

Titre	CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE ET MODIFICATEURS DE LA REPOSE BIOLOGIQUE
Objectifs pédagogiques	<ul style="list-style-type: none">○ Connaître les principes de la chimiothérapie anticancéreuse○ Connaître les principaux agents anticancéreux et leurs effets secondaires
ENC Item 141	Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade
Objectifs ENC :	<ul style="list-style-type: none">○ Décrire les grands principes des traitements en cancérologie et expliquer la nécessité d'une décision multidisciplinaire en tenant compte de l'avis du patient.○ Expliquer les effets secondaires les plus fréquents et les plus graves des traitements, leurs signes d'appel et leur prévention.

GENERALITES

Agents anticancéreux = cytotoxiques

- ✓ interfèrent (le plus souvent) avec la BIOSYNTHESE de macromolécules (ADN, ARN, Protéines)
- ✓ inhibent la prolifération cellulaire
- ✓ entraînent la mort cellulaire

Limites de la chimiothérapie anticancéreuse

- a) effet non spécifique
- b) effet non sélectif (\Rightarrow toxicité)
- c) efficacité sur cellules proliférantes (dans le cycle)
- d) spécificité de certains agents sur certaines tumeurs - raisons ?
- e) il n'existe pas une chimiothérapie efficace pour l'ensemble des tumeurs humaines
- f) sensibilité variable des cellules au sein d'une même tumeur (hétérogénéité cellulaire)
- g) sélection de cellules résistantes
- h) thérapeutique récente

CLASSIFICATION DES PRINCIPAUX AGENTS ANTICANCEREUX

I LES AGENTS ALKYLANTS

- ✓ substances possédant un ou plusieurs groupements alkyles ou alcoyles très nucléophiles
- ✓ interagissent avec différentes macromolécules (ADN, ARN...) en établissant des liaisons covalentes sur certains des atomes des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Ils sont bifonctionnels.
- ✓ les alkylants inhibent la transcription et la réplication de l'ADN \Rightarrow lésions cellulaires léthales
- ✓ libèrent des radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN
- ✓ agents mutagènes \Rightarrow potentiel leucémogène

- a) Moutarde à l'azote : Cyclophosphamide - Ifosfamide - Busulfan - Melphalan - Chlorambucil - Caryolysine ...
- b) Moutardes couplées à l'hormonothérapie : Prednimustine, Estramustine
- c) Aziridines : Thiotepa - Altréamine (Hexaméthylène mélamine) –Mitomycine C

agents **non alkylants** (ne possédant pas de radicaux alkyles), mais ayant **la même action**

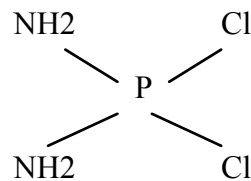
les nitrosourées

Elles nécessitent d'être catabolisées pour être actives, les catabolites se comportent comme des alkylants : BCNU (Carmustine), CCNU (Belustine, Lomustine), Streptozotocine, Fotemustine (Muphoran). Elles passent la barrière hémato-méningée. Les mécanismes de réparation des lésions de l'ADN qu'ils induisent font intervenir une enzyme de réparation : l'O⁶-alkylguanine-DNA transférase. Leur toxicité est hématologique retardée (++) et cumulative

les tétrazines

La Dacarbazine utilisée pour la maladie de Hodgkin, les sarcomes des tissus mous, le mélanome. Sa toxicité est digestive (nausées /vomissements sévères) et hépatique. La Procarbazine (Natulan) inhibe la polymérisation de l'ADN. Elle est utilisée dans la maladie de Hodgkin. Sa toxicité est digestive (nausées/vomissements sévères) et hématologique.

les sels de platine :



Le CIS dichlorodiamino platinum (Cisplatine)

- ✓ fonctionne comme un alkylant \Rightarrow peut se lier à l'ADN, à l'ARN, aux protéines
- ✓ se comporte comme un agent bifonctionnel (en milieu aqueux : dissociation, libération des 2 cl, les deux valences libres se fixent sur les sites actifs et création de ponts intra ou interbrins). On appelle "adduits" les complexes ADN-Platine.
- ✓ la toxicité est rénale (insuffisance rénale aigüe ,chronique) , neurologique et auditive – Nausées, vomissements
- ✓ utilisé dans de nombreux cancers (gynéco-urogénitaux-digestifs –ORL-pulmonaire-os)
- ✓ élimination rénale à 90%, lente (Cisplatine)

les autres dérivés des sels de platine :

Carboplatine (Paraplatine): cancer de l'ovaire, toxicité différente = myélotoxique, moins émétisant, faiblement neuro et néphrotoxique

Oxaloplatine (Eloxatine) : cancer du colon, faiblement émétisant et hématotoxique , très neurotoxique .

II LES INHIBITEURS DE TOPOISOMERASE

Topoisomérase: enzyme intervenant dans la réplication, la transcription et la réparation du DNA en réalisant des coupures mono ou double brins permettant l'accessibilité des enzymes, puis la religation

les inhibiteurs de topoisomérase II, agents intercalants

- ✓ Molécules s'intercalant dans la double hélice d'ADN entre 2 bases adjacentes au niveau du complexe topoisoméraseII-ADN et stabilisent les coupures double-brins
- ✓ Troubles de la replication et de la transcription (G1- G2) de l'ADN
- ✓ Formation de radicaux libres et de lésions membranaires

Les Anthracyclines

Doxorubicine (Adriamycine) et Daunorubicine (Cerubidine): traitement des leucémies aiguës, cancer du sein (Rubidomycine)

Pirarubicine (Theprubicine *)

Zorubicine (Rubidazone) : leucémie aigüe

Epiadriamycine : cancer du sein (Epirubicine - Farmorubicine*)

Idarubicine : traitement des lymphomes, leucémie aigüe

Aclarubicine (Aclacinomycine)

- ✓ Toxicité cardiaque ++ cumulative (même après plusieurs années)
- ✓ Toxicité hématologique importante, nausées, vomissements modérés
- ✓ Alopécie. Toxicité cutanéomuqueuse si extravasation.
- ✓ Administration par voie IV stricte .

Les Anthracenediones :

Mitoxantrone (Novantrone): cancer du sein, leucémie aigue : absence de production de radicaux libres

Les Antibiotiques anti-néoplasiques :

- ✓ se fixent au niveau de la molécule de guanine
 - ✓ inhibent la synthèse d'ARN et à plus fortes doses celle d'ADN et provoquent des cassures d'ADN
- Actinomycine D: tumeurs solides - tumeurs de l'enfant

***(a) INHIBITEURS DE TOPOISOMERASE II (CASSURE DNA)NON
INTERCALANTS : LES PODOPHYLLOTOXINES***

Ils stabilisent le complexe topoisomérase-ADN et ainsi inhibent la religation. Ils interfèrent non seulement dans l'élaboration de la molécule de ADN mais encore avec la tubuline .

VP 16 (Vepeside) = Etoposide utilisé en traitement des Lymphomes ,LA ,des tumeurs germinales ,bronchiques, trophoblastiques .Elimination rénale . Toxicité aigue : hématologique et muqueuse hépatique ,alopécie Toxicité retardée : Leucémie aigue.

VM 26 (Vehem) = Tenoposide (traitement des lymphomes .Toxicité aigue : réactions allergiques parfois sévères .

Inhibiteurs de Topoisomérase I

Enzyme impliquée dans la réplication de l'ADN (coupure mono-brin)

Camptothecine et ses dérivés

Topotecan, (cancer de l'ovaire) .Myélotoxique

Irinotecan, (cancer digestifs) . Toxicité digestive : diarrhée, immédiate (cholinergique) ou différée. Toxicité hématologique modérée

III LES ANTIMETABOLITES

Ce sont des pièges enzymatiques : ils bloquent l'activité enzymatique, étant des analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques. Ce sont des inhibiteurs de la synthèse de l'ADN

les Antipurines

Cis Mercaptopurine (Purinethol *) analogue de l'hypoxanthine

Cis Thioguanine (analogue de la guanine) utilisés dans le traitement des leucémies (Lanvis*)

Pentostatine (Nipent *) - Cladribine (Leustatine*)

Fludarabine (analogue fluoré de l'adénine)

les Antipyrimidines

5-Fluorouracile : analogue fluoré de l'Uracile qui est un précurseur de la thymine via la thymidilate synthétase. Il possède

Plusieurs mécanismes d'action :

inhibition de la synthèse du RNA par incorporation d'un desoxyribonucléotide (Fluorouridine triphosphate) à la place d'un ribonucléotide (uridine tri phosphate)

inhibition de la synthèse du DNA via blocage en phase S de la thymidilate synthétase par le 5-FdUMP,

incorporation d'un métabolite le 5-FdUTP à la place du dTTP

Cytosine Arabinoside (araC) nucléoside pyrimidique transformé dans la cellule en araC-MP, araC-DP et araC-TP incorporé dans DNA à la place de la cytosine tri P, d'où inhibition de la DNA polymérase et action spécifique de la phase S

2,2'fluorodéoxycytidine (Gemcitabine), analogue de la cytidine, utilisé dans le cancer du poumon, de la vessie et du pancréas

Les Antifoliques

Méthotrexate (analogue de l'Acide Folinique) agit en faux substrat. C'est un antagoniste de l'acide folinique .

* inhibiteur compétitif de la dihydrofolate reductase (DHFR)

folates alimentaires → Acide Folinique DHF reductase

* l'acide folinique est le cofacteur de la thymidilate synthétase (enzyme de la synthèse de thymidilate) et donc le Méthotrexate inhibe celle-ci (synthèse des purines). Toxicité aiguë dose dépendante : toxicité rénale (IRA), hématologique, cutanéomuqueuse, cytolysé.

Ralitrexed (Tomudex ®) : inhibiteur de la Thymidilate synthétase (adénocarcinome colique) Toxicité hématologique.

IV LES AUTRES INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DU DNA

Hydroxyurée (Hydrea) : inhibiteur de la ribonucléotide réductase (convertit les ribonucléosides DP en deoxyribonucléosides diP)

LES AGENTS SCINDANTS

- ✓ se fixent sur l'ADN
- ✓ agissent en fragmentant le DNA (cassures mono et bicaténaires)
- ✓ inhibition directe de la DNA polymérase = inhibition de la synthèse mais aussi la transcription

Bléomycine, non médullotoxique, mais toxicité pulmonaire cumulative (fibrose pulmonaire). Toxicité cutanéomuqueuse – Réactions allergiques

LES AGENTS INTERFERANT AVEC LA TUBULINE

Les alcaloïdes de la Pervenche et dérivés

- ✓ inhibent la synthèse de la tubuline en inhibant sa polymérisation en microtubules
- ✓ dépolymérisent la tubuline déjà constituée : ce sont des inhibiteurs de MITOSE car poison du fuseau mitotique (Vincristine, Vindesine, Vinorelbine, Vinflunine)
- ✓ Toxicité hématologique (Vinorelbine) muqueuse et surtout toxicité neurologique (polynévrite sensitivo motrice) constipation
- ✓ Utilisés dans les tumeurs hématologiques lymphoïdes , les tumeurs pédiatriques, cancer du sein et broncho-pulmonaire

Les Taxanes

- ✓ favorisent l'assemblage et la stabilisation des microtubules en inhibant la dépolymérisation .Les cellules sont bloquées en métaphase .

Le Paclitaxel : Taxol : Tumeurs de l'ovaire, pulmonaire et du sein, toxicité aiguë d'hypersensibilité imposant une prémédication et toxicité hématologique modérée, alopecie, toxicité chronique neurologique : polynévrite sensitivo-motrice

Le Docetaxel : Taxotère Tumeurs sein ,poumons ,ORL et bientôt prostate, toxicité aigüe : hypersensibilité, syndrome de rétention hydrique, alopecie, toxicité hématologique, toxicité chronique : polynévrite sensitivo-motrice, réactions cutanées et inguérales .

CHIMIOThERAPIE ET CINETIQUE CELLULAIRE

Les effets cytotocinétiques d'une drogue

Répercussions de l'administration d'une drogue sur la traversée du cycle cellulaire par la cellule

- Alcaloïdes de Pervenche bloquent les cellules en mitose
- Antimétabolites bloquent les cellules en phase S
- Alkylants bloquent les cellules en phase G2 (certains alkylants utilisés à très fortes doses sont cycle-indépendants)

Notion de Cycle et Phase dépendance :

une drogue est cycle dépendante quand elle est beaucoup plus active sur les cellules engagées dans le cycle (Proliférantes : P) que sur des cellules en Go (Quiescentes : Q)

une drogue est phase dépendante quand elle est plus efficace sur des cellules qui sont dans une phase donnée du cycle cellulaire (ex : 5 FU, Arac, MTX : action sur synthèse du DNA)

MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES

<i>Phase-dépendants</i>	<i>Cycle-dépendants</i>	<i>Non cycle-dépendants</i>
Bléomycine : G2 araC, Hydroxyurée, 6 mercaptopurine, et 6 thioguanine: S Vincristine, Vinblastine, Vindésine : M	Cyclophosphamide, Ifosfamide, Procarbazine, Dacarbazine, Etoposide, Teniposide, Méthotrexate, 5- FU, Mitomycine C, Cisplatine, Anthracyclines, Actinomycine D, Mitoxantrone	Thiotépa, Melphalan, Chlorméthine, Nitroso-urées, Busulfan, Chlorambucil

Les drogues phase et cycle-dépendantes possèdent une toxicité hématologique (sauf la Bleomycine) aiguë, réversible, non cumulative. Les drogues non cycle-dépendantes ont une toxicité aiguë cumulative intéressant généralement les trois lignées. Ces dernières sont également très fortement mutagènes.

Cinétique de la tumeur et sensibilité à la chimiothérapie

Une tumeur est faite de cellules proliférantes (P) et de cellules quiescentes (Q) mais il existe une variabilité de pourcentage de chaque type. Plus il y a de cellules proliférantes plus la tumeur a une croissance rapide et le compartiment prolifératif est responsable du temps de dédoublement.

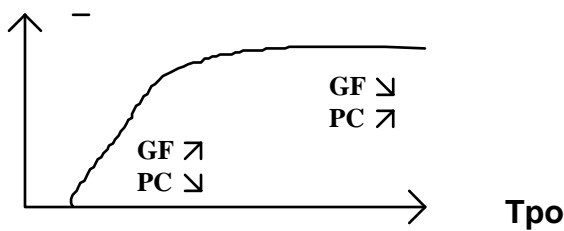
Le temps de cycle d'une cellule tumorale est au moins égal au temps de cycle d'une cellule normale, mais les cellules tumorales ne mûrent pas et donc il y a plus de cellules qui gardent un pouvoir prolifératif. Mais toutes les cellules immatures ne prolifèrent pas.

On appelle fraction en croissance ou Growth Fraction (GF) la proportion de cellules dans le cycle

$$GF = \frac{P}{P + Q}$$

La vitesse de croissance dépend de la fraction en croissance +++++ GF, des pertes cellulaires (desquamation - mort) PC. Il existe par ailleurs une variabilité du temps de cycle cellulaire à l'intérieur d'une même tumeur en raison de l'hétérogénéité de celle-ci. Ceci est responsable de variabilité de la sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie. La croissance tumorale suit une courbe Gompertzienne

nombre de cellules



GF = croissance tumorale

PC = perte cellulaire

A la phase initiale de la courbe, la chimiothérapie est efficace car la GF est élevée. Au plateau, la vitesse de croissance est inhomogène en raison de plusieurs facteurs : pertes cellulaires avec nécrose sur place, la GF est alors diminuée. Plus la tumeur est grosse, plus il y a de risque de sélectionner des résistances (variabilité de sensibilité des différentes cellules à la chimiothérapie, variabilité des paramètres biologiques sur le contrôle de la croissance tumorale).

BASES RATIONNELLES DES ASSOCIATIONS DE CHIMIOTHERAPIE

Au niveau moléculaire

Association de drogues dont le mécanisme d'action permet que l'effet soit additif ou mieux synergique

- ✓ inhibition séquentielle ; inhibition de la synthèse du DNA de deux façons différentes
- ✓ inhibition concurrentielle : inhibition de deux voies différentes de biosynthèse
- ✓ inhibition complémentaire : inhibition de la synthèse associée à une inhibition de fonction

Au niveau cellulaire

- ✓ Combinaison de plusieurs drogues pour éviter l'émergence de clones résistants.
- ✓ Association de drogues pour lesquelles les mécanismes de résistance sont différents.

Au niveau tumoral

Utilisation de la cinétique tumorale : difficile... Le but est de faire sortir les cellules tumorales (Q) de Go (recrutement cellulaire) et de les faire entrer dans le cycle, et alors de combiner avec une 2ème drogue active dans le cycle..C'est vrai en théorie et *in vitro*, maispas *in vivo*.

En clinique

- ✓ utilisation de drogues non antagonistes
- ✓ utilisation de drogues individuellement actives sur la tumeur (prouvé)
- ✓ majorer le bénéfice thérapeutique en associant des drogues de toxicité différente et de mode d'action différent
- ✓ préférer les drogues pour lesquelles il n'y a pas de compétition pour le métabolisme ou l'élimination.

FACTEURS DE RESISTANCE A LA CHIMIOTHERAPIE

La résistance peut être de deux types: naturelle ,ou acquise

Résistance Naturelle

Une tumeur peut ne pas répondre d'emblée à la chimiothérapie pour différentes raisons

au niveau cellulaire : La cellule n'est peu ou pas sensible aux effets toxiques de la drogue, la selectivité de la drogue est insuffisante par rapport aux tissus sains : captation insuffisante, excretion excessive, voies métaboliques parallèles, inactivation ou défaut d'activation intracellulaire de la drogue

au niveau tumoral : cinétique trop lente, fraction de croissance (GF) trop basse, raisons pharmacologiques (mauvaise vascularisation tumorale, mauvais accès de la drogue au site tumoral)

Résistance Acquise

La tumeur est initialement sensible à la chimiothérapie, mais peut devenir progressivement résistante et échappe en cours de traitement ou entre en rémission et lors de la rechute sera insensible à la chimiothérapie.

Mécanismes d'induction de résistance

Ils dépendent de plusieurs facteurs :

- ✓ hétérogénéité tumorale et sélection par la chimiothérapie de clones naturellement résistants
- ✓ instabilité génétique des tumeurs : les mutations spontanées, les translocations de gènes, spontanées ou induites par la chimiothérapie sont fréquentes
- ✓ amplification de gènes : correspond à une augmentation de l'expression d'un gène par le biais de la multiplication du génome ; ceci peut induire l'apparition de chromosomes supplémentaires " les minutes double chromosomes".

Exemples de mécanismes de résistance

- ✓ augmentation de l'activité de l'enzyme cible : le 5FU, inhibiteur de thymidilate synthétase entraîne une augmentation du taux de cette enzyme dans la cellule par le biais d'une amplification génique
- ✓ diminution de l'affinité de l'enzyme cible. Certains antimétabolites nécessitent leur activation dans la cellule (AraC). On peut assister à une diminution des mécanismes d'activation de la drogue
- ✓ augmentation de l'activité à une voie enzymatique accessoire : court circuit la cellule active une voie métabolique accessoire qui lui permet de contourner l'étape inhibée par l'autre métabolite
- ✓ augmentation de l'inactivation intracellulaire de la drogue (alkylants).
- ✓ augmentation de la réparation des lésions induites par augmentation de synthèse d'enzymes de réparation
- ✓ MDRI = Multi Drug Résistance = résistance pléiotropique caractérisée par l'apparition d'une résistance croisée à certaines drogues telles : les anthracyclines , les anthracines diones , les alcaloïdes de la pervenche , les dérivés de l'épipodophyllotoxine , l'actinomycine D , les taxanes. Cette résistance est imputable à l'apparition puis l'augmentation de l'expression d'une glycoprotéine membranaire : la Gp 170, transporteur membranaire qui sert à l'excrétion des drogues hors de la cellule.

En pratique : *la résistance aux alkylants se fait par*

- ✓ diminution de la captation de la drogue
- ✓ l'inactivation par augmentation d'activité des glutathions transférases
- ✓ l'augmentation de l'activité d'enzymes de réparation (Topoisomerase II)

la résistance aux antimétabolites se fait par

- ✓ augmentation de l'activité de l'enzyme cible
- ✓ le développement de voies accessoires permettant de court-circuiter l'enzyme inhibée par l'antimétabolite

la résistance aux autres drogues se fait par

- ✓ résistance pléiotropique par augmentation de l'expression et/ou l'amplification du gène de la multirésistance.

TOXICITE DE LA CHIMIOOTHERAPIE

Deux grands types :

Toxicité commune à la plupart des drogues par effet antiprolifératif

Toxicité spécifique au type de drogue

Toxicité par effet antiprolifératif

La chimiothérapie est toxique pour les tissus à prolifération rapide : moelle osseuse, tube digestif, peau et phanères, gonades. La toxicité médullaire représente le premier facteur limitant pour les agents cytostatiques

- ✓ leucopénie avec neutropénies - thrombocytopénie
- ✓ nadir 7 - 15 jours après l'administration de la drogue
- ✓ récupération complète à 21 - 28 j
- ✓ toxicité variable en fonction de la drogue et selon le type de cellules souches atteintes
- ✓ anémie

Pour la toxicité digestive, il s'agit de toxicité muqueuse (mucites, ulcérations digestives, diarrhée, constipation) et de nausées, vomissements

La toxicité sur la peau et les phanères est fréquente : alopecie réversible après arrêt de 2 mois du traitement, érythèmes, hyperpigmentations, modification des ongles

La toxicité sur les gnades varie : *Chez l'homme*, la lignée germinale est très sensible (azoospermie d'où la nécessité de congélation de sperme avant le début de la chimiothérapie) la fonction hormonale est assez résistante.

Chez *la femme*, la lignée germinale est résistante, la fonction hormonale est sensible avec risque d'aménorrhée définitive.

Toxicités Spécifiques

Toxicité cardiaque

Anthracyclines (Adriamycine ®), Anthracines diones entraînent une myocardiopathie: insuffisance cardiaque, dose dépendante et cumulative. La surveillance se fait par échographie cardiaque + FEV toutes les trois cures jusqu'à la dose cumulée totale de 450 mg/m² pour l'Adriamycine ®, ensuite cette mesure de la FEV est nécessaire avant chaque injection. On observe aussi angor/infarctus (Anthracyclines et 5 FU) par myocardiotoxicité directe, ainsi que troubles du rythme et de la conduction (Anthracyclines - Paclitaxel).

Toxicité pulmonaire

fibrose pulmonaire : Bleomycine (dose limitante maximale cumulée : 300 mg dose totale) → mesure des EFR et surtout DLCO, mais aussi : BCNU Busulfan (Misulban)

Toxicité rénale, vésicale et métabolique

Rénale : Sels de platine surtout le cisplatine, Nitrosourées (BCNU - CCNU), Mitomycine C

Vésicale : Toxicité vésicale (Cyclophosphamide - Ifosfamide) : cystite hémorragique

Métabolique : Syndrome de rétention hydrique (Docetaxel et cyclophosphamide haute dose), hypokaliémie, hypomagnésémie (cisplatine)

Neurotoxicité : Neuropathies périphériques(Alcaloïdes de pervenche, Cisplatine, Oxaliplatine,Taxanes) et ototoxicité cumulative (altération initiale dans les hautes fréquences, acouphènes) (Cisplatine). Toxicité centrale (Cisplatine , Méthotrexate , 5 FU , Ifosfamide , Aracytine)

Toxicité hépatique : Cytolyse, cholestase, maladie veino-occlusive

Toxicité retardée de la chimiothérapie

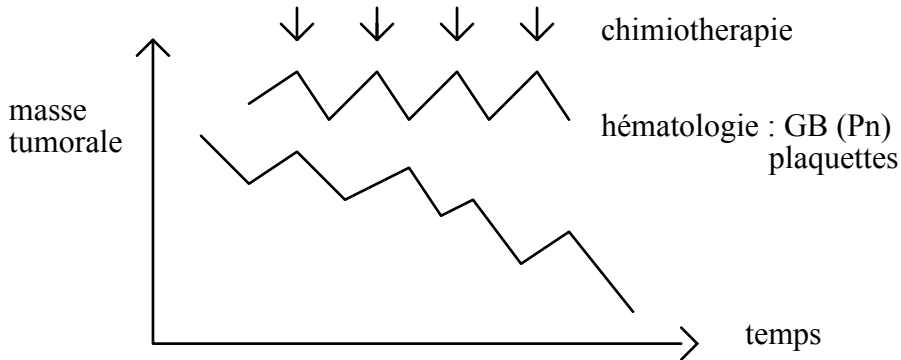
Effet à long terme sur la croissance et la fertilité en particulier chez les enfants. Cancers induits par les agents mutagènes (Alkylants ++ Radiothérapie)

MODALITES D'ADMINISTRATION

Rythmes d'Administration et Modalités

Chaque drogue est caractérisée par son index thérapeutique : rapport entre l'effet thérapeutique et l'effet toxique induit.

Chimiothérapie par cures discontinues intermittentes



Cures de traitement (1 à 5 jours) entrecoupées de périodes de repos (2 à 3 semaines)

Récupération des effets toxiques (hématologie ... digestif)

Administration des drogues : (bolus, perfusions \pm courtes, perfusions continues (drogues phase dépendante))

Chimiothérapies continues

Utilisées plus fréquemment en hématologie dans le traitement des leucémies chroniques, le plus souvent avec des drogues per os (Hydrea, Purinethol, Misultan, Chloraminophène ...) Pour le traitement des tumeurs solides, elles sont utilisées à titre palliatif.

TRAITEMENTS MEDICAUX DES CANCERS Les Modificateurs de la Réponse Biologique - (BRM)

GENERALITES

Les modificateurs de la réponse biologique recouvrent toute une classe d'agents, allant des immunomodulateurs aux agents différenciants en passant par les cytokines...

Nous n'étudierons pas les différents immunomodulateurs mais nous discuterons de certaines cytokines et d'agents différenciants.

Les cytokines sont des glycoprotéines régulatrices de la croissance et de la différenciation cellulaire (lymphokine, monokine, interleukine, IFN, TNF...)

Les agents différenciants sont multiples : cytokine, hormones et autres molécules telles les rétinoïdes...

Grâce aux techniques de recombinaison génétique, au clonage de gène, un certain nombre de substances (médiateurs de l'immunité, facteurs de croissance immunitaire, hématopoïétique, ... ou même de substances impliquées dans la différenciation cellulaire) ont pu être produites par génie génétique, et certaines sont utilisées en clinique. De nouveaux traitements sont à l'étude dont certains sont déjà utilisés en clinique. Ils ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) il y a quelques mois. Ces nouvelles drogues ont de nouvelles cibles utilisant les mécanismes de la cancérogenèse. Ces médicaments ont des actions : anti-proliférative, anti-invasive, anti-angiogénique.....

I LES INTERFERONS (IFN)

Il en existe trois types :
IFN α d'origine leucocytaire
IFN β d'origine fibroblastique
IFN γ produit par les lymphocytes T activés

Les IFN α et β partagent un même mode d'action alors que l'IFN γ est très différent.

A - LES EFFETS BIOLOGIQUES DES INTERFERONS

1 - Effet Antiviral

Les interférons sont produits en réponse à une infection virale.

Ils inhibent la multiplication virale. Ils sont utilisés dans le traitement des hépatites B et C.

2 - Effet antitumoral

Il s'agit d'effets antiprolifératifs au niveau des cellules tumorales mais aussi d'autres effets : effet antiangiogénique, effet revertant.

3 - Effet immunomodulateur

Les interférons agissent sur les cibles en augmentant l'expression des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité ; l'expression des antigènes tumoraux. Ils agissent surtout sur les effecteurs : augmentation de l'activité NK. Enfin, ils stimulent les fonctions des macrophages, l'activité des lymphocytes T cytotoxiques.

B - INDICATION DE L'INTERFERON EN CANCEROLOGIE

1 - Interféron α

- Leucémie à tricholeucocytes
- Leucémie myéloïde chronique
- Myélome multiple
- Cancer du rein métastatique
- Mélanome malin
- Lymphomes malins non hodjkiniens

Ils sont utilisés par voie sous cutanée ou intramusculaire de 3 à 18 millions d'unités tous les jours ou 3 fois par semaine selon la pathologie.

2 - Interféron β

Il est peu utilisé, il a le même spectre d'activité que l'interféron α

3 - Interféron γ

- Granulomatose septique
- Mésothéliome

Il est utilisé à la dose de 1 à 20 millions d'unités IV

C - EFFETS SECONDAIRES

a - Le syndrome grippal (fièvre, frissons, céphalées, myalgies) dans 85 % des cas, regressif avec le paracétamol, diminue au cours du temps avec la poursuite de l'Interféron

b - Asthénie physique et psychique

c - Anorexie - Amaigrissement

d - Troubles digestifs et élévation des ASAT et ALAT

e - Hématologiques : leucopénie ++, thrombopénie.

En ce qui concerne l'Interféron γ les effets secondaires sont dose-dépendants (mal toléré quand dose > 10 millions) et la toxicité hépatique peut être importante.

II LES INTERLEUKINES

Nous n'étudierons que l'Interleukine 2, la seule utilisée actuellement en clinique

L'interleukine 2

L' IL2 est sécrétée par les lymphocytes T helpers activés par l'antigène présenté par les macrophages en présence d' III1

- Effets de l' IL2

- Facteur de croissance de la lignée lymphoïde
- Facteur de croissance pour les lymphocytes T helpers qui ont un récepteur très affine pour l' IL2 quand ils sont activés \Rightarrow prolifération des lymphocytes T activés (helpers et cytotoxiques)
- Avec l'IL4 : rôle dans la prolifération et la maturation des lymphocytes B
- Rôle dans la prolifération des cellules NK et de leurs précurseurs : LAK Cells (Lymphokine Activated Killer Cells)
- Favorise la libération par les lymphocytes T de lymphokines IL3, IL4, IL5 et d'IFN γ , ce dernier stimulant la libération de cytokines par les macrophages (PDGF, M-CSF, G-CSF, GM-CSF, TNF, IL1, IL6).

- Mécanismes des effets antitumoraux

- Effets primitifs : activation et prolifération NK et LAK
 prolifération des lymphocytes T
 lymphocytes B activés - lymphocytes T activés
- Effets secondaires : ① induction sécrétion de cytokines secondaires

(IFN γ , TNF, IL1, IL6)



② stimulation, recrutement d'autres effecteurs
lymphocytes T, lymphocytes B, monocytes, macrophages



Boucle d'amplification

- Indications :

- ⇒ cancer du rein métastasé
- ⇒ mélanome métastasé
- ⇒ LAK cells
- ⇒ TIL

- Effets secondaires :

- troubles de la perméabilité capillaire (oedème), hypo TA, insuffisance rénale, fièvre, troubles digestifs, érythème. L'utilisation de cette molécule nécessite l'hospitalisation dans un service spécialisé.

III FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOIETIQUE

Ces facteurs sont capables de soutenir et d'amplifier la prolifération d'une ou plusieurs lignées hématopoïétiques. Parmi eux, on retrouve de nombreuses interleukine : IL3, IL4, IL5 ...mais aussi GM-CSF, G-CSF, poïétine (Epo), thrombopoïétine (gène vient d'être cloné), Stem Cell Factor (SCF).

Applications :

- meilleure régénération hématopoïétique lorsqu'ils sont donnés après la chimiothérapie : ↘ neutropénie ↘ complications infectieuses
- optimisation des traitements chimiothérapeutiques (limités habituellement par la toxicité hématologique)
- dose- intensité
- intensification thérapeutique (FCH permet le recueil de cellules souches pour les réinjecter après l'intensification)

Parmi ces facteurs de croissance utilisés :

1 - l'Erythropoïétine

produite au niveau du rein, elle agit sur la lignée érythroblastique en la stimulant. Elle est utilisée dans l'anémie de l'insuffisance rénale et dans l'anémie induite par les sels de platine, afin d'éviter les transfusions.

Les effets secondaires possibles : hypertension artérielle ou son aggravation, crises convulsives, thromboses.

2 - Granulocyte - Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF)

C'est une glycoprotéine qui agit en stimulant la production et les fonctions des lignées monocytaires-macrophagiques et des lignées des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Il est utilisé dans les neutropénies post-chimiothérapie, dans les greffes de moelle osseuse et dans certaines conditions dans le traitement du SIDA.

3 - Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF)

C'est une glycoprotéine produite par les monocytes et les fibroblastes ; elle agit en stimulant la production et les fonctions phagocytaires des polynucléaires neutrophiles. Il est utilisé dans les neutropénies post-chimiothérapie et les greffes de moelle osseuse et de cellules souches périphériques (CSP).

IV LES INHIBITEURS DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL

LES ANTICORPS MONOCLONAUX

L'utilisation d'anticorps monoclonaux est récente en clinique. Deux molécules ont été mises sur le marché récemment :

➤ *la première* dans le traitement des lymphomes folliculaires en rechute.

Il s'agit du Rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20. En effet, l'antigène anti-CD20 est exprimé sur plus de 90 % des cellules lymphomateuses de type B

➤ *la seconde* : l'Herceptin, anticorps monoclonal anti c-erb B2 (Her 2 neu) dans le cancer du sein.

LES MOLECULES ANTI EGF-R et ANTI-PDGF-R

LES MOLECULES ANTI-RAS et INHIBITEURS DE FARNESYL TRANSFERASE

LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

L'activation des récepteurs cellulaires aux facteurs de croissance entraîne une cascade de signaux de transduction qui vont favoriser la croissance tumorale, la différenciation, le processus métastatique et l'angiogénèse. Ce processus nécessite l'intervention de tyrosine kinase. Cette enzyme représente donc une cible de choix pour inhiber la croissance cellulaire. Il existe plusieurs de ces inhibiteurs, le composé appelé l'imatinib (Glivec®) est l'un d'eux. Il a une puissante action thérapeutique dans la leucémie myéloïde chronique et dans les tumeurs stromales digestives.

V LES ANTIANGIOGENIQUES

La vascularisation est nécessaire au développement tumoral en apportant des nutriments et de l'oxygène. Il existe une relation forte entre la densité vasculaire et le pronostic de la plupart des cancers. De nombreux facteurs angiogéniques ont été mis en évidence, ils sont sécrétés par les cellules tumorales, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est le mieux caractérisé et il constitue une cible privilégiée. Plusieurs approches potentielles permettent de contre-carrer l'action du VEGF. (anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur au VEGF : le bevacizumab dans le cancer colo-rectal), la thalidomide, l'endostatine, le neovastat et bien d'autres.

VI LES RETINOIDES

- ♦ L'action des rétinoïdes se fait sur la différenciation et la prolifération des cellules cancéreuses.
- ♦ Il existe deux classes de récepteurs à l'acide rétinoïque RAR et RXR qui lient les rétinoïdes :
 - RAR lie l'acide tout transrétinoïque (Tretinoïn) et l'acide 9 - cis rétinoïque (Acitretin)
 - RXR lie seulement l'acide 9 - cis rétinoïque

