

Département de pharmacie Batna

Laboratoire de pharmacognosie (3^{ème} année)

LES ANTICANCEREUX D'ORIGINE NATURELLE

PLAN

I-GENERALITES

A-Définition du cancer

B-Différents types de cancer

C-La cellule cancéreuse

D-Méthode de recherche d'agents anticancéreux

E-Principaux mécanismes d'action des médicaments anticancéreux

F-Différents méthodes de traitement des cancers :

G-Agents chimiothérapie cycle-dépendants et phase-dépendants

II-LES DIFFERENTS ANTICANCEREUX D'ORIGINE NATURELLE

A-Anticancéreux issus des bactéries

B-Anticancéreux issus des actinomycétales (= antibiotiques anticancéreux)

1 – Anthracyclines

2 - Autres antibiotiques anticancéreux

C- Anticancéreux issus des végétaux supérieurs:

1-Alcaloïdes

2- Lignanes

3- Terpenoïdes

D- Anticancéreux issus des animaux

I-GENERALITES

A-Définition du cancer:

Maladie qui a pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante.

B-Différents types de cancer :

On distingue généralement :

- **Les carcinomes :**

Cancer d'un épithélium, c'est-à-dire une surface composée uniquement de cellules

- **Les sarcomes :**

Cancers proliférant dans des tissus conjonctifs comme les os.

- **Les cancers hématopoïétiques :**

Cancer des cellules sanguines.

C-La cellule cancéreuse :

-Cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire de la cellule tumorale est constitué de quatre étapes successives :

- la phase G1 de préparation à la réplication ;
- la phase S de réplication de l'ADN ;
- la phase G2 de préparation à la mitose ;
- la phase M ou mitose (dédoublément des chromosomes).

La durée moyenne du cycle cellulaire est de 2 jours.

D-Méthode de recherche d'agents anticancéreux :

1-Sélection de composés antitumoraux :

- approche générale
- essais in vitro
- essais in vivo

2-Recherche clinique de médicaments anticancéreux :

- Essais de phase I, de phase II et de phase III.

E-Principaux mécanismes d'action des médicaments anticancéreux :

- 1-antimétabolites
- 2-les alkylants
- 3-intercalants
- 4-Poisons du fuseau mitotique
- 5-Anticorps monoclonaux

F-Différents méthodes de traitement des cancers :

- La chirurgie
- La radiothérapie.
- Les antinéoplasiques :

✓ **L'hormonothérapie :**

Supprime ou de réduit le taux et l'action des hormones susceptibles de favoriser la croissance tumorale.

✓ **Les cytokines :**

L'interleukine-2 est utilisé dans le traitement de certaines formes métastatiques de cancer rénal et de mélanome malin.

✓ **La chimiothérapie :**

A pour but d'altérer le fonctionnement de la cellule cancéreuse

-empêchant la cellule de se diviser,

-provoquant des altérations métaboliques ou morphologiques conduisant à la mort cellulaire.

G-Agents chimiothérapie cycle-dépendants et phase-dépendants :

- Les cytotoxiques n'agissent que sur les cellules engagées dans le cycle de multiplication cellulaire, à l'exception de quelques rares produits dits **cycle-indépendants** agissant pendant le cycle de multiplication cellulaire ou pendant la phase d'attente.

On distingue :

- **Les agents phase-dépendants:** qui agissent sur des cellules se trouvant à une phase précise du cycle cellulaire (antimétabolites et antimitotiques)

- **Les agents cycle-dépendants** : qui agissent sur des cellules à condition qu'elle soit dans le cycle cellulaire (alkylants et intercalants)

II-LES DIFFERENTS ANTICANCEREUX D'ORIGINE NATURELLE :

A-Anticancéreux issus des bactéries :

L-asparginase :

- Enzyme
- *Escherichia coli* (Enterobactériaceae)
- Hydrolyse de la L-asparagine extracellulaire indispensable à certaines cellules leucémiques.

Emploi :

- leucémies aiguës, par voie IM ou IV (KIDROLASE®)
- Pas de résistance croisée avec les autres anticancéreux

Hépatotoxicité

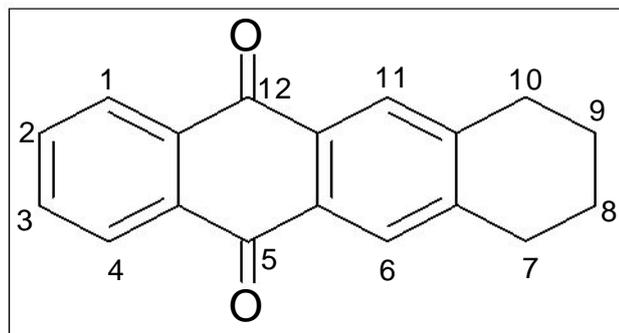
B-Anticancéreux issus des actinomycétales (= antibiotiques anticancéreux) :

1-ANTHRACYCLINES :

a-Caractères généraux :

Structure chimique :

- Antibiotiques hétérosidiques
- génine quinonique tétracyclique linéaire (dérivée du naphtacène)



- partie osidique comportant au moins une osamine.

Mécanismes d'action:

- Intercalation dans l'ADN
 - Blocage de la synthèse de l'ADN et des ARN
 - Inhibition de l'ADN topoisomérase II.
- Génération d'anions superoxydes.

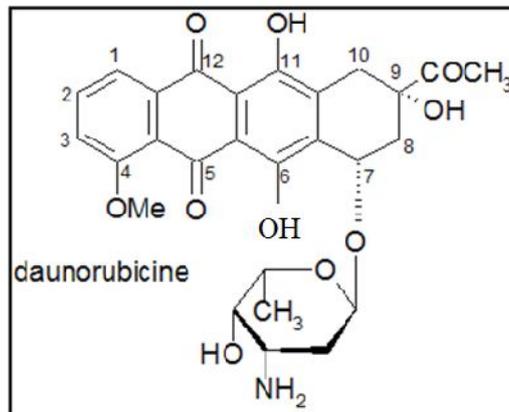
Indications thérapeutiques :

- Leucémies aiguës et chroniques, maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens, certaines tumeurs solides (en particulier cancers du sein)
- Voie d'administration : IV stricte dans la tubulure d'une perfusion
- **toxicité** cardiaque cumulative (facteur limitant la posologie)

b-Principales anthracyclines utilisées :**b-1 - Daunorubicine et dérivés**

Daunorubicine = daunomycine = rubidomycine (CERUBIDINE®)

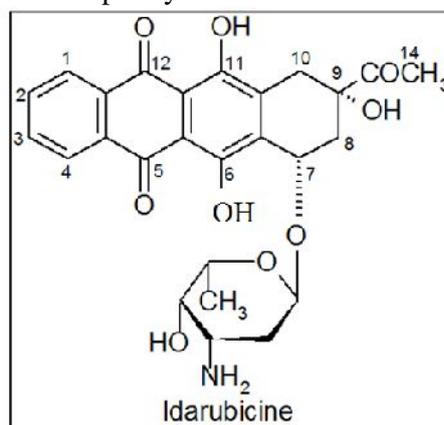
Produite par *Streptomyces coeruleo-rubidus* et *Streptomyces peucetius* var *carneus*.



- Indications : leucémies, maladie de Hodgkin, autres lymphomes
- Dose totale maximale : 600 mg/m²
- Daunorubicine liposomale (DAUNOXOM®) : traitement du sarcome de Kaposi évolué associé au Sida et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues.

Idarubicine (ZAVEDOS®) :

Déméthoxydaunorubicine obtenue par synthèse totale

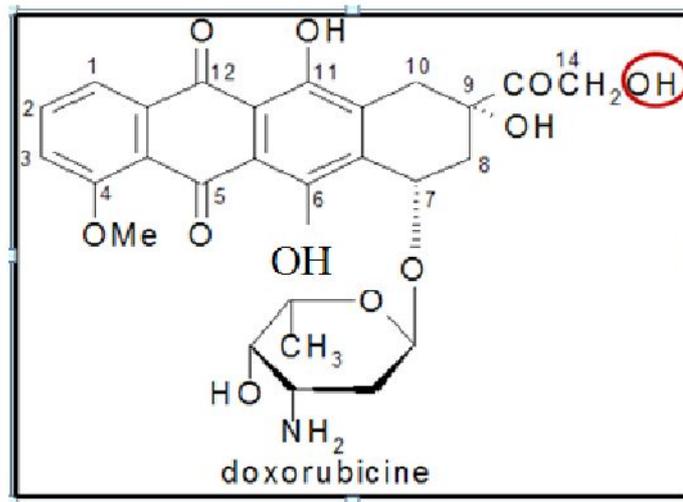


- Leucémies aiguës myéloblastiques et leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute
- Dose totale maximale : 93 mg/m² (enfant)
- Voie *per os* (gélules) ou voie IV (poudre pour perf.)
- Incompatibilité avec l'héparine (précipitation)

b-2 - Doxorubicine et dérivés

• **Doxorubicine** (chlorhydrate) = adriamycine (ADRIBLASTINE[®], DOXORUBICINE[®], DAKOTA[®])

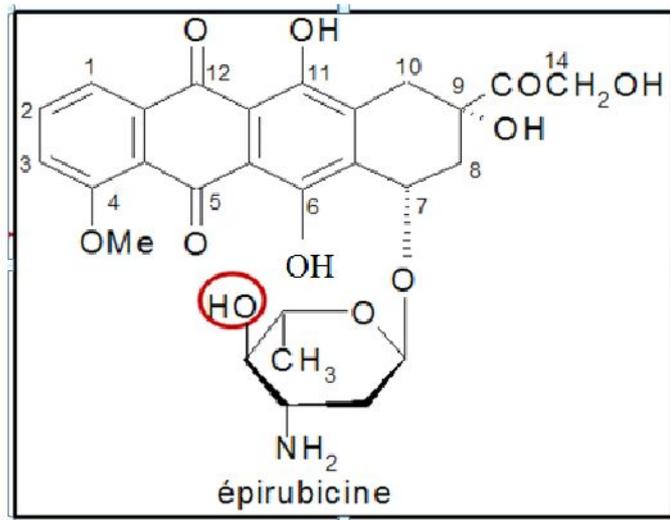
- Produite par *Streptomyces peucetius* var *caesius* ou par hémisynthèse à partir de la daunorubicine
- Structure : 14-hydroxydaunorubicine



- Indications : carcinomes du sein, sarcomes des os et des parties molles, maladie de Hodgkin, autres lymphomes, leucémies, tumeurs solides et cancers divers (poumon, vessie, ovaire, estomac)
 - Dose totale maximale : 550 mg/m²
 - Doxorubicine liposomale
- CAELYX[®]: traitement de 1^{ère} intention de sarcome de Kaposi évolué associé au Sida.
- MYOCET[®] (+cyclophosphamide): traitement du cancer du sein métastatique

ƆEpirubicine (FARMORUBICINE[®])

Structure : 4'-épidoxorubicine, obtenue par hémisynthèse à partir de la doxorubicine

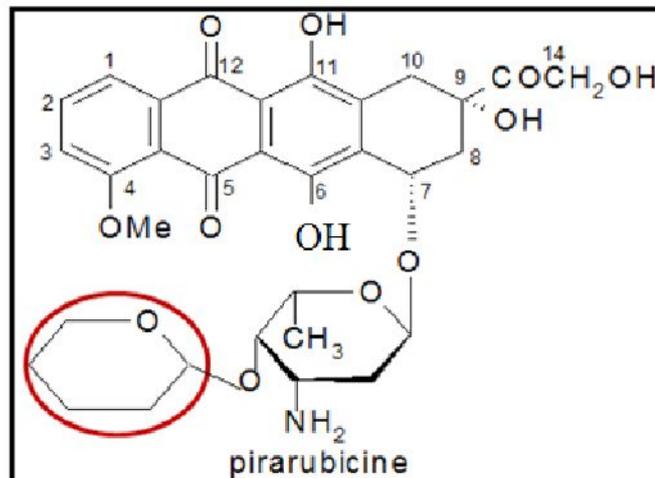


- Indications : analogues à celles de la doxorubicine
- Cardiotoxicité et hématotoxicité plus faibles que la doxorubicine

Dose totale maximale : 900 mg/m²

ƆPirarubicine (THEPRUBICINE[®]):

- 4'-tétrahydropyranyldoxorubicine, obtenue par hémisynthèse à partir de la doxorubicine

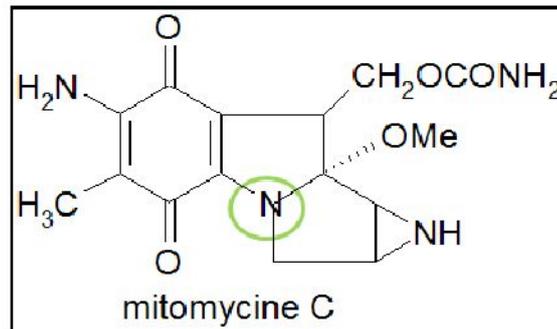


- Indications : cancer du sein métastaté
- Faible cardiotoxicité

2-Autres antibiotiques anticancéreux :

• Mitomycine C: (AMETYCINE®)

- Produite par *Streptomyces caespitosus*
- Quinone tétracyclique azotée comportant un cycle aziridine -> activité alkylante



- Emplois
- Traitement de diverses tumeurs solides (estomac, côlon) :
- Traitement de tumeurs de la vessie : voie endovésicale
- Toxicité hématologique et rénale

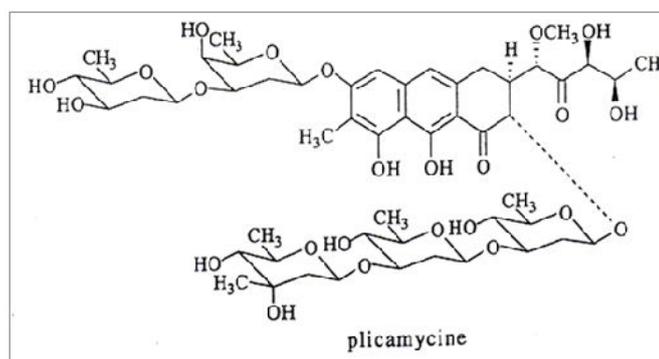
• Bléomycine-sulfate :(BLEOMYCINE ROGER BELLON®)

- Produite par *Streptomyces verticillus*
- Peptide basique de structure complexe
- Emplois : carcinomes des tissus malpighiens, carcinomes testiculaires, lymphomes hodgkinien et non hodgkiniens
- Bonne tolérance hématologique mais toxicité pulmonaire cumulative (dose totale maximale : 300 mg)

• Plicamycine = mithramycine DCF (MITHRACINE®)

- Produite par *Streptomyces plicatus*

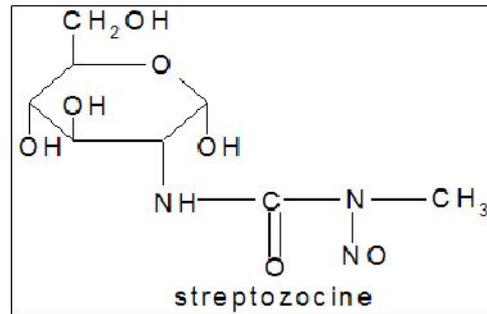
Hétéroside à génine dérivée de l'antracène



- Emplois très limités : hypercalcémies malignes
- Toxicité très élevée plaquettaire (hémorragie), hépatique et rénale

Streptozocine (ZANOSAR®) :

- Produite par *Streptomyces acromogenes* var *streptozoticus*
- D-glucosamine portant un groupement N-méthylnitrosourée



- Emplois : tumeurs malignes des îlots de Langerhans
- voie IV
- Toxicité rénale et hématologique action diabétogène

C- Anticancéreux issus des végétaux supérieurs :

1-Alcaloïdes :

a-Alcaloïdes de la pervenche tropicale et composés apparentés :

à Origine: *Catharanthus roseus*, Apocynaceae

- Parties aériennes : alcaloïdes
- Monomères et dimères
- Alcaloïdes dimères obtenus par extraction (vinblastine, vincristine) : rendement faible
- hémisynthèse à partir de monomères obtenus par extraction (catharanthine et vindoline) -> vinblastine, vinorelbine
- Hémisynthèse à partir des dimères

-vinblastine -> vincristine (oxydation)

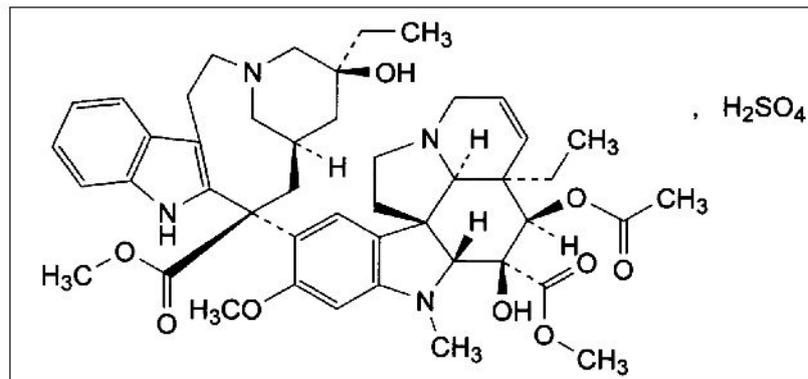
-vinblastine -> vindésine (hydrolyse, amidification)

à Propriétés pharmacologiques:

- Blocage de la mitose en métaphase par fixation sur la tubuline (poisons du fuseau) -> activité phase-dépendante
- Toxicité hématologique, **neurologique**, broncho-pulmonaire

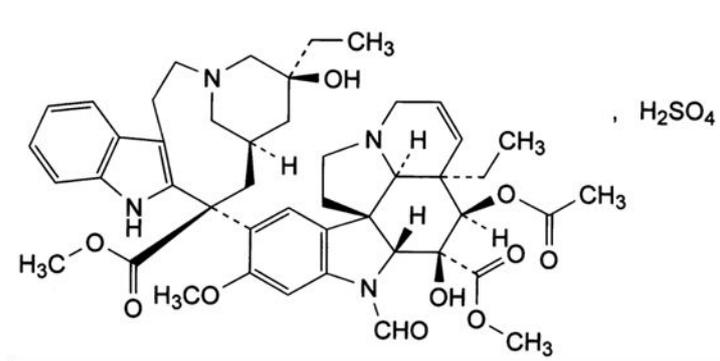
à Principaux alcaloïdes dimères utilisés

• **Vinblastine (VLB) - sulfate** : - (VELBE®)



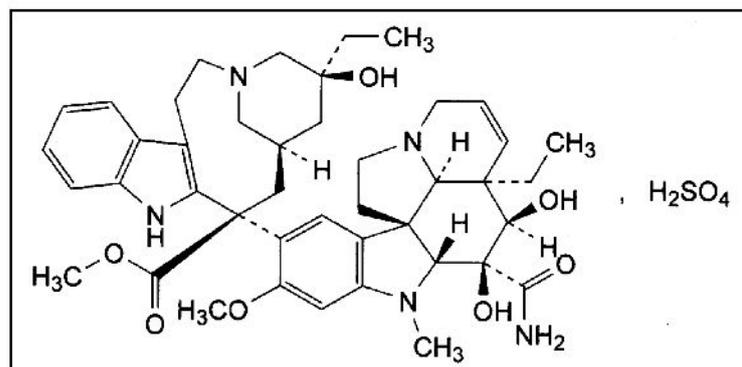
- Emplois : maladie de Hodgkin et certaines tumeurs solides (sein, ovaire, testicule, poumon...)

• **Vincristine (VCR) - sulfate** : (ONCOVIN®)



- Emplois : leucémies aiguës, lymphomes, tumeurs solides (sein, utérus)
- Toxicité hématologique plus faible et neurologique plus élevée que celle de la vinblastine

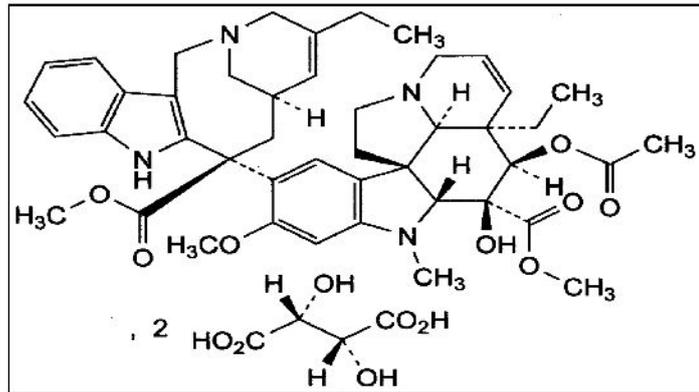
• **Vindésine (= désacétylvincristine) - sulfate** : - (ELDISINE®)



- Emplois : voisins de ceux de la vincristine

- Toxicité neurologique moins élevée que celle de la vincristine

⊖ **Vinorelbine** (= 5'-noranhydrovinblastine) (NAVELBINE®)



- Emplois : cancer du poumon non à petites cellules (voie orale) et cancer du sein métastatique (voie orale et IV)

Toxicité plus faible que celle de la vinblastine

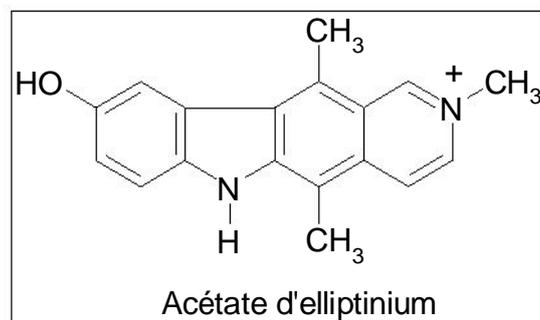
b-Ellipticine et dérivés

à Origine:

- Ellipticine et 10-méthoxyellipticine
- Alcaloïdes isolés d'*Ochrosia elliptica* et autres *Ochrosia* (Apocynaceae)
- Activité anticancéreuse mais mauvaise biodisponibilité

Préparation d'analogues de synthèse

à Dérivé utilisé : acétate d'elliptinium (CELIPTIUM®)

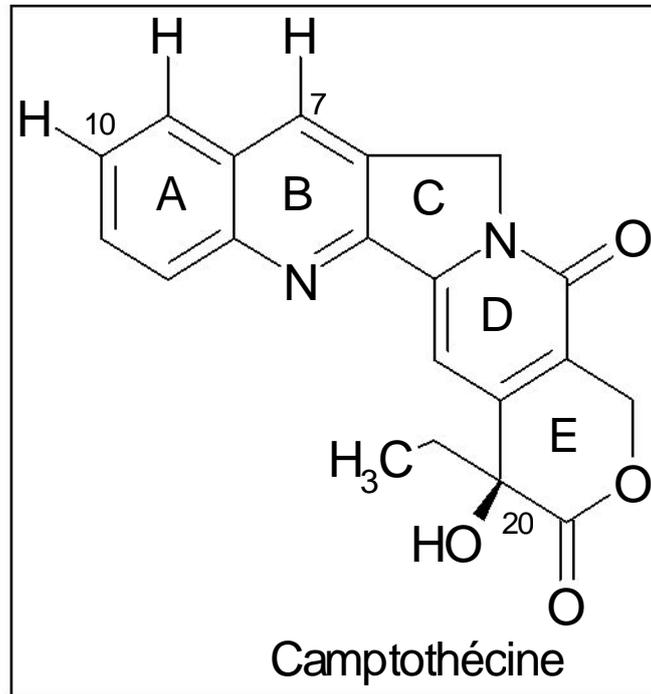


- Oncostatique par inhibition de la topoisomérase II
- Emplois : cancer du sein métastatique (métastases osseuses)
- Toxicité élevée : risque hémolytique grave, néphrotoxicité

c-Camptothécine et dérivés :

à Origine : *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae)

Camptothécine et 10-hydroxycamptothécine



à **Dérivés utilisés (hémisynthèse ou synthèse totale)** Dérivés de la 10-hydroxycamptothécine, inhibiteur de la topoisomérase I :

Œirinotecan DCI (CAMPTO®)

prodrogue du composé "SN 38" (7-éthyl-10-hydroxycamptothécine)

- indication : cancer colorectal métastatique après échec du 5-FU, en monothérapie
- toxicité, limitative : myélosuppression

Œtopotécan DCI (HYCAMTIN®)

- indication carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou de plusieurs lignes de chimiothérapie
- toxicité hématologique dose-dépendante

2- Lignanes : podophyllotoxine et dérivés

à **Origine :**

Podophyllum peltatum, Podophyllum emodi (Berberidaceae)

Rhizomes : riche en lignanes.

à **Activité pharmacologique**

- Activité antitumorale résultant de mécanismes discutés (fixation sur la tubuline, inhibition de l'ADN-topoisomérase II)
- Préparation de dérivés de la podophyllotoxine plus solubles et moins toxiques

à Podophyllotoxine et dérivés hémisynthétiques utilisés

• Podophyllotoxine (CONDYLINE[®], WARTEC[®])

- Emplois : traitement des condylomes acuminés externes (voie locale)

b- Dérivé hémisynthétique de la 4-épi-podophyllotoxine

- Etoposide - Ph. Eur. (= VP 16213) (VEPESIDE SANDOZ[®], CELLTOP[®], ETOPOSIDE PIERRE FABRE[®])

Etoposide

- Emplois : leucémie, lymphomes, certaines tumeurs solides (sein, thyroïde, testicule, poumon)
- Formes
- solution injectable (dans un co-solvant) pour perfusion
- lyophilisat pour usage parentéral : phosphate d'étoposide = ETOPOPHOS[®]

Assez bonne tolérance hématologique

3-Terpénoïdes :

a-Taxoïdes

à Origine :

- *Taxus baccata*, *Taxus brevifolia*, Taxaceae
- Taxoïdes : structure diterpénique (squelette taxane) - fonctions hydroxyles estérifiées

à Activité pharmacologique

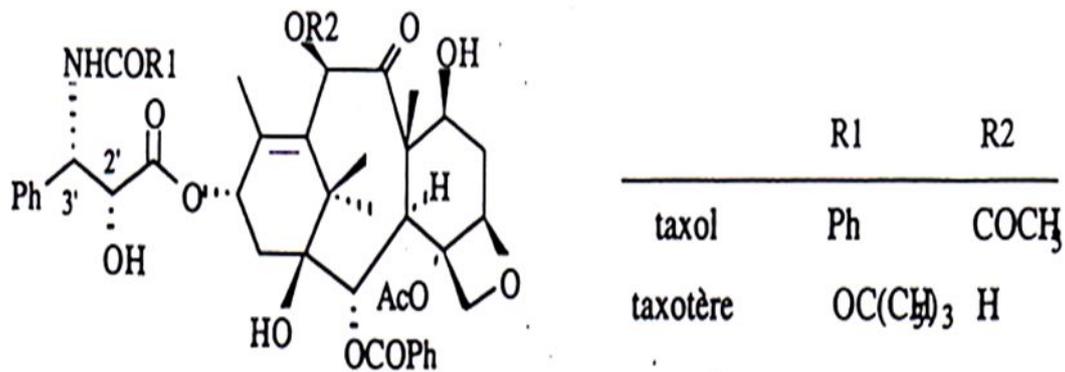
Poisons du fuseau : favorisent la formation des microtubules et inhibent leur désassemblage en tubuline

à Emplois

• Taxol (= paclitaxel DCI), TAXOL[®] - usage hospitalier

Obtention

- Extraction à partir des écorces de *Taxus brevifolia* hémisynthèse à partir de la 10-décétylbaccatine III



à Emploi :

- Carcinomes métastatiques de l'ovaire
- Traitement de deuxième intention du cancer métastatique du sein

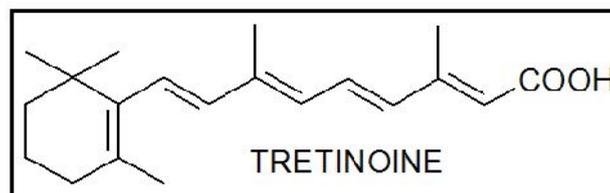
Cancer bronchique non à petites cellules (+ cisplatine)

Docétaxel DCI, TAXOTERE® - usage hospitalier

Emploi.

- En monothérapie, traitement du cancer du sein localement, avancé ou métastatique
- Traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie

b-Rétinoïdes : trétinoïne DCI VESANOID® - usage hospitalier.



Emploi : induction de rémissions en cas de leucémie aiguë promyélocytaire (l'association avec une chimiothérapie standard augmente de la durée de survie et réduit le risque de rechute.

III- ANTICANCEREUX ISSUS DES ANIMAUX:

Squalamine : extrait à partir de foie de certain requin et possède une activité anti-tumorale.