

LES ANTIMETABOLITES

-Introduction :

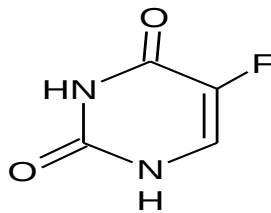
-Les antimétabolites sont des analogues structuraux des métabolites cellulaires ordinaires tels que l'acide folique, pyrimidines et les purines, Ils concurrencent des métabolites pour bloquer des réactions importantes menant à la formation de DNA/RNA.

-les antimétabolites sont subdivisés en trois groupes : antagonistes d'acide folique (methotrexate), antagonistes de purine (mercaptopurine, thioguanidine), et antagonistes de pyrimidine (fluorouracil, floxuridine, cytarabine).

I-les Antipyrimidine :

-Fluorouracile :

-Origine et structure



DCI: Fluorouracile

Abréviation : 5-FU

Dénomination chimique : 5-fluoro-1H, 3H-pyrimidine-2,4-dioxo-5-fluoropyrimidine

Le 5-FU est un analogue de l'uridine où l'Hydrogène en 5 est remplacé par un fluor. 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.

La synthèse du 5-FU par Heidelberger en 1957 représente un bel exemple d'approche rationnelle d'un problème de chimiothérapie.

-Voies d'accès

Les voies au 5-FU sont diverses :

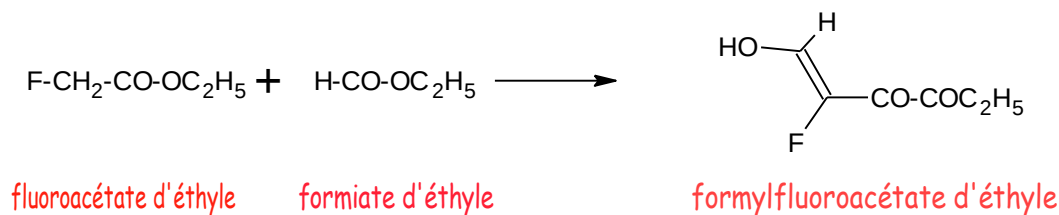
-Synthèse à partir du fluoroacétate d'éthyle.

-Fluoruration directe de l'uracile.

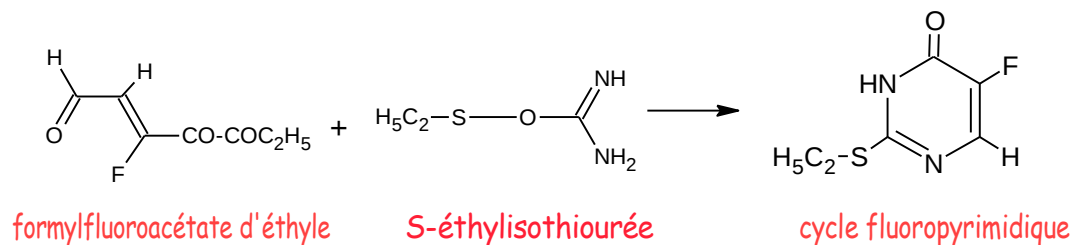
-Action de F₂ en solution dans l'acide acétique et sous azote sur l'uracile.

1-Synthèse à partir du fluoroacétate d'éthyle

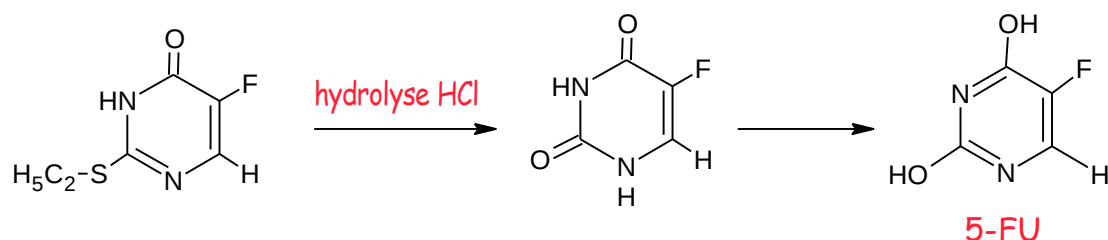
A/ Condensation de Claisen du fluoroacétate d'éthyle avec le formiate d'éthyle conduit au formylfluoroacétate d'éthyle.



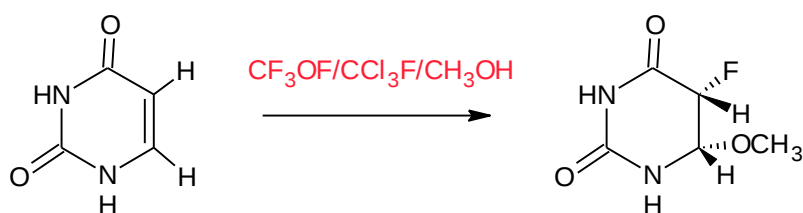
B/ Condensation avec la S-éthylisothiourée permet ensuite de constituer le cycle fluoropyrimidine



C/ Hydrolyse dans l'HCl aqueux : libération du 5-FU

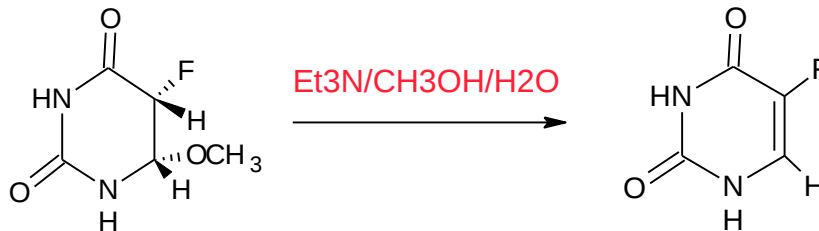
**2- Fluoration directe de l'uracile**

A/ Réaction de l'uracile avec une solution de fluoroxytrifluorométhane (CF₃OF) dans le trichlorofluorométhane en 1/2 méthanolique à T° < -78°C

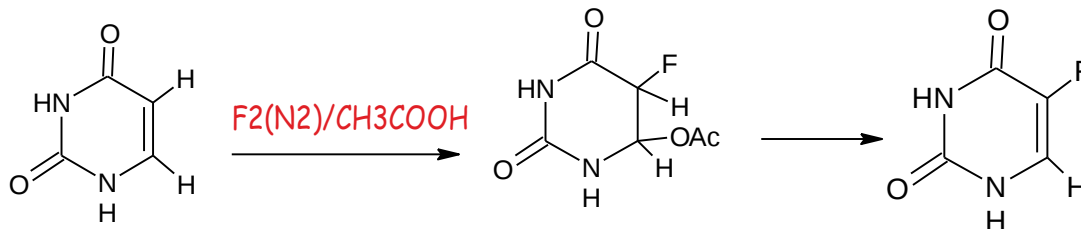


Dans ces conditions, les adduits formés (5-fluoro-5,6-dihydro-6-méthoxyuracile) sont majoritairement cis.

B/ Traitement par de la triéthylamine en solution aqueuse méthanolique générant le 5-FU par élimination anti d'une molécule de méthanol



3- Action de F₂ en solution dans l'acide acétique et sous azote sur l'uracile : (le 5-FU est formé après réaction d'addition-élimination)



-Caractéristiques physicochimiques

- ❖ Caractères
- ❖ Stabilité

-Caractères

Poudre cristalline blanche, inodore, assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther.

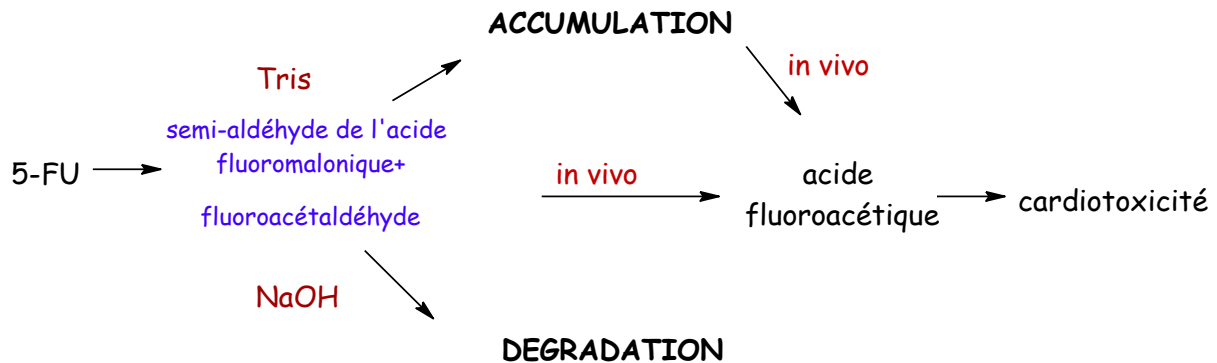
Pt de fusion= 282-283°C

La molécule de 5-FU présente 2 pKa à 8,15 et 13,0.

-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.



-Mécanisme d'action :

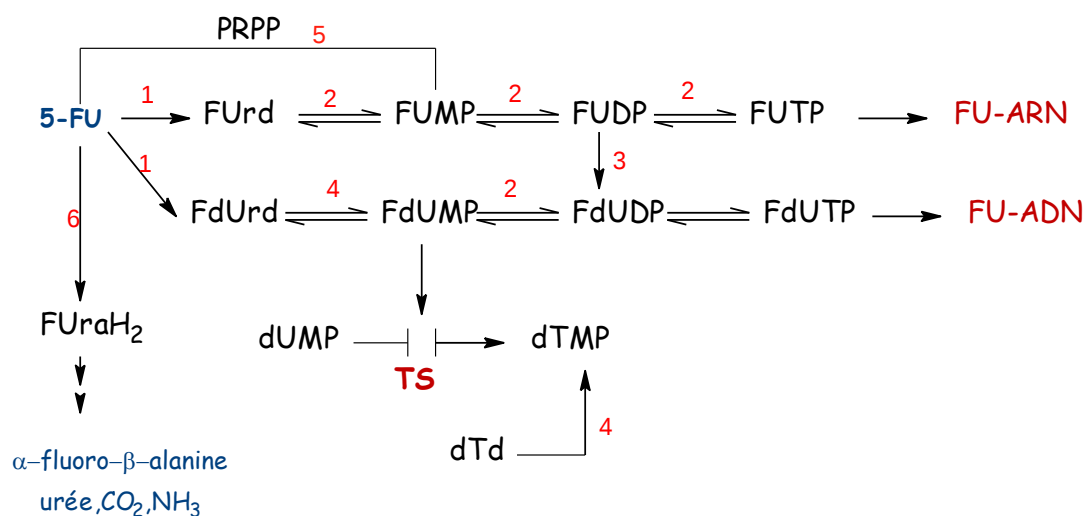
-Les analogues pyrimidiques (5-FU) sont capables d'induire des perturbations biochimiques multiples.

Ce sont des inhibiteurs directs de la thymidylate synthétase (à la différence des antagonistes foliques qui inhibent la production de thymidine de manière indirecte).

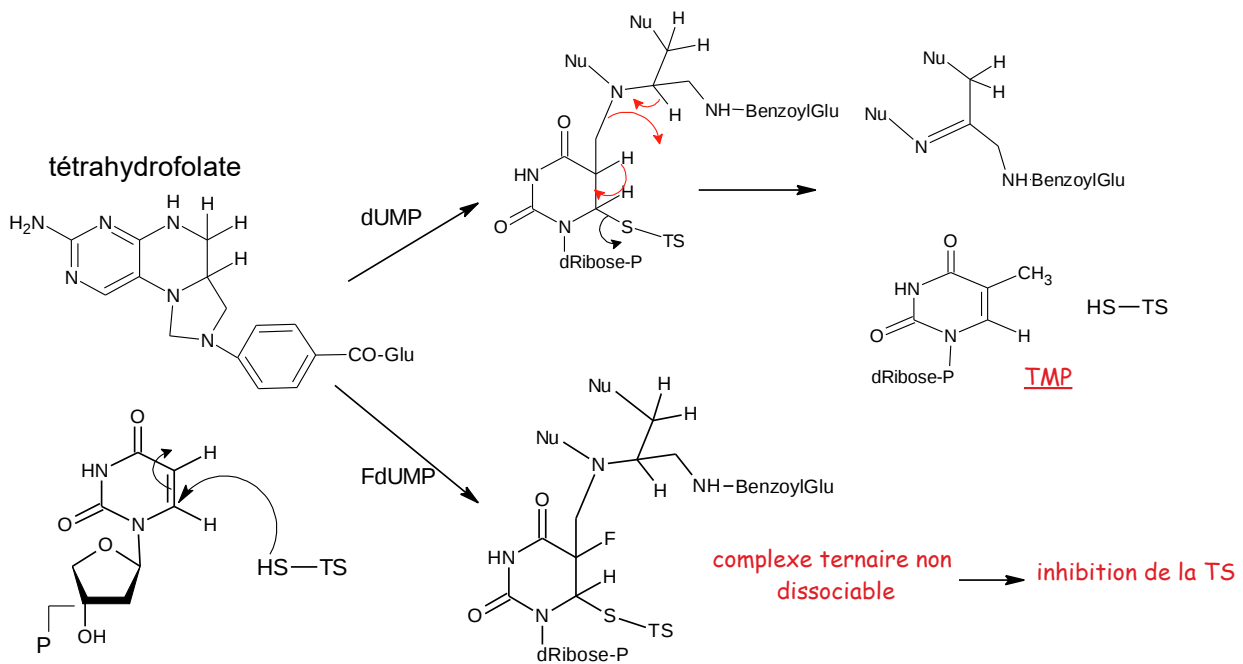
Ces composés sont également capables d'être incorporés dans l'ADN et surtout dans l'ARN

1-Inhibition de la thymidylate synthétase :

Pour être actif, le 5-FU doit être transformé en 5-fluorodésoxyuridine monophosphate FdUMP.



Représentation schématique du métabolisme et des modes d'action du 5-FU : 1 : nucléoside phosphorylase / 2 : kinase / 3 : ribonucléoside réductase / 4 : Thymidine kinase / 5 : uridine-phosphoribosyl transférase / 6 : dihydrouracile déshydrogénase / TS : thymidylate synthétase



inhibition de la thymidylate synthétase par le FdUMP

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.

2-Incorporation dans les acides nucléiques :

L'incorporation du 5-FU dans l'ADN a été longtemps considérée comme nulle ou réalisée à un taux non significatif.

Cependant, la sensibilité des méthodes actuelles de détection a permis d'estimer cette incorporation à un taux de remplacement de la thymine de l'ordre de 0,01 à 0,001%.

L'impact biologique de ce phénomène reste encore à préciser.

3-Stratégies de modulation de l'efficacité clinique du 5-FU

Ces stratégies ont pour but d'augmenter l'efficacité clinique du 5-FU par association avec d'autres agents cytotoxiques ou avec des agents sans activité cytotoxique propre mais capables de moduler l'activité cytotoxique du 5-FU :

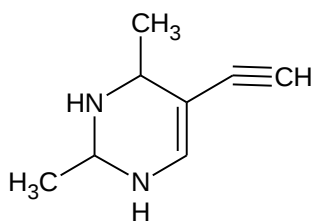
5-FU + la thymidine → aucun bénéfice utilisable en thérapeutique

5-FU + acide folinique → favoriser la formation du complexe ternaire au niveau de la TS
augmenter le tps de réponse

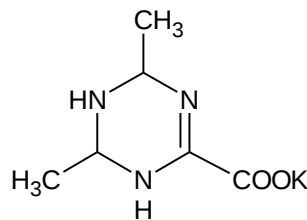
5-FU + méthotrexate → augmenté l'efficacité clinique (polychimiothérapie)

5-FU + eniluracil (inactivateur de la dihydrouracile déshydrogénase, 1^{ère} enzyme intervenant dans le catabolisme du 5-FU) → limiter les effets IIaires (cardiotoxicité, neurotoxicité)

5-FU + oxonate de K (actif au niveau du tractus digestif, il limite la phosphorylation du 5-FU) → réduire la toxicité digestive des fluoropyrimidines.



eniluracile



oxonate de potassium

MODULATEURS DE L'ACTIVITE DU 5-FU

-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 œsophagiennes.

-Contre-indications

- Hypersensibilité connue à ce produit.
- Femme enceinte ou qui allaite.

II-LES ANTIPURINE

-Introduction :

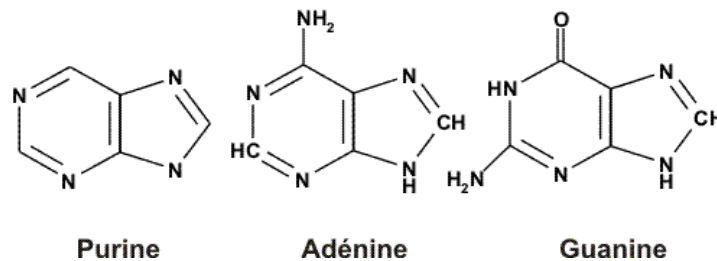
Le développement des antipurines comme médicaments antitumoraux et antiviraux fait suite aux travaux précurseurs de HITCHINGS et ELION du labo WELLCOME.

Ils proposèrent en 1944 d'interrompre la synthèse des acides nucléiques de la cellule à l'aide d'analogues puriques et pyrimidiques.

Leur contribution majeure fut la découverte en 1948 de l'effet inhibiteur de la 2,6-diaminopurine sur la croissance des micro-organismes tel le *LACTOBACILLUS CASEI*.

Qu'ils expliquèrent par la capacité de cette base à se substituer à l'adénine et par son intégration dans la biosynthèse des nucléosides puriques.

Ces médicaments vont ressembler à la guanine ou à l'adénine



1-Voies d'accès aux bases et nucléosides puriques modifiés :

-Principe

Les analogues de l'adénine, de la guanine et de l'adénosine ont été obtenus essentiellement par voie de synthèse:

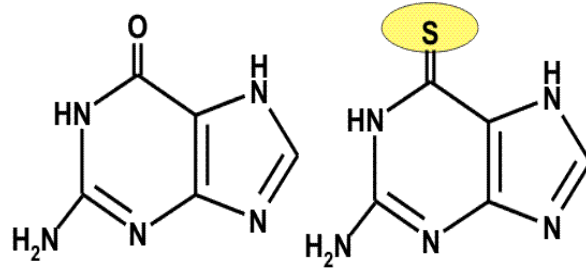
- 1-par modification des substituant de l'hétérocycle purine en position 6 et en position 2 conduisant à la 6-mercaptapurine, à la 6-thioguanine et à cladribine
- 2- par modification conjointe des substituant de l'hétérocycle purine et du fragment osidique conduisant à la fludarabine.
- 3- par homologation de l'hétérocycle purine conduisant à la pentostatine.

2-Méthode général de synthèse

-Principe

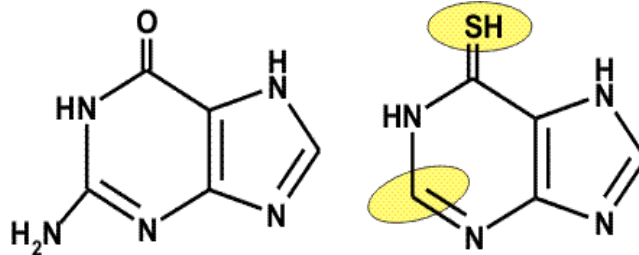
Les analogues de l'adénine, guanine, et adénosine sont obtenus essentiellement par voie de synthèse;

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



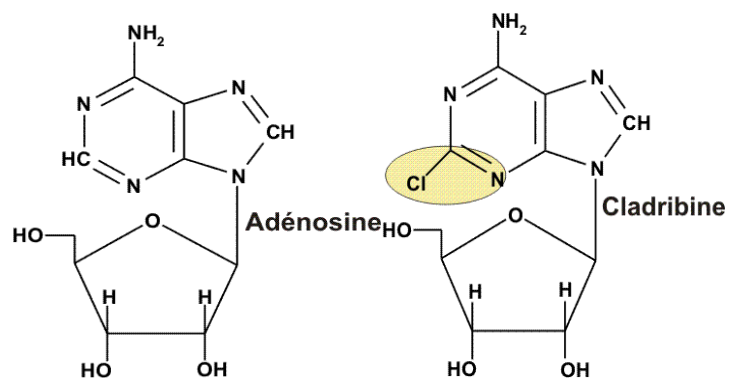
Guanine

6-Thio-Guanine



Guanine

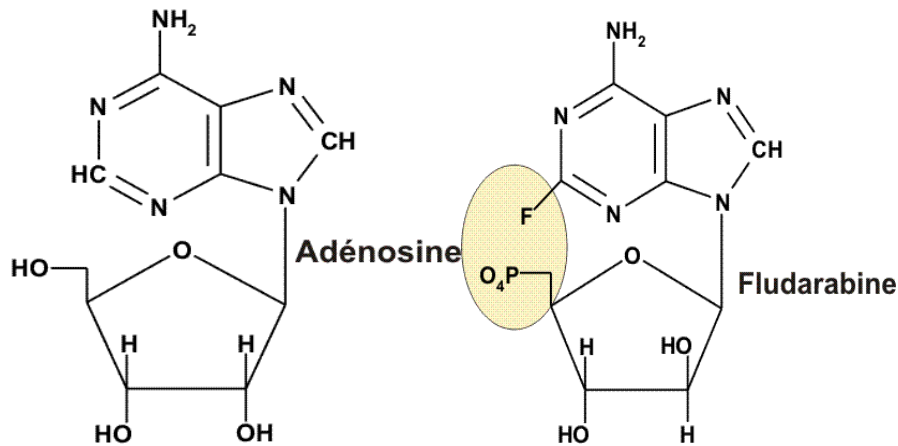
6-Mercaptopurine



Adénosine

Cladribine

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

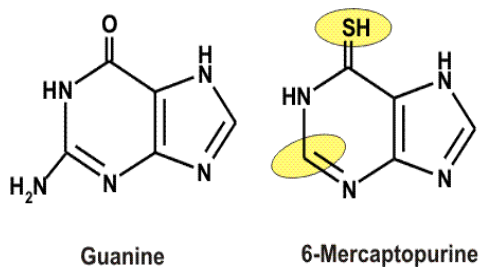


3-Chef de fil : mercaptopurine

La 6-Mercaptopurine (ou Purinéthol TM) 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.

La mercaptopurine est un des métabolites de l'**azathioprine (Imurel®)**.



-Mécanismes d'action :

L'activité antitumorale de la 6-Mercaptopurine est obtenue grâce à leur activation en thionucléotides qui inhibent la biosynthèse des nucléotides normaux et leur incorporation dans l'ADN et dans l'ARN → provoquant une cassure des brins.

-Principales indications :

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

-Principales toxicités :

TOXICITE HEPATIQUE

Pouvant survenir en cas de doses importantes

-Propriétés communes aux antipurines :

-Interaction médicamenteuse :

- Les antipurines ne doivent pas être associées à la ciclosporine (risque d'immunosuppression excessive)
- Leur association à d'autres médicaments cytotoxiques doit être soigneusement surveillée.

-L'association d'allopurinol avec la mercaptopurine provoque une insuffisance médullaire grave.

-L'association de la cladratine à un traitement par la phénytoïne est contre indiquée en raison de la survenue de convulsion par diminution de l'abs de la phénytoïne

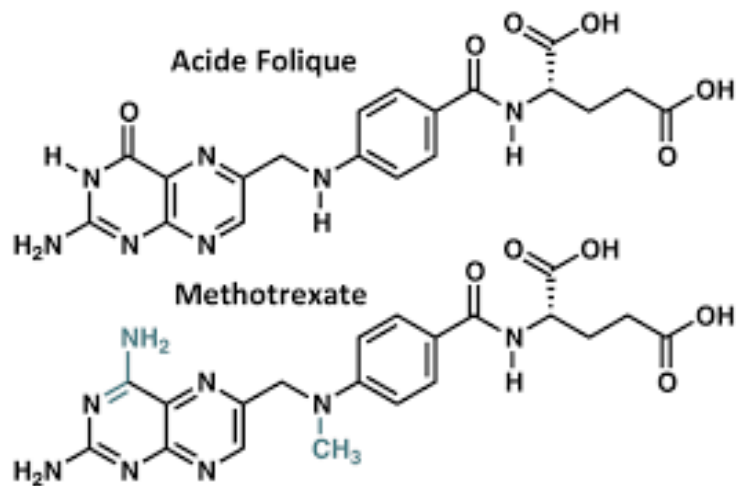
III-LES ANTIFOLIQUES

METHOTREXATE (DCI) :

C'est l'acide (S)-2-((2,4 diaminoptéridin-6-yl) méthyl) méthylamino) benzoylamino) pentanedioïque

Autre dénomination scientifique : acide 4-amino-10-méthyl folique

C'est un analogue de l'acide folique



-Mécanisme d'action:

Le méthotrexate est un antagoniste des folates.

Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate-réductase (DHFR), l'enzyme qui réduit l'acide folique en acide tétrahydrofolique. Le tétrahydrofolate doit être régénéré par le biais d'une réaction catalysée par la dihydrofolate-réductase, afin que le pool intracellulaire des dérivés monocarbonés de tétrahydrofolate, nécessaire à la biosynthèse nucléotidique de thymidylate et de purines, soit maintenu. L'inhibition de la dihydrofolate-réductase par les antagonistes des folates (méthotrexate) mène à une déficience du pool cellulaire de thymidylate et de purines ainsi qu'à une baisse de la synthèse d'acides nucléiques. Par conséquent, le méthotrexate entrave la synthèse et la réparation de l'ADN ainsi que la réplication cellulaire.