

Cours de chimie thérapeutique  
3<sup>eme</sup> année Pharmacie

# Les Antimétabolites

(médicaments anticancéreux)

**Dr AISSAOUI M.D.**

*Enseignant chercheur H-U en Chimie Thérapeutique*

Année Universitaire 2021-2022

# Introduction

Les antimétabolites inhibent la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, en se substituant à l'un de leur métabolites normaux ou en inhibant des enzymes clefs

## LES ANTIFOLIQUES

Le **Méthotrexate** agit comme un faux substrat

Doit être associé à l'acide folique pour réduire sa toxicité hématologique, cutanéomuqueuse et digestive

## LES ANTIPURIQUES

Analogues des bases puriques qui inhibent la biosynthèse des nucléotides normaux et leur incorporation dans l'ADN

**Meraptopurine (Purinéthol®)**

**Fludarabine (Fludara\*)**

# Introduction

## LES ANTIPYRIMIDIQUES

Analogues des bases pyrimidiques qui inhibent la biosynthèse des nucléotides normaux et leur incorporation dans l'ADN

Le 5-fluorouracile ou 5-FU

La cytarabine ou ARA-C

Gemcitabine

Acide folique



Bases

Nucléosides



Nucléosides phosphorylés

### ANTIMÉTABOLITES

- Antifoliques
- Antipuriques
- Antipyrimidiques
- Gemcitabine

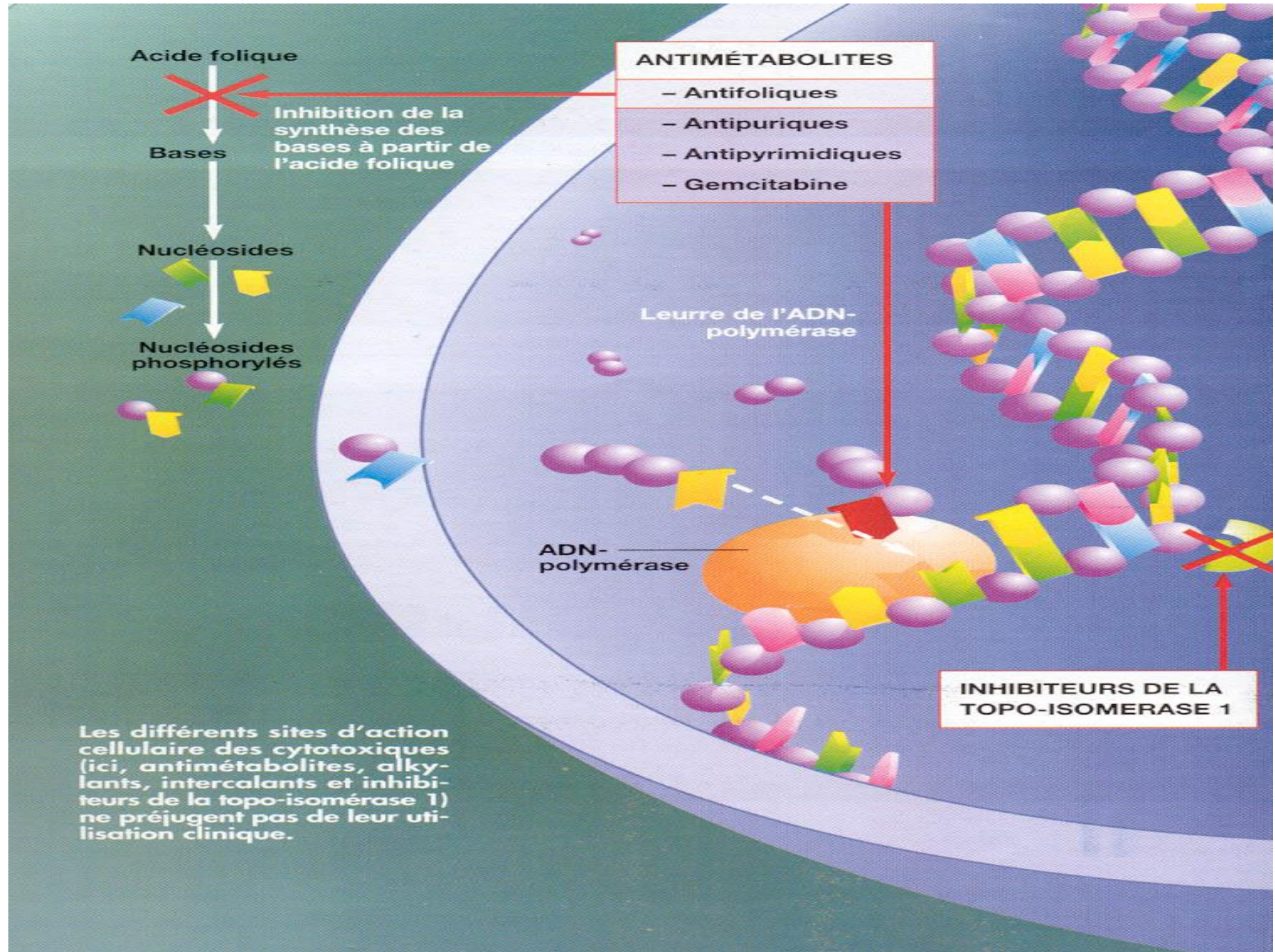
Inhibition de la  
synthèse des  
bases à partir de  
l'acide folique

Leurre de l'ADN-  
polymérase

ADN-  
polymérase

INHIBITEURS DE LA  
TOPO-ISOMERASE 1

Les différents sites d'action  
cellulaire des cytotoxiques  
(ici, antimétabolites, alkylants,  
intercalants et inhibiteurs de la  
topo-isomérase 1) ne préjugent pas de leur utilisation clinique.



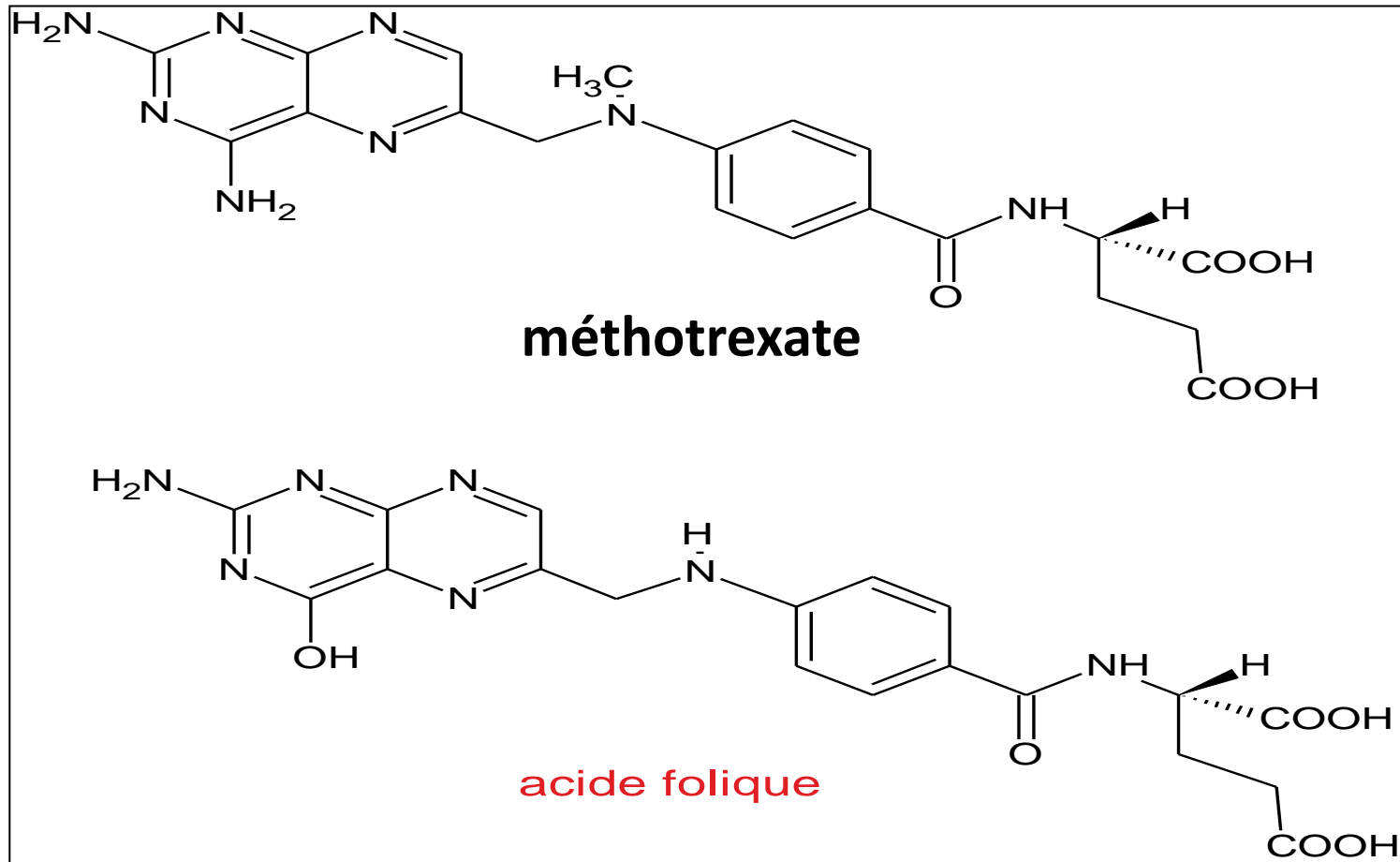
# LES ANTIFOLIQUES

## Méthotrexate

### \*Structure

Sa structure s'apparente avec celle de l'acide folique

L'acide folique est un composé hydrosoluble dont le rôle biochimique est déterminant pour la croissance cellulaire



MTX: c'est l'acide 4-amino-10-méthylfolique

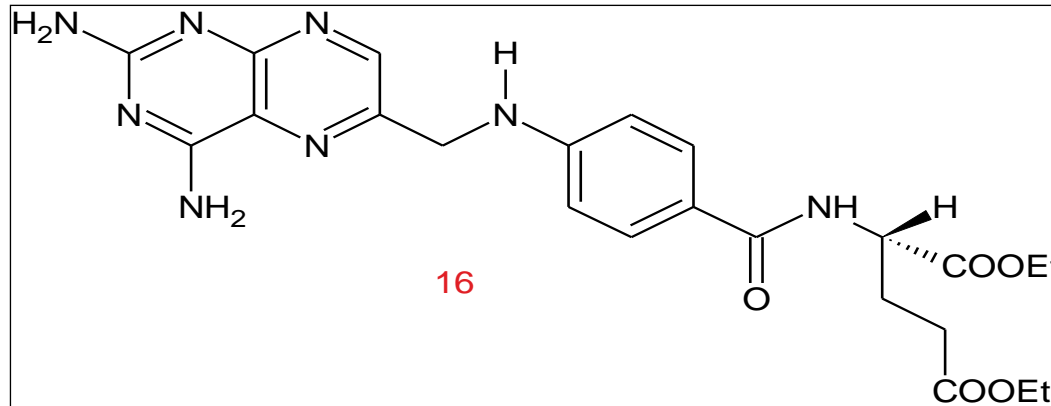
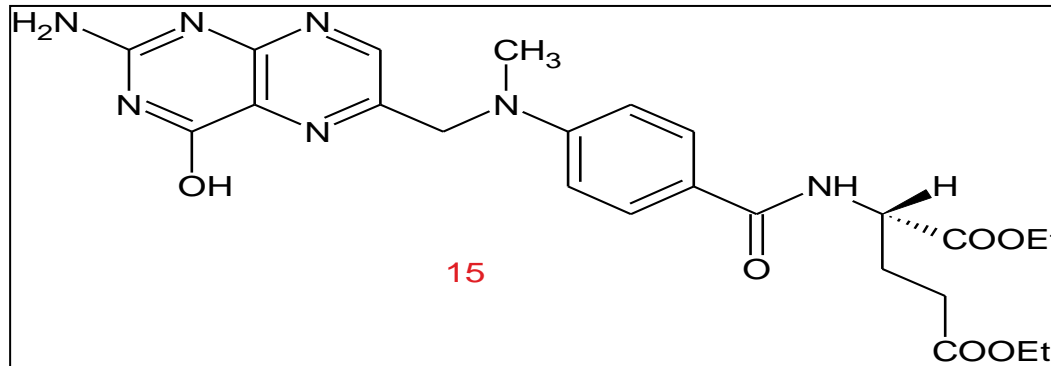
La configuration S est déterminante pour l'activité

# \*Stabilité

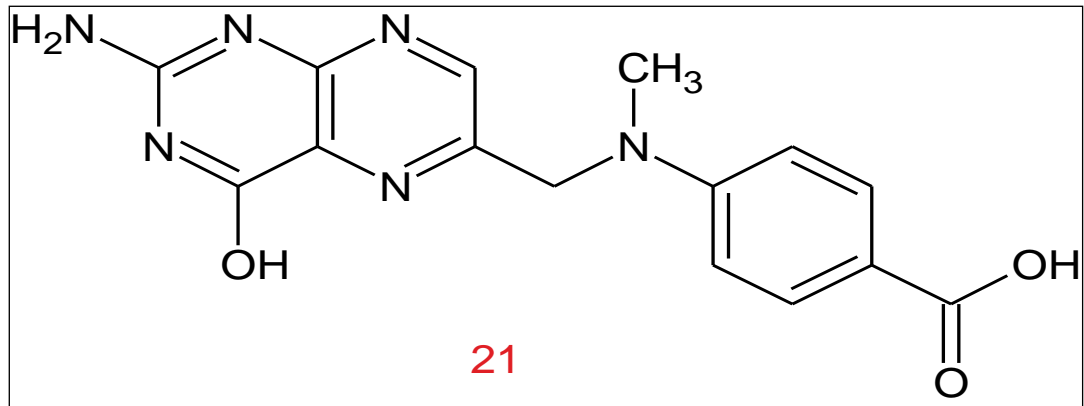
\*A l'état solide: photodécomposition s/l'action de la lumière vive

Méthoptérine  $\longrightarrow$  désamination en 4 [15]

Aminoptérine  $\longrightarrow$  déméthylation en N10 [16]



\*En solution aqueuse acide => décomposé en acide 10-méthylptéroïque ( rupture de la liaison amide et désamination en 4 )





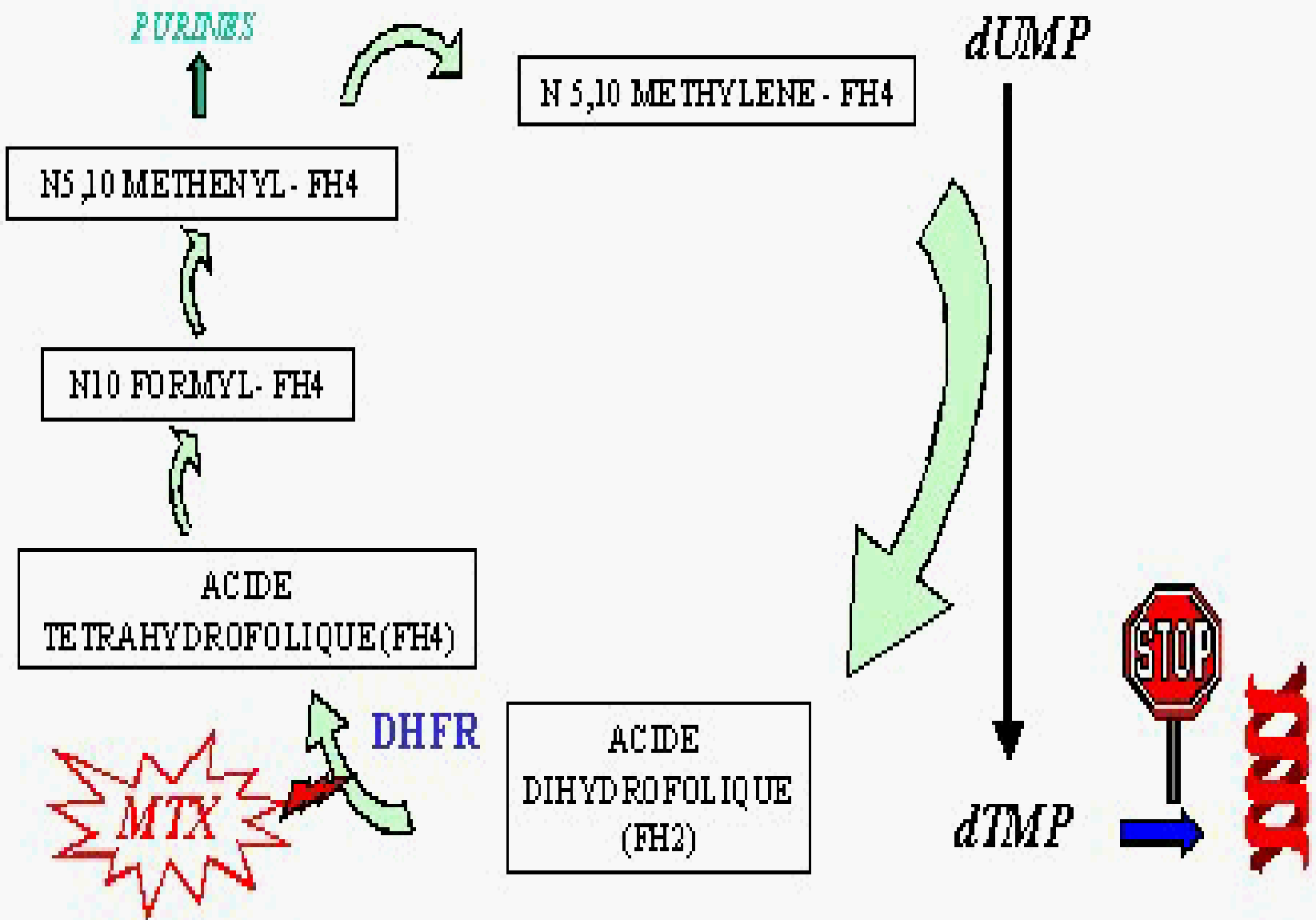
## \*Mécanisme d'action

DHF réductase => conversion de la DiHydroFolate en TétrahydroFolate

-THF sera transformée en méthylène tétrahydrofolate qui va transporter un radical méthyle vers les chaînes de biosynthèse des bases puriques et pyrimidiques.

-le Méthotrexate agit en inhibant la DHFR nécessaire à la synthèse d'ADN cellulaire.

-inhibition de nature compétitive : en présence de [ ] cellulaire élevées en ac folique, le Méthotrexate est déplacé de ses sites de liaison sur la DHFR.



**CYCLE DES FOLATES DONNEURS DE GROUPEMENTS « METHYL »**

Donc on remarque que le Méthotrexate interfère avec les voies du métabolisme cellulaire essentiellement par l'inhibition directe de la **dihydrofolate réductase** pour laquelle il a une très forte affinité

-Une accumulation d'acide dihydrofolique et une carence en folates réduits

-Blocage de la voie de synthèse de novo purine /pyrimidine

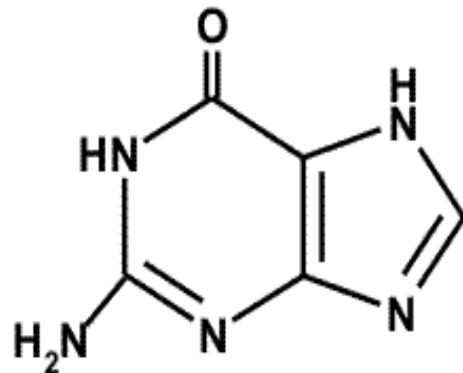
## \*Indications

- Adénocarcinomes mammaires et ovariens
- Carcinomes bronchiques à petites cellules
- LAL
- Lymphomes malins non Hodgkiniens et les ostéosarcomes

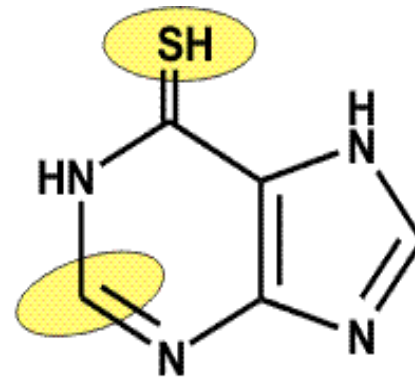
# LES ANTIPURIQUES

Analogues des bases puriques qui inhibent la biosynthèse des nucléotides normaux et leur incorporation dans l'ADN

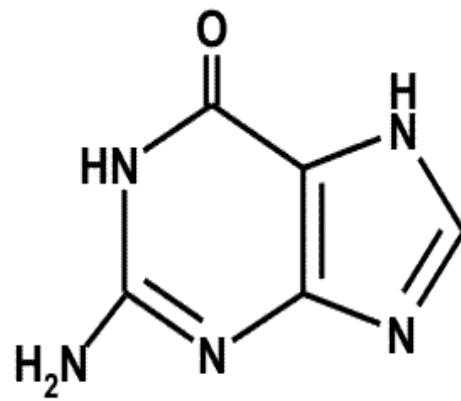
- Par modification des substituants de l'hétérocycle purine en position 6 et 2 conduisant à la 6-mercaptopurine, à la 6-thioguanine et à la cladribine.



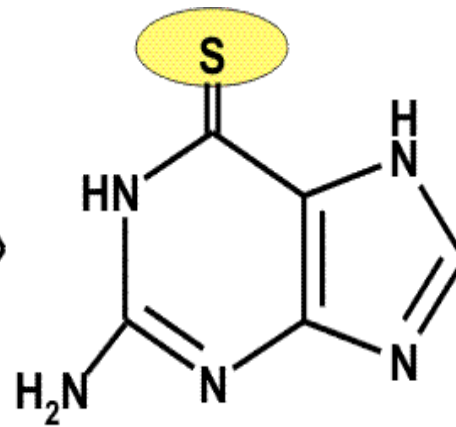
Guanine



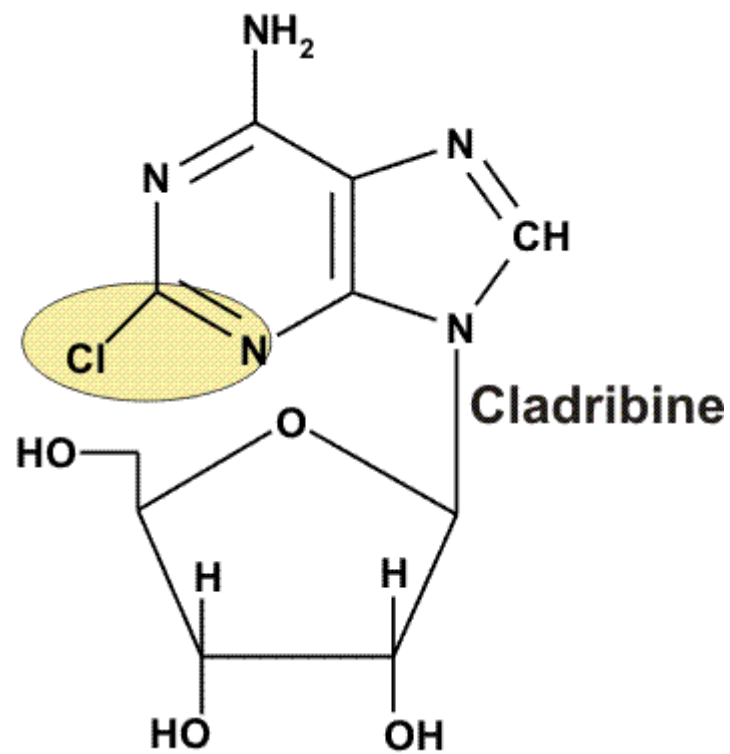
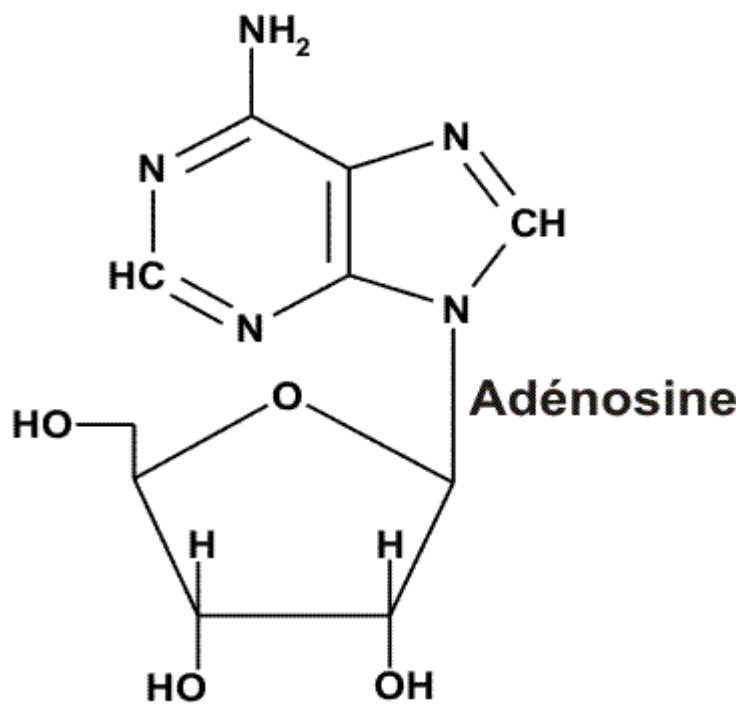
6-Mercaptopurine



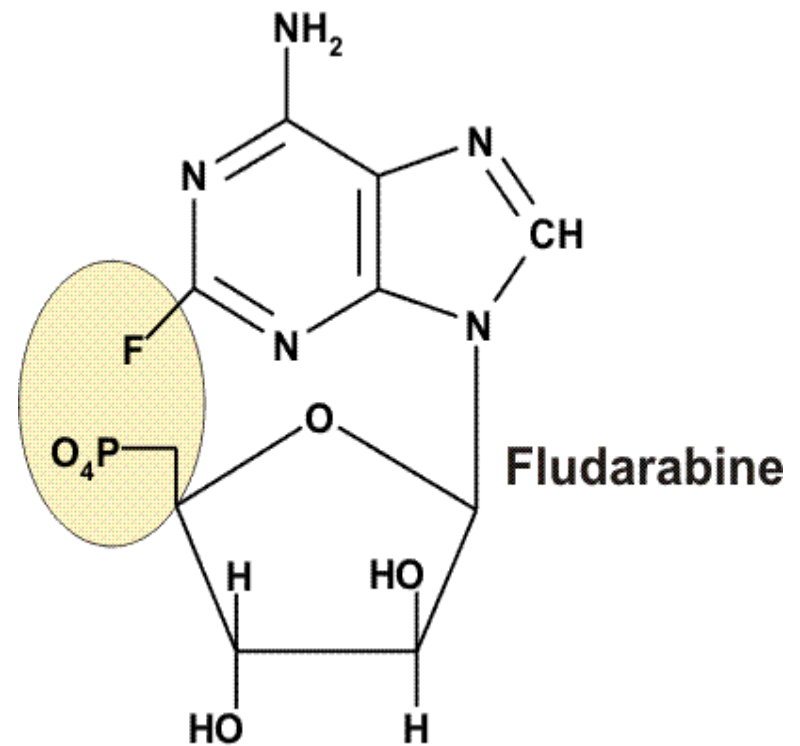
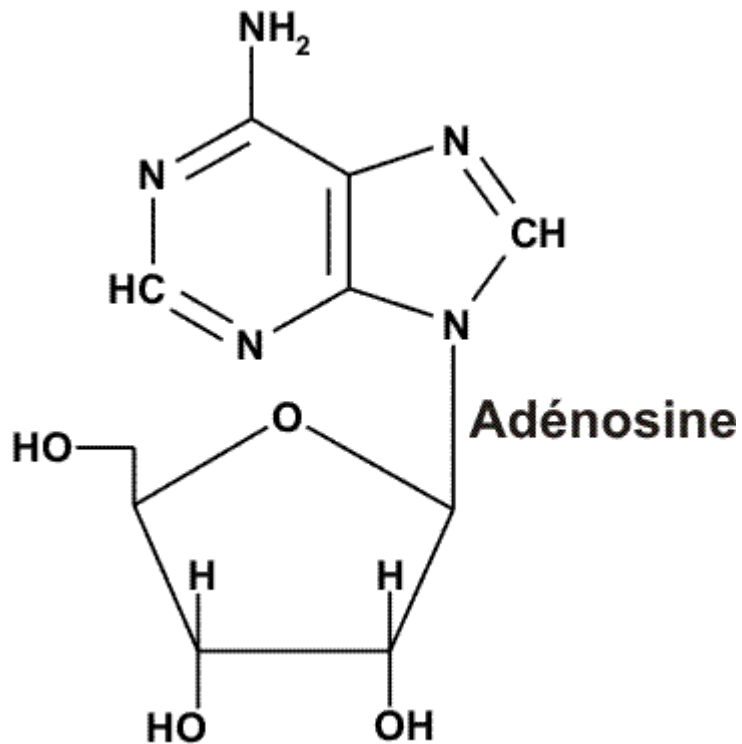
Guanine



6-Thio-Guanine



- Par modification conjointe des substituants de l'hétérocycle purine et du fragment osidique conduisant à la fludarabine.



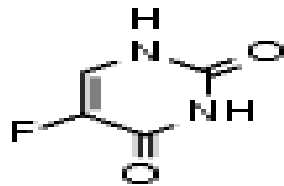


- La 6-Mercaptopurine (ou Purinéthol\*) est un analogue des purines.
- La mercaptopurine est une prodrogue inactive. Pour être cytotoxique, elle doit être transformée dans la cellule, par voie enzymatique, en des métabolites actifs, les nucléotides thioguanidiques pouvant plus ou moins s'incorporer dans le DNA.

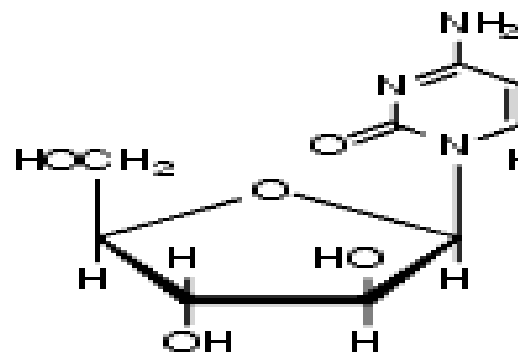
## **\*Indications**

- Leucémies aiguës lymphoblastiques,
- Leucémies aiguës myéloblastiques,
- Leucémies myéloïdes chroniques.

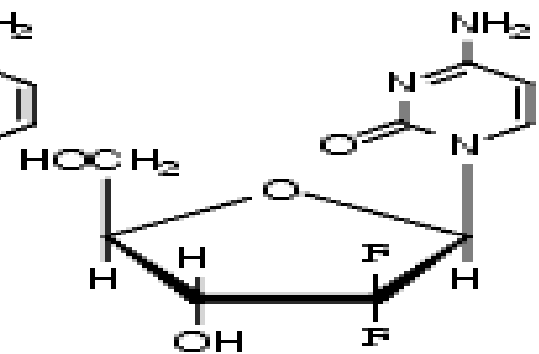
# Les antipyrimidiques



Fluoro-uracile



Cytarabine



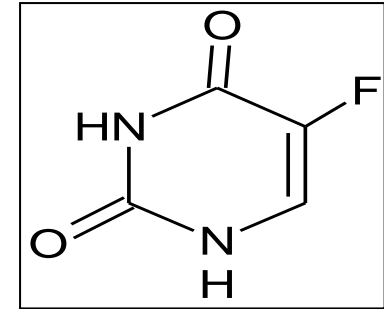
Gemcitabine

DCI: Fluorouracile

Abréviation : 5-FU

Dénomination chimique :

5-fluoro-1H,3H-2,4-dioxo-5-pyrimidine

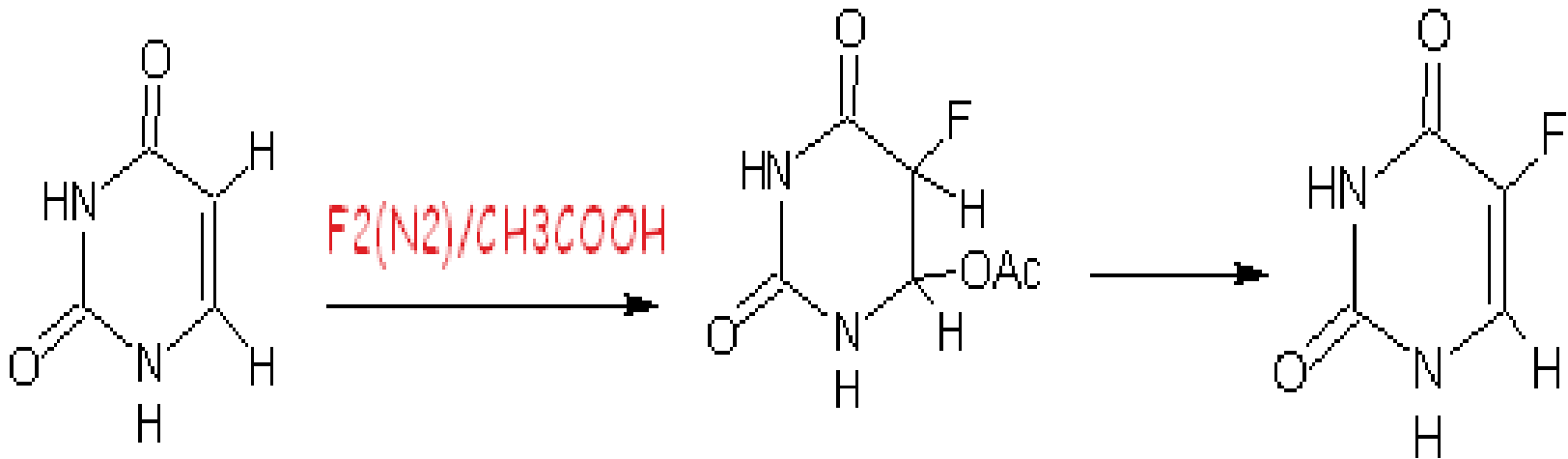


❖ Le 5-FU est un analogue de l'uracile où l'H en 5 est remplacé par un F

❖ Cette substitution sera responsable de l'inhibition de la thymidylate synthétase (enzyme impliquée dans la méthylation de l'uracile pour conduire à la thymine → une carence en thymine absolument nécessaire à la synthèse de l'ADN.

# Synthèse

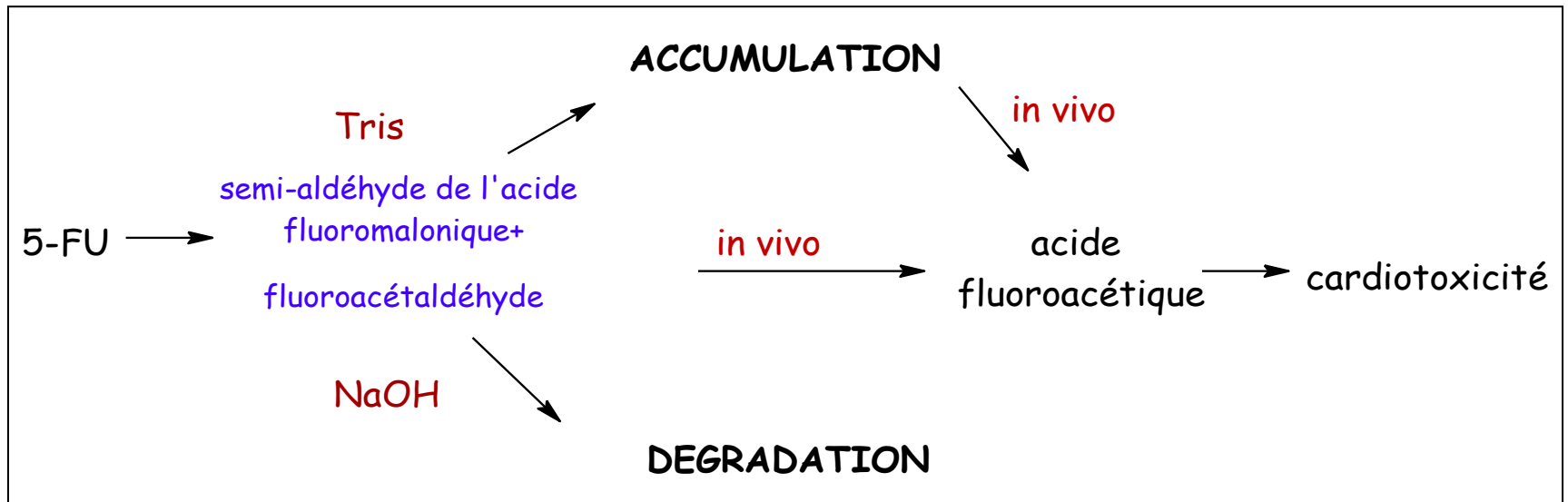
5-FU peut être préparé par Action de F<sub>2</sub> sur l'uracile , en solution dans l'acide acétique et sous azote



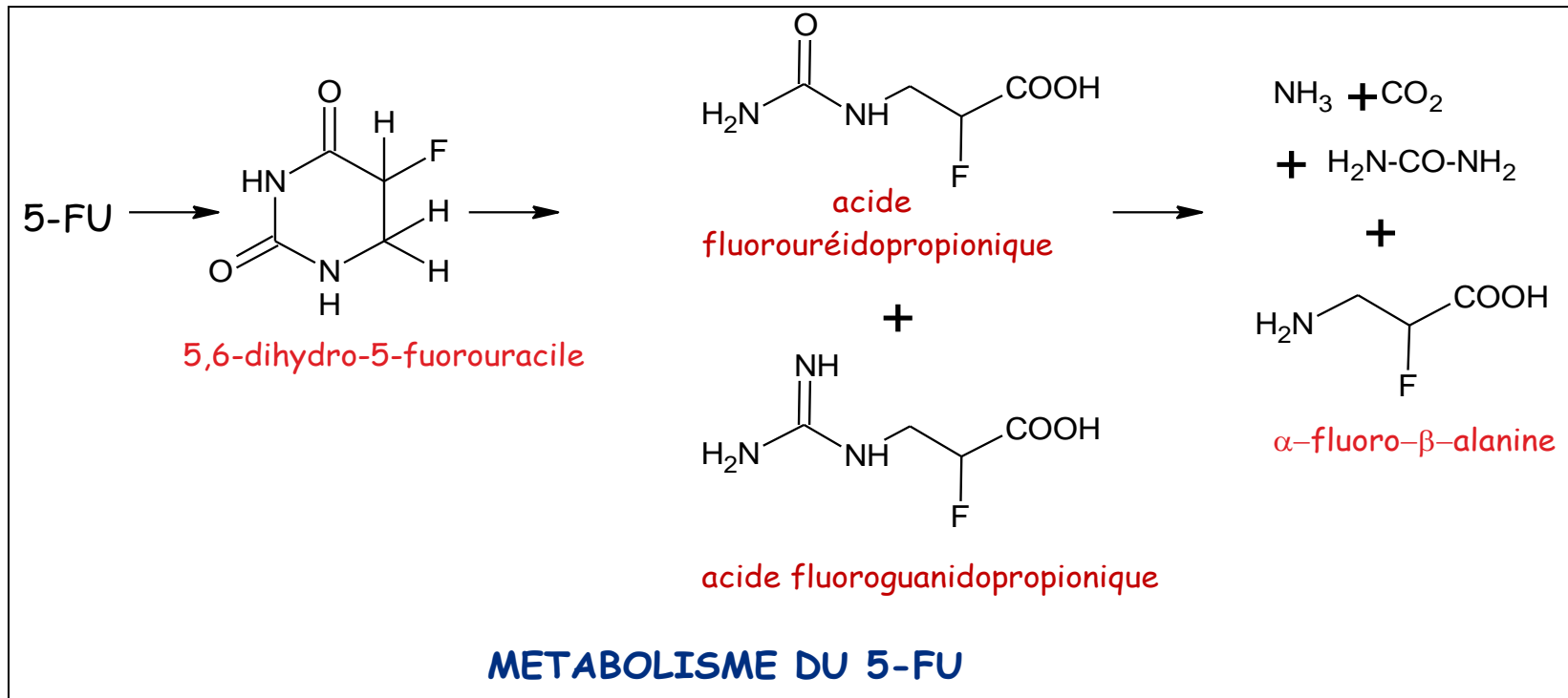
(le 5-FU est formé après réaction d'addition-élimination)

## \*Stabilité

- Les solutions aqueuses neutres sont stables à T° ambiante.
- Les formulations actuelles sont des solutions alcalines de 5-FU dans du NaOH.
- Le recours à des perfusions IV continues de fortes doses a provoqué l'apparition d'une toxicité cardiaque.
- Cette incidence toxique était plus marquée lors de l'utilisation de formulations où le 5-FU était dissous dans du tampon Tris P/R à celles où le 5-FU est dissous dans le NaOH



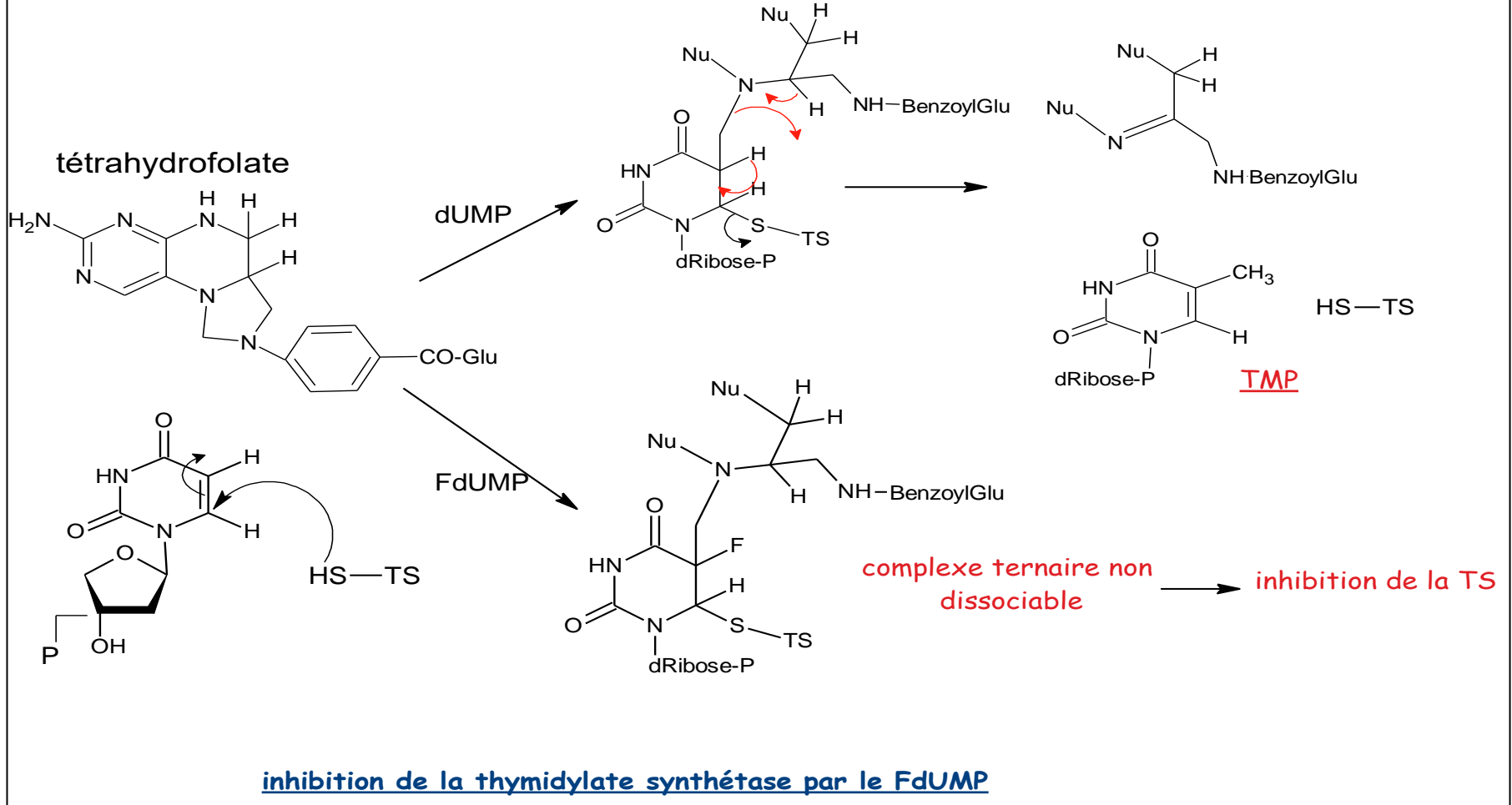
La **déshydrouracile déshydrogénase** est l'**enzyme-clé** qui convertit le **5-FU** en dérivé **5,6-dihydrogéné** (inactif) dont le cycle sera par la suite ouvert par formation d'acide  $\alpha$ -fluoro  $\beta$ -uréidopropionique puis de  $\text{CO}_2$ , urée, ammoniac et  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine.



## \*Mécanisme d'action

- ❖ Les analogues pyrimidiques (5-FU) sont capables d'induire des perturbations biochimiques multiples.
- ❖ Ce sont des inhibiteurs directs de la thymidylate synthétase (à la différence des antagonistes foliques qui inhibent la production de thymidine de manière indirecte).





❖ Dans le cas du fonctionnement normal de la TS, le complexe ternaire associant l'enzyme, se décompose en libérant la thymidine monophosphate TMP et le cofacteur oxydé (dihydrofolate).

❖ A l'opposé, le complexe formé en présence de FdUMP ne peut se décomposer car l'atome de fluor est beaucoup moins labile que l'hydrogène en 5 du dUMP et l'enzyme est ainsi bloquée.

## \*Représentation et posologie

❖ Le 5-FU est disponible en formes pour usage parentéral (250 mg, 500 mg, 1000 mg)

Noms déposés : Efudix (Roche),

Fluorouracile Dakota

❖ La posologie varie de 400 à 600 mg/m<sup>2</sup>/j et peut être élevée jusqu'à 1g/m<sup>2</sup>/j en perfusion IV

## \*Indications

- ❖ Adénocarcinomes digestifs évolués.
- ❖ Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante.
- ❖ Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes.
- ❖ Adénocarcinomes ovariens.
- ❖ Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et oesophagiennes

## **\*Effets indésirables**

Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, stomatite.

Troubles dermatologiques : coloration brunâtre du trajet veineux, alopecie, dermatite, rash, urticaire,

Troubles cardiovasculaires : angor, infarctus, nécrose myocardique.

Troubles hématologiques : leucopénie, thrombocytopenie et plus rarement anémie.

Troubles neurologiques : ataxie cérébelleuse.

Troubles oculaires : conjonctivite, hypersécrétion lacrymale.