

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université de JIJEL – Faculté des sciences

Département de Biologie Cellulaire et

Moléculaire

BC. 33/08

جامعة جيجل  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
المكتبة  
رقم الجرد : 1192



## Mémoire



De fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'étude supérieur  
en Biologie (DES)

Option : BIOCHIMIE



# CIBLES THERAPEUTIQUES DES AGENTS ANTI-TUMORAUX



Devant le Jury :

Encadreur: M<sup>elle</sup> W. KEBSA  
Examineur: M<sup>r</sup>. M. ALIANE

Présenté par :

Soufane Rachida  
Tibache Moufida

Promotion juin 2008

# Remerciement

*Un grand merci à Dieu le tout puissant qui nous a donné la force et nous a éclairé le chemin pour réussir.*

*Nous tenons à remercier vivement notre encadreur M<sup>elle</sup> Wided Kebsa qui nous a proposé ce sujet de recherche et qui nous a encadré et soutenu par ses conseils et ses efforts durant la préparation de ce madeste travail. Nous tenons à remercier également tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin pour réaliser ce mémmoire.*

*Nous remercions aussi notre examinateur Mr Mohammed aliane d'avoir accepter de juger le contenue du présent mémoire.*

*Nous remercions vivement le docteur Bouferoume; spcialiste dans les maladies internes ainsi que le personel du centre para médical de Jijel et de la faculté de médecine à l'université de constantine.*

*Nos plus vifs remerciements toutes nos reconnaissance vont à tous les enseignants du département de Biochimie-Microbiologie de l'université de Jijel et en particuliers ceux qui nous ont transmis leur savoir durant les quatres ans.*

*Nous ne serions bien sur jamais arrivées là sans l'aide et le soutien de nos familles. Merci à nos parents pour avoir toujours cru en nous. Merci de nous avoir soutenue dans cette voie, merci de votre présence, de vos encouragements, de vos conseils, de vos attentions constantes, merci pour tout. Nous espérons vous rendre le bonheur que vous nous apportez.*

✚ RACHIDA

✚ MOUFIDA

## LISTE DES ABRIVIATION

**ABC:** ATP –binding cassette  
**MDR:** Multiple drug resistance factors  
**RFC:** Redeced folate carrier  
**DPD :** Dihydropyrimidine dehydrogenes  
**FDUMP:** Fluroro – desoxyuridine monophosphate  
**MVP:** Major volute protein  
**LRP:** Lung resistance – related protein  
**ADN:** Acide désoxyribose nucléique.  
**ARN:** Acide ribose nucleique  
**IV:** Intra veineuse  
**IM:** intra musculaire  
**SC :** *Sous cutanée*  
**TNF :** Tumor necrosis factor  
**BCG :** Bacille de Calmette – Guérin  
**ADN m :** Acide desoxyribo nucléique mitochondrial  
**ADNn:** Acide desoxyribo nucleique nucléaire  
**HMG:** High mobility group  
**DD:** Death domain  
**FADD:** Fas associating protein with death domain  
**Disc:** Death inducing signal complex  
**ApaF1:** Apoptotic protease activity factor  
**CMA:** Cytokine reponse modifier A  
**NGF:** Neurone growth factor  
**RTK:** Recepteur possede une activite tyrosine kinase intinsèque  
**EGFR:** Epidremique Growth Factor Receptor  
**PDGFR:** Platelet Derived Growth Factor Recepteur  
**PLC:** Phospholipase C  
**IP3:** Triphosphate 3  
**TGFB:** Facteur de croissance transformant B  
**Ras :** Rat sarcoma  
**Rho :** Ras homologue  
**PKC :** Proteine kinase C  
**DAG :** Diacyl glycérol  
**PDGF:** Platelt derived growth factor receptor  
**IGF:** Insulin like growth factor receptor  
**CDK:** Cycline kinase dépendante de cycline  
**CKI:** CDK inhibitor  
**CDK :** CDK activating kinase  
**No :** Monoxyde d'azote  
**VE- Cadherine:** Vasculaire endothelial- caderine  
**Ang 1:** Angiopoietine 1  
**MAPK :** Mitogène activated protein kinase  
**Ca -4-P:** Combrestatine A-43 –O- phosphate  
**DMXAA:** Dimethyl xhanténone -4- acide acetique  
**VEGF:** Vascular endothelial growth factor  
**PAI:** activateur plasminogène interstitiel  
**bFGF:** fibroblast growth factor  
**HGF:** hepatocyte growth factor  
**HIF:** hypoxia inducible growth factor  
**ODN:** oligodesoxynucleotide  
**MDR:** multi-drug résistance

## LISTE DES DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Représentation simplifiée des voies de l'apoptose.....	<b>16</b>
<b>Figure 2</b> : Les effecteurs de la signalisation.....	<b>17</b>
<b>Figure 3</b> : Action des médicaments antitumoreux sur le cycle cellulaire.....	<b>22</b>
<b>Figure 4</b> : Hypothèse du mécanisme ongiogénique.....	<b>23</b>
<b>Figure 5</b> : Les principales étapes de l'angiogenèse tumorale.....	<b>25</b>

## TABLE DES MATIÈRES

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>I. Généralités sur la chimiothérapie .....</b>	<b>3</b>
I.1. Historique.....	3
I.2. Définition .....	3
I.3. Quand et comment utiliser la chimiothérapie en pratique quotidienne.....	3
I.3.1. But et place de la chimiothérapie dans la stratégie antitumorale.....	3
I.3.2. Les différents types de la chimiothérapie .....	4
A. Chimiothérapie curative ou à espoir curatif.....	4
B. Chimiothérapie palliative.....	4
C. Polychimiothérapie.....	5
I.3.3. Mode d'administration de la chimiothérapie.....	5
A. Voie orale.....	5
B. Voie intramusculaire.....	6
C. Voie intraveineuse.....	6
D. Voie intraartérielle.....	6
E. Voie intrapéritoneale.....	6
F. Voie intra vésicale.....	6
G. Voie transcutanée.....	6
H. Voie intra tumorale.....	6
I. Voie intra pleurale.....	7
J. Voie osseuse intramédullaire.....	7
I.3.4. Principes et règles à respecter lors de la chimiothérapie.....	7
<b>II. Principaux classes des agents anti-tumoraux.....</b>	<b>9</b>
II.1. Les agents alkylants.....	9
II.2. Les antimétabolites ou S-dépendants .....	9
II.3. Les agents interagissant avec les microtubules .....	9
II.4. Les substances d'origine naturelle .....	9
II.5. Les intercalants .....	10
II.6. Les scindants .....	10
II.7. Les modificateurs de la réponse immunitaire .....	10
II.7.1. Les interférons.....	10
II.7.2. Les interleukines.....	10
II.7.3. TNF (Tumor Necrosis Factors).....	11
II.7.4. Les vaccins .....	11
II.7.5. Les anticorps monoclonaux .....	12
II.7.6. Autres immunomodulateurs .....	12
<b>III. Cibles thérapeutiques des médicaments antitumoraux .....</b>	<b>14</b>
III.1. ADN .....	14
III.1.1. Généralité .....	14
III.1.2. L'ADN comme cible thérapeutique des médicaments antitumoraux .....	14

III.2. Apoptose .....	15
III.2.1. Définition .....	15
III.2.2. Facteurs impliqués dans l'apoptose .....	15
A. Voie récepteur dépendante, ou voie extrinsèque .....	15
B. Voie non récepteur dépendant ou voie intrinsèque .....	15
III.2.3. Systèmes régulateurs .....	16
III.2.4. L'apoptose comme cible thérapeutique .....	16
III.3. Messageries cellulaires .....	17
III.3.1. Définition .....	17
III.3.2. Récepteurs membranaires .....	17
A. Récepteurs possédant une activité tyrosine kinase intrinsèque (RTK) .....	17
B. Récepteurs dépourvus d'activité tyrosine kinase .....	18
C. Récepteurs couplés à d'autres activités enzymatiques .....	18
D. Autres protéines intracellulaires .....	18
III. 3.3. Méssagerie cellulaire comme cible thérapeutique .....	19
III.4. Cycle cellulaire .....	19
III.4.1. Définition .....	19
III.4.2. Régulation du cycle cellulaire .....	20
III.4.3. Cycle cellulaire comme cible thérapeutique .....	20
III.5. Angiogenèse .....	22
III.5.1. Angiogenès physiologique .....	22
A. Définition .....	22
B. Mécanisme de l'angiogenèse .....	22
III.5.2. Angiogenes tumorale .....	23
A. Définition .....	24
B. Mécanisme de l'angiogenèse tumorale .....	24
C. Les facteurs de croissance de l'angiogenèse .....	25
D. Angiogenèse tumorale comme cible thérapeutique .....	26
E. Les cibles potentielles de l'inhibition de l'angiogénèse .....	27
III.6. Les Métastases .....	28
III.6.1. Définition .....	28
III.6.2. Mécanisme des métastases et voies de dissémination .....	28
A. Voie lymphatique .....	28
B. Voie sanguine .....	28
III.6.3. Métastases comme cible des médicaments antitumoraux .....	28
III.7. Les stratégies antisens .....	29
III.8. Antagonistes de la Multi-Drug Résistance (MDR) .....	29
<b>CHAPITRE IV : MECANISME DE RESISTANCE DE LA CELLULE CANCEREUSE ET EFFETS SECONDAIRE DE LA CHIMIOETHERAPIE .....</b>	<b>31</b>
IV.1. Mécanisme de résistance de la cellule cancéreuse .....	31
IV.1.1. La résistance intrinsèque .....	31
A. Augmentation de l'efflux du médicament .....	31

B. Diminution de l'influx du médicament .....	31
C. Inactivation de l'agent thérapeutique .....	31
D. Altération de la cible du cytotoxique .....	32
E. Réparation des dommages de l'ADN .....	32
F. Incapacité des cellules traitées à entrer en apoptose .....	32
G. Séquestration vésiculaire du médicament .....	33
H. Résistance due à la distribution du médicament dans l'organisme et à l'accessibilité de la tumeur .....	33
I. Résistance due aux caractéristiques de la tumeur .....	33
IV.1.2. Résistance extrinsèque .....	33
A. La résistance due à la cinétique tumorale .....	34
B. L'anatomie .....	34
IV-2-les effets secondaires de la chimiothérapie .....	34
IV-2.1.Toxicité hématologiques .....	34
IV.2.2.Toxicité hépatique .....	34
IV.2.3.Toxicité cardiaque .....	35
IV.2.4.Toxicité vésicale .....	35
IV.2.5.Toxicité gonadique .....	35
IV.2.6.Toxicité sur les muqueuses et les phanères .....	35
IV.2.7.Toxicité rénale .....	36
IV.2.8.Toxicité digestive .....	36
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>38</b>
<b>REFERENCES</b>	

# **INTRODUCTION**

Le cancer est à l'heure actuelle un important problème de santé publique, il semble être dû au dérèglement de la division de quelques unes des milliards de cellules qui constituent les être pluricellulaires. Le cancer n'est pas une maladie nouvelle car il existe depuis que la vie existe aussi bien chez les plantes que chez les animaux. Quand le diagnostic du cancer est précoce, on envisage une opération chirurgicale et/ou une radiothérapie, le problème est qu'elle touche aussi les régions voisines de la cellule cancéreuse et que les effets secondaires sont lourds. Quand le cancer a atteint un stade de dissémination métastatique, on a alors recours à la chimiothérapie seule.

La chimiothérapie consiste à injecter le plus souvent par voie intraveineuse des substances chimiques. Son but est d'enrager ou de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules. Malheureusement, elle présente également des inconvénients : atteinte de la moelle osseuse, chute des plaquettes, globules blancs et anémie, perturbation des métabolismes hépatique, rénale et cardiaque (Pagés., 2005). Elle est un traitement médical ayant recours à des substances chimiques. Ce terme est souvent utilisé dans un sens plus restrictif et désigne le traitement d'un cancer par des médicaments spécifiques qui réduisent le rythme de multiplication des cellules tumorales. Les chercheurs espèrent disposer un jour de traitements plus spécifiques du cancer que ceux dont ils disposent aujourd'hui.

Cette approche bibliographique vise à : mettre le point sur la place de la chimiothérapie dans la stratégie antitumorale, de comprendre les règles de l'utilisation des différents types des agents anti-tumoraux et de préciser leurs modes d'action et leurs différentes cibles.

# **CHAPITRE I**

## **GENERALITES SUR LA CHIMIOOTHERAPIE**

## **I. Généralités sur la chimiothérapie**

### **I.1. Historique**

La chimiothérapie est née environ 50 ans après la radiothérapie, c'est pourquoi elle est arrivée à maturité plus tardivement. Sa découverte a été faite pendant la Seconde guerre mondiale, à la suite d'un accident sur un bateau qui transportait des fûts de gaz asphyxants, des fuites survinrent et une baisse du nombre de globules blancs sanguins fut observée chez les sujets contaminés. Ceci donna l'idée au médecin militaire américain (Gilman), qui fit cette observation d'utiliser ces produits ou des produits voisins pour le traitement des cancers des tissus hématopoïétiques.

Dès 1946, des résultats furent obtenus, ils étaient peu durables et la toxicité était très grande, mais l'ensemble était néanmoins encourageant, petit à petit des nouvelles drogues cytotoxiques efficaces furent identifiées: méthotrexate (1948). Actinomycine D (1952), dérivés du platine (1976) (Bécouarn Y et al., 2001).

### **I.2. Définition**

La chimiothérapie constitue le traitement médicamenteux du cancer. Cette voie thérapeutique qui connaît des progrès de plus en plus marqués utilise des substances cytotoxiques. Les molécules anticancéreuses agissent sur la cellule tumorale de différentes manières soit directement sur l'ADN et l'ARN et des protéines par les antimétabolites type méthotrexate, soit sur le fuseau cellulaire en bloquant la division de la cellule par des drogues type colchicine (Scotté., 2002). Elle est un traitement général systémique capable d'atteindre toutes les cellules malignes, hors le cas particulier des localisations dans le système nerveux central qui ne sont accessibles qu'aux drogues capables de franchir la « barrière cérébro-méningée ».

Deux notions doivent être soulignées dès que l'on parle de chimiothérapie du cancer : son absence de spécificité et son efficacité. Elle donne sa pleine utilité si elle s'intègre à des protocoles où elle s'articule avec la chirurgie et la radiothérapie (Amiel J.L et al., 1984).

### **I.3. Quand et comment utiliser la chimiothérapie en pratique quotidienne**

La chimiothérapie est utilisée seule, ou en association avec la chirurgie ou la radiothérapie dans les cancers chimiosensibles, quelque soit leur dimension ou le stade de la maladie.

#### **I.3.1. But et place de la chimiothérapie dans la stratégie anti-tumorale**

La chimiothérapie joue un rôle majeur dans le traitement de toutes les tumeurs réputées chimiosensibles et chimiocurables. Elle constitue l'élément essentiel du traitement quelque soit le stade d'extension de la tumeur, les autres traitements (chirurgie, radiothérapie) ne jouant ici qu'un rôle adjuvant elle fait appel le plus souvent à des combinaisons de deux à quatre médicaments actifs administrés à dose intensive pendant une période relativement courte (Jean-Marie G., 2007).

L'objectif de la chimiothérapie est d'obtenir une concentration suffisante de la substance cytotoxique dans la tumeur pendant une durée qui permet une efficacité

maximale (scotte., 2002). La chimiothérapie peut être associée à d'autre traitement dans un but curatif. Leur but aussi est l'élimination des cellules souches cancéreuses pour éviter les réchutes ou la formation des métastases (Iarra F., 1984; Blackbey et al., 2000; Jean-Marie et al., 2007).

### I.3.2. Les différents types de chimiothérapie

#### A. Chimiothérapie curative

- **Chimiothérapie utilisée seule**

La chimiothérapie isolée est utilisée sur des tumeurs très chimiosensibles avec un but curatif. La chirurgie, si elle est réalisée, n'a alors qu'un but diagnostique (exérèse d'un nœud lymphatique lors de lymphome pour l'examen histologique par exemple) et non thérapeutique. Le meilleur exemple de chimiothérapie isolée curative reste la guérison du sarcome de sticker par l'utilisation de la vincristine (D. Lanore et C. Del Prat., 2002).

- **Chimiothérapie adjuvante**

La chimiothérapie adjuvante est, en général, proposée après un traitement chirurgical local. L'objectif de la chimiothérapie est alors de détruire les cellules cancéreuses qui peuvent encore persister dans l'organisme localement ou à distance. L'intensité de la chimiothérapie adjuvante doit être maximale pour espérer éradiquer le processus tumoral : on utilise des doses efficaces en préférant les protocoles de poly-chimiothérapie. Les avantages de cette chimiothérapie résident dans la précocité de la mise en place du traitement par rapport à l'évolution générale de la tumeur (Lanore et al., 2002).

- **Chimiothérapie néo-adjuvante**

On parle de chimiothérapie néo-adjuvante lorsqu'on cherche à réduire le volume tumorale avant la chirurgie pour améliorer les conditions opératoires et assurer une exérèse correcte. Bien que la chirurgie soit la modalité la plus souvent associée à la chimiothérapie peut également précéder une radiothérapie. En plus des on action sur le volume tumoral, la chimiothérapie néo-adjuvante permet d'évaluer l'efficacité du protocole et de traiter précocement la dissémination métastatique (Lanore et al., 2002).

La chimiothérapie néo-adjuvante a deux avantages cliniques essentiels par rapport à la chimiothérapie adjuvante: d'une part, elle facilite l'exérèse ou la stérilisation locale en même temps qu'elle assure le traitement aussi précoce que possible des micrométastases, d'autre part, elle apporte au clinicien un paramètre pronostique (Jean-Marie Andrieu et al., 1987).

#### B. Chimiothérapie palliative

La chimiothérapie palliative s'applique sur les tumeurs ayant déjà métastasé ou sur les tumeurs d'emblée multicentriques. Elle n'a pas de visée curative car elle ne permet pas d'obtenir une guérison. Dans cette optique, la chimiothérapie a pour but d'améliorer la survie et la qualité de vie pour un temps de survie équivalent.

La chimiothérapie palliative est justifiée lors des tumeurs inopérables, tumeurs à bilan d'extension positif : c'est le cas lors de diagnostic trop tardif sur un animal présentant déjà des métastases, refus de la chirurgie par le propriétaire. En cancérologie vétérinaire,

on classe les lymphomes et les leucémies dans les indications de chimiothérapie palliative (lanore et al., 2002).

### C. Poly chimiothérapie

La poly-chimiothérapie est un traitement anticancéreux qui combine plusieurs molécules antinéoplasiques. Elle s'appuie sur la théorie de Goldie et Coldman, selon laquelle la résistance à une drogue est probable pour les tumeurs présentant un grand nombre de cellules, donc de taille importante, ce qui est souvent le cas au moment du diagnostic.

En cancérologie humaine, elle est à la base de tous les protocoles. On a, ainsi, pu démontrer sa supériorité sur la monochimiothérapie pour de nombreuses tumeurs. Le nombre de molécules combinées peuvent être important (de 2 à 7). Il est pourtant nécessaire de les combiner correctement, c'est pourquoi on respecte les trois règles suivantes :

- toutes les molécules utilisées dans le protocole doivent être actives isolément sur la tumeur.
- l'association des drogues a pour but d'augmenter l'efficacité antitumorale. on choisit donc des drogues à mécanisme d'action différents ou complémentaires,
- Il faut veiller à ne pas augmenter de façon trop importante la toxicité et à éviter absolument les effets secondaires cumulatifs intolérables. lorsque l'on a le choix entre plusieurs drogues de la même famille, on préfère toujours celle qui ne présente pas de toxicité cumulative avec l'autre drogue du protocole (lanore et al., 2002).

Différentes modalités de coopération sont possibles; La coopération cinétique est l'exemple le plus souvent cité, car elle fait preuve d'une certaine logique dans sa mise en place. Elle s'appuie sur les phénomènes de recrutement et de synchronisation.

- Le recrutement correspond à l'augmentation du nombre de cellules en phase active au sein d'une tumeur. La vincristine et la doxorubicine sont considérées comme de bons recruteurs. Ces molécules permettent de « préparer le terrain » pour des molécules utilisées ultérieurement qui, elles, ne sont pas actives sur les cellules au repos (Go).
- La synchronisation consiste à utiliser une drogue pour provoquer une entrée simultanée à des cellules dans la même phase du cycle. On augmente ainsi le nombre de cellules tumorales dans une phase donnée du cycle, ce qui permet d'utiliser ultérieurement une autre molécule active de manière sélective sur cette phase (lanore et al., 2002).

### I.3.3. Mode d'administration de la chimiothérapie

Toute drogue destinée à un usage systémique n'est pas administrée de la même manière. Certaines voies sont inefficaces, d'autres dangereuses. Le mode d'administration doit être bien connu et respecté pour chaque produit (Lanore et al., 2002).

#### A. Voie orale

N'est, le plus souvent, utilisée que lorsqu'il n'a pas été possible pour un médicament donné de développer une formulation parentérale: C'est le cas de chlorambucil ou de la lomustine. Elle ajoute une cause de variabilité individuelle liée à l'absorption digestive

du médicament. Toutefois, il est parfois intéressant de disposer d'une forme orale pour des médicaments utilisés au long cours en particulier chez des personnes âgées ou en mauvais état général. C'est le cas de l'idorubicine, de l'etoposide et du cyclophosphamide (Bécouarn Y et al., 2001).

#### **B. Voie intramusculaire**

Elle n'est utilisée que de façon exceptionnelle. Pour certains composés seulement qui n'ont pas de causticité tissulaire comme le méthotrexate, le cyclophosphamide ou le fluorouracile (Bécouarn Y et al., 2001).

#### **C. Voie intraveineuse**

Pour la plupart des médicaments anticancéreux, la voie intraveineuse permet de s'affranchir des aléas de l'absorption digestive, d'obtenir rapidement une distribution optimale dans l'organisme et de s'assurer de l'efficacité du traitement. L'abord veineux doit être réalisé dans des conditions strictes car de nombreux médicaments ont des propriétés irritantes, voire toxiques pour l'endo veine et le tissu cellulaire sous cutané une extravasation qui peut se produire même sous surveillance de la perfusion, peut alors entraîner une nécrose tissulaire. Il est donc impératif de pratiquer les injections dans des troncs veineux importants plutôt que dans des veines périphériques, en mettant en place un cathéter qui peut être tunnalisé pour pouvoir servir lors de plusieurs cycles de chimiothérapie (Bécouarn Y et al., 2001).

#### **D. Voie intra-artérielle**

Elle consiste d'administrer la drogue dans l'artère nourricière de la tumeur après mise en place d'un cathéter intra artériel par voie chirurgicale ou radiologique. Cette technique permet d'augmenter la concentration intratumorale des produits cytotoxiques en diminuant la toxicité systémique du traitement (Jean-Marie G., 2007). Les essais thérapeutiques n'ont pas confirmés, l'intérêt de cette voie hormis le cas particulier de l'administration intra-artérielle hépatique dans le cas des hépatocarcinomes (Bécouarn Y et al., 2001).

#### **E. voie intra péritoneale**

Proposée pour le traitement de tumeurs disséminées dans la cavité péritonéale (Bécouarn et al., 2001). Les cancers de l'ovaire et certains cancers digestifs se développent avec prédilection dans la cavité péritonéale ou ils restent longtemps confinés au cours de l'évolution, la voie intra-péritoneale est un moyen d'obtenir une forte concentration des substances cytotoxiques au contact des masses tumorales (Bécouarn Y et al., 2001).

#### **E. Voie intravésicale**

Pour le traitement des tumeurs superficielles de la vessie par un anthracycline (Bécouarn et al., 2001). La voie intravésicale est utilisée principalement chez le chien dans le traitement des carcinomes de la vessie (Lanore et al., 2002).

#### **G. voie transcutanée**

La voie transcutanée est recommandée lors des épithélioma (E O A) spinocellulaire (carcinome épidermoïde) du chat et du chien (forme débutantes) et de mycosis fongicide chez le chien. Les principales drogues utilisées sont le 5-FU et la moutarde à l'azote. Cette voie locale n'est cependant pas sans effets sur l'organisme. Les inconvénients sont

nombreux. Elles peuvent provoquer des réactions locales inflammatoires parfois très important en raison du côté irritant de certains produits (en particulier le moutard azoté) (Lanore et al., 2002).

#### **H. Voie intra-tumorale**

Les indications de ce mode d'utilisation de la chimiothérapie sont les tumeurs accessibles aux injections (tumeur cutanée ou buccale) et pour les quelles la chimiothérapie par voie systémique est souvent décevante. Il s'agit essentiellement des épithéliomas spinocellulaire, des fibrosarcomes et des mélanomes. Les principales drogues utilisées sont le cisplatine et le 5-FU. Le protocole réalisé comprend quatre injections sous anesthésie générale à une semaine d'intervalle. A chaque séance, il est injecté autant de produit que possible et sous pression, soit dans la tumeur, soit au niveau de la cicatrice après exérèse. Les effets secondaire parfois observés sont des réactions locales inflammatoires douloureuses aboutissant parfois à la nécrose. Toutes les injections sont réalisées sous anesthésie générale, car elles sont souvent très douloureuses (Lanore et al., 2002).

#### **I. Voie intra-pleurale**

On trouve à peu près, les mêmes indications que pour les injections intrapéritonéales, à savoir les cas de mésothéliome et d'épanchements carcinomateux. En pratique, On utilise également les cisplatines avec les mêmes règles d'administration à quelques différences. Les complications possibles sont nombreuses : pleurésie réactionnelle, arythmie, sur infection ou même aggravation de la dyspnée. Cette voie a cependant donné de bons résultats dans le traitement des mésothéliome (Lanore et al., 2002).

#### **J. Voie osseuse intramédullaire**

La voie osseuse intramédullaire est un recours possible face à un ostéosarcome inopérable. La drogue préconisée pour ce type d'administration est le cisplatine. Cette voie d'administration présente deux point négatifs : Le premier est le risque infectieux non négligeable, le second est directement lié à la technique : les injections sont souvent douloureuses (Lanore et al., 2002).

### **I.3.4. Principes et Règles à respecter lors de la chimiothérapie**

La chimiothérapie anticancéreuse utilise des médicaments qui interfèrent dans le métabolisme et la vie cellulaire entraînant une cytolysse. C'est par ce mécanisme qu'elle permet d'inhiber la croissance tumorale. En effet, une tumeur croît avec le temps selon le modèle de Gompertz : Phase exponentielle, Phase de ralentissement (pertes cellulaires, nécroses), Phase de plateau.

Le temps de doublement est le temps nécessaire à une tumeur pour doubler le volume. La cinétique tumorale varie avec l'histologie : Tumeur embryonnaire : 30 jours, Sarcomes = 40 jours, Cancers malpighiens : 60 jours, Cancers glandulaires = 80 à 90 jours. La métastase a un temps de doublement deux fois supérieur à celui de la tumeur primitive (Philip et al., 1994). Pour réaliser un traitement par chimiothérapie, il faut respecter systématiquement quatre temps : S'assurer de l'indication de la chimiothérapie, Obtenir l'accord et la compréhension du propriétaire, réaliser correctement une chimiothérapie efficace, assurer une surveillance efficace.

Le respect de ces quatre étapes permet d'éviter de nombreux problèmes (Lanore et al., 2002).

## **CHAPITRE II**

### **Principaux classes des agents anti- tumoraux**

## II. Principaux classes des agents anti-tumoraux

### II.1. Les agents alkylants

Ils induisent des lésions d'ADN. Ces composés organiques électrophiles se fixent par des liaisons covalentes à certains des atomes constituant les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Ils sont bifonctionnelles, c'est-à-dire capables de se fixer sur deux atomes suffisamment proches, il en résulte des pontages entre les deux brins d'ADN (pontage inter-brin) ou au sein d'un même brin (pontage intra-brin). Ces pontages sont responsables d'un défaut de réplication de l'ADN et donc de la mort cellulaire. Les sels de platines se comportent comme des agents alkylants bi fonctionnels avec formation de pontages inter et intra brins, les complexes ADN-platines sont appelés adduits (Espie et al.,1992; Bruce et al.,1996 ; Lanore et al.,2002). Dans cette famille, il existe des composés instables qui réagissent dans les quelques minutes qui suivent leurs administration (Ex : mechloréthamine) au contraire, d'autre substances sont suffisamment stables pour être administrés par voie orale (chlorompucil) ou nécessitent une activation par le système de cytochrome P450 pour devenir cytotoxique (Hardman.,1996).

Selon le type de pontage, on distingue les motardes à l'azote, les éthylènes amines et les esters sulfoniques (Andrieu et al.,1987). Les agents alkylants agissent sur l'ensemble du cycle cellulaire, ils sont donc cyclo-dépendants. Ils ne sont pas dépendants d'une phase particulière du cycle. Il existe donc une relation entre la dose employée et l'effet obtenu (Lanore et al.,2002).

### II.2. Les antimétabolites ou S-dépendants

Ces médicaments ont un rôle clef dans le métabolisme cellulaire puisque ceux sont des analogues structuraux de composés impliqués dans la synthèse des bases nucléiques, leur action est maximale en phase S du cycle cellulaire (Espie et al.,1992).

Ces médicaments vont inhiber la synthèse de l'ADN soit : en incorporant dans la chaîne d'acides nucléiques, soit en inhibant les réactions enzymatiques nécessaires au maintien de l'intégrité de l'ADN, soit en inhibant de façon irréversible une enzyme indispensable à la synthèse de l'ADN. L'action cytotoxique du fluouracile se fait par deux mécanismes : Elle modifie la traduction en s'incorporant dans l'ARN<sub>m</sub> et inhibe la thymidylate synthétase (inhibition de la synthèse d'ADN). Trois classes de médicaments constituent ce groupe : Les antifoliques, les antiprimidiques et anti-puriques (Gazengel et al., 2007; Magnol.,1983.).

### II.3. Les agents interagissant avec les microtubules

Ils agissent sur les fuseaux mitotiques en se fixant sur la tubuline libre. Inhibant ainsi sa polymérisation en microtubules. Ils provoquent également la dépolymérisation en microtubules constitués. Les cellules sont alors bloquées en métaphase (Scottée et al.,2002). Les poisons du fuseau sont des agents mitotiques, c'est-à-dire qu'il agissent pendant la mitose. Ce sont d'ailleurs les seuls anti-mitotiques *sensus stricto*. Il s'agit donc d'agents phase M-dépendant. On distingue parmi eux les deux groupes : les vincalcoïdes et les taxanes (Lanore et al.,2002).

#### II.4. Les substances d'origine naturelle

De nombreux médicaments doivent leur existence à la biodiversité du milieu naturel : Les plantes, les organismes marins et les microorganismes constituent une source importante de substances actives ayant un rôle essentiel en médecine (Newman., 2000). Dans le domaine des anticancéreux, environ 40 des cytotoxiques utilisés en chimiothérapie sont d'origine naturelle (Racha et al., 2001). Parmi les médicaments anticancéreux provenant du milieu végétal on peut citer :

- Podophyllotoxine, isolée à partir d'une plante *Podophyllum peltatum* trop toxique pour être utilisée en chimiothérapie, la podophyllotoxine a donné naissance après quelque modification structureles, à deux composés anti-tumoraux inhibiteur de la Topo-isomérase2 (Guéritte et al.,2003).
- Les taxoides, inhibiteurs de l' assemblage des microtubules (Guenard et al.,2003).
- Les « vinca-alkaloides », inhibiteurs de l'assemblage de la tubuline, la vinblastine et la vincristine isolées de la pervenche (Bruce., 1996; Guéritte et al., 2003; Smeth ., 1994).

#### II.5. Les intercalents

Certaines substances agissent sur l'ADN en s'intercalant entre deux bases adjacentes de la chaîne provoquant ainsi des changements de structure de l'ADN qui rendent impossible la transcription et la réplication (Lemerie et al.,1989).

#### II.6. Les scindants

Les drogues qui scindent l'ADN comme la bléomycine ont en fait deux actions: Elles inhibent la synthèse de l'ADN et de l'ARN par interaction au niveau des polymérase et elles sont capables de scinder l'ADN au niveau de la liaison thymine désoxyribose. Ce mécanisme s'apparente aux lésions provoquées par les radiations ionisantes (Lemerie et al., 1989).

#### II.7. Les modificateurs de la réponse immunitaire

##### II.7.1. Les interférons

Les interférons (IFN), protéines d'origine endogène, appartiennent à la famille thérapeutique des modificateurs de la réponse biologique. Ils ont été répertoriés en fonction du type cellulaire qui les produit puis selon leur type antigénique, les interférons sont des médiateurs biologiques dont la synthèse, normalement réprimée, est déclenchée sous l'influence d'un inducteur. Ils se fixent sur des récepteurs membranaires et déclenchent une réponse cellulaire. Il en résulte des activités antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices (Genisson et al., 2003).

Il existe trois types essentiels d'IFN :  $\alpha$ (leucocytes),  $\beta$ (fibroblastes), et  $\gamma$  (immun). Il diffèrent par leurs propriétés physicochimiques et par leur fonctions physiologiques. L'IFN- $\alpha$  a été le plus étudié dans le cadre de la cancérologie humaine. L'IFN- $\beta$  est le plus primitif en terme d'évolution et présente une activité antiproliférative plus grande que l'IFN- $\alpha$  ou l'IFN- $\gamma$  vis-à-vis des lignées cellulaires des tumeurs solides. L'IFN peut bloquer la progression des cellules dans le cycle, augmentant ainsi le temps de cycle et diminuant le temps de doublement. Par ailleurs, toutes les phases du cycle étant concernées, l'IFN peut bloquer le passage cellulaire de  $G_0$  vers  $G_1$  dans certaines lignées, réduisant ainsi le recrutement de cellules aptes à se diviser.

L'IFN peut augmenter l'activité cytolytique des lymphocytes T, des cellules NK et des macrophages à l'encontre d'un grand nombre de cellules tumorales différentes. Les IFN augmentent l'expression des antigènes d'histocompatibilité et des antigènes tumoraux rendant en cela les cellules tumorales plus antigéniques. En fin, les IFN altèrent le cytosquelette membranaire rendant les cellules tumorales moins mobiles.

Les effets secondaires les plus fréquents du traitement par IFN sont représentés par la fièvre, les frissons, les céphalées, les nausées et l'amaigrissement, l'ensemble évoquant un syndrome para grippal dont l'intensité est variable en fonction de la dose administrée (Schweitzer., 1998).

#### II.7.2. Les interleukines

L'IL-2 seul a été utilisé dans le traitement d'un grand nombre de cancers humains. 15 à 30% de patients porteurs d'un cancer du rein ou d'un mélanome malin ont montré une réponse positive. Cependant, ces résultats sont obtenus des effets secondaires importants (syndrome grippal sévère, hypotension, œdème, insuffisance rénale aiguë, insuffisance cardiaque congestive, toxicité neurologique centrale. Ces effets secondaires peuvent être réduits en diminuant les doses d'IL-2 ou en préférant la perfusion continue aux administrations « bolus » (Schweitzer., 1998).

#### II.7.3. TNF (Tumor Necrosis Factors)

Le TNF est une protéine non glycosylée de 157 acides aminés qui peut entraîner un choc endotoxique et induire une réaction immunologique par activation des neutrophiles et des macrophages. Le TNF est produit par les monocytes qui participent à la réponse immunitaire. Les données expérimentales montrent que le TNF est toxique pour les cellules tumorales. La famille des TNF comprend deux cytokines très voisines (le TNF- $\alpha$  et le TNF- $\beta$ ). Le TNF- $\alpha$  est le mieux connu. Il s'agit d'un facteur de nécrose tumorale (nécrose hémorragique des tumeurs transplantables *in vivo*, lyse des lignées tumorales *in vitro*) mais également d'un médiateur essentiel du système immunitaire et d'un messager dans les phénomènes de l'inflammation (Genisson et al., 2003).

#### II.7.4. Les vaccins

Les vaccins à l'heure actuelle testés en thérapeutique humaine sont multiples : cellules tumorales entières irradiées, lignées de cellules tumorales infectées par un virus. Ces vaccins sont administrés sous la forme d'injections sous-cutanées en conjonction avec un adjuvant pour les rendre immunogéniques. Les données expérimentales animales suggèrent que les vaccins induisent une réaction d'immunité cellulaire essentiellement supportée par les lymphocytes T helper et les lymphocytes T cytotoxiques.

Les vaccins ont obtenu des rémissions complètes dans les mélanomes malins métastatiques et sont à l'heure actuelle testés dans les formes de début. Certains cancers du rein métastatiques ont témoigné d'une régression tumorale prolongée (plus de 5ans) après traitement par vaccin. (Genisson et al., 2003)

#### II.7.5. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps dirigés contre un unique épitope. Ils sont aujourd'hui utilisés dans les traitements de cancer, plus spécifiquement dans le cas des thérapies anticancéreuses ciblées. En effet les anticorps monoclonaux sont faits de manière à n'avoir pour cible que les cellules cancéreuses : ils sont capables d'aller

chercher la cible cancéreuse au milieu de millions d'autres cellules. Concernant les thérapies anticancéreuses, certains anticorps monoclonaux sont aujourd'hui utilisés, d'autres sont encore au stade expérimental. Les anticorps monoclonaux entraînent comme la plupart des médicaments des effets secondaires non négligeables, et parfois importants. Cependant, il est nécessaire de noter que ce type de thérapie montre quand même des effets secondaires moins importants que les thérapies classiques (Pagès., 2005).

#### II.7.6. Autres immunomodulateurs

##### **Vaccin BCG**

Le vaccin BCG est principalement utilisé pour l'immunisation active contre la tuberculose. En marge de cette indication, la capacité du BCG à moduler la réponse immunitaire de l'hôte, probablement en stimulant l'activité des macrophages, a conduit à divers essais thérapeutiques dans le traitement des cancers : thérapeutiques adjuvante dans la maladie métastatique, injection directe dans les nodules métastatiques de mélanome, traitement topique dans les tumeurs épithéliales de la vessie. Les résultats généraux du BCG sont de l'ordre de 70 % de patients sans récurrence à 5 ans et de 45 % de patients sans récurrence à 15 ans (Sousa et al., 1998).

##### **Corynebactérium parvum**

Des préparations de *Corynebactérium Parvum* inactivés ont été évaluées comme traitement adjuvant en chimiothérapie anticancéreuse pour leurs propriétés immunostimulantes (Genisson et al., 2003).

## **CHPITRE III**

### **Cibles thérapeutiques des médicaments antitumoraux**

### III . Cibles thérapeutiques des médicaments antitumoraux

#### III.1. ADN

L'ADN joue un rôle capital dans la vie et la division des cellules : il constitue la cible la plus exploitée en chimiothérapie anti tumorale. (Génisson et al .,2003 )

##### III.1.1. Généralité

Les cellules eucaryotes renferment en fait deux types d'ADN dont les rôles physiologiques sont très différents. ADN génomique (ADN<sub>n</sub>) contenu exclusivement dans le noyau et contient l'information génétique, sa réplication est sous la dépendance des polymérase  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , et  $\epsilon$ . L'ADN nucléaire est associé à divers protéines « Histones » :H1, H<sub>2A</sub>, H<sub>2B</sub>, H3, H<sub>4</sub> et à des protéines non histoniques. Et l'ADN mitochondriale (ADN mt), sa réplication et assuré par la polymérase  $\gamma$ , il code uniquement pour quelques protéines de la membrane interne des mitochondries nécessaire au fonctionnement de la chaîne respiratoire et la synthèse de l'ATP contrairement à l'ADNn. L'ADN mt présente la double particularité d'être circulaire et dépourvu d'histones (Génisson et al ., 2003 )

##### III.1.2. L'ADN comme cible thérapeutique des médicaments antitumoraux

Les agents cytotoxiques sont classés selon leur mode d'action, tel qu'il a pu être observé in vitro, leur mode d'action in vivo est souvent beaucoup plus complexe que ne le suggèrent les données de laboratoire (par exemple : les étapes qui conduisent à la mort cellulaire à partir de la cassure d'un brin d'ADN demeurent mal comprises). (Laurent et al., 2000).

Les composés qui agissent directement sur l'ADN se lient de façon covalente aux bases azotés de la double hélice sont dit « alkylants », ces composés perturbent directement la structure de l'ADN en lui greffant de façon covalente des groupement qu'on appelle « des adduits », ces lésions ne sont pas corrigées dans des bonnes conditions par les enzymes chargées de la réparation de l'ADN, elles entraînent des coupures de l'ADN qui sont létales pour la cellule (Bécouarn et al., 2001; Laurent et al., 2000).

Les médicaments antitumoreux qui inhibes aussi la synthèse des nucléotides puriques et pyrimidique essentiel à la molécule d'ADN sont appelés : les antimétabolites, ou prennent leur place dans la double hélice générant un ADN anormale. On rencontre dans cette classe : Des analogues structuraux des bases (ou des nucléosides) et des analogues structuraux des coenzymes foliniques (Becouarn Y et al., 2001).

Les poisons de fuseau mitotique entraînent la formation ou la destruction des microtubules constituant le fuseau achromatique nécessaire à la migration des chromosomes vers les deux cellules en cours de séparation. Il en résulte une incapacité de la cellule à finir de se diviser (Bécouarn Y et al ., 2001 ; Jean Lamerie., 1989).

Les intercalant agissent aussi sur l'ADN en s'intercalant entre deux bases adjacentes de la chaîne provoquant ainsi des changements de structure de l'ADN qui rendent impossible la transcription et la réplication (Jean Lamerie.,1989). On trouve aussi les scindant qui inhibent la synthèse de l'ADN et de l'ARN par interaction au niveau des polymérase et elles sont capables de scinder l'ADN au niveau de la liaison thymine désoxyribose (Jean Lamerie.,1989).

## III.2. Apoptose

### III.2.1. Définition

L'apoptose, type de mort cellulaire actif, désigne une séquence de modifications morphologiques caractéristiques: condensation du cytoplasme et de la chromatine, fragmentation de la cellule et du noyau en corps apoptotiques qui sont ensuite relargués, et vont être phagocytés sans aucune réaction inflammatoire. L'apoptose est nécessaire au développement et au maintien du bon fonctionnement de tout organisme vivant. Elle joue un rôle important dans l'embryogenèse, dans les changements morphologiques, dans l'homéostasie cellulaire, dans la réparation des tissus et dans la régression des tumeurs. Malheureusement, le dérèglement de ce processus soit par activation excessive soit par défaut d'intervention est impliqué dans la physiopathologie de nombreuses maladies (cancers, maladies neuro-dégénératives, sida) (Mapara et al., 1993; vaux., 1999).

### III.2.2. Facteurs impliqués dans l'apoptose

L'apoptose est un processus dont le principal facteur déclenchant est le gène p53. Il est très finement régulé par un grand nombre de facteurs protéiques dont les caspases (*cystéine-aspartate protéases*) sont les exécuteurs principaux. Toute fois, les mitochondries jouent un rôle clé dans l'orchestration du devenir cellulaire (mort, ou survie) et la réponse est déterminée par la balance existant entre les divers membres de la famille Bcl-2 (B cell lymphoma), les uns étant pro apoptotiques, alors que d'autres ont au contraire un effet anti-apoptotique (Génisson et la., 2003).

#### A. Voie récepteur dépendante, ou voie extrinsèque

Cette voie passe obligatoirement par les récepteurs membranaires DR (Death Receptor) faisant partie de la superfamille des TNF-R (*tumor necrosis factor receptor*). Certains membres de cette famille ont la caractéristique de posséder au niveau de leur région intracellulaire un domaine conservé DD (*death domain*), qui est un motif protéique d'une taille d'environ 80 acides aminés, indispensable à la transition apoptotique des récepteurs de mort conduisant à l'activation des caspases et en sont directement dépendantes (Enari et al., 1995; Lgthorne et al., 1997). Parmi les signaux induisant la mort cellulaire, l'exemple du Fas L est mieux connu. La fixation du ligand sur son récepteur entraîne la dimérisation de ce dernier, puis le recrutement successif d'une protéine cytoplasmique d'adaptation FADD (*associating protéine with death domain*), et de la procaspase 8. Le complexe ainsi formé, Disc (*Death inducing signal complexe*) libère la caspase 8, à partir de laquelle deux voies sont possibles: soit une activation, en aval, d'autres caspases effectrices (caspase -3), soit une activation d'une protéine proapoptotique de la famille Bcl -2 telle que bax ou bid, la translocation de ce facteur activé dans la mitochondrie provoque la libération de cytochrome c qui aboutit finalement à l'activation de la caspase 3 (Génisson et al., 2003).

#### B. Voie non récepteur dépendant ou voie intrinsèque

L'induction de cette voie cause la dissipation de la différence de potentiel membranaire mitochondrial et le relâchement dans le cytosol de plusieurs protéines de l'espace inter membranaire. Le stress cellulaire provoque une altération de la membrane mitochondriale, responsable de la libération dans le cytoplasme de cytochrome c ainsi que d'un second activateur; Smac -Diablo (*second mitochondria derived activation of caspase*). En présence d'APAF1 (*apoptotic protéase activity factor*) et d'ATP, le complexe formé est

suivi de la levée de l'inhibition de la caspase 9, puis du recrutement et de l'activation de la caspase 3 (Génisson et al., 2003).

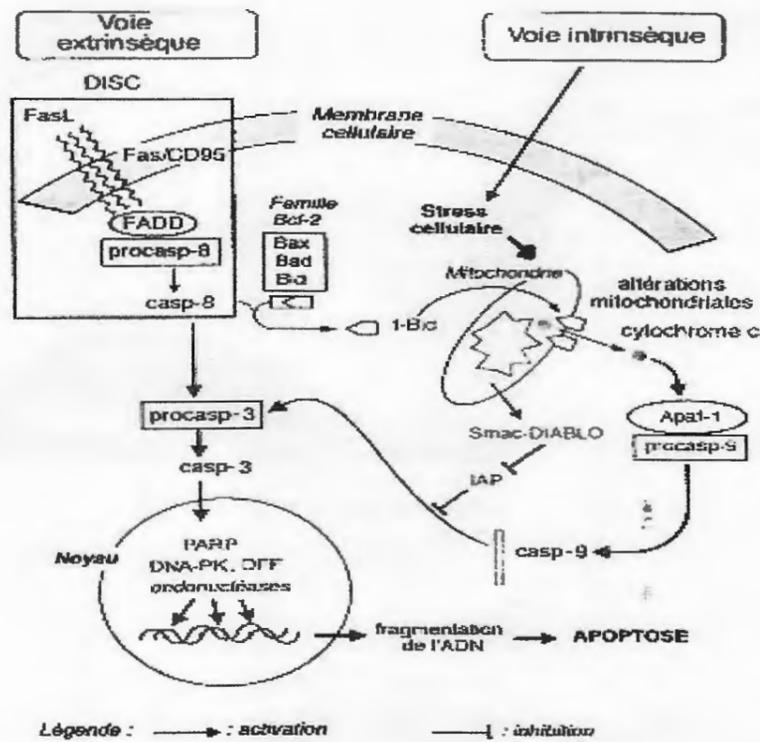


Figure 1. Représentation simplifiée des voies de l'apoptose (Génisson et al., 2003)

### III.2.3. Systèmes régulateurs

Il existe des protéines inhibitrices et d'autres favorisant l'apoptose: La découverte des caspases révéla l'action anti-apoptotique de P 53 et IAP. Les IAPs agissent en bloquant l'activation des pro-caspases en inhibant l'activité des caspases matures. Il faut mentionner aussi comme protéines anti-apoptotique, la protéine EG du virus d'Epstein. Cette dernière est capable de bloquer la mort cellulaire programmée dans les neurones sympathiques privés de NGF (neurone growth factor) (Martinou et al., 1995).

Smac et son homologue DIABLO sont des protéines activatrices de l'apoptose en bloquant l'activité anti-apoptotique des IAPs et par conséquent l'activation des caspases. La protéine smac / DIABLO empêche la liaison des IAPs aux caspases 3,7 et 9 (Alam et al., 1999).

### III.2.4. L'apoptose comme cible thérapeutique

L'apoptose est un mécanisme de mort cellulaire programmée qui fait intervenir des régulations complexes membranaires et cytoplasmiques aboutissant à la perméabilisation de la mitochondrie. L'espace membranaire de la mitochondrie contient des molécules solubles dont la libération vers le noyau ou le cytoplasme aboutit à la mort cellulaire (Zamzami W., 2003). La perméabilité de la mitochondrie est régulée par un équilibre fin des protéines de la famille bcl-2 à activité pro- ou anti-apoptotiques. De nombreux agents anticancéreux classiques agissent sur la mitochondrie comme les épipodophylotoxines,

les texanes et les analogues nucléosidiques. De nouvelles drogues ont démontré leur impact mitochondrial comme le trioxyde d'arsenic, des activateurs du récepteurs gamma de l'acide rétinoïque, certains dérivés de la vitamine E, des inhibiteurs de la céramide synthétase, ainsi que l'acide nitrique (NO). Le démantèlement des mécanismes associés à ces régulations a conduit au développement de molécules destinées à restituer ou induire la sensibilité à l'apoptose des cellules cancéreuses. C'est le cas d'oligonucléotides antisens de bcl-2 actuellement en essai clinique de phase 3 et dont les résultats en phase 2 sont encourageants (Bettaieb et al, 2003). D'autres molécules sont en développement, incluant des petites molécules ciblant le récepteur mitochondrial des benzodiazépines (PK11195) ou d'autres protéines déstabilisant spécifiquement la mitochondrie des cellules tumorales. Enfin, des anticorps monoclonaux ciblant des molécules de membrane, comme la molécule CD20 et actifs dans les proliférations tumorales B (Rituximab) (Witton et al., 2003).

### III.3. Messageries cellulaires

#### III.3.1. Définition

Les effecteurs de la signalisation sont des protéines à activité enzymatique de type kinase. La transmission du signal entre deux effecteurs A et B (s) se fait par transfert d'un résidu phosphate, en présence d'ATP. Au repos, A est inactivé par un régulateur bloquant le site enzymatique, l'activation s'effectue par départ du régulateur : le site kinase libéré peut alors phosphoryler l'effecteur B. Il en résulte une cascade de phosphorylations : l'étape ultime correspond à la migration d'une protéine activée dans le noyau, puis à sa fixation sur un gène cible dont elle régule la transcription (Genisson et al., 2003).

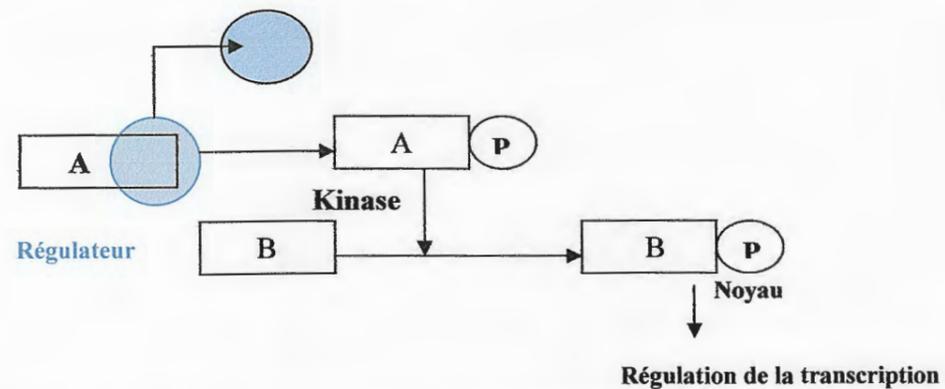


Figure 2. Les effecteurs de la signalisation (Genisson et al., 2003).

#### III.3.2. Récepteurs membranaires

##### A. Récepteurs possédant une activité tyrosine kinase intrinsèque (RTK)

Dans de nombreux cancers, les récepteurs tyrosine kinase sont surexprimés car la tyrosine kinase a une action constitutive, cela active des cascades de transduction ayant pour cible les facteurs de transcription provoquant une prolifération cellulaire incontrôlée donc la propagation du cancer (Pagés., 2005). Les RTK, dont de très nombreuses familles ont été identifiées, sont d'importants régulateurs de la signalisation contrôlant à la fois la croissance, la différenciation et le métabolisme cellulaires.

En règle générale, les tyrosines kinases réceptrices membranaires (RTK) ont pour ligands préférentiels des facteurs de croissance polypeptidiques qui sont normalement dégradés dans la cellule saine à la fin de la croissance, alors que dans la cellule tumorale le cycle cellulaire est désactivé, il en est tout autrement dans la cellule tumorale : il a été mis en évidence en 2001 que l'expression d'une protéine (RGS-PX1) maintenait en activité les récepteurs aux facteurs de croissance, quel que soit l'état de maturité cellulaire. Diverses protéines kinase présentant une activité dérégulée peuvent être à l'origine de maladies cancéreuses et constituent donc des cibles thérapeutiques potentielles (Génisson et al., 2003).

- **Récepteur EGFR**

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) est un RTK de la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermique. Dans de nombreux cancers, dont celui du poumon, EGFR est exprimé de façon anormale ce qui montre que ce récepteur est impliqué dans la croissance de ces cancers, son activation provoque une augmentation de l'angiogenèse, de la prolifération cellulaire, du nombre de métastases et diminue le phénomène d'apoptose menant à la croissance non contrôlée et excessive de la cellule cancéreuse (Pagès., 2005).

- **Récepteur PDGFR**

PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor) est aussi un RTK. PDGF est une protéine d'environ 30 000 Daltons sécrétée essentiellement par les plaquettes et également par l'endothélium et les monocytes, sa sécrétion est activée par  $TNF\alpha$ , la thrombine, l'angiotensine. En se liant au PDGFR, le PDGF augmente la synthèse de certaines protéines, l'activité de la stromélysine (une collagénase) et la prolifération cellulaire. Il a un effet vasoconstricteur et angiogénique (Pagès., 2005).

### **B. Récepteurs dépourvus d'activité tyrosine kinase**

Cette catégorie correspond aux récepteurs des cytokines et à ceux des intégrines. Ils assurent uniquement la reconnaissance du ligand : l'absence d'activité enzymatique dans le domaine cytosolique rend impossible la transduction directe du signal. La transmission exige la participation d'une protéine tyrosine kinase dépourvue d'activité réceptrice, localisée dans le cytoplasme (Génisson et al., 2003).

### **C. Récepteurs couplés à d'autres activités enzymatiques**

Une activité sérine/thréonine kinase caractérise les récepteurs de la famille des facteurs de croissance transformants B (TGF-B). Vis-à-vis de la prolifération tissulaire, deux propriétés contradictoires peuvent être observées : A l'état physiologique, les TGF-B a un effet protecteur pour les tissus sains, par inhibition de la croissance cellulaire. En revanche, ces facteurs de croissance favorisent la production de la matrice extracellulaire et possèdent donc une action inductrice de métastases lors de processus cancéreux invasifs (Génisson et al., 2003).

### **D. Autres protéines intracellulaires**

- **Protéine Ras (Rat sarcoma)**

La protéine Ras est la protéine G la plus étudiée, c'est l'une des protéines intermédiaires entre les récepteurs et les facteurs de transcription de l'ADN. Elle a un poids moléculaire

de 21 KDa et elle existe sous trois formes différentes. Ras est localisée à la surface de la membrane plasmique à laquelle elle est attachée grâce à un résidu farnésyle. La cascade de signalisation commence à la membrane plasmique où le facteur de croissance se lie au récepteur provoquant sa dimérisation. Ensuite une cascade de phosphorylation conduit à la forme active de Ras : Ras-GTP (Pagés ., 2005).

- **Protéine Rho (=Ras homologue)**

Les GTPase Rho sont également des protéines G. Elles constituent une sous-famille de protéines Ras surexprimées dans de nombreuses tumeurs (colon, sein, poumon, Pancréas), et dont les plus étudiées sont principalement : Rho A (Ras homologues member A) ; Ras (Ras-related C<sub>3</sub> botulinum toxin substrate) et Cdc 42 (cell division cycle 42). Leur activation se fait surtout par le stress ou les cytokines et se traduit par l'intervention d'une série de protéine kinases différentes de celles de la protéine Ras (Genisson et al., 2003).

### III. 3.3. Méssagerie cellulaire comme cible thérapeutique

Les premiers oncogènes identifiés ont été des récepteurs membranaires dont l'activation par mutation ou par surexpression ont été la cible dans un premier temps d'anticorps monoclonaux. La première cible a été le protooncogène cellulaire HER2 / Neu, une molécule de la famille des hétérogènes « *human epidermal Growth factor receptor family* » (Witton et al., 2003). Ce récepteur membranaire à activité tyrosine kinase est amplifié dans environ 20-30% des cancers du sein et joue un rôle dans leur prolifération, l'immunité locale et l'angiogenèse tumorale. Son ciblage par l'anticorps *Herceptin*<sup>R</sup> dans les tumeurs qui surexpriment HER2 a une efficacité surtout mise en évidence en association avec des cytotoxiques (Slamon et al., 2001). D'autres anticorps ont été développés ciblant le récepteur de l'EGF. Ou même des anticorps hybrides ciblant HEGF, les récepteurs du PDGF et les récepteurs de l'IGF « insulin like growth factor receptor » (Wakeling et al., 2002 ; Thomas et al., 2003).

Parallèlement aux approches immunologiques par anticorps s'est développé le ciblage des activités tyrosine kinase de ces différents récepteurs de facteurs de croissance, par des médicaments qui interagissent avec les sites ATP des kinases et ont une spécificité variable. La meilleure traduction thérapeutique est l'imatinib (*Glivec*<sup>R</sup>), qui cible la kinase intracellulaire de la protéine de fusion *bcr-abl*, dans la leucémie myéloïde chronique. L'inhibition de l'activité kinase aboutit à la mort des cellules ayant la kinase *bcr-abl* et à des rémissions complètes cytogénétiques et moléculaires de la maladie (Brien et al., 2003; Capuzzo et al., 2003).

### III.4. Cycle cellulaire

#### III.4.1. Définition

Le cycle cellulaire est un mécanisme conservé par lequel les cellules eucaryotes se dupliquent dans l'organisme, l'homéostasie des tissus résulte entre les cellules qui sont mourir et les cellules nouvellement formés. Ce contrôle de l'homéostasie est permis par la connexion entre le cycle cellulaire et la mort cellulaire programmée. Elle est l'ensemble des étapes que permet la duplication à l'identique d'une cellule mère en deux cellules filles. Il est caractérisé par la duplication de l'ADN et la séparation des deux lots d'ADN dans deux cellules. La vie de la cellule est rythmée par les phases de la mitose séparées par une phase plus longue appelée interphase (Espie et al., 1992).

**L'interphase:** est composée de trois phases : une phase de croissance de la cellule  $G_1$ , une phase de réplication de l'ADN(S) et une phase de croissance et préparation à la mitose ( $G_2$ ) (Gastro et al., 2003).

**Phase  $G_1$  :** dite phase de pré synthèse. Les cellules préparent la duplication de l'ADN (synthèse d'enzyme de réplication) et accumulent des réserves pour la division cellulaire point de contrôle (check point) en fin, de phase  $G_1$ , la protéine P53 vérifie l'intégrité du génome afin de permettre le passage en phase de synthèse(phase suivante).

**Phase S :** dite phase de synthèse et de réplication de l'ADN. Elle aboutie a une duplication du stock d'ADN de la cellule qui passe de n chromosomes (haploïde) à 2n chromosomes (diploïde).

**Phase  $G_2$  :** dite phase de post, synthèse. Les cellules s'assurent que la réplication de leur ADN est achevée de manière correcte. Selon le résultat de la réplication, des check points permettent à la cellule soit d'entrer en mitose, soit d'entrer en apoptose, soit de retarder l'entrée en mitose (blocage en  $G_2$ -M).

**La mitose** est le processus qui conduit à la séparation du matériel génétique dupliqué en deux jeux de chromosomes qui constituent le matériel génétique complet des deux cellules filles. La mitose est constituée de quatre grandes phases : prophase, métaphase, anaphase et télophase qui sont hautement régulées. Il existe de plus un point de restriction à la transition métaphase/anaphase qui permet de contrôler le déroulement correct de la mitose (Gastro et al ; 2003). La durée du cycle cellulaire varie d'une espèce à l'autre et d'un type cellulaire à l'autre (Gastro.A et al .,2003).

#### III.4.2. Régulation du cycle cellulaire

On fait ici référence à la vitesse à laquelle, la cellule traverse le cycle cellulaire. Le point essentiel est que dans les organismes pluricellulaires, la plus part des cellules ne se divisent pas de façon régulière. De telles cellules quiescentes requièrent une stimulation avant de se diviser et on dit qu'elles sont en phase  $G_0$ . Seuls certains tissus particuliers comme la moelle osseuse chez les animaux sont constitués en proportion élevée de cellule qui continue à parcourir le cycle de division. Les cellules quittent  $G_0$  si elles sont stimulées par des facteurs de croissance hormonaux, elles passent alors en phase  $G_1$ . La durée peut varier d'une cellule à l'autre mais une fois qu'elle a franchi un point particulier de la phase  $G_1$  appelé point R ou point de restriction, la cellule est destinée à achever son cycle se diviser et retourner en  $G_1$ . Les phases suivantes du cycle S,  $G_2$  et M ont-elles des durées relativement fixe la progression dans le cycle cellulaire en réponse aux effets d'hormones de croissances passe par l'intermédiaire d'un processus connu sous le nom de transduction du signal. Une série de molécule appelée effecteurs transloquent et amplifient le signal produit par l'hormone de croissance, ce qui implique souvent la transcription de gènes impliqué dans la croissance et la division cellulaire simultanément. En effet, la durée du cycle cellulaire ainsi que sont déroulement sont contrôlés aux différents points de transition  $G_1/S$  et  $G_2/M$  mais aussi dans la phase S par des complexes protéiques appelés : cycline/kinases dépendantes de cycline CDK (Lachlan et al., 1995). L'activité des complexes cyclines CDK est régulée par des mécanismes agissent aux niveaux de la formation des complexes ou au niveau de la phosphorylation des CDK qui est nécessaire à leurs activité. Les CDK sont régulés par son unité activatrice CAK ou "CDK activating kinase" et inhibé par CKI ou "CDK inhibitor" (Herper et al.,1996 ; Chapiro et al.,2000).

### III.4.3. Cycle cellulaire comme cible thérapeutique

La compréhension du cycle cellulaire est indispensable pour l'utilisation correcte de la génération actuelle des médicaments anticancéreux. La majorité des substances les plus cytotoxiques agit à des phases spécifiques du cycle cellulaire et est donc active uniquement sur les cellules en cours de division. En conséquence, les tumeurs humaines généralement les plus sensibles à la chimiothérapie sont celle à forte croissance. De même, les tissus normaux qui prolifèrent rapidement subissent les effets néfastes des plus puissants anticancéreux et une telle toxicité limite souvent leur utilisation. Inversement, les tumeurs à faible croissance ne répond pas souvent à la chimiothérapie (Goodman et al., 1998).

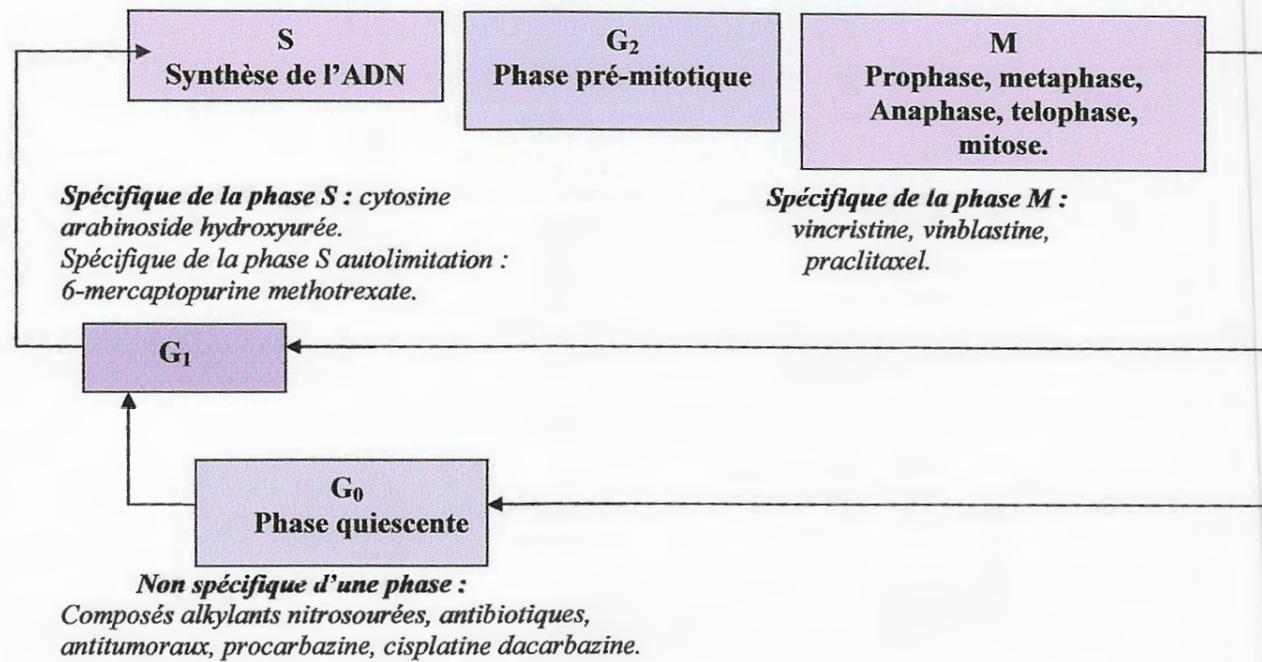
Le cycle cellulaire est sous le contrôle de nombreuses protéines dont la fonction et de permettre la division des cellules dont les cyclines, les activateurs de ces cyclines, les kinases dépendantes des cyclines (CDK) et leurs inhibiteurs.

À chaque étape du cycle cellulaire, il existe des points de contrôle de leur bon déroulement qui sont dérégulés dans les proliférations tumorales, ainsi que l'expression de certaines cycline. Une attention particulière a été portée ces dernières années au ciblage moléculaire de ces régulateurs, plus particulièrement aux inhibiteurs de CDK qui agissent pour l'essentiel en bloquant le site ATP par compétition (Knocliert et al., 2002; Ruetz S et al., 2003).

Plusieurs composés dont le flavopiridol et la roscovitine sont en cours d'essai clinique dans un cadre voisin, la protéine P53 est une des protéines les plus fréquemment mutées dans les cancers humains. La forme sauvage non mutée de P53 est induite dans le cas de lésions de l'ADN et s'accompagne de l'arrêt de cycle cellulaire. Suivi de sa reprise en cas de réparation et si non de l'induction de la mort cellulaire (Wang et al., 2002; Shimada et al., 2002).

Selon le moment de leur action et sont mécanisme supposé nous distinguerons les agents phase dépendants et les agents cycle dépendants. Les agents phase-dépendants : Ils agissent sur une phase donnée du cycle cellulaire :

- Agents M dépendants : se sont des poisons de fuseau achromatique donc des antimitotiques vrais. Nous distinguerons en alcaloïdes de la pervenche qui sont des substances stathmokinétiques (bloquage des cellules mitotiques en métaphase) ne freinant pas l'afflux cellulaire vers la mitose et en dérivés de la podophyllatoxine qui bloquent la mitose.
- Agents S dépendants : inhibent la synthèse des précurseurs de l'ADN (bases puriques et pyrimidiques) en bloquant sa duplication (intervention de l'ADN polymérase)
- Les agents cyclo-dépendants : Ils agissent sur la plus part des phases de cycle cellulaire. Nous distinguerons les agents alkylants qui se fixe d'une façon générale sur les protéines, les acides nucléiques, les dénaturants et par voie de conséquence bloquant la mitose (Magnol et al., 1983).



**Figure 3. Action des médicaments antitumoraux sur le cycle cellulaire (Goodman et Gilman et al., 1998).**

### III.5. Angiogenèse

#### III.5.1. Angiogenèse physiologique

##### A. Définition

L'angiogenèse est un mécanisme biologique par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins peuvent se former à partir des vaisseaux capillaires préexistants. L'angiogenèse intervient dans différents processus physiologiques tels que l'extension du réseau vasculaire au cours de l'embryogenèse et de développement fœtal, au cours du cycle menstruel de la grossesse et de nombreuses situations pathologiques comme la cicatrisation, l'inflammation, les maladies angiogéniques et l'invasion tumorale (Simons., 2005).

##### B. Mécanisme de l'angiogenèse

La formation de néo vaisseaux à partir des vaisseaux préexistants fait intervenir des mécanismes complexes entre différents types cellulaires : cellules endothéliales, cellules lymphoïdes, cellules stromales, macrophages, fibroblastes, cellules mésenchymateuses et cellules tumorales quand il existe un processus néoplasique. Ces mécanismes se déroulent selon plusieurs étapes (Chabannes et al., 2001).

- **La vasodilatation et la perméabilité vasculaire**

Lors de la néo vascularisation, les vaisseaux existants se dilatent sous l'action du monoxyde d'azote NO et deviennent perméables grâce au VEGF. Cette augmentation de perméabilité est due à la formation de fenestrations et d'organelles vésiculaires vasculaires, à la redistribution des molécules d'adhésion intercellulaires telles que PECAM1 (molécule d'adhésion cellulaire endothéliale) et VE-cadhérine (cadhérine endothéliale vasculaire) et à la modification des propriétés membranaires cellulaires. L'augmentation de la perméabilité vasculaire permet alors l'extravasation des protéines plasmatiques, induite

par le VEGF, que serviront de matrice provisoire lors de la migration des cellules endothéliales (Eliceiri et al., 1999; Carmeliet., 2000; Conway et al., 2001; Jain., 2005).

- **La dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire**

La membrane basale et la matrice extra cellulaire sont dégradées suite à l'activation de protéases et à la suppression d'inhibiteurs de protéases. Ces dégradations permettent ainsi la migration des cellules endothéliales dans la matrice interstitielle environnante. La dégradation de la matrice extracellulaire permet également d'activer ou de libérer des facteurs de croissance comme le VEGF ou FGF séquestrés dans cette matrice (Carmeliet, 2000, Silvestre et al., 2000; Conway et al., 2001).

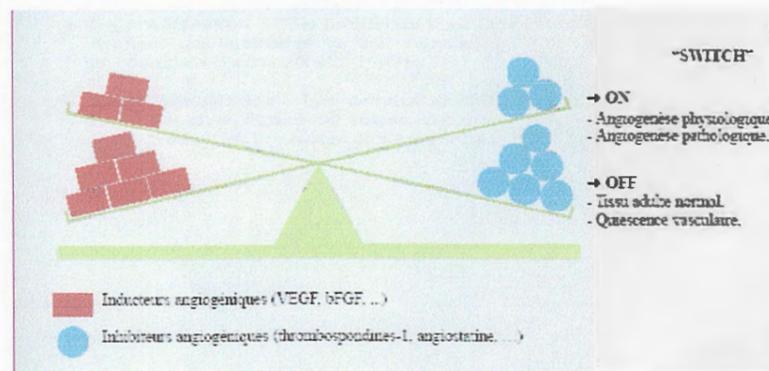
- **la migration et la prolifération des cellules endothéliales**

Les barrières physiques étant dissout, les cellules endothéliales peuvent migrer et proliférer vers les stimuli angiogénèse, les cellules endothéliales forment de fins prolongements cytoplasmiques et les cellules migrantes s'allongent et s'alignent les une avec les autres pour former un bourgeon (pepper., 1997). L'activation de PI 3K /AK T promeut la survie et la prolifération des cellules endothéliales via la modulation de nombreux régulateurs du cycle Cellulaire (Milkiewicz et al., 2006).

- **la formation du lumen et la maturation des vaisseaux**

Après avoir migré et proliféré, les cellules endothéliales s'assemblent en tubes et forment un lumen. Ce lumen peut s'établir par canalisation intracellulaire (Milkiewicz et al., 2006). Au niveau moléculaire, on distingue plusieurs facteurs impliqués dans la formation du lumen: les intégrines, les VEGF et Ang -1 qui en combinaison avec le VEGF augmente le diamètre du lumen (Conway et al., 2001).

Les vaisseaux nouvellement formés sont ensuite stabilisés, lors du processus de maturation par recrutement des cellules mésenchymateuses qui se différencient en cellules péri-endothéliales et par génération de la matrice extra cellulaire (Carmeliet., 2000).



**Figure 4. Hypothèse du mécanisme angiogénique (Folkman., 1995)**

### III.5.2. Angiogenèse tumorale

La néo vascularisation tumorale est un phénomène crucial dans le développement des cancers et le pronostic vital : il existe de fait une corrélation directe entre l'angiogénèse tumorale et la survie des patients.

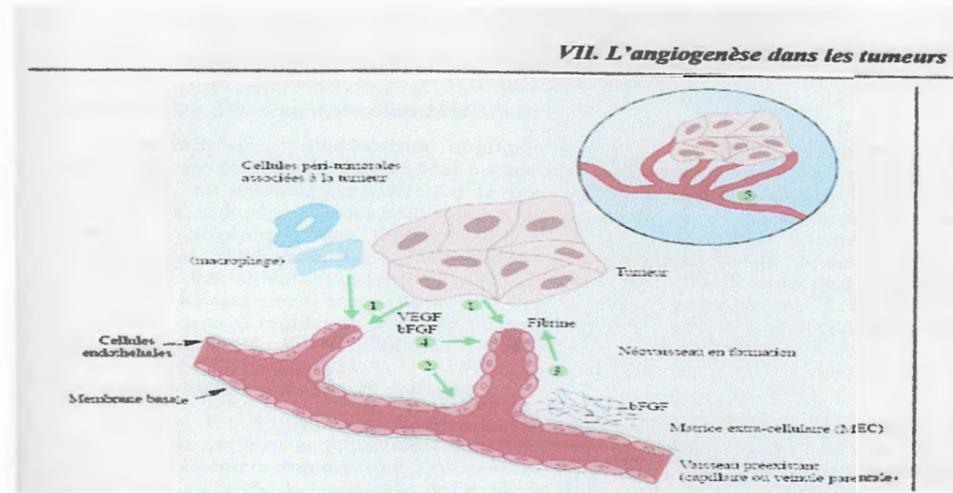
**A. Définition**

Ce qui permet à une cellule tumorale de proliférer et de former une tumeur ayant un certain volume, c'est sa capacité à réaliser des réactions conjonctives associées de la part de l'hôte, appelée en anatomopathologie : la stroma-réaction, lui permettant d'obtenir les nutriments dont elle a besoin. La formation de nouveaux vaisseaux est un des éléments capitaux de l'expansion tumorale. En effet, une tumeur non vascularisée souffre du manque d'oxygène et de nutriments devient hypoxique et finit par mourir (Carmeliet, 2005). En 1971 Folkman a émis l'hypothèse que la croissance des tumeurs et des métastases était dépendante de l'angiogénèse (Bikfalvi et al., 2003).

**B. Mécanisme de l'angiogénèse tumorale**

Le mécanisme de l'angiogénèse est assez complexe. On peut schématiquement distinguer 5 stades :

- **L'activation des cellules endothéliales** : L'ischémie tissulaire (insuffisance ou arrêt de la circulation du sang dans un tissu dans un organe) entraîne la production de VEGF, c'est l'apparition du signal angiogénique.
- **La dégradation** : Ce signal active les cellules inflammatoires qui vont libérer de nouveaux facteurs qui vont augmenter le signal angiogénique. Celui-ci incite des cellules vasculaires endothéliales à produire des protéinases extracellulaires telles que l'urokinase (urokinase plasminogen activator) et plusieurs métalloprotéinases de la matrice (MMP), ces enzymes détruisent la membrane basale qui entoure les cellules endothéliales pour permettre leur migration, on différencie les métalloprotéinases en collagénases, les gélatinases et les tromélysines (Asahara et al., 1995).
- **La migration** : les cellules endothéliales migrent en nombre vers le signal angiogénique. Ce phénomène est intensifié par les fragments de protéines issues de la dégradation des parois de vaisseaux. Cette migration se fait par l'intermédiaire de molécules d'adhésion transmembranaires, les intégrines. Le mouvement des cellules endothéliales dépend de facteurs chimiotactiques. Certains récepteurs à la surface des cellules endothéliales interagissent avec des récepteurs stromaux dans le mouvement des cellules endothéliales (Ferrara et al., 1989; Wakui et al., 1999).
- **La prolifération** : Elles prolifèrent pour former des néo vaisseaux. Les capillaires émanant des artérioles et des veinules vont se rejoindre pour former les anastomoses (Ferrara et al., 1989).
- **La différenciation** : Les cellules se différencient en une structure de type capillaire pour former un réseau vasculaire nécessaire au développement de tissus permettant le passage du sang (Senger et al., 1983) (fig 7.).



**Figure 5. Les principales étapes de l'angiogenèse tumorale (Senger et al., 1998)**

### C. Les facteurs de croissance de l'angiogenèse

Les facteurs de croissance sont des glycoprotéines qui stimulent la croissance, la prolifération et la différenciation des cellules. Chaque facteur de croissance est synthétisé à partir d'un gène qui porte souvent son nom, et peut agir à un moment précis, mais non de façon continue chaque un a une structure bien précise qui lui permet de reconnaître un récepteur membranaire spécifique. Ils stimulent tous la synthèse de l'ADN (liekens et al ; 2001). L'apparition des néo vaisseaux est la conséquence d'une angiogenèse qui est sous l'influence de plus de 20 facteurs et principalement on peut citer:

- **le VEGF (vascular endothéliales growth factor)**

Un des facteurs de croissance les plus spécifiques, est une glycoprotéine homo-dimérique de masse moléculaire de 34-45 KD. Le VEGF induit son activité angiogène en augmentant la perméabilité vasculaire, ce qui permet l'extravasation des protéines du plasma et la formation d'une matrice extra cellulaire favorable à la migration des cellules endothéliales et stromales. L'activité VEGF a été détectée à des concentrations très élevées dans un certain nombre de tumeurs comme les tumeurs de poumon, de la vessie et du sein (Pagés., 2005).

- **le bFGF (fibroblast growth factors)**

C'est le facteur de croissance fibroblastique basique, il est exprimé sous forme d'ARNm, il s'agit de polypeptide d'environ 15 acides aminés synthétisés par les fibroblastes, les cellules endothéliales, les muscles lisses vasculaires, ils agissent sur des récepteurs spécifiques. Le bFGF est le plus puissant mitogène parmi les nouveaux facteurs de croissance endothéliaux connus. Il semble jouer un rôle très actif dans la formation de nouveaux vaisseaux et il peut induire la production de divers types de protéases notamment les activateurs de plasminogène (pagés., 2005).

- **Le HGF (hépatocyte growth factor)**

Ce facteur influence seulement sur la croissance des hépatocytes mais aussi sur celle d'autres types de cellules notamment les cellules endothéliales. Il existe encore des résultats publiés sur la relation entre le HGF et la formation de micro vaisseaux dans les tumeurs (pagés., 2005).

- **L'angiogénine**

L'angiogénine est une protéine sécrétée de masse moléculaire 14124 et elle est présentée dans la circulation, elle appartient à la famille des ribonucléases. L'angiogénine peut intervenir à différents niveaux de cascade angiogéniques. Elle active les cellules endothéliales en induisant la synthèse de protéase conduisant à la dégradation de la membrane basale, elle peut induire la migration et la prolifération des cellules endothéliales, ainsi que leur organisation en capillaires (pagés.,2005).

- **Les angiopoïétines Ang1**

L'implication de l'Ang1 dans l'angiogenèse semble indirecte par l'induction au niveau des cellules endothéliales, des facteurs responsables du recrutement des cellules mésenchymateuses (Pagés ., 2005).

- **Les molécules d'adhésions**

Un certain nombre de molécules d'adhésion sont synthétisées au cours de la construction des néovaisseaux: intégrines, sélectines. Elles sont nécessaires à un développement harmonieux des nouveaux capillaires, les selectines E et P sont indispensables à la formation du tube capillaire: elles semblent stimuler le chimiotactisme des cellules endothéliales in vitro.

- **L'héparine et le sulfate d'héparine**

Ils constituent des éléments régulateurs de l'angiogenèse. L'héparine potentialise l'effet mitogénique du FGF. Elle stabilise et protège les facteur FGF de l'inactivation, et fonctionne comme un récepteur de faible affinité qui séquestre le facteur bFGF dans la matrice extra cellulaire et facilite son interaction avec les récepteurs cellulaire de haute affinité .

#### **D. Angiogenèse tumorale comme cible thérapeutique**

L'importance de l'angiogenèse dans le développement tumorale a conduit à rechercher, à des fins thérapeutiques, des moyens permettant de l'inhiber. Les inhibiteurs de l'angiogenèse peuvent être classés en deux catégories. D'une part, les inhibiteurs directs qui inhibent la prolifération des cellules endothéliales, leur migration et différenciation. La plus part des essais cliniques antiangiogène sont réalisés avec des inhibiteurs directs. D'autre part, les inhibiteurs indirects qui interfèrent avec des ligands angiogènes, leur récepteur ou leur vois de signalisation. Le traitement antiangiogène possède un champ d'application vaste car la plus part des tumeurs solides sont dépendantes de l'angiogenèse pour leur survie d'un côté, et d'autres cotés car les cellules endothéliales sont facilement accessibles car elles sont en contact direct avec la circulation sanguine (firon .,2004).

Parmi les cibles angiogènes dans le traitement antitumoral la famille du VEGF prédomine car la plus part des tumeurs, si pas toutes expriment des niveaux élevés de VEGF, on note l'utilisation du *Bevacizumab*, un anticorps anti-VEGF humain pour le traitement du cancer colorectale métastatique en combinaison avec une chimiothérapie par le 5-Fluorouracil (cao., 2004). Le ciblage des vaisseaux tumoraux établis représente une thérapie alternative probablement complémentaire à la thérapie antiangiogène. Des agents antivasculaires (toxines, cytokine, etc.) sont délivrés spécifiquement aux vaisseaux

tumoraux grâce à des molécules qui lient des marqueurs vasculaires spécifiquement exprimés sur les vaisseaux sanguins tumoraux. Ces agents antivasculaires induisent une hémorragie ou la formation de thrombus au sein de la tumeur entraînant une réduction de la perfusion, de la tumeur et ensuite une nécrose (Neri et al., 2005; Tozer et al., 2005).

### **E. Les cibles potentielles de l'inhibition de l'angiogénèse**

Le but de la thérapie antiangiogénique est de stopper la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et, de détruire les vaisseaux anormaux existants. Cette stratégie a pour but de diminuer ou l'inhiber une ou plusieurs étapes essentielles de l'angiogénèse. Pour inhiber l'angiogénèse, on peut intervenir à différents niveaux (Pagés et al., 2005).

- **Inhibition des facteurs de croissance angiogéniques**

Elle utilise des agents qui ciblent des facteurs comme le FGF ou le VEGF. Ces agents se fixent sur le facteur de croissance circulant pour éviter qu'il ne s'active et ne se fixe à son récepteur. Ce sont dans ce cas des antagonistes des facteurs de croissance qui neutralisent l'action de ces agents angiogéniques. Au niveau de la première étape du processus d'angiogénèse, les facteurs de croissance peuvent être inhibés par des anticorps monoclonaux humains anti-VEGF, ces anticorps ont la propriété d'empêcher la liaison du VEGF avec son récepteur. Ils sont proposés actuellement dans le traitement de certains cancers métastatiques (Pagés., 2005).

- **Action aux niveaux de la prolifération des cellules endothéliales**

Elle peut être inhibée par des inhibiteurs naturels comme l'angiostatine, la thrombospondine 1. Les études expérimentales ont montré une efficacité spectaculaire de ces agents sans effets secondaires ni acquisition de résistance au traitement (Pagés., 2005).

- **Inhibition des intégrines vasculaires  $\alpha v\beta 3$**

Les cellules épithéliales expriment à leur surface des protéines transmembranaires entre autres les intégrines qui leur permettent de s'ancrer à la matrice extracellulaire. Dans les tumeurs, les nouveaux vaisseaux sanguins expriment une intégrine vasculaire  $\alpha v\beta 3$  que l'on ne trouve pas dans les vieux vaisseaux sanguins (Pagés., 2005).

## **VI. Les Métastases**

### **VI.5.1. Définition**

Les tumeurs malignes développant leur masse peuvent s'étendre d'un organe à un autre voisin par exemple du sein à la paroi thoracique. Mais elles peuvent aussi se développer à distance: c'est le phénomène métastatique. Les métastases sont des localisations secondaires d'un cancer, formées par essaim de cellules provenant du foyer primitif (Scotté., 2002). La structure histologique des métastases n'est pas toujours strictement superposable à celle de la tumeur primitive.

### **VI.5.2. Mécanisme des métastases et voies de dissémination**

Les cellules normales sont maintenues en place dans un organe ou un tissu par les adhérences intercellulaires et des barrières physiques comme les membranes basales qui sont sous-jacentes aux feuillets épithéliaux ou qui entourent les endothéliums des vaisseaux sanguins. Les cellules cancéreuses interagissent de manière assez complexe

avec la matrice extracellulaire et les membranes basales ; pour métastaser, elles doivent dégrader ces membranes, alors que dans certains cas elles migrent au long de celle-ci. Cependant, sur plus de 10.000 cellules qui se détachent de la tumeur primaire, une seule peut survivre et se coloniser, un autre tissu pour former une tumeur secondaire : après s'être échappées de la tumeur primaire et avoir gagné la circulation, les cellules qui disséminent la tumeur doivent encore adhérer à l'endothélium des capillaires et le traverser pour gagner le tissu sous-jacent (Scotte ., 2002; Almehdi et al .,2000 ; Chambers .,2002 ; Muller et al ., 2001).

#### A. Voie lymphatique

Elle migrent jusqu'au ganglion le plus proche dans le quel elle se multiplie, les ganglions sont reliés entre eux par des canaux, ce qui permet aux cellules malignes d'envahir l'ensemble du système. Le temps qui sépare l'apparition de cancer de la production de métastase est très variable, il dépend du type de cancer et de sa taille: Plus sa taille est importante plus le risque de métastase est grand. Les métastases ont des destinations privilégiées: les poumons, le foie, les ganglions, le cerveau, les os et plus particulièrement la moelle osseuse. Elles peuvent y rester inactives pendant plusieurs années avant de se mettre à proliférer on peut disséminer la phase de progression en plusieurs événements (Fidler.,2003 ; Steeg., 2006).

#### B. Voie sanguine

La voie sanguine est constituée par les veines plus souvent que les artères parce que leur paroi présente moins d'obstacles à traverser. Aussi le site des métastases tend-il à suivre la distribution du drainage veineux du site cancéreux primitif : les cancers drainés par le système porte métastasent plutôt au foie. Les cancers drainés par le système cave métastasent plutôt aux poumons (Scottée., 2002).

### VI.3. Métastases comme cible des médicaments antitumoraux

Cet aspect de la thérapeutique est logiquement celui qui porte les plus grands espoirs. L'invasion et la métastase étant les paramètres les plus péjoratifs de la maladie cancéreuse (Singh et al ., 2003). Les phénomènes de néo-angiogénèse tumorale passent par la transcription et la sécrétion par les cellules tumorales sous l'effet de l'hypoxie de facteurs angiogéniques tels le VEGF-A. Ces facteurs vont altérer la perméabilité des vaisseaux environnants et permettre la libération de protéases matricielles, la prolifération endothéliale, la migration et la prolifération des cellules endothéliales. La connaissance de ces phénomènes a amené au développement de molécules destinées à inhiber chacune de ces étapes en agissant sur les facteurs angiogéniques tel **l'inhibition des facteurs proangiogéniques**; des inhibiteurs du facteur de transcription HIF1(hypoxia inducible growth factor1 »), par des inhibiteurs du récepteur de l'EGF, ou l'activation des facteurs anti-angiogéniques (Kalgutkar A.S. et al .,2001)

### VII. Les stratégies antisens

S'il semble à l'heure actuelle difficile de trouver des molécules qui augmentent directement l'expression des gènes des protéines « anti tumorales », la mise au point de composés perturbant l'expression de celles qui sont « pro-tumorales » paraît plus accessible (Genisson et al., 2003), plusieurs stratégies antisens peuvent être utilisées. Les antisens oligodeoxynucleotides (ODN) et les vecteurs anti-IGF-1R RNA démontrent que la tumorigénicité dépendante de l'IGF-1R peut être diminuée voire éliminée en bloquant

l'ARN<sub>m</sub> de l'IGF-1R . La plupart des ODN anti-IGF-1R contient des séquences complémentaires du site initiateur de la traduction de l'IGF-1R. Leur association avec l'ARN<sub>m</sub> de l'IGF-1R produit des hétéroduplexes qui sont clivés par la RNase. Les ODN diminuent l'expression de l'IGF-1R, réduisent la prolifération cellulaire et induisent l'apoptose dans de nombreuses lignées cellulaires de cancer in vitro (ainsi que dans des modèles animaux (Resnicoff M et al.,1995; Pietrzowski et al., 1992).

#### **VIII. Antagonistes de la Multi-Drug Résistance (MDR)**

Le gène MDR-1 code pour une glycoprotéine transmembranaire agissant comme pompe énergie dépendante qui expulse de la cellule les composés lipophiliques, d'autre part la persistance de ces composés dans les cellules cancéreuses est contreversée par l'utilisation des antagonistes de ces composés . Les antagonistes des protéines de transport peuvent augmenter la concentration intracellulaire de nombreux principes actifs. Quelques molécules, spécifique de la protéine Pgp, ont atteint la phase II ou III de l'évaluation clinique (Génisson et al, 2003).

## **CHAPITRE IV**

### **Mécanisme de résistance de la cellule cancéreuse et effets secondaire de la chimiothérapie**

## **CHAPITRE IV : Mécanisme de résistance de la cellule cancéreuse et effets secondaire de la chimiothérapie**

### **IV.1. Mécanisme de résistance de la cellule cancéreuse**

La chimiothérapie demeure un traitement de choix pour les maladies avancées, cependant, il est très fréquent que son efficacité soit prévisible et que la maladie réapparaisse après des périodes plus ou moins longues (Tan et al., 2000 ; Issel Bâcher et al, 1994). L'échec de la chimiothérapie dans le traitement du cancer résulte souvent de la résistance de celui-ci aux agents antinéoplasiques. Cette résistance peut être intrinsèque ou acquise pendant le traitement de certaines tumeurs initialement sensibles aux antimétabolites. Dans la majorité des cas la résistance s'établit non seulement envers les médicaments responsables de son apparition mais se manifeste vis-à-vis de plusieurs classes d'anticancéreux de structures chimiques et de mode d'action différents. (Gottesman., 2002 ; Longley et al, 2005).

Cette résistance pléiotropique est souvent désignée par le terme MDR (multi drug resistance). Quelle soit intrinsèque ou acquise, la résistance aux anticancéreux serait responsable de l'échec thérapeutique chez plus de 90 des patients présentant des cancers métastatiques (Longley et al, 2005).

#### **IV.1.1. La résistance intrinsèque**

La résistance peut se développer à la suite d'une réduction de l'accumulation des drogues dans la cellule (Kartnes., 1983 ; Bradley., 1989).

Les mécanismes cellulaires sont appelés ainsi du fait qu'ils décrivent des altérations de la biochimie des cellules cancéreuses elles-mêmes, cette résistance peut survenir à différents niveaux (Dr. Baggetto L.G., 2006).

##### **IV.1.1.1. Augmentation de l'efflux du médicament**

Le médicament est transporté hors de la cellule par des protéines membres de la famille des transporteurs : ABC (ATP-binding cassette) telles que la P-gp, la MRP1 et la BCRP (Litman et al., 2001). L'amplification des gènes codons pour le transporteur de la famille des glycoprotéines P-membranaire MDR (multiple drug resistance factor), augmente l'efflux des drogues en agissant comme des pompes (Karter., 1983 ; Bradley., 1988., Szabo et al., 1999). D'autres transporteurs spécifiques responsables du transport actif des médicaments à l'intérieur de la cellule, provoquent une réduction de l'accumulation des drogues suite à des altérations (Issel Bâcher et al., 1994).

##### **IV.1.1.2. Diminution de l'influx du médicament**

Les anti-folates (ex méthotrexate) utilisent des transporteurs spécifiques (RFC reduced folate carrier) pour pénétrer dans la cellule la diminution de l'expression ou de l'activité de ces transporteurs peut entraîner une résistance aux anti-folates (Gottesman., 2002 ; Longley et al., 2005).

#### **IV.1.1.3. Inactivation de l'agent thérapeutique**

Les mécanismes qui inactivent les médicaments peuvent diminuer la quantité de molécule thérapeutique libres peuvent se fixer sur leur cible intracellulaire. Ainsi les 5-fluorouracile 5-Fu est transformé en un métabolite inactif par une dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) hépatique la surexpression de cette enzyme peut conférer une résistance cellulaire au 5-FU (Takebe et al., 2001). Les glutathions et les antioxydants comme les peroxydases et les catalases débarrassent la cellule des dérivés réactifs de l'oxygène ( $O_2$ ,  $OH^-$ ,  $H_2O_2$ ) générés par plusieurs médicaments. D'autres groupes thiol auraient également un rôle dans la résistance au cis-platinium (Sato et al, 1994 ; Dozet et al, 1993 ). Les cytochromes P450 métabolisent les drogues pour les rendre hydrosolubles et plus facile à excréter (Goldstein et al, 1989 ; Ghesman et Pastan., 1993 ; Smith et al, 1998). Les anticorps anti L- asparaginase, par exemple détruisent la drogue et induisent ainsi une résistance à la L-asparaginase. Cette résistance malheureusement s'installe rapidement en pratique (D.Lanore, C.Delprat., 2002).

#### **IV.1.1. 4. Altération de la cible du cytotoxique**

Des altérations quantitatives (taux d'expression) ou qualitatives (mutations) de la cible du médicament peuvent avoir un impact majeur sur la sensibilité de la cellule à l'agent anticancéreux. Ainsi, le fluorodeoxyuridine monophosphate (FDUMP), métabolite du 5-FU est un puissant inhibiteur de la thymidylate synthétase, enzyme essentielle à la synthèse de l'ADN. Dans la mesure où l'inhibition de cette enzyme semble le mécanisme d'action principale du 5-FU, son expression est un déterminant majeur de la sensibilité cellulaire à cet antimétabolite (Longly et al., 2003). L'altération de site d'action spécifique de la cible des médicaments antitumoraux en modifiant sa structure peut générer une résistance de fait en multipliant le nombre de cible, la drogue en quantité insuffisante devient inefficace (Lanor., 2002 ; chu et al., 1990 ; Datholkan et al., 1992 ).

#### **IV.1.1. 5. Réparation des dommages de l'ADN**

La capacité de la cellule cancéreuse à réparer l'ADN peut déterminer sa résistance aux cytotoxiques qui induisant des dommages de l'ADN par voie directe (exemple : dérivés de platine) ou indirecte (exemple : inhibiteurs des topo isomérases I et II). (Longley et al., 2005).

#### **IV.1.1. 6. Incapacité des cellules traitées à entrer en apoptose**

La surexpression de protéine anti-apoptotiques (ex : Bcl-2) et l'activation ou la mutation de gènes pro-apoptotique (ex : TP53) diminuent l'entrée des cellules en apoptose et favorisent le développement de la tumeur (Longley et al, 2005 ; Szakacs et al, 2006). De plus, les lipides membranaires altérés peuvent participer à l'établissement.

La résistance MDR : le céramide est un second messenger impliqué dans la transmission des signaux apoptotiques. Plusieurs agents induisent une accumulation de céramide cellulaire, notamment les cytokines (TNF et Fas) le stress environnemental (chaleur et hypoxie) et la plus part des anticancéreux. La production de céramide résulte d'une augmentation de sa synthèse de novo ou de l'hydrolyse de la sphingomyéline par les sphingomyélinase. La diminution des

concentrations cellulaires en céramide, essentiellement par sa conversion en glycosylcéramide, permet à certains lignées résistantes d'échapper à l'apoptose (Liu et al, 2001 ; Modrak et al, 2006 ; Prinetti et al, 2006).

#### **IV.1.1.7. Séquestration vésiculaire du médicament**

L'expression de la principale protéine "vault" (MVP, major vault protéine) et aussi LRP (lung résistance-related protéine) a été impliquée dans la résistance MDR. la plus part des protéines vault se retrouvent dans le cytoplasme mais une petite portion est localisée au niveau de la membrane nucléaire et des complexes des pores nucléaires des cytoplasme. La M.V.P semble impliquée dans le transport nucleocytoplasmique des médicaments en les séquestrant au sein de vésicules. Ainsi la séquestration vésiculaire réduit la concentration de cytotoxique en contact avec sa cible sans affecter sa concentration cellulaire globale (Dalton et al.,1999 ; Lehnert.,1996).

#### **IV.1.1.8. Résistance due à la distribution du médicament dans l'organisme et à l'accessibilité de la tumeur**

Dose administrée insuffisante voie d'administration inappropriée, l'ocalisation de la tumeur dans un compartiment inaccessible au médicament (un système nerveux central, par exemple), inadéquation entre la phase du cycle où se trouve la majeure partie des cellules brève durée de vie du médicament, dans l'organisme. (Bécouarn y et al, 2001).

#### **IV.1.1.9. Résistance due aux caractéristiques de la tumeur**

À sa vascularisation et à sa cinétique de croissance:

-Résistance vasculaire : la médiocre vascularisation de la partie centrale de nombreuses tumeurs est à l'origine de la mauvaise accessibilité des agents antitumoreux.

-Résistance cinétiques, les tumeurs humaines à temps de doublement rapide comme les leucémies aiguës sont habituellement plus chimiosensible que celle évoluant plus lentement. (JEAN MARIE.G. ,2007).

L'inconvénient de ce type de mécanisme est majeur une résistance acquise, par exemple, lors de l'utilisation de la vincristine est alors automatiquement répercutée à des molécules de structure et de fonctionnement différents (par exemple, la doxorubicine) uniquement à cause de leur taille et de leur caractère lipophile. (D Lanore., c.Delprat, 2002).

#### **IV.1.2. Résistance extrinsèque**

Ce type de résistance survient pendant la croissance in vivo de la tumeur, c'est un phénomène typiquement associé aux tumeurs solides dont les propriétés physiologiques diffèrent des tumeurs circulantes telles que les cancers hématologiques. En particulier, la structure tridimensionnelle ainsi que l'environnement extracellulaire d'une tumeur solide (augmentation de la pression interstitielle) induisent sa faible vascularisation et protègent ainsi les cellules tumorales de l'effet cytotoxique des médicaments en diminuant leur accès au sein de la tumeur. De plus, la déficience de certaine zone tumorale en nutriments et en oxygène peut conférer à la lésion maligne une résistance de mécanisme non

cellulaire. En effet, le tissu normal possède une vascularisation homogène qui permet une bonne oxygénation des cellules. La vascularisation tumorale est tortueuse, présente des ruptures de la paroi vasculaire et une circulation sanguine irrégulière, créant ainsi des régions en hypoxie. Dans ces conditions, la quantité de cellule quiescentes augmente dans les régions faiblement vascularisées. Ces cellules sont souvent viables mais ne prolifèrent pas, par conséquent elles sont résistantes aux agents cytotoxiques cycle dépendants donc à la plupart des anticancéreux. En outre, la formation d'acide lactique par les cellules cancéreuses en état d'hypoxie acidifie l'environnement tumorale et confère aussi une résistance aux bases faibles (Krishna et al, 2000 ; Leonessa et al, 2003).

#### **IV-1-2-1-La résistance due à la cinétique tumorale**

D'après les résultats de plusieurs travaux expérimentaux, les cellules malignes ne se divisent pas vite et aussi qu'une seule fraction de cellules est en cycle, l'autre ne se divise pas (la plus importante). Malheureusement les médicaments anticancéreux agissent sur les cellules cancéreuses actives (qui se multiplient et prolifèrent) (Arell., 1993 ; Steeg., 2003).

#### **IV.1.2.2.L'anatomie**

Les résistances extrinsèques liées à l'anatomie correspondant aux situations où <<la drogue n'arrive pas jusqu'à la tumeur>>, le défaut de la vascularisation ou centre de la tumeur est responsable d'une hypoxie diminuant l'activité métabolique des cellules tumorales réduisant ainsi l'accessibilité des agents anticancéreux (Espie., 1992 ; Lanore.,2002).

#### **IV.2.es effets secondaires de la chimiothérapie**

Les effets toxiques des médicaments restent un obstacle majeur à l'intensification des traitements. En effets, l'index thérapeutique ou différentiel de l'activité anti tumorale sur les tissus cibles par rapport à la toxicité sur les tissus sains reste relativement faible de quelques tumeurs (Jean Marie.G.,2007).

#### **IV.2.1.Toxicité hématologiques**

Le sang est le tissu le plus agressé, en effet, les intracyclines sont responsables d'une aplasie médulaire et entraîne des risques d'hémorragie et d'anémie (Chang.,1976 ; Fillastre.,1986 ; Pecking.,1997). Les alkylants entraînent une diminution des globules blancs et des plaquettes (Perry.,1982). La leucopénie entraîne un risque infectieux, la thrombopenie entraîne un risque hémorragique, il faut alors une surveillance des selles et des urines, ne plus faire d'injection intramusculaire, conseille un brossage doux des dents (Jean Marie G.,2007).

Cette toxicité ne doit pas apparaître si l'on respecte certaines règles, on réalise des hémogrammes de contrôle à deux moments bien distincts.

Avant chaque séance, l'administration n'est pas fait si la numération des globules blancs est inférieure à  $4000/\text{mm}^3$  ou si celle des granulocytes neutrophiles est inférieure à  $2500/\text{mm}^3$  (D.Lanore et C.Delprat.,2002).

#### **IV.2.2.Toxicité hépatique**

Cette toxicité est dose et temps dépendants les substances cytotoxiques sont : les nitro-urées, (Viotte.,1987 ; Guengenich .,1986), les pervenches, cyclophosphamide. Cette toxicité est caractérisé par une élévation importante des transaminases alcalines (Viotte.,1987 ; Guengenich.,1986). Les médicaments éliminés ou dégradés par le foie présentent des complications comme le simple cytolysé hépatique de courte durée et sans conséquence (comme pour le methotrexate normalement éliminé).

L'hépatite par rétention ne cessera l'arrêt du traitement mais sera réversible. Une insuffisance hépatique grave peut également apparaître (Jean Lamerie.,1989).

#### **IV.2.3.Toxicité cardiaque**

La toxicité cardiaque est caractéristique des anthracyclines. C'est une toxicité retardée survenant plusieurs mois, parfois plusieurs années après l'arrêt du traitement. Elle est liée a la dose cumulée totale reçue au cours des différents cycles de chimiothérapie. Elle se manifeste par une défaillance cardiaque congestive toujours invalidant, parfois mortelle. Elle constitue un problème de santé publique chez les jeunes adultes, guéris d'un cancer pendant leur enfance, et pouvant développer une insuffisance cardiaque définitive 10 à 15 ans après leur guérison. De nombreux moyens de limiter la cardiotoxicité des anthracyclines ont été étudiés : allongement de la durée de perfusion développement d'analogues moins toxiques association de l'anthracyclines à un cardioprotecteur spécifique, le dexrazoxane qui est le seul dont l'activité ait été prouvée en clinique (Bécouarne Y et al.,2001).

#### **IV.2.4.Toxicité vésicale**

Il s'agit essentiellement de la cystite hémorragique stérile, celle-ci est due principalement à l'utilisation du cyclophosphamide. Elle a également été décrite chez l'homme avec l'ifosfamide. Cette toxicité est rare du fait de l'utilisation fréquente de corticoïde en association avec le cyclophosphamide.

Ceux-ci, par la diurèse importante qu'ils entraînent, permettent d'éviter le plus souvent cet effet se conduire. Son apparition peut être aléatoire. De nombreux métabolite du cyclophosphamide dont les acroléines sont éliminés par voie urinaire. L'acroléine est très irritante pour la muqueuse vésicale, elle entraîne alors une inflammation locale aiguë avec développement de saignement. L'apparition de la toxicité est donc étroitement liée à la rétention urinaire qui augmente le temps de séjour des métabolites irritants au contact de la muqueuse vésicale.

Si des signes de toxicité vésicale apparaissent, il faut arrêter le cyclophosphamide et le remplacer par un autre agent alkylant. Une diurèse forcée par perfusion peut être réalisée. Un traitement médical a base d'antispasmodiques de la sphère urinaire et d'anti inflammatoires est prescrit (D.Lanore et C.Delprat., 2002).

#### **IV.2.5.Toxicité gonadique**

Est une constante des traitements anticancéreux, chez la femme une aménorrhée est fréquente d'autant plus facilement réversible que le malade est plus jeune : la reprise des règles à l'arrêt du traitement est rare après 40ans. Chez l'homme une azoospermie est à craindre lors de traitement anticancéreux : il faut impérativement proposer une conservation préalable de sperme dans un centre

spécialisé à tout sujet recevant une chimiothérapie à visée curative (Y.Bécouar et al., 2001).

#### **IV.2.6.Toxicité sur les muqueuses et les phanères**

Au niveau des muqueuses, il s'agit d'ulcérations provoquées les plus souvent par le methotrexate. Elles intéressent la cavité buccale et parfois les muqueuses vaginales entraînant des douleurs importantes. Toute chimiothérapie peut induire une perte des cheveux et des poils. Lorsqu'il s'agit d'un médicament à élimination rapide, comme l'adriamycine, l'utilisation d'un cas que méfrigéré peut freiner cette alopecie (Jean Marie.G. ,2007).

#### **IV.2.7.Toxicité rénale**

La toxicité rénale est liée à l'utilisation du cisplatine chez le chien et à celle de l'adriablastine chez le chat. Les néphrotoxicité du cisplatine représentent un facteur limitant de son utilisation. La lourdeur technique et financière de la diurèse qu'elle impose et le risque d'insuffisance rénale pour l'animal en font une drogue d'utilisation délicate. La fréquence d'apparition de l'insuffisance rénale iatrogène varie de 6 à 16% selon les études et le protocole de diurèse utilisés (D.Lanore et C.Delprat.,2002).

Certains nombres d'agents requièrent une hyperdiurèse à la fois pour diminuer la concentration des produits toxiques et pour permettre leur élimination rapide (Jean Lamerie.,1989). On doit s'assurer que la fonction rénale est normale par un dosage de la créatinine sérique ou mieux de la clairance de la créatinine. Le methotrexate possède également une toxicité rénale, car il précipite en milieu acide : là encore une hyperhydratation accompagnée d'une alcalinisation des urines par du sérum bicarbonaté peut prévenir cette toxicité (Bécouarn Y et al . ,2001).

#### **IV.2.8.Toxicité digestive**

L'attaque des cellules de l'épithélium digestif détermine de l'anorexie des vomissements, des nausées, des cytolyses hépatiques et digestives sont parfois observées (Y.Cohen.,1981, 1990,1997). Les nausées et les vomissements sont les manifestations digestives les plus fréquentes. Certains médicaments sont particulièrement émétisants, tels que le cisplatine et le déticène. La tolérance de ces produits peut être améliorée par l'administration d'antiémétique éventuellement associés à des corticoïdes et à des tranquillisants (anxiolytiques et neuroleptiques). La diarrhée est fréquente avec certaines drogues, particulièrement 5-fluorouracile qui entraîne une abrasion de la muqueuse digestive. Le traitement symptomatique associant antispasmodique et régime alimentaire, permet habituellement dissoudre ce problème. Lorsque la diarrhée est importante, elle peut imposer l'arrêt du traitement, car des perforations digestives sont possibles (Jean Marie.G.,2007).

## **CONCLUSION**

La chimiothérapie met en jeu des drogues à index thérapeutiques faible. Leurs effets secondaires sont malheureusement fréquents et cliniquement conséquents. La connaissance de ce ci est essentielle pour pouvoir respecter la première règle de médecine qui est de ne pas nuire. Une bonne maîtrise de ces toxicités permet de progresser au sein des protocoles à l'efficacité et la complexité croissante. Ce procédé de traitement anticancéreux reste d'un apport considérable mais elle serait plus bénéfique si on arrive à diminuer ces risques sachant que l'efficacité de la chimiothérapie est variable selon la nature du cancer que l'on traite et le stade évolutif, car l'objectif n'est pas seulement d'obtenir une réponse immédiate, mais aussi un allongement de la vie du malade traité et une amélioration de la qualité de survie.

Le développement de nouveaux médicaments ciblant des phénomènes biologiques identifiés et spécifiques des cancers est en pleine expansion dont les perspectives sont diverses :

- La distillée vers les agents bloquant la transduction des signaux des récepteurs membranaires à leurs cibles nucléaires.
- L'orientation vers des cibles vasculaires comme la cellule endothéliale qui semble importante pour le développement du cancer.
- Le développement de molécules destinées à restituer ou induire la sensibilité à l'apoptose des cellules cancéreuses.
- Mais le retour à nos origines reste le domaine le plus fructueux par une meilleure exploitation des différentes substances naturelles ou bioactives.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

**Alam A., Cohen L.Y., Aoued S., Sekaly R. 1999.** Early activation of caspases during T stimulation results in selective substrate cleavage in apoptotic cells. *Jescp Med*, 180-190.

**Al-Mehdi A.B., et al. 2000.** Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attacked tumor cells; a new model for metastasis. *Nat Med*.6 (1): P.100-102.

**Amiel J.L et al., 1984.** *Cancerologie*. P94

**Andrieu J. M et al., 1987.** Traitements actuels des cancers Co-tirage MEDSI/office des publications universitaires OPU : 3.01.2639.paris, Pp55-73.

**Arell L.E., Maher P.A., 1993.** Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor in an invasive bladder carcinoma cell line.*J.Cell.Physiology*.155:368-375.

**Asahara T., Bauters C., Zhngl P., Takeshitas A., Bunting S., Ferrara N., Isner J.M. 1995.** Synergistic effect of vascular endothelial growth on angiogenesis in vivo, *Coiculation*, 29:365-371.

**Baggetto L.G., 2006.** Etude de modifications epigénétiques corrélées a l'expression du gène MDR1 et a la texture nucléaire dans des cellules de carcinomes pulmonaire H69 sensibles et résistantes à la chimiothérapie.

**Bécouarn Y, Brunet R., Bui N.B., Bussièeres E., Eghbali H., Evrard S., et al. 2001.** *Cancérologie et hématologie*, ISBN : 2-225-83393-1.Masson S.A.120, bd Saint-Germain, 75280 paris Cedex 06, P64.

**Bettaieb A., Dubrey-Daloz L., Launay S., Plebchette S., Rebe C., Cathelin S., Solary E.2003.** Bcl-2proteins: targets and tools for chemosensibilisation of tumour cells, *curr. M. chem. anti-canc. Agents*. 3(4), P.307.

**Bikflani A. 2003.** Tumor angiogenesis. *Bull cancer*, 90(05): 449-58.

**Blackbey J.A., Ribeirov et Croker J., 2000.** Parent satisfaction with education, support and decision making regarding their children's central venous access devices. *Can oncol.Nurs.J.*,10 (1): 8-13.

**Bradley G; Juranfa P.F ET ling V., 1989.**Mechanism of multidrug resistance.*Biochem.Biophys.Acta*.948:87-128.

**Brien S.G., Guilhot F.,Larson R.A.,Gathmann I.,Baccarani M.,Cervantes F.,Comelissen J.J., et al. 2003.** Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia,*N.Engl.J.Med*.348(11),p.994.

**Bruce A.C., Carmen J.A., Gregory A.C., Paul C., 1996.** Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments.Médicaments anticancéreux chap. 51.By the MC Grow Hill companies, New York : 1225-1270.

**Cappuzzo F., Gregorc V., Rossi E., Cancellieri A., Magrini E., Paties C.T., Cersoli G et al .2003.**Gefitinib in pretreated non-small-cell lung cancer(NSCLC) :analysis of efficacy and correlation with HER2 and epidermal growth factor receptor expression in locally advanced or metastatic NSCLC,*J,Clin.Oncol*.21(14),p.2658.

- Carmeliet P . 2000.** Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*; 407(6801): 249-257.
- Carmeliet P. 2005.** Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*; 438(7070):932-936.
- Chabanne E., Beranaradini S and Hugues B.H. 2001.** L'angiogenèse dans les tumeurs vésicales: indicateur pronostique et cible thérapeutique. *Progrès en urologie*. 11: 417- 427.
- Chambers A.F., Groun A.C., and Mac Donald I.C. 2002.** Dissemination and growth of cancer cells in bladder metastatic sites. *Nat Rev Cancer*.2 (8):P.563-72.
- Chang P., Riggs C.E., Scheerer M.T., Wiernit P.H., Bachun N.R. 1976.** Combination chemotherapy with adriamycin and streptozotocin II. Ciopharmacology correlation of augmented adriamycin toxicity caryed by streptozotocin. *Clin phorn ther*;(20),611-617.
- Chu G et Chang E. 1990.** Xeroderma pigmentosum groupe E cells lack a nuclear factor that binds to damaged DNA-*Science* .242:464-467.
- Cohen. 1981, 1990,1997. Pharmacologie. 4e édition .**Masson S.A.120, bd Saint-Germain, 75280, paris.
- Conway E.M., Carmelies P. 2001.** Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovascular Res* 49(3): 507-21.
- Dabholkan M., Brostick B., Weber C., Eguvuagu V et Reed E., 1992.** ERcc1 and ERcc2 expression in malignant tissues forme ovarien cancer patients. *J.Nath cancer Inst*.84:1512-1517.
- Dalton W.S., Scheper R.J., 1999.** Lung resistance-related protein: determining its role in multidrug resistance. *J Watl Cancer Inst*. 91(19): 1604-1605.
- Dr Laurent.Z ., Pr David.K. 2000.** Guide pratique de cancérologie.2<sup>e</sup> édition, ISBN : 2-901227-57-0.
- Eliceiri B.P., Paul R., Swartzberg P.L., Hood J.D., Leng J and Cheres D.A. 1999.** Selective requirement for src kinases during VEGF-induced angiogenesis and vascular permeability. *Mol Cell* 4(6):915-24.
- Enari M., Hug H., Nagata S. 1995.** Involvement of an ICE,libre protease in fas-mediated apoptosis. *Nature*,375:78-81.
- Espie M., Extra J.M ., Marty M . 1992.** Pharmacologie tome II.Éditions Stat kine,Genève.
- Ferrara N., Henzel W.J. 1989.** Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem.Biophys,Res.Commun*,161:851-858.
- Fillastre J.P., Morin J.P., Goguin M., Josse S. 1986.** Complication rénales de la chimiothérapie anticancéreuse, *Path Biol*; 34:1013-1028.
- Firon O. 2004.** Targeting the tumor vascular compartment to impove conventional cancer therapy. *Trends pharmacolsci*; 25(10): 536-607.
- Folkman J. 1995.** Angiogenesis in cancer, vascular humatoid and other disease. *Nat.Med*, 1.
- Folkman J. 2006.** Antiangiogenesis in cancer therapy endostastin and its mecanismes of action. *Exp cell Res*; 312(5): 594-607.

- Ganzengel J. M et Anne-Marie Orecchioni. 2007.** Le préparateur en pharmacie. Pp18-44.
- Genisson V B et al. 2003.** Médicaments induisant des modifications covalentes de l'ADN.
- Ghesman M.M et Pastan I. 1993.** Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporters. *Annu-Res biochem.*62: 385-427.
- Goldstein L.J., Galsk H., Fojoa., Willin Gham M., Lai S.L., Gazder A., Pirker R A., Gousman A et al. 1989.** Dynamic contrast enhanced magnetic resonance in animal as a surrogate marker of tumor response to anti-angiogenic therapy in xenograft model of glioblastoma multiforme. *JMAGN Res Imaging*15:233-40.
- Goodman et Gilman ., Hardman J.G ., Limbird L.E ., Molinuff P.B., Ruddon R.W. 1998.** Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. édition française. ISBN :2-7042-1326-7.
- Gottesman M.M., 2002.** Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med.* 53: 615-627.
- Guenard D. 2003.** Euro-cancer2003 :Taxoïdes. Historique et développement récents. John Libbey Erinot ext.paris, Pp41-42.
- Guengerich E.P. 1986.** Mammalian cytochromes P450, Florida CRC press.
- Guéritte F. 2003.** Euro-cancer2003: Substances naturelles et anticancéreux. John Libbey Eurotext, paris: 35-36.
- Hardman W., Wenberg R. 1996.** Article de référence sur la biologie moléculaire du cancer. The hallmarks of cancer cell.100 :Pp57-70.
- Herper J.W., Elledge S.J. 1996.** Cdk inhibitors in development and cancer, *Cur.Opin.Genet.*
- Isselbacher K.J., Wilson J.P., Martin J.B., Fanci A., S et Kaspers D.L. 1994.** Harrison's principles of internal medicine-13<sup>th</sup> edition. Mc Graw-Hill inc. Pp:74-380:1814-1882.
- Jain R.K. 2005.** Normalisation of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*; 307(5706):58-62.
- Kalgutkar A.S., Zhao Z. 2001.** Discovery and design of selective cyclooxygenase-2 inhibitors as non-ulcerogenic, anti-inflammatory drugs with potential utility as anti-cancer agents, *Curr Drug Targets.*2(1),P.79.
- Karthner N., Riordan J.R ET ling V. 1983.** Cell surface P-glyco protéine associated with multidrug resistance in mammalian cell lines. *Science (Washington CD).*221: 1285-1288.
- Knorckaert M., Greengard P. 2002.** Pharmacological inhibitors of cyclin-dependent kinases, *Trends pharmacol.Sci.*23 (9), p.417.
- Krishna R., Mayer L.D., 2000.** Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs. *Eur J pharm sci.* 11(4): 265-283.
- Lachlan F., Mrachand M., Hainant P et al. 1995.** Differences in antigens recognized by cytolytic T cells on two successive metastases of a melanoma patient are consistent with immune selection, *Eur J immunol.*25 :340-347.
- Lanore D., Delprat C. 2002.** Chimiothérapie anticancéreuse. Masson-AFVAC, Paris.

- Lara F. 1984.** Manuel de cancerologie. Doin éditeurs, 1<sup>er</sup> édition troisième tirage, paris.
- Lehnert M., 1996.** Clinical multidrug resistance in cancer: a multifactorial problem. *Eur J cancer*. 32A (6): 912-920.
- Lemeri J. 1989.** Cancers de l'enfant .Printed in France. PP44-48.
- Leonessa F., Clarke R., 2003.** ATP binding cassette transporters and drug resistance in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 10(1): 43-73.
- Liekens S., De Clerca E., and Neyts J. 2001.** Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 61(3): 253-70.
- Litmant T., Druley T.E., Stein W.D., Bates S.E. 2001.** From MXR: new understanding of  
**Liu Y.Y., Han T.X., Giuliano A.E., Cabot M.C. 2001.** Ceramide glycosylation potentiates Cellular multidrug resistance *Faseb J*; 15(3): 719-730.
- Logthorne V.L., Williams G.T. 1997.** Caspase activity is required for commitment to Fas N mediated apoptosis. *Embo J*, 16:3805-3812.
- Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. 2003.** 5-Fluorouracil: mechanisms of action and  
**Longley D.B., Johnston P.G. 2005.** Molecular mechanisms of drug resistance *J. Pathol*, 205(2):275-292.
- Magnol J.P et Achache S. 1983.** Cancerologie vétérinaire et comparée. Maloine S.A. Éditeur, paris.
- Mapara M.Y., Bargou R., Zugck C., Dohner H., Ustaoglu F., Jonker R.R., Krammer P.H.,  
**Dorken B. 1993.** APO-1 mediated apoptosis or proliferation in human chronic B lymphocytic leukemia: correlation with bcl-2 oncogene expression. *Eur J Immunol*, 23:702-708.**
- Martinou I., Fernandez P.A., Missotten M., White E., Allet B., Sadoul R., Martinou J.C. 1995.** Viral protein E1B9k and p35 protect sympathetic neurons from cell death induced by NGE deprivation. *J. Cell. Biol*, 128:201-208.
- Milkiewicz M., Ispanovic E., Doyle J L and Haas T.L. 2006.** Regulators of angiogenesis and strategies for their therapeutic manipulation . *Int J Biochem cell Biol* 38(3):333-57.
- Modrak D.E., Gold D.V., Goldenberg D.M. 2006.** Sphingolipid targets in cancer therapy. *Mol cancer ther*; 5(2):200-208.
- Muller A et al. 2001.** Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, multidrug resistance systems, their properties and clinical significance. *Cell Mol life sci*.  
**Neri D., and Bicknell R. 2005.** Tumour vascular targeting. *Nat Rev Cancer* 5(6):436-46.
- Newman D.J., Cragg G.M., Snader K.M. 2000.** The influence of natural products drug discovery. *Nat. prod Rep.*, 17:215-34.
- Pagés G. 2005.** Therapies anti-cancéreuses cibles.
- Pecking A.P., Fevrier B., Wargon C., Pellion G. 1997.** Efficacy of Daflon 500mg in the treatment of lymphedema (secondary to conventional therapy of breast cancer). *Angiology*;  
**Pelletier M., Valleté F.M., 2001.** Apoptose et maladies neurodégénératives. *Pharmacol*, 15 :9.

- Pepper, M.F., Enara N., Orcil L and Monterano R. 1997.** Patent syngerism factor in the induction of angiogenesis in vitre .Biochem, Biophys.Res, Commun ; 1989:824-831.
- Perry M.C. 1982.** Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents: seminars in oncology; 9 N<sup>o</sup> 1:65-74.
- Philip T., Biot CH et al. 1994.** Soins en cancerologie.2<sup>ème</sup> : édition, paris.
- Pietrzowski Z., Wernicke D., Porcu P., Jameson B.A and Baserga R. 1992.** Inhibition of cellular proliferation by peptide analogues of insulin-like growth factor 1.Cancer Res.52, 6447-6451.
- Prinetti A., Millimaggi D.D., Ascenzo S., Clarkson N., Bettiga A., Chigorna V et al . 2006.** Rat glioblastoma cells expressing an antisens RNA to the insulin-like growth factor-1(IGF-1) receptor are nomtumorigenic and induce regression of wild-type tumors.Cancer Res.54, 2218-2222.
- Resnicoff M., Burgaud J.L., Rotman H.L ., Abraham D and Baserga R. 1995.** Correlation between apoptosis, tumorigenesis,and levels of insulin-like growth factor I receptors.Cancer Res.55,3739-3741.
- Rocha A.B., Lopes R.M., Schwarts S.G. 2001.** Natural products in anticancer therapy.Curr.Oppin Pharmacol,1:364:369.
- Ruetz S., Fabbro D., Zimmerman J., Meyer T., Gray N. 2003.** Chemical and biological profile of dual CDK1 and CDK2 inhibitors, Curr.Med.Chem. Anti-canc.Agents.3 (1), p.1.
- Schveitzer N.D. 1998.** Cancerologie clinique.Paris, Pp72-82.
- Scotte A. 2002.** Cancerologie.3eme : édition Tec et Doc, Paris.
- Senger D.R., Galli S.Y., Dvorak A.M., Perruzzi C.A., Harvey V.S., Dvorak H.F. 1998.** Tumor Cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of axites fhid, science, 219:983-985.
- Shapiro A., Lanza E., Corle D et al. 2000.** Lack of effect of a low fat,higt-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas.NEngl J Med ;342 :1149-55.
- Shimada H., Liu T.L., Ochiai T., Shimizu T., Haupt Y., Hamada H., Abe T., Cka M.,**
- Takiguchi M., Hiwasa T. 2002.** Facilitation of adenoviral with-type p53-induced Apoptotic cell death by overexpression of p53 (ING1) in T.Tn human esophageal Carcinoma cells, oncogene. 21 (8), p.1208.
- Silvestre J,S., Mallat Z.D. 2000.** M.Antiangiogenic effect of interleukin 10 in ischemic induced angiogenesis in nice hindlinb. Cire Res; 87:448-452.
- Singh R.P., Agarwal R. 2003.** Tumour angiogenesis: a potential target in cancer control by phytochemicals, Curr Cancer Drug Target.3 (3), P.205.
- Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H ., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L. 2001.** Use of chemothierapy plus a monoclonal antibody againt HER2for metastatic breast cancer that over expresses HER2, N. Engl .J. Med. 344(11), P.783.

- Smets L.A. 1994.** Programmed cell death (apoptosis) and response to anticancer drugs. *Anti-cancer drugs*, 5:39.
- Sousa A.O., Lee F.K., Freuiu R., Lagrange P.H., Nalrmias A. 1998.** Human immunodeficiency virus infection alters antigen-induced cytokine response with active mycobacterial diseases. *J.Infect. Dis*, 177, 1554-1562.
- Steeg P.S., 2003.** Metastase suppressors alter the signal transduction of cancer. *Cells Net Rev Cancer*.3 (1):P.55-63.
- Szabo D et al., 2000.** *Anticancer Res*.20:4261-4274.
- Szakacs G., Paterson J.K., Ludwi G.A., Boothe C., Grottsman M.M. 2006.** Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov*; 5(3):219-234.
- Takebe N., Zhao S.C., Ural A.U., Johnson M.R., Banerjee D., Djasio R.B et al. 2001.** Retro Viral transduction of human dihg dro pgrimidine dehydrogenase CDNA. Confers resistance to 5-fluorouracil in murine he mato poietic progenitor cells and human CD34 enriched peripheral blood progenitor cells. *Cancer Gene Ther*; 8(12):966-973.
- Tan B et al., 2000.** *Curr. Open oncol.*, 12: 450-458.
- Thomas A.L., Morgan M., Steward W.P. 2003.** Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinas inhibitors: PTK787/ZK222 584, *Semin.Oncol.* 30(3 suppl.6), P.32.
- Tozer G.M., Kanthou C and Baguley B.C. 2005.** Disrupting tumour blood vessels. *At Rev Cancer* 5(6):423-35.
- Vaux D.L., Koresmeyer S.J. 1999.** Cell death in development. *Cell*, 16:245-54.
- Viotte G., Lahouel M., Hemet J., Ducastelle T.H., Fillastre. 1987.** Hepatopathie d'évolution progressive après une seule administration de (chloro-2-éthyl-1) cyclo-hexyl-3-natroso-1-urée (ccNu) chez le rat. *Path biol* ; N° 2 ,35 :139-144.
- Wake ling A.E., Guy S.P., Wooddburm J.R., Ashton S.E., Curry B.J., Barker A.J., Gibson K.H., 2002.** An orally active inhibitor of epidermal growth factor signalling with potential for cancer therapy, *cancer Res* .62(20), P.5749.
- Wakui S., Furusato M., Sasakis Muto T., Takahashi H., Masaoka T et UshigomeS., 1999.** Expression of vascular endothelial growth factor in N-butyl hydroxybutyl)nitrosamine induced rat bladder carcinogenesis. *Vet.Pathol*,36:111-116.
- Wang H., Nan L.Y.D., Lindsey J.R., Agrawal S., Zhang R. 2002.** Antitumour efficacy of a novel antisense anti-MDM2mixed-backbone oligonucleotide in human colon cancer models: p53-dependent and p53-independent mechanisms, *Mol.Med*.8 (4), p.13125.
- Witton C.J., Reeves J.R., Going J.J., Cooke T.G., Bartlett J.M. 2003.** Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer, *J. Pathol* .200(3), P.290.
- Zamzami W., kroemer G. 2003.** Apoptosis: mitochondrial membrane permeabilization – the (w) hole story. *Curr. Boil*. 13(2), P. R71-3.

**CIBLES THERAPEUTIQUES DES AGENTS ANTI-TUMORAUX****RESUME**

Le cancer est un problème de santé publique qui peut être mortel. Le diagnostic joue un rôle essentiel dans la réussite du traitement dont la chirurgie et la radiothérapie interviennent dans des stades précoces. La chimiothérapie est plus utile tardivement, elle utilise des médicaments anticancéreux qui agissent à différents stades de multiplication cellulaire en interférant avec la synthèse des acides nucléiques et desoxy ribonucléique ou en bloquant les mécanismes de division cellulaire. En plus de l'ADN, ces agents antitumoraux peuvent agir sur l'apoptose, messagerie cellulaire, angiogenèse et métastases. Mais la chimiothérapie présente plusieurs effets secondaires perturbent la qualité de vie des cancéreux ainsi, elle semble inefficace devant une cellule cancéreuse résistante où la cellule développe différents types de résistance afin d'échapper aux effets cytotoxiques.

**Mots clés :** Chimiothérapie, cancer, médicaments anti-tumoraux, ADN, apoptose, messagerie cellulaire, angiogenèse, métastases.

**SUMMARY**

Cancer is a public health problem that can be mortal. Cancer diagnosis plays a vital role in treatment successful with surgery and radiotherapy are involved in early stages. Chemotherapy is most useful late; it uses anti-cancer drugs that act at different stages of cell proliferation by interfering with nucleic acids and desoxy-ribonucleic synthesis or blocking cell division mechanisms. In addition to DNA, these anticancer agents can affect apoptosis, cell messengers, angiogenesis and metastasis. But it has several side effects affect life quantity of cancer patients and it appears to be ineffective in front of a cancer resistant or cell develops various types of resistance to escape the effects drugs.

**Keywords:** Chemotherapy, Cancer, Cancer Drugs, DNA, apoptosis, cell messengers, angiogenesis, metastasis.

**ملخص**

السرطان مشكلة صحية عامة خطيرة. التشخيص يلعب دورا حيويا في نجاح العلاج المبكر بالجراحة و بالأشعة. العلاج الكيميائي هو الأكثر إفادة في وقت متأخر، وهو يستخدم العقاقير المضادة للأمراض السرطانية بتدخلها في تركيب الأحماض النووية والأحماض النووية المنقوصة الأكسجين أو عرقلة آليات الانقسام الخلوي. بالإضافة إلى ذلك تؤثر هذه العقاقير على الموت الخلوي المبرمج، الرسائل الخلوية، إنشاء الأوعية الدموية الجديدة والانتقال الثانوي للخلايا السرطانية، لكن العلاج الكيميائي يملك عدة آثار جانبية تؤثر على حياة مرضى السرطان وقد يكون هذا العلاج غير فعال بالنسبة للخلايا السرطانية التي تطور مختلف أنواع المقاومة قصد الهروب من آثار الأدوية المضادة للسرطان.

**الكلمات المفتاح:** العلاج الكيميائي، السرطان، الأدوية ضد السرطانية، الموت الخلوي المبرمج، الرسائل الخلوية، إنشاء الأوعية الدموية الجديدة، الانتقال الثانوي للخلايا السرطانية.