

Les antitumoraux

Agents alkylants

Dr Aissaoui M.D.

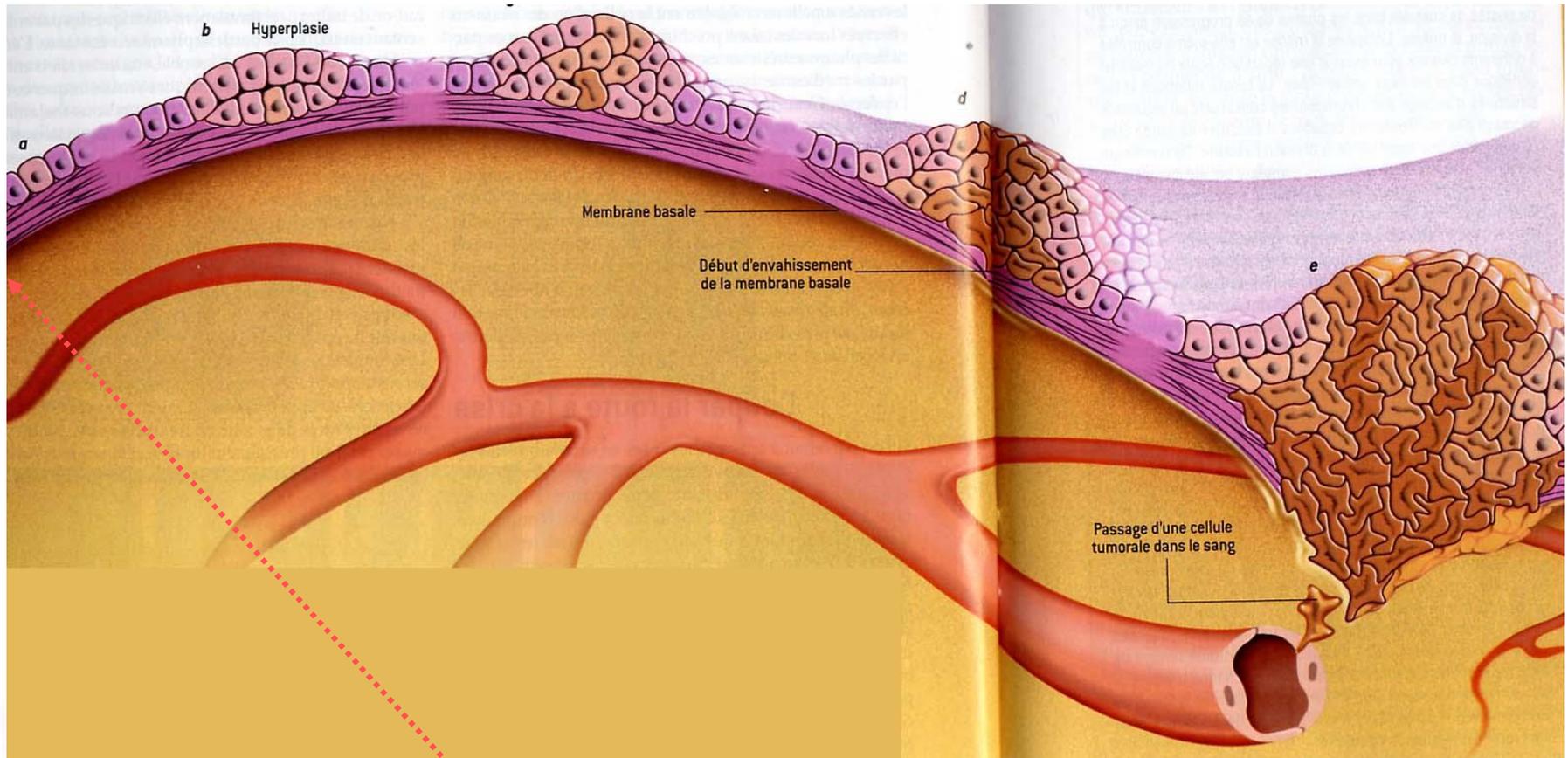
I-Introduction

- La chimiothérapie anticancéreuse est née environ 10ans après la chimiothérapie antibactérienne ;
- 1943 → l'étude des 1^{ers} agents alkylants, chez des sujets atteints de maladie de Hodgkin évoluée, fut entreprise à la suite de la constatation de l'induction de pancytopénie et d'atrophie lymphoïde par les gaz moutarde chez l'animal et chez l'homme.
- les limites des traitements chirurgicaux et radiothérapeutiques des cancers,



stimuler fortement le développement des agents anti cancer

Qu'est-ce que le cancer?



Le cancer: une maladie dont l'origine est la multiplication aberrante de cellules somatiques mutantes aux dépens de leur voisines et pouvant aboutir à la destruction des tissus.

Buts du traitement anticancéreux

Curatif

- Eliminer toutes les cellules cancéreuses
- Restaurer une santé normale
- Guérir le plus vite possible et avec le moins d'effets secondaires

Palliatif

- Tenter de réduire la taille et le nombre des tumeurs
- Traiter la douleur et autres symptômes
- Prolonger la vie
- Maximiser la qualité de vie



III. Agents anticancéreux

a. Définition d'une substance cytotoxique:

- Une substance **cytotoxique**:antitumorale anticancérereuse, antinéoplasique se définit comme une substance qui détruit les cellules transformées.



b. Classification

❖ Interactions directes avec l'ADN

- ❑ Réactions chimiques (agents alkylants)
- ❑ Modifications de structure (agents intercalants)
- ❑ Coupures (agents scindants)

❖ Interactions indirectes avec l'ADN

❑ En amont

- Antimétabolites
- Inhibiteurs enzymatique (topoisomérases)

❑ En aval

Poisons du fuseau

Pyrimidines

Purines

Nucléotides

ADN

ARN

Protéines

Enzymes, etc.

Microtubules

**En amont
Anti-
métabolites**

Interfèrent avec
les métabolites
nécessaires à
la synthèse
de l'ADN

**Intéactions
directe avec
l'ADN**

- Alcoylants
- Intercalents
- Scindants

**En aval
Anti-mitotiques**

Inhibent la
fonction
des Microtubules



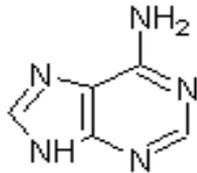
IV-Les agents alkylants

1-Les principaux agents alkylants:

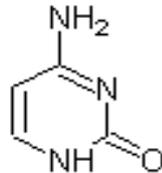
- Les moutardes à l'azote
- Les oxazophorines dont le Cyclophosphamide et l'ifosfamide
- Les sulfonylalcane
- La mitomycine C
- Complexes du platine

2-Moutardes à l'azote:

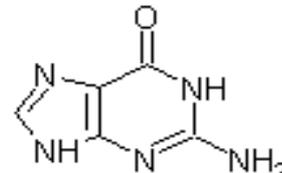
a-Définition : ce sont des composés fortement électrophiles ,capables de remplacer un H^+ d'une autre molécule par un radical alcoyl RCH_2 , $N1, N3 ,N7$ de A, $N1,N7$ de la G , $N1,N3$ de la C



Adenine



Cytosine



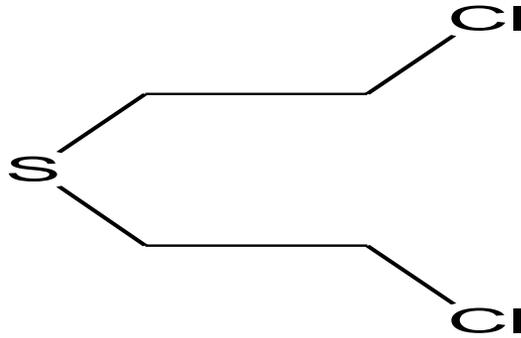
Guanine

→ des paires de bases anormales , des ponts inter-bases ou intrabases ce qui va aboutir à une inhibition de synthèse de l'ADN ,ARN ,proteines.

b-Historique:

Le hasard a joué un grand rôle dans leur découverte en tant qu'agent anticancéreux.

En 1927 , Beremblum ,étudiait la cancérisation cutanée chez le rat par action du goudron de houille , associé à l'ypérite :



1,1'-thiobis(2-chloroethane)

gazmoutarde=sulfure
d'éthyle dichloré

(Sulfure d'éthyle dichloré ou gaz moutarde, ou moutarde soufrée ,utilisé comme gaz de combat pendant la première guerre mondiale 1914-1918).

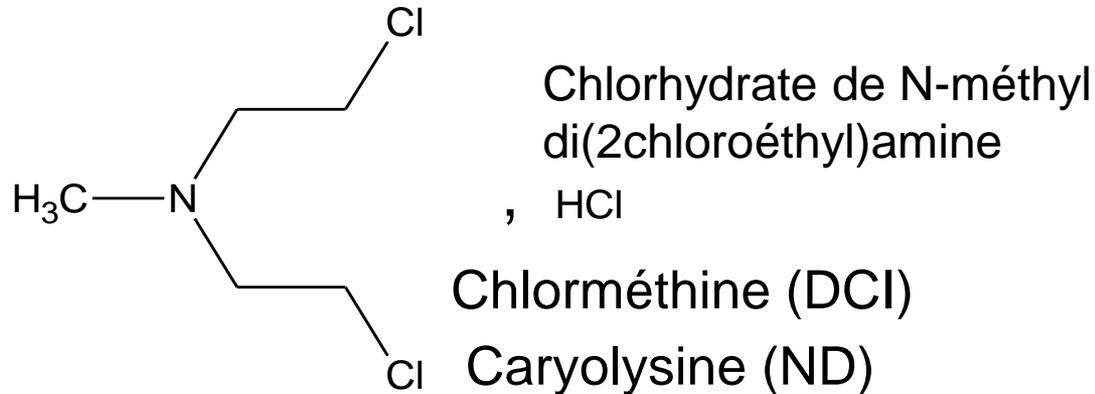
Il constata un résultat inverse de celui escompté (arrêt du développement de la tumeur).

En 1943-1947, fin de la seconde guerre mondiale un navire italien , chargé d'ypérite fut détruit au cours d'un bombardement.

En soignant les intoxiqués , les médecins notèrent , entre autre les symptômes attribuables à l'action d'ypérite, une leucopénie accentuée

De cette observation , naquit l'idée d'une utilisation contre les leucémies , caractérisées par une intense prolifération des leucocytes .

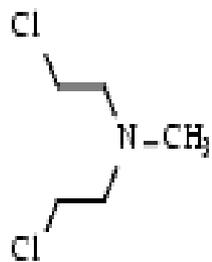
L'ypérite étant , d'une part trop toxique par ses propriétés vésicantes , et d'autre part très peu soluble dans l'eau , on se tourna vers les moutardes azotées (« S »remplacé par « N ») dont le représentant de base est :



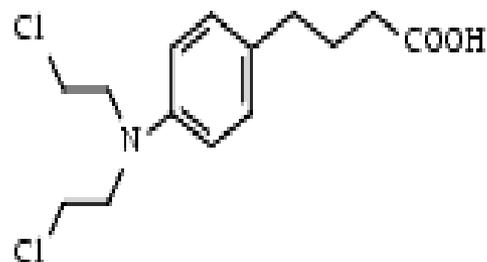
2-chloro-N-(2-chloroethyl)-N-methylethanamine

c-Principaux composés utilisés en
thérapeutique:

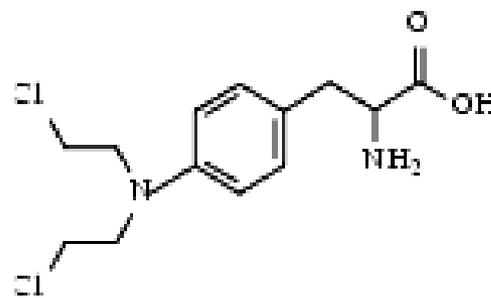
- **Chlorméthine Caryolysine®**
- **Cyclophosphamide Endoxan®**
- **ifosfamide Holoxan®**
- **melphalan Alkéran®**
- **chlorambucil Chloraminophène®**



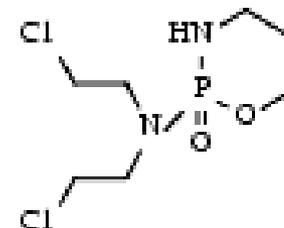
Méchloréthamine



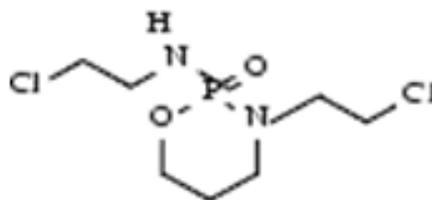
Chlorambucil



Melphalan



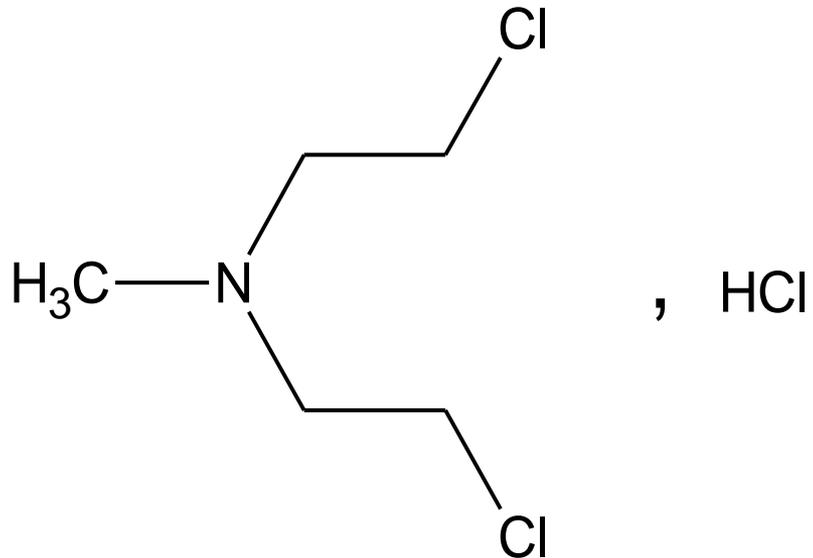
Cyclophosphamide



Ifosfamide

C-1-Chlorméthine:

*Structure:



2-chloro-*N*-(2-chloroethyl)-*N*-methylethanamine

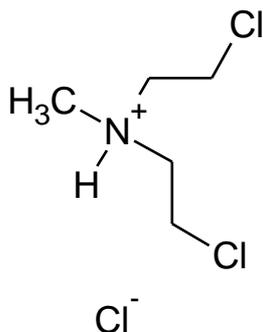
-L'azote du chlorméthine possède un doublet libre , donc ce composé est basique mais il est utilisé sous forme de chlorhydrate.

-Ces chlorhydrates se présentent sous forme de cristaux solubles dans l'eau contrairement à l'ypérite.

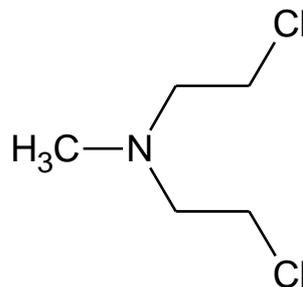
-Sont stables à PH acide , hydrolysables en solution aqueuse en 2,2' dihydroxy-N-méthyl-diéthylamine inactive d'où mise en solution extemporanée.

*Mécanisme d'action dans l'organisme:

A pH acide, le produit est stable, mais si ce dernier augmente, une partie apparaît dans l'organisme sous sa forme basique neutre.

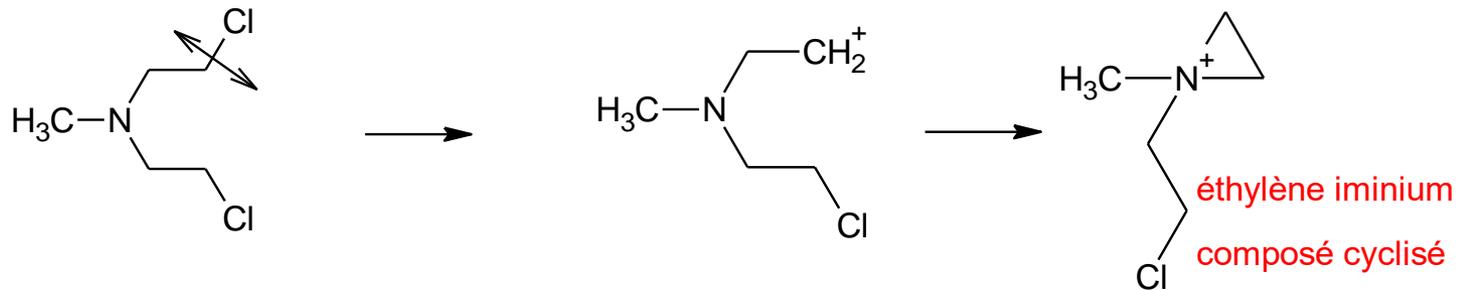


chlorhydrate de chlorméthine
forme protonée



forme basique neutre

Sous cette forme neutre, le produit subit une réaction d'élimination =scission hétérolytique et formation de l'éthylèneiminium par quaternisation interne de l'atome d'azote.



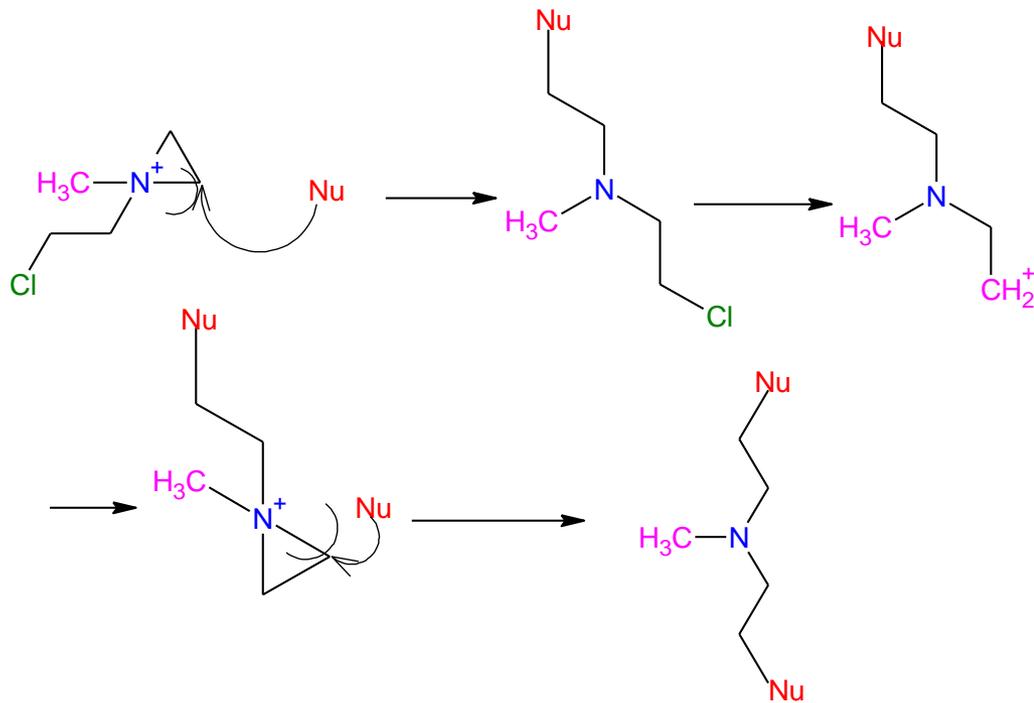
C'est cet éthylèneiminium qui représente le véritable intermédiaire actif .sa très grande réactivité a une double origine :

Origine électronique :il fonctionne comme un centre électrophile très puissant .il est vraisemblable que la charge positive de l'azote affecte , en réalité , l'ensemble de la structure qui ,de la sorte ,est comparable à un **carbocation** .

Origine stérique :

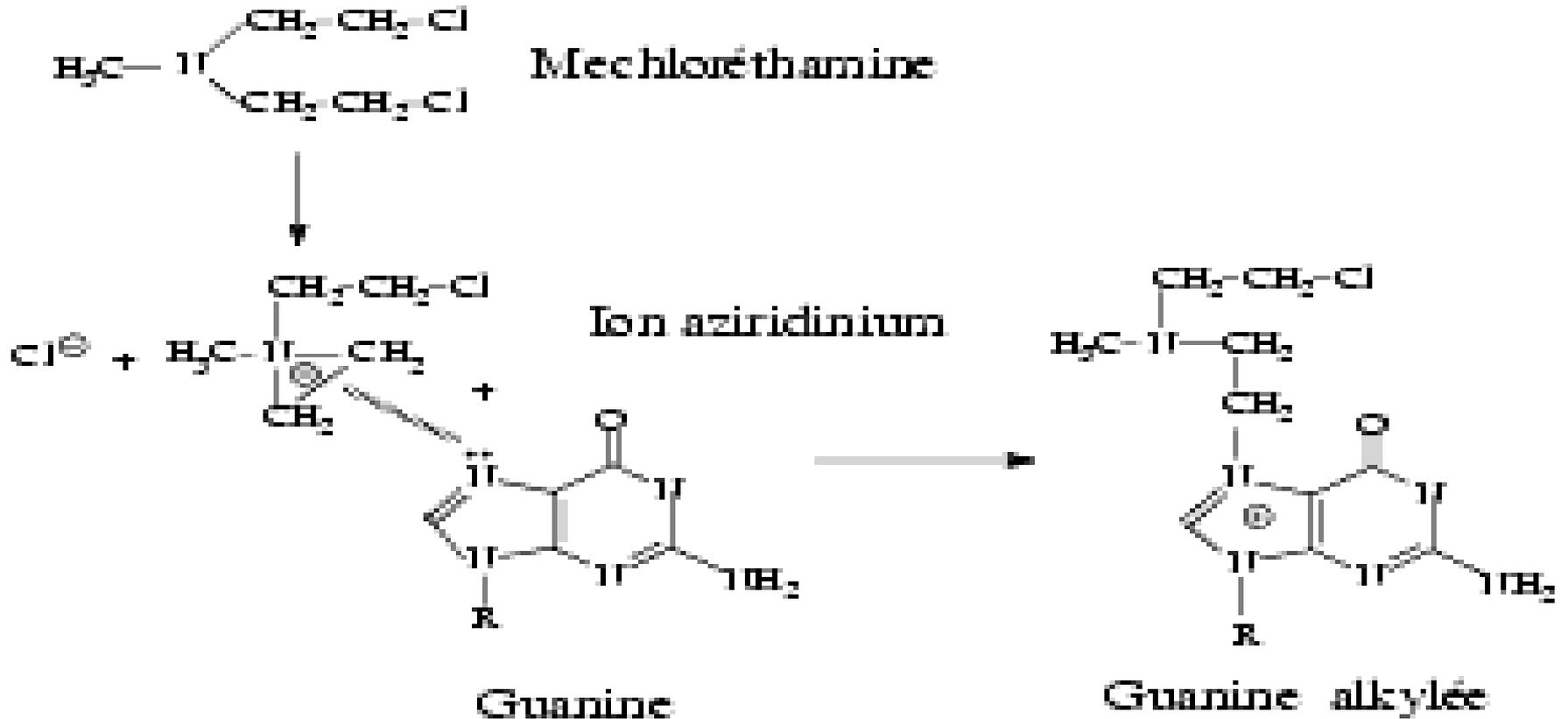
On a faire ici à un **petit cycle** dans lequel les contraintes stériques peuvent être très accentuées : le cycle tend donc à se recouvrir très vite.

=> Extrêmement réactionnel vis-à-vis de toute entité nucléophile.



⇒ greffe de deux chaînes alcoyles sur deux centres nucléophiles d'où cette dénomination d'agents alcoylants

Sachant que dans la cellule cancéreuse l'agent alkylant se fixe de façon covalente sur les atomes d'oxygène et d'azote des bases puriques et pyrimidiques (**N⁷ de la guanine principalement**).



*Usage:

- Maladie de Hodgkin(IV)en association à la vincristine.
- Lymphomes non Hodgkiniens et leucémies.
- psoriasis (application cutanée).

*Effets indésirables:

- Toxicité hématologique dose limitante
- atteinte de la muqueuse intestinale
- toxique pour le SNC
- toxicité élevée pour la MO
- action vésicante avec formation d'ampoules cutanées

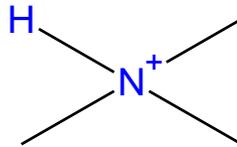
En plus de cette toxicité, l'action n'est pas spécifique:

sa forme éthylèneiminium attaque toute une série de cellules ; elle se fixe sur les protéines plasmatiques, sur les éléments figurés du sang ; elle diffuse dans les tissus sains.

=> Il n'y a finalement qu'une fraction infime qui arrive au tissu cancéreux. C'est pourquoi, on a cherché des dérivés dénués d'action vésicante et possédant une spécificité d'action aussi développée que possible vis-à-vis des cellules cancéreuses, et on a abouti à des molécules issues d'un premier développement: Thiotépa, Trétamine.

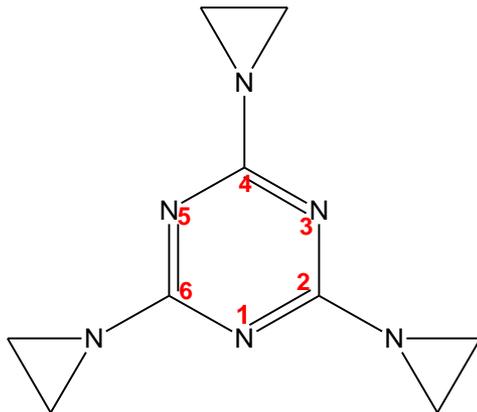
C-2-Premier type de développement:

Comme le réactif d'attaque biologique est le cycle éthylène iminium



noyau éthylèneiminium

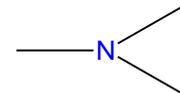
Donc: synthèse de molécules qui contiennent le éthylène imine = cycle aziridine



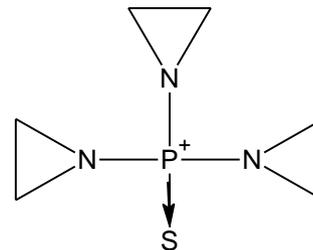
2,4,6-tris(aziridin-1-yl)-1,3,5-triazine

triéthylènemélatamine =trétamine

TEM



cycle aziridine



Sulfure de triaziridinyl-phosphine

triéthylène thiophosphoramide

Thiotépa

*Thiotépa:

Il a été utilisé dans cancer de l'ovaire, du sein , de la vessie, et dans le cancer cérébrale mais sa myélotoxicité et sa toxicité pour le SNC et la muqueuse digestive ont toujours limité son utilisation.

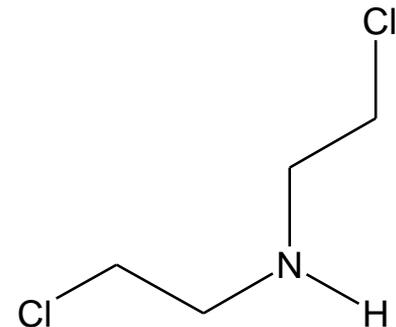
*Triéthylèneamine=Trétamine:

Il a été utilisé dans le traitement des leucémies lymphatiques et myéloïdes.

*Ces deux composés présentent une toxicité très élevée et le Thiotépa est instable en milieux aqueux, il y aura ouverture du cycle aziridine en amine, c'est ce qui a poussé les chercheurs à effectuer un deuxième type de développement aboutissant à d'autres molécules anti tumorales.

C-3-Deuxième type de développement:

Greffer le groupe actif di-(2-chloroéthyl) amino



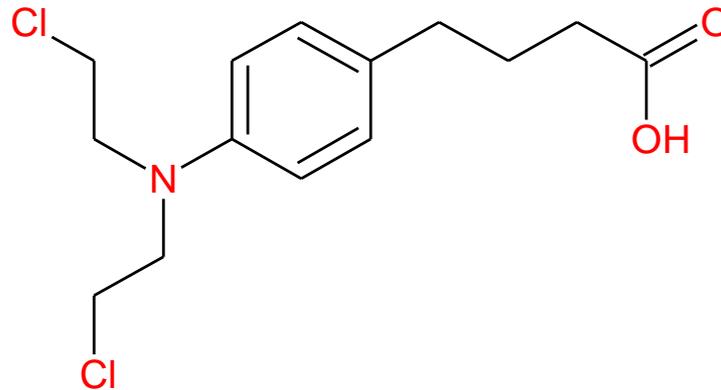
-soit sur un support aromatique

-soit sur des molécules prises parmi les produits biologiques.

Les deux composés les plus importants sont **Chlorambucil, Melphalan**

1-Chlorambucil

*Structure:



4-{4-[bis(2-chloroethyl)amino]phenyl}butanoic acid

acidep-di-(chloro-2éthyl)aminophénylbutyrique

chlorambucil (DCI) chloraminophène(ND)

***Propriétés:**

- poudre cristalline blanche
- pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et l'alcool.

***Indications:**

- Leucémies lymphoïdes chroniques.
- glomérulonéphrites chroniques, tumeurs embryonnaires du testicule
- adjuvant dans le traitement de divers cancers.

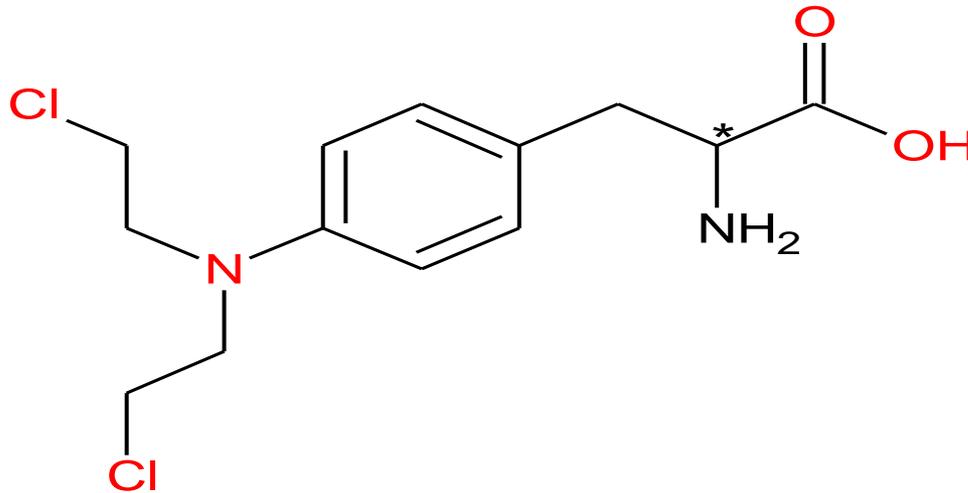
*Remarque:

Dans ce produit, le noyau aromatique a tendance à entraîner dans son système de résonance (effet M+) le doublet libre de l'azote qui devient donc moins disponible pour le phénomène de cyclisation (rencontré dans la chlorméthine), par conséquent :

- diminution de la vitesse de formation de l'ion éthylèneiminium.
- diminution de la réactivité se traduisant par un faible effet pharmacologique

2-Melphalan

*Structure chimique:



(di-(chloro-2'éthyl)amino)-4L-phénylalanine

Melphalan(DCI) =L-Sarcolysine(ND)

*Indications:

- VO: myélome multiple, adénocarcinomes avancées de l'ovaire et du sein.
- IV: traitement du myélome multiple, des lymphomes malins, des leucémies aiguës, des adénocarcinomes ovariens et mammaires

Dans ces composés, il manque toujours une spécificité d'action et présente une certaine toxicité, ce qui a abouti à d'autres composés possédant une spécificité d'action très élevée.

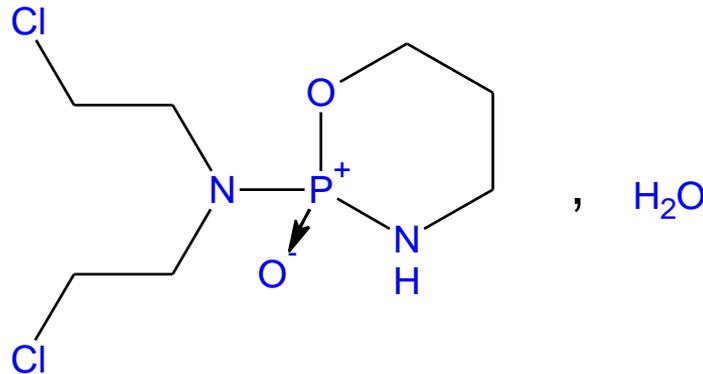
C-4-Troisième type de développement:

Synthétiser des molécules qui renferment, à l'état latent, les formes potentiellement actives et qui ne font apparaître cette activité qu'à l'endroit voulu.

=>Une réussite est le Cyclophosphamide.

1-Cyclophosphamide:

*Structure chimique:



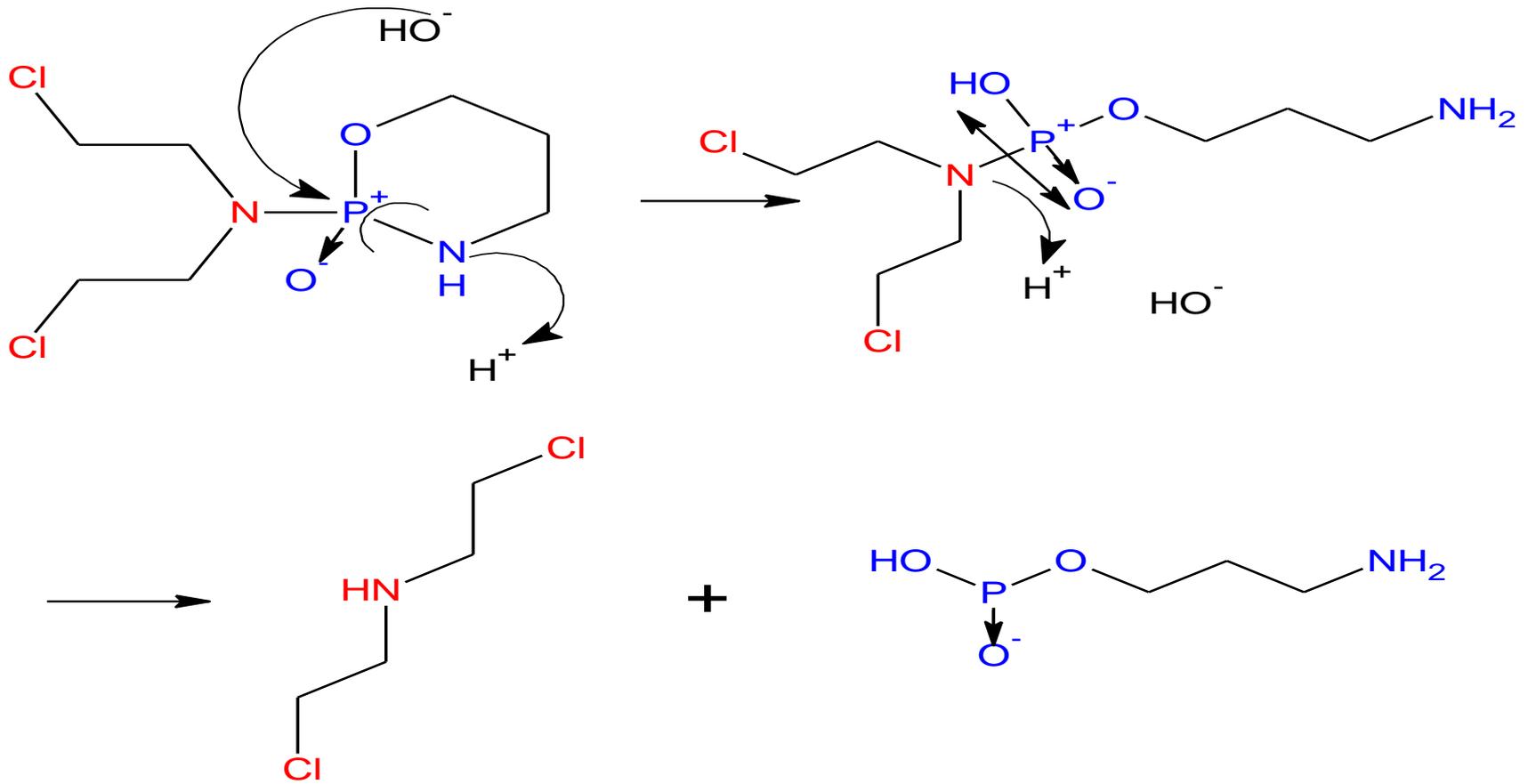
cyclophosphamide(DCI)

Endoxan (ND)

*Mécanisme d'action:

Comme tel, le produit n'a aucune activité alkylante. En effet le caractère nucléophile de l'azote est ici très atténué par la présence du radical phosphoré, attracteur d'électrons (le doublet de l'azote cesse donc d'être disponible pour la cyclisation donnant l'intermédiaire éthylèneiminium)

Cependant, par **hydrolyse** ou sous l'action, dans l'organisme, d'enzymes=les **phosphoramidases**, on obtient :



di(chloro-2éthyl)amine
 pouvant réaliser les alkylations

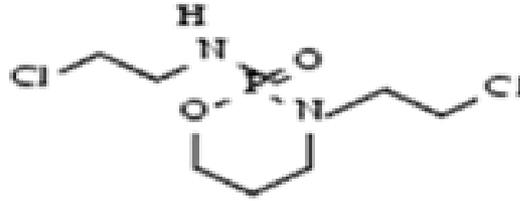
ester phosphorique inactif

***Usage:**

- Lymphopathies chroniques, cancers épithéliaux (celui de l'ovaire).
- bien toléré et moins toxique pour la MO.

2- Ifosfamide

*Structure



*Indications

- infections néoplasiques: cancer de l'ovaire, des bronches et de leurs métastases, lymphomes malins Hodgkiniens ou non, myélomes multiples.
- affections auto immunes: polyarthrites rhumatoïdes graves, certaines formes sévères de L.E.D.

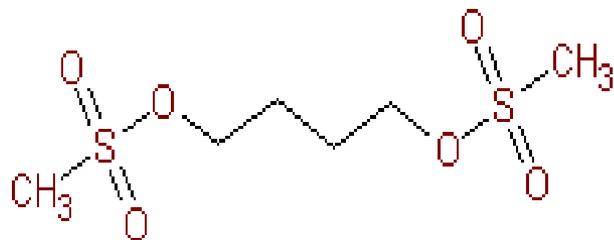
***Effets indésirables:**

- hématologique: neutropénie, thrombopénie
- digestive: nausées, vomissements
- urinaires: cystite hémorragique

sulfonylalcane

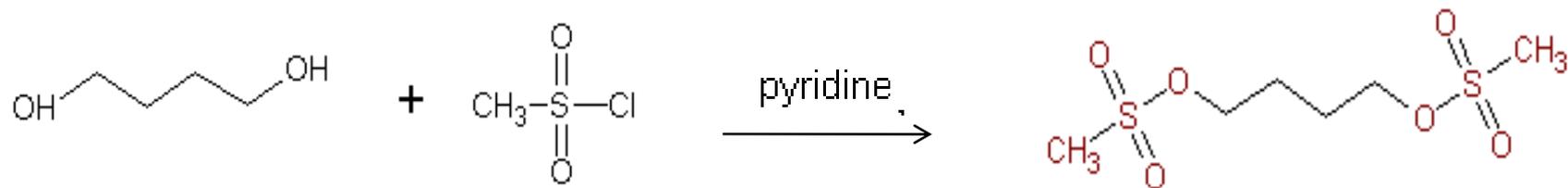
- Busulfan (Myléran*)

*Structure



*Préparation

Estérification du butan-1,4-diol par le chlorure de méthanesulfonyle en milieu pyridinique



***Mode d'action**

Site privilégié d'alkylation d'ADN: N7 de Guanine

***Indication**

LMC, thrombocytémies essentielles,

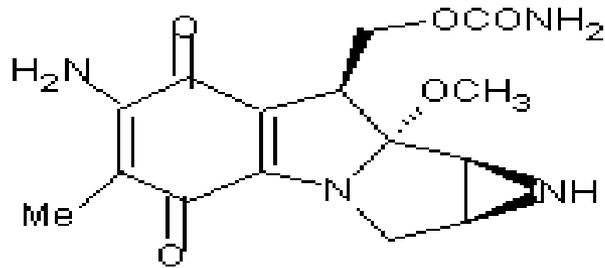
Associé au CPM → greffe de MO (pédiatrie)

La mitomycine C

- Amétycine®

ATB prdt par des souches de Streptomyces

*Structure



mitomycine C

*Mode d'action

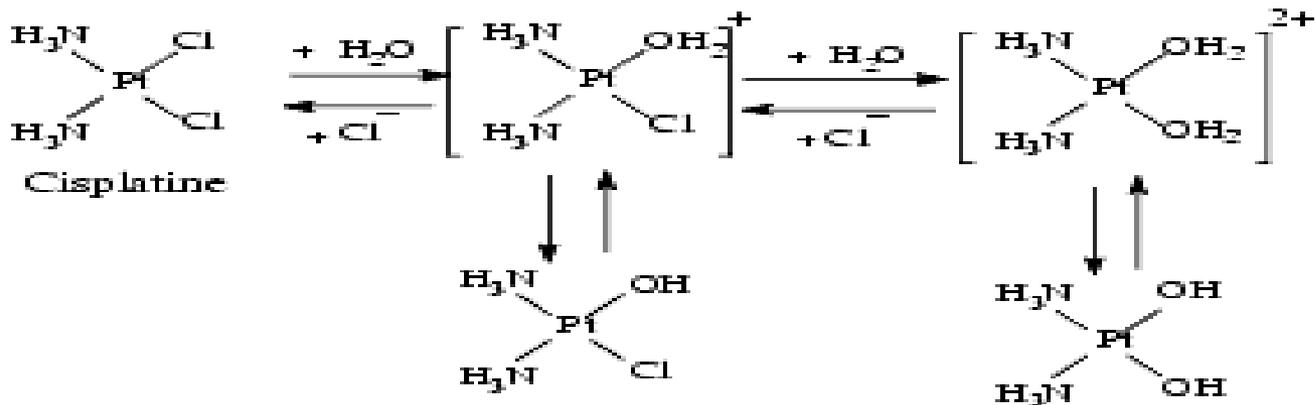
- Alkylation après bioréduction (inactive en elle même)
- Centre nucléophile sur lequel elle réagit :NH₂ en 2 (pas le N7 comme les autres alkylants)

*Indications

- Sa toxicité à dose ↗ limite son usage
- A dose + faible, en 2^{ème} intention avec les antitumoraux
- Principale utilisation est ds le trt des tumeurs de la vessie (Mitomycine intravésicale)

Complexes de platine

- Le platine, généralement à l'état II, Pt^{2+} , est lié par des liaisons covalentes à quatre substituants, dont deux substituants azotés peu labiles et deux substituants labiles (Cl ou O)
- L'ensemble forme une structure plane carrée au centre de laquelle se trouve le platine.



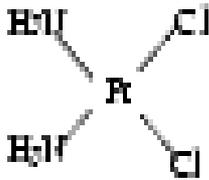
Complexes de platine

- Les ions chlore, en milieu aqueux, sont déplacés, générant un complexe hydrate, positivement chargé et fortement électrophile
- Ce complexe va interagir avec l'ADN, l'ARN ou des protéines pour former des liaisons covalentes bifonctionnelles

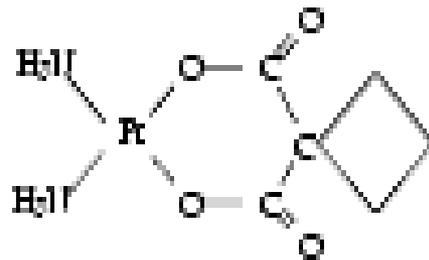
Carboplatine (Paraplatine®)

Cisplatine (Cisplatine®, Cisplatyl®)

Oxaliplatine (Eloxatine®)



Cisplatine



Carboplatine



Oxaliplatine