

# FARM2129

## Anti-tumoraux

Prof. O. Feron  
(olivier.feron@uclouvain.be)

1

### Rappel.

### Lifetime Probability of Developing Cancer, by Site, Men, USA

Site	Risk
All sites <sup>†</sup>	1 in 2
Prostate	1 in 6
Lung and bronchus	1 in 13
Colon and rectum	1 in 17
Urinary bladder <sup>‡</sup>	1 in 28
Non-Hodgkin lymphoma	1 in 46
Melanoma	1 in 52
Kidney	1 in 64
Leukemia	1 in 67
Oral Cavity	1 in 73
Stomach	1 in 82

<sup>†</sup> All Sites exclude basal and squamous cell skin cancers and *in situ* cancers except urinary bladder.

<sup>‡</sup> Includes invasive and *in situ* cancer cases

2

## Lifetime Probability of Developing Cancer, by Site, Women, USA

Site	Risk
All sites†	1 in 3
Breast	1 in 8
Lung & bronchus	1 in 17
Colon & rectum	1 in 18
Uterine corpus	1 in 38
Non-Hodgkin lymphoma	1 in 55
Ovary	1 in 68
Melanoma	1 in 77
Pancreas	1 in 79
Urinary bladder‡	1 in 88
Uterine cervix	1 in 135

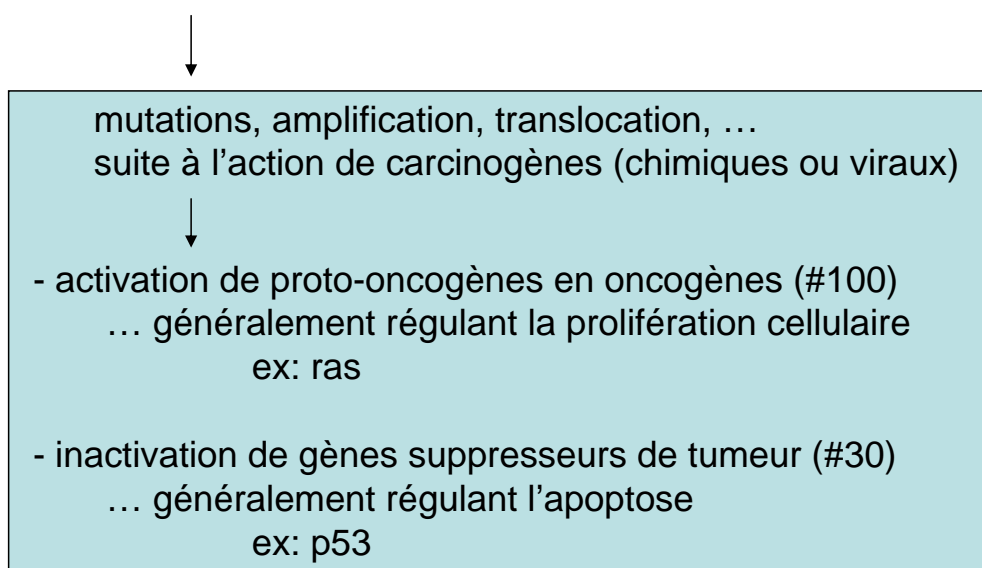
† All Sites exclude basal and squamous cell skin cancers and in situ cancers except urinary bladder.

‡ Includes invasive and *in situ* cancer cases

3

## I. Cancer - définitions

**Cancer = maladie génétique auto-adaptative**



↓

**conférant aux cellules transformées des avantages  
en termes de prolifération et de survie**

4

**Cancer = maladie génétique auto-adaptative**



- expression de la télomérase  
(enzyme nécessaire pour éviter l'érosion des télomères)
- angiogenèse  
(formation de nouveaux vaisseaux sanguins)
- adaptation métabolique  
(switch glycolytique ou effet Warburg)



permet respectivement :

- d'éviter la sénescence précoce des cellules tumorales
- de favoriser un apport en nutriments et oxygène
- de trouver l'énergie malgré le déficit de la respiration mitochondriale

5

## **II. Caractéristiques des cellules tumorales**

### **- 1) Prolifération incontrôlée:**

**'Absence de contrôle' et non pas 'plus grande vitesse de division' !!**

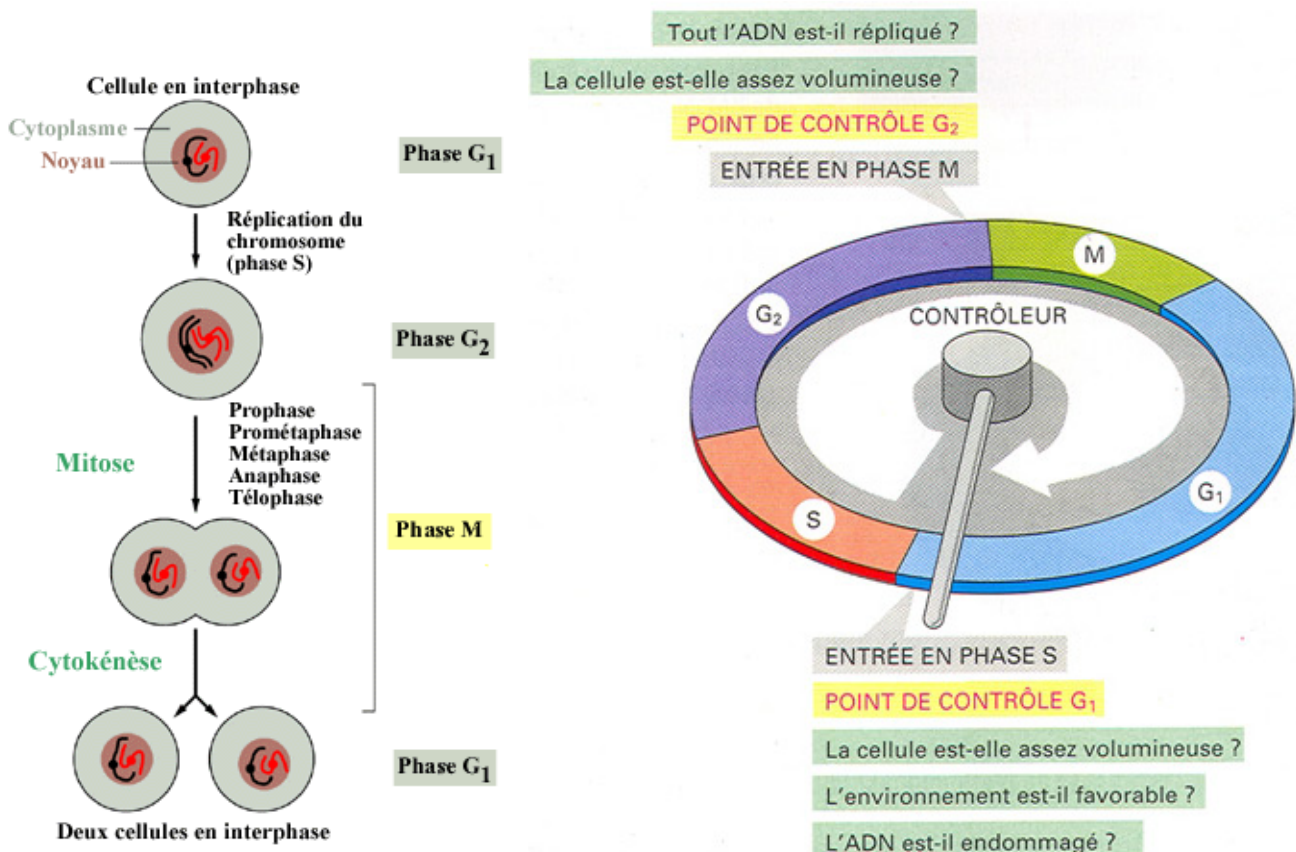
En effet, certaines cellules saines ne se divisent pas (neurones)  
mais d'autres se divisent vite (moëlle osseuse, épithélium gastrointestinal).



cfr oncogènes et perte de gènes suppresseurs de tumeurs « dérégulant »  
**le cycle cellulaire** (en stimulant la prolifération et réduisant l'apoptose)

6

# Le cycle cellulaire:



7

## Implications pour la chimiothérapie:

Le taux de cellules engagées dans le cycle cellulaire est plus élevé dans les tumeurs que dans les tissus sains et donc ...

- le nombre de cellules cancéreuses « tuées » par la chimiothérapie est plus élevé que dans la majorité des tissus sains
- le potentiel de réparation après une chimiothérapie est plus important dans les tissus sains

8

## - 2) Dédifférenciation:

La division d'une cellule souche en cellules saines aboutit à la formation d'un tissu doté de fonctions déterminées résultant de la différenciation cellulaire



**Une cellule tumorale est peu différenciée, voire résulte d'une dédifférenciation; d'où le statut prolifératif de nombreux cancers.**

Un traitement qui tue 99,99% des cellules tumorales réduit la tumeur de quatre ordres logarithmiques. En considérant une tumeur moyenne comprenant  $10^{11}$  cellules, il en restera encore  $10^7$  après le traitement !!

Des protocoles de **traitements répétés** doivent être mis en place pour espérer définitivement éradiquer une tumeur (note: ceci est différent des antibiotiques où le système immunitaire peut prendre le relai en-dessous d'un certain seuil d'infection)

9

## - 3) Invasivité - Métastatisation

Une cellule saine d'un tissu spécialisé reste confinée à ce tissu. Des facteurs de survie spécifiques (anti-apoptotiques) assurent la survie cellulaire; en cas d'échappement, la cellule « égarée » est vouée à mourir.



**Une cellule tumorale perd cette contrainte de confinement; la production de protéases matricielle favorise d'ailleurs la migration dans les tissus voisins et l'expression de certains antigènes promeut préférentiellement la métastatisation dans certains organes périphériques.**

La chimiothérapie est la seule arme contre un cancer disséminé (par opposition à la radiothérapie et la chirurgie).

10

### III. Principaux médicaments utilisés en chimiothérapie du cancer

- ❑ Médicaments cytotoxiques  
= chimiothérapie conventionnelle
- ❑ Mabs (anticorps monoclonaux)
- ❑ Inibs (« small molecules »)
- ❑ Hormonothérapie
- ❑ Autres agents anti-tumoraux

11

### III. 1. Anti-tumoraux cytotoxiques:

1. Alkylants et analogues (liens covalents au niveau de l'ADN)
2. Antimétabolites (inhibent les voies de synthèse de l'ADN)
3. Antibiotiques anti-tumoraux (entravent la réplication)
4. Inhibiteurs de topo-isomérases (bloquent la réplication)
5. Inhibiteurs des microtubules (bloquent la mitose)

12

## 1. Agents alkylants

- contiennent des groupements chimiques capables de former des liens covalents avec des substances nucléophiles (amine, OH, SH) [dans l'ADN, l'azote en position 7 de la guanine (N7) est la cible majeure]

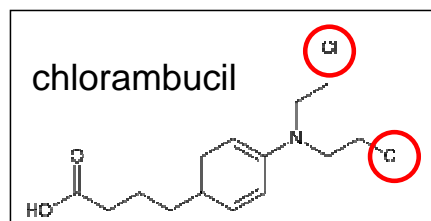
### Principales conséquences:

- formation de ponts intra- et intercaténares (car svt bi-fonctionnels)
  - excision de N7 avec cassure de la chaîne
  - appariement incorrect avec une thymine plutôt qu'une cytosine
- action majeure en phase S (lq les 2 brins d'ADN sont désappariés) avec blocage consécutif en G2

13

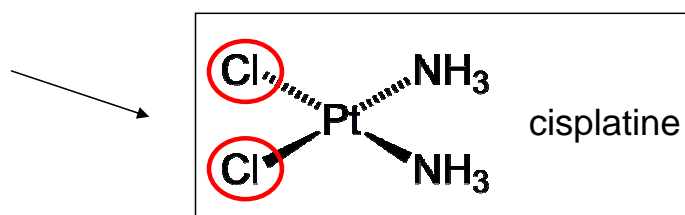
## Agents alkylants - types

- moutardes azotées  
cyclophosphamide\*,  
melphalan, chlorambucil, ...



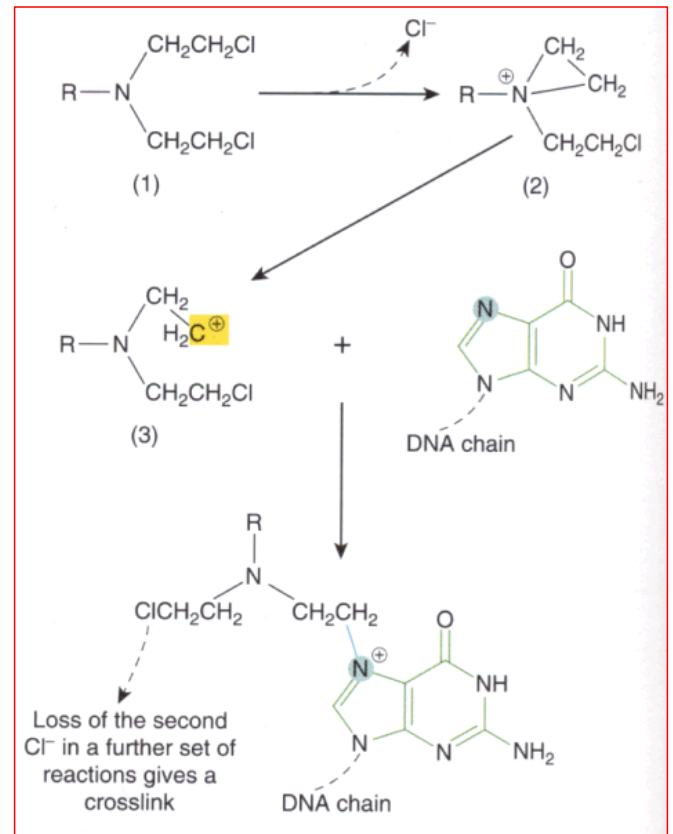
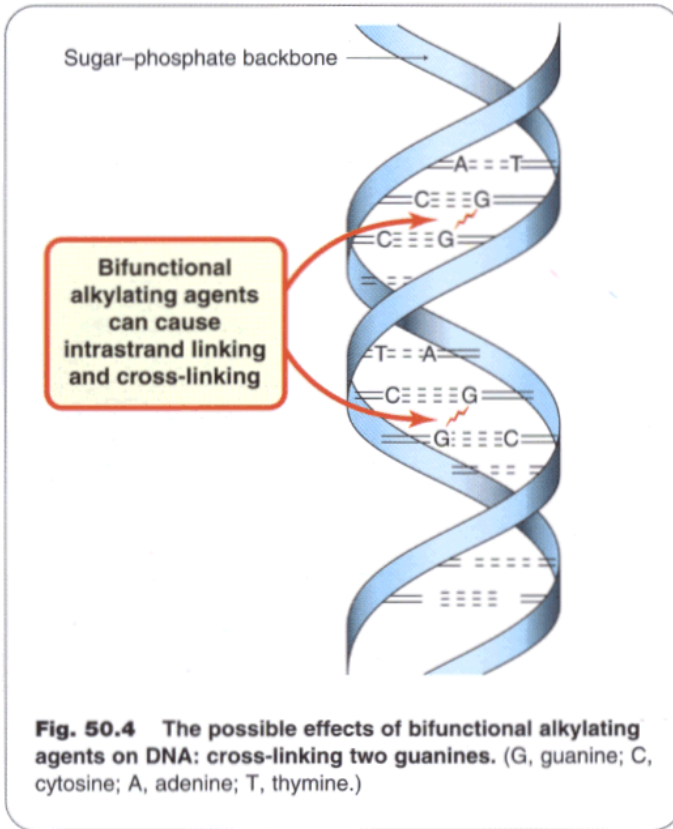
- nitrosourées  
(liposolubles)

- dérivés du platine  
(cis- et carboplatine)



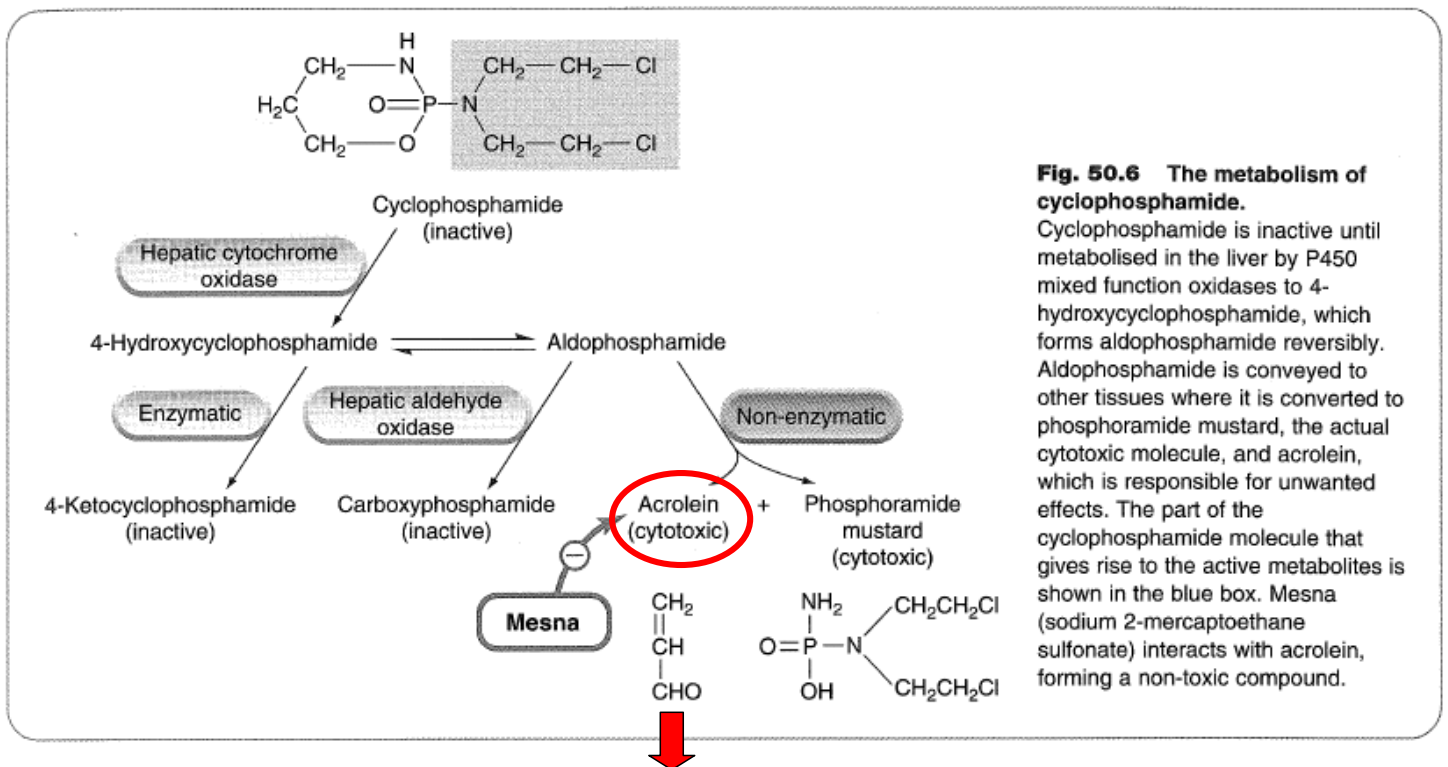
14

# Agents alkylants - mécanisme



15

# Agents alkylants – le cyclophosphamide (Endoxan™)



cystite hémorragique

16



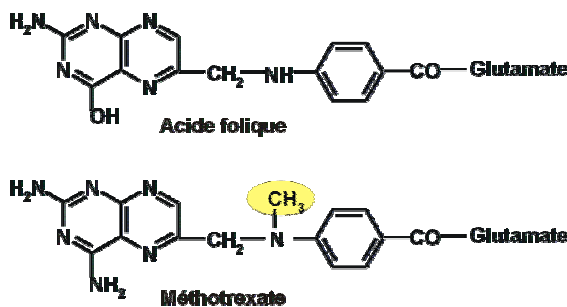
## 2. Anti-métabolites

- antagonistes de l'acide folique
  - méthotrexate
- analogues des pyrimidines
  - fluorouracil
  - cytarabine
  - gemcitabine
  - ...
- analogues des purines
  - fludarabine
  - mercaptopurine
  - ...

17

### Antagoniste de l'acide folique: le methotrexate

L'acide folique est essentiel pour la synthèse des nucléotides, il est activement capté par les cellules et converti en polyglutamates



### Analogues des pyrimidines (C, T, U)

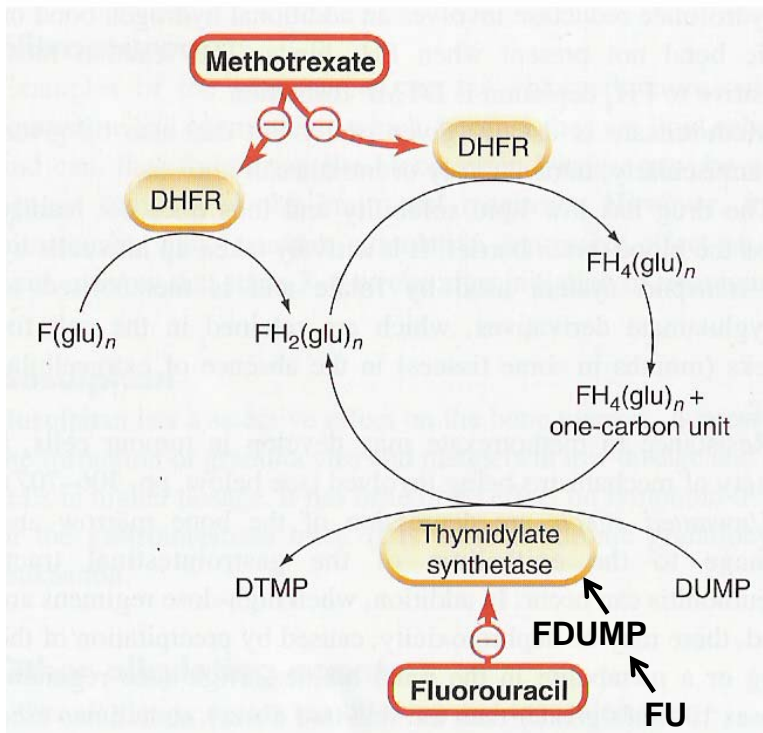
- Fluorouracil = analogue de l'uracil (précurseur de la 2'-deoxythymidine)
- Cytarabine = analogue de la 2'- déoxycytidine

### Analogues des purines (A, G)

- Fludarabine = analogue de l'adénosine

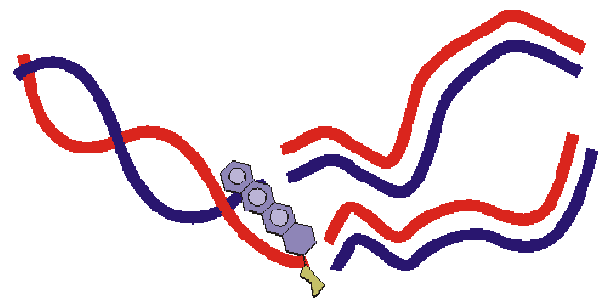
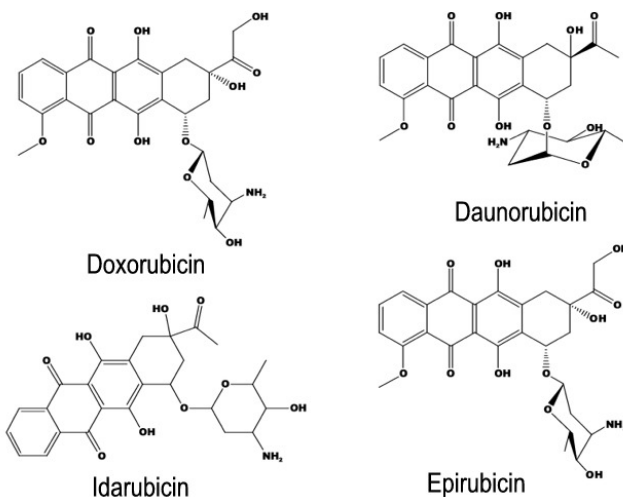
18

## Anti-métabolites: mécanismes



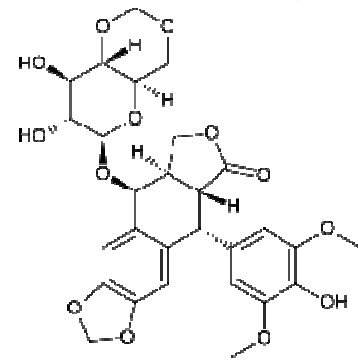
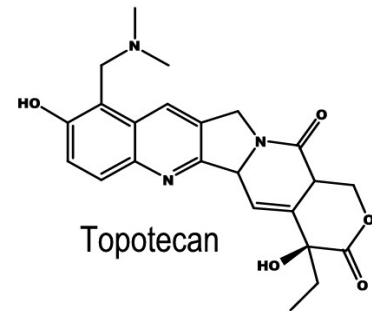
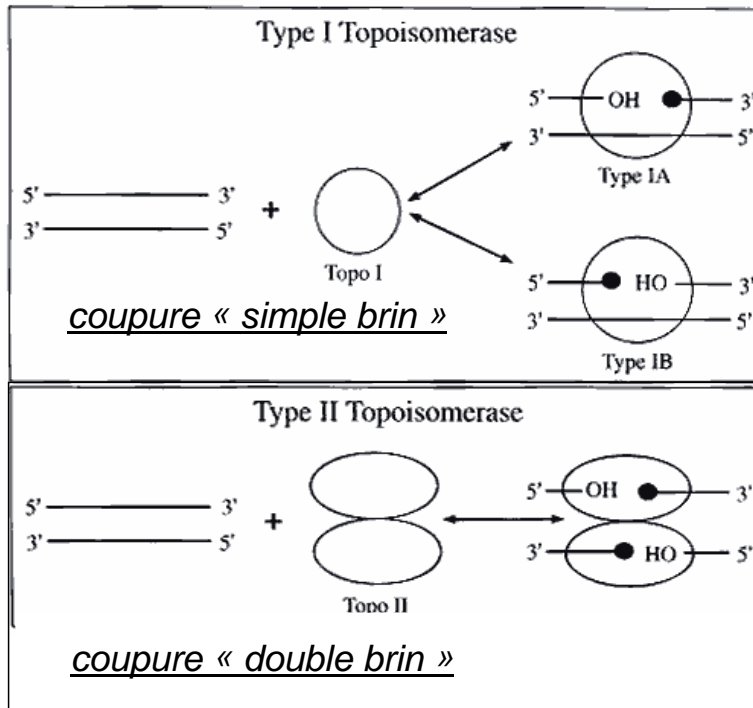
### 3. Antibiotiques anti-tumoraux

- anthracyclines (doxorubicine et analogues) et dactinomycine = agents intercalants et inhibiteurs de la topoisomérase II
- bléomycine = chélateur du fer et formation ROS via interaction avec l'O<sub>2</sub>, favorisant des cassures de l'ADN
- mitomycine (= agent alkylant)



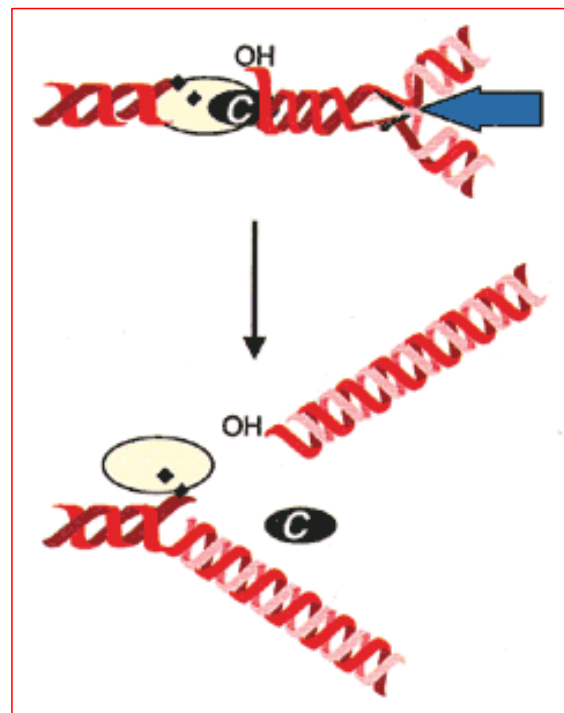
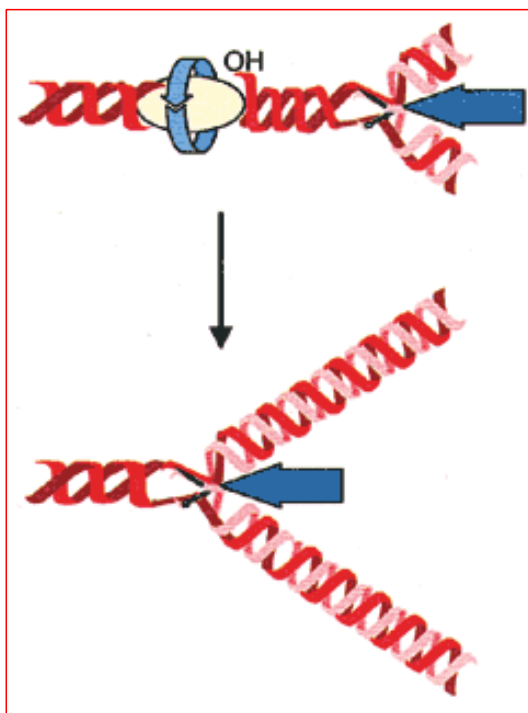
## 4. Inhibiteurs de topoisomérase

- Inhibiteurs de la topoisomérase I (irinotecan, topotécan)
- Inhibiteurs de la topoisomérase II (étoposide)



21

## Inhibiteurs de topoisomérases: mécanisme



**Activité topoisomérase = introduction transitoire d'une coupure dans l'ADN pour permettre la rotation d'un brin sur l'autre et éviter la torsion de l'ADN au cours de la réplication.**

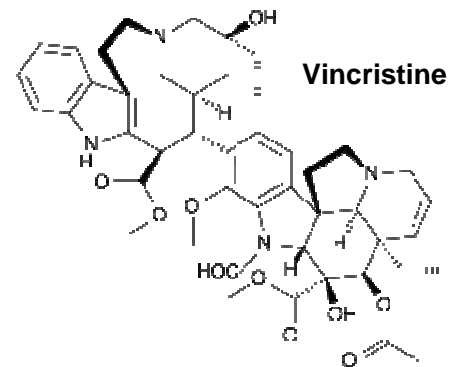
**Les inhibiteurs pharmacologiques des topoisomérases empêchent la religature du brin coupé; il s'en suit une cassure définitive de l'ADN.**

22

## 5. Inhibiteurs des microtubules

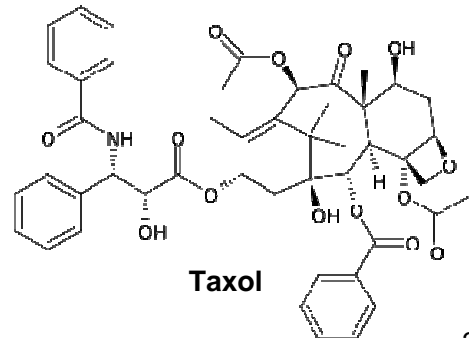
### ☐ Alcaloïdes de la pervenche (Vinca Rosea)

- vincristine
- vinblastine



### ☐ Taxanes (Taxus)

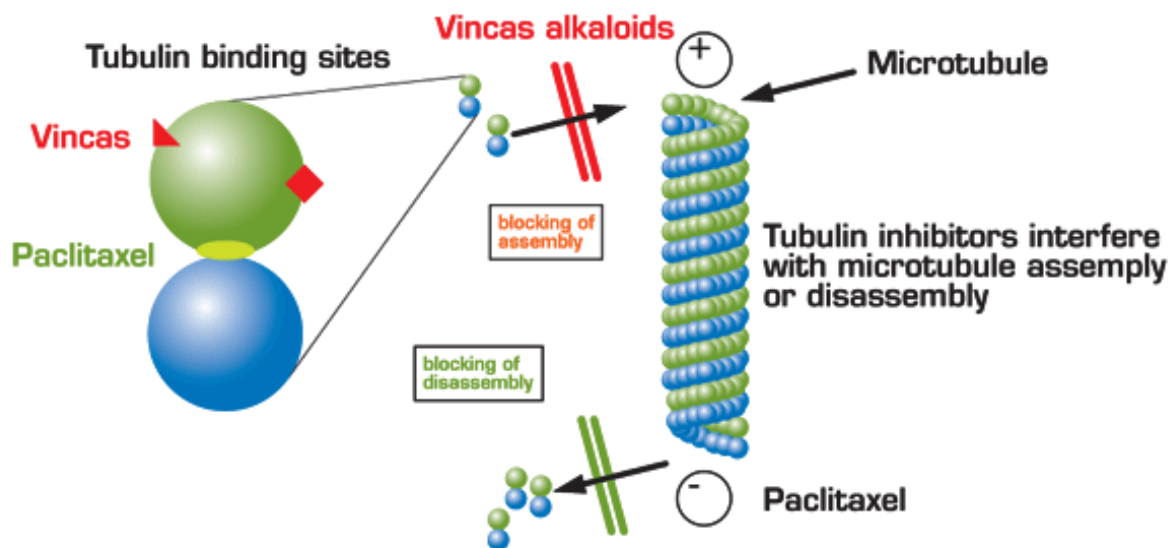
- paclitaxel
- docétaxel



23

## Inhibiteurs des microtubules: mécanismes

*Les microtubules résultent de la polymérisation de dimères de tubuline. Présents dans l'ensemble des cellules eucaryotes, ils constituent des structures dynamiques, constamment en cours de polymérisation et de dépolymérisation.*



*Les inhibiteurs des microtubules exercent leurs effets anti-tumoraux en altérant le fuseau pendant la division cellulaire.*

*Les alcaloïdes de la pervenche bloquent la polymérisation alors que les taxanes empêchent la dépolymérisation.*

24

## En résumé:

1. Alkylants et analogues (liens covalents au niveau de l'ADN)
2. Antimétabolites (inhibent les voies de synthèse de l'ADN)
3. Antibiotiques anti-tumoraux (entravent la réplication)
4. Inhibiteurs de topo-isomérases (bloquent la réplication)
5. Inhibiteurs des microtubules (bloquent la mitose)

25

	Effets indésirables	Alkylants	Antimétabolites	Antibiotiques	Inhib. Topo-isomérases	Inhib. microtubules
R a p i d e s	<b>Nausée-vomissements</b>	+ : Cyclophos - Platines	+ : métho			
	<b>Toxicité GI</b>		+ : 5FU		+ : irinotécan (diarrhée)	+ : vinca (constip)
	<b>Toxicité veineuse</b>			+ : doxo	+ : étoposide	+ : vinca
	<b>Hypersensibilité (fièvre, prurit, ...)</b>					+ : taxanes
	<b>Néphro- et urotoxicité</b>	<b>+: Cisplatine</b> <b>+: Cyclophos:</b> <b>(cystite hémorragique)</b>	<b>+: métho</b>			
	<b>Hépatotoxicité</b>		<b>+: métho</b>			

26

	Effets indésirables	Alkylants	Antimétabolites	Antibiotiques	Inhib. Topoisomérases	Inhib. microtubules
P r é c o c e s	<b>Myélotoxicité</b> (leucopénie, thrombopénie, anémie)	+ : Platines, Cyclophos		Anthracyclines> Bléomycine (très peu myélotox)	+ : étoposide	Taxanes> Vinca (peu myélotox)
	<b>Atteinte du système immunitaire</b>					
	<b>Asthénie</b>					
	<b>Mucite</b>	+ : Cyclophos	+ : 5-FU, métho	+ : anthra		+ (taxanes)
	<b>Alopécie</b>	+ : cyclophos		+ : anthra	+ : topotécan	+ : taxanes

27

	Effets indésirables	Alkylants	Antimétabolites	Antibiotiques	Inhib. Topoisomérases	Inhib. microtubules
R e t a r d é s	<b>Cardiomyopathies</b>			dysrythmies, insuffisance cardiaque, infarctus		
	<b>Fibrose pulmonaire</b>	+ : Busulfan		+ : Bléomycine (10% patients)		
	<b>Neurotoxicité</b>	+ : Platines	+ : Capecitabine : (syndrome mains- pieds)			+ : Vinca (paresthésie) et Taxanes
	<b>Infertilité, effets mutagènes et tératogènes</b>					

28

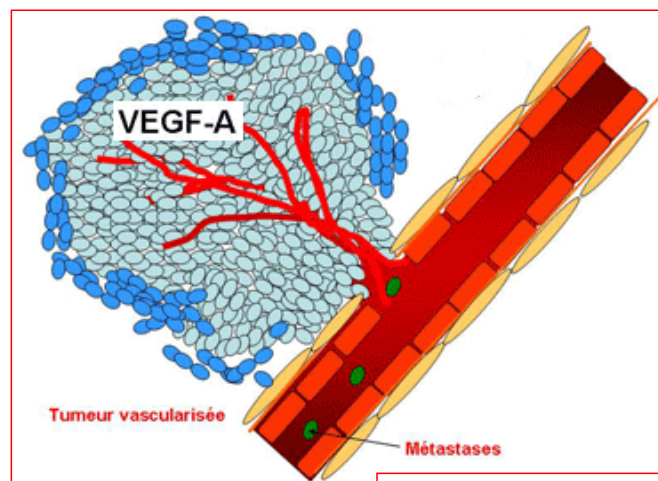
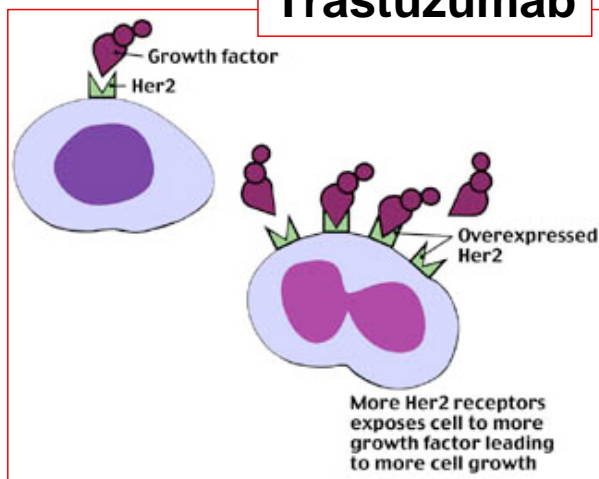
	Effets indésirables	Alkylants	Anti métabolites	Antibiotiques	Inhib. Topo- isomérases	Inhib. microtubules
R a p i d e s	Nausée/vomissements	+ : Cyclophos - Platines	+ : métho			
	Toxicité GI		+ : 5FU		+ : irinotécan (diarrhée)	+ : vinca (constip)
	Toxicité veineuse			+ : doxo	+ :étoposide	+ : vinca
	Hypersensibilité (fièvre, prurit, ...)					+ : taxanes
	Néphro- et urotoxicité	+ : Cisplatine + : Cyclophos: (cystite hémorragique)	+ : métho			
	Hépatotoxicité		+ : métho			
P r é c o c e s	Myélotoxicité (leucopénie, thrombopénie, anémie)	+ : Platines, Cyclophos		Anthracyclines> Bléomycine (très peu myélotox)	+ : étoposide	Taxanes> Vinca (peu myélotox)
	Atteinte du système immunitaire					
	Asthénie					
	Mucite	+ : Cyclophos	+ : 5-FU, métho	+ : anthra		+ (taxanes)
	Alopécie	+ : cyclophos		+ : anthra	+ : topotécan	+ : taxanes
R e t a r d é s	Cardiomyopathies			dysrythmies, insuffisance cardiaque, infarctus		
	Fibrose pulmonaire	+ : Busulfan		+ : Bléomycine (10% patients)		
	Neurotoxicité	+ : Platines	+ : Capecitabine : (syndrome mains- pieds)			+ : Vinca (paresthésie) et Taxanes
	Infertilité, effets mutagènes et tératogènes					

## III. 2. Mabs (anticorps monoclonaux):

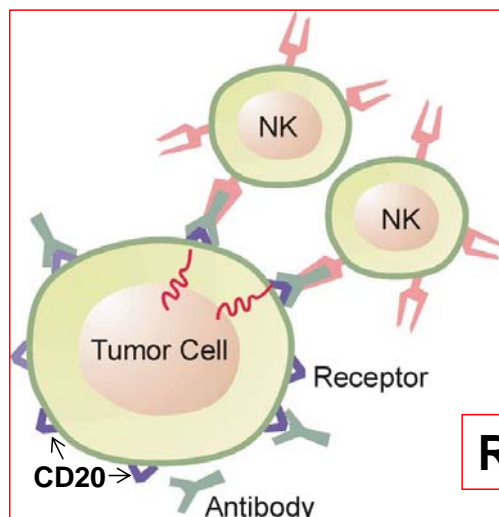
## III. 3. Inibs (small molecules):

Anticorps "Mabs"	Nom déposé	Antigènes	Cibles	Indications (reconnues en Belgique)	Remarques
<b>Bévacizumab</b>	Avastin	<b>VEGF</b> (vascular endothelial growth factor)	Cellules endothéliales angiogéniques	<b>cancer colorectal métastasé</b>	association à une chimiothérapie
<b>Trastuzumab</b>	Herceptin	<b>HER-2</b> (facteur de croissance Neu)	Cellules tumorales	<b>Cancer du sein métastasés avec surexpression de HER-2</b>	aussi traitement précoce de certains cancers du sein non métastasés avec surexpression de HER-2
<b>Cétuximab</b>	Erbix	<b>EGFR</b> (récepteur du facteur de croissance épidermique)	Cellules tumorales	<b>cancer colorectal métastasé et carcinome épidermoïde de la tête et du cou.</b>	
<b>Alemtuzumab</b>	Mabcampath	<b>CD52</b>	lymphocytes B et T	<b>leucémies lymphoïdes chroniques</b>	
<b>Rituximab</b>	Mabthera	<b>CD20</b>	lymphocytes B	<b>lymphomes folliculaires, en cas d'échec de la chimiothérapie,</b>	aussi dans l'arthrite rhumatoïde résistante aux autres inducteurs de rémission
<b>Ibritumomab tiuxétan</b>	Zevalin	<b>CD20</b> !! marquage à l'yttrium-90 !!	lymphocytes B	<b>lymphomes non hodgkiniens chez l'adulte après traitement par le rituximab.</b>	31

## Trastuzumab



## Bevacizumab



## Rituximab



Cancer du sein: 15-20% expriment Her2/Neu (1500 en Belgique par an)

Etude HERA (5000 malades): le trastuzumab (traitement adjuvant, post-chimio, pendant 52 semaines) entraîne un bénéfice de 2.7 % dans le taux de survie globale à 3 ans (92.4 % vs 89.7 %)

En Belgique ...

670€ (par dose) x 52 = 34.000 € par an

34.000€ x 1500 = 50.000.000 € par an



Etude FinHer (9 semaines de traitement):  
effets similaires à ceux de l'étude HERA

<b>« Inibs »</b>	<b>Nom déposé</b>	<b>Cibles (protéine tyrosine kinase)</b>	<b>Cancer</b>
<b>Imatinib</b>	Glivec	<b>bcr/abl</b> <b>c-Kit</b> (récepteur du stem-cell factor) <b>PDGFR</b> (récepteur du platelet-derived-growth factor).	<b>leucémie myéloïde chronique</b> <b>tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)</b>
<b>Dasatinib</b>	Sprycel	<b>bcr/abl</b>	<b>leucémie myéloïde chronique</b>
<b>Erlotinib</b>	Tarceva	<b>EGFR</b> (tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique de type I)	<b>cancer bronchique non à petites cellules (NSCLC)</b>
<b>Sorafenib</b>	Nexavar	<b>VEGFR2</b> (Raf Kinase, PDGFR, c-Kit)	<b>carcinome rénal métastasé</b>
<b>Sunitinib</b>	Sutent	<b>VEGFR2</b> (PDGFR, c-Kit)	<b>tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)</b> <b>cancer du rein avancé et/ou métastasé</b>

## Chromosome de Philadelphie (fusion génique):

Ser/Thr-kinase cytoplasmique

*bcr* gene on chr. 22



Breaking point

Tyr-kinase nucléaire

*c-abl* gene on chr. 9



Breaking point

t(9;22)(q34;q11)



fusion gene *bcr/c-abl*

Transcription



fusion mRNA *bcr/c-abl*

Translation

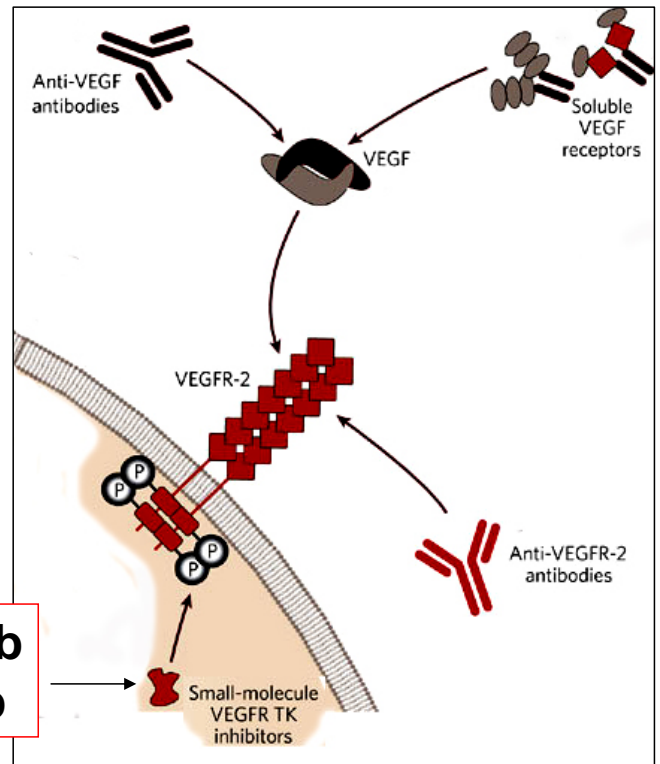


fusion protein *bcr/c-abl*

Tyr-kinase constitutive cytoplasmique

Imatinib

Sorafenib  
Sunitinib



## III. 4. Hormonothérapie

## A. Cancers dépendants des hormones sexuelles:

Estrogènes (ovaires) → cancers du sein et de l'utérus.

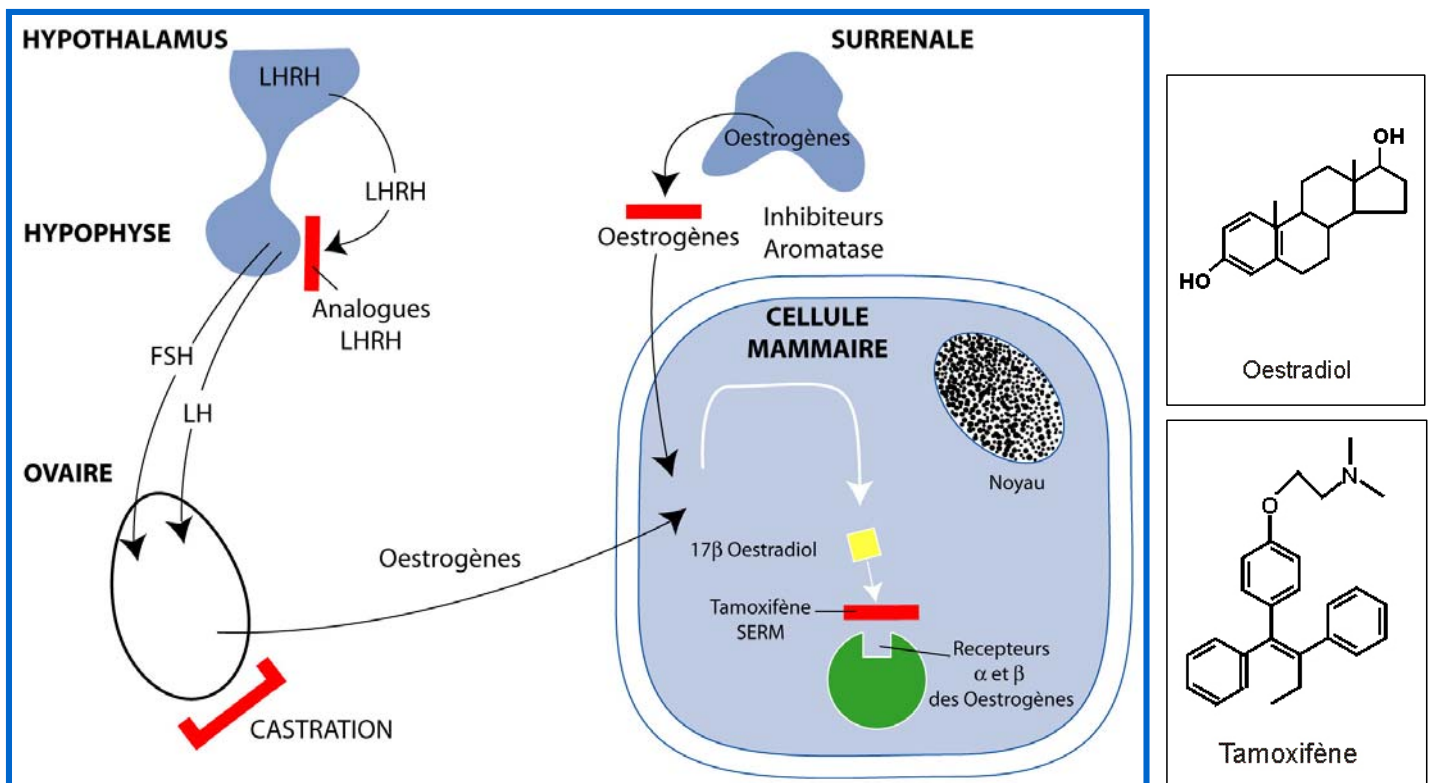
Androgènes (testicules) → cancer de la prostate.

L'hormonothérapie consiste à bloquer les hormones pour qu'elles cessent de stimuler le développement tumoral. Elle peut revêtir différentes formes :

- **castration physique** ou destruction de la source des hormones par chirurgie (ovariectomie, orchidectomie) ou par radiothérapie.
- **castration chimique** ou recours à des analogues de l'hormone hypothalamique (LH-RH ou gonadoreline) afin d'inhiber la sécrétion d'hormones produites par l'hypophyse
- **antagonistes des récepteurs hormonaux**
  - anti-estrogènes
    - SERM (modulateurs sélectifs du récepteur des estrogènes)
    - progestatifs
  - anti-androgènes
    - progestatifs: effets directs (testicules) + rétrocontrôle sur l'hypothalamus
    - anti-androgènes non-stéroïdiens
    - inhibiteur de la 5-alpha-réductase (hypertrophie bénigne)
- **anti-aromatases** ou inhibiteurs de la production des estrogènes à partir des androgènes dans la glande surrénale

37

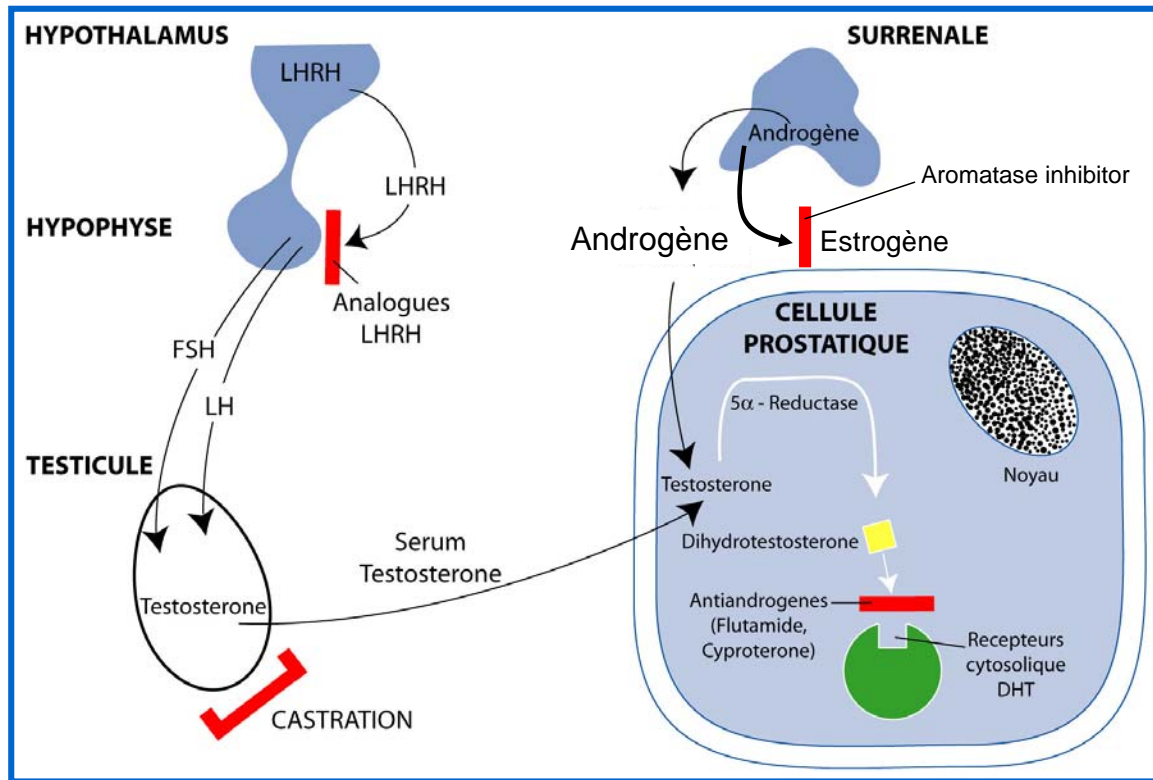
## Traitement « hormonal » du cancer du sein:



Note: Le mode d'action des agonistes de la LH RH s'explique par un rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse aboutissant à un « épuisement » de celle-ci et donc une privation des stéroïdes sexuels.

→ dans un premier temps: augmentation de sécrétion FSH/LH et donc intérêt d'administration préalable d'anti-estrogènes

## Traitement « hormonal » du cancer de la prostate:



Note: Il est aujourd'hui reconnu que le cancer de la prostate est aussi (si pas plus) dépendant des estrogènes (un rôle des "estrogen-mimicking molecules" est à l'étude)

39

### B. Autres cancers hormono-dépendants ( $\neq$ horm. sex.):

- **glucocorticoïdes:** outre leurs effets anti-inflammatoires, inhibent la prolifération et induisent l'apoptose des lymphocytes ( $\rightarrow$  leucémies)
- **somatostatine et analogues:** au niveau périphérique, hormone digestive inhibant la sécrétion des hormones gastro-intestinales et pancréatiques ( $\rightarrow$  traitement symptomatique de tumeurs sécrétantes)
- **iode radioactif**  
 $\rightarrow$  cancer de la thyroïde

40

## III. 5. Autres anti-tumoraux

- immunothérapie: **IL-2** (inducteur de réponses inflammatoires entraînant la destruction de certaines tumeurs).
- inhibiteur du protéasome: **bortezomib** (exerce indirectement des effets pro-apoptotiques et inhibe la croissance cellulaire)
- **asparaginase** (détruit l'asparagine et freine la synthèse protéique)
- ...