

Les nitrosourées

Le plan :

-Introduction

II-Structure et nomenclature

III-Caractéristique physicochimique

IV-Voies d'accès

V-Mécanisme d'action

VI-Contrôle

VII-Interaction médicamenteuse

-Introduction :

Parmi les agents antitumoraux, les nitrosurées occupent une place particulière en raison de leur large spectre d'activité. Les plus lipophile franchissent la barrière hématoencéphalique et sont capable d 'atteindre des tumeurs cérébrales

L'histoire des nitrosurées débute en 1956 par « le 1-méthyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine » synthétise par McKay et Wright par criblage aveugle.

La molécule entre des 1960 en phase clinique, mais d'autre composes, notamment la 1-méthyl-1-nitrosurée se révèlent plus intéressent.

II-Structure nomenclature :

Sont reparties en deux familles :

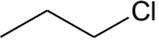
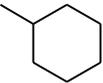
1-Les chloroéthylnitrosurées « CENU » : carmustine, lomustine, semustine .

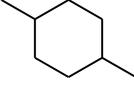
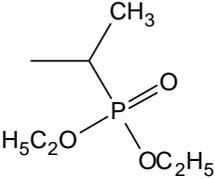
La DCI comporte le segment-clé « mustine »

2-les nitrosurées aminoglycosylees : Streptozocine, Chlorozotocine.

La DCI comporte le segment-clé « zo(to)cine »

Tableau : Chloroéthylnitrosurées

R	Abréviation	DCI
	BCMU	Carmustine(1)
	CCMU	Lomustine, (2)

	Méthyl-CCMU	Sémustine (3)
 (R, S)		Fotémustine (4)

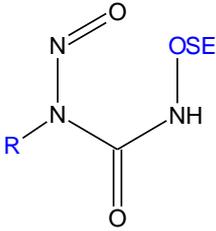
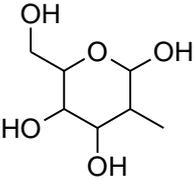
(1).1,3 bis(2-chloroéthyl)-1-nitrosourée.

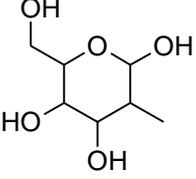
(2). 1-(2-chloréthyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourée

(3). 1-(2-chloréthyl)-3-(4-méthylcyclohexyl)-1-nitrosourée

(4). (R, S)-(1-(3-(2-chloréthyl)-3-nitrosouréido)éthyl) phosphonate de diéthyle.

Tableau : Nitrosourées glycosylées

		
R	OSE	DCI
CH ₃		Streptozocine STZ

(CH ₂) ₂ Cl		Chlorozotocine DCNU
------------------------------------	---	---------------------

(1). Désoxy-2-(3-méthyl-3-nitrosouréido) -D-glycopyranose

(2) .2-Désoxy-2-(3-(2-chloroéthyl) -3-nitrosouréido) -D-glycopyranose

III-Caractéristique physicochimique :

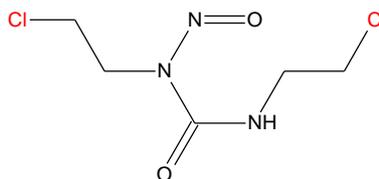
- Ces molécules sont instables en milieu aqueux, et certaines d'entre elle sont très lipophiles
- Les nitrosourées sont des poudres jaunes (car,lom,fotem) et blanche (strepto)
- Pas de polymorphisme.
- La car, lom , fotem, sont très peu soluble dans l'eau.
- En revanche la strepto et chlorozostine sont plus soluble dans l'eau.
- La solution alcoolique représente la forme d'utilisation en thérapeutique de la carmustine, fotemustine.

IV-Voies d'accès :

Les nitrosourées sont obtenues par nitrosation des urées correspondantes, elle-même préparées par action d'un isocyanate sur une amine

1-Chloroéthylnitrosourées

a-Carmustine :

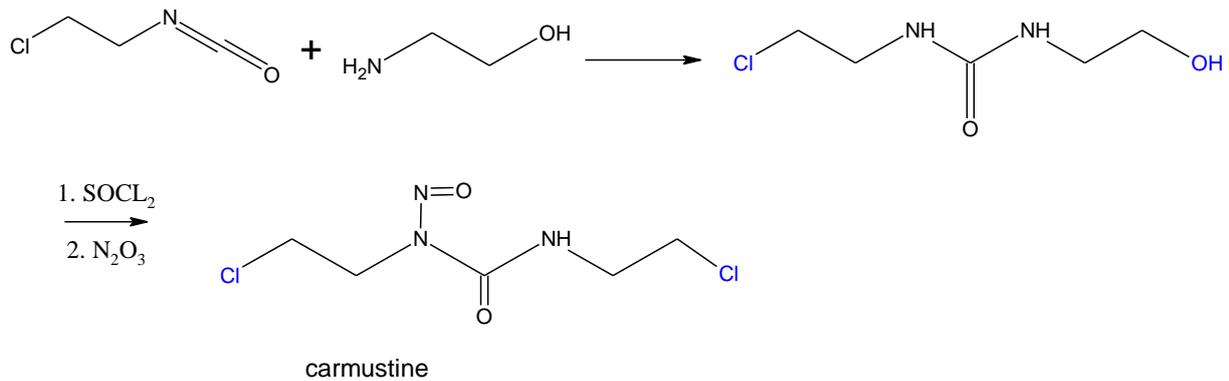


1,3 bis (2-chloroéthyl)-1-nitrosourée

-Préparation :

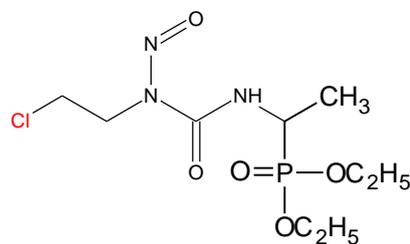
-Action de l'éthanolamine sur l'isocyanate de 2-chloroéthyl on obtient 1,3-bis (2-chloroéthyl) urée

-Après substitution de l'urée par le chlore, La nitrosation est réalisée par le trioxyde d'azote

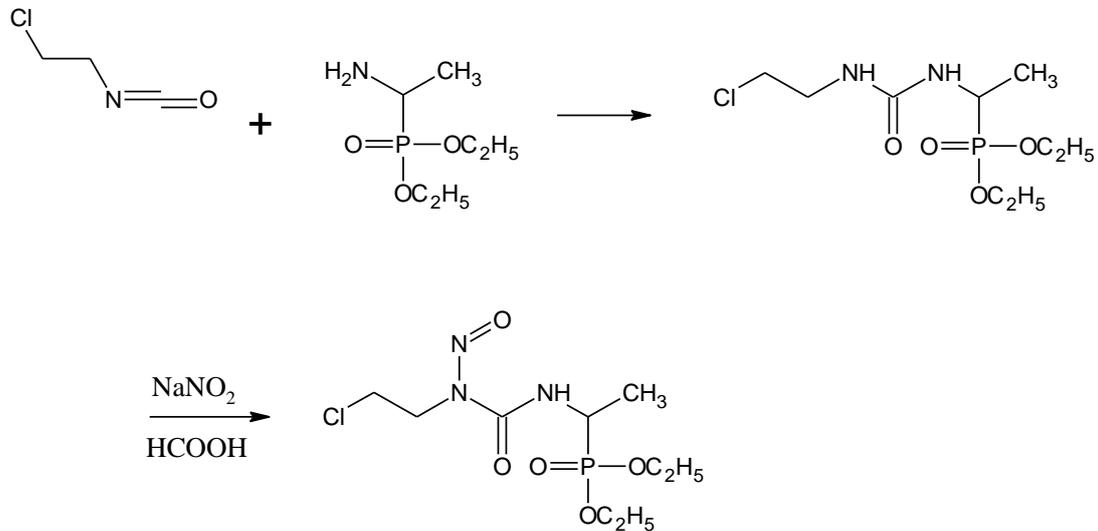
**-Indication**

Il est utilisé seul ou en association dans le traitement des :

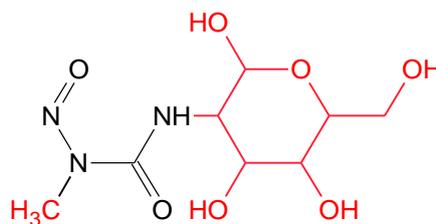
- tumeurs cérébrales primitives ou secondaires,
- myélomes multiples,
- lymphomes hodgkiniens,
- lymphomes non hodgkiniens,
- mélanomes.

b-Fotemustine :

(R, S) -(1-(3-(2-chloroéthyl) -3-nitrosouréido) éthyl) phosphonate de diéthyle.

-Préparation :**-Indication :**

Cancer du tractus digestif, en particulier cancer du côlon et les adénomes métastatiques des îlots de langerhans. (En association avec le fluorouracil).

2-Nitrosourees glycosylées :**a-Streptozocine :**

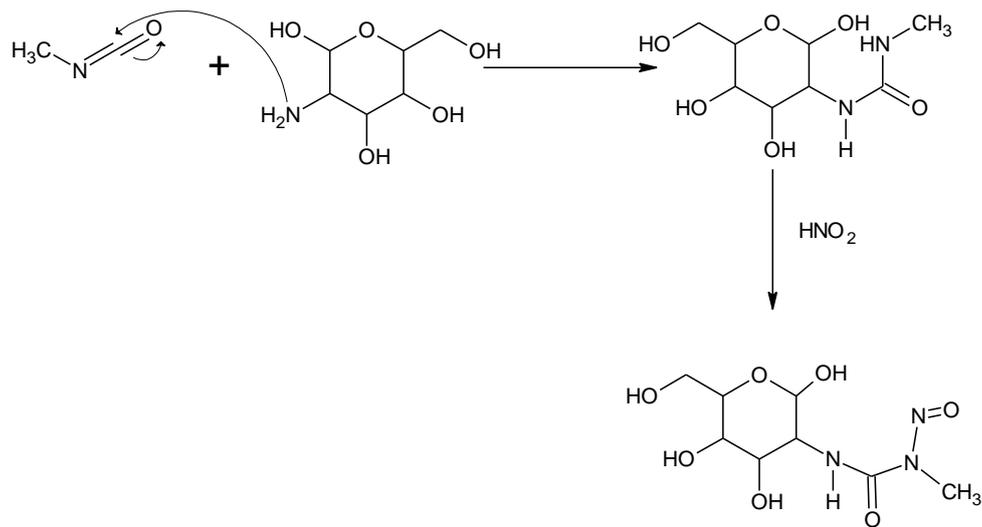
Désoxy-2-(3-méthyl-3-nitrosouréido) -D-glycopyranose

-Préparation :

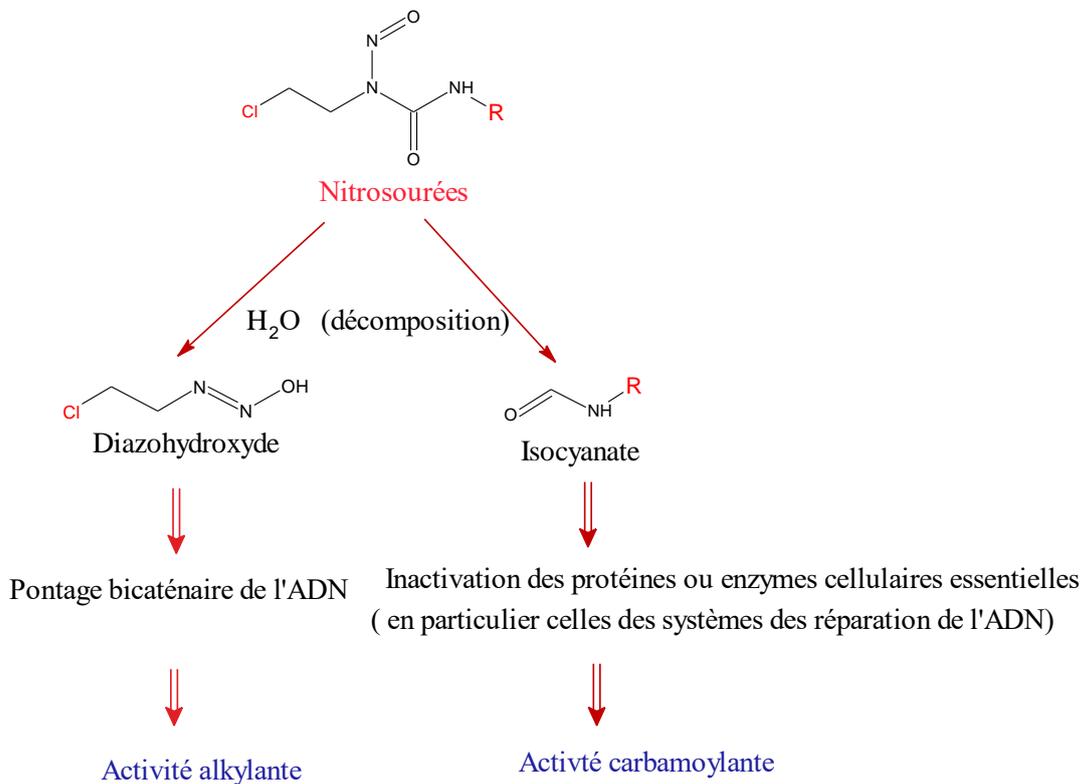
-Peut être obtenue par fermentation de STREPTOMYCES ACHROMOGENE

-Ou par synthèse totale:

Action de l'isocyanate de méthyle sur le 2-amino-2-desoxy-alpha-D-glycopyranose pour donner l'urée correspondante ensuite nitrosée par l'acide nitreux



V-Mécanisme d'action :



L'effet toxique est étroitement lié à la réactivité chimique des nitrosourees.

Au cours des premières heures qui suivent leur administration, sont formés la diazohydroxyde qui se fixe à l'ADN (agent alkylant), et l'isocyanate qui réagit avec les protéines en les désactivant (agent carbamoylant)

-Activité sur le cycle cellulaire

Modifie le déroulement du cycle cellulaire

-Activité alkylante

-Induit des cassures ou des pontages intra ou intercaténaux.

-Activité carbamoylante

-Inactivation des protéines ou des enzymes de réparation de l'ADN

-Résistance

VI-Interaction médicamenteuse :

-Le traitement par la phénytoïne est contre-indiqué avec la lomustine, diminution de l'absorption digestive de l'antiépileptique.

-Pas d'association ftemustine-dacarbazine, donne détresse respiratoire.

- néphrotoxicité (Streptozocine), majoration de leur toxicité