

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la recherche Scientifique

B.C. 11/12



Université de Jijel  
Faculté des Sciences Exactes et Sciences  
De la Nature et de La vie  
Département de Biologie Moléculaire  
et Cellulaire

جامعة جيجل

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

01  
01

*Mémoire De Fin D'études Pour L'obtention Du Diplôme  
Des Etudes Supérieures en Biologie*

**Option : Biochimie**

**Intitulé**

**Activité anticancéreuse des alcaloïdes**

Membres de Jury :

Examineur : M<sup>me</sup> Benseghier Salima  
Encadreur : M<sup>me</sup> Abdelfettah Farida



Présenté par :

Ayache Ghalia  
Bourbia Hadjila



Année Universitaire : 2011- 2012



## **Remerciements**

*Nous remercions, dieu, le tout puissant qui nous a donné la force et la volonté pour accomplir ce modeste travail.*

*Nous remercions, notre encadreur M<sup>me</sup> Abdelfettah, d'avoir accepté d'encadrer ce travail jusqu'à son aboutissement et pour ses conseils, ses encouragements et son souci de formation.*

*Nous remercions également :*

- ❖ *Madame Benseghier d'avoir accepté de juger notre travail.*
- ❖ *Monsieur laib.*
- ❖ *Les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université de Jijel.*
- ❖ *Toute personne ayant contribué à l'élaboration de ce travail de près ou de lo.*





**Sommaire**

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
---------------------------	---

## CHAPITRE I : CANCER

I.1/ Définition du cancer...	2
I.2/ Diagnostic de cancer.....	2
I.3/ Les facteurs favorisant l'apparition d'un cancer.....	2
I.3.1/ Facteurs endogènes.....	2
I.3.2/ Facteurs exogènes.....	3
I.4/ Mécanisme génétique de la cancérogenèse.....	5
I.4.1/ Oncogènes.....	5
I.4.2/ Anti-oncogènes.....	5
I.5/ Classification des cancers.....	6
I.5.1/ Les tumeurs solides.....	6
I.5.2/ Les leucémies.....	6
I.5.3/ Les Hémato-sarcomes.....	6
I.6/ Traitement de cancer.....	6
I.6.1/ La chirurgie.....	6
I.6.2/ La radiothérapie.....	6
I.6.3/ La chimiothérapie.....	7
I.6.4/ L'immunothérapie.....	7
I.6.5/ L'hormonothérapie.....	7

## CHAPITRE II : LES ALCALOÏDES

II.1/ Définition.....	8
II.2/ Répartition et localisation des alcaloïdes.....	9
II.3/ Propriétés physico-chimique des alcaloïdes.....	9
II.4/ Classification des alcaloïdes.....	10
II.5/ Rôle des alcaloïdes.....	12
II.5.1/ Dans la plante.....	12

II.5.2/ En pharmacologie.....	13
-------------------------------	----

### **CHAPITRE III : L'ACTIVITE ANTICANCEREUX DES ALCALOIDES**

III.1/ Action sur le cycle cellulaire.....	14
III.1.1/ Le cycle cellulaire.....	14
III.1.2/ Le système tubuline/microtubule.....	15
III.1.3/ Les poisons du fuseau mitotique.....	16
III.1.4/ Mécanisme d'action des vinca-alcaloïdes et des taxanes.....	18
III.1.5/ Pharmacocinétique.....	19
III.1.6/ Indication et toxicités.....	20
III.1.7/ Perspectives de développement.....	21
III.2/ Action sur les topo-isomérases.....	21
III.2.1/ Inhibiteur de topo-isomérase I.....	21
III.2.2/ Inhibiteur de topo-isomérase II.....	24
<b>Conclusion.....</b>	<b>27</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>28</b>

## Liste des Abréviations

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**BCL-2**: B-Cell Lymphoma 2

**BRC1**: Breast Cancer 1

**BRC2**: Breast Cancer 2

**CPT**: Comptothécine

**EBV**: Epstein Barr Virus

**GDP**: Guanosine Diphosphate

**GTP**: Guanosine Triphosphate

**HHV8**: Herpès Virus Humain 8

**HPV**: Papilloma Virus Humain

**NCI** : National Cancer Institute

**TPT** : Topotécan

**VBL** : Vinblastine

**VCR** : Vincristine

**VDC** : Vindésine

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humain

**VRLB** : Vinorelbine

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Structure de quelques composés non alcaloïdiques.....	8
<b>Figure 02</b> : Le cycle cellulaire.....	15
<b>Figure 03</b> : Polymérisation et dépolymérisation des microtubules.....	16
<b>Figure 04-A</b> : Structure des vinca-alcaloïdes.....	17
<b>Figure 04-B</b> : <i>Catharanthus roseus</i> .....	17
<b>Figure 05-A</b> : Structure des taxanes.....	17
<b>Figure 05-B</b> : <i>Taxus bervifoli</i> .....	17
<b>Figure 06</b> : Mécanisme d'action des vinca-alcaloïdes et des taxanes.....	19
<b>Figure 07</b> : Structure de camptothécine.....	22
<b>Figure 08</b> : Structure d'irinotécane.....	23
<b>Figure 09</b> : Structure de topotécane.....	23
<b>Figure 10-A</b> : <i>Ochrosia elliptica</i> .....	24
<b>Figure 10-B</b> : Structure d'ellipticine.....	24
<b>Figure 11</b> : Mécanisme d'action des inhibiteurs des topo-isomérases I et II.....	25
<b>Figure 12</b> : Quelques dérivés d'ellipticine.....	26



## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Les différentes classes des alcaloïdes.....	11
<b>Tableau II :</b> L'activité pharmacologique des alcaloïdes.....	13
<b>Tableau III :</b> Les alcaloïdes anticancéreux.....	14
<b>Tableau IV :</b> Paramètres pharmacocinétiques caractérisant des vinca-alcaloïdes.....	20
<b>Tableau V :</b> Paramètres pharmacocinétiques caractérisant les taxanes.....	20





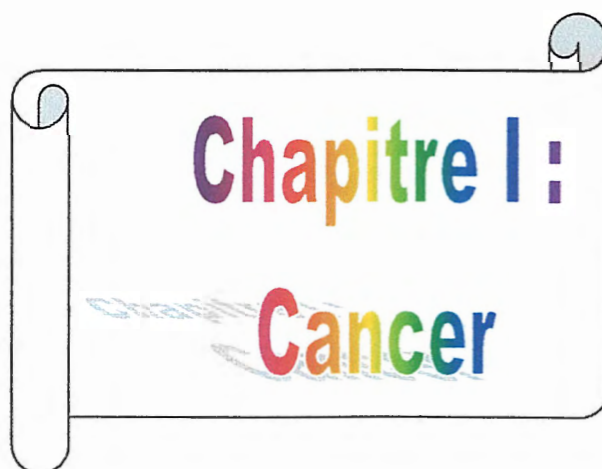
# Introduction

Un cancer est le résultat d'une dérégulation des systèmes de contrôle de la croissance des cellules, dérégulation qui entraîne la prolifération anarchique et incessante de plusieurs cellules; alors que, dans les tissus sains, cette prolifération est contrôlée, harmonieuse et utile puisqu'elle sert à réparer les pertes cellulaires accidentelles dues à des plaies, à des agressions ou au vieillissement. Ce processus aboutit à la formation, au sein du tissu, d'une masse de cellules anormales appelée "tumeur"(**Beghoul, 2008**).

Bénignes, ces tumeurs sont petites, localisées et peuvent être retirées par la chirurgie. Lorsqu'elles sont malignes, ce sont alors des "**cancers**". Parfois volumineuses, mal limitées, les tumeurs malignes infiltrant les tissus voisins et peuvent récidiver, en général après ablation. Les cellules malignes ont également la capacité d'essaimer à distance dans l'organisme en s'échappant de la tumeur primitive et en infiltrant la circulation sanguine ou lymphatique ; elles forment alors de nouvelles tumeurs, dans d'autres organes, appelées "métastases", qui mettent en danger la vie des patients (**Beghoul, 2008**).

Le cancer représente un problème majeur de santé publique, C'est pourquoi de nombreuses recherches sont entreprises pour combattre cette maladie et un arsenal thérapeutique important a été développé afin de traiter les cancers (**Guilbaud et al, 2001**). Les médicaments anticancéreux sont des substances naturelles ou chimiques susceptibles de tuer (médicaments cytotoxiques) ou d'arrêter sélectivement la croissance (médicaments cytostatiques) des cellules cancéreuses actives, c'est-à-dire celles qui se multiplient et prolifèrent. Parmi les plus importants groupes de produits naturels les alcaloïdes, en raison de leurs propriétés biologiques et de leur diversité structurale. Ces substances permettent soit d'inhiber le processus de polymérisation ou dépolymérisation de tubuline en microtubules soit d'inhiber les enzymes impliqués dans la réplication de l'ADN comme les topo-isomérases. Dans les deux cas, la prolifération de la cellule est perturbée. Ceci aboutit à la mort de la cellule cancéreuse (**Beghoul, 2008**).

L'objectif de ce présent travail est de contribuer à la compréhension de l'effet anticancéreux des alcaloïdes en apportant des explications sur leurs modes d'action. Pour ce faire notre étude bibliographique a été organisée en 3 chapitres. Dans le premier chapitre, nous présenterons un aperçu général sur le cancer, ainsi que les facteurs favorisant son apparition et les différents traitements le plus souvent associés et réalisés de manière successive dans le temps, nous passerons en revue, d'étudier les propriétés physico-chimiques et les différentes structures de quelques alcaloïdes. Le dernier chapitre comprend les mécanismes d'action des alcaloïdes qui ont des cibles cellulaires actuellement utilisée en chimiothérapie anti-tumorale.



Chapitre I :  
Cancer

### **I.1/ Définition du cancer**

Un cancer peut être défini comme un ou plusieurs clones de cellules dont la multiplication au sein d'un organe pluricellulaire ou hôte ne se fait plus selon les lois du développement tissulaire normal (**Banlard, 1987**).

Un clone est l'ensemble des cellules provenant d'une même cellule par division mitotique, se développe de façon anarchique et donne naissance à un tissu (néoplasme) qui n'a pas l'architecture normale. Un des traits caractéristiques de la maladie cancéreuse est sa capacité d'envahir l'ensemble de l'organisme à partir d'un organe ou d'un tissu donné (**Guy et Hubert, 1988 ; Zetter, 1993**). Lorsque le néoplasme est localisé et ne possède pas les caractéristiques d'invasivité ou de métastase, il est dit bénin ; dans le cas contraire on parle de néoplasme malin ou de cancer. La chimiothérapie cytotoxique ne s'adresse qu'à ce dernier cas (**Lechat, 2006**).

Le cancer est ainsi une maladie "sauvage" qui détruit le tissu qu'il envahit, jette à distance des métastases qui, à leur tour détruit les tissus lointains, altère les fonctions les plus diverses et finit par tuer par destruction locale, des colonies lointaines, désordre général (**Yaker, 1985**).

### **I.2/ Diagnostic de cancer**

Il faut noter que les tests biologiques et les constatations cliniques n'apportent de renseignement qu'au stade avancé du cancer. En effet, il n'existe pas de tests biologiques hormis certains dosages sanguins permettant d'affirmer qu'un individu est atteint de cancer.

Seuls les examens radiologiques est encor plus, les examens histologiques et cytologiques, sont capables de diagnostiquer un cancer avec une haute probabilité en permettant de déceler très tôt des cancers au début ou des métastases totalement invisibles autrement (**Hoerni, 2001**).

En outre, il faut connaître le tissu d'origine pour pouvoir choisir le traitement approprié (**Clin, 1989**).

### **I.3/ Les facteurs favorisant l'apparition des cancers**

Généralement deux groupes ; les facteurs endogènes et exogènes.

#### **I.3.1/ Les facteurs endogènes**

##### **I.3.1.1/ L'hérédité**

Elle est le plus souvent soupçonné dans une famille ou plusieurs sujets ont un cancer, cette situation ne concerne en fait que les pathologies ayant un mode de transmission mendélien qui ne représentent tout au plus que 5 à 10% des cancers (**Scotté et al, 2008**).

Des exemples de pathologies héréditaires touchant des localisations communes, coliques ou mammaires, sont le syndrome de prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire lié aux mutations dans les gènes à BRCA1 (Breast cancer 1) et BRCA2 (Breast cancer 2). Il existe aussi à l'origine de cancer des syndromes associés à des modifications chromosomiques profondes ou qui peuvent se compliquer de cancers (**Fraumeni, 1982 ; Demaille et Cappelaere, 1989**).



Enfin, l'interaction de composantes héréditaires normales avec l'environnement peut être à l'origine de cancers. Les allèles de certains systèmes de détoxification interviendraient dans la genèse de certains cancers (poumon, foie) en favorisant un contact prolongé avec un métabolite mutagène comme les goudrons du tabac (Scotté *et al*, 2008).

### **I.3.1.2/ Les facteurs endocriniens**

l'existence des liaisons entre des facteurs endocriniens et de nombreuses localisations tumorales (glandes salivaires, colon-rectum, Foie, vésicule biliaire, pancréas, col utérine, ovaire, prostate, testicule, rein, thyroïde, hypophyse, peau). La liaison entre hormones et transformation tumorale pourrait être réalisée par plusieurs mécanismes (certains purement théoriques).

- 1- modification de la production de cancérogènes endogènes.
- 2- modification du métabolisme cancérogènes.
- 3- modification de la susceptibilité d'un tissu aux cancérogènes.
- 4- stimulation de la progression tumorales.
- 5- modification des capacités de l'organisme à éliminer des cellules tumorales (Demaille et Cappelaere, 1989).

### **I.3.1.3/ Les facteurs immunologiques**

Les altérations et déficits de la réponse immunitaire congénitaux, d'origine médicamenteuse (médicament contre le rejet de greffe) ou virale (infection à VIH) augmentent l'incidence des cancers et principalement des cancers résultant d'infection virales chroniques comme les lymphomes associés à l'infection par des entérobactéries multi-résistantes (EBV), le sarcome de kaposi associé à l'infection par HHV8, les tumeurs de col de l'utérus associé à l'infection par HPV (Kinlenl, 1982; Scotté *et al*, 2008).

### **I.3.1.4/ Autres facteurs endogènes**

Plusieurs classes de substances produites dans l'organisme sont inductrices ou promotrices chez l'animal ou mutagènes *in vitro*. Certaines sont strictement endogènes, d'autres sont le produit du métabolisme dans l'organisme des substances exogènes; dans ces catégories, par exemple les sels biliaires, les composés nitrés et certains métabolites du tryptophane et de la tyrosine. Leur rôle précis dans la cancérogénèse chez l'homme n'est pas connu: la responsabilité de certains métabolites des sels biliaires a été proposée dans la genèse des cancers coliques (Hill et Thompson, 1984).

## **I.3.2/ Les facteurs exogènes**

### **I.3.2.1/ Produits chimiques**

Beaucoup de produits chimiques ont vu leur responsabilité démontrée dans l'initiation de cancers, les mieux connus étant le benzène (leucémies, myéloïdes chroniques) et l'amiante (tumeurs de la plèvre), et bien sur le tabac.

Ces toxines chimiques ou leurs métabolites se fixent sur l'ADN dont ils provoquent la mutation. Ils sont très souvent impliqués dans les cancers professionnels. Cependant, à cause du long délai nécessaire à l'apparition d'un cancer.

Les additifs alimentaires (conservateurs et modificateurs du goût) ont également été incriminés. Ceux, qui dans les conditions expérimentales sont mutagènes, sont interdits.

L'extraordinaire multiplication de nouvelles substances chimiques dans l'environnement humain ne s'est heureusement jusqu'à présent pas traduite par une augmentation notable de l'incidence des cancers en général (**Scotté et al, 2008**).

### **I.3.2.2/ Agents physiques**

#### **I.3.2.2.1/ Radiations ionisantes**

Contrairement à la plupart des agents chimiques ou des virus, les radiations ionisantes sont capables d'induire des tumeurs dans pratiquement n'importe quel tissu. On considère que la cancérogenèse par radiation est un phénomène stochastique.

L'existence de cancers induits par les rayonnements ionisants est reconnue de puis long temps. Ce sujet reste cependant dans l'actualité en raison du risque de cancer lié aux irradiations est largement sur estimé par le public par rapport aux experts (**Sorenson, 1986**).

#### **I.3.2.2.2/ Radiation ultraviolettes**

La relation entre l'exposition solaire et la fréquence des cancers cutanés a été reconnue il ya plus de cent ans chez les marins. Cette relation reste d'actualité en raison :

- de la grande fréquence de carcinomes cutanés qui dépassent en fréquence tous les autres cancers.
- de la relative facilité l'expérimentation chez l'animal.
- du modèle d'étude que représentent les patients atteints de xérodérma pigmentosum.
- de l'association entre exposition solaire et mélanome malin.
- du risque lié à la mode actuelle de l'exposition solaire.
- du risque (éventuel) lié à la réduction de la couche d'ozone de l'atmosphère (**Hill et Thompson, 1984**).

### **I.3.2.3/ Les virus**

La liaison entre certains virus et certains cancers humains est de plus en plus évident. Le sujet est particulièrement complexe en raison des multiples facettes des relations entre cellules et virus. L'interaction virus cellules est fonction de la cellule (espèce animale, type de cellule, degré de différenciation, activité cellulaire, agressions associées éventuelles : UV) et du virus (type d'acide nucléique : ADN ou ARN ; mode de réplication : intégrations, multiplication et lyse cellulaire ; nombre de particules en contact...) (**Hill et Thompson, 1984**).

L'extrême hétérogénéité des liens entre les populations cellulaires et virales rend compte des multiples possibilités des mécanismes qui peuvent mener à une prolifération cellulaire anormale (**Hill et Thompson, 1984**).

### **I.3.2.4/ Les facteurs d'alimentation**

Le rôle de alimentation comme facteur de risque est maintenant démontré : selon les études, jusqu'à 70% des cancers seraient liés aux habitudes alimentaires (**Scotté et al, 2008**).

Il existe un faisceau d'arguments laissant penser que certaines caractéristiques du régime alimentaire pourraient favoriser la croissance tumorale ; cela a amené l'American cancer society à faire un certain nombre de recommandations :



- éviter l'obésité.
- diminuer la ration lipidique.
- augmenter la fraction d'aliments riche en fibres (céréales, légumes).
- ingérer des aliments riche en vitamines A et C.
- limiter les boissons alcoolisées, les aliments salés, fumés, riche en nitrites (**Hill et Thompson, 1984**).

#### **I.4/ Mécanisme génétique de la cancérogénèse**

Toute tumeur humaine résulte de la transformation maligne d'un clone dérivant d'une même cellule. L'anomalie responsable de la transformation cancéreuse, transmissible par division cellulaire, consiste en une altération majeure de l'information génétique ; tout cancer est ainsi initialement une mutation au niveau de l'ADN. Actuellement deux types de modifications génétiques susceptibles de transformer une cellule normale en une cellule cancéreuse. L'activation de certains gènes appelés oncogènes et l'inactivation de certains gènes appelés anti-oncogènes (ou gènes suppresseurs de tumeurs).

Les oncogènes et les anti-oncogènes dans leur état sauvage (non muté) sont des gènes normaux qui codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires: signalisation, prolifération, différenciation, cycle cellulaire et apoptose. Très rustiquement, les oncogènes sont des gènes favorisant la prolifération cellulaire alors que les anti-oncogène la freinent (**Hoerni, 2001**).

##### **I.4.1/ Oncogènes**

La production exagérée de protéines oncogènes peut être due à l'expression exagérée d'oncogènes : cette expression exagérée peut être liée à une duplication du gène ou à un mal positionnement du gène (par translocation) qui l'active spécifiquement. D'autres possibilités d'activation des oncogènes existent. Toutes aboutissent à l'augmentation de production de protéines oncogènes (en général de structure normale). Cette hyper production stimulant la prolifération cellulaire (**Harper, 2001 ; Marieonge, 2006**).

##### **I.4.2/ Anti-oncogènes**

L'inhibition des gènes anti-oncogènes est très particulière. pour que cette inhibition soit efficace c'est-à-dire pour que la protéine anti-oncogène (frénatrice du cycle cellulaire normale) ne soit plus produite au sein d'un tissu, il faut que les deux allèles de son gène soient devenus non fonctionnels. Un allèle du gène est-il modifié, et de ce fait devenu non fonctionnel, que la cellule continue de vivre et de se multiplier normalement ; s'il arrive que l'autre allèle soit modifié, alors le gène de cette famille cellulaire n'exprime plus du tout la protéine anti-oncogène frénatrice et la prolifération cellulaire n'est plus freinée et devient incontrôlé (**Scotté et al, 2008**).



## **I.5/ Classification des cancers**

Trois types de cancer sont distingués :

### **I.5.1/ Les tumeurs solides**

Elles touchent les organes (sein, foie, poumons) et constituent la tumeur maligne. La maladie bien que locale peut se généraliser par passage dans le sang ou dans les vaisseaux lymphatiques formant des métastases (Qioenijm *et al*, 1971).

### **I.5.2/ Les leucémies**

Elles se traduisent par un envahissement uniforme des cellules cancéreuses du sang et de tous les organes hématopoiétiques. Ces leucémies peuvent secondairement évoluer en tumeurs malignes Ils représentent la catégorie intermédiaire. Les ganglions lymphatiques, dans leur rôle de filtre de certaines particules comme les cellules cancéreuses, peuvent donner naissance à des cancers à partir de leurs propres cellules; ce sont des hématosarcomes évoluant souvent en tumeurs solides ou même en leucémies (Qioenijm *et al*, 1971).

### **I.5.3/ Les hématosarcomes**

Tumeur maligne développée aux dépens des cellules lymphoïdes ou réticulaires, bien localisée et circonscrite à son début, mais évoluant plus ou moins rapidement vers la dissémination (Qioenijm *et al*, 1971).

## **I.6/ Traitement de cancer**

Les traitements anti-tumoraux visent à ralentir la progression de la maladie, voire à la guérir comme c'est de plus en plus fréquemment le cas pour certains types de lymphomes, de leucémies ou encore pour les cancers du testicule même à un stade métastatique avancé au moment du diagnostic. Ces traitements peuvent être dirigés contre la cellule tumorale ou d'autres éléments impliqués dans la prolifération et l'invasion comme l'endothélium, la matrice extracellulaire et le système immunitaire. Au niveau de la cellule tumorale, la cible peut être l'ADN, l'ARN ou des protéines. L'arsenal thérapeutique dirigé contre le cancer comprend essentiellement : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et l'hormonothérapie (Espinosa *et al*, 2003).

### **I.6.1/ La chirurgie**

Le traitement chirurgical peut avoir pour objectif l'élimination de la tumeur par ablation. Il est à visée curative contre les cancers solides en cas de diagnostic précoce de la tumeur primitive, et à visée palliative en cas de diagnostic tardif pour des cancers déjà métastatiques (Yaker, 1985 ; Banlard, 1987).

### **I.6.2/ La radiothérapie**

La radiothérapie est le traitement adjuvant presque toujours utilisé en complément d'une chirurgie ablative. Elle consiste à irradier le site de résection tumorale (post-chirurgie) pour éliminer les cellules tumorales résiduelles en y induisant une mort de type pro-apoptotique. Les rayonnements utilisés sont des photons à haute énergie (rayon x ou rayons Gamma). Des électrons ou des neutrons, ces derniers ayant peut être un effet biologique plus important sur les cellules cancéreuses que sur les cellules normales (Foa *et al*, 1985). Pour le but d'obtenir

la mort de la cellule cancéreuse et de ces descendances par irradiation en évitant de détruire les cellules des tissus sains environnantes (**Banlard, 1987**).

### I.6.3/ La chimiothérapie

La chimiothérapie est la science que se propose d'appliquer des principes actifs naturels ou synthétique des structure parfaitement connue réduisent le rythme multiplication des cellules tumorales (**Privat, 1985**).

Ce manque de spécificité provoque un grand nombre d'effets indésirable souvent graves, qui nuisent à l'efficacité de l'action thérapeutique (**Bourgion et al, 1974**).

### I.6.4/ L'immunothérapie

L'immunothérapie constitue un traitement susceptible de compléter la destruction d'une formation tumorale cancéreuse résiduelle post chimiothérapie (**Foa et al ,1985**).

Elle fait appel à deux mécanismes: l'immunothérapie passive et l'immunothérapie active. L'immunothérapie passive est représentée par la thérapie cellulaire qui consiste à injecter au malade des cellules T cytotoxiques isolées de la tumeur. Ces cellules sont multipliées *in vitro* afin d'en disposer en quantité suffisante pour leur administration au patient cancéreux (**Old, 1996**).

L'immunothérapie active est représentée par la vaccination. Pour exemple, le concept de la vaccination anti-mélanome vise, après identification des antigènes spécifiques de la tumeur donnée, à induire une réponse immunitaire spécifique en les injectant au malade et à aboutir ainsi (en théorie) au rejet des cellules tumorales (**Carter, 2001**).

### I.6.5/ L'hormonothérapie

Consiste à antagoniser l'effet pro-tumoral de divers types d'hormones, dont les oestrogènes dans le cas du cancer du sein les androgènes dans le cas du cancer de la prostate (**Lieberman, 2002**) ou encore certains neuropeptides dans une forme particulière du cancer du poumon, le carcinome à petites cellules (**Moody, 2006**).





**Chapitre II :**  
**Les alcaloïdes**

## II.1/ Définition

Un alcaloïde est un composé organique naturel (le plus souvent d'origine végétale), hétérocyclique avec l'azote comme hétéroatome, de structure moléculaire complexe plus ou moins basique et doué de propriétés physiologiques prononcées même à faible dose (**Zenk et Juenger, 2007**).

Représentant un groupe fascinant de produits naturels, ils constituent un des plus grands groupes de métabolites secondaires avec près de 10 000 à 12 000 différentes structures (**Roberts et Wink, 1999 ; Stöckigt et al, 2002**).

Les alcaloïdes donnent des réactions de précipitations avec certains réactifs dits réactifs généraux des alcaloïdes (**Jain et Pillrohit, 1986**).

Il est nécessaire de noter quelque exception :

- ❖ certains produits naturels contenant un atome d'azote dans leur structure ne sont pas considérés comme des alcaloïdes, par exemple :
  - **Colchicine** : est un dérivé N-acétylé avec azote neutre « **figure 1-A** ».
  - **Acide aristolochique** : n'est pas un composant basique et dépourvu dans sa structure d'un noyau hétérocyclique «**figure 1-B** ».
- ❖ une classe dite "**proto-alcaloïdes**" constituée de simple amine (l'azote aminoacide n'est pas porté par le noyau aromatique), (Ex : Ephédrine «**figure 1-C** » et Mescaline « **figure 1-D** »).
- ❖ **les pseudo-alcaloïdes** : contiennent dans leur structure un atome « N » mais ce sont des précurseurs qui ne dérivent pas d'acide aminé. Par exemple : termina lin « **figure 1-E** » (alcaloïdes stéroïdien), Caféine « **figure 1-F** »... ect (**Bruneton, 1999 ; Cordell et al, 2001**).

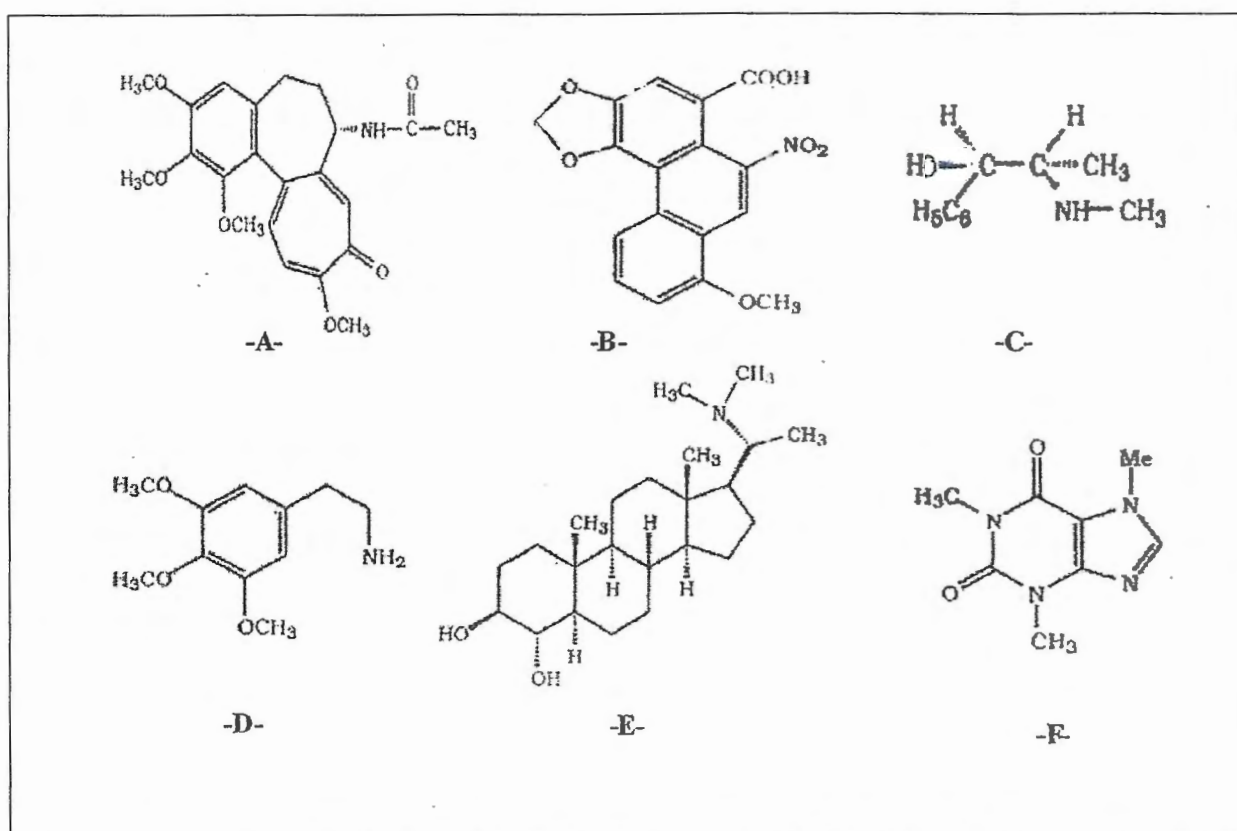


Figure 01 : structure de quelques composés non alcaloïdiques (**Cordell et al, 2001**).



## II.2/ Répartition et localisation des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont exceptionnels chez les bactéries (*pseudomonas aeruginosa*) et rares chez les champignons (l'ergot de seigle). Ce sont essentiellement des composés présents dans les angiospermes (surtout chez certaines familles : Annonacées, Ménispermacées, Papavéracées, Fumariacées...); très répandus chez les dicotylédones (**Guignard, 2000**).

Pendant longtemps les alcaloïdes ont été considérés comme des produits strictement du métabolisme végétal. En fait des structures alcaloïdiques ont été décrites chez les animaux (les venins de quelques batraciens et de quelques poissons). Cette répartition des alcaloïdes est assez parcimonieuse et conduit dans certains cas à des remarques d'ordre chimio taxonomiques intéressantes (**Bruneton, 1999**).

Dans la cellule végétale, les alcaloïdes sont dissous dans le suc vacuolaire. Ils se trouvent très rarement sous formes libres mais souvent associées à des constituants cytologiques tels que des acides organiques ou des tanins. A l'état des sels sous forme de citrates, malates, tartrates, benzoates... etc.

Une plante renferme souvent un ensemble d'alcaloïdes ou l'un des composants est majoritaire. Leur teneur varie de quelques (partie par mille : 10) à plus de 10% (**Guignard, 2000**).

Les alcaloïdes peuvent être localisés dans toutes les parties de la plante mais se retrouvent le plus souvent dans certains organes, comme les organes végétatifs, les téguments de la graine, les tissus périphériques, l'épiderme et couches sous épidermiques des feuilles... etc. Ils peuvent être spécifiques de la plante ou de l'organe végétatifs. Ils s'accumulent généralement dans des emplacements différents de leur lieu de synthèse (**Bruneton, 1999 ; Guignard, 2000**).

## II.3/ Les propriétés physico-chimique des alcaloïdes

La masse moléculaire des alcaloïdes varie de 100 à 900 MM. La plupart des alcaloïdes non oxygénés sont liquides et volatils, alors que les alcaloïdes oxygénés sont plutôt solides, cristallisables, mais rarement colorés. La plupart possèdent un pouvoir rotatoire, lévogyre ou dextrogyre. Sous forme basique, ils sont peu ou pas solubles dans l'eau, mais solubles dans les alcools de titre élevé, ainsi que dans les solvants organiques apolaires (ou peu polaires) (**Milcent, 2003**).

La basicité des alcaloïdes repose sur la disponibilité du doublet libre de l'azote. Les groupements électro-donneurs (augmentant la basicité) ou électro-attracteurs (diminuant la basicité) adjacents à l'azote, modifient également leur basicité (**Leboeuf et al, 1982**).

Les alcaloïdes en milieu aqueux et acide se caractérisent par des réactions de précipitation avec :

- **complexes iodés** (réactifs généraux des alcaloïdes): réactifs de Bouchardat (solution iodo-iodurée), valser-mayer (tétraiodomercurate de potassium), Dragendorff (tétraiodobismuthate de potassium).
- **complexes métalliques** : réactifs phosphotungstique, silicotungstique,... etc.
- **réactif colorées** caractéristiques de certains groupes d'alcaloïdes, comme celle de vitalimorin (atropine) (**Barbosa-filho et al, 2000**)

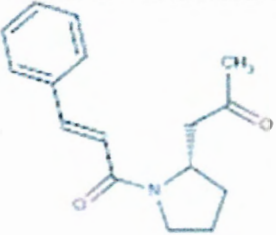
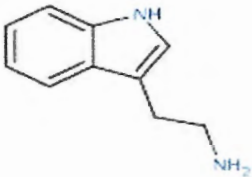
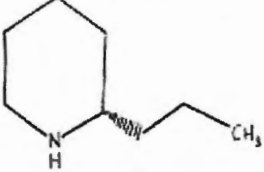
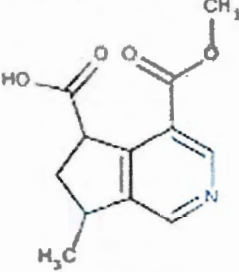
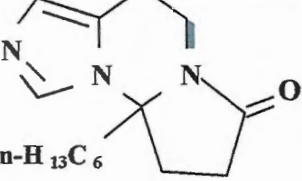
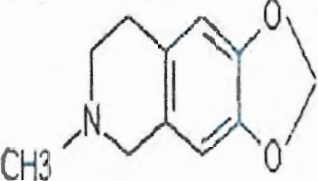
La couleur dépend du spectre d'absorption de la lumière, lié à la structure moléculaire : beaucoup d'alcaloïdes présentent un spectre d'absorption caractéristique dans le proche ultraviolet (UV), et dans certains cas cette absorption déborde sur le spectre visible, d'où une coloration jaune à orangé (**Berberine**), voire rouge (**sanguinarine**) (**Ghosh *et al*, 2005**).

En fonction du pH du milieu, les alcaloïdes sont sous la forme soit de bases soit de sels. Cette propriété a une influence sur le type de solvant utilisé lors de l'extraction. Les bases sont solubles dans des solvants organiques de faibles polarités (chloroforme, éther). Les sels sont facilement solubles dans l'eau ou des solutions aqueuses d'alcool (acidifiées avec 1 à 2% d'acide sulfurique, acétique) (**Shukla *et al*, 1997**).

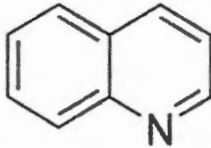
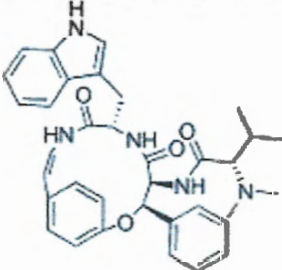
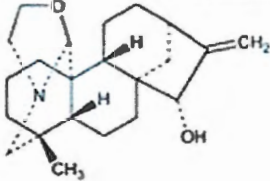
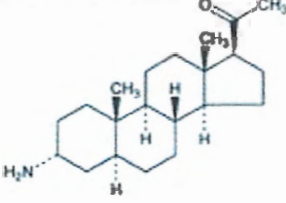

#### **II.4/ Classification des alcaloïdes**

Les alcaloïdes ne constituent pas une catégorie définie des composés chimiques en raison de la variété de leurs structures. Certains scientifiques classent les alcaloïdes selon leurs propriétés pharmacologiques ou encore selon leur distribution botanique. D'autres classifications fondées sur la structure du cycle fondamental de la molécule sont également possibles. Une autre façon de classer ces composés (celle qui sera adoptée ici), est de prendre en considération en plus de la structure, l'origine biosynthétique du composé (**Tableau I**) (**Shakil, 1998**).

**Tableau I :** les différentes classes des alcaloïdes (Robinson, 1968; Shakil, 1998; Raven *et al*, 2002).

Classe	Exemple
<i>Alcaloïdes pyrrolidiniques</i>	 <p>1-(méthyle cinnamoyl) pyrrolidine</p>
<i>Alcaloïdes indoliques</i>	 <p>Tryptamine</p>
<i>Alcaloïdes piperidiniques</i>	 <p>Coniine</p>
<i>Alcaloïdes pyridiniques</i>	 <p>Cantleyine</p>
<i>Alcaloïdes histaminiques</i>	 <p>Glochidine</p>
<i>Alcaloïdes isoquinoléiques</i>	 <p>Hydrohydrastinine</p>



<i>Alcaloïdes quinoléiques</i>	 <p>Quinoline</p>
<i>Alcaloïdes peptidiques</i>	 <p>Integerrine</p>
<i>Alcaloïdes terpéniques</i>	 <p>Veatchine</p>
<i>Alcaloïdes stéroïdiens</i>	 <p>Funtumine</p>
<i>Alcaloïdes tropaniques</i>	 <p>Tropinone</p>

## II.5/ Rôle des alcaloïdes

### II.5.1/ Dans la plante

Le rôle des alcaloïdes dans les plantes est souvent inconnu, et leur importance dans le métabolisme de la plante n'est pas très bien définie. Une plante peut contenir plus de cent alcaloïdes différents, mais en général leur concentration ne représente pas plus de 10% du poids sec. L'existence de plantes ne contenant pas d'alcaloïdes démontre que ces composés ne sont apparemment pas essentiels à leur reproduction. Pourtant, plusieurs alcaloïdes sont très toxiques et offrent, par conséquent, un arsenal chimique de défense des plantes contre l'attaque des herbivores et des micro-organismes. La nicotine empêche la croissance des larves du tabac. Le composé pur est également appliqué comme insecticide efficace dans des

serres. En outre, des alcaloïdes protègent les plantes contre les dommages provoqués par la lumière UV. Ils constituent aussi une réserve de substances capables de fournir l'azote ou d'autres fragments nécessaires au développement de la plante. Parfois, ils n'ont pas de rôle précis et sont simplement des sous-produits du métabolisme végétal (Harborne et Herbert, 1995 ; Dwick, 2001).

### II.5.2/ En pharmacologie

Les alcaloïdes sont des composés chimiques très actifs. Ils sont d'ailleurs à l'origine de la toxicité de nombreuses plantes qui les contiennent. Leur activité pharmacologique peut avoir des répercussions au niveau du système nerveux central (en tant que dépresseur ou stimulant), au niveau du système nerveux autonome (sympathomimétique, parasympathique, sympatholytique, anti-cholinergique).

Certaines plantes ne sont employées que sous forme de préparations galéniques, comme par exemple la Belladone, ou encore la Jusquiame. D'autres sont également utilisées en tant que matières premières pour l'extraction industrielle des alcaloïdes (Anton et Wichtl, 2003).

Les alcaloïdes trouvent plusieurs applications pharmaceutiques chez l'homme montrées dans le tableau II

**Tableau II : activités pharmacologiques des alcaloïdes (McCalley, 2002 ; Silva *et al*, 2002 ; Stöckigt *et al*, 2002).**

Applications pharmaceutiques	alcaloïdes
Antitumoraux	vincalécoblastine, vincristine, taxol, camptothécine
Antalgiques	morphine, codéine
Spasmolytiques	tubocurarine et papavérine
Vasodilatateurs	vincamine et ajmalicine
Emétiques	Emétine
Antitussifs	Codéine
Antiarythmiques	quinidine et ajmaline
Antipaludiques	Quinine
Agents de traitement de la maladie d'Alzheimer	Galanthamine

## Chapitre III :

# L'activité anticancéreuse des alcaloïdes

La chimiothérapie anticancéreuse est un traitement systémique du cancer utilisant des médicaments anticancéreux. Ces médicaments ont pour objectif de ralentir ou de stopper la croissance et la multiplication des cellules cancéreuses qui traversent différentes étapes pour se développer. Il y a plusieurs groupes d'alcaloïdes anticancéreux qui interfèrent avec le développement des cellules cancéreuses par différents mécanismes (Beghoul, 2008). Les plus importants sont montrés dans le tableau suivant:

**Tableau III : les alcaloïdes anticancéreux (Shengpeng, 2012).**

Classe substance	Groupe	composé	Abréviation synonyme
Alcaloïdes	1-vinca- alcaloïdes	-vinblastine -vincristine -vindésine -vinorelbine	VBL VCR VDS VRLB
	2-taxane	-docétaxel -pactitaxel	Taxotère Taxol
	3-dérivées de la camptothécine	-Irinotécan -topotécan	TPT
	4-ellipticine et ses dérivés	-celiptium	

### III.1/ Action sur le cycle cellulaire

#### III.1.1/ Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire a pour fonction de produire deux cellules filles le plus souvent génétiquement identiques à la cellule mère. Les cellules se multiplient en dupliquant leurs composants et en se divisant en deux. Ce cycle de division cellulaire est le moyen fondamental par lequel les êtres vivants se multiplient. Chez l'organisme adulte, la division cellulaire est nécessaire au remplacement des cellules perdues par mort accidentelle ou programmée (Alberts *et al*, 2002).

Le cycle cellulaire commence par la duplication du contenu des cellules, suivie de la distribution de ce contenu dans deux cellules filles.

Classiquement, le cycle cellulaire peut être divisé en deux phases, l'interphase (comprenant les phases G<sub>1</sub>, S et G<sub>2</sub>) et la mitose:

*La phase G<sub>1</sub>* au cours de laquelle la cellule croît et augmente de volume. Les cellules filles, issues de la mitose précédente (et donc plus petites) prennent leur taille finale ;

*La phase S* au cours de laquelle le matériel chromosomique est doublé par réplication de chacun des chromosomes ;

*La phase G<sub>2</sub>* où la cellule va croître et augmenter de volume. A l'issue de cette phase qui précède la mitose, chaque chromosome est parfaitement identique (morphologie et génétique) à son homologue,



La phase *M* ou mitose qui correspond à la phase de division cellulaire proprement dite est classiquement découpée en 4 périodes : la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase.

Les cellules en phase  $G_1$  peuvent, quand les circonstances environnementales sont défavorables (carence nutritionnelle,...) arrêter leur progression dans le cycle et entrer dans un état quiescent, souvent appelé  $G_0$  dans lequel elles peuvent rester pendant un temps plus ou moins long (de quelques jours à plusieurs années) avant de reprendre leur prolifération (figure 02) (Alberts *et al*, 2002).

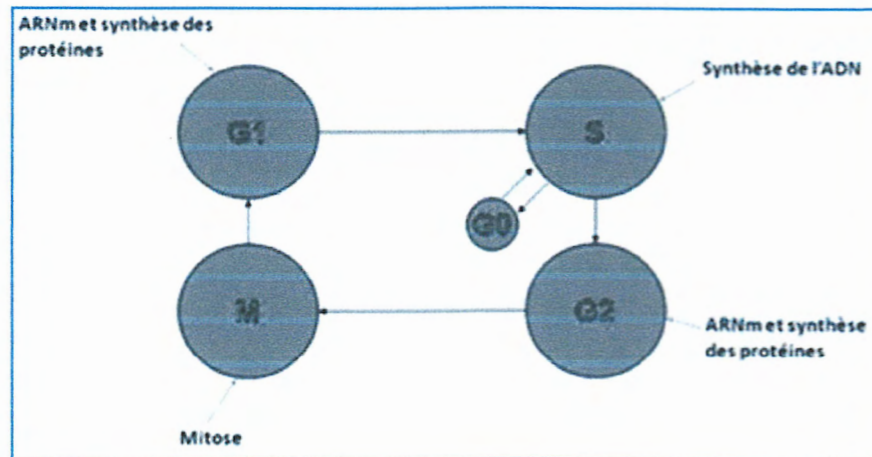


Figure 02 : Cycle cellulaire (Giovaneli, 2007).

### III.1.2/ Le système tubuline/ microtubule

La tubuline est une protéine globulaire de 50 kDa (450 aminoacides) existant sous forme d'hétéro-dimères associant une molécule de tubuline  $\alpha$  et une molécule de tubuline  $\beta$ . Chaque dimère  $\alpha \beta$  est capable de lier deux molécules de GTP, qui seront clivées au cours du processus de polymérisation qui survient sans intervention enzymatique (Arnaud, 2008).

Les microtubules sont des structures cytoplasmiques filamenteuses creuses, de diamètre externe égal à 25 nm, parfois rayonnant à partir d'un centre organisateur (centrosome). Ils sont constitués d'un assemblage de 13 proto-filaments, qui sont eux-mêmes des polymères de tubuline  $\alpha \beta$  disposés de façon polarisée, avec des extrémités (-) et (+). Les microtubules ont un rôle structural et participent à la constitution du micro-squelette cellulaire et du fuseau mitotique, intervenant dans les fonctions de sécrétion, de motilité, de transport axonal, et bien sûr de point pour l'ancrage et la migration des chromosomes lors de la mitose (figure 03) (Arnaud, 2008).



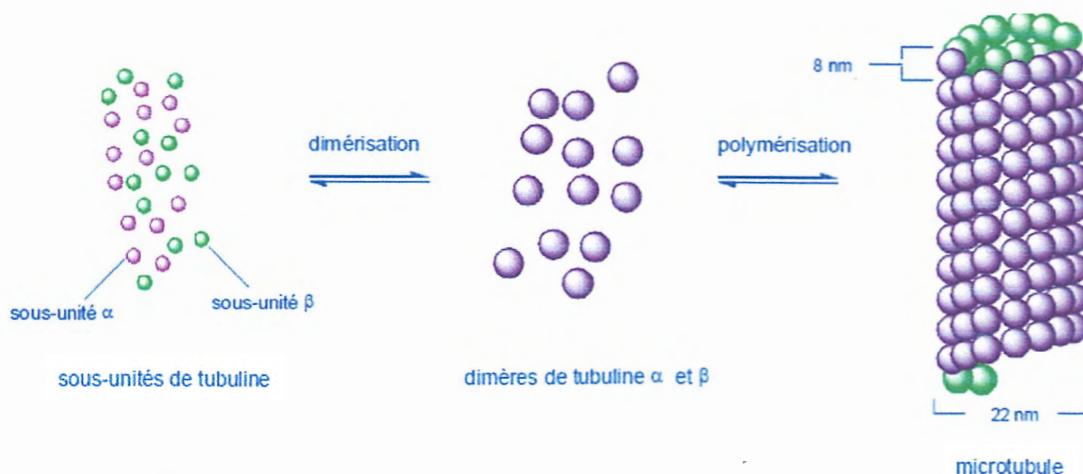


Figure 03 : polymérisation et dépolymérisation des microtubules (Arnaud, 2008).

### III.1. 3/ Les poisons du fuseau mitotique

Les poisons du fuseau constituent un ensemble original de médicaments anticancéreux d'origine naturelle repartis en deux familles chimiques principales, les vinca-alcaloïdes et les taxanes, auxquelles il faut ajouter maintenant quelques nouveaux composés en développement (Robert, 2007).

#### III.1.3.1/ Les vinca-alcaloïdes

Ils ont été découverts dès la fin des années 1950 dans le cadre d'un criblage systématique de produits naturels entrepris par le National Cancer Institute (NCI) (figure 04-A), qui permit d'identifier dans la pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus* (figure 04-B), un composé susceptible d'inhiber la croissance de la leucémie murine in vivo, la vinblastine. Un analogue, la vincristine, devait suivre rapidement, et un composé d'hémisynthèse, la vindisine, fut obtenu ensuite. Ultérieurement, le groupe de Pierre Potier à Gif-sur-Yvette s'intéressa à des modifications portant sur le noyau catharanthine et non seulement sur le noyau vindoline comme précédemment. C'est ainsi que furent obtenues, par hémisynthèse, la vinorelbine, originaire du laboratoire Pierre-Fabre (Robert, 2007).



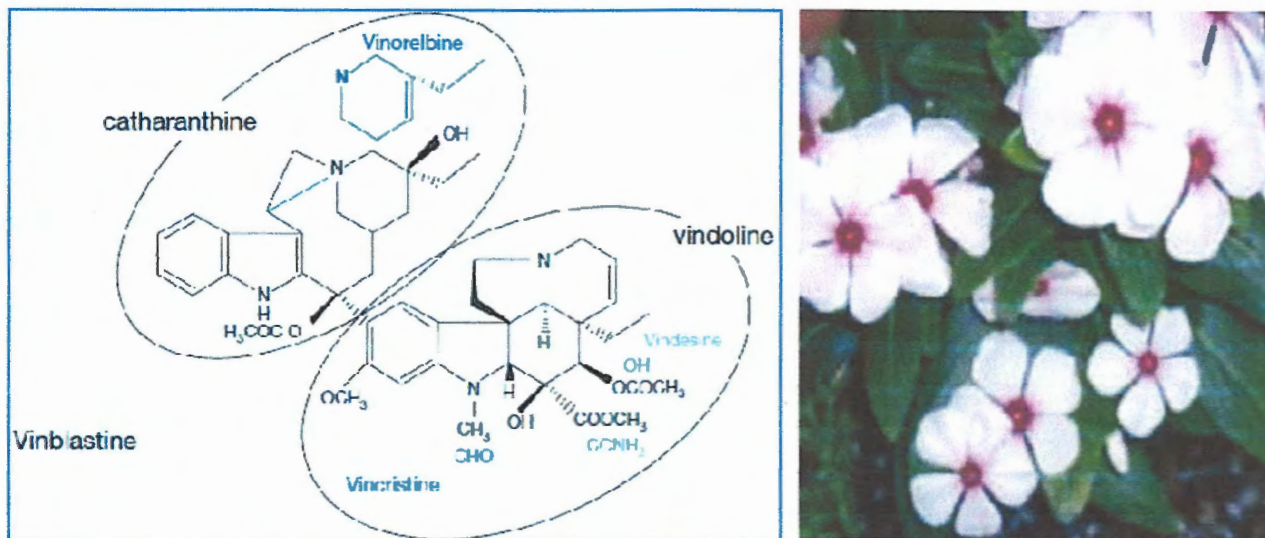


Figure 04 : A: Structure de vinblastine, vincristine, vindoline, vindisine (Levêque *et al*, 1996). B: *Catharanthus roseus* (Thierry,1994).

### III.1.3.2/ Taxanes

Ce sont des alcaloïdes de l'if. Le premier d'entre eux, appelé Taxol ou paclitaxel, fut obtenu au début des années 1960, également dans le cadre du criblage systématique du NCI, à partir de l'écorce de l'if du Pacifique, *Taxus brevifolia* (Figure 05-B). La découverte, également par le groupe de Pierre Potier, d'une méthode d'hémisynthèse à partir de la désacétyl-baccatine III, précurseur abondant dans le feuillage de l'if Européen, *Taxus baccata*, a permis à la fois une production rationnelle du paclitaxel et la mise au point de plusieurs analogues, dont le docetaxel (Taxotere) s'est révélé le plus intéressant (figure 05-A) (Lokiec, 1995 ; Vaishampayan *et al*, 1999).

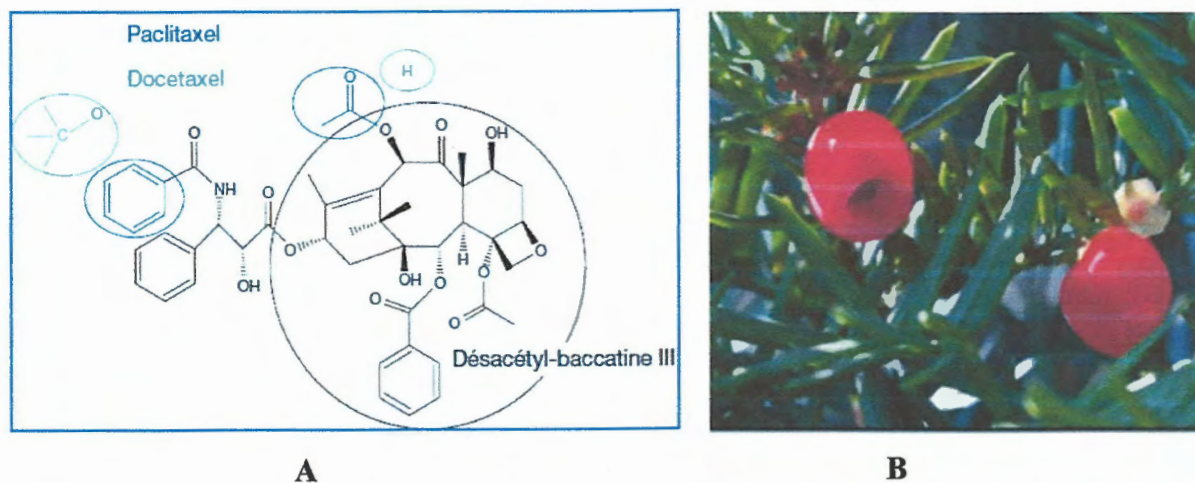


Figure 05: A : Structure des taxanes (Vaishampayan *et al*, 1999). B : *Taxus brevifoli* (Nobili, 2009).



### III.1.4/ Mécanisme d'action des vinca-alcaloïdes et des taxanes

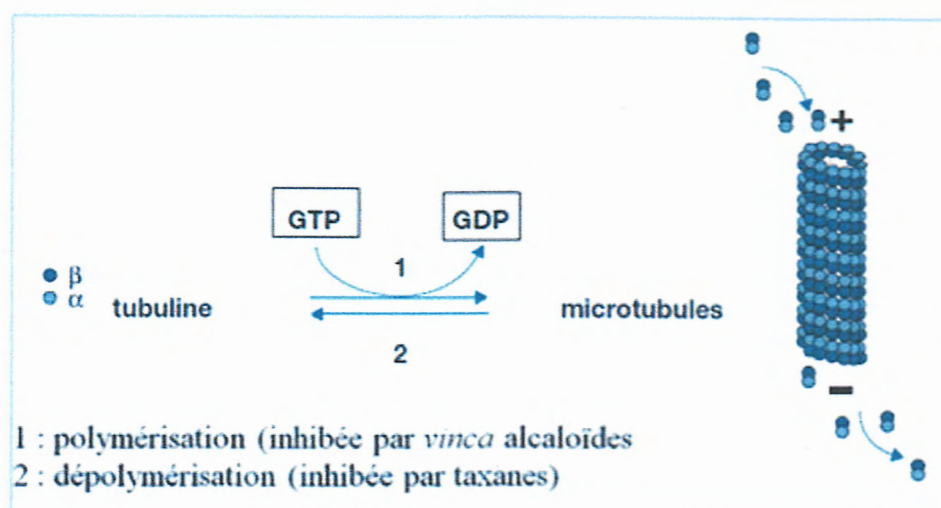
Il est admis traditionnellement que les vinca-alcaloïdes inhibent le processus de polymérisation de tubuline en microtubules, alors que les taxanes inhibent la dépolymérisation des microtubules en tubuline. Dans les deux cas, la mitose est perturbée, soit parce que les chromosomes ne peuvent migrer vers les pôles cellulaires, soit parce que le fuseau achromatique ne se résorbe pas en fin de mitose.

La situation est en fait un peu plus complexe : les deux classes de poisons du fuseau altèrent le comportement dynamique des microtubules. Deux types de mouvement affectent les microtubules: le treadmilling, qui consiste en l'addition de dimères de tubuline du côté (+) du microtubule pendant que des dimères sont éliminés du côté (-) ; et l'instabilité dynamique, qui consiste en des cassures brutales de l'extrémité (+) (Wilson *et al*, 1999).

Les vinca-alcaloïdes peuvent se lier, avec une haute affinité, à un dimère de tubuline aux extrémités des microtubules et inhiber la polymérisation subséquente. Ils peuvent se lier également, avec une faible affinité, aux « murs » des microtubules, dissociant ainsi les proto-filaments. La comparaison des différentes molécules disponibles a permis de constater que l'affinité des vinca-alcaloïdes pour la tubuline varie en raison inverse des doses actives en clinique : vincristine supérieure à vinblastine supérieure à vinorelbine. Il semble, par ailleurs, que la sélectivité anti tumorale soit inversement liée à l'affinité des vinca-alcaloïdes pour leur cible (Nogales, 2000).

Il existe un site de fixation de forte affinité des taxanes sur le monomère  $\beta$  de la tubuline polymérisée, qui semble ainsi l'isoforme impliquée dans l'activité des taxanes. On peut noter que la constante de dissociation du microtubule avec le docetaxel est deux fois plus faible que celle avec le paclitaxel. La liaison avec la tubuline  $\beta$  entraîne un renforcement des interactions latérales entre les proto-filaments constitutifs des microtubules, ainsi qu'une modification de l'encombrement stérique: en présence de paclitaxel, le microtubule est fait de 12 proto-filaments au lieu de 13. La liaison du microtubule avec le taxane entraîne une plus grande stabilité des microtubules (Lavelle, 2002).

Les conséquences de l'interaction avec les microtubules sont multiples: inhibition de la mitose à la transition métaphase-anaphase, blocage du cycle cellulaire au point de contrôle de la mitose, induction de l'apoptose (en réponse générale au bloc mitotique) via l'activation de protéines « BH3-only » de la famille BCL-2. Il est à noter que les poisons du fuseau entraînent un blocage en G1 des cellules non transformées, les protégeant ainsi contre la cytotoxicité des poisons du fuseau. La phase-dépendance de l'action cytotoxique des poisons du fuseau est très marquée, les cellules en mitose étant jusqu'à dix fois plus sensibles que les cellules en phase S (Orr *et al*, 2003).



**Figure 06 :** Comparaison du mécanisme d'action des vinca alcaloïdes et des taxanes sur la Tubuline (Robert, 2007).

### III.1.5/ Pharmacocinétique

Les vinca-alcaloïdes ont une demi-vie, variant de 24 heures pour la vinblastine à 40 heures pour la vinorelbine, et à 80 heures pour la vincristine (Tableau IV). Ces médicaments peuvent être administrés de façon discontinue, en cycles espacés de deux à trois semaines. La vinorelbine est le seul vinca-alcaloïde susceptible d'être administré per os, en raison de sa bonne biodisponibilité (40 % environ). Elle est prescrite sur un rythme hebdomadaire à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup> que l'on peut augmenter à 80 mg/m<sup>2</sup> (Gianni *et al*, 1995).

Le paclitaxel est prescrit usuellement au rythme d'une injection toutes les trois semaines, à la dose de 200 à 250 mg/m<sup>2</sup> en première ligne, et en monothérapie, à la dose de 135 à 175 mg/m<sup>2</sup> au-delà de la première ligne ou en poly chimiothérapie. Une diminution des doses est de règle en cas de dysfonctionnement hépatique, les transaminases ou les phosphatases alcalines étant généralement prises en considération (Gianni *et al*, 1995).

Le docetaxel est prescrit généralement à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion d'une heure, répétée toutes les trois semaines. Prémédications et réduction de dose en fonction des dysfonctionnements hépatiques sont également de rigueur.

Les paramètres pharmacocinétiques des taxanes sont indiqués dans le (Tableau V). La cinétique du paclitaxel est non-linéaire pour les temps de perfusion brefs (une à trois heures) et pour les doses supérieures à 135mg/m<sup>2</sup> (Gianni *et al*, 1995).

La question s'est posée de déterminer le meilleur schéma d'administration du paclitaxel. On obtient de meilleurs résultats soit en augmentant la durée de perfusion (24-96 h), mais c'est moins confortable et plus coûteux ; soit en augmentant la dose (210-250 mg/m<sup>2</sup>), mais le risque de toxicité exige l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques. L'idée d'un fractionnement hebdomadaire, qui permet de réduire les doses unitaires en maintenant une intensité de dose suffisante, s'est donc fait jour. De nombreuses études de phase II sont disponibles: utilisés seul dans les cancers du sein métastatiques (80-100 mg/m<sup>2</sup> sur une heure), des taux de réponses de 50 % en moyenne ont été obtenus, avec une survie sans maladie de 4,7 à 10 mois et une toxicité hématologique acceptable (Campane et Fumoleau, 2002).



**Tableau IV:** Paramètres pharmacocinétiques caractérisant les vinca-alcaloïdes (Robert, 2007).

	Demi-vie d'élimination	Volume de distribution (l/kg)	Clairance plasmatique (l/kg par heure)
Vincristine	85	8,5	0,10
Vinblastine	24	9	0,25
Vindésine	25	27	0,70
Vinorelbine	40	75	0,80

**Tableau V :** Paramètres pharmacocinétiques caractérisant les taxanes (Robert, 2007).

Paramètres pharmacocinétiques	Paclitaxel		Docetaxel		
	Perfusion de 3h	Perfusion de 24h	Perfusion de 1h	Perfusion de 1h	
Dose (mg/m <sup>2</sup> )	135	175	135	175	100
Demi-vie d'élimination (h)	14,4	18,8	19,8	19,6	12
Clairance plasmatique (l/m <sup>2</sup> /h)	17,7	12,7	21,8	23,6	21
Volume de distribution (l/m <sup>2</sup> )	98	99	657	669	74

### III.1.6/ Indications et toxicités

#### III.1.6.1/ Indications

Le spectre d'activité classique des vinca-alcaloïdes concerne les tumeurs de l'enfant, les leucémies et lymphomes, les cancers urothéliaux et les tumeurs germinales. La vinorelbine a un spectre d'activité original, incluant les cancers du sein métastatiques et les cancers du poumon non à petites cellules.

Le paclitaxel est indiqué dans les cancers de l'ovaire, les cancers du sein (en situation métastatique et adjuvante) et les cancers du poumon non à petites cellules. Pour le docétaxel, s'y ajoutent les cancers de la prostate non hormono-dépendants (Robert, 2007).

#### III.1.6.2/ Toxicités

Les vinca-alcaloïdes ont une toxicité neurologique se traduisant par une polynévrite sensitivomotrice, majeure avec la vincristine, cumulative et croisée avec les autres vinca-alcaloïdes. Ils présentent, en outre, une toxicité hématologique (neutropénie), majeure avec la vinorelbine.

Les taxanes présentent également une toxicité neurologique (polynévrite sensitivomotrice), plus importante avec le paclitaxel ; une toxicité hématologique prédominante sur la ligne granulocytaire, caractérisée par un nadir précoce (j8-j10) ; et des manifestations douloureuses (myalgies, arthralgies). Le docetaxel présente en outre une toxicité unguéale; son administration s'accompagne, à long terme, d'un syndrome de rétention hydrique, avec prise de poids et épanchements des séreuses, lié à la dose cumulée (400 mg/m<sup>2</sup>) et atténué par la prémédication (Holmes *et al*, 1996).

L'association paclitaxel-doxorubicine est particulièrement active dans les cancers du sein métastatiques (95 % de réponses objectives, dont 40 % de réponses complètes), mais très cardiotoxique (18 % de défaillances cardiaques congestives à 480 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine). Cette toxicité est liée à des modifications pharmacocinétiques de la doxorubicine, dont le paclitaxel diminue de 30 % la clairance et en augmente toutes les toxicités. Il pourrait y avoir

également une compétition entre les deux médicaments au niveau de l'excrétion hépatique (Gianni *et al*, 1997).

### III.1.7/ Perspectives de développement

Parmi les vinca-alcaloïdes, signalons la poursuite des activités de recherche des laboratoires Pierre-Fabre avec la vinflunine, actuellement en phase III dans les cancers du sein et les cancers du poumon non à petites cellules.

En ce qui concerne les taxanes, la recherche de formes administrables par voie orale est très active, en particulier en association avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P intestinale, comme la cyclosporine A, qui augmente la biodisponibilité du paclitaxel, qui passe de 8 à 90%. S'y ajoute la recherche de taxanes de seconde génération, développés selon trois critères par Bristol-Myers-Squibb et Sanofi-Aventis : recherche de dérivés hydrosolubles, recherche de dérivés non toxiques, recherche de dérivés sans résistance croisée.

Il faut mentionner enfin l'existence d'autres poisons du fuseau actuellement en développement: epothilones, discodermolide, dolastatines, halichondrine B, combretastatine, qui se lient à la tubuline sur l'un de ses sites de liaison : le site taxane, le site vinca-alcaloïde ou le site colchicine (Robert, 2007).

### III.2/ Action sur les topo-isoméras

Les ADN topo-isoméras sont des enzymes qui altèrent l'état topologique des acides nucléiques (comme le sur- et le sous- enroulement, ou l'enchevêtrement) en générant des cassures transitoires dans la chaîne sucre-phosphate de l'ADN. Pour maintenir l'intégrité du matériel génétique durant ces cassures, les ADN topo-isoméras forment des liaisons covalentes avec l'ADN, n'altérant ainsi que l'orientation spatiale de la double hélice.

Il existe principalement deux grande type d'ADN topo-isomérase, dépendant de leur structure et des mécanismes qu'elles emploient pour agir sur la topologie de l'ADN : le type I et le type II (Wargnier, 2004).

#### III.2.1/ Inhibiteur de topo-isomérase I

##### III.2.1.1/ La Camptothécine

La Camptothécine (CPT) est un alcaloïde naturel extrait d'un arbuste chinois le *Camptotheca acuminata*. La camptothécine est un agent cytotoxique particulièrement puissant dont l'activité clinique a été étudiée dans les années 1970 (Li *et al*, 2006).

Son développement a été arrêté en raison d'une toxicité non contrôlable a type de cystite et d'entérocologie hémorragiques. Le mécanisme original de la camptothécine (inhibiteur de topo-isomérase I) a suscité de nouvelles recherches afin de contourner cette toxicité. Dans les années 1980, des dérivés plus hydrosolubles ont été synthétisés dont le topotecan et l'irinotecan. Ces dérivés de la camptothécine sont des inhibiteurs sélectifs de la topo-isomérase I (Malonne et Atassi, 1997; Buick *et al*, 1979).

##### III.2.1.2/ Structure chimique de la CPT

La structure a été rapportée pour la première fois en 1966 ; il s'agit d'un alcaloïde à squelette pentacyclique (figure 07) constitué de trois éléments structuraux de base : un groupement quinoléine, un groupement indolizine et un cycle lactonique.



La formule brute de la CPT est :  $C_{20}H_{16}N_2O_4$ . Le poids moléculaire de cette molécule est de 348 Da. Le composé est optiquement actif et on observe une intense fluorescence bleue en UV (Li *et al*, 2006).

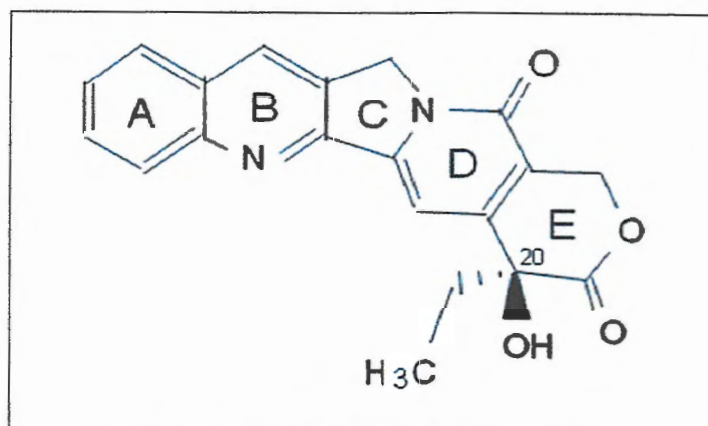


Figure 07 : Structures de Camptothécine (Nobili *et al*, 2009).

### III.2.1.3/ Mécanisme d'action

La camptothécine agit comme poison de la topo-isomérase I. Elle perturbe l'action des topo-isomérases I en se fixant au complexe enzyme-ADN pour former un complexe ternaire stable. La présence de ce complexe empêche la réalisation de la réplication et retarde ou arrête le déplacement de la topo-isomérase I le long du brin d'ADN. Par conséquent, les polymérase ADN avançant le long de la fourche de réplication viennent percuter le complexe stabilisé et ainsi, créer les lésions irréparables de l'ADN. Le mécanisme de la division cellulaire est perturbé, ce qui conduit à la mort de la cellule cancéreuse (figure 11) (Dennis, 2003 ; Li *et al*, 2006).

### III.2.1.4/ Les dérivés de la CPT utilisés en chimiothérapie anticancéreuse

En vue de développer de nouveaux composés actifs, de nombreux travaux impliquant une hémisynthèse à partir de la CPT ont été conduits.

Actuellement, deux de ces dérivés sont enregistrés; l'irinotecan, et le topotecan; de nombreux dérivés sont en cours d'évaluation. Il s'agit de produits relativement nouveaux, assez toxiques du point de vue hématologique (et digestif lorsqu'ils sont administrés par voie orale). Leur place réelle dans la panoplie thérapeutique n'est pas encore parfaitement définie (Thomas, 2004).

#### III.2.1.4.1/ Irinotecan

Dès 1966, Wall et ses collaborateurs travaillèrent sur les dérivés issus de l'hémi-synthèse de la CPT. L'irinotecan est la première dérivée de cette classe à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1995. Cette prodrogue se fixe au complexe de clivage formé par l'ADN-top I et inhibe la religature des fragments d'ADN (Thomas, 2004).

De par son groupement pipéridine, l'irinotecan (figure 08) ou « 7-(éthyl-10-[4-(pipéridino))-1-pipéridino] carboxyloxycamptothécine » est plus hydrosoluble que la CPT (Thomas, 2004).

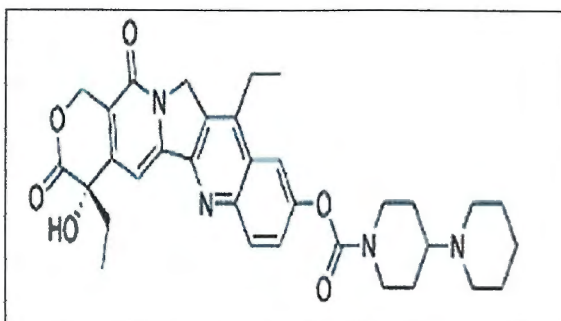


Figure 08: Structure d Irinotécan (Thomas, 2004).

#### III.2.1.4.1.1/ Mode d'action

Pour rappel, l'ADN top I est une enzyme qui est responsable du contrôle de la topologie de l'ADN pendant la phase de réplication. Cette enzyme entraîne des cassures simples brins transitoires de l'ADN. La CPT-11 stabilise un complexe clivable (ADN-top I) formé à de nombreux sites sur la double hélice. Une fois stabilisé, ce complexe provoque l'arrêt de la fourche de réplication qui, à son tour, entraîne l'inhibition de la synthèse d'ADN et puis la mort cellulaire (Takimoto, 2001).

#### III.2.1.4.1.2/ Indications

L'irinotécan a longtemps été utilisé dans le traitement en deuxième ligne des cancers du côlon métastatique.

Au Japon, l'irinotécan est enregistré pour le traitement des cancers cervicaux, ovariens, gastriques, mammaires, du poumon (à petites et non à petites cellules), et le mélanome (Noda, 2002).

#### III.2.1.4.2/ Topotécan :

Le topotécan (TPT) (figure 09) ou 9-((diméthylamino) méthyl)-10-hydroxy-camptothécine) est le deuxième dérivé synthétisé en 2 étapes à partir de la CPT commercialisé de cette classe (GlaxoSmithKline) (Kingsbury, 1991).

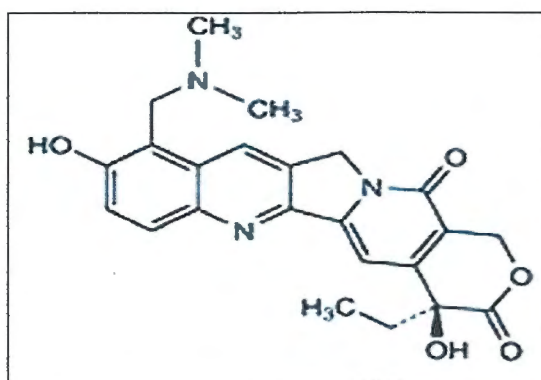


Figure 09: Structure de Topotécan (Kingsbury, 1991).

### III.2.1.4.2.1/ Mode d'action

Une fois la topo-isomérase I liée de manière covalente à l'ADN double brin, la fixation du topotecan mime une base d'ADN en s'intercalant au site de coupure. Cette interaction modifie la position de l'extrémité libre 5'-OH du brin d'ADN coupé, en interdisant ainsi la relégation ultérieure (Li *et al*, 2006).

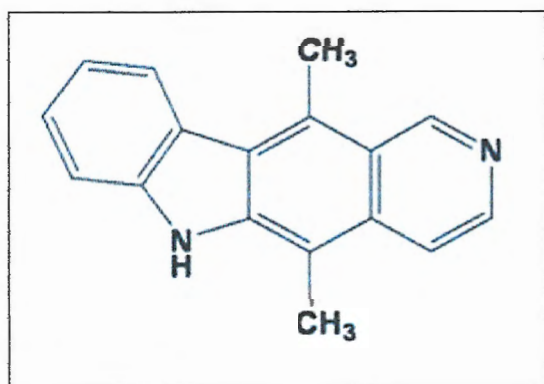
### III.2.1.4.2.2/ Indication

Le topotecan est prescrit dans le cas de cancer de l'ovaire, cancer du poumon à petites cellules, cancer du col de l'utérus (Gerrits, 1997).

## III.2.2/ Inhibiteur de topo-isomérase II

### III.2.2.1/ Ellipticine

L'ellipticine est un alcaloïde isolé en 1959 (figure10-A) à partir d'une plante d'origine tropical, ochrosia elliptica (figure10-B). Sa synthèse chimique a été réalisée dès l'année de sa découverte. L'activité antitumorale de cette molécule a été mise en évidence à la fin des années 1960. Un de ces dérivés le Celiptium pouvait être prescrit au début des années 1990 dans le traitement du cancer du sein métastatique (Stiborová *et al*, 2011).



-A-



-B-

Figure 10 : A: Structure d'ellipticine (Stiborová *et al*, 2011). B : *Ochrosia elliptica* (Thierry, 1994).

### III.2.2.2/ Mécanisme d'action

L'ellipticine agit indirectement sur l'ADN en bloquant l'activité de topo-isomérase II. L'ellipticine empêche la réparation des cassures provoquant un arrêt du cycle cellulaire pouvant conduire à un mort cellulaire programmée de type I, c'est-à-dire l'apoptose.

L'ellipticine comme ses dérivés, n'agit pas seulement par fixation sur le complexe enzymatique du topo isomérase II, mais aussi par intercalation, elle se fixe, après oxydation de façon covalente sur les sucres des nucléotides de l'ADN ou de l'ARN (figure 11) (Thierry, 1994).



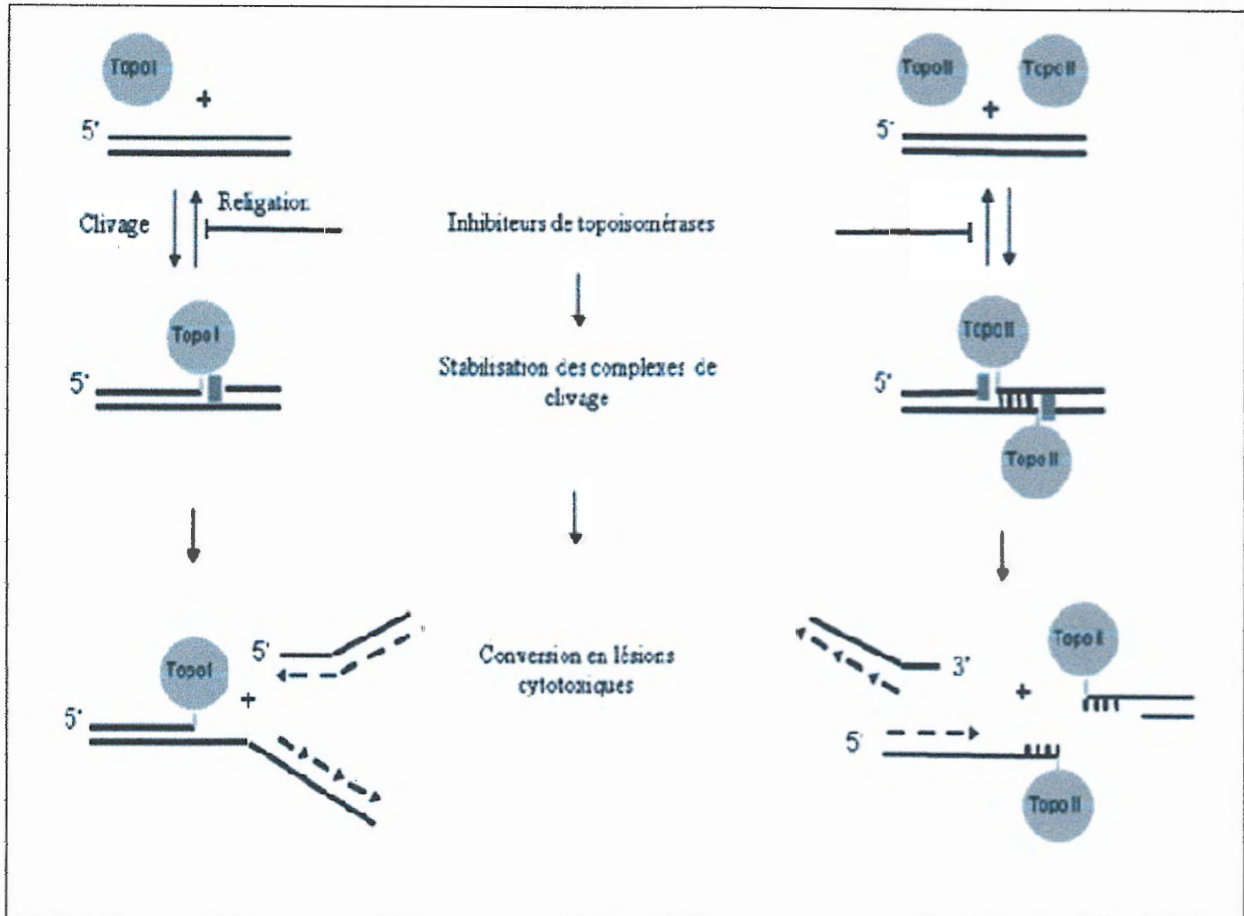


Figure 11: Mécanisme d'action des inhibiteurs des topo-isomérases I et II (Stewart *et al*, 1998).

### III.2.2.3/ Les dérivés d'ellipticine utilisés en chimiothérapie anticancéreuse

Vingt-cinq années se sont écoulées entre la découverte de l'ellipticine (1958), la mise en évidence de son activité antitumorale (1968) et sa commercialisation en 1983.

Lancé en 1983 par le groupe Institut Pasteur Production-Sanofi, le celiptium n'est utilisé que sous surveillance médicale dans les hôpitaux. Depuis cette date, d'autres dérivés ont été synthétisés et soumis à l'analyse biologique : les olivacines, les aza-ellipticines, d'autres pyridocarbazoles comme le ditercalinium... etc (Thierry, 1994).

Cependant, des résultats récents ont montré que certains dérivés de l'ellipticine avaient un mode d'action beaucoup plus ciblé, agissant spécifiquement sur des protéine-kinases. Les protéine-kinases sont des composants majeurs dans la propagation de signaux contrôlant la prolifération et la survie des cellules. Le dysfonctionnement de certaines de ces kinases est associé au développement de cancers. C'est le cas notamment de la protéine-kinase CK2, hyperactive dans de nombreux cancers, notamment ceux du sein et de la prostate (Stiborová *et al*, 2011).

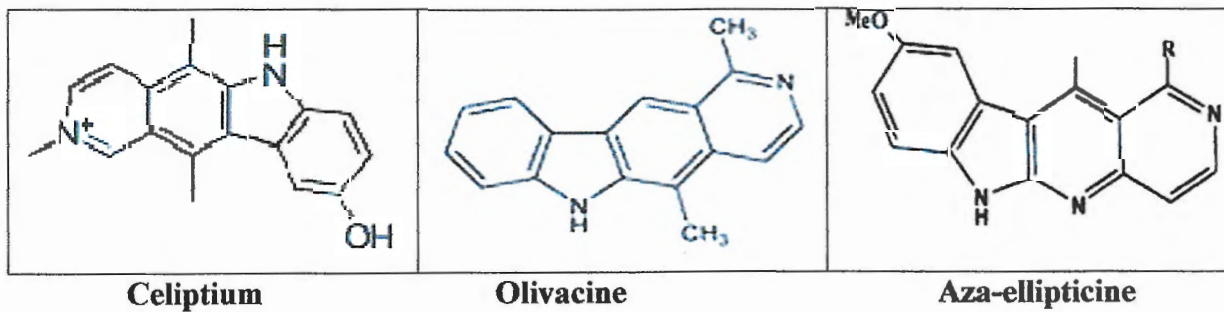
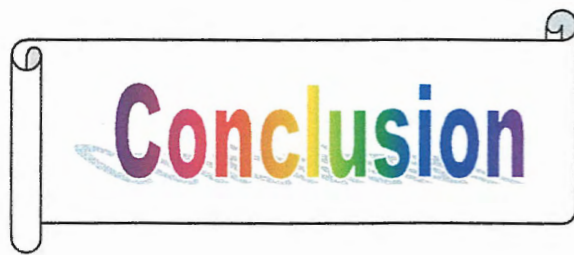


Figure 12: Quelques dérivés d'ellipticine (Thierry, 1994).

#### III.2.2.4/ Indication

L'ellipticine est particulièrement efficace dans le cancer du sein (Stiborová *et al*, 2011).



Conclusion

On désigne par cancer plus d'une centaine de maladies, la quasi-totalité des tissus de l'organisme pouvant être atteints. Chaque cancer présente des caractéristiques qui lui sont propres mais les mécanismes qui engendrent ces tumeurs sont communs. Il s'agit d'une maladie génétique acquise due à la prolifération anarchique, au sein d'un tissu, de cellules ignorant les signaux de mort cellulaire et n'obéissant qu'à leur programme de réplication.

En effet, les cellules de l'organisme sont programmées pour se multiplier, croître, se différencier, puis mourir en réponse à un système complexe de signaux régis par le cycle cellulaire. Mais lors de la cancérogenèse, il y a rupture des contraintes normales de la croissance cellulaire, aboutissant à la prolifération anormale et anarchique d'un clone cellulaire particulier. De ce fait, les cellules de ce clone vont présenter des caractéristiques de croissance et de morphologie complètement différentes de celles des cellules normales et ce sont ces caractéristiques qui sont ciblés par les médicaments anticancéreux.

Les alcaloïdes constituent un groupe à grande spécificité et efficacité dirigée contre plusieurs types de cancers métastatiques chimio-résistants. Son action cytotoxique est due d'une part l'inhibition de la polymérisation ou dépolymérisation des microtubules qui constituent les fuseaux mitotiques qu'apparaissent pendant la prophase et d'autre part sa capacité de stabiliser le complexe ADN-top I ou II.

Malgré l'avènement récent de différents types d'agents anticancéreux. Il existe de nos jours un arsenal thérapeutique important et diversifié ; néanmoins la plupart des substances utilisées dans de tels traitements sont toxiques pour toutes les cellules de l'organisme et induisent ainsi un grand nombre d'effets indésirables. A cela peuvent être ajoutés les problèmes de résistance en plein extension, et également les difficultés de solubilisation, d'approvisionnement, d'où la nécessité de trouver de nouvelles anti-tumorales moins toxiques et plus spécifiques, surtout lorsqu'il agit par un mécanisme différent de celui des composés déjà introduits en thérapeutique.



# Références Bibliographiques

- **Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P.** (2002). *Molecular biology of the cell*. New York and London.
- **Anton R, Wichtl M.** (2003). *Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science thérapeutique*. Cachan : 2ème Edition: Technique et Documentation. P: 564.
- **Arnaud B.** (2008). *Réactivité des lithiocarbamates cycliques vers la synthèse des sarcodictyines, eleutherobine et analogues*. Thèse doctorat. P : 6.
- **Banlard L.** (1987). *Anatomie, physiologie, microbiologie, dunoded*, P : 320.
- **Barbarosa-Filho J M, Ca-cunha E.V.L, Gray A I.** (2000). *Alkaloids of the menispermaceae*, in: *the alkaloids*. (54). P: 1-190.
- **Beghou S.** (2008). *Les Inhibiteurs de topo isomérase I en cancérologie. Mise en évidence d'un nouveau mécanisme d'action pro-apoptotique de la camptothécine*. Thèse doctorat. P: 19.
- **Bourgion J J, Cheix, Fauconm, Mayer M, Norl P, Pommtanee, Sacs S.** (1974). *cancérologie generale*. P: 115-120.
- **Bruneton J.** (1999). *Pharmacognosie: Phytochimie, plantes médicinales*. Paris : 3<sup>ème</sup> Edition: Technique et Documentation - Lavoisier.
- **Buick RN, Messner HA, Till JE, McCulloch EA.** (1979). *Cytotoxicity of adriamycin and daunorubicin for normal and leukemia progenitor cells of man*. *J Natl Cancer Inst* 62. P: 55-249.
- **Carter P.** (2001). *Improving the efficacy of antibody-based cancer therapy*. P: 118-129.
- **Campone M, Fumoleau P.** (2002). *Weekly administration of paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer: from rational to practice*. *Bull Cancer* 89: 275-82.
- **Clin J.** (1999). *Daffon 500 mg comprimés enrobés*. Paris, Ed. p: 3.
- **Cordell A G, Quirn-Bettie L M, Fransworth N R.** (2001). *the potential of alkaloids in drug discovery, phytother*. R(15). P : 183-205.
- **Demaille A, Cappelaere P.** (1989). *Prévention et diagnostic des cancers*. Edition: Technique et Documentation – Lavoisier. P : 65-92.
- **Dewick P M.** (2001). *Medicinal Natural Products*. Wiley. P: 291.
- **Foa J, Bartolin R, Delboyc.** (1985). *Manuel de thérapeutique médicale*. Ed : Masson (paris). P: 344.
- **Fraumeni JF.** (1982). *Genetic Factors*. In: *cancer médecine*, édité par Holland JF, Frei III E. Philadelphia: lea and febiger. P: 5-11.

- **Gerrits C J, Dejonge M J, Schellens J H, Stoter G, Verweij J.** (1997). Topoisomerase I inhibitors: the relevance of prolonged exposure for present clinical Development Br J Cancer. 76. P: 62- 952.
- **Ghosh P, Reddy K.M.M, Sashidhar B R.** (2005). Quantitative evaluation of sanguinaine as an index of argemone oil a adulteration in edible mustard oil by high performance thiou layer chromatography, food chemistry.(91). P: 757-764.
- **Gianni L, Kearns CM, Giani A.** (1995a). Non-linear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in humans. J Clin Oncol 13: 180-90
- **Gianni L, Vigano L, Locatelli A.** (1997). Human pharmacokinetic characterization and in vitro study of the interaction between doxorubicin and paclitaxel in patients with breast cancer. J Clin Oncol 15: 1906-15.
- **Giovanelli H B.** (2002). Médicament anticancereux. Paris. P: 90.
- **Guilbaud N, Kraus-Berthier L, Meyer-Losic F, Malivet V, Chacun C, Jan M, Tillequin F, Michel S, Koch M, Pfeiffer B, Atassi Gh, Hickman J, Pierre A.** (2001). Marked antitumor activity of a new potent acronycine derivative in orthotopic models of human solid tumors Clin. Cancer Res. 7. P: 2573-2580.
- **Guinard J L.** (2000). les composés aromatiques, In abrégé de biochimie végétal, Edition dunod. p:116-124.
  
- **Guy DT, Hubert A.** (1988). mode de vie et cancers. Les oncogènes, robert L éd. paris. P: 13
- **Harborne J B, Herbert B.** (1995). Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants. Bristol: Taylor & Francis.
  
- **Harper.** (2001). Biochimie. Paris. P: 623.
- **Hill MJ, Thompson MH.** (1984). Rôle of endogenous carcinogens. In: risk factors and multiple cancer, édité par still BR. chichester, john wiley and sons. P: 103-134.
- **Hoerni B.** (2001). cancérologie et hématologie. Paris. P : 32.
- **Holmes FA, Madden T, Newman RA.** (1996). Sequence-dependent alteration of doxorubicin pharmacokinetics by paclitaxel in a phase I study of paclitaxel and doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 14: 2713-21
- **Jain S-C, Pillrohit M.** (1986). Antitumor active pyrrolizidine alkalotds from He/iolropilltn manio/llft" Retz Chem. Pharm Bull. 14. P: 5154-5156.



- **Kingsbury W D, Boehmj C, Jakas D R, Holden K G, HechtE S M, Gallagher G, Caranfa M J, Mccabe F L, FaucetteA L F, Johnson R K.** (1991).Synthesis of water-soluble (aminoalkyl) camptothecin analogues: inhibition of topoisomerase I and antitumor activity. *J. Med. Chem.* 34. P: 98-107.
- **Kinlenl J.** (1982).immunologic factor, In: cancer epidemiology and prevention, édité par Schottanfeld D et Fraumeni J, philadelphia: WB saunder. P : 494-505.
- **Lavelle F.** (2002). Nouveaux taxanes et dérivés d'epothilone en cours d'études cliniques. *Bull Cancer* 89. P : 50-343.
- **Leboeuf M, Cavé A, Forgac P, Tierghie R, Provos J, Touchb A, Jacquem H.** (1982).alcaloïdes des annonacées : Etude chimique et pharmacologique des alcaloïdes de l'annon à montanamacf. *Plantes médicinales et phytothérapie.* (3). P: 169-184.
- **Lechat P,** (2006).Pharmacologie DCEM1, Ed : CH4-PS. Paris. p : 353-354.
- **Leveque D, Wihlm J, Jehl F.** (1996).pharmacologie des catharantus alcaloïdes. *Bull Cancer* 83. P: 86- 176.
- **Li QY, Zu YG, Shi RZ, Yao LP.** (2006). Review Camptothecin: Current Perspectives. P: 1- 17.
- **Lieberman R.** (2002). "Chemoprevention of prostate cancer: current status and future direction" *cancer and metastasis reviews* 21(3). P: 297-309.
- **Lokiec F.** (1995). La pharmacocinétique des taxanes. *Sem Hop Paris* 71. P: 91-687.
- **Malonne H, Atassi G.** (1997). DNA topo-isomérase targeting drugs: mechanisms of action and perspectives. *Anti-Cancer Drug.* 8. P: 22-811.
- **Marieonge.** (2006).Cancérologie et biologie marqueurs tumoraux organe par organe. p : 15.
- **McCalley D V.** (2002).Analysis of the Cinchona alkaloids by high-performance liquid chromatography and other separation techniques, Review. *Journal of Chromatography A.* 967. P: 1-19.
- **Milcent R.** (2003). Chimie organique hétérocyclique: structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels. Les Ulis: EDP Sciences.
- **Moodey T W.** (2006).“Peptides hormones and lung Cancer” *panminerva medica.* P: 19-20.
- **Noda K, NishiwakiI Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N.** (2002).Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl JMed.* 346. P: 85-91.

- **Nogales E.** (2000). Structural insights into microtubule function. *Ann Rev Biochem* 69: 277-302.
- **Old L.** (1996) ; L'immunothérapie. Les progrès de la lutte contre le cancer. P: 592-603.  
overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology* 54: P: 9-22
- **Orr GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, Horwitz SB.** (2003). Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. 22: 7280-95.
- **Privat M.** (1985). Thérapeutique. *Encyclopédie universalis*. P: 1122-1126.
- **Qioenijm C, Camatnr R, Bayelet R.** *Le Cancer en Afrique Médecine d'AC Noire.* 1971. P: 165-185.
- **Raven, Evert, Etchhorn.** (2002). *Biologie végétale, bibliotheque.* Paris. P: 39.
- **Robert J.** (2007). *Les poisons du fuseau.* P: 766.
- **Roberts M F, Wink M.** (1999). *Alkaloids- Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications.* *Book Reviews / Phytochemistry.* 52. P: 1177 - 1180.
- **Robinson T.** (1968). *The Biochemistry of Alkaloids, 3ième édition,* Springer-Verlag. New York. P: 63-75.
- **Scotté F, Colonna P, Andrieu J-M.** (2008). *cancérologie.* Paris. p : 17-19.
- **Shakil A.** (1998). *Isolation and structural elucidation of chemical constituent from fumaria indica, Ferula oopoda and withania somnifer.* Thes de doctorat. Internationd center for chemical recherche. University of karachi.
- **Shengpeng Wang, Xu Wu, Miao Tan, Jian Gong, Wen Tan, Baolin Bian, Meiwan Chen, Yitao Wang.** (2012). *Poisonous Chinese herbal medicine for cancer therapy.* P: 19.
- **Shukla Y, Rani A, Kumar S.** (1997). Effect of temperature and pH on the extraction of total alkaloids from *Catharanthus roseus* leaves. *Journal of medicinal and aromatic plant sciences.* 19. P: 430-430.
- **Silva O, Ferreira E, Vaz Pato M, Canica M, Gomes E T.** (2002). *In vitro anti-Neisseria gonorrhoeae activity of Terminalia macroptera leaves.* *FEMS Microbiology Letters.* 11. P: 203-206.
- **Sorenson JA.** (1986). *Perception of radiation hazards.* *Semin nucl med.* p: 70-158.
- **Stefania N, Donatella L, Ewa W, Martino D, Letizia B, Enrico M, Sergio C.** (2009). *Natural compounds for cancer treatment and prevention. thérapeutique.* Cachan: 2ème Edition: *Technique ET Documentation.* P: 367.

- **Stewart C F, Baker S D, Heideman R L, Jones D, Crom W R and Pratt C B.** (1994). Clinical pharmacodynamics of continuous infusion topotecan in children: systemic exposure predicts hematologic toxicity. *J Clin Oncol.* 12. P: 54-1946.
- **Stiborová M, Rupertová M, Frei E.** (2011). Cytochrome P450- and peroxidase-mediated oxidation of anticancer alkaloid ellipticine dictates its anti-tumor efficiency. 175- 185.
- **Stöckigt J, Sheludko Y, Unger M, Gerasimenko I, Warzecha H, Stöckigt D.** (2002). High-performance liquid chromatographic, capillary electrophoretic and capillary electrophoretic–electrospray ionisation mass spectrometric analysis of selected alkaloid groups *Review Journal of Chromatography A.* 967. P: 85–113.
- **Takimoto C H, Guemei A A, Cottrell O J, Band AND R, Hehman H, Prudhomme M, Pavlov M V, Grem J L, Ismail S A S, Bowen O D, Taylor A R E.** (2001). Human plasma carboxylesterase and butyrylcholinesterase enzyme activity: correlations with SN-38 pharmacokinetics during a prolonged infusion of irinotecan. *Cancer Chemother Pharmacol.* 47. P: 90-283.
- **Thierry S.** (1994). *Plantes, molécule et médicaments.* Paris. P: 31-83.
- **Thomas C J, Rahier N J, Hecht.** (2004). Camptothecin: current perspectives, *Bioorg. Med. Chem.* 12. P: 604-1585.
- **Vaishampayan U, Parchment RE, Jasti BR, Hussain M.** (1999). Taxanes: An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology* 54: P : 9-22.
- **Wargnier R.** (2004). Dosage de l'ADN topoisomérase I dans les lignées cellulaires issues de tumeurs solides et approche nano technologique du dosage simultané de la protéine et de son gène. These doctorat. P: 8-9.
- **Wilson L, Panda D, Jordan MA.** (1999). Modulation of microtubule dynamics by drugs: a paradigm for the actions of cellular regulators. *Cell Struct Funct.* 24: 329-35.
- **Wu Du.** (2003). Towards new anticancer drugs: a decade of advances in synthesis of camptothecins and related alkaloids. P: 8672-8683.
- **Yaker.** (1985). *Cancérologie générale,* Ed : office des publications universitaire (Algérie). p : 20-40.
- **Zenk M H, Juenger M.** (2007). Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds. *Phytochemistry Review* 68. P: 2757 – 2772.
- **Zetter BR.** (1993). Adhesion molecules in tumor metastasis. *Cancer biol.* P: 219-229.



**Réalisé par :**

- ❖ Ayache Ghalia
- ❖ Bourbia Hadjila

**Encadreur : Abdelfettah Farida**

**Date de soutenance : 30/06/2012**

**Thème : L'activité anticancéreuse des alcaloïdes**

**Résumé**

Le cancer représente un problème majeur de santé publique, en particulier dans les pays développés. C'est pourquoi de nombreuses recherches sont entreprises pour combattre cette maladie. Notre travail consisté les mécanismes anticancéreux des alcaloïdes et leur utilisation dans le traitement des cancers.

Les poisons du fuseau constituent un groupe de médicaments anticancéreux d'origine naturelle caractérisés par leur cible, le fuseau achromatique qui permet aux chromosomes de migrer lors de la mitose. Les vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine) inhibent la polymérisation de la tubuline en microtubules et les taxanes (paclitaxel et docétaxel) inhibent la dépolymérisation des microtubules.

La camptothécine (CPT), alcaloïde pentacyclique qui est le chef de file des inhibiteurs de topoisomérase I, enzyme agissant sur la double hélice d'ADN qui contient les informations nécessaires à la multiplication cellulaire. Actuellement, l'irinotécan et le topotécan sont les deux seuls produits issus de la CPT bien installés dans l'arsenal anticancéreux. D'autres agents anticancéreux ont pour cible les topoisomérases II (top II), il en est ainsi par exemple d'ellipticine et ses dérivés.

**Mots clés:** Alcaloïdes, Anticancéreux, Cancer, Microtubules, Mitose, Topo-isomérases, Tubuline.

**Abstract**

Cancer is a serious problem or public health, especially in developed countries. So much research is undertaken to combat this disease. Our work consisted of the anticancer mechanism of alkaloids and their use in cancer treatment.

Spindle poisons form a group of natural substances sharing a common target, the mitotic spindle along which chromosomes migrate to newly formed cells during mitosis. Vinca-alkaloids (vinblastine, vincristine, vindesine, and vinorelbine) inhibit tubulin polymerization into microtubules, while taxanes (paclitaxel and docetaxel) inhibit microtubule depolymerisation into tubulin.

The camptothecin (CPT), pentacyclic alkaloid that is the leader inhibitors topoisomerase I, an enzyme acts on the DNA double helix that contains the information necessary for cell multiplication. Currently, irinotecan and topotecan are the only two products of CPT settled into the therapeutic armamentarium. Other anticancer agents were targeting topoisomerase II (top II), this is the case for example of ellipticine and its derivatives.

**Keywords:** Alkaloids, Anticancer, Cancer, Microtubules, Mitosis, Topo-isomérases, Tubulin.

**المخلص**

السرطان يمثل مشكلة صحية رئيسية، خاصة في البلدان المتقدمة. لذلك تجري الكثير من البحوث لمعالجة هذا المرض عملنا تضمن آليات عمل بعض الالكلويدات الأكثر انتشارا المستخدمة لمعالجة هذا المرض. سموم المغزل هي مجموعة من الادوية المضادة للسرطان من أصل طبيعي هدفهم خيوط المغزل (ليبيفات بروتينية) التي تسمح للكر وموسومات بالهجرة خلال الانقسام.

فينكاالكلويد (فينبلاستين، فينكريستين، فينديزين، فينرلين) تثبط تشكل ألياف المغزل في حين أن تكسان (باكليتاكسيل، دوستكسيل) يمنع تحلل هذه الألياف.

كمبتوثسين زعيم مثبطات الإنزيم من النوع 1 الذي يعمل على تضاعف الحمض النووي الذي يحتوي على المعلومات الوراثية اللازمة لتجديد وتكاثر الخلايا. حاليا يوجد مشتقين لهذا المركب ثبوتكان، ارينوئكان. أدوية أخرى تثبط الإنزيم من النوع 2 على سبيل المثال البتسين ومشتقاته.

**الكلمات المفتاحية:** القلويدات، مضادات الأورام السرطانية، سرطانية الانقسام، الميتوزي، خيوط المغزل.