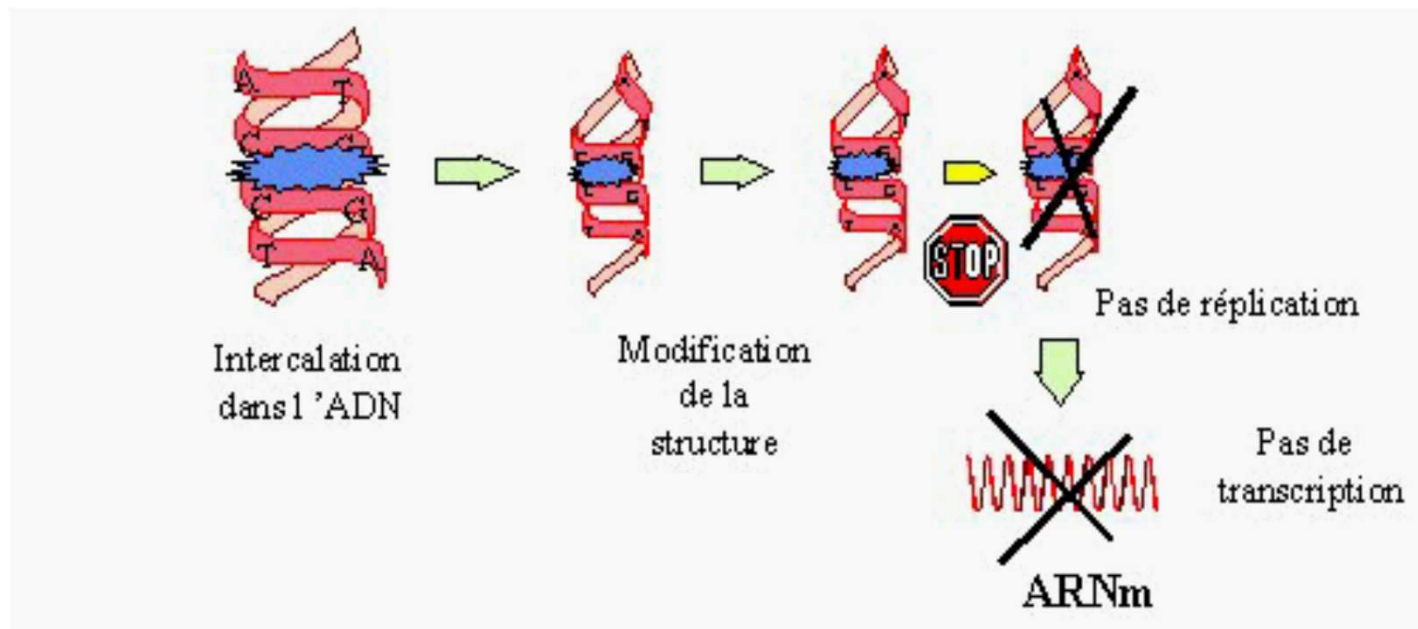
**Molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN et donc**

- **un empêchement de la progression des ARN et ADN polymérase**
- **une inhibition de la réplication et de la transcription**

**Mais ces molécules induisent également**

- **la génération de radicaux libres**
- **une liaison non dissociable aux ADN topoisomérases II**
- **et donc des cassures mono et bicaténares**

# MECANISME D'ACTION DES SUBSTANCES INTERCALANTES



# III - Les substances réagissant avec l'ADN

## III - 1. Les substances intercalantes

### ➤ Anthracyclines (aussi inhibiteurs de topo II)

<b>Daunorubicine</b>	<b>Cérubidine®</b>	<b>1967</b>
<b>Doxorubicine=Adriamycine</b>	<b>Adriblastine®</b>	<b>1991</b>
<b>Epirubicine</b>	<b>Farmorubicine®</b>	
<b>Idarubicine</b>	<b>Zavedos®</b>	
<b>Pirarubicine</b>	<b>Théprubicine®</b>	

### Formes liposomales

<b>Daunoxome®</b>	<b>2000</b>
<b>Caelyx®</b>	<b>2001</b>
<b>Myocet®</b>	<b>2001</b>

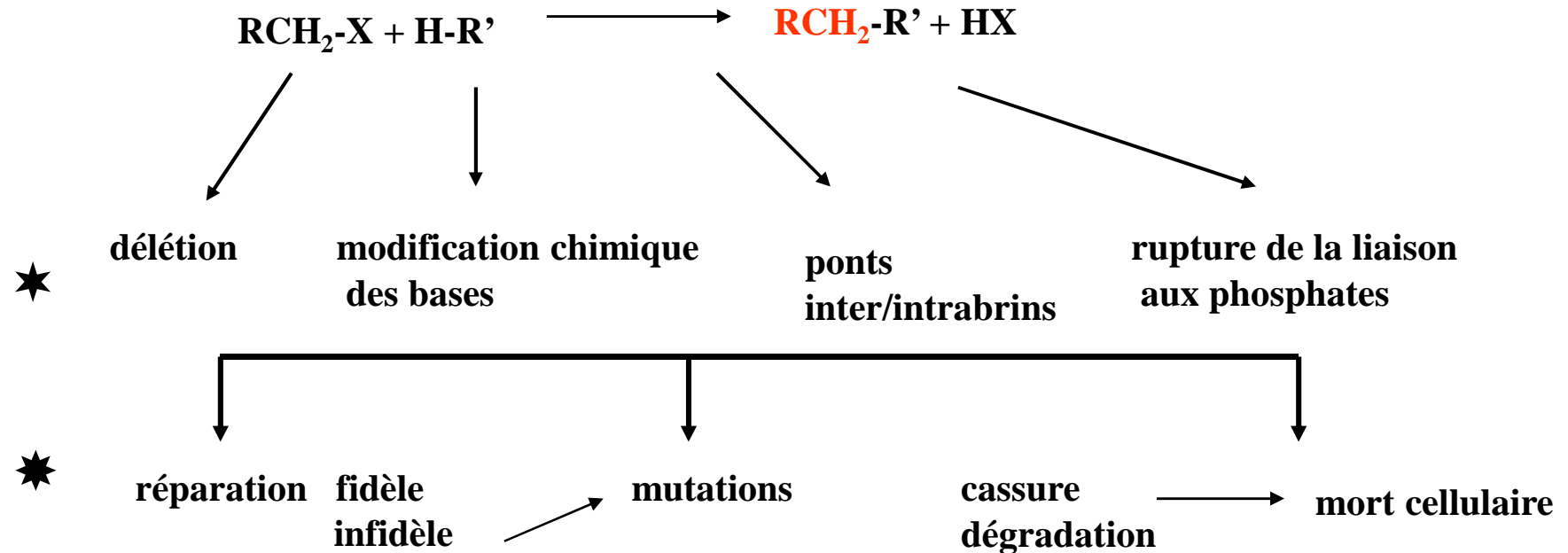
### ➤ Anthracènediones

<b>Mitoxantrone</b>	<b>Novantrone®</b>
---------------------	--------------------

# III - Les substances réagissant avec l'ADN

## III - 2. Les agents électrophiles

Remplacement d'un proton par un radical alkyl (alcoyl) / Réaction d'alkylation



# III - Les substances réagissant avec l'ADN

## III - 2. Les agents électrophiles

### ➤ Les alkylants bifonctionnels

#### Moutardes à l'azote

**Cyclophosphamide** (+ oral)

**Ifosfamide**

**Melphalan** (+ oral)

**Chlorambucil** (oral)

**Endoxan® 1960**

**Holoxan®**

**Alkéran®**

**Chloraminophène® 1956**

#### Alkylsulfonates

**Busulfan**

**Busilvex® 2003 UE**

**Triazène Temozolomide** (oral)

**Temodal® 2001**

### ➤ Les nitroso-urées

**Carmustine**

**Fotémustine**

**Lomustine** (oral)

**Streptozocine**

**Bicnu® 1981**

**Muphoran®**

**Belustine®**

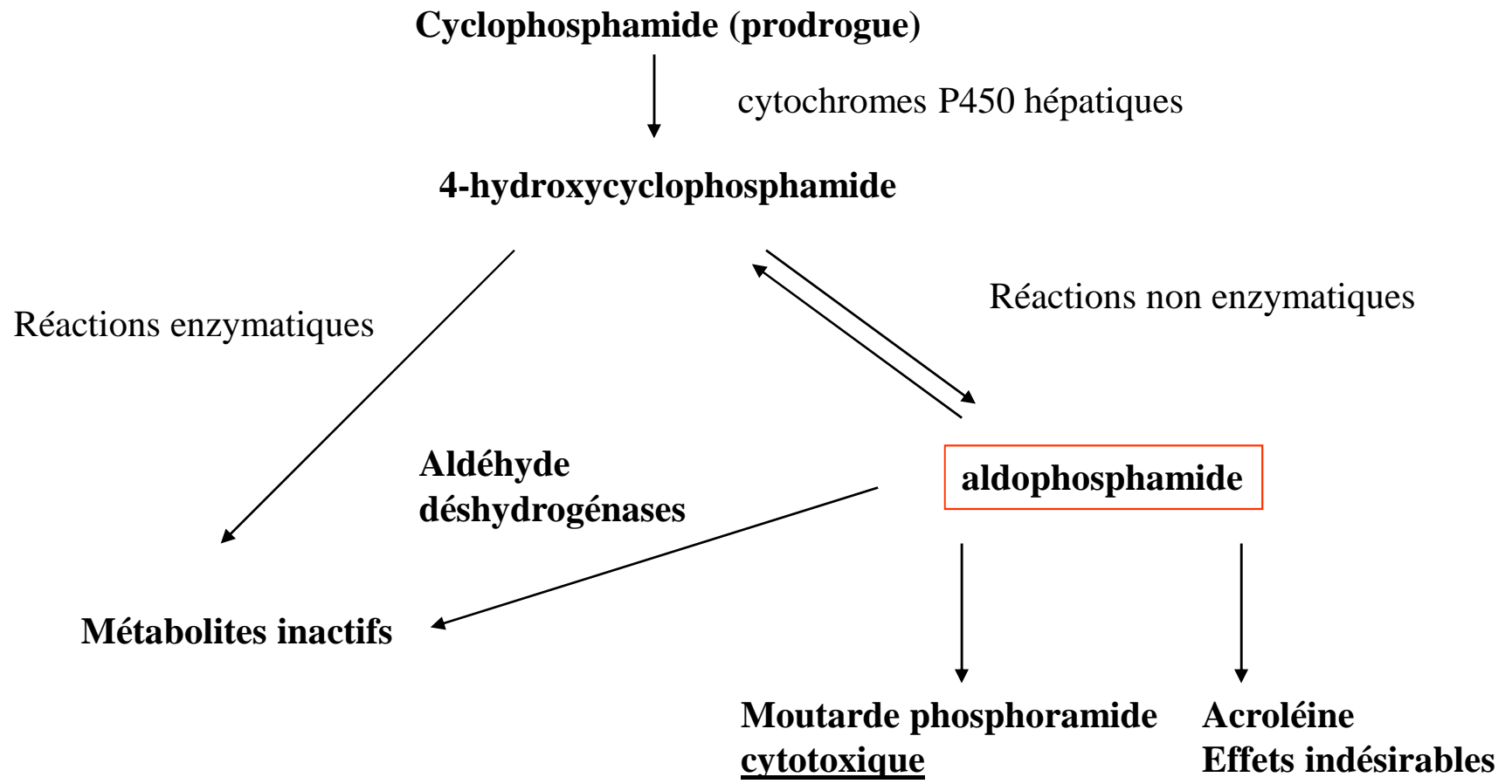
**Zanosar®**

# III - Les substances réagissant avec l'ADN

## III - 2. Les agents électrophiles

➤ La <b>mitomycine C</b>	<b>Amétycine®</b>	<b>1974</b>
➤ Les dérivés du platine		
<b>Cisplatine</b>	<b>Cisplatine®, Cisplatyl®</b>	<b>1979</b>
<b>Carboplatine</b>	<b>Paraplatine®</b>	
<b>Oxaliplatine</b>	<b>Eloxatine®</b>	<b>1996</b>
➤ Les apparentés		
<b>Procarbazine</b>	<b>Natulan®</b>	<b>1965</b>
<b>Dacarbazine</b>	<b>Déticène®</b>	<b>1975</b>
➤ <b>Bendamustine</b>	<b>Levact®</b>	<b>2011</b>

# Mécanisme d'action : cyclophosphamide



## III - Les substances réagissant avec l'ADN

### III - 3. Les agents scindant

Cytostatique (Antibiotique). Réalise de multiples cassures de la molécule d 'ADN

**Bléomycine**

**Bléomycine®**

**1970**

Inactivée par métabolisation par une hydrolase absente seulement des tissus cutanés et pulmonaires (=> indications et cibles de toxicité)

### III - 4. Autres

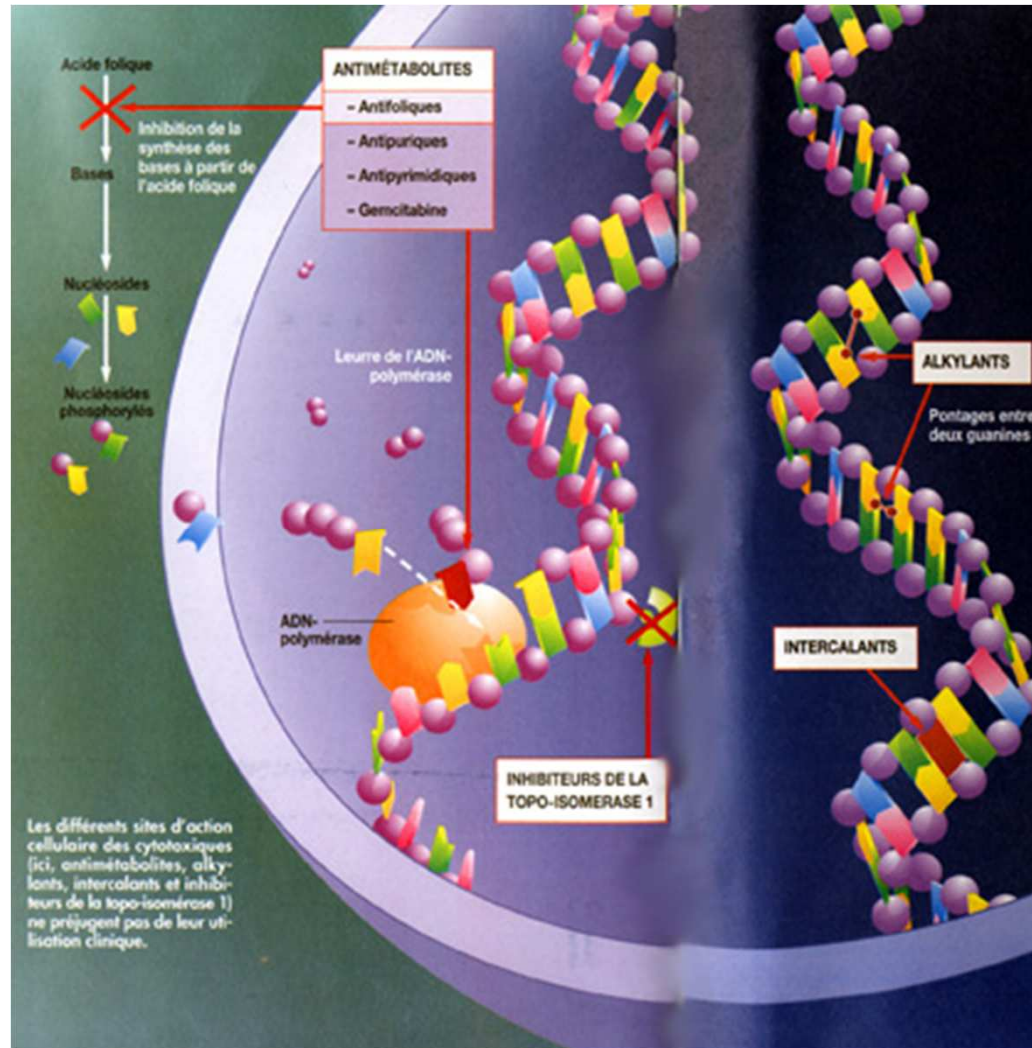
**Asparaginase**

**Kidrolase®, Erwinase®**

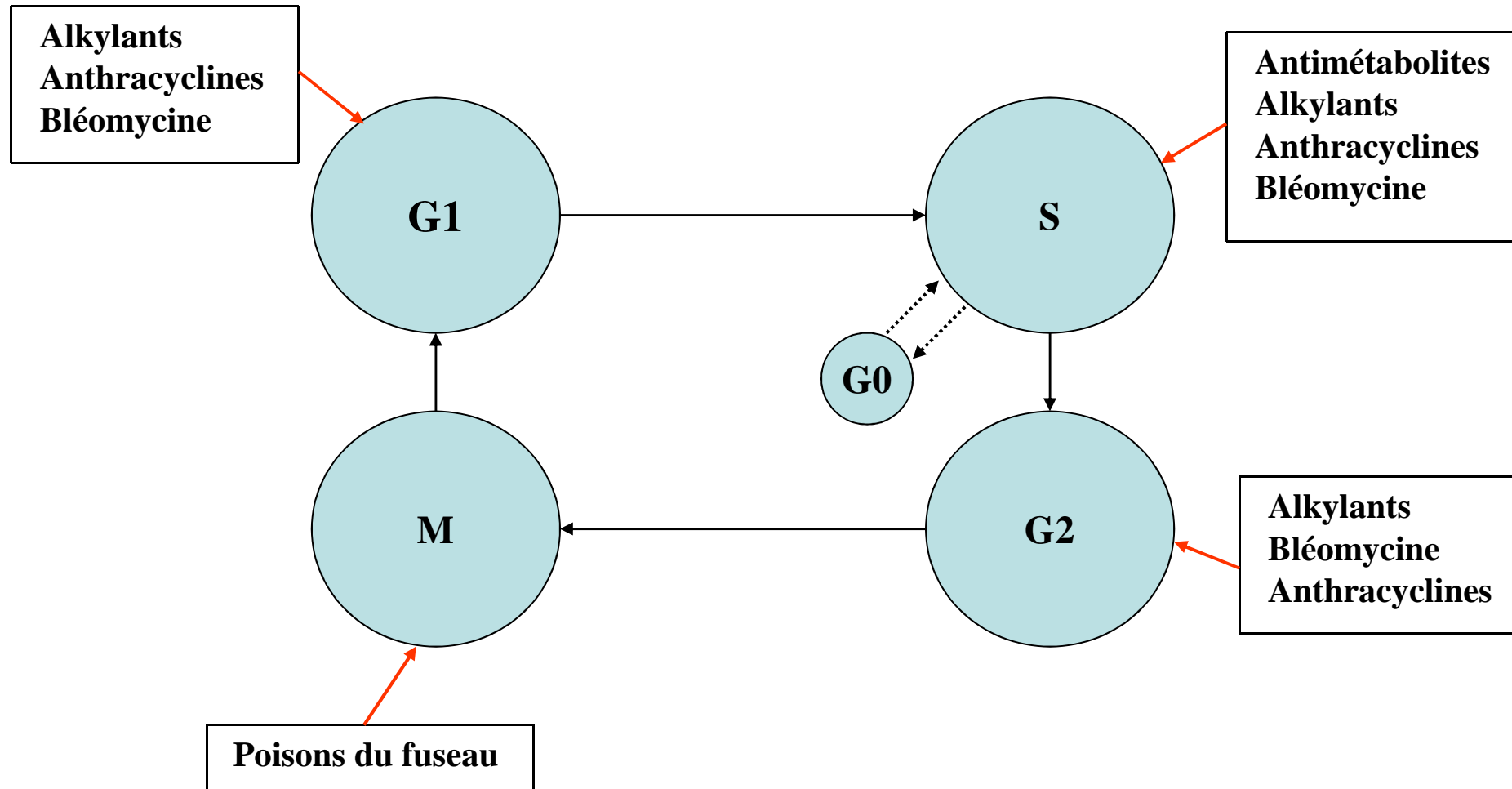
Enzyme qui détruit l'asparagine (acide aminé et constituant de base des structures protéiques de la cellule)

Les cellules leucémiques ne pouvant effectuer elle-même la synthèse de cet acide aminé, elles doivent utiliser l'asparagine extracellulaire. Celle-ci étant hydrolysée par la L-asparaginase, cette carence entraîne une destruction des cellules.

# MECANISME D'ACTION-RESUME



# MECANISME D'ACTION ET CYCLE CELLULAIRE



# MECANISME D'ACTION ET CYCLE CELLULAIRE

## Conséquences

- ☆ la notion d 'agents
  - cycle dépendant
  - phase dépendant

### 🕒 le concept de synchronisation

**blocage des cellules tumorales à une phase du cycle => accumulation des cellules au niveau de cette phase, puis progression dans le cycle de façon synchrone**  
**administration d 'un cytotoxique phase dépendant => majoration de la cytotoxicité**

# POLYCHIMIOThERAPIE

Quasiment la règle = **Association de plusieurs molécules**  
(association également fréquente avec la radiothérapie)

➤ **Majoration de l'activité** : recherche d'un effet cytotoxique additif (séquentiel, simultané, complémentaire) voire synergique

choix des cytotoxiques à associer ?

- actifs individuellement sur la tumeur considérée
- à mécanismes d'action différents et complémentaires, sans compétition métabolique
- sans résistance croisée connue
- permettant éventuellement une synchronisation

➤ **Sans majoration de la toxicité**

- éviter l'association de molécules à même cible de toxicité aiguë
- tenir compte des cibles de toxicité des médicaments non cytotoxiques souvent associés
- attention aux interactions pharmacocinétiques

# EXEMPLES DE PROTOCOLE

## Exemple 1 : protocole R-C.H.O.P.

### Lymphome non Hodgkinien

<b>Molécule</b>	<b>Posologie (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>J1</b>	<b>Voie</b>
<b>Rituximab</b>	<b>375</b>	<b>X</b>	<b>IV</b>
<b>Cyclophosphamide</b>	<b>750</b>	<b>X</b>	<b>IV</b>
<b>Adriblastine</b>	<b>50</b>	<b>X</b>	<b>IV</b>
<b>Vincristine</b>	<b>1,4</b>	<b>X</b>	<b>IV</b>
<b>Prednisone</b>	<b>40</b>	<b>J1 à J5</b>	<b>per os</b>

**1 cure toutes les 3 semaines pendant 6 cycles**

# EXEMPLES DE PROTOCOLE

## Exemple 2 : protocole A.B.V.D.

### Maladie de HODGKIN

<b>Molécule</b>	<b>Posologie (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>J1</b>	<b>J15</b>	<b>Voie</b>
<b>Adriblastine</b>	<b>25</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>IV</b>
<b>Bléomycine</b>	<b>10</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>IV</b>
<b>Vinblastine</b>	<b>6</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>IV</b>
<b>Dacarbazine</b>	<b>375</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>IV</b>

**Prochain cycle à J29**

**6 cycles de traitement pour commencer**

**RESISTANCE**

# RESISTANCE

- Résistance primaire (tumeurs chimiorésistantes) ou acquise
- Mécanismes
  - **Pharmacocinétique classique**
    - accessibilité de la tumeur
      - vascularisation
      - territoire de diffusion de la molécule (SNC...)
      - passage intestinal (formes orales)
  - **Mise en œuvre du mécanisme d'action**
  - ★ **Passage du médicament dans la cellule**
    - diminution de l'entrée : pour les molécules qui utilisent un transporteur, perte d'activité de ce transporteur
    - (Ex : le méthotrexate utilise les transporteurs des folates)

# RESISTANCE

- augmentation de l'efflux

liée à la surexpression du gène MDR1 (*Multi Drug Resistance*) et à la surproduction d'un transporteur ATPasique membranaire, la glycoprotéine P

La glycoprotéine P est une pompe membranaire localisée dans les tissus émonctoires et qui permet l'élimination des xénobiotiques

La résistance MDR est caractérisée par

- une diminution des concentrations intracellulaires des cytotoxiques
- une résistance croisée entre de nombreux cytotoxiques
- une réversibilité par action compétitive d'autres médicaments : vérapamil, quinine...

# RESISTANCE

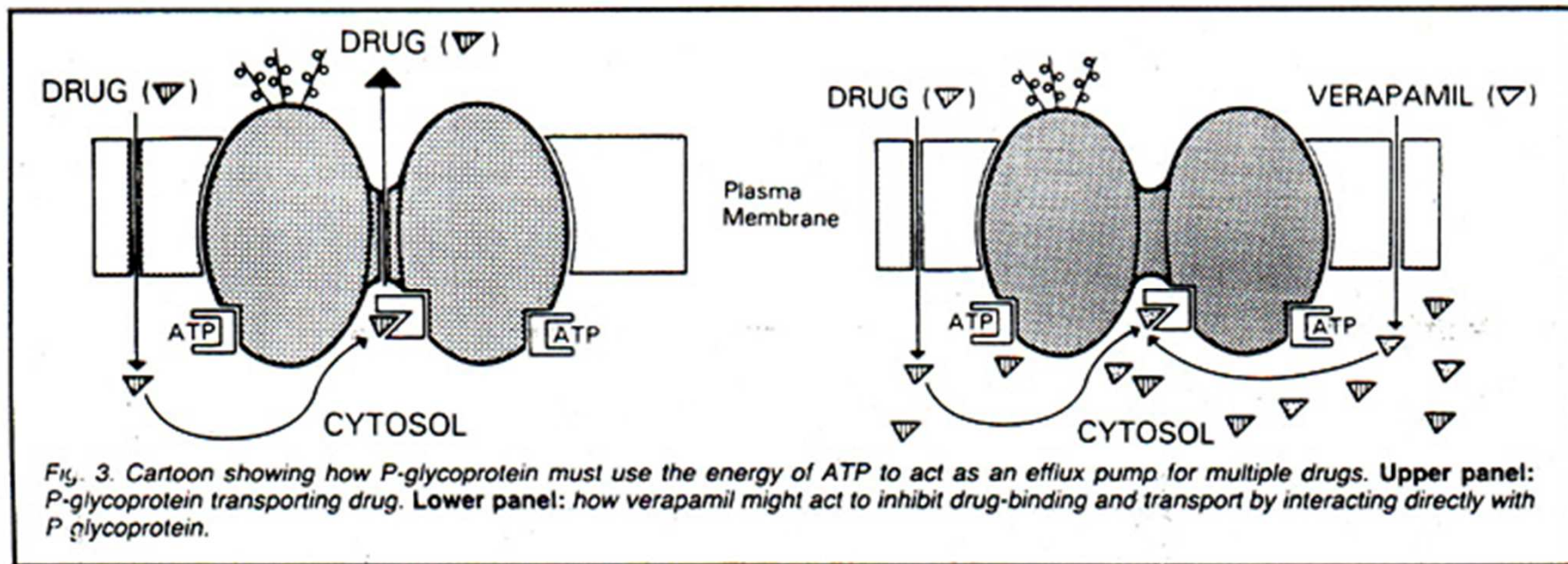


Fig. 3. Cartoon showing how P-glycoprotein must use the energy of ATP to act as an efflux pump for multiple drugs. **Upper panel:** P-glycoprotein transporting drug. **Lower panel:** how verapamil might act to inhibit drug-binding and transport by interacting directly with P-glycoprotein.

# RESISTANCE

## ★ **Métabolisme intracellulaire du médicament**

- Baisse de l'activation du médicament pour les prodrogues
- Augmentation de l'inactivation spécifique par hyperactivité des enzymes impliqués dans le catabolisme
- Augmentation de l'inactivation non spécifique voie de détoxification, en particulier par le système du glutathion

## ★ **Altération de la cible des médicaments**

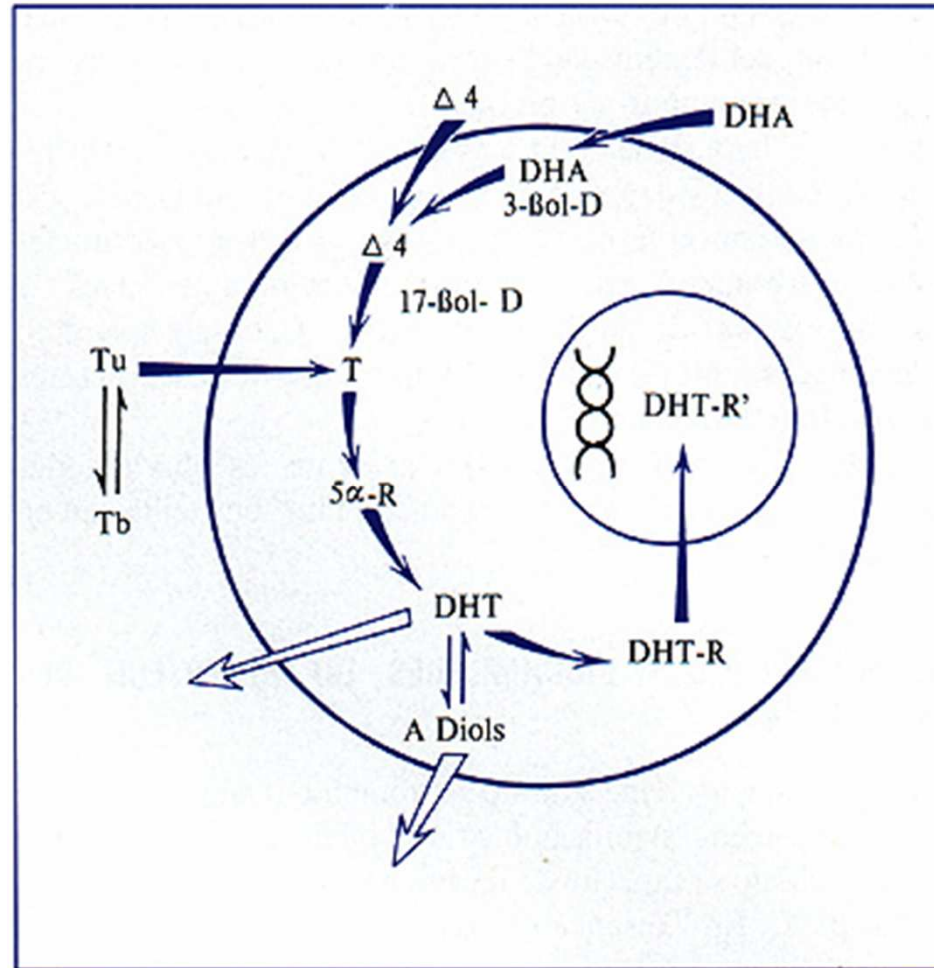
- quantitative : amplification génique de l'enzyme cible  
ex : dihydrofolate réductase et méthotrexate, thymidylate synthase et 5FU
- qualitative : modification de structure ne gênant pas l'activité enzymatique mais empêchant la reconnaissance de l'anticancéreux  
ex : topoisomérases
- efficacité accrue de la réparation des lésions de l'ADN

# HORMONOTHERAPIE



# EXEMPLE DU CANCER DE LA PROSTATE

Tu : testostérone libre  
5  $\alpha$ -R : 5  $\alpha$ -réductase  
DHT : dihydrotestostérone



# HORMONOTHERAPIE DU CANCER DE LA PROSTATE

**Hormonothérapie = traitement de première intention des formes métastatiques**

- Anti- testostérone: supprimer la sécrétion
  - **castration chirurgicale** : orchidectomie bilatérale = pulpectomie
  - **castration chimique** : administration d'analogues de la Gn-RH = LH-RH

La **stimulation continue** des récepteurs hypophysaires de la Gn-RH entraîne une **inhibition de la sécrétion de FSH/LH** d'où une baisse de la production de stéroïdes par les gonades en 2/3 semaines.

Le début du traitement doit être précédé d'une imprégnation anti androgénique du fait de la stimulation de la sécrétion des androgènes en début de traitement.

# HORMONOTHERAPIE DU CANCER DE LA PROSTATE

## ➤ Castration chimique avec analogues de LH-RH

Peptides de synthèse

- |                       |                         |
|-----------------------|-------------------------|
| - <b>Triptoréline</b> | <b>Décapeptyl®</b>      |
| - <b>Leuproréline</b> | <b>Enantone®</b>        |
| - <b>Goséréline</b>   | <b>Zoladex® implant</b> |
| - <b>Buséréline</b>   | <b>Bigonist®</b>        |

Voie IM ou SC tous les 1 ou 3 mois

Effets indésirables : impuissance, diminution de la libido, bouffées de chaleur, gynécomastie, ostéoporose

Pas d'action sur les androgènes d'origine surrénalienne (10%)

# HORMONOTHERAPIE DU CANCER DE LA PROSTATE

## ➤ Administration d'estrogènes

Inhibition de la sécrétion de FSH/LH par un rétrocontrôle négatif au niveau des cellules hypophysaires ---> effondrement des taux de testostérone circulants

Diéthylstilbestrol

Distilbène® (abandonné en 1ère intention)

très peu utilisé car beaucoup d'effets indésirables

➤ risque d'accidents thrombo-emboliques  
gynécomastie, impuissance

# HORMONOTHERAPIE DU CANCER DE LA PROSTATE

- Anti-androgènes : action au niveau des récepteurs

Préviennent l'interaction de la testostérone avec les récepteurs aux androgènes

- **Anti-androgènes non stéroïdiens**

Flutamide

Nilutamide

Bicalutamide

Eulexine®

Anandron®

Casodex®

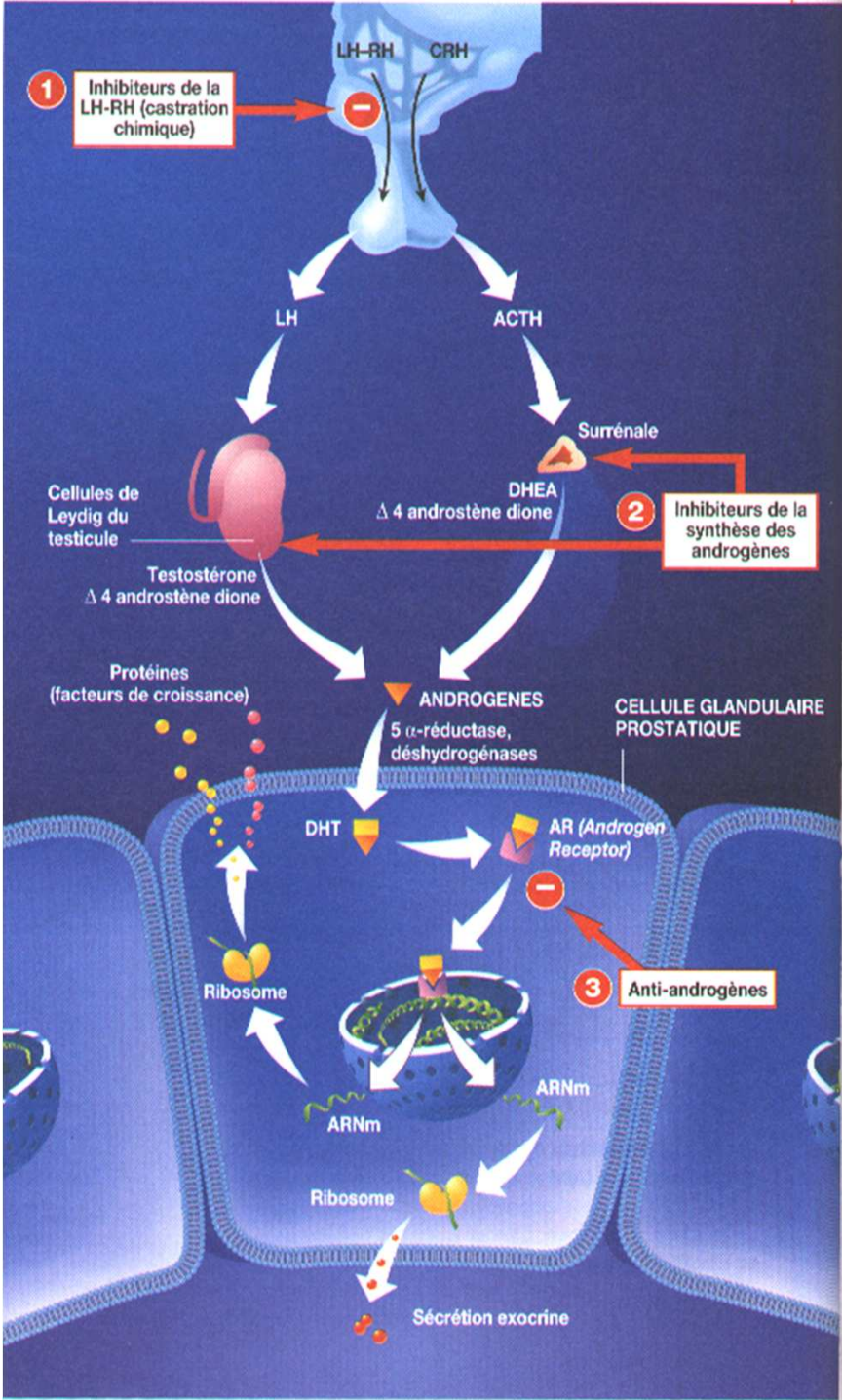
- **Anti-androgène stéroïdien**

Acétate de cyprotérone

Androcur®

Voie orale

Souvent en co-prescription avec les inhibiteurs : blocage anti-androgénique complet



# HORMONOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN

Existence de récepteurs hormonaux aux estrogènes (RE) et à la progestérone (RP) dans les cellules tumorales

**Tumeur hormono-dépendante** (2/3 des cas) et traitement hormonal possible

- **Supprimer la sécrétion d'oestrogènes**
  - **Castration chirurgicale** : ovariectomie (historique)
  - **Administration d'analogues de la Gn-RH = LH-RH**
    - **Leuproréline**                      **Enantone®**
    - **Goséréline**                      **Zoladex® implant**

**Femmes non ménopausées**

**Effets indésirables : bouffées de chaleur, arrêt des menstruations, arthralgies au repos, ostéoporose**

# HORMONOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN

- **Anti-aromatases** : inhibition de l'aromatase qui convertit les androgènes, produits par les surrénales, en estrogène chez la femme ménopausée

**Exemestane**

**Aromasine® (stéroïdien)**

**Anastrozole**

**Arimidex® (non stéroïdien)**

**Létrozole**

**Fémara ® (non stéroïdien)**

**Voie orale**

**(Aminoglutéthimide Cytadren® (non stéroïdien)**

**ATU nominative)**

**Effets indésirables** : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, saignements vaginaux, raréfaction des cheveux, troubles digestifs, arthralgies, risque d'ostéoporose, éruptions cutanées

# HORMONOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN

- **Anti-oestrogènes = les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators)**

**Inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs**

<b>Tamoxifène</b>	<b>Nolvadex®, Tamofène®</b>	<b>comprimés</b>
<b>Torémifène</b>	<b>Fareston®</b>	<b>comprimés</b>
<b>Fluvestrant</b>	<b>Faslodex®</b>	<b>voie IM</b>

**(Tamoxifène : même action que les estrogènes sur l'os → prévention de l'ostéoporose)**

**Effets indésirables : bouffées de chaleur, saignements vaginaux, troubles digestifs, troubles visuels, sarcomes utérins**

# HORMONOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN

- **Stratégie thérapeutique**

**AVANT la ménopause**

**Anti-estrogènes  
Analogues de la Gn-RH**

**APRES la ménopause**

**Anti-aromatases  
Tamoxifène puis anti-aromatase**

**Traitement d'une durée de 5 ans**

