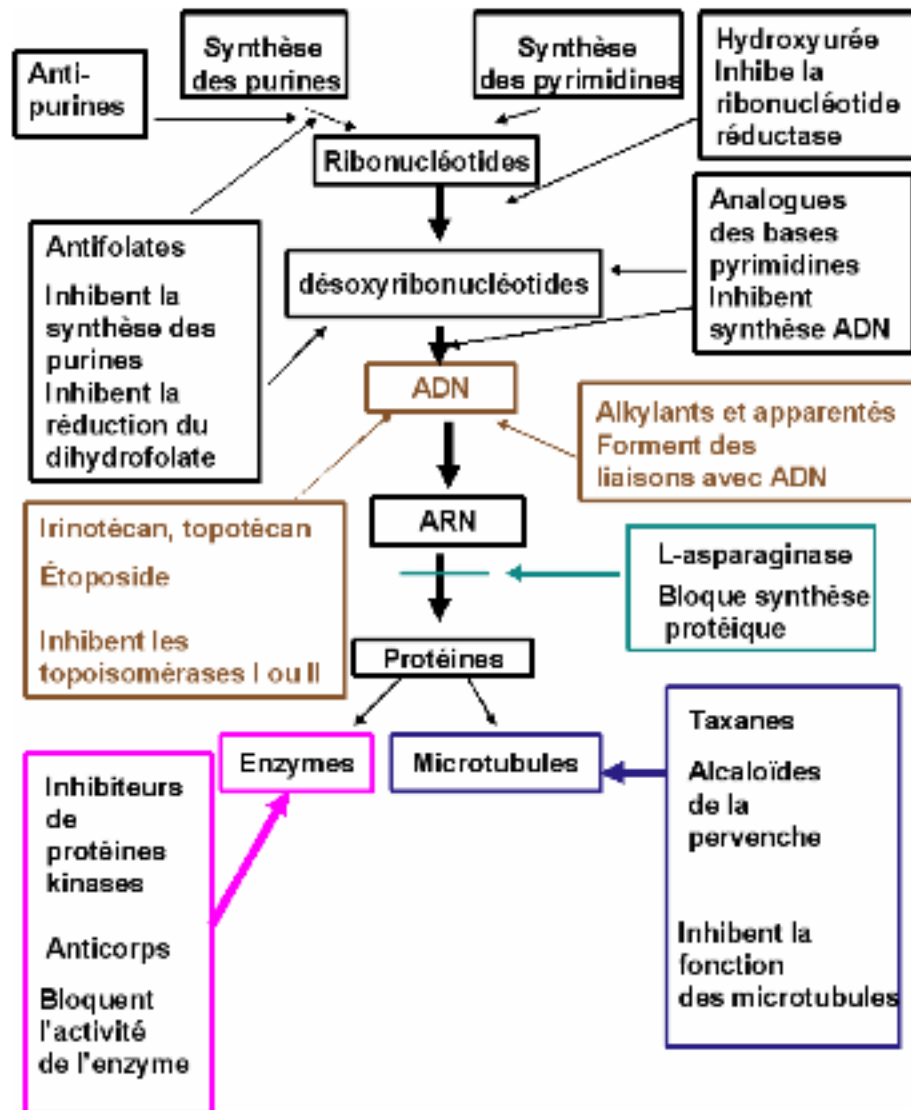


# Les mécanismes d'action de la « chimiothérapie anticancéreuse »

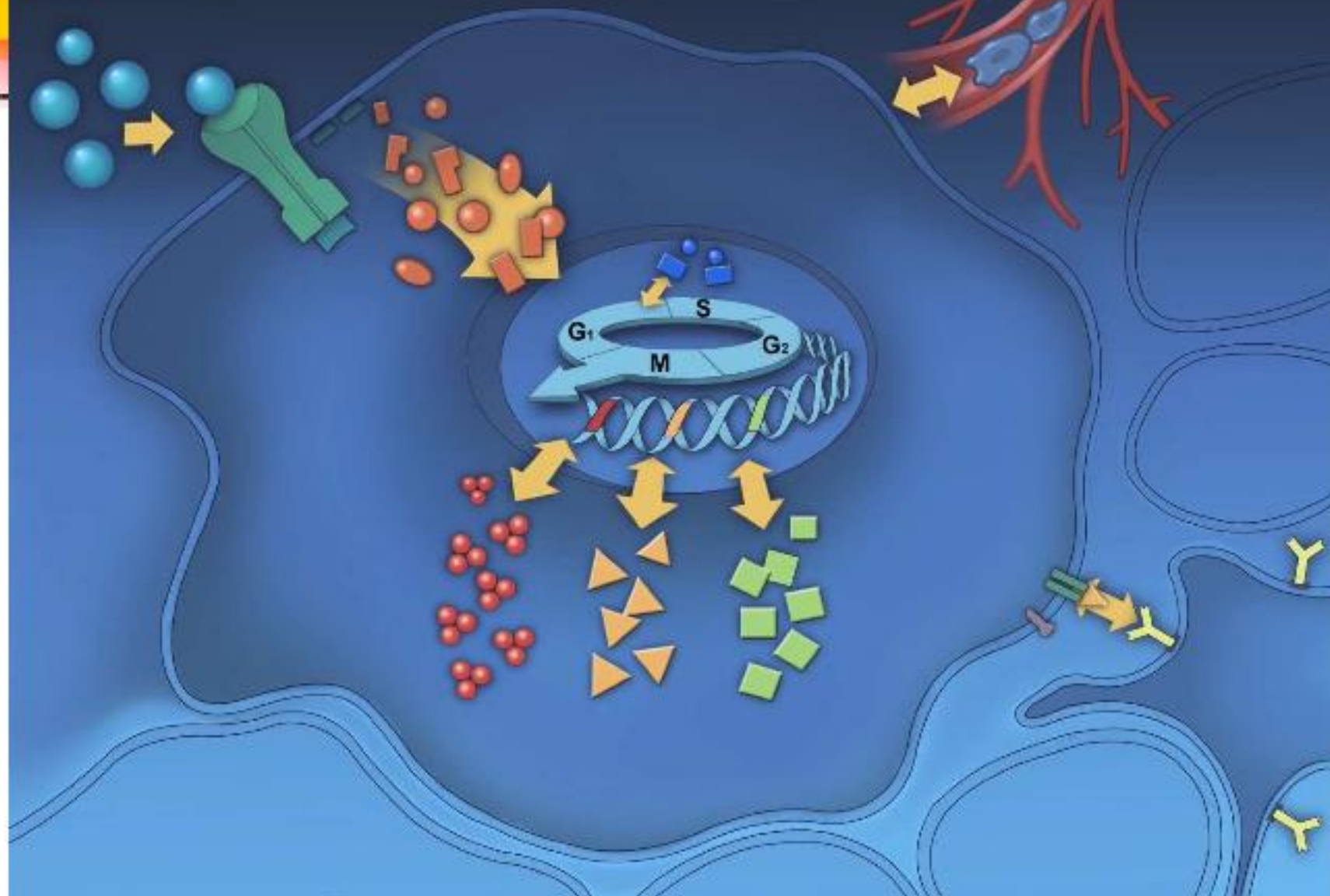
**Mots clés:**

**Cytotoxiques, cytostatiques, thérapies ciblées ,  
alkylants, topo-isomérase, anti-métabolites,  
intercalants, hormonothérapie, adjuvant, néo  
adjuvant, synthétique, semi synthétique,  
réfléchi sur un mécanisme d'action, thérapie  
ciblée**

Les agents cytotoxiques anticancéreux peuvent être classés selon leur mécanisme d'action :



# The Tumor Cell



# Les médicaments cytotoxiques (chimiothérapie conventionnelle)

1. Les anti-métabolites
2. Les alkylants
3. Les inhibiteurs de topo-isomérase
4. Médicaments interférant avec la tubuline et les microtubules: les « poisons du fuseau »

# Les anti-métabolites

## a) Mécanisme d'action

Les molécules ont une structure proche des bases et s'intègrent dans l'ADN et ou l'ARN

Si le blocage est suffisamment long: Mort cellulaire

## b) Les molécules disponibles

### Antiprimidines: (leurre)

Tegafur+uracile= UFT\*

Capécitabine= XELODA\*

### Antipurines: (leurre)

Fludarabine= FLUDARA\*

Mercaptopurine= PURINETHOL\*

### Inhibiteur de la ribonucléotide réductase:

Hydroxycarbamide= HYDREA\*

Antifolates

# Mécanisme d'action du Methotrexate

### **Schéma de l'activation métabolique du 5-FU.**

*D'un côté (à gauche), le 5-FU est directement métabolisé sous forme de 5-FUTP et va interférer avec la synthèse du RNA.*

*Par ailleurs, il se transforme en 5-fluorodeoxyuridine monophosphate qui est un inhibiteur spécifique de la thymidylate synthétase. L'acide folinique (5CHO-FH4) se transforme en 5,10-méthylène tétrahydrofolate et par son action de co-facteur augmente l'activité du 5-FU.*

# Les alkylants

## a) Mécanisme d'action

Ces molécules forment des « ponts » Intra ou inter-brin

Quand l'ADN est alkylé, il y a blocage de la réplication et de la transcription, ce qui entraîne la mort cellulaire.

## b) Les molécules disponibles.

Les moutardes à l'azote:

Melphalan= ALKERAN\*

Chlorambucil= CHLORAMINOPHENE\*

Estramustine= ESTRACYT\*

Les oxazophorines:

Cyclophosphamide= ENDOXAN\*

Les nitrosourées:

Lomustine= BELUSTINE\*

Les platines

Cisplatine, carboplatine, oxaliplatine



Schéma simplifié de l'action des alkylants : la liaison avec un composé électrophile entraîne une interruption de la synthèse nucléique avec impossibilité de se diviser

# Les inhibiteurs de topo-isomérases

## a) Mécanisme d'action:

Les topo-isomérases sont des enzymes entraînant un désenroulement de l'ADN

La topo-isomérase I coupe un seul des 2 brins d'ADN.

La topo-isomérase II coupe les 2 brins de la molécule d'ADN.

Les inhibiteurs Topo I ou II entraînent un blocage de ce désenroulement

## b) Les molécules disponibles:

### 1. Inhibiteurs de topo-isomérase I:

Topotécan= HYCAMTIN\*

### 2. Inhibiteurs de topo-isomérase II:

Etoposide= CELLTOP\*

Idarubicine= ZAVEDOS\*

## **Schématisation d'un agent intercalant.**

Lors de la division cellulaire, il ne peut y avoir de désenroulement par les topo-isomérases et le DNA ne va pas être transcrit.

# Schématisation de l'action des anti – topoisomérases.

# Médicaments interférant avec la tubuline: les « poisons du fuseau ».

## a) Mécanisme d'action:

La tubuline entre dans la constitution des microtubules. Ce sont des structures dynamiques qui vont en permanence se rallonger ou se raccourcir = rôle dans la séparation des chromosomes pendant la mitose.

## b) Les molécules disponibles:

Vinorelbine = NAVELBINE\*, Taxol, Taxotere

# Schématisation de l'action des poisons du fuseau

# Les thérapies ciblées.

Les thérapies ciblées sont des traitements dirigés contre des cibles moléculaires qui peuvent être des récepteurs, des gènes, des protéines, des enzymes...

Parfois traitements de longue durée, effet cytostatique.

Spécificité d'action

# Les thérapies ciblées.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase.

Nib inhibiteur thyrosine kinase intracellulaire  
(fox)

Mab monoclonal antibody extracellulaire

*Principes des thérapies ciblées, Implication : Le développement de ces thérapeutiques suit l'accroissement des connaissances biologiques en général, en biologie du cancer en particulier. Cette progression est exponentielle depuis le début du siècle*



# Les inhibiteurs de tyrosine-kinase

Les molécules disponibles:

Imatinib= GLIVEC\*

Erlotinib=TARCEVA\*

Nilotinib= TASIGNA\*

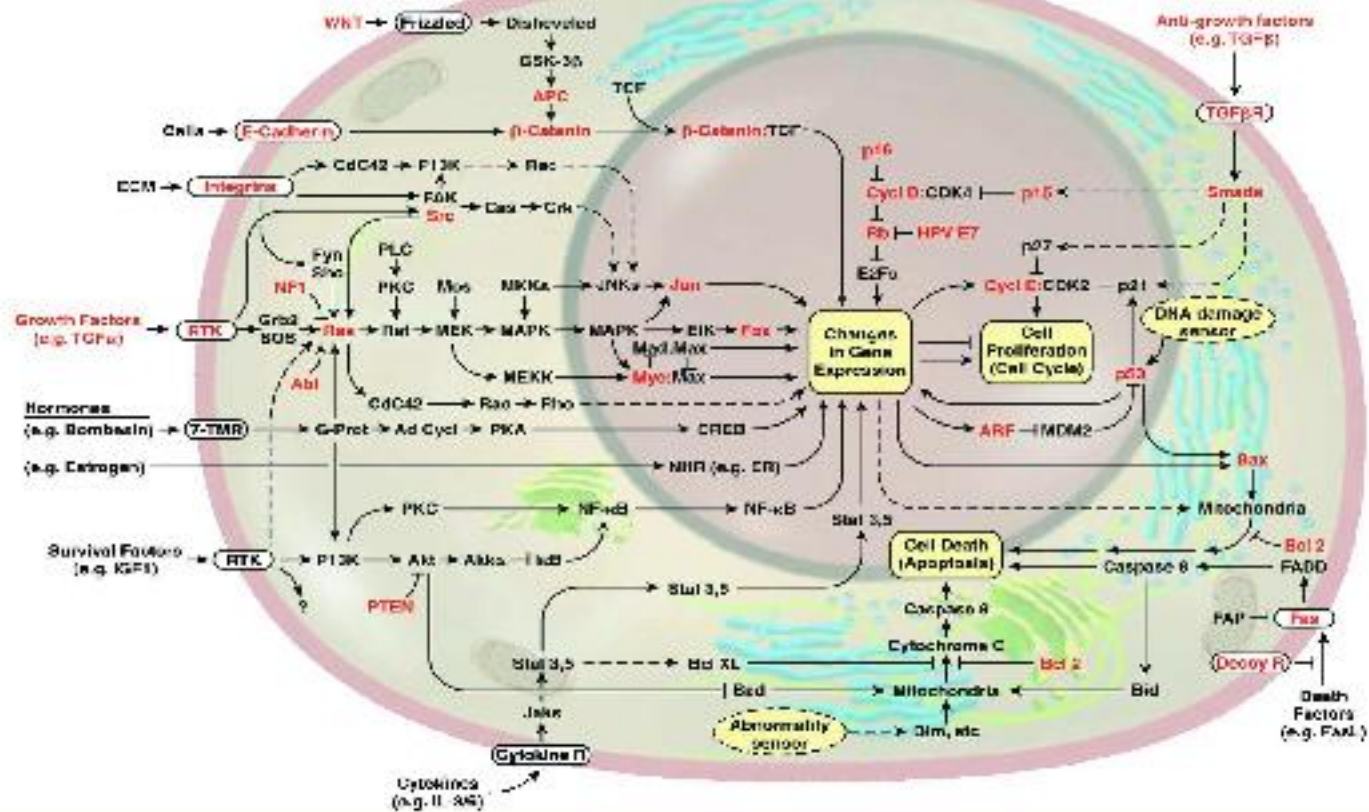
Lapatinib= TYVERB\*

Sunitinib= SUTENT\*

Sorafenib= NEXAVAR\*

Dasatinib= SPRYCEL\*

# It's a Great Time to Be Working in Oncology



Hanahan and Weinberg. *Cell* 100(1):57-70, 2000.

# Strategies to Hit Targets in Cancer

**Erbitux®,  
Herceptin®,  
Mabthera®**

- Angiostatin
- Endostatin
- Anti-VEGF
- Metalloproteinase inhibitors
- Collegenases

**AVASTIN®**

- Hormone agonists/antagonists

- Anti-receptor antibodies & toxins
- TK inhibitors
- Small molecule inhibitors

**Tarceva®,  
Glivec®**

- Farnesyltransferase inhibitors
- Small molecule kinase inhibitors



**Tyverb®**

- Apoptosis agonists

- Anti-sense oligonucleotides

- Viral vectors to promote p53

- Vaccines
- Monoclonal antibodies
- CSFs

# L'hormono-thérapie

1. Les anti-aromatases.
2. Les anti-estrogènes.
3. Les anti-androgènes non stéroïdiens

# L'hormono-thérapie.

La croissance et la différenciation de nombreux tissus sont modulées par un ou plusieurs principes hormonaux:

- Stéroïdes (estrogènes, androgènes)
- Hormones polypeptidiques (TSH, somatostatine)

Les hormones agissent et se fixent que sur les cellules qui possèdent les récepteurs hormonaux. Ils interagissent sur la synthèse protéique:

- Par reconnaissance spécifiques de l'hormone
- Par liaison avec l'ADN et influence sur la synthèse protéique.

Les cancers hormonaux dépendants sont principalement ceux du sein et de la prostate mais également de la thyroïde ou encore du corps utérin.

# Les anti-aromatases

## a) Mécanisme d'action:

Ils permettent d'inhiber la synthèse des estrogènes d'origine extra-ovarienne.

## b) Les molécules disponibles:

### 1. Les X-mestanes: nature stéroïdienne:

Exemestane= AROMASINE\*

### 2. Les Trozoles: nature non stéroïdienne:

Anastrozole= ARIMIDEX\*

Létrozole= FEMARA\*

# Les anti-estrogènes

## a) Mécanisme d'action:

Hormonothérapie compétitive.

Les molécules se fixent sur le récepteur des estrogènes et l'inhibent, elles empêchent les hormones naturelles d'agir.

## b) Les molécules disponibles:

Tamoxifène= NOLVADEX\*

Torémifène= FARESTON\*

Megestrol= MEGACE\*

Medroxyprogestérone= FARLUTAL\*

Diethylstilbestrol= DISTILBENE\* (estrogène de synthèse)

# Les anti-androgènes non stéroïdiens

## a) Mécanisme d'action:

On les appelle les X-lutamides.

Ils inhibent la capture des androgènes surrénaliens par la prostate, et inhibent leurs effets au niveau des récepteurs nucléaires.

## b) Les molécules disponibles:

Nilutamide= ANANDRON\*

Bicalutamide= CASODEX\*

Flutamide= EULEXINE-PROSTADIREX\*