

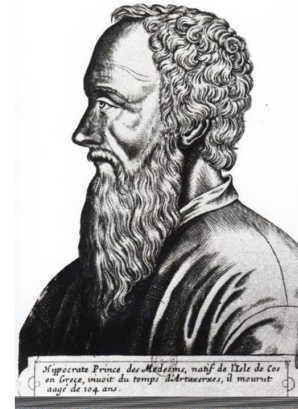
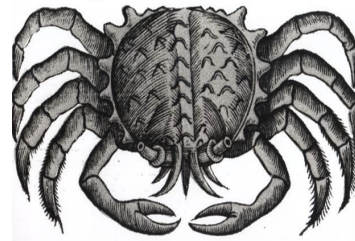
Pharmacologie de la croissance tumorale

MI Pharmacologie cellulaire et variabilité de la réponse aux médicaments

Louise Carton

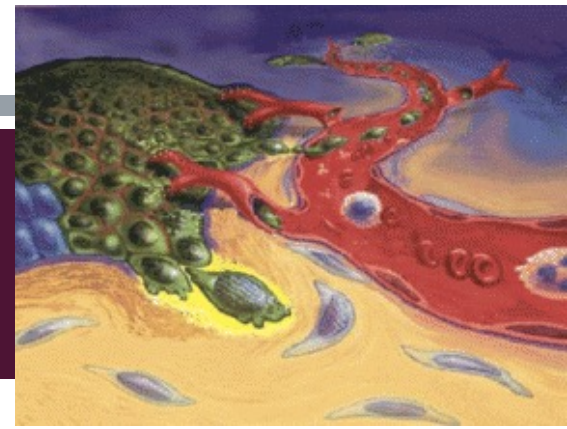
UI 172 – Département de Pharmacologie Médicale





CROISSANCE TUMORALE

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES



- En France, en 2023 :
 - 433 000 cas incidents (57% : H, 43% : F)
 - 157 000 décès

LES PLUS FREQUENTS
Prostate
Sein
Colon-rectum
Poumon

1ère CAUSE DE DECES
Sein

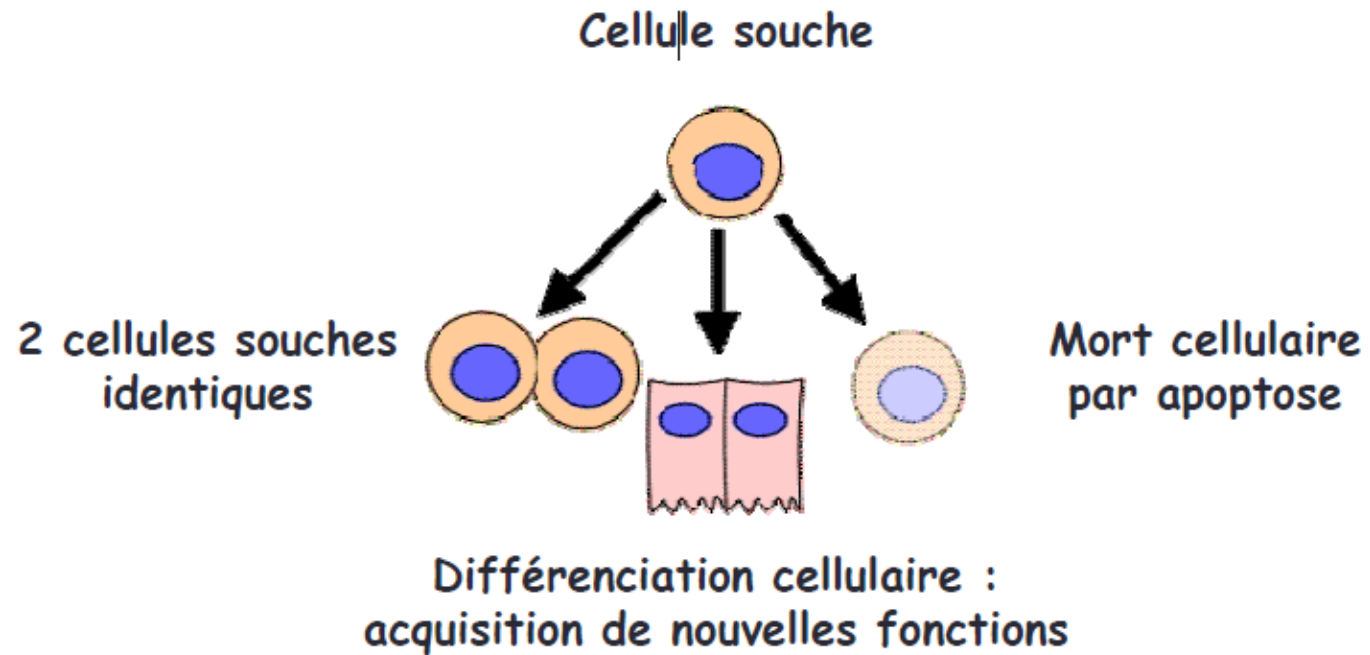


1ère CAUSE DE DECES
Poumon

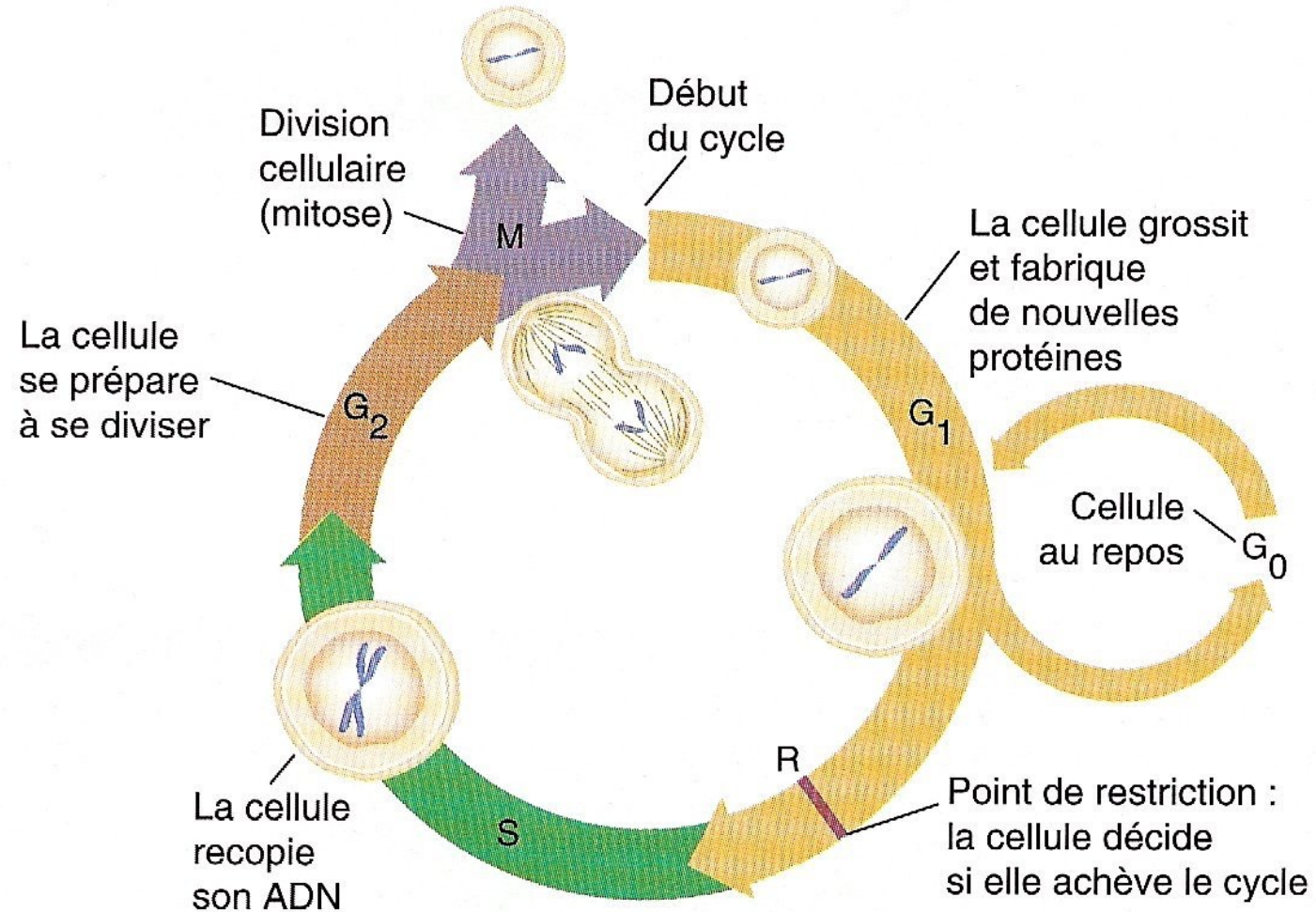


Institut National du Cancer, 2023

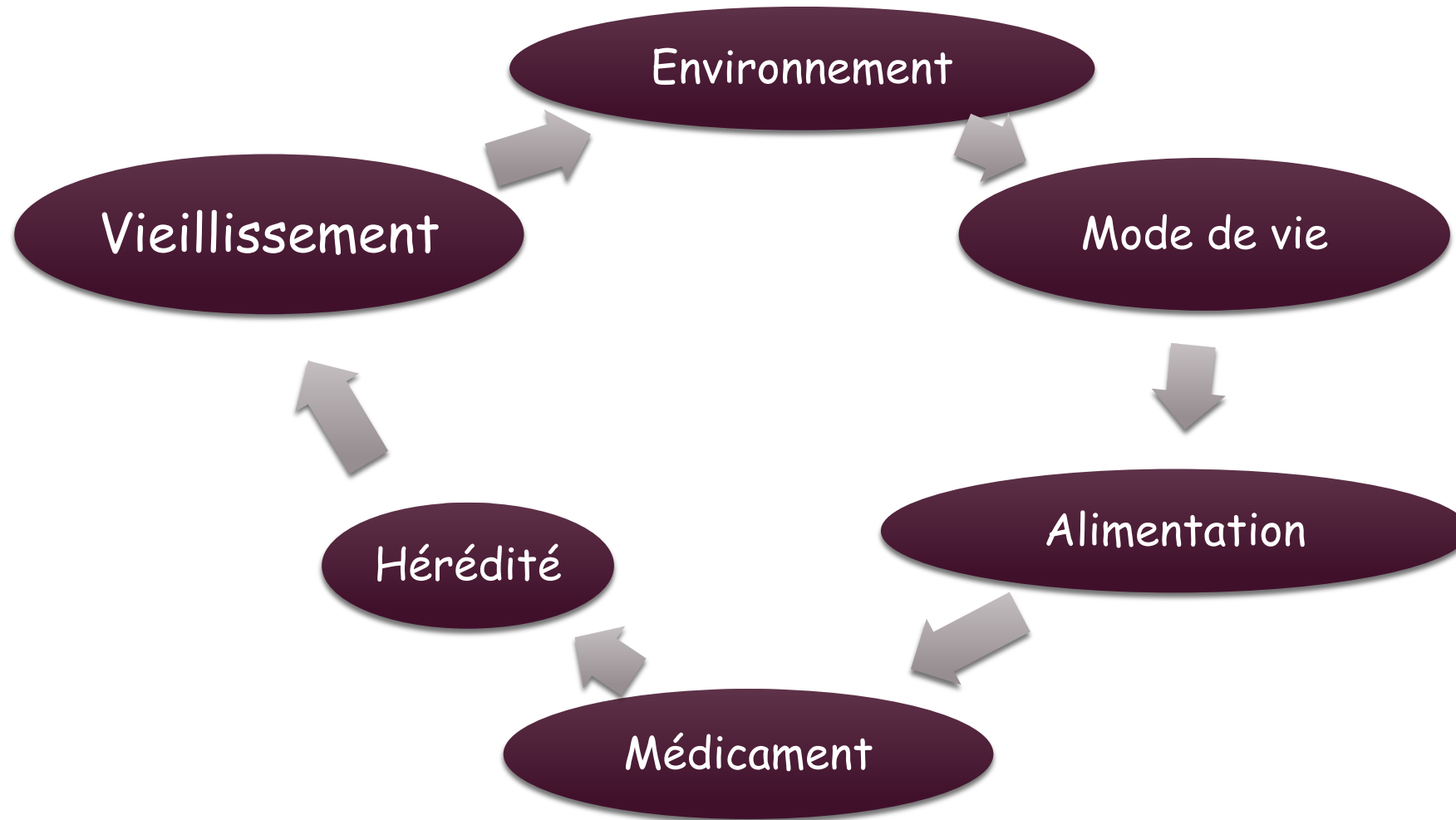
EVOLUTION NATURELLE D'UNE CELLULE



LE CYCLE CELLULAIRE



DES FACTEURS DE RISQUE INTERNES ET EXTERNES



FACTEURS DE RISQUE EXTERNES



TABAC



ALCOOL



ALIMENTATION
DÉSÉQUILIBRÉE



SURPOIDS



CERTAINES INFECTIONS
HELICOBACTER PYLORI, HPV*
VIRUS DE L'HÉPATITE B ET C



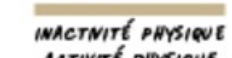
EXPOSITION
PROFESSIONNELLE



RAYONS UV



RADIATIONS
IONISANTES



INACTIVITÉ PHYSIQUE
ACTIVITÉ PHYSIQUE
INFÉRIEURE À 30 MINUTES/JOUR



TRAITEMENTS HORMONAUX
MÉNopause - CONTRACEPTIF*



ALLAITEMENT MATERNEL
INFÉRIEUR À 6 MOIS/ENFANT



PARTICULES FINES




ARSENIC BÉNÈNE


* HPV : HUMAN PAPILLOMA VIRUS
* LA PILULE CONTRACEPTIVE CAUSE 600 CANCERS
DU SEIN ET DU COL UTÉRIN ET ÉVITE 2500 CANCERS
DE L'ENDOMÈTRE ET DE L'OVAIRE

CARACTÉRISTIQUES D'UNE CELLULE CANCÉREUSE

- Prolifération incontrôlée, anarchique
- Perte de fonction = dédifférenciation
- Perte du processus d'apoptose = immortelle
- Caractère invasif (\neq tumeur bénigne)
- Capable de migrer = métastase (\neq tumeur bénigne)



PRINCIPES GÉNÉRAUX DES CHIMIOTHÉRAPIES



PRINCIPES DE CHIMIOThERAPIE ANTICANCÉREUSE

- **But de la chimiothérapie anticancéreuse**
 - Détruire les cellules tumorales (\neq saines)
 - Empêcher leur prolifération
 - Empêcher leur dissémination
- **Choix du traitement :**
 - Type, localisation, stade du cancer
 - Caractéristiques du patient
 - Effets indésirables

PRINCIPES DE CHIMIOTHERAPIE ANTICANCÉREUSE

- **Médicament anticancéreux :**
 - Utilisé en mono- ou polythérapie
 - En association ou non avec de la chirurgie et/ou de la radiothérapie
 - Notion de traitement néoadjuvant, adjuvant
 - De nature différente : agents cytotoxiques, thérapie ciblée, immunothérapie, hormonothérapie

PRINCIPES DE CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

- **Un seul médicament = non suffisant : résistance**
- **Association de plusieurs anticancéreux +++ :**
 - Mécanismes d'action différents, additivité des effets bénéfiques : meilleure efficacité
 - Posologies diminuées, toxicités différentes = moins d'effets indésirables

PRINCIPES DE CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

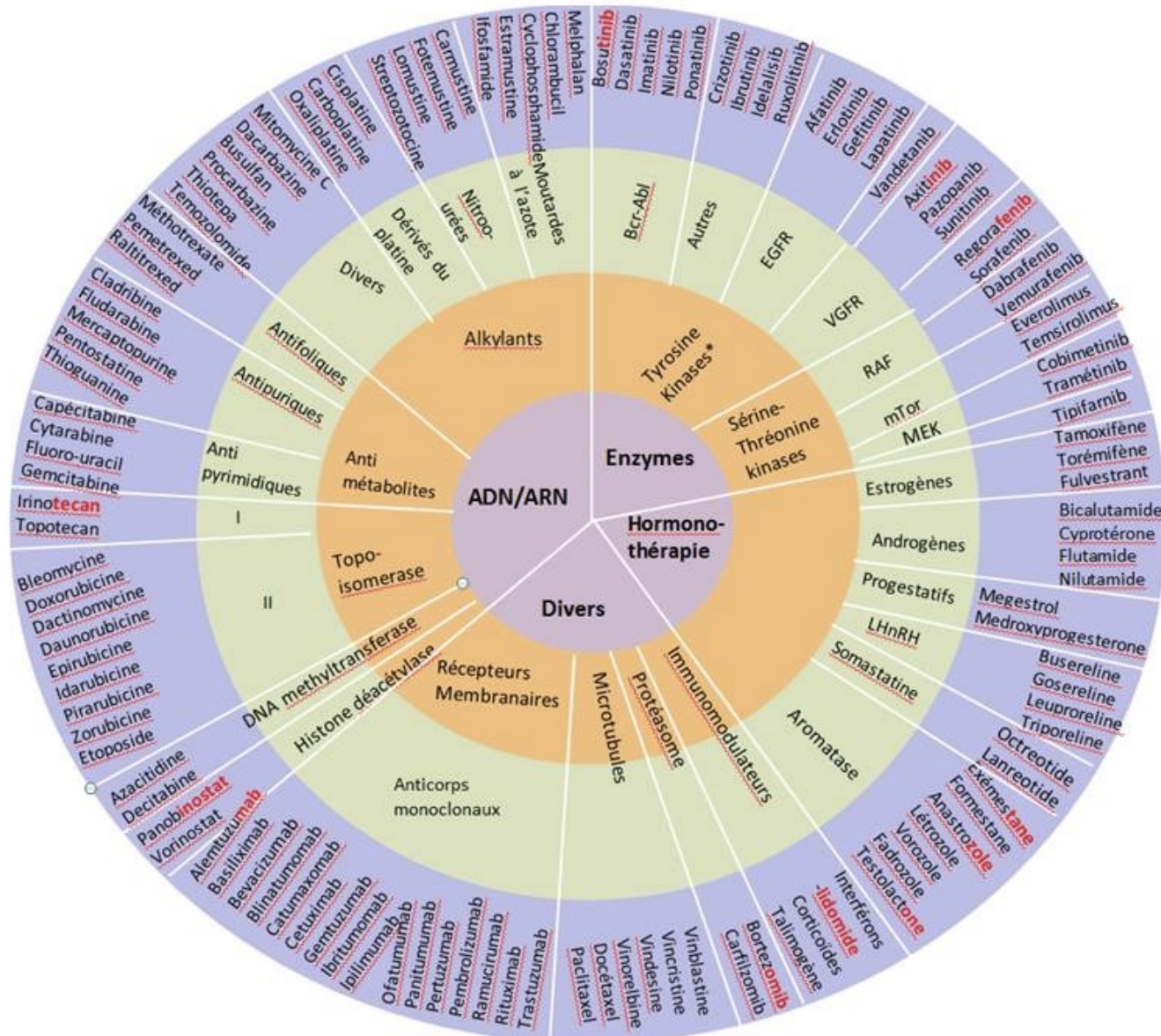
- Association d'anticancéreux = protocoles
- A intervalles réguliers = cures/cycles de chimiothérapie
- Facteur limitant = toxicité pour les tissus sains
→ Report de cures
- A visée curative ou palliative (qualité de vie)

PRINCIPES DE CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

- Voies d'administration des anticancéreux :
 - Voies systémiques : intraveineuse (perfusion par PAC), orale, sous-cutanée, intramusculaire.
 - Voies régionales : intrathécale, intra-artérielle, intraventriculaire, intrapéritonéale, intravésicale, intrapleurale, cutanée, intraoculaire, intratumorale

LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

- *Les cytotoxiques* : ont pour cible le cycle cellulaire
- *Les hormonothérapies* : ciblant les cancers dits « hormonodépendants »
- *Les thérapies ciblées* : s'attaquent à des anomalies spécifiques du cancer
- *Les immunothérapies* : restaurent l'immunité antitumorale déficiente (le plus souvent, activation de lymphocytes cytotoxiques)





LES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES

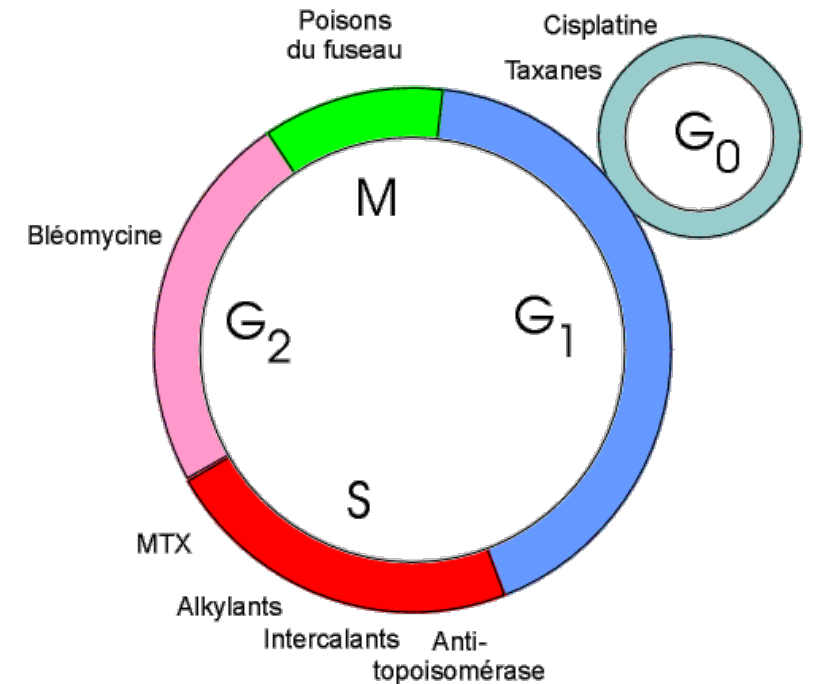


LES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES

- Agissent sur le cycle cellulaire
- Cible : ADN +++ ou division cellulaire
⇒ cellules actives (≠ au repos)
- On distingue:
 - Les agents phase-dépendants - agissent au cours d'une phase précise
 - Les agents cycle-dépendants - agissent sur toute cellule active dans le cycle (de G1 à M)

LES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES

- Mécanisme :
 - Action sur l'ADN :
 - agents alkylants
 - agents intercalants
 - antimétabolites
 - Action sur la division cellulaire :
 - agents du fuseau, bloquent la mitose
- Optimisation du traitement : recrutement (cellule active) ou synchronisation (cellule en phase identique)



LES AGENTS ALKYLANTS

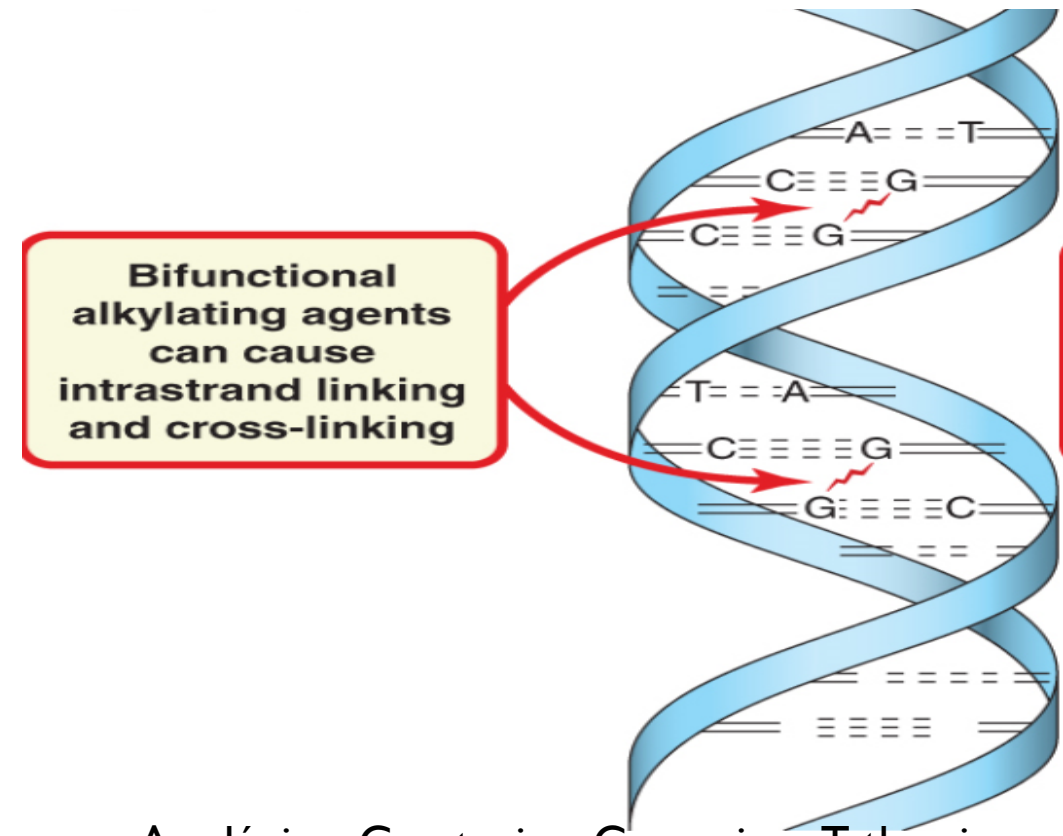
- Mécanismes
 - Altère la structure de l'ADN
 - Interaction directe avec les nucléotides
- Empêche la réplication

Les agents alkylants établissent des **liaisons covalentes** au sein des brins ou entre les brins

Organoplatines : cisplatine, carboplatine, oxaliplatine

Moutardes azotées : cyclophosphamide, ifosfamide

Nitrosurées : streptozotocine

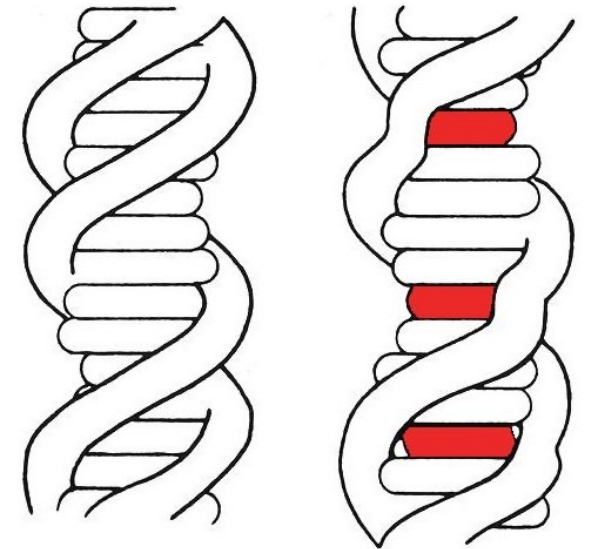


A, adénine; C, cytosine; G, guanine; T, thymine

Exemple, le cyclophosphamide

LES INHIBITEURS DE TOPO-ISOMÉRIASE

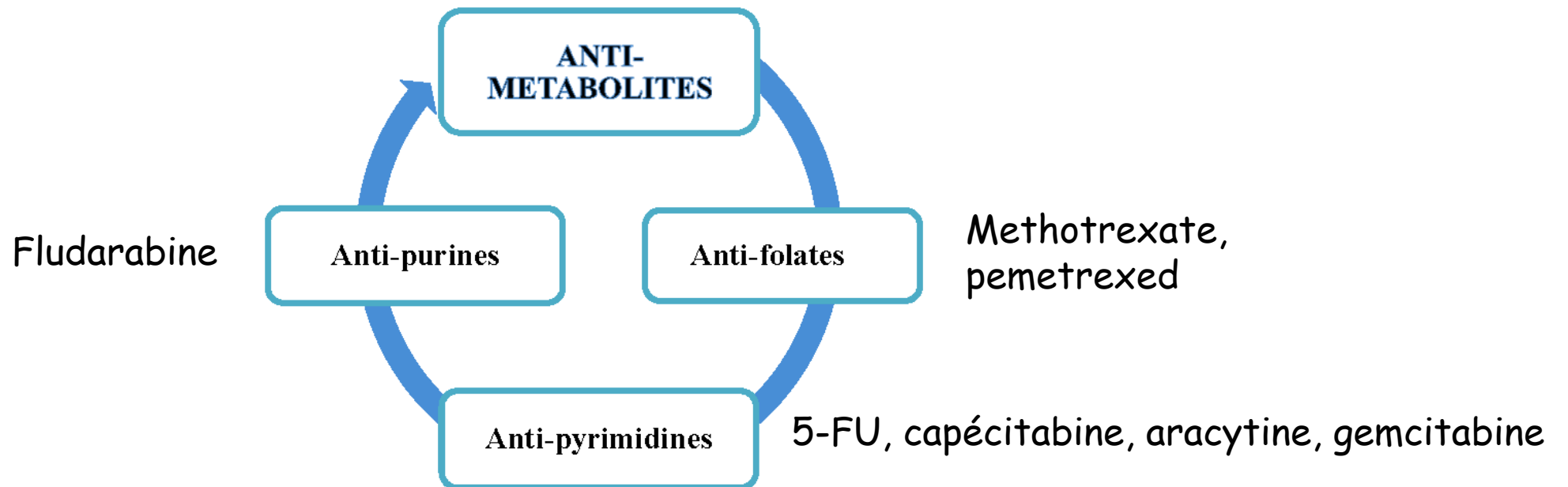
- Anciennement appelés agents intercalants
- Mécanisme :
 - Inhibition des topoisomérases
 - Modifications fonctionnelles : empêche la réplication
 - 2 types
 - Type 1 : qui fait passer un seul brin d'ADN
 - Type 2 : fait passer 2 brins d'ADN



Inhibiteurs de topoisomérase I : irinotécan, topotécan
Inhibiteurs de topoisomérase II : étoposide
Anthracyclines : doxorubicine, épirubicine

LES ANTI-MÉTABOLITES

- **Mécanisme** : inhibition de la synthèse de l'ADN par substitution d'un métabolite naturel de la cellule
⇒ bloque le processus métabolique



LES ANTI-MÉTABOLITES

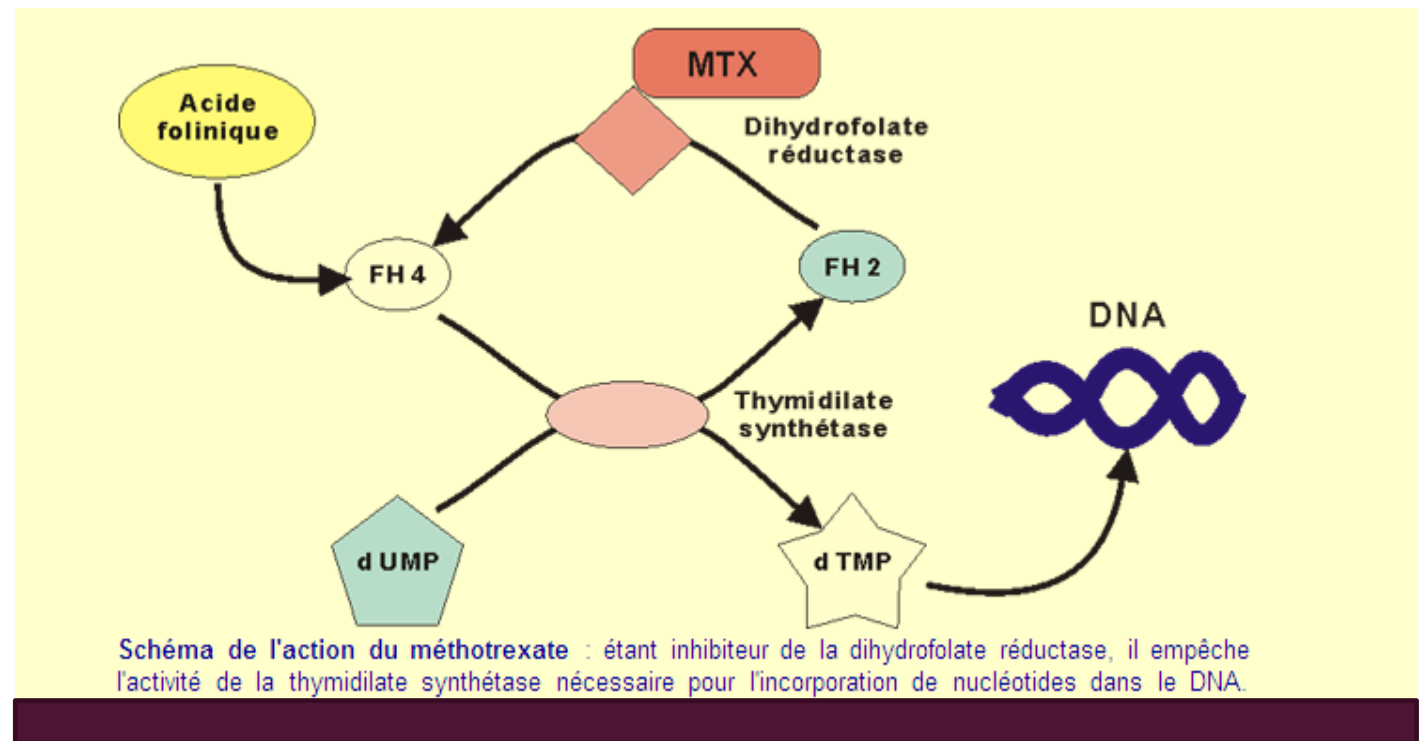
■ Antagonistes des folates

- Inhibent la dihydrofolate réductase (DHFR)

- Médicaments :

- Méthotrexate

- Pemetrexed

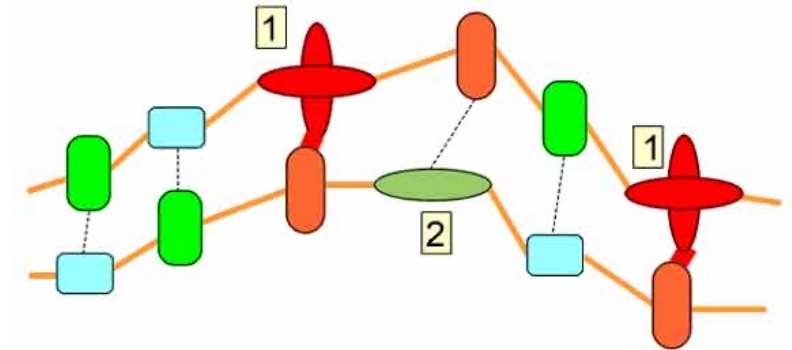


FH4 : tétrahydrofolate

LES ANTI-MÉTABOLITES

■ Antagonistes pyrimidiques

- **Interférence enzymatique :**
 - Médicaments : 5-FU, capécitabine (promédicament du 5-FU)
- **Leurre nucléotidique**
 - Médicaments : cytarabine, gemcitabine



Analogues nucléotidiques :
1 - antimétabolite
2 - nucléotide

LES ANTI-MÉTABOLITES

- **Antagonistes puriques**

- **Médicaments** : fludarabine, azathioprine, 6-mercaptopurine, thioguanine, cladribine

- **Autres**

- **Médicaments** : hydroxycarbamide (hydroxyurée)

LES POISONS DU FUSEAU

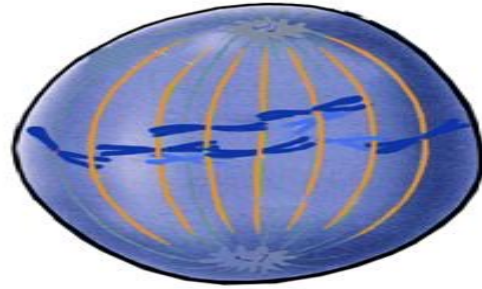
- **Mécanisme** : empêchent la mitose (division cellulaire) par action sur les microtubules

→ Poisons du fuseau : vinca-alcaloïdes (alcaloïdes de la pervenche) et apparentés

- Inhibent la polymérisation des microtubules
- Médicaments : vinblastine, vincristine, vinorelbine

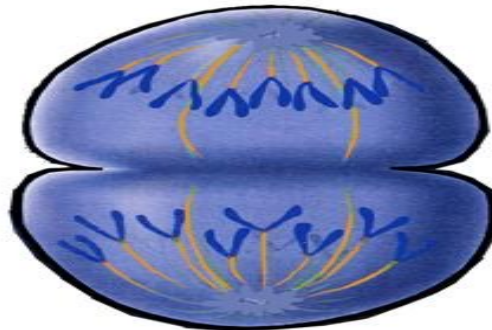
→ Stabilisants du fuseau : taxanes

- Stabilisent les microtubules sous forme polymérisée
- Médicaments : docetaxel, paclitaxel



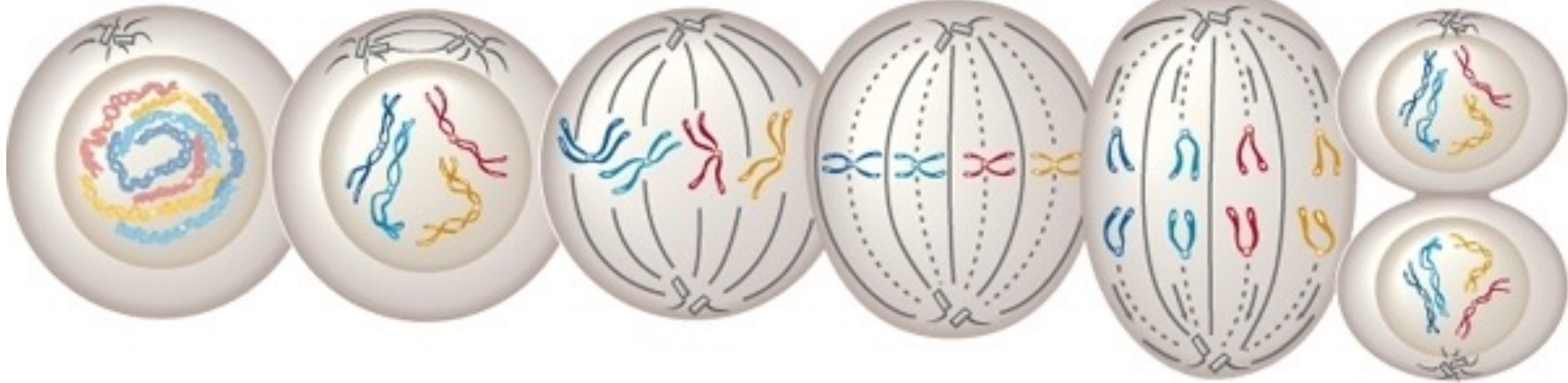
**Inhibition polymérisation en microtubules
au cours de la mitose (en métaphase)**

**Alcaloïdes de la
pervenueche**



**Inhibe dépolymérisation normale du réseau
de microtubules au cours de l'interphase et de la mitose**

Taxanes



interphase
(cellule avant
division)

début de prophase

fin de prophase

métaphase

anaphase

télaphase

Condensation
des chromosomes

Rassemblement
des chromosomes
condensés au niveau
de l'équateur

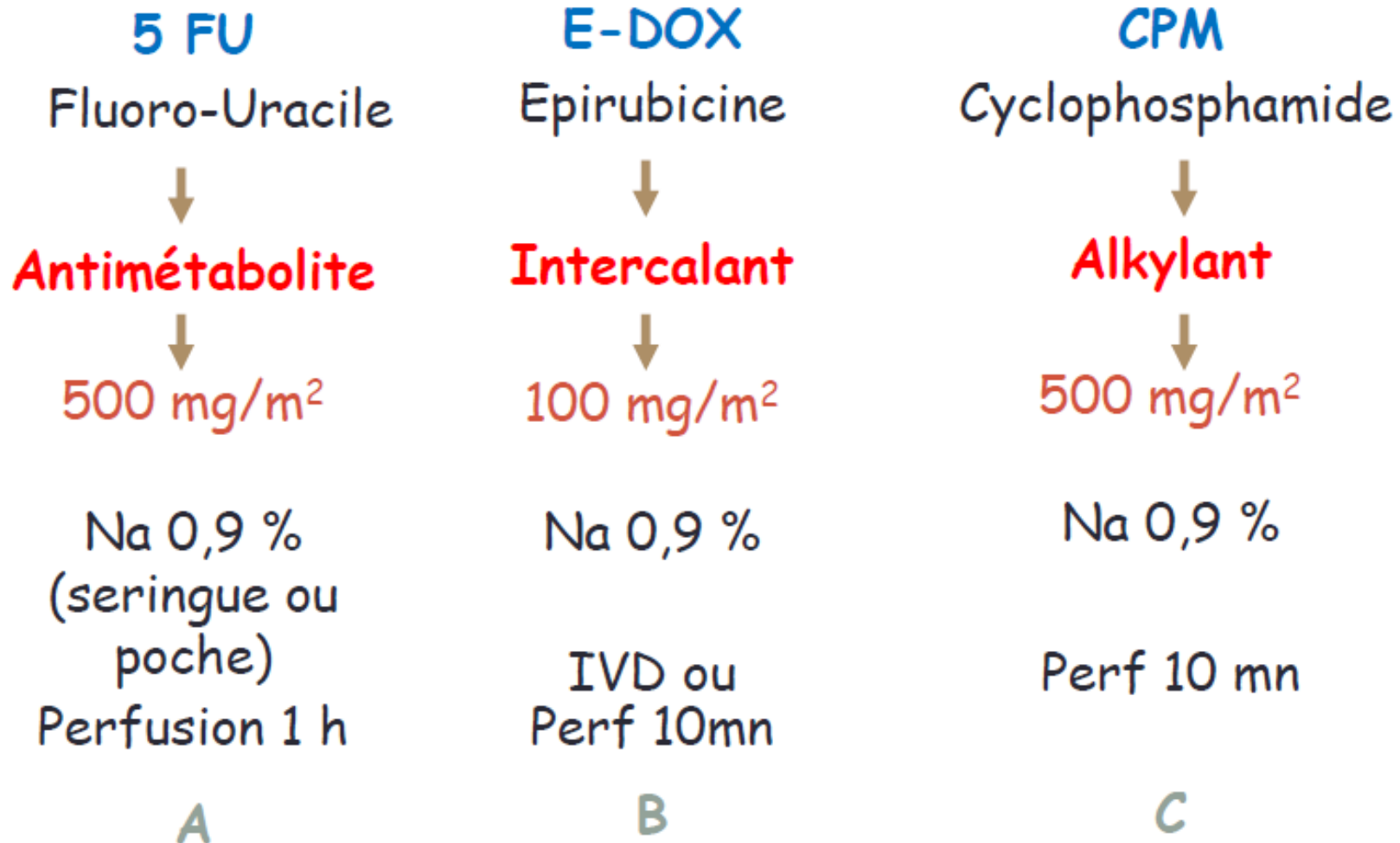
Séparation
des chromatides

Classification des principaux agents cytotoxiques

Alkylants	Anti-métabolites	Intercalants	Poisons du fuseau
<u>Moutardes à l'azote</u> CYCLOPHOSPHAMIDE IFOSFAMIDE MELPHALAN ESTRAMUSTINE <u>Ethylène-Imines:</u> THIOTEPA MITOMYCINE C <u>Organoplatines:</u> CISPLATINE CARBOPLATINE OXALIPLATINE <u>Alkylosulfonates</u> BUSULFAN <u>Nitroso-urée:</u> CARMUSTINE	<u>Antagoniste Foliques:</u> METHOTREXATE RALTITREXED PEMETREXED <u>Antagonistes Pyrimidiques:</u> FLUOROURACILE CAPECITABINE GEMCITABINE CYTARABINE <u>Antagonistes puriques:</u> MERCAPTOPURINE CLOFARABINE <u>Analogues des purines:</u> FLUDARABINE CLADRIBINE PENTOSTATINE <u>Autres:</u> HYDROXYCARBAMIDE	<u>Inhibiteurs de la Topoisomérase I:</u> IRINOTECAN TOPOTECAN <u>Inhibiteurs de la Topoisomérase II:</u> ETOPOSIDE <u>Anthracyclines:</u> DOXORUBICINE EPIRUBICINE DAUNORUBICINE <u>Anthracènedione:</u> MITOXANTHRONE <u>Autres:</u> BLEOMYCINE	<u>Vinca-Alcaloïdes:</u> VINCRISTINE VINBLASTINE VINDESINE VINOURELBINE <u>Taxanes:</u> DOCETAXEL PACLITAXEL <u>Autres :</u> ERIBULINE

Exemple de protocole : FEC 100

J1 = J22



Indication : cancer du sein

Exemple de protocole : FOL-FOX 4

→ IV : Perfusion continue / Bolus

J1: Oxaliplatine $85\text{mg}/\text{m}^2$ perf 2 h Glc 5% **Alkylant**

+ ac folinique $200\text{mg}/\text{m}^2$ perf 2h Nacl 0.9%

+ 5 FU $400\text{mg}/\text{m}^2$ IT (intra-tubulaire) pur en seringue

+ 5 FU $2400\text{mg}/\text{m}^2$ perf continue sur 46h (cassette)

Antimétabolites

→ J1 = J15

Indication : cancer colo-rectal

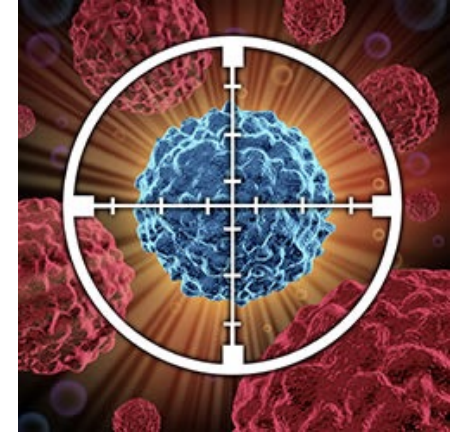
TOXICITÉ DES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES

- **Anticancéreux** : non spécifiques des cellules tumorales
 - toxicité sur les cellules saines à multiplication rapide et métabolisme important
 - moelle osseuse (toxicité hématologique)
 - follicules pileux (toxicité cutanée, alopécie)
 - épithélium intestinal (toxicité gastro-intestinale)
- **Toxicité** :
 - aiguë (heures ou jour)
 - chronique (mois, années)

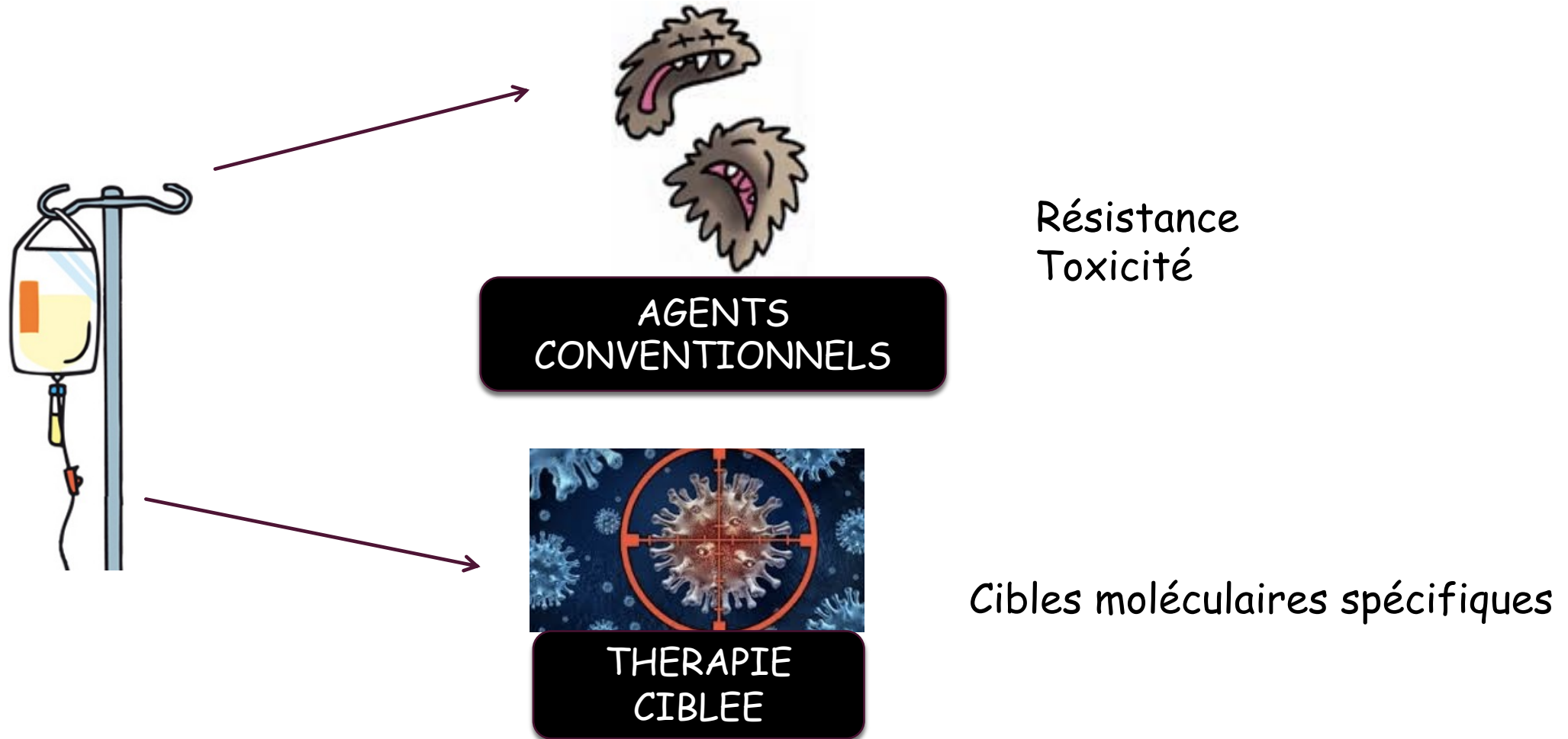
EFFETS INDÉSIRABLES COMMUNS AUX CYTOTOXIQUES

- **Inhibition de l'hématopoïèse** : anémie, neutropénie, thrombopénie, lymphopénie
→ Effets pouvant être prévenus par des traitements prophylactiques spécifiques
- **Action sur la muqueuse digestive** : mucites (inflammation des muqueuses, en particulier buccale), aphtes, nausées, vomissements, diarrhée
- Action sur les cellules germinales : infertilité, voir stérilité définitive, risque de ménopause précoce pour les femmes
- **Risque de cancer secondaire (ou myélodysplasie)**
- **Risque d'alopecie** : fréquente, mais pas systématique
- **Risque d'allergie** : risques dans certains cas de choc anaphylactiques
→ Une prémédication antiallergique à base de corticoïdes et d'antihistaminiques peut être utilisée

LES THÉRAPIES CIBLÉES



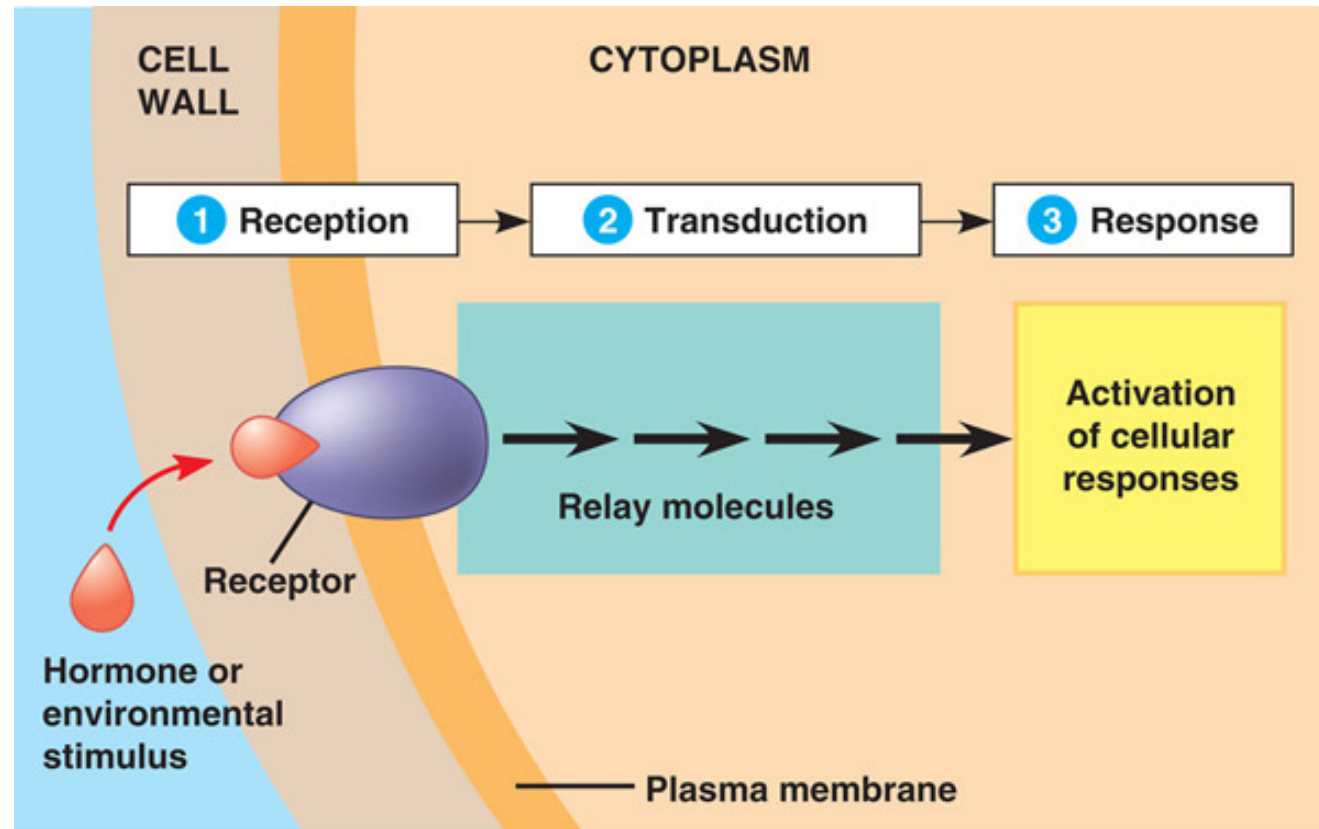
GÉNÉRALITÉS



GÉNÉRALITÉS

- Mieux **préserver les cellules saines** = cibler les cellules tumorales
- Possible car **meilleure compréhension de la « machinerie »** protéique de la cellule
- Dirigées contre des **cibles moléculaires spécifiques** (récepteurs, ligands, enzymes...) impliquées dans la cancérogénèse = **bloquer** leur fonctionnement et ainsi **la transduction du signal**, siège d'une dérégulation en cancérogénèse

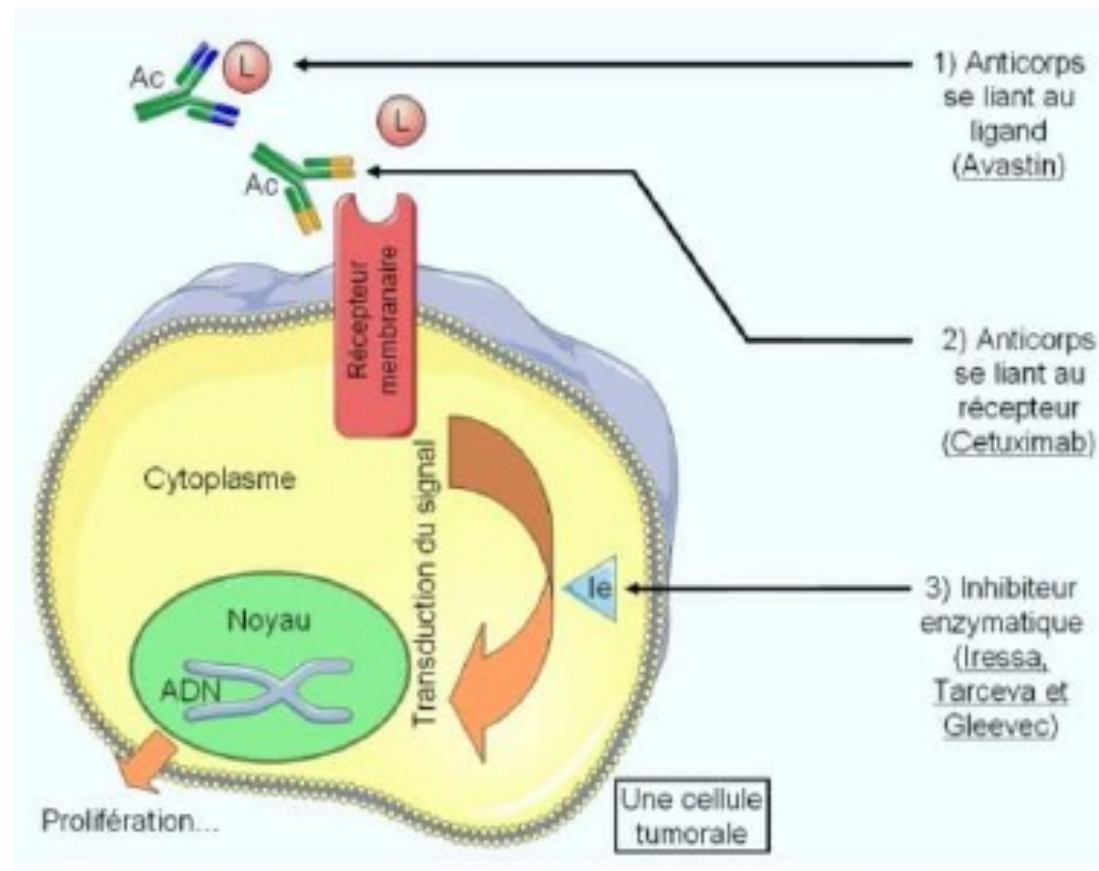
TRANSDUCTION DU SIGNAL



Molécules relais : protéines G, tyrosine kinases ...

TRANSDUCTION DU SIGNAL

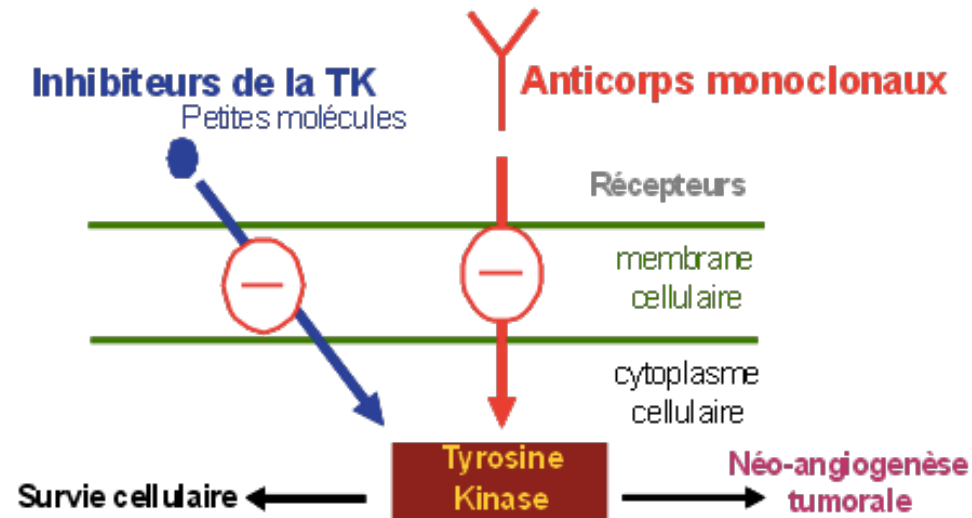
Blocage à différents niveaux : thérapie ciblée



GÉNÉRALITÉS

Petites molécules inhibitrices

- Inhibiteurs de la tyrosine kinase « nib »
- Sirolimus « mTOR »
- Immunomodulateurs



Biomédicaments

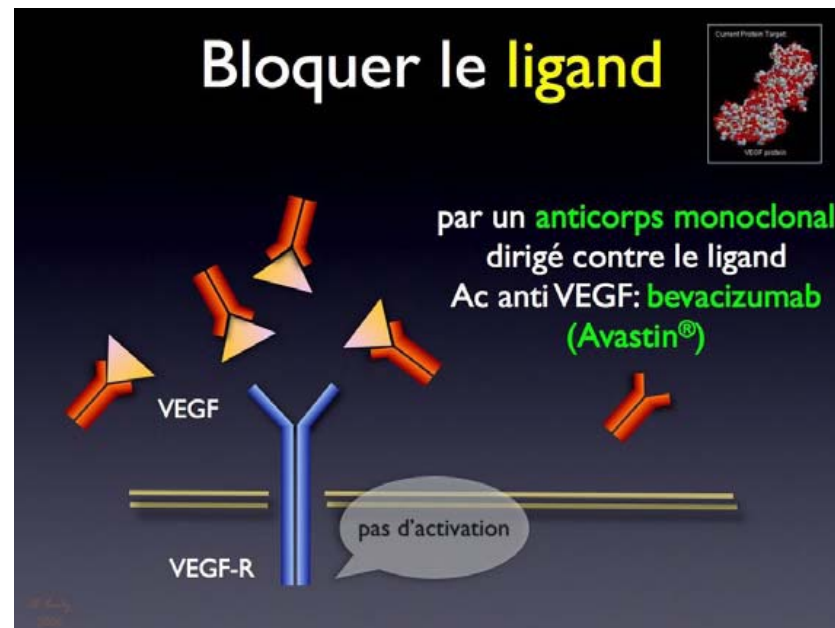
- Ac monoclonaux (dci « mab »)
- Protéines de fusion (dci « cept »)

GÉNÉRALITÉS

Biomédicaments	Petites molécules
Voie IV ou SC	Voie orale
Poids moléculaire élevé	Faible poids moléculaire
Longue demi-vie	Métabolisme hépatique
Cible généralement extracellulaire	Cible pouvant être intracellulaire

AC FIXANT UN RÉCEPTEUR SOLUBLE ANTI-VEGF

- Liaison au ligand → empêche la fixation au récepteur
- Liaison au récepteur membranaire → empêche l'activation de la protéine relais



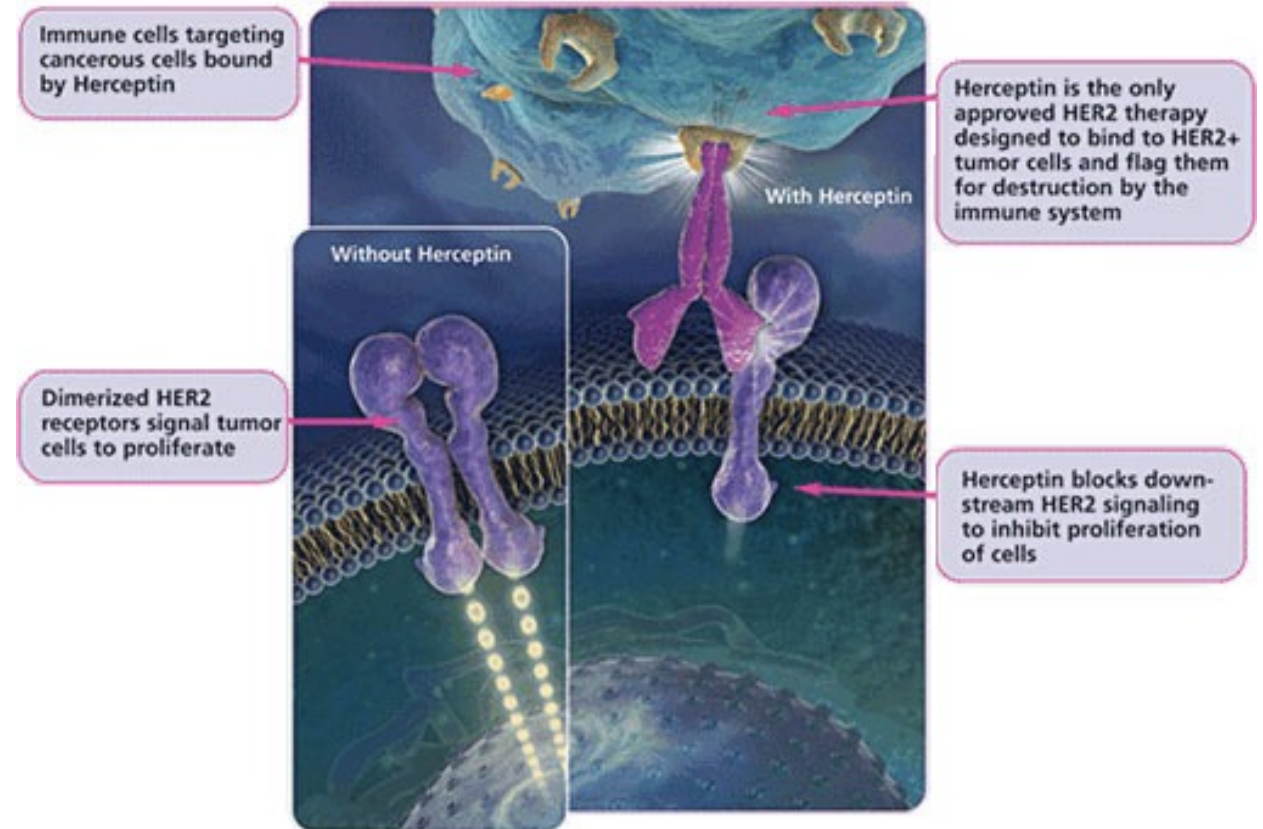
*VEGF :
vascular endothelial growth factor*

Préviend l'angiogenèse

AC FIXANT UNE PROTÉINE MEMBRANAIRE TRASTUZUMAB

Cancer du sein

- HER2 :
 - Human epidermal growth factor receptor 2
 - Oncogène
- Sur-expression de la protéine HER2 chez certaines patientes
- Bloque la dimérisation du récepteur à la surface



BIOMÉDICAMENTS : AC MONOCLONAUX

Alemtuzumab	MabCampath®	Leucémie lymphoïde chronique
Catumaxomab	Removab®	Ascite néoplasique
Cetuximab	Erbitux®	Colorectal, tête et cou
Ipilimumab	Yervoy®	Mélanome
Ofatumumab	Arzerra®	Leucémie lymphoïde chronique
Panitumumab	Vectibix®	Colorectal
Rituximab	Mabthera®	Lymphome, Leucémie lymphoïde chronique
Trastuzumab	Herceptin®	Sein, estomac

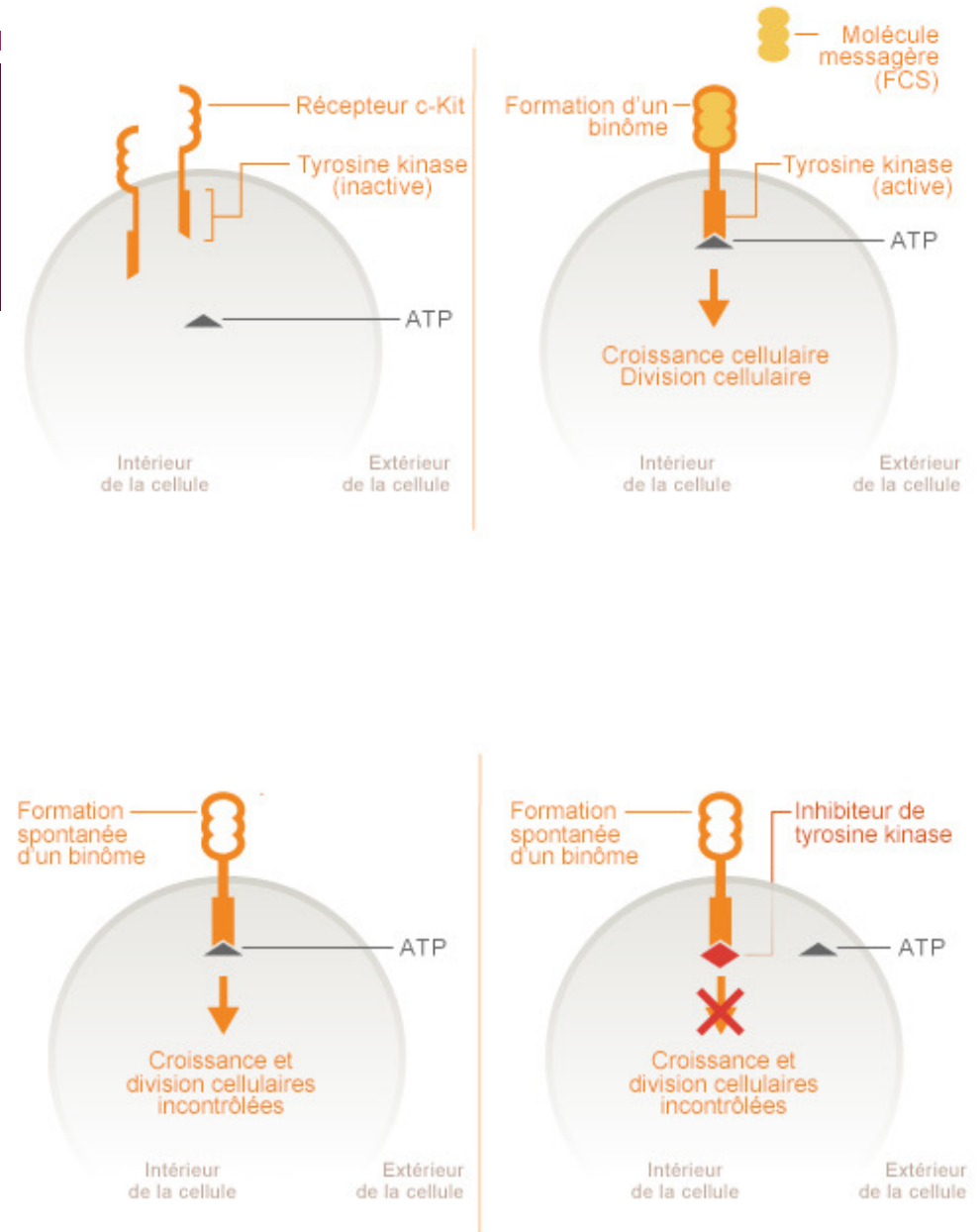
Utilisés seuls ou en association avec les anticancéreux « conventionnels »

BIOMÉDICAMENTS : AC MONOCLONAUX

- Toxicité : très différente de la toxicité des agents dits « conventionnels » : pas d'alopécie, moins de nausées/vomissements
- Toxicité de classe : réactions allergiques d'intensité variable
- Toxicité spécifique à chaque anticorps : toxicité cutanée du cetuximab, toxicité cardiaque du trastuzumab

LES INHIBITEURS DE KINASE

- Bloquent les récepteurs du signal ou la transmission du signal par inhibition de la phosphorylation nécessaire à l'activation de la molécule relais
(signalisation intracellulaire)
- Agissent en amont de la voie de transduction ciblant la cause du cancer et non plus le cycle

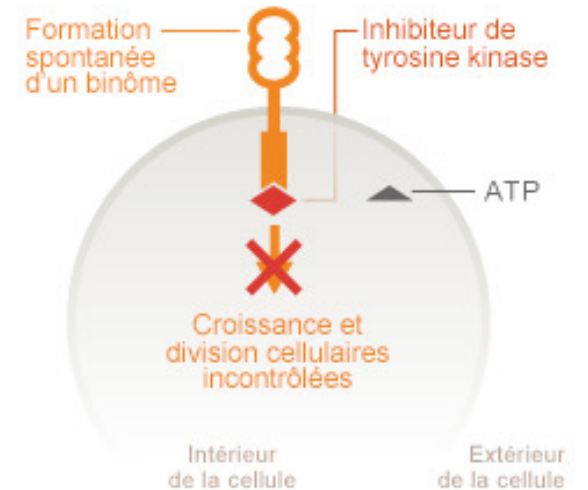
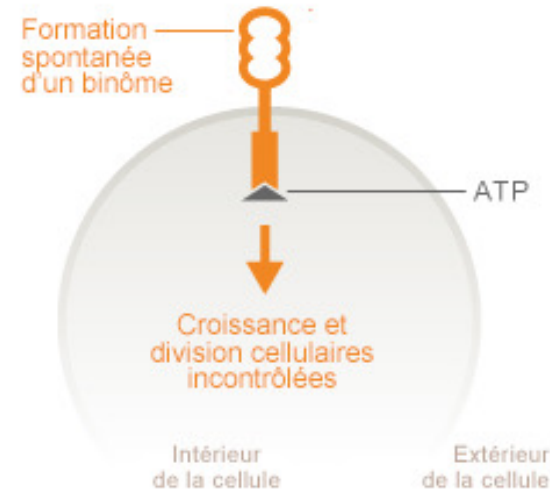


LES INHIBITEURS DE KINASE

- Analogue de l'ATP inhibant directement la kinase en se fixant au niveau du site actif responsable de l'activité de phosphorylation
- Biodisponibilité variable
- Métabolisme hépatique important via les CYP3A4
- Risque d'IAM
- Quasi exclusivement disponibles par voie orale
- Toxicité spécifique dépendant de la /des kinases cibles
- Premiers représentants : imatinib, sunitinib, sorafenib

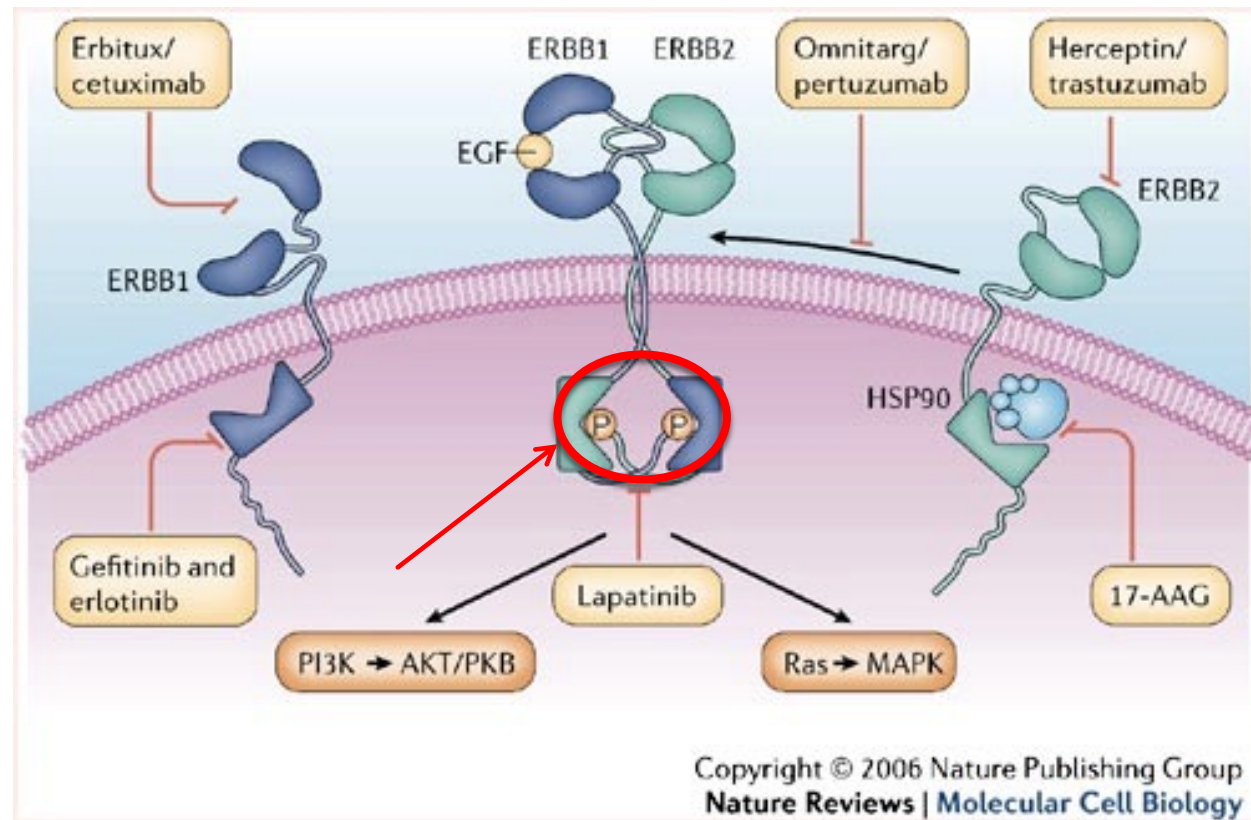
LES INHIBITEURS DE KINASE

- Administrés par voie orale
- Doses fixes
- Toxicité cutanée, digestive et hématologique
- Surveillance attentive pendant le traitement



INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE LAPATINIB

- Inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR



LES INHIBITEURS DE KINASE

Spécialité	DCI	LABO	TYPE	LOCALISATION	STATUT	HOP/VILLE
TARCEVA	erlotinib	ROCHE	inhibiteur EGFR	CBNPC/pancréas	AMM	VILLE
IRESSA	géfitinib	ASTRAZENECA	inhibiteur EGFR	CBNPC	AMM	VILLE
SUTENT	sunitinib	PFIZER	inhibiteur multikinases	rein avancé en 1ère intention	AMM	VILLE
NEXAVAR	sorafénib	BAYER SANTE	inhibiteur multikinases	rein/hépatocellulaire avancé stade Child A	AMM	VILLE
REVLIMID	lénalidomide	CELGENE	anti TNF alpha	myélome multiple réfractaire	AMM	VILLE
AFINITOR	évérolimus	NOVARTIS	inhibiteur sélectif de mTOR	rein	AMM	VILLE
TYVERB	lapatinib	GSK	TKI	sein HER2+++	AMM	VILLE
ZYTIGA	abiraterone	JANSSEN	anti androgènes	prostate	AMM	VILLE
ZELBORAF	vémurafenib	ROCHE	inhibiteur MAP kinases	mélanome mutation BRAF	AMM	VILLE
XALKORI	crizotinib	PFIZER	TKI	CBNPC ALK	AMM	VILLE
CAPRELSA	vantétanib	ASTRA ZENECA	inhibiteur protéine kinase	thyroïde	AMM	HOP
INLYTA	axitinib	PFIZER	TKI anti-VEGFR	rein après echec Sutent ou cytokine	AMM	HOP
STIVARGA	regorafenib	BAYER SANTE	inhibiteur multikinases	CCR	ESSAI/ATU	HOP



L'IMMUNOTHÉRAPIE



IMMUNOTHÉRAPIE

- Principe : stimulation du système immunitaire afin qu'il rejette une tumeur
- **Immunothérapie non spécifique** : réactivent de manière non spécifique les défenses immunitaires (Lc T cytotoxiques) : interféron alpha, interleukine2
- **Immunothérapies ciblées** (cf)
- **Immunothérapie cellulaire** : utilisation de cellules T du patient modifiées in vitro pour exprimer à leur surface un Ag spécifique des cellules tumorales, puis réinjectées

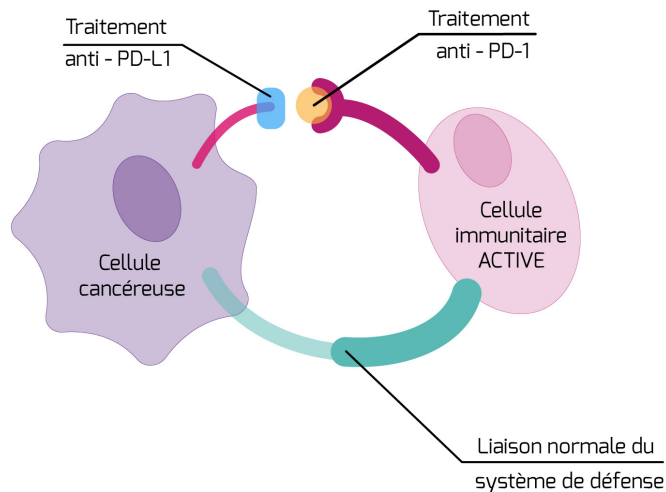
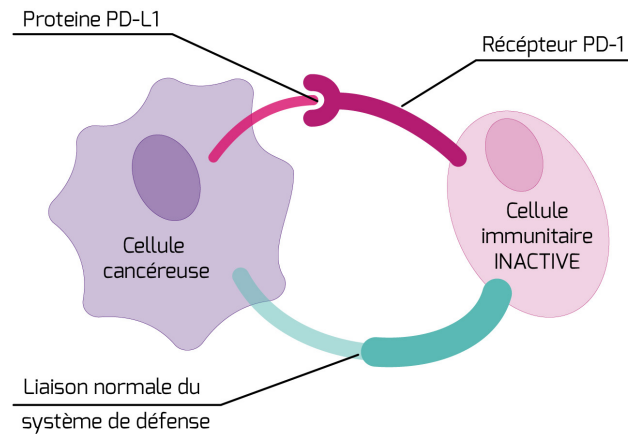
IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-CHECKPOINTS

- = Ac monoclonaux dirigés contre les points de contrôle du système immunitaire
- Point de contrôle du système immunitaire ?
 - Récepteurs intervenant dans la modulation de l'activation des cellules immunitaires
 - Existence à la surface d'une même cellule de récepteurs co-activateurs et co-inhibiteurs : équilibre
- Capacité des cellules tumorales à détourner le système des checkpoints à leur avantage
 - Surexpression des ligands des récepteurs inhibiteurs

IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-CHECKPOINTS

- Ac utilisés actuellement en cancérologie :
 - Première génération ciblant le CTLA4 (*Cytotoxic T Lymphocyte-Associated antigen 4*)
 - Deuxième génération ciblant le PD1 (*Programmed cell Death Protein*) et son ligand PD-L1
- Recherche en cours autour de traitements bloquant d'autres points de contrôle inhibiteurs ou stimulant des récepteurs activateurs

IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-CHECKPOINTS





HORMONOTHÉRAPIE



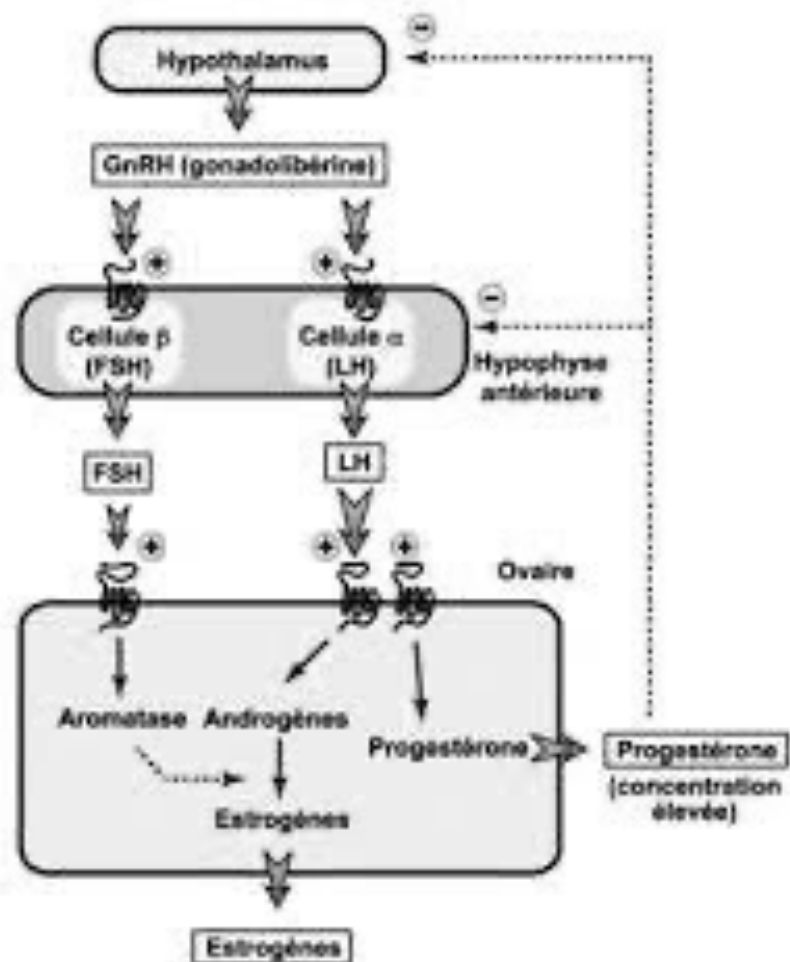
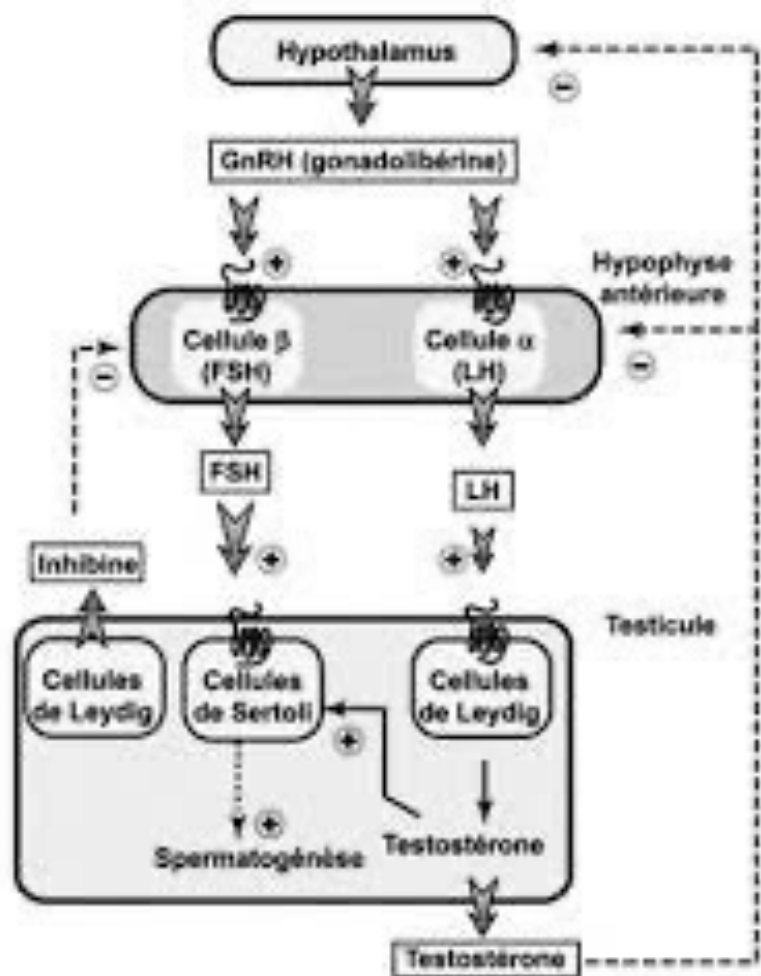
L'HORMONOTHÉRAPIE

- Certains cancers ont une prolifération stimulée par les hormones
- Cancers hormono-dépendants : sein, prostate, thyroïde
- Il faut mettre en évidence les récepteurs de ces hormones sur la tumeur pour affirmer son caractère hormono-dépendant
- **Mécanisme** : bloquer la synthèse de l'hormone ou bloquer ses récepteurs

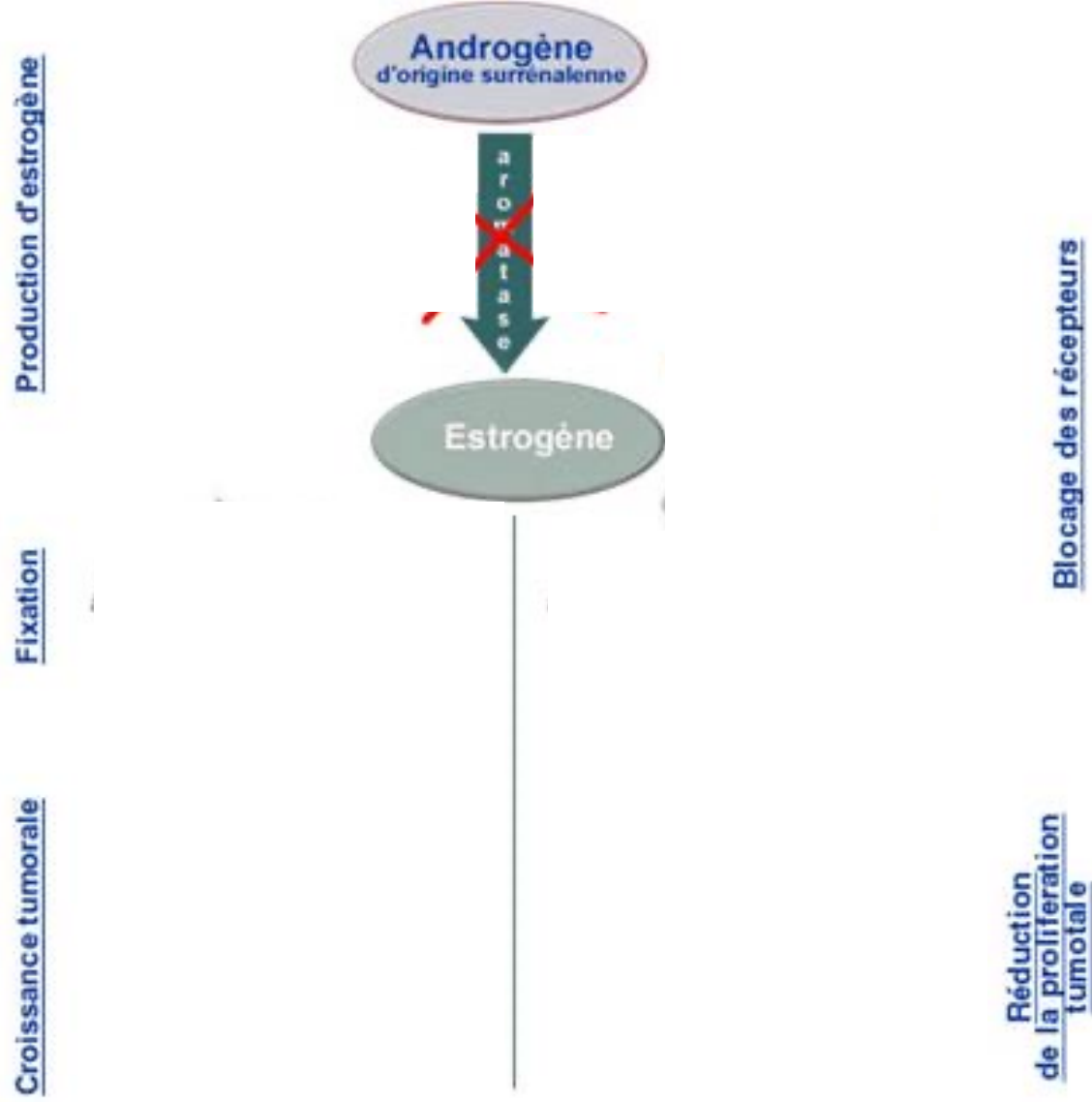
L'HORMONOTHÉRAPIE

- Action à différents niveaux :
 - Analogue de la LH-RH
 - Action directe sur les récepteurs hormonaux au niveau tumoral
 - anti-œstrogènes : tamoxifène
 - inhibiteurs du récepteur de la testostérone : bicalutamide
 - Inhibition de la synthèse des stéroïdes

L'HORMONOTHÉRAPIE



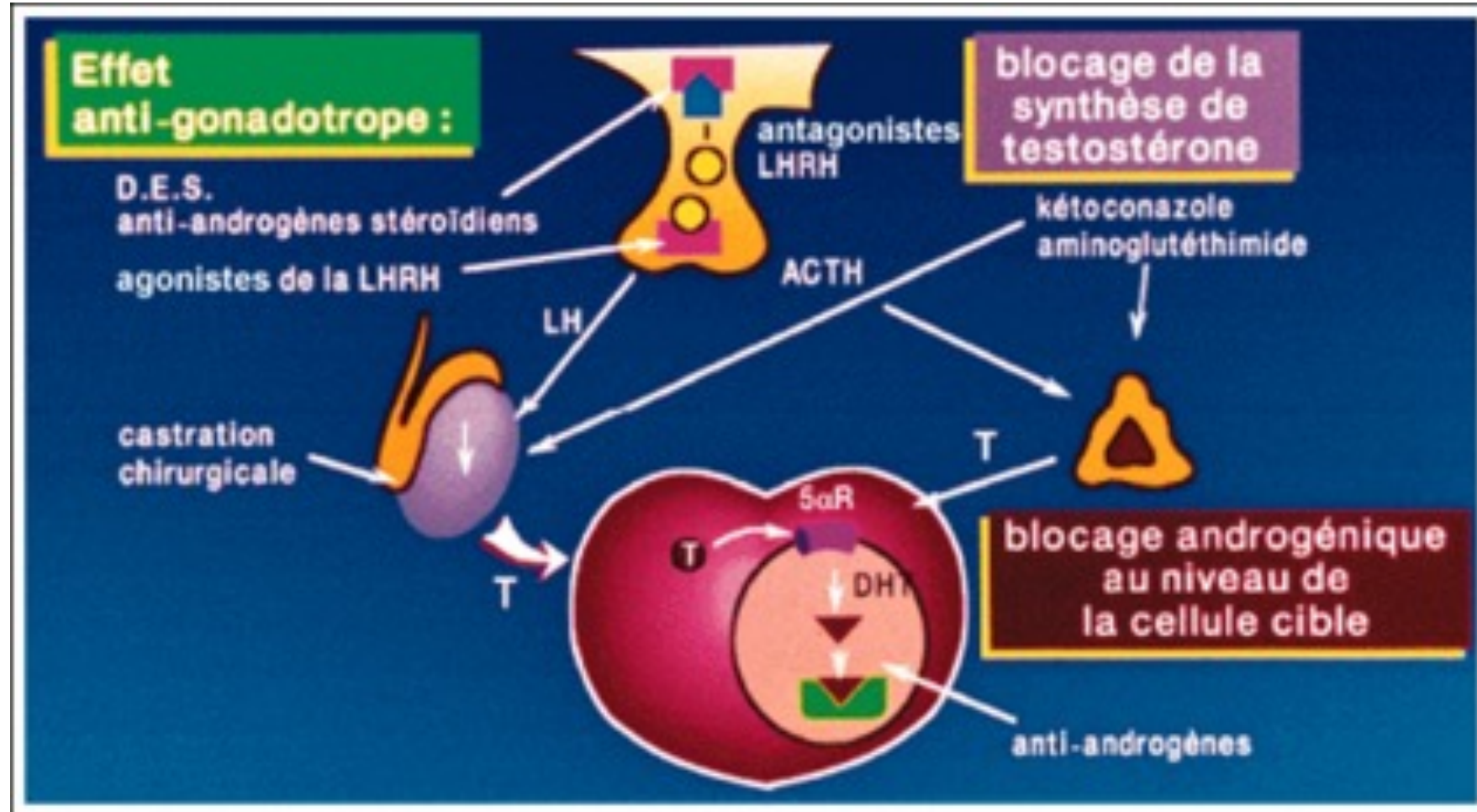
Ex : cancer du sein



Ex : cancer du sein

<i>Famille</i>	<i>DCI</i>	<i>Spécialités</i>
Anti-œstrogènes	tamoxifène fulvestrant	Nolvadex [®] Faslodex [®]
Inhibiteurs de l'aromatase	létrozole anastrozole exemestane	Fémara [®] Arimidex [®] Aromasine [®]

Ex : cancer de la prostate



Ex : cancer de la prostate

<i>Famille</i>	<i>DCI</i>	<i>Spécialités</i>
Agonistes de la LH-RH	buséreliné goséreliné leuproréline triptoréline	Bigonist [®] — Supréfact [®] Zoladex [®] Enantone [®] Décapeptyl [®]
Anti-androgènes	<u>Stéroïdien</u> : acétate cyprostérone <u>Non stéroïdien</u> : bicalutamide nilutamide flutamide	Androcur [®] Casodex [®] Anandron [®] Eulexine [®]
Antagoniste de le GnRH	dégarelix	Firmagon [®]
Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes	acétate d'abiratérone	Zytiga [®]

DÉROULEMENT PRATIQUE D'UNE CURE DE CHIMIO IV

- « OK chimio », vérifications
- Adaptations posologiques en fonction du terrain et de la tolérance
 - État général
 - Population particulière : pédiatrie, gériatrie, grossesse et allaitement

RÉSISTANCE AUX ANTI-TUMORAUX

- **Résistance primaire**
- **Résistance secondaire**
 - Diminution de la pénétration cellulaire du médicament
 - Modification de la cible
 - Élimination accrue
 - Inactivation d'une enzyme de dégradation
 - Augmentation du nombre de cible
 - Augmentation des capacités de réparation du génome
 - Efflux de la molécule hors de la cellule
 - Défaut de régulation de l'apoptose
- Préexistence ou acquisition de nouvelles anomalies génétiques

