



**LES ANTICANCEREUX:
de l'empirisme au traitement
personnalisé.**



Pr Jamal TAOUFIK
Chef du département
des sciences du médicament

The slide features a white background with horizontal lines. On the right side, there is a logo of the Mohammed VI University of Morocco, Faculty of Sciences, which depicts a green and gold building with a dome and Arabic calligraphy. The main title is in bold black text. Below the title is a 3D ball-and-stick model of a complex organic molecule, with atoms represented by blue, yellow, red, and grey spheres. At the bottom right, the speaker's name and title are listed in blue text.

I- Introduction:

Irrationnel:

Peu de maladies ont l'impact des cancers,
Croyances et superstition (pas de nom).

Réalités: maladie en progression.

Causes: espérance de vie, amélioration du
dépistage, mode de vie;

Cause de mortalité en progression.

Définition simple:

- Prolifération anarchique de cellules,
- Tendance à envahir l'ensemble de l'organisme à partir d'un tissu donné (**métastases**).

L'origine et l'évolution du cancer sont liées aux
mécanismes contrôlant la régulation des divisions
et de la croissance cellulaire.

Traitement: stratégie

Armes locales:

- Chirurgie
- Radiothérapie;

Armes générales:

- Chimiothérapie (cytotoxiques),
- Hormonothérapie,
- Cytostatiques,
- Immunothérapie. (cytokines : interférons, interleukine 2, anticorps monoclonaux, vaccins)

Association sous forme de protocoles.

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

5

Armes générales

Utilisation de médicaments anticancéreux

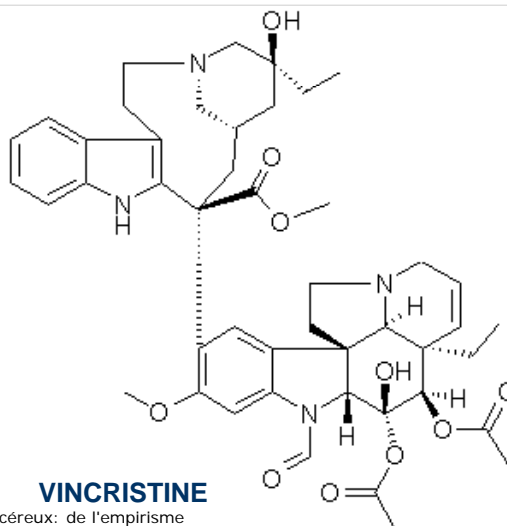
- **Chimiothérapie classique,**
- et **hormonothérapie** pour les cancers hormono-dépendants;
- **Nouvelles approches.**

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

6

II- Les anticancéreux classiques



Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

Ils entravent la prolifération des cellules tumorales.

Cytotoxiques.

Cette chimiothérapie a évolué grâce:

- à l'utilisation plus rationnelle des molécules existantes,
- à la centralisation des traitements dans des centres spécialisés.

Mécanisme d'action

S'attaquer à la prolifération cellulaire en s'attaquant essentiellement au noyau:

- 1- En amont en empêchant la synthèse de l'ADN,
- 2- Directement en s'attaquant à l'ADN,
- 3- En aval en s'attaquant à la mitose.

1- Les substances inhibant la synthèse de l'ADN

Anti métabolites :

- Anti puriques,
- Anti pyrimidiques,
- Anti foliques.

Inhibiteurs de la topo isomérase I et II:

irinotécan, étoposide.

Autres inhibiteurs enzymatiques :

- de la ribonucléide di phosphate réductase: hydroxyurée

2- Les substances agissant par modification directe de l'ADN

- agents **alkylants**, (moutardes à l'azote)
- agents **électrophiles** (dérivés du platine)
- agents **intercalants**, (anthracyclines)
- agents **scindants** (bléomycine)

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

11

3- Les substances s'attaquant à la mitose

Les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline et de la formation du fuseau:

Poisons fusoriaux ou Antimitotiques vrais.

ALCALOÏDES DE LA PERVENCHE ROSE:

Pervenche rose: *Latharantus roseus*

TAXANES:

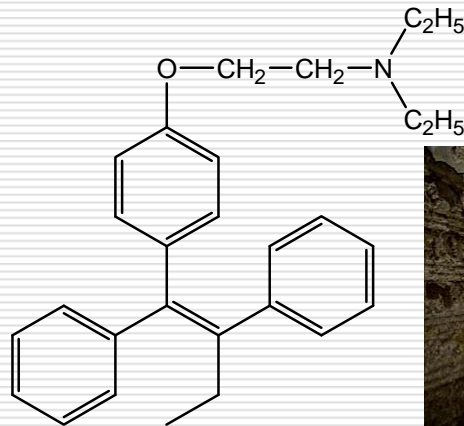
If: *Taxus bacata*

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

12

III- L'hormonothérapie



26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

13

Elle concerne les tumeurs **hormonodépendantes**:

- **Cancer du sein** sensible aux **œstrogènes**,
- **Cancer de la prostate** sensible aux **androgènes**,
- **Tumeurs endocrines digestives**.

Hormone + récepteur nucléaire \longrightarrow activation
de la transcription \longrightarrow synthèse protéique \longrightarrow
facteurs de croissance \longrightarrow effet prolifératif

2 stratégies : **inhibition de la sécrétion de l'hormone endogène** ou **blocage du récepteur**.

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

14

A- HORMONOTHERAPIE DU CANCER DE LA PROSTATE

1- Supprimer la sécrétion de testostérone:

- a- **Castration chirurgicale**,
- b- **Administration d'œstrogènes**,
- c- **Castration chimique** : administration d'analogues de la Gn-RH;

2- Les antiandrogènes:

empêchent l'interaction de la DHT avec les récepteurs aux androgènes.

- non stéroïdiens,
- stéroïdiens.

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

15

B- HORMONOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN

1- Supprimer la sécrétion d'œstrogènes

- a- **Castration chirurgicale**, (n'est plus d'actualité)
- b- **Administration de progestatifs**,
- c- **Administration d'analogues de la Gn-RH**.
- d- **inhibition de la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens chez la femme ménopausée**: principale source d'estrogènes.

2- Utiliser des anti œstrogènes:

Inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs. (**SERM**)

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

16

C- HORMONOTHERAPIE DES TUMEURS ENDOCRINES DIGESTIVES

Il s'agit de tumeurs sécrétantes plus ou moins contrôlées par la **Somatostatine** (hormone hypothalamique polypeptidique à 14 Acides aminés).

Analogues de la somatostatine:

OCTREOTIDE: **SANDOSTATINE***

LANREOTIDE: **SOMATULINE***

Difficultés

Mortalité élevée,

Peu de spécificité des traitements:
Forte toxicité et beaucoup d'effets
indésirables.

Coût élevé de la prise en charge.



-
- La recherche de **cytotoxiques** continue, des substances prometteuses sont en cours d'investigation;
 - Grace aux progrès de la biologie moléculaire, d'autres cibles et d'autres hypothèses sont apparues.

-
- Apparition d'une distinction entre les médicaments "classiques " qui sont tous des **Cytotoxiques**, qui détruisent les cellules par action sur le noyau cellulaire et,
 - une nouvelle classe de médicaments qui sont des **cytostatiques** qui vont freiner la croissance cellulaire en bloquant des facteurs de croissance ou des oncogènes.

A- Améliorations galéniques d'anciens produits:

Nouveaux vecteurs liposomaux:

DOXORUBICINE: **CAELYX*** indiqué dans le cancer de l'ovaire.

DAUNORUBICINE: **DAUNOXOME*** indiqué dans le sarcome de Kaposi associé au SIDA.

Leur intérêt est une cardiotoxicité fortement diminuée avec une demi-vie augmentée.

B- Anciens produits, formes orales:

VINOURELBINE: **NAVELBINE** * (cancer bronchique)

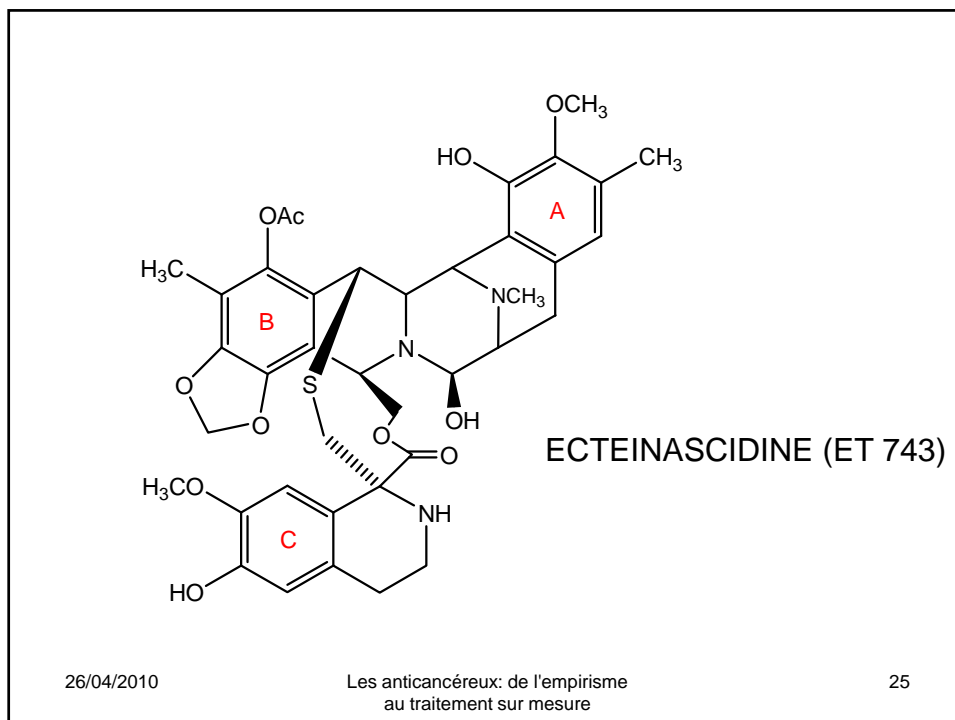
IDARUBICINE : **ZAVEDOS** * (leucémie aigüe myéloblastique)

Pro drogues de 5FU (cancer colo rectal métastatique)

- CAPECITABINE: **XELODA** *
- TEGAFUR: **UFT** *

C- Nouveaux cytotoxiques:

Un des plus prometteurs est l'ECTEINASCIDINE (ET 743) extrait d'un microorganisme marin, ce produit semble intéressant, selon les essais en cours, dans le traitement des sarcomes.



D- LES NOUVEAUX CYTOSTATIQUES:

Bases théoriques

Une cellule devient cancéreuse suite à une accumulation **d'altérations génétiques** (d'origine héréditaire et/ou environnementales).

Il y a alors :

- **Prolifération** cellulaire avec **immortalisation**,
- Migration cellulaire et développement d'une **néo vascularisation** ce qui aboutit à l'apparition de **métastases**,
- **Défaut** de la vigilance **immunitaire**.

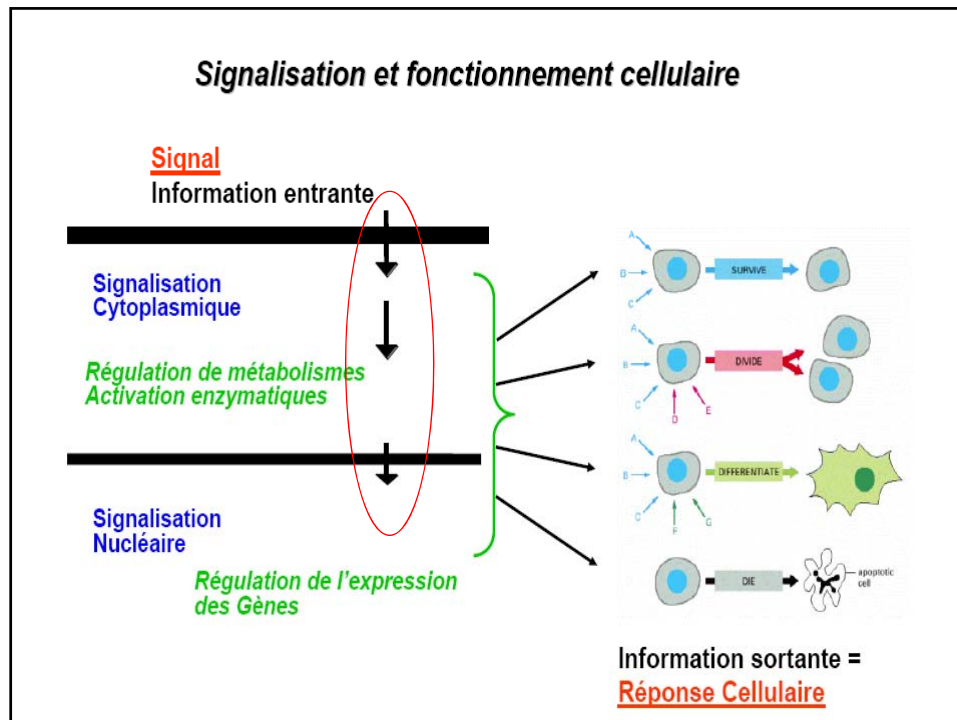
Les anomalies génétiques et les mutations concernent les gènes codant des **protéines de régulation (facteurs)** de la croissance cellulaire.

Ces gènes sont :

- soit des "**oncogènes**" ce qui aboutit à une protéine hyperactive ou surexprimée => **GAIN DE FONCTION,**
- soit des "**gènes suppresseurs**" ce qui aboutit à une protéine inactive ou absente => **PERTE DE FONCTION.**

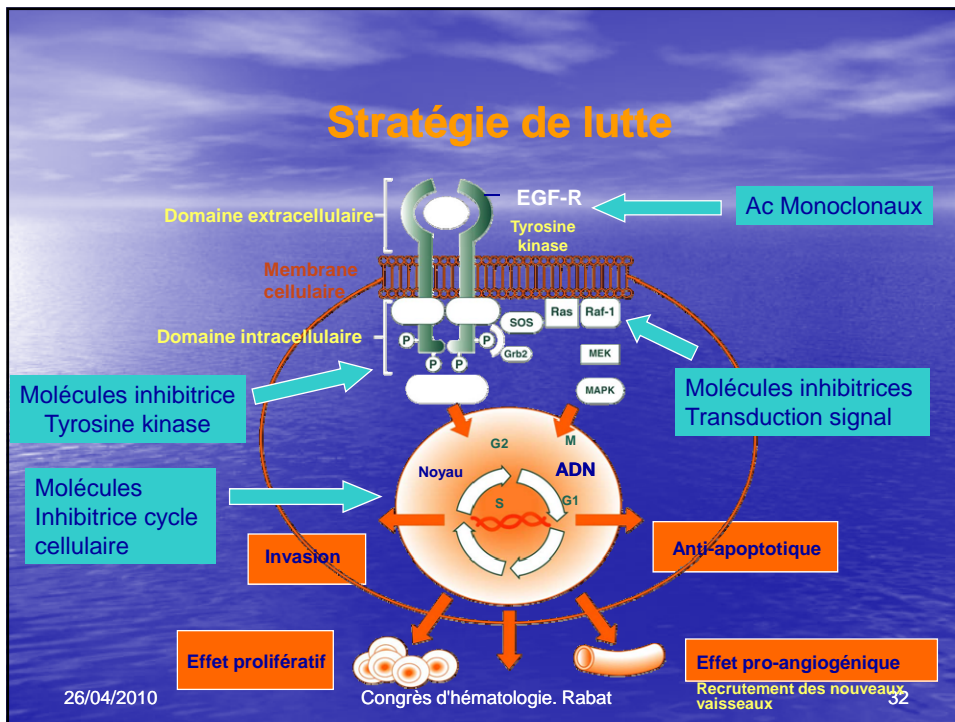
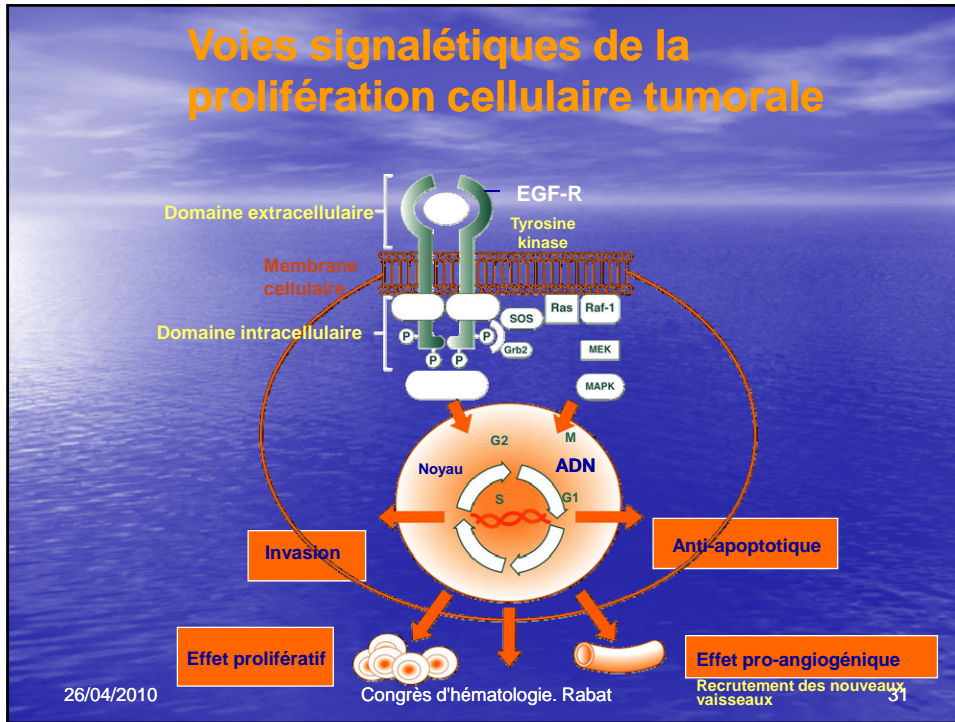
Au niveau cellulaire, les **facteurs de croissance (protéines de régulation)** se fixent à des récepteurs membranaires au niveau de la membrane cytoplasmique, notamment des **récepteurs des Tyrosines-Kinases (RTK).**

Cette liaison entraîne l'activation de seconds messagers tels que la **protéine Ras**, grâce à une **cascade de phosphorylations**. Il y a ainsi transduction du signal au niveau du cytoplasme, ce qui aboutit à une réponse au niveau du noyau.



Avec les nouveaux cytostatiques, on cherche à bloquer cette cascade de phosphorylations ; il y a alors blocage de la transduction du signal et absence de réponse nucléaire.

Ceci empêche alors la croissance tumorale.



V-1- INHIBITEURS DES RECEPTEURS DE TYROSINE KINASE

Les récepteurs de Tyrosine-kinase sont des protéines transmembranaires avec un domaine extracellulaire et un domaine cytoplasmique " tyrosine-kinase ".

On en connaît 18 familles chez les vertébrés, notamment :

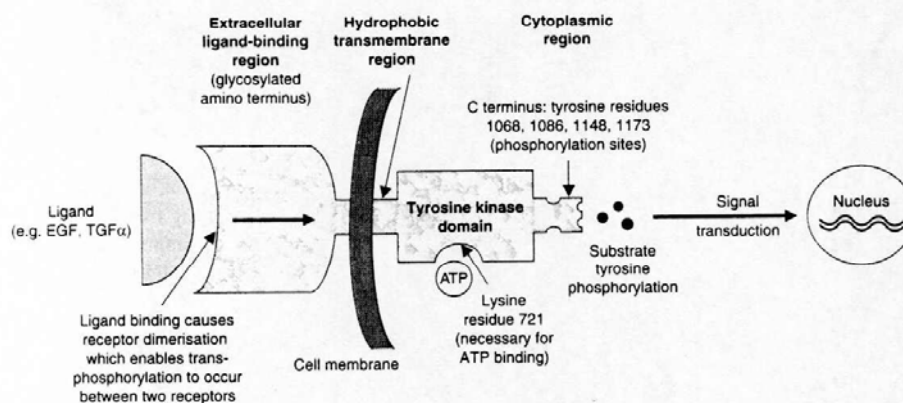
- Récepteurs à EGF,
- Récepteurs à insuline,
- Récepteurs à PDGF,
- Récepteurs à FGF,
- Récepteurs à VEGF.

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

33

EXEMPLE DU RECEPTEUR EGFR



26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

34

Actuellement, on cherche à caractériser ces récepteurs au niveau des cellules cancéreuses ; il a été montré qu'ils sont surexprimés au niveau de nombreuses tumeurs.

La surexpression de certains d'entre eux a une valeur pronostique de certains cancers.

Exemples :

- récepteur *EGFR*, *HER2*, *3* dans le cancer de la vessie,
- récepteur *EGFR*, ***HER2*** dans le cancer du sein...

En inhibant l'activité de ces récepteurs spécifiques aux cellules tumorales, on espère bloquer la transduction du signal au sein de ces cellules et donc la croissance tumorale.

Un traitement sur mesure:

La caractérisation des tumeurs par les récepteurs éventuellement présents à leur surface ouvre une nouvelle voie, complémentaire de celle de l'anatomopathologie classique qui utilise des critères principalement morphologiques.

Dans l'avenir, les indications de traitement par tel ou tel médicament s'appuieront sur ce nouveau type de critère.

Principaux inhibiteurs de TRK en clinique

On distingue :

- Des molécules chimiques actives sur la partie intracellulaire.
- Des anticorps monoclonaux qui bloquent les récepteurs extracellulaires.

Inhibiteurs des récepteurs de type PDGFR

IMATINIB: **GLIVEC***

Action intracellulaire.

L'imatinib agit au niveau de plusieurs cibles moléculaires :

- Inhibiteur des récepteurs PDGF: action au niveau des tumeurs stromales gastro-intestinales.
- Inhibiteur spécifique des Tyrosine-kinase de type bcr-abl, protéine anormale synthétisée au sein des cellules tumorales chez les patients atteints de LMC

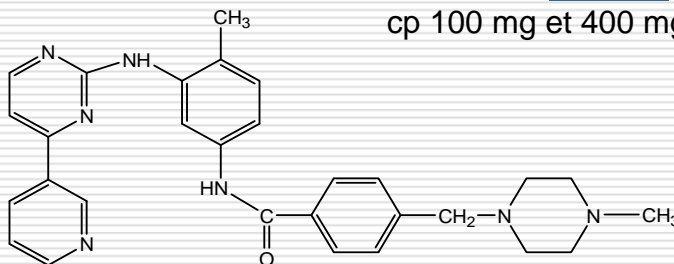
26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

39

IMATINIB : **GLIVEC***

cp 100 mg et 400 mg

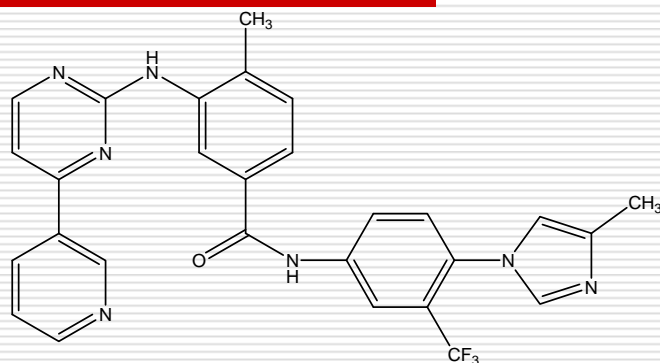


26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

40

NILOTINIB : **TASIGNA***
Gélules à 200 mg



Son indication est donc les formes de LMC résistantes à l'IMATINIB.

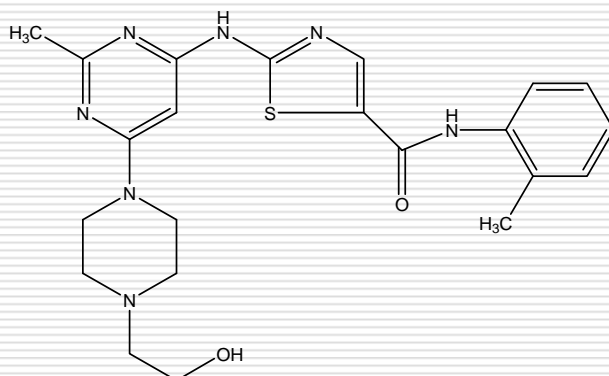
26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

41

DASATINIB : **SPRYCEL*** cp à 20 mg

Traitement de la LMC en cas de **résistance ou d'intolérance** à un traitement antérieur incluant l'imatinib,



26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

42

Les inhibiteurs de l'EGFR

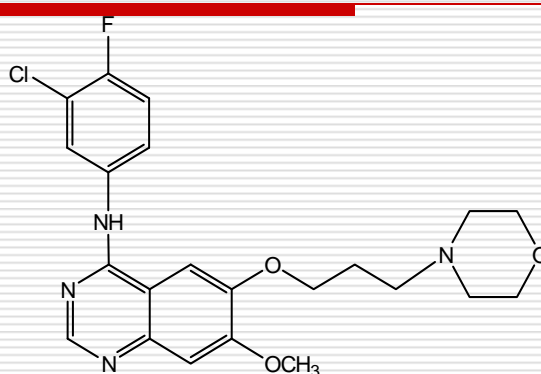
Inhibiteurs sélectifs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

43

GEFITINIB: **IRESSA*** cp à 250 mg
IRTK HER1 cancer du poumon non à petites cellules.



ERLOTINIB: **TARCEVA*** cp 25, 100 et 150 mg
+ Cancer du pancréas métastatique

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

44

Les inhibiteurs des VEGF

Facteurs de croissance vasculaire actifs dans la néoangiogenèse.

L'atteinte de la transmission du VEGF et du facteur FGF basique entraîne une diminution majeure de l'angiogenèse.

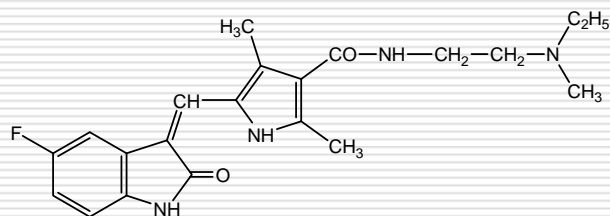
26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

45

SUNITINIB: **SUTENT**^{*}, gel 12.5, 25 et 50 mg

IRTK Cancers digestifs et rénaux en 2^{ème} intention



26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

46

SORAFENIB: **NEXAVAR*** cp à 400 mg

- Le carcinome hépatocellulaire,
- Le cancer du rein métastatique.

V-2- ANTICORPS MONOCLONAUX

A- HISTORIQUE:

Anticorps d'une seule spécificité, les anticorps monoclonaux sont produits par hybridation cellulaire à partir d'un clone de lymphocytes B immortalisés.

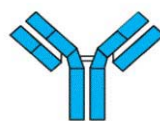
Utilisation en analyse biologique et en thérapeutique.

B- DEFINITION ET STRUCTURE:

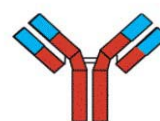
Immunoglobulines Ig G PM = 150 000 daltons
(IV ou IM)

Anticorps d'une seule spécificité:

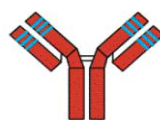
- Hybridomes murins,
- Anticorps chimériques
- Anticorps humanisés
- Anticorps humains



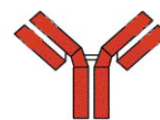
Souris



Chimère



Humanisé



Humain

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

Nomenclature:

Suffixe: **MAB**

Anticorps murins (1975): **MOMAB**

Anticorps chimériques homme/souris
(1984): **XIMAB**

Anticorps humanisés (1988): **ZUMAB**

Anticorps humains (1994): **MUMAB**

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

50

C- MODE D'ACTION:

Blocage de molécules ou de récepteurs,
Ciblage de cellules spécifiques,
Signalisation.

Anticorps armés: conjugués avec un isotope radioactif, une toxine, un médicament ou une enzyme (vectorisation).

D- ANTICORPS UTILISES EN CANCEROLOGIE:

Cibler un Ag:

- spécifique de la tumeur,
- présent à des niveaux élevés,
- et vital pour la cellule.

1- ANTICORPS CIBLANT LES TUMEURS SOLIDES

TRASTUZUMAB: **HERCEPTIN*** (IV 150 mg), dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (**EGF**) **HER 2**. Il est surexprimé chez 25 à 30 % des cas de cancer du sein, associés à un mauvais pronostic, à une résistance à la chimio et à l'hormonothérapie.

CETUXIMAB: **ERBITUX***

Dirigé contre le récepteur des facteurs de croissance **EGF** (epidermal growth factor receptor) surexprimé dans de nombreuses tumeurs épithéliales: ORL, des voies aérodigestives supérieures et les adénocarcinomes colorectaux.

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

53

BEVACIZUMAB: **AVASTIN*** (IV 100 et 400 mg), inhibiteur de la néoangiogénèse tumorale par neutralisation de l'effet du facteur de l'endothélium vasculaire(**VEGF**).

Cancers colorectaux en association avec la chimiothérapie.

EDRECOLOMOMAB: **PANOREX*** dirigé contre un antigène de surface Ep-CAM présent sur les tumeurs solides du côlon.

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

54

2- ANTICORPS CIBLANT LES TUMEURS HEMATOPOIETIQUES:

Les cibles ici sont des molécules CD qui sont surexprimées sur ce type de cellules: CD 20, CD 22, CD 33, CD 52.

RITUXIMAB: **MABTHERA*** (IV 100 et 500 mg)
Dirigé contre l'antigène transmembranaire CD 20 situé à la surface des lymphocytes B, présent chez 95 % des cellules B des lymphomes Hodgkiniens.

IBRITUMOMAB TIUXETAN: **ZEVALIN*** couplé à l'**yttrium 90**
TOSITUMOMAB **IODE 131: BEXXAR***
En raison de la radiosensibilité des lymphomes non Hodgkiniens B, des anticorps conjugués à des radio-isotopes ont été développés, permettant de cibler les cellules tumorales.

ALEMTUZUMAB: **MABCAMPATH***
Il est dirigé contre le CD 52, fortement exprimé sur les lymphocytes B et T. Il est indiqué dans les leucémies lymphoïdes chroniques.

GEMTUZUMAB OZOGAMYCINE: MYLOTARG*

Association d'un anticorps humanisé anti CD 33 et d'une toxine cellulaire **la calichéamicine**.

Indiqué dans le leucémies myéloblastiques aiguës à CD 33+

V-3- INHIBITEURS DE mTOR

mTOR: protéine intervient dans des processus métaboliques à l'origine de la synthèse protéique, du passage en G1 et indispensable pour la survie cellulaire.

La stimulation par un facteur de croissance de la famille des IGF entraîne une stimulation des Tyrosine Kinases qui provoque une cascade qui aboutit finalement à la stimulation de **mTOR**.

C'est donc une nouvelle cible thérapeutique très intéressante.

Des analogues d'un immunosuppresseur la **RAPAMYCINE** ont été développés:

TEMSIROLIMUS: **TORISEL***

EVEROLIMUS: **AFINITOR***

sont indiqués dans le **traitement du cancer du rein avancé**.

VI- Conclusion:

La recherche actuelle est axée principalement sur :

- Les **inhibiteurs** de la **prolifération cellulaire** : avec les **cytotoxiques** actuels et les inhibiteurs de la transduction du signal (nouveaux **cytostatiques**),
- Les **inhibiteurs** de **l'invasion** et de la **néoangiogénèse** qui permettent de modifier l'histoire naturelle des cancers,
- Les **inhibiteurs** de la **transformation** cellulaire afin d'éviter l'accumulation d'altérations génétiques.

Grand développement de l'immunothérapie active:

Mise au point de vaccins actifs contre un antigène tumoral spécifique connu,
Meilleure approche des interféron α , des interleukines et des TNF.

Près de 400 anticorps monoclonaux sont en cours d'évaluation,
Potentiel thérapeutique très prometteur.
Les anticorps monoclonaux sont devenus les produits pharmaceutiques qui ont le **plus fort taux** de développement pour de nouvelles applications thérapeutiques.

-
- Les traitements seront de plus en plus ciblés et personnalisés,
 - On assiste à la transformation de la maladie cancéreuse en **maladie chronique**, traitée au long cours, les patients étant toujours porteurs d'une tumeur mais contrôlée par des médicaments à toxicité réduite et pris au long cours.

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

63

Toutefois le **coût** de ces nouvelles molécules constitue un facteur limitant leur utilisation, d'autant plus que dans cette application il s'agit de traitements de longue durée.

HERCEPTIN*	6 681.00 DH/Flacon 150 mg	1/semaine
AVASTIN*	3 686.00 DH/Flacon 100 mg	2/mois
	13 400.00 DH/Flacon 400 mg	
MABTHERA*	6 176.00 DH/2 Flacons 100 mg	1/1 à 3 semaine
	15 444.00 DH/Flacon 500 mg	
GLIVEC*	40 850.00 DH/120 gel 100 mg	1/Jour

26/04/2010

Les anticancéreux: de l'empirisme
au traitement sur mesure

64

Enfin et en l'absence **d'études** de **tolérance** à long terme, un suivi de pharmacovigilance reste indispensable afin de mieux évaluer les risques liés à l'utilisation de ces nouvelles thérapeutiques.

Les principes de précaution doivent s'appliquer.

