Le cancer du sein : traitement par des substances naturelles

Aurélie Guillouet

▶ **To cite this version:**

Aurélie Guillouet. Le cancer du sein : traitement par des substances naturelles. Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01738990

HAL Id: hal-01738990
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738990

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

Le cancer du sein :
Traitement par les substances naturelles.

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 septembre 2009

Pour obtenir

Le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par

Aurélie GUILLOUET

Née le 2 mai 1984 à Metz (57)

Président :	Mr Jean-Louis MERLIN	Professeur de Biologie cellulaire oncologique
Directeur :	Mme Dominique LAURAIN-MATTAR	Professeur de Pharmacognosie
Juge :	Mme Sophie ZEMMOUCHE	Pharmacien hospitalier au CHR de Briey

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

Le cancer du sein :

Traitement par des substances naturelles.

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 septembre 2009

Pour obtenir

Le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par

Aurélie GUILLOUET

Née le 2 mai 1984 à Metz (57)

Président :	Mr Jean-Louis MERLIN	Professeur de Biologie cellulaire oncologique
Directeur :	Mme Dominique LAURAIN-MATTAR	Professeur de Pharmacognosie
Juge :	Mme Sophie ZEMMOUCHE	Pharmacien hospitalier au CHR de Briey

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH : Jean-Michel SIMON
(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire
Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ……. Pharmacie clinique
Alain BAGREL ……. Biochimie
Jean-Claude BLOCK …… .. Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ……. Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE …… Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ……... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU…… Biochimie clinique
Christophe GANTZER ……. Microbiologie environnementale
Max HENRY ……. Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU …… Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ……... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR……. Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD…… Pharmacologie
Pierre LEROY…….Chimie physique générale
Philippe MAINCENT……. Pharmacie galénique
Alain MARSURA……... Chimie thérapeutique
Patrick MENU……..... Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN……...Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS……. Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS……. Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN……Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON……... Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON……... Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT……..Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS……Parasitologie
Mariette BEAUD…… Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT…….Communication et Santé
Michel BOISBRUN…… Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX……...Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX……... Chimie thérapeutique
Cédric BOURA……...Physiologie
Gérald CATAU……...Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN…….Chimie générale et minérale
Igor CLAROT…….Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB…….. Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON…… Biochimie
Sébastien DADE……. Bio-informatique
Dominique DECOLIN…… Chimie analytique
Béatrice DEMORE……. Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU……. Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY…….. Chimie thérapeutique
François DUPUIS……... Pharmacologie
Raphaël DUVAL…… Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE……Hématologie
Adel FAIZ…….. Biophysique-accoustique
Luc FERRARI…… Toxicologie

Stéphane GIBAUD……. Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN……. Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT…… Chimie organique
Frédéric JORAND…….. Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ……Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT…….Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER…… Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI…….....Hématologie biologique
Christophe MERLIN……...Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU……Pharmacognosie
Maxime MOURER……. Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER……..Biologie cellulaire
Francine PAULUS……..Informatique
Christine PERDICAKIS……. Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO……...Pharmacologie
Virginie PICHON……... Biophysique
Anne SAPIN……... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER……Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY……Santé publique
Gabriel TROCKLE……. Pharmacologie
Noëlle VAULTIER…….Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU……...Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI…… Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER……. Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD…….. Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS…….. Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET…….. Directeur
Jeannine GOLEC……. Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Đ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Đ' exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Đe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A notre Président de thèse,
Monsieur le Professeur Jean-Louis MERLIN,
Professeur de Biologie cellulaire oncologique,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Je le remercie pour l'accueil qu'il nous a réservé.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A notre Directeur de thèse,
Madame le Professeur Dominique LAURAIN-MATTAR,
Professeur de Pharmacognosie,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter, de diriger, et de juger cette thèse.

Je la remercie pour toute l'attention qu'elle m'a portée, pour ses conseils et sa disponibilité.

Qu'elle trouve, en ce travail, les marques de ma reconnaissance et de mon respect.

A notre juge,
Madame Sophie ZEMMOUCHE,
Pharmacien hospitalier,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je la remercie sincèrement pour sa disponibilité, ses conseils et ses encouragements.

Qu'elle trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A mes parents et mon frère Nicolas,

Pour tout l'amour qu'ils me portent, leur soutien et encouragements constants.

Je les remercie sincèrement pour leur assistance aussi bien matérielle que morale.

A Yves,

Pour son amour, sa tendresse et sa présence.

Merci de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de ces années.

Difficile en quelques mots de lui dire toute ma reconnaissance et mon amour profond.

A mes grands-parents Louise et Joseph et à toute ma famille et belle-famille,

Pour tout le plaisir que j'ai à vous retrouver.

A la mémoire des mes grands-parents Solange et Maurice et de ma tante Simone,

Pour tous les moments de bonheur que nous avons partagé avant votre départ.

A mes amies de toujours, Melody et Audrey,

Pour leur amitié inconditionnelle et leur soutien.

Merci d'avoir été et de rester toujours aussi présente.

A mes amis Patrick, Nicolas et Anne-Sophie, Pierre, Marie-Sophie, Loïc, Vincent,

Pour tous les moments agréables passés en votre compagnie et pour tous les prochains.

A mes amis de la faculté, Marthe, Amandine, Aurélie, Aurélia, Hélène, Amélie, Jonathan, Laurence, Sandrine, Lucie et tous les autres,

Pour leur amitié sincère et leur soutien.

Aux équipes des pharmacies Guittin, Martini et Mathieu,

Je leur exprime ma profonde reconnaissance pour leur patience et leur confiance tout au long de mon apprentissage.

A toute l'équipe de la pharmacie du CHR de Briey,

Pour m'avoir donné un aperçu du métier de pharmacien hospitalier au décours de mon stage hospitalo-universitaire et pour leur amitié.

SOMMAIRE

INTRODUCTION ..... **- 6 -**

PARTIE 1 : LE SEIN, GENERALITES ET CANCER ..... **- 8 -**

1. GENERALITES ..... **- 9 -**

1.1 Embryologie [1, 2] ..... *- 9 -*

1.2 Situation et morphologie ..... *- 9 -*

1.2.1 Situation [1, 2, 3, 4] ..... - 9 -

1.2.2 Morphologie [2, 3] ..... - 12 -

1.3 Anatomie [1, 2, 3, 5] ..... *- 13 -*

1.4 Physiologie [1] ..... *- 15 -*

2. PHYSIOPATHOLOGIE : LE CANCER DU SEIN ..... **- 15 -**

2.1 Épidémiologie [6, 7, 8, 9, 10] ..... *- 15 -*

2.2 Facteurs de risques et facteurs protecteurs ..... *- 18 -*

2.2.1 Sexe [1, 3] ..... - 18 -

2.2.2 Age [1, 11] ..... - 18 -

2.2.3 Antécédents familiaux [5] ..... - 19 -

2.2.4 Vie génitale ..... - 20 -

2.2.4.1 Age des premières règles et de la ménopause [1, 3, 12, 13, 14, 15, 16] ..... - 20 -

2.2.4.2 Age à la première grossesse et nombre de grossesse [1, 17, 18, 19, 20, 21, 22] ..... - 21 -

2.2.4.3 Allaitement [1,23] ..... - 22 -

2.2.5 Les hormones ..... - 22 -

2.2.5.1 Contraception orale [1, 24, 25, 26] ..... - 22 -

2.2.5.2 Traitement hormonal substitutif, THS [1, 27, 28] ..... - 23 -

2.2.6 Nutrition [1, 3, 11, 29, 30] ..... - 23 -

2.2.7 L'activité physique [3, 11, 31] ..... - 24 -

2.2.8 Environnements [1, 3] ..... - 25 -

2.3 Les marqueurs tumoraux [32] ..... *- 25 -*

2.4 Les différentes formes de cancers du sein [5] ..... *- 26 -*

2.4.1 Le carcinome non invasif [5, 32, 33] ..... - 26 -

2.4.1.1 Le carcinome canalaire in situ [5, 32] ..... - 27 -

2.4.1.2 Le carcinome lobulaire in situ [5, 32] ..... - 27 -

2.4.2 Le carcinome infiltrant [33] ..... - 27 -

2.4.2.1 Le carcinome canalaire infiltrant [5, 32, 33] ..... - 27 -

2.4.2.2 Le carcinome lobulaire infiltrant [5, 33] ..... - 28 -

2.4.2.3 Le carcinome mucineux [5, 33] ..... - 28 -

2.4.2.4 Le carcinome tubuleux [5, 33] ..... - 28 -

2.4.3 Autres [5, 33] ..... - 28 -

2.5 Le dépistage [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42] ..... *- 29 -*

2.5.1 La mammographie ..... - 29 -

2.5.2. Les autres examens ..... - 32 -

2.5.3 L'auto-palpation des seins ..... - 33 -

PARTIE 2 : LES SUBSTANCES NATURELLES A L'ORIGINE DE SUBSTANCES ANTICANCEREUSES. ... - 36 -

1 LES TAXOÏDES ..... - 37 -

1.1 Origine botanique ..... *- 37 -*

1.1.1 Nomenclature binaire de Linné [43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50] ..... - 37 -

1.1.2 Environnement/Habitat [43, 44, 45, 46, 48, 51, 52] ..... - 38 -

1.1.3 Description [43, 44, 46, 48, 50, 51, 52] ..... - 38 -

1.2 Emplois historiques [44, 46, 47, 51, 52, 53, 54] ..... *- 41 -*

1.3 Phytochimie ..... *- 41 -*

1.3.1 Composition chimique globale [51, 52] ..... - 41 -

1.3.2 La découverte des composés pharmacologiquement actifs et leur fabrication ..... - 42 -

1.3.2.1 Leur découverte [47, 53, 55, 56, 57, 58] ..... - 42 -

1.3.2.2 Leur fabrication par la méthode « Plant Cell Fermentation » [52, 64, 73] ..... - 44 -

1.3.3 La structure chimique de ces molécules et leurs relations structure-activité. ..... - 46 -

1.3.3.1 La structure [47, 57, 58, 59] ..... - 46 -

1.3.3.2 Relations structure-activité [58, 63, 64] ..... - 48 -

1.4 Pharmacologie ..... *- 50 -*

1.4.1 Mécanisme d'action ..... - 50 -

1.4.1.1 Au niveau cellulaire [60, 61, 62, 63, 64] ..... - 50 -

1.4.4.2 Au niveau supracellulaire [62, 63] ..... - 51 -

1.4.2 Données sur la composition et la pharmacocinétique des médicaments [60, 61, 62, 64] ..... - 51 -

1.4.3 Indications et conditions de prescription [60, 61] ..... - 53 -

1.4.4 Modalités de préparation et d'administration [60, 61] ..... - 56 -

1.4.4.1 Préparation [60, 61] ..... - 56 -

1.4.4.2 Administration [60, 61] ..... - 57 -

1.4.5 Pharmacovigilance ..... - 58 -

1.4.5.1 Toxicité des ifs [46] ..... - 58 -

1.4.5.2 Effets indésirables [60, 61, 65] ..... - 63 -

2 LES VINCA-ALCALOÏDES ..... - 69 -

2.1 Origine botanique ..... *- 69 -*

2.1.1 Nomenclature binaire de Linné [35, 36, 37, 41, 66, 67] ..... - 69 -

2.1.2 Environnement / Habitat [36, 42, 43, 66, 67, 68] ..... - 70 -

2.1.3 Description [34, 36, 42, 43, 66, 67, 68, 69] ..... - 70 -

2.2 Emplois historiques [36, 66, 70, 71] ..... *- 73 -*

2.3 Phytochimie ..... *- 74 -*

2.3.1 Composition chimique globale [34, 42, 43] ..... - 74 -

2.3.2 La découverte des composés pharmacologiquement actifs et leur biosynthèse ..... - 76 -

2.3.2.1 La découverte [67, 71, 72] ..... - 76 -

2.3.2.2 La biosynthèse [67, 71, 72] ..... - 77 -

2.3.3 La structure chimique de ces molécules et leur relation structure-activité ..... - 79 -

2.3.3.1 La structure [42, 43, 66, 79] ..... - 79 -

2.3.3.2 Relation structure-activité [79] ..... - 82 -

2.4 Pharmacologie ..... *- 82 -*

2.4.1 Mécanisme d'action [42, 66, 74, 75, 76, 77, 78] - 82 -
2.4.2 Données sur la pharmacocinétique [74, 75, 76, 77, 78) - 84 -
2.4.3 Indications et conditions de prescription [74, 75, 76, 77, 78] - 85 -
2.4.4 Modalités de préparation et d'administration - 86 -
2.4.4.1 La préparation [74, 75, 76, 77, 78] - 86 -
2.4.4.2 L'administration [74, 75, 76, 77, 78] - 87 -
2.4.5 Pharmacovigilance : les effets indésirables des vinca-alcaloïdes [74, 75, 76, 77, 78] - 88 -

3 DERIVES DE PODOPHYLLOTOXINE - 92 -
3.1 Origine botanique - 92 -
3.1.1 Nomenclature binaire de Linné [80, 81, 82, 83, 84, 85, 86] - 92 -
3.1.2 Environnement / Habitat [80, 81, 82, 83, 86] - 93 -
3.1.3 Description [80, 81, 82, 83, 84, 85, 86] - 93 -
3.2 Emplois historiques [80, 83, 85, 88] - 96 -
3.3 Phytochimie - 97 -
3.3.1 Composition chimique [83, 88] - 97 -
3.3.2 La découverte des composés pharmacologiquement actifs [88] - 99 -
3.3.3 La structure chimique de ces molécules et leur relation structure-activité - 100 -
3.3.2.1 La structure [83, 88] - 100 -
3.3.2.2 Relation structure-activité [83, 88] - 101 -
3.4 Pharmacologie - 103 -
3.4.1 Mécanisme d'action [80, 87, 88] - 103 -
3.4.2 Pharmacocinétique [87] - 104 -
3.4.3 Indications et conditions de prescription [87] - 104 -
3.4.4 Modalités de préparation et d'administration - 105 -
3.4.4.1 La préparation [87] - 105 -
3.4.4.2 L'administration [87] - 106 -
3.4.5 Pharmacovigilance - 106 -
3.4.5.1 L'intoxication à la Podophylle [37] - 106 -
3.4.5.2 Les effets secondaires [87] - 108 -

4 LES ANTHRACYCLINES - 111 -
4.1 Origine [91, 95, 96, 97, 98] - 111 -
4.2 Phytochimie - 112 -
4.2.1 La découverte des composés pharmacologiquement actifs [90, 91] - 112 -
4.2.2 La structure chimique de ces molécules et leur relation structure-activité - 113 -
4.2.2.1 La structure [74, 96, 101] - 113 -
4.2.2.2 Relation structure-activité [74, 101] - 114 -
4.3 Pharmacologie - 115 -
4.3.1 Mécanisme d'action [92, 93, 94] - 115 -
4.3.2 Données sur la pharmacocinétique [92, 93, 94] - 116 -
4.3.3 Indications et conditions de prescription [92, 93, 94, 100] - 118 -
4.3.4 Modalités de préparation et d'administration [92, 93, 94] - 119 -
4.3.5 Pharmacovigilance : les effets indésirables [90, 91, 92, 93, 94, 99, 100] - 121 -

5 LES ORGANISMES MARINS : UN AVENIR PROMETTEUR ? - 124 -
5.1 Introduction [101, 102, 103, 104] - 124 -
5.2 Ecteinascidine - 743 - 125 -
5.2.1 Découverte et origine de l'ET-743 [101, 106, 107] - 125 -
5.2.2 Données pharmacologiques - 126 -
5.2.2.1 La structure [103, 106] - 126 -
5.2.2.2 Le mécanisme d'action [105, 106, 108] - 127 -
5.2.2.3 Les essais cliniques et leurs conclusions [105, 106, 107, 108] - 128 -
5.3 Les Grossularines - 129 -
5.3.1 Découverte et origine [110, 111] - 129 -
5.3.2 Données pharmacologiques - 130 -
5.3.2.1 La structure [110] - 130 -
5.3.2.2 Le mécanisme d'action [109, 112] - 131 -
5.3.2.3 Les essais cliniques [112] - 131 -
5.4 Le Kahalalide F - 131 -
5.4.1 Découverte et origine [101, 107, 117] - 131 -
5.4.2 Données pharmacologiques - 133 -
5.4.2.1 La structure [107, 115, 116] - 133 -
5.4.2.2 Le mécanisme d'action [114, 116, 118] - 134 -
5.4.2.3 Les essais cliniques [107, 113, 114, 116, 118] - 134 -
5.5 Conclusion - 135 -

CONCLUSION - 136 -

ANNEXES - 138 -

ICONOGRAPHIE - 144 -

TABLE DES FIGURES 145
TABLE DES TABLEAUX 148
LISTE DES ABREVIATIONS 149

BIBLIOGRAPHIE 150

INTRODUCTION

Le cancer est une multiplication anarchique et incontrôlée de cellules au sein d'un tissu normal de l'organisme et toutes ces cellules dérivent d'un même clone. Cette pathologie, de plus en plus courante, représente un réel problème de santé publique d'autant que le nombre de cas ne fait qu'augmenter au cours des années et que la population vieillit. En France, le cancer du sein est le premier cancer féminin en termes d'incidence et de mortalité. Les femmes de tous âges peuvent être touchées un jour par cette pathologie, d'où l'intérêt de ce travail par l'étude du monde vivant et de ce qu'il peut apporter dans le traitement de cette maladie.

De tous temps, la nature a fourni aux hommes des pistes de recherches pour de nouveaux médicaments. En effet, depuis l'Antiquité, de nombreux extraits de plantes ont été utilisés pour soigner nombres de pathologies. Depuis les manuscrits chinois de Pen T'saos en 2800 av. J-C, les papyrus égyptiens d'Eber en 1600 av. J-C, les écrits d'Hypocrate en Grèce en 500 av. J-C jusqu'aux récits provenant de l'Occident, tous décrivent de nombreuses espèces de plante utilisées en médecine traditionnelle pour traiter les maladies liées à une croissance cellulaire anormale.

Notre étude sera divisée en deux grandes parties.

Le premier chapitre traitera de manière générale du sein, de l'anatomie à la physiologie, pour aboutir à la pathologie : le cancer du sein. Nous évoquerons successivement quelques données d'épidémiologie puis les facteurs de risques principalement impliqués dans ce cancer avec les différents types de tumeurs mammaires, puis nous évoquerons le dépistage et son importance.

Le second chapitre traitera plus particulièrement des substances naturelles dont sont issues les molécules utilisées dans le traitement de ce cancer mais dans bien d'autres également dans la plupart des cas. Nous verrons successivement quelques exemples de molécules issues des plantes ou inspirées de molécules extraites de ces plantes comme le taxol, la vinblastine ou encore l'étoposide. Puis nous étudierons des molécules extraites de microorganismes comme les anthracyclines et enfin nous parlerons de quelques molécules venant du milieu marin qui sont encore pour la plupart en évaluation.

PARTIE 1 :

Le sein, généralités et cancer.

1. Généralités

1.1 Embryologie [1, 2]

La glande mammaire correspond à une annexe cutanée, d'origine ectodermique, qui se développe à partir d'un bourgeon mammaire primitif dès la quatrième semaine de vie embryonnaire. Son développement commence par un épaississement linéaire de l'ectoderme s'étendant sur sa face ventrale, de la future aisselle à la future aine. Il s'agit de la crête mammaire. Cependant, dans l'espèce humaine, elle va régresser pour ne laisser place qu'à deux bourgeons pectoraux.

Au cours du cinquième mois, le bourgeon primitif émet des prolongements cylindriques qui se ramifient, puis vont se creuser d'une lumière lors du huitième mois. Au nombre de quinze à vingt, ces prolongements cylindriques constituent les futurs canaux galactophores terminaux.

A la naissance, la glande est réduite à un court système de tubules, qui s'ouvrent en surface par quinze à vingt orifices terminaux au niveau du futur mamelon.

L'origine ectodermique explique la forte solidarité entre la peau et la glande. Cette dernière est incluse dans un dédoublement du *fascia superficialis* et rattachée à la peau par les canaux excréteurs. Par conséquent, le système de soutien et de fixation est exclusivement cutané.

1.2 Situation et morphologie

1.2.1 Situation [1, 2, 3, 4]

Situées dans la face antérieure du thorax, les seins s'étalent de la troisième à la septième côte et du bord latéral du sternum jusqu'à la ligne axillaire antérieure (Figure 1 et Figure 2).

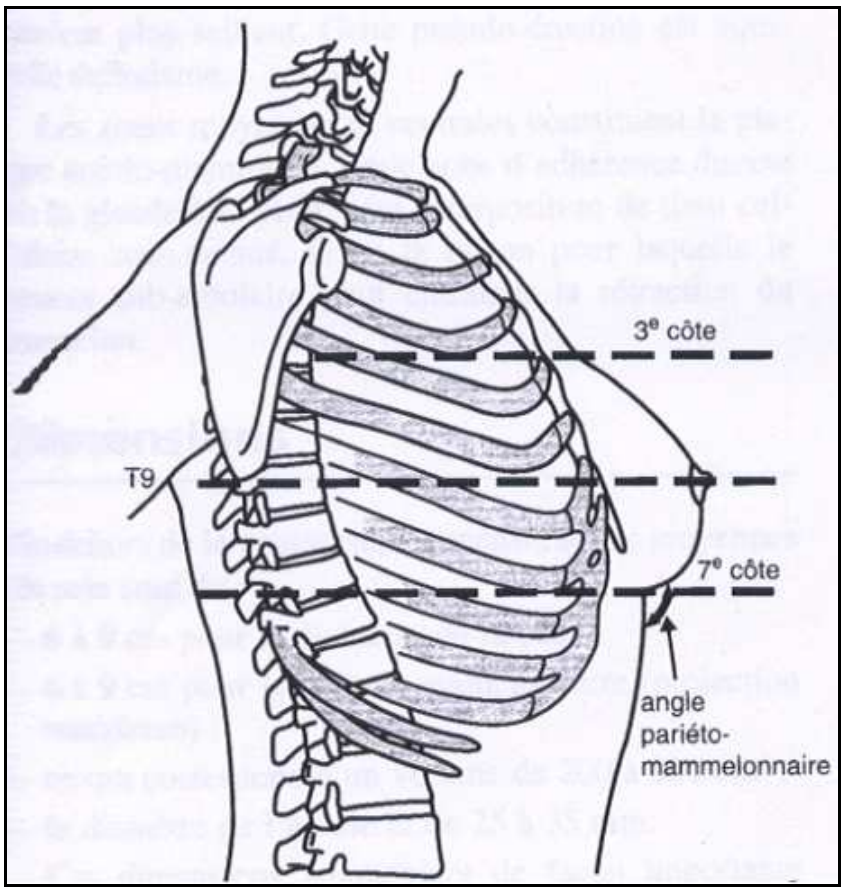


Figure 1 : Topographie du sein de profil.

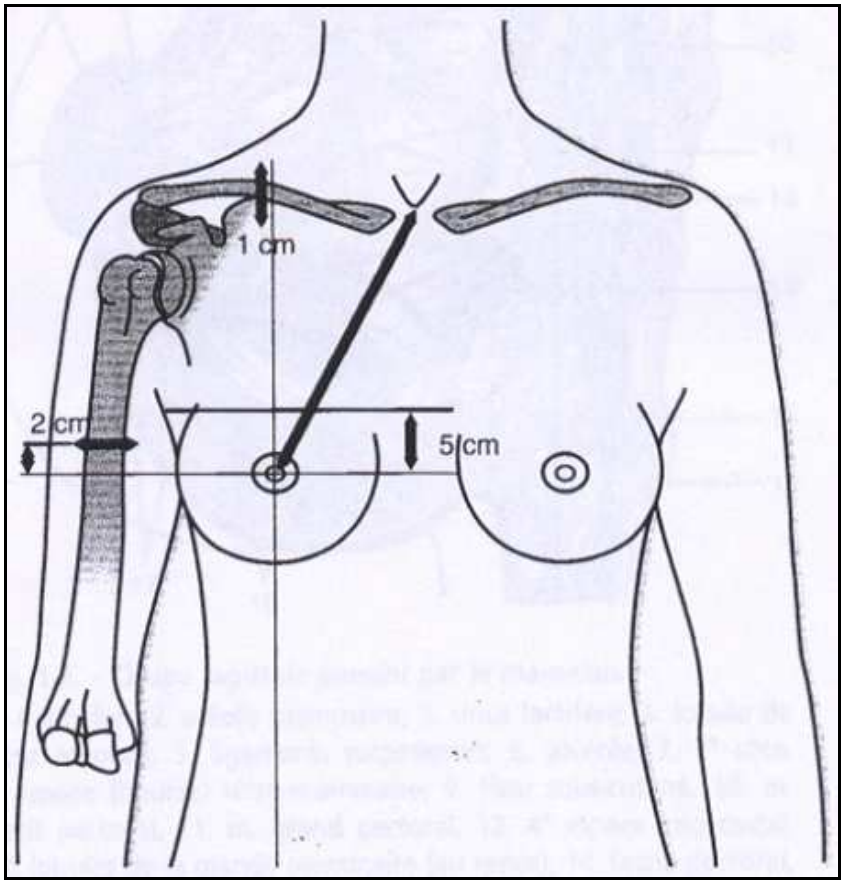


Figure 2 : Topographie du sein de face.

Le mamelon, au centre de l'aréole, constitue la partie centrale du sein et est situé habituellement au niveau du quatrième espace intercostal sur une ligne horizontale qui passe par le pli du coude, en position anatomique. Il est à cinq centimètres en dessous du creux axillaire. Ces repères permettent de définir quatre quadrants mammaires (Figure 3) :

- Le quadrant supéro-médial, de midi à 3 heures
- Le quadrant inféro-médial (interne), de 3 heures à 6 heures, le plus petit
- Le quadrant inféro-latéral, de 6 heures à 9 heures
- Le quadrant supéro-latéral (externe), de 9 heures à midi, le plus grand avec une asymétrie marquée

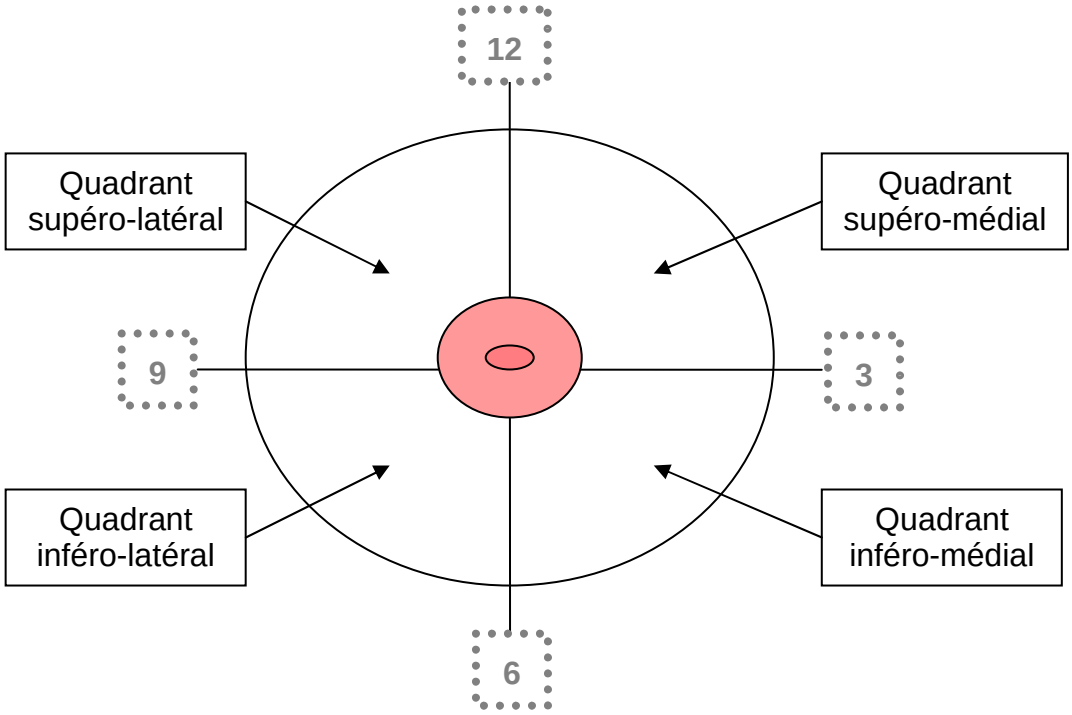


Figure 3 : Dessin schématique des quadrants mammaires sur un sein droit.

Ceci permet de faciliter la localisation anatomique et la description des tumeurs. La ligne bi-mamelonnaire, chez la jeune femme, est en-dessous de la ligne bi-axillaire et les mamelons sont distincts l'un de l'autre d'environ vingt centimètres.

1.2.2 Morphologie **[2, 3]**

La glande mammaire a un volume et une forme qui sont très variables en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnie et des différentes périodes de la vie génitale.

La base mammaire, légèrement ovoïde, a une largeur de 10 à 14 centimètres, légèrement supérieur à la hauteur de 10 à 12 centimètres. Le diamètre de la base, quant à lui, est compris entre 6 et 9 centimètres. En dehors de la grossesse, le volume du sein est de 200 à 350 cm^3 et pèse 200 à 300 grammes. En période prémenstruelle, lors de la grossesse et de la lactation, les données changent. Le volume peut doubler voire tripler, pour atteindre 400 à 500 grammes, voire 900 grammes. Cependant ils vont s'atrophier en période post-ménopausique et subir une involution graisseuse ou fibreuse. Il est à noter qu'il existe souvent une asymétrie des seins, avec un sein gauche souvent plus volumineux.

La forme du sein est variable selon la période de la vie génitale pour un même sujet mais également variable selon les individus. Ainsi différentes formes de sein ont été décrites (Figure 4) :

- les seins discoïdaux, surtout rencontrés chez les jeunes femmes où le sein a une forme semi-ovoïde, se rapprochant d'une demi-sphère en décubitus dorsal (a)
- les seins coniques, en particulier chez les femmes noires (b)
- les seins hémisphériques ou piriformes (c)
- les seins pédiculés ou tombants (d)

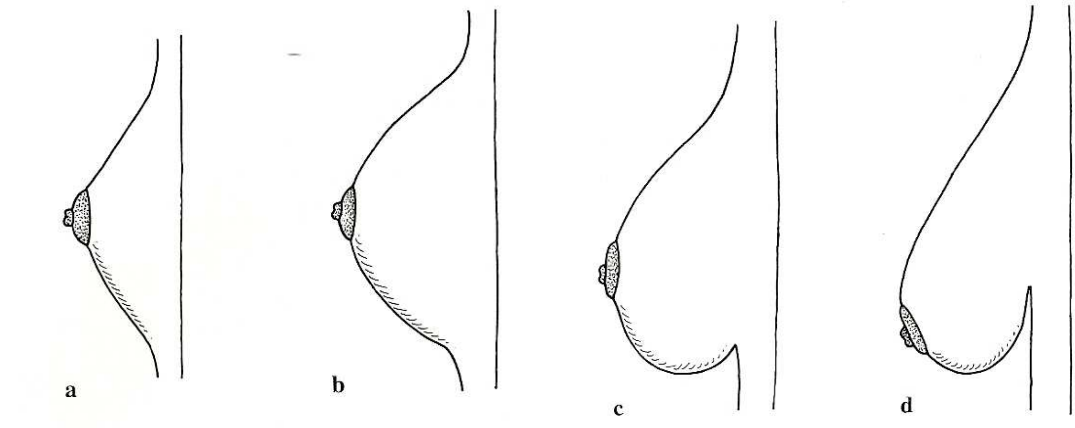


Figure 4 : Différentes formes du sein chez les femmes.

1.3 Anatomie [1, 2, 3, 5]

La peau, recouvrant la glande mammaire en dehors de l'aréole, est lisse et souple et son épaisseur diminue de la périphérie vers le centre. Sa coloration est identique à celle de la peau adjacente. Glabre chez la femme et l'enfant, elle est recouverte de poils, plus ou moins abondants chez l'homme, surtout au niveau de la ligne médiane. Sous la peau apparaissent souvent les veines, particulièrement visibles lors de la grossesse et de la lactation.

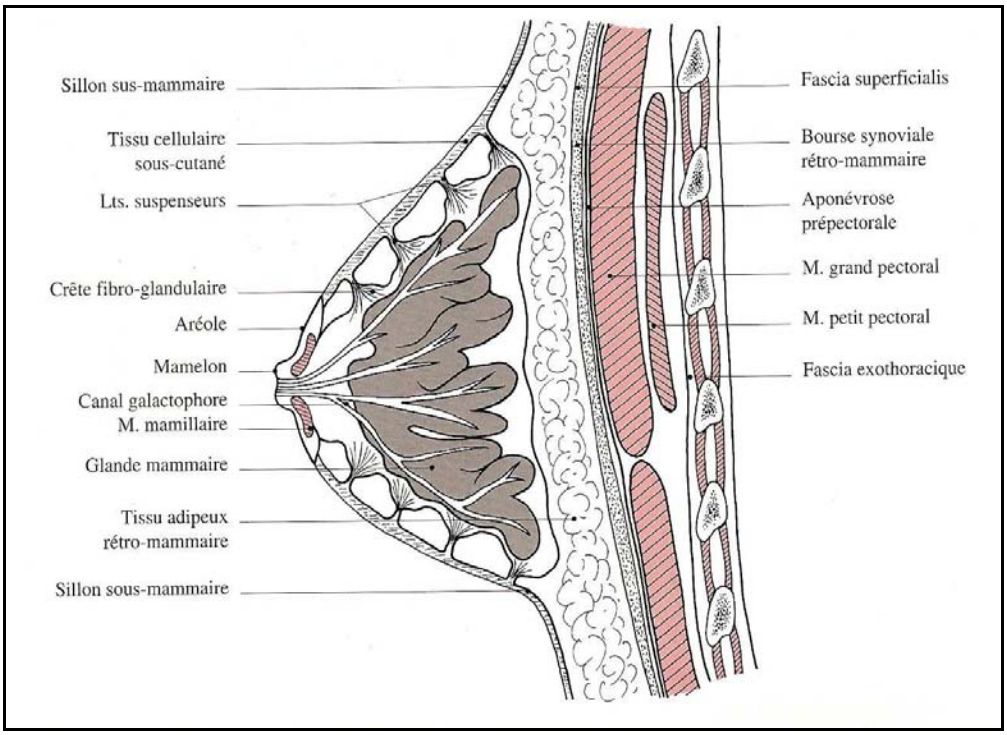


Figure 5 : Coupe sagittale du sein et de la paroi ventro-latérale du thorax.

Lts. : Ligaments ; M. : Muscle

En avant et latéralement, le tissu glandulaire est étroitement uni au derme par les ligaments de Cooper, véritables amarres conjonctives et vasculo-nerveuses, qui suspendent la glande au plan cutané et constitue son principal moyen de fixité. Soulevée par ces ligaments, la glande dessine les crêtes de Duret. Et entre chaque crête se trouvent les lobules adipeux. La solidarité de la glande avec la peau est d'autant plus intime que l'on s'approche de l'aréole pour aboutir à une fusion au niveau du mamelon. Le sein suit les déplacements de la peau induits par les mouvements d'épaule, la position du corps, la pesanteur et peut prendre des formes très différentes selon la position assise ou couchée, le bras le long du corps ou en abduction.

La peau se différencie au centre de la région mammaire pour former la plaque aréolo-mamelonnaire.

Zone circulaire située à la partie la plus proéminente du sein, l'aréole a un diamètre variant de quinze à trente millimètres, qui s'élargira d'avantage lors de la grossesse. Sa pigmentation la différencie du reste de la peau de la région mammaire. En effet, la coloration est rosée chez les femmes rousses et blondes, brunâtre chez les femmes brunes et noire mat chez les femmes noires. Il est à noter que la coloration est de plus en plus foncée au fur et à mesure que la grossesse évolue. Ses limites sont assez floues et irrégulières. Sa surface irrégulière s'explique par la présence des tubercules de Morgani. Ce sont des glandes apocrines, qui se développent au cours de la grossesse, pour donner les tubercules de Montgomery, correspondant à des glandes sébacées. Dans l'épaisseur de l'aréole, il existe également des glandes sudoripares et des glandes mammaires accessoires.

Le mamelon, situé sensiblement au centre de l'aréole, est de forme cylindro-conique et mesure environ dix à douze millimètres de haut pour un diamètre de dix millimètres mais la forme et les dimensions sont très variables. Son aspect est irrégulier et rugueux. Le mamelon présente une pigmentation identique à celle de l'aréole sauf le sommet qui reste toujours incolore. A son extrémité, quinze à vingt orifices correspondent à l'abouchement des canaux galactophores terminaux, distinctement séparés les uns des autres. Sous la plaque aréolo-mamelonnaire, le muscle aréolaire ou ma-millaire est constitué majoritairement de fibres musculaires lisses. Ces fibres s'entrelacent autour des canaux galactophores. Sa contraction, involontaire et réflexe, réduit la plaque aréolaire en la plissant et projette le mamelon en avant. Ce phénomène est appelé thélotisme.

La disposition vasculaire sanguine et lymphatique est très riche avec un double réseau superficiel prépondérant. Ceci est très avantageux sur le plan de la vascularisation mais malheureusement très néfaste pour la dissémination métastatique en cas de cancer, que ce soit par voie veineuse ou par voie lymphatique. Le drainage lymphatique se fait par des ganglions lymphatiques présents au niveau axillaire et mammaire interne mais des ganglions sont présents dans 25% des seins.

1.4 Physiologie [1]

La lactation caractérise les organismes qui en bénéficient et définie une classe bien spécifique d'animaux : les mammifères. Le lait est une nourriture complexe, qui apporte calcium, lipides, protéines, lactose et est essentiel au développement du nourrisson.

L'allaitement permet de tisser un lien intime entre la mère et le nouveau-né. Cependant la lactation consomme une partie de l'énergie de la mère, qui voit ainsi son métabolisme modifié et réorienté pour donner une priorité à la sécrétion lactée. Le volume de la sécrétion est corrélé à la masse de la glande mammaire et du nombre de cellules épithéliales sécrétrices.

Le lait contient des cellules du système immunitaire tels que les lymphocytes B et T, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles. Ils permettent d'inactiver divers pathogènes du tractus digestif. Mais il comporte aussi des immunoglobulines : les IgA synthétisés par les lymphocytes implantés dans la glande mammaire et les IgG provenant du sérum. Elles rejoignent le lait après avoir traversé les cellules épithéliales mammaires par un phénomène de transcytose.

2. Physiopathologie : Le cancer du sein

2.1 Épidémiologie [6, 7, 8, 9, 10]

Au niveau mondial, plus de dix millions de nouveaux cas ont été découverts en l'an 2000 et les cancers du sein en représentaient 10.4%, deuxième cause d'incidence après les cancers du poumon (12.3%). Cette même année, plus de six millions de décès ont ainsi été rapportés comme liés aux cancers. Il existe une grande variabilité géographique avec un rapport de cinq entre les pays industrialisés tels que l'Amérique du nord, l'Europe de l'ouest où l'incidence est forte et les pays en voie de développement africains ainsi que la plupart des pays asiatiques même ceux économiquement développés comme le Japon où l'incidence reste plus faible. Néanmoins l'incidence croit partout et particulièrement dans les pays asiatiques qui adoptent progressivement un mode de vie plus

« occidental ». Cela expliquera l'impact de l'environnement sur l'apparition d'un cancer du sein.

Au niveau européen, il y a une grande divergence. L'Europe du nord a une incidence plus importante que l'Europe du sud. En effet les Pays-Bas et la Suisse ont un taux d'incidence et de mortalité deux fois supérieur à ceux de l'Espagne. L'Angleterre, le Danemark, la Finlande et la Suède ont un taux d'incidence semblable mais le taux de mortalité est considérablement plus bas en Suède et en Finlande. La France, quant à elle, fait parmi des pays européens avec un taux d'incidence élevé. En revanche, le taux de mortalité est relativement bas par rapport aux autres pays.

En France, l'incidence du cancer du sein a considérablement augmenté au cours des vingt-cinq dernières années, passant de 21 211 cas en 1980 à 49 814 cas en 2005, soit plus du double. Cela représentait 28.9% des cancers féminins en 1980 et 36.6% en 2005. L'histogramme ci-dessous (Figure 6) illustre la croissance du nombre de nouveaux cas de cancer du sein parmi le nombre total de nouveaux cas de cancers, par tranche de cinq années.

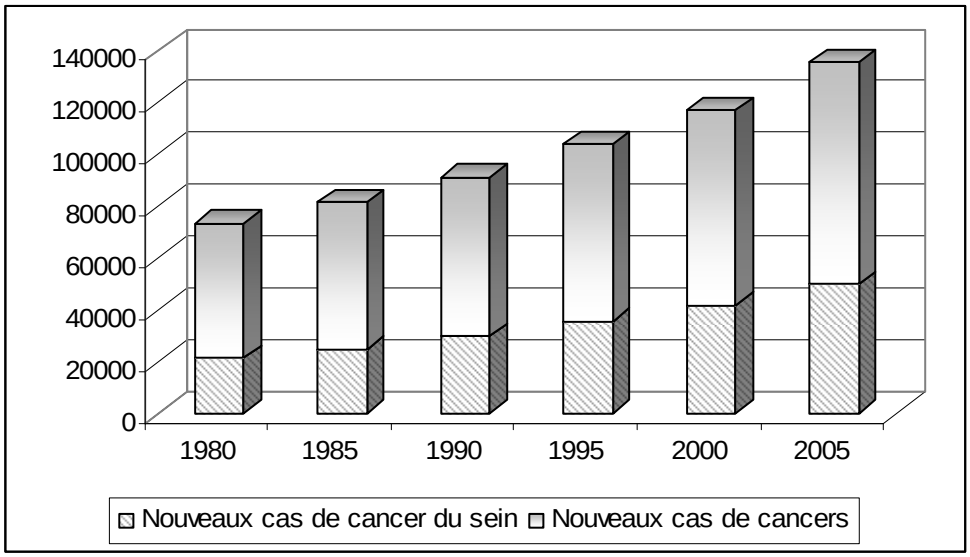


Figure 6 : Histogramme représentant l'incidence du cancer du sein.

Quant à la mortalité, elle est restée relativement stable pendant ces années passant de 8 629 décès en 1980 pour 11 201 décès en 2005. Cela doit sans doute être dû à l'avancée des thérapeutiques. Le cancer du sein représente, en 2005, environ 20% des causes de décès par cancer chez la femme. De ce fait, ce cancer représente la plus

grande cause de mortalité par cancer chez la femme. L'histogramme ci-dessous (Figure 7) montre l'évolution du taux de mortalité sur vingt-cinq ans.

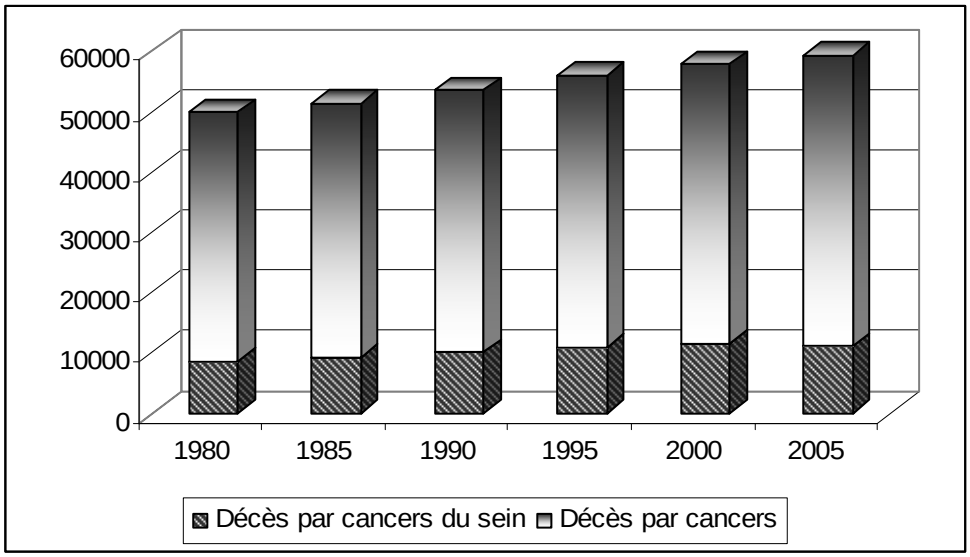


Figure 7 : Histogramme représentant la mortalité du cancer du sein.

La Figure 8 permet d'observer plus clairement l'augmentation du taux d'incidence et de mortalité liée au cancer du sein sur plus de deux décennies.

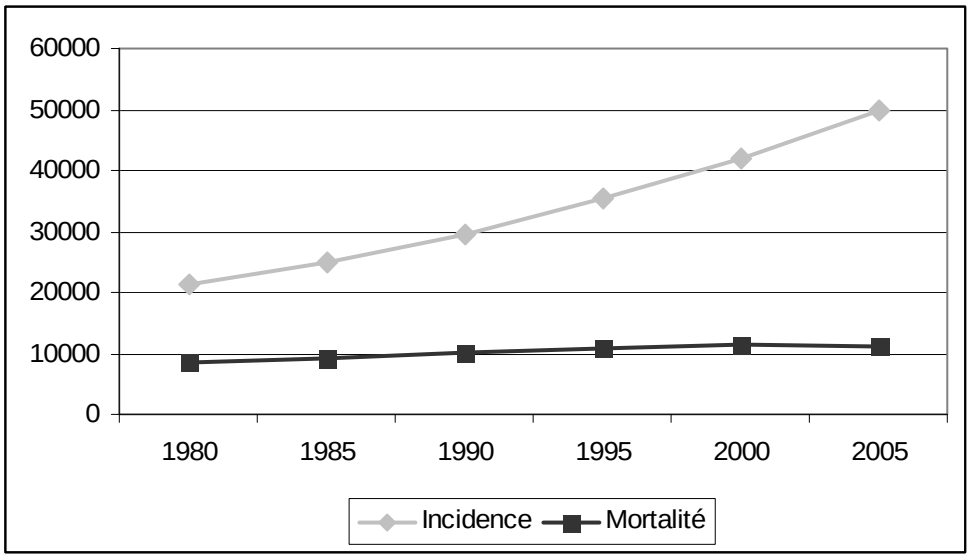


Figure 8 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein.

Au niveau départemental, on ne remarque pas de fortes disparités. Le Calvados, l'Isère, l'Hérault et le Haut-Rhin font parti des départements ayant l'incidence la plus élevée. L'incidence est voisine dans les autres départements avec un minimum pour le Tarn et la Manche. Concernant la mortalité, le Bas-Rhin et l'Isère ont le taux le plus faible,

avec le Tarn. Le plus fort taux de mortalité est observé dans les départements de Loire-Atlantique, du Calvados, de la Somme et de l'Hérault.

En Lorraine plus particulièrement, le cancer du sein occupe le quatrième rang des séjours hospitaliers avec 8.39% des cas d'hospitalisation par cancer après les cancers de l'appareil digestif et respiratoire et les cancers hématologiques. En 2005, 411 femmes et 6 hommes sont décédés des suites d'un cancer du sein.

2.2 Facteurs de risques et facteurs protecteurs

2.2.1 Sexe **[1, 3]**

Le cancer du sein est un cancer quasi exclusivement féminin, puisque seul un pourcent concerne les hommes. Les femmes ont 12% de risque de le développer soit une femme sur huit et 4% a un risque de décès soit une femme sur vingt cinq.

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs qui maintiennent l'intégrité génomique afin de prévenir la prolifération incontrôlée au niveau des cellules mammaires. Des mutations de ce gène peuvent survenir. Pour le gène BRCA1, il ne semble pas exister de sur-risque significatif du cancer du sein chez l'homme. Dans ce cas, le sexe reste un facteur de risque majeur. Par contre pour BRCA2, les données sont un peu différentes. Il s'agit de la mutation génétique la plus fréquente lors d'une atteinte masculine. Le pronostic est identique, chez l'homme et la femme, à âge et à stade égal.

2.2.2 Age **[1, 11]**

L'âge est un facteur de risque important. Les cancers avant vingt ans sont exceptionnels et très rare avant trente ans. La courbe d'incidence augmente de trente à soixante-dix ans, avec cependant une cassure aux alentours de quarante cinq à cinquante ans, après laquelle la croissance est moins forte. En effet, la courbe décroit après quatre-vingt ans. L'incidence maximale se situe entre soixante et soixante neuf ans. Le cancer

du sein représente, malheureusement, la première cause de décès par cancer dans la tranche des trente cinq à cinquante cinq ans.

2.2.3 Antécédents familiaux **[5]**

Principal facteur de risque à un âge jeune, ce risque est d'autant plus important que le degré de parenté est proche, que l'âge de survenue chez la parente est jeune, que le cancer du sein est bilatéral et que le nombre de parents atteints est élevé.

5% des cancers du sein seraient liés à une prédisposition génétique. Deux gènes sont principalement impliqués : BRCA 1 et BRCA 2, qui codent pour une protéine impliquée dans la réparation des lésions de l'ADN. Ils sont associés à un haut risque de cancer du sein et de l'ovaire.

La moitié des cancers du sein à caractère familial sont associés au gène BRCA1, situé sur le chromosome 17. L'âge moyen au moment du diagnostic est habituellement de 40 à 45 ans. Les cancers associés au gène BRCA1 sont moins différenciés, plus prolifératifs et moins souvent porteurs de récepteurs hormonaux que les cancers du sein sporadiques. Il s'agit le plus souvent de carcinomes canalaires infiltrants et atteignent souvent les deux seins.

Les cancers associés au gène BRCA2 (chromosome 13) sont plus semblables aux cancers sporadiques et sont en règle générale faiblement différenciés. Ils sont également plus souvent porteurs de récepteurs hormonaux que les cancers liés au gène BRCA1.

La prise en charge lors de cette prédisposition génétique consiste à faire des examens cliniques rapprochés ainsi qu'une imagerie type mammographie, échographie ou IRM au moins une fois par an dès 25 à 30 ans.

2.2.4 Vie génitale

2.2.4.1 Age des premières règles et de la ménopause **[1, 3, 12, 13, 14, 15, 16]**

Le risque de cancer augmenterait lorsque les premières règles ont été précoces ou que la ménopause a été tardive. Le mécanisme impliqué serait la plus longue imprégnation des cellules mammaires par les hormones ovariennes. Mais d'autres hypothèses sont en suspens.

Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque dans l'apparition des cancers du sein. Cependant il est parfois difficile à faire dater rétrospectivement avec précision. De plus cet âge a varié au cours des décennies. Hsieh et coll, en 1990, ont retrouvé que pour chaque délai de deux ans dans l'apparition des règles, le risque diminuait de 10%. En Suède, Kvale et Heuch, en 1988, quant à eux, ont noté une augmentation de risque de 4% par an en fonction de la précocité de l'âge des premières règles. Lorsqu'ils comparent, en 1988, les femmes réglées à 15 ans par rapport à celle qui l'ont été à 12 ans, Brinton et coll trouvent une diminution du risque de 23% pour les premières.

Un âge avancé à la ménopause ressort également souvent comme facteur de risque. Hsieh et coll, dans la même étude de 1988, ont constaté que pour chaque délai de cinq ans dans l'installation de la ménopause, le risque évoluait de 17%. Kvale et coll ont retrouvé une augmentation similaire (3.6% par année). La ménopause entrainant une prise de poids, constitue un risque supplémentaire, *via* une conservation accrue des androgènes en estrogènes dans le tissu adipeux.

Trichopoulos et coll (1972), Brinton et coll (1988) puis Kelsey et Horn-Ross (1993) ont trouvé un rôle protecteur réel de l'ovariectomie après une période de latence de 10-20 ans. Les femmes ayant subi cette opération avant 40 ans ont une diminution du risque de 50 % par rapport aux femmes l'ayant eu entre 50-54 ans. Mais la réduction maximale du risque s'observe lorsque la castration a eu lieu avant 35 ans. Cet effet protecteur est de longue durée et s'observe même jusqu'à 30 ans après l'ovariectomie.

2.2.4.2 Age à la première grossesse et nombre de grossesse **[1, 17, 18, 19, 20, 21, 22]**

L'âge de la première grossesse serait un facteur de risque du cancer du sein. Une méta-analyse, dans les pays nordique, publiée en 1990, a montré une augmentation de ce risque de 40% chez les femmes ayant eu leur premier enfant après 35 ans par rapport à une femme l'ayant eu vers 20 ans. Le risque augmenterait d'environ 13% pour chaque tranche de 5 ans avant d'avoir son premier enfant. La grossesse constituerait une protection étant donné qu'elle va induire la différenciation terminale des cellules du sein. Donc les cellules mammaires seront moins exposées aux carcinogènes. Cependant cet effet serait « protecteur » pour les cancers survenant après la ménopause. Il est par contre observé avant 40 ans et immédiatement après une grossesse une petite élévation du risque. Cela serait lié à une stimulation hormonale de la croissance tumorale de cancers déjà existants.

Les fausses couches spontanées ou provoquées, notamment lorsque celui-ci surviennent avant une première grossesse menée à terme, pourraient être un autre élément à prendre en compte mais les études sont contradictoires. Un avortement ayant lieu en général pendant le premier trimestre de la grossesse survient au moment où les cellules mammaires sont les plus indifférenciées, donc cela va empêcher leur différenciation ultérieure et les laissent plus vulnérables aux carcinogènes.

La nulliparité constituerait également un risque. En effet, la femme nullipare a un risque augmenté de 30% par rapport à une femme ayant eu deux enfants, chez qui le risque diminue de 16%. En effet les cellules mammaires ne se sont pas différenciées donc ont été soumise à l'action des carcinogènes pendant une longue période.

Dans des études de 1996, plusieurs auteurs ont retrouvé que les femmes ayant des antécédents génétiques de cancer du sein ont un risque diminué en cas de nulliparité ou de grossesse tardive et n'ont pas retrouvé non plus d'effet protecteur lié à un âge jeune lors de la première grossesse ou lié à des grossesses multiples. Au contraire ils concluent à une augmentation du risque par une première grossesse chez les patientes ayant des antécédents familiaux. Cette élévation du risque persisterait jusqu'à 70 ans.

2.2.4.3 Allaitement **[1,23]**

L'allaitement a souvent été présenté comme un facteur protecteur. Cependant cela ne semble être démontré que pour des allaitements de plus de deux ans, ce qui est rare dans les pays occidentaux. En chine, en revanche, la moitié des femmes environ allaitent au moins trois ans, et dans leur étude, Tao et ses collaborateurs ont retrouvé une réduction du risque de 64% pour les femmes ayant allaité dix ans par rapport aux femmes n'ayant jamais allaité.

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation. L'allaitement diffère la reprise de l'ovulation et réduit le nombre de cycles ovulatoires. Au niveau hormonal, il y a une élévation de la prolactine et une diminution du taux d'estrogènes, ce qui diminue la durée globale d'exposition aux estrogènes. Par conséquent, il diminue leur effet promoteur au niveau des mécanismes d'initiation du cancer du sein. De plus, la lactation nécessite une différenciation complète de la glande mammaire, ce qui la protège des carcinogènes.

2.2.5 Les hormones

2.2.5.1 Contraception orale **[1, 24, 25, 26]**

Les études publiées sur la relation entre l'utilisation de la contraception orale et le risque d'apparition d'un cancer du sein sont contradictoires. Cependant, en 1996, une méta-analyse regroupant 54 études a été réalisée [Collaborative group on hormonal factors in breast cancer]. Les résultats ont montré que le risque serait majoré pour les utilisatrices en cours de contraception et pour les dix ans suivants. Mais au-delà de ces 10 années, il n'y aurait plus d'augmentation de ce risque. Il semblerait également que le risque soit plus important en cas de prise avant vingt ans et lorsque la durée de prise d'oestroprogestatifs a été longue avant une première grossesse.

Les tumeurs survenues sous pilules ont été plus fréquemment localisées et s'accompagnaient moins souvent de métastases. Cependant, il faut savoir que les femmes sous contraceptifs oraux sont plus surveillées, ce qui permettrait une avance au

diagnostic. Cela pourrait expliquer également le stade plus précoce des tumeurs survenant sous contraceptifs.

2.2.5.2 Traitement hormonal substitutif, THS **[1, 27, 28]**

La majorité des études ne retrouvent pas d'augmentation significative du risque lié à la prise d'un THS mais certains auteurs retrouvent une augmentation du risque lorsqu'il a été pris pendant plus de 10 à 15 ans. Le type d'estrogènes semblerait entraîner un risque différent selon qu'ils sont conjugués ou non, avec pour certains auteurs, un risque accru avec les oestradiols. La durée du traitement semble également jouer un rôle.

L'ajout de progestérones aux œstrogènes est pour certains auteurs bénéfiques alors que pour d'autres, il serait à l'origine d'une augmentation du risque de cancer du sein. Donc il se pose la question de savoir s'il faut ajouter systématiquement ou non un progestatif au traitement oestrogénique.

2.2.6 Nutrition **[1, 3, 11, 29, 30]**

La surcharge pondérale semble jouer un rôle dans l'apparition du cancer du sein, notamment chez les femmes ménopausées. Le risque semble augmenter de 30%. Le risque relatif est de 1,5 pour les femmes ayant pris quinze à vingt kilos après la ménopause par rapport au poids qu'elles avaient à 20 ans. Cette élévation du risque est essentiellement retrouvée lors d'une surcharge pondérale localisée au niveau abdominale. En revanche, la perte de dix kilos après la ménopause améliore nettement le risque relatif.

Concernant l'apport en graisses dans l'alimentation, il semblerait que diminuer les graisses totales, les graisses saturées et poly-insaturées permettent de diminuer le risque ultérieur de survenue d'un cancer du sein. Cependant la diminution des graisses mono-insaturées ne jouerait pas sur la décroissance du risque. Outre l'effet protecteur éventuel sur le cancer du sein de cette diminution, elle sera bénéfique dans la prévention d'autres pathologies notamment cardio-vasculaires.

La consommation élevée de produit dérivé du soja diminuerait le risque de cancer

du sein. Mais certaines études semblent montrer que seule une consommation importante pendant l'adolescence protégerait de cette pathologie. En effet, l'incidence est plus basse dans certains pays asiatiques, fort consommateurs de soja par rapport à l'Amérique du nord et à l'Europe. Mais il ne faut pas perdre de vue que l'alimentation traditionnelle asiatique n'est pas seulement riche en soja mais également riche en poissons et en fibres et pauvre en graisses et protéines animales. Néanmoins en France, l'Afssaps, en collaboration avec l'Afssa, a émis une alerte de vigilance en avril 2005. Les phyto-estrogènes ont un effet pro-estrogènique ou anti-estrogènique en fonction des différents tissus ou organes concernés, chez un même individu. Elle déconseille de les consommer à forte dose et de façon prolongée dans les populations à risque. Il faut savoir que chez une femme ayant eu un cancer du sein, les phyto-estrogènes pourraient augmenter le risque de prolifération des cellules tumorales.

La consommation d'alcool sur le cancer du sein a également était étudiée. L'alcool serait responsable d'environ 4% des cancers du sein dans les pays développés, ce qui n'est pas négligeable. Selon une étude publiée en 2002, le risque relatif est de 1,32 pour une consommation de 35 à 44 g d'alcool par jour et de 1,46 lorsque celle-ci est supérieure ou égale à 45 g par jour. Pour chaque 10 g supplémentaire d'alcool par jour, le risque augmente de 7,1%. Cependant dans les pays en voie de développement, la consommation moyenne est de 0,4 g d'alcool par jour donc l'effet est négligeable.

Pour le tabac, les études sont contradictoires. Mais certains auteurs rapportent que le tabac pourrait avoir un effet protecteur puisqu'il avance l'âge de la ménopause, entraînant une hypo-estrogénie. Mais il ne faut toutefois pas oublier les graves conséquences d'une intoxication tabagique sur l'organisme, notamment au niveau pulmonaire.

2.2.7 L'activité physique **[3, 11, 31]**

L'équipe de l'Inserm de F. Clavel-Chapelon a réalisé une étude auprès de 90 509 femmes dans le cadre du suivi de cohorte E3N de la MGEN. Ces femmes âgées de 40 à 65 ans ont été suivies de 1990 à 2002 *via* des questionnaires qu'elles devaient remplir tous les deux ans. Cette étude a permis de confirmer l'effet protecteur de l'exercice physique. En effet, le risque de cancer du sein diminuerait d'autant plus que l'activité

physique au cours de la semaine est importante et intense. Les femmes déclarant pratiquer 1 à 4 heures d'exercice physique à intensité modérée voient le risque diminuer de 13% par rapport aux femmes sédentaires. Et les femmes pratiquant cinq heures ou plus de sport avec une intensité soutenue voient quant à elles diminuer leur risque de 38% par rapport aux femmes n'exerçant pas d'activité physique. Cette diminution du risque serait également valable chez les « femmes à risque », c'est-à-dire avec des antécédents familiaux ou autres.

2.2.8 Environnements **[1, 3]**

Les migrations géographiques ont permis de mettre en évidence le rôle des facteurs environnementaux. En effet, aux Etats-Unis, les japonaises présentent au bout de deux générations le même profil épidémiologique que le reste de la population américaine. Il en est de même pour les personnes jeunes ayant émigrées d'un pays à bas risque. Cela traduit une exposition liée à l'environnement en début de vie.

Les radiations reçues au cours de la vie augmentent également le risque comme en témoignent les études réalisées sur les survivantes japonaises de l'explosion des bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki. Ce phénomène a également été évoqué dans le cadre du suivi de patients atteints de tuberculose pulmonaire ou de scoliose notamment, qui nécessite de multiples examens radiologiques. Ce rôle néfaste semble surtout important lors qu'une irradiation dans l'enfance ou l'adolescence.

L'irradiation d'un premier cancer du sein augmente le risque d'apparition d'un cancer controlatéral. Dans ces circonstances, on peut se demander quel est l'effet de la mammographie de dépistage, puisqu'il faudra réaliser plusieurs clichés à chaque dépistage, ceux-là même qui multiplient les doses de rayons reçus.

2.3 Les marqueurs tumoraux **[32]**

Marqueur le plus spécifique du cancer du sein, CA 15-3 doit être normalement inférieur à 30 U/ml. Il permet au moment du diagnostic de cancer du sein de constituer une valeur de référence avant le début du traitement et par la suite de surveiller ce cancer.

En pratique, les médecins réalisent un dosage de référence après la chirurgie. Cependant ce marqueur peut être augmenté de manière non spécifique en cas de cirrhose, d'hépatite sévère, de cancers du pancréas, de l'ovaire, colorectal, de l'estomac, etc.

Il peut être intéressant de l'associer au dosage de l'ACE, antigène carcino-embryonnaire, qui est un marqueur d'un grand intérêt dans le suivi de nombreux cancers. Sa valeur normale doit être inférieure à 5 ng/ml. Il est à noter une augmentation non spécifique en cas de tabagisme, de pathologie digestive et pulmonaire bénigne, d'insuffisance rénale, etc.

2.4 Les différentes formes de cancers du sein [5]

L'histologie permet de distinguer diverses tumeurs malignes du sein et plusieurs critères sont à considérer :

- L'origine anatomique, c'est-à-dire le point de départ du cancer, canalaire, lobulaire ou autre
- L'effraction ou non de la membrane basale du tissu conjonctif pour classer en tumeur infiltrante ou en tumeur non infiltrante
- La différenciation cellulaire de la tumeur pour le classement en différents grades et il faut savoir que les tumeurs peu différenciées sont de moins bon pronostic.
- L'envahissement local des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

2.4.1 Le carcinome non invasif [5, 32, 33]

Le carcinome non invasif, ou encore appelé carcinome in situ représente 15 à 30% des cancers du sein. Il est caractérisé par le non-envahissement de la lame basale. En effet, la présence de la membrane basale empêche tout contact avec les vaisseaux et le tissu conjonctif environnant, d'où un risque métastatique nul.

2.4.1.1 Le carcinome canalaire in situ **[5, 32]**

Il se caractérise par une prolifération épithéliale maligne, qui se développe dans les canaux galactophores. Lorsque plusieurs foyers de carcinomes sont séparés par du tissu conjonctif, ils seront dénommés carcinomes canalaires in situ multicentriques. Il peut parfois être découvert par palpation ou par écoulement mamelonnaire, mais il l'est le plus souvent par mammographie. Il paraît être bilatéral chez 10 à 15% des patients. Le pronostic après traitement est excellent mais sans traitement, il évolue vers une forme infiltrante dans 25 à 50% des cas.

2.4.1.2 Le carcinome lobulaire in situ **[5, 32]**

Le carcinome lobulaire in situ touche les canalicules intralobulaires. Il est souvent de découverte fortuite, par exemple lors de biopsies décidées pour une anomalie clinique associée comme un kyste ou grâce à une image radiographique atypique. Dans 30 à 70% des cas, ce carcinome sera bilatéral. Il évoluera sans traitement vers une forme infiltrante dans 20% des cas.

2.4.2 Le carcinome infiltrant **[33]**

Le carcinome infiltrant, quant à lui, passe la lame basale et par conséquent le risque métastatique n'est plus nul.

2.4.2.1 Le carcinome canalaire infiltrant **[5, 32, 33]**

Le carcinome canalaire infiltrant de forme commune est le plus fréquent des carcinomes mammaires infiltrants avec environ 80% des cas et est souvent unilatéral. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur palpable. Elles sont classées en trois grades histologiques : le nombre de mitoses, la formation du tube glandulaire et le pléomorphisme nucléaire, c'est-à-dire la diversité de taille et de forme des noyaux. Le grade 1 sera une tumeur très différenciée, le grade 2 est nommé « degré intermédiaire » et le grade 3 est celui des tumeurs peu différenciées.

2.4.2.2 Le carcinome lobulaire infiltrant **[5, 33]**

Le carcinome lobulaire infiltrant est une masse palpable plus ou moins bien limitée et représente 5 à 15% des carcinomes infiltrants. Il est associé à une image mammographique, mais aussi à une zone de distorsion architecturale ou de surdensité mal définie. La variante à cellules pléomorphes serait de plus mauvais pronostic que la forme classique.

2.4.2.3 Le carcinome mucineux **[5, 33]**

Le carcinome mucineux infiltrant, encore appelé colloïde muqueux, est retrouvé le plus souvent chez la femme de plus de 60 ans mais est relativement rare puisqu'il ne représente que 3% des cancers infiltrants du sein. Cette tumeur est généralement palpable et de bon pronostic.

2.4.2.4 Le carcinome tubuleux **[5, 33]**

Le carcinome tubuleux est très différencié et ce terme doit être réservé aux tumeurs exclusivement composées de tubes. Il a un très bon pronostic et les récidives après un traitement conservateur sont rares et les localisations ganglionnaires sont très peu fréquentes.

2.4.3 Autres **[5, 33]**

La maladie de Paget du sein est souvent associée à un cancer non infiltrant canalaire ou plus fréquemment lobulaire et rarement associée à un carcinome infiltrant. Il s'agit d'un adénocarcinome intra-epidermique. En effet, l'épiderme du mamelon est colonisé par des cellules cancéreuses et cela ressemble à un eczéma.

Les cancers inflammatoires, alias mastites carcinomateuses, sont une forme particulière de cancers infiltrants. Le début clinique est brutal avec une augmentation du volume du sein, le plus souvent avec un œdème, un érythème cutané et un aspect en

peau d'orange.

2.5 Le dépistage [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42]

Depuis 1993, aux Etats-Unis, Evelyn H. Lauder a crée « Breast Cancer Research Foundation », qui est la fondation pour la recherche contre le cancer du sein. En France, c'est en 1994, qu'a été proposé « le cancer du sein, parlons-en ! ». Cette association réunit un groupe cosmétique Estée Lauder, un groupe de presse Marie-Claire et une association NRB - Vaincre le cancer. L'objectif est de mobiliser les femmes et leur entourage en les sensibilisant sur cette pathologie par l'information et le dialogue ainsi que sur l'importance du dépistage tout au long du mois d'octobre. Anticiper, prévenir et sensibiliser pour limiter efficacement les conséquences de cette maladie.

2.5.1 La mammographie

Depuis 2003, le cancer est une priorité nationale où les modalités sont détaillées dans le Plan Cancer. Au niveau national, le Ministère de la santé, la caisse nationale d'assurance maladie, la ligue contre le cancer et les conseils généraux y participent. Au niveau local, chaque département possède une structure de gestion. Elle envoie les informations, recueille les données des secondes lectures de mammographies, informe les médecins et les patientes des résultats et évalue l'impact de la campagne dans le département.

Ce dépistage a été mis en place car le cancer du sein est le plus fréquent, il touchera une femme sur neuf environ et sur cent cas de cancers découverts, trente-six touchent le sein. Cet examen permettra de découvrir le plus tôt possible la pathologie avant même de sentir une boule au sein, ce qui permettra d'avoir recours à un traitement moins agressif avec plus de chirurgie conservatrice et moins de chimiothérapie, un traitement rapide, plus efficace et qui augmentera les chances de guérison. Le but ultime est de réduite la mortalité et d'optimiser les soins.

La campagne de dépistage organisée concerne les femmes entre cinquante et soixante quatorze ans, qui est la tranche d'âge la plus exposée. Donc à partir de

cinquante ans, les femmes recevront tous les deux ans, une invitation pour faire une mammographie de dépistage accompagnée de la liste des radiologues agréés pour la campagne. Entre ces deux années, il est évidemment recommandé pour ces femmes de consulter tous les six mois - un an un généraliste ou un gynécologue qui effectuera un examen clinique, permettant de détecter l'apparition de cancers dans cet intervalle. Cependant en fonction de l'histoire personnelle de la patiente, le médecin peut lui proposer un suivi plus précoce ou après l'âge de soixante-quatorze ans. On parlera alors de dépistage « individuel ». Mais dans ce cas, il n'y aura pas de seconde lecture comme nous le verrons par ailleurs dans le dépistage organisé.

Après avoir reçu l'invitation par courrier, la patiente devra prendre un rendez-vous chez le radiologue de leur choix participant au programme. Ces radiologues ont suivi une formation spécifique, adaptée à la lecture des clichés. L'appareillage est également très sûr car un contrôle doit être effectué deux fois par an par un organisme agrée. Par conséquent, un personnel qualifié utilisera les techniques les plus récentes et les mieux évaluées. Le jour du rendez-vous, la patiente devra être munie de sa carte vitale, pour être remboursée à cent pourcent par l'assurance maladie sans avance de frais, de l'invitation et des anciens clichés si elle faisait déjà partie du programme.

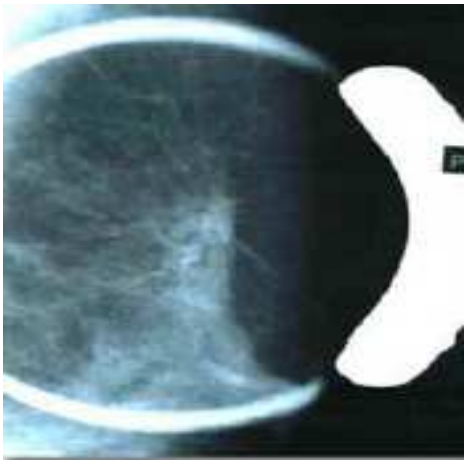
La mammographie est un examen simple et rapide, prenant une quinzaine de minutes. La femme se dévêtira le buste et s'installa devant l'appareil. Chaque sein sera compressé et positionné de façon précise par le radiologue. Il ne faudra pas bouger pendant la durée de l'examen pour exercer une pression maximale. Seront réalisés deux ou trois clichés par sein sous deux incidences.

Figure 9 : Cliché d'un mammographe.

Après la première lecture effectuée par le radiologue ayant effectué l'examen, deux cas se présentent :

- ♠ S'il n'y a **pas d'anomalie** : le médecin donne oralement un premier diagnostic. Ensuite un second radiologue de l'association départementale fera une seconde lecture des mêmes clichés, ce qui assure à la femme une plus grande « fiabilité » et une réduction du nombre de faux négatifs. Si une anomalie est découverte lors de cette deuxième lecture, la patiente en sera informée.

- ♠ S'il y a une **anomalie** : le médecin effectuera un bilan complémentaire comme une échographie ou des clichés supplémentaires.



<u>Figure 10</u> : Radiographie montrant des lésions de petite taille sur un sein.

<u>Figure 11</u> : Radiographie montrant une tumeur débutante de très petite taille, ni visible ni palpable, avec des petits bouquets de petites calcifications pouvant être le témoin d'un petit cancer débutant.

Une classification, dite ACR, American College of Radiology, permet de répertorier les images observées sur les clichés radiographiques en cinq groupes (Tableau I).

Tableau I : Classification ACR.

ACR 1	Mammographie normale
ACR 2	Anomalie bénigne ne nécessitant pas de surveillance ni d'examen complémentaire
ACR 3	Anomalie probablement bénigne avec une surveillance conseillée
ACR 4	Anomalie indéterminée ou suspecte nécessitant une vérification histologique
ACR 5	Anomalie évocatrice d'un cancer

Les résultats sont ensuite envoyés sous quinze jours par courrier au domicile de la patiente avec les clichés. Le médecin généraliste recevra également les conclusions.

Malgré tous les avantages cités précédemment, trente à cinquante pourcent des cancers dépistés sont très probablement non dangereux car localisés et peu agressifs. De plus, quelques effets indésirables de la mammographie sont à déplorer : l'inconfort, la douleur passagère et modérée lors de la compression, l'anxiété lors de la détection d'une anomalie qui se révèle être bénigne dans la majorité des cas, le recours à des examens complémentaires et à un traitement qui s'avéraient être inutiles et plus ou moins agressifs. De plus, des irradiations répétées sont à l'origine de cancers. D'après des chiffres de 2006, la balance bénéfices – risques est défavorable pour les femmes de moins de cinquante ans et pour les femmes de plus de soixante-dix ans, les données ne montrent aucune efficacité. Entre cinquante et soixante neuf ans, les bénéfices sont hypothétiques.

2.5.2. Les autres examens

Lorsque la mammographie montre une anomalie, différents examens peuvent être utilisés.

La **microbiopsie** est un prélèvement effectué dans une anomalie détectée par la radiologie sous anesthésie locale à l'aide d'une aiguille d'un millimètre de diamètre environ et sous contrôle radiographique. Puis ce prélèvement est analysé sous microscope.

La **cytoponction** est un fragment de tumeur ou de tissu biologique. Il permet l'analyse de l'organisation des cellules entre elles.

Le **mammotome** ou **microbiopsie stéréotaxique** est réalisé en hôpital de jour par un radiologue sous anesthésie locale. Cette technique permet de repérer une anomalie dans les trois dimensions pour réaliser le prélèvement à l'aide d'une aiguille spécifique sur un sein immobilisé.

L'**IRM**, **imagerie à résonance magnétique**, est de plus en plus utilisée pour le diagnostic et le suivi post-thérapeutique. Elle permet de visualiser des anomalies non visibles sur des radiographies, des échographies ou des scanners et de détecter des lésions dispersées. La visualisation des lésions sera permise après l'injection d'un produit de contraste approprié.

2.5.3 L'auto-palpation des seins

L'auto-examen des seins ou auto-palpation regroupe un ensemble de gestes simples à première vue, qui pratiqué tous les mois, après les règles, permettent à la femme de bien connaître ses seins et de détecter toute anomalie et donc de le signaler au médecin.

Le sein de la femme en activité génitale présente de nombreux nodules, changeant de forme, de taille, de situation en fonction du moment du cycle mensuel.
Le sein de la femme ménopausée est différent. Il est rapidement « vide » de structures glandulaires, donc la palpation en est facilitée. Cependant lorsque la patiente reçoit un traitement hormonal substitutif, le sein garde sa structure donc la palpation restera plus difficile.

Debout, devant un miroir, la femme inspectera ses deux seins et devra vérifier qu'il n'y a rien d'anormal comme un écoulement du mamelon, des crevasses, des fossettes,

des plis ou la peau qui pèle.

Dans un premier temps, elle posera les mains sur les hanches et s'examinera (Figure 12).

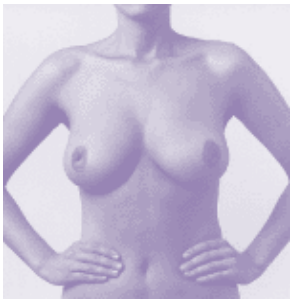


Figure 12 : Examen des seins devant un miroir avec les mains sur les hanches.

Dans un second temps, elle devra croiser les mains sur la tête. Ensuite elle se tournera vers la gauche puis vers la droite et s'examinera à chacune de ces étapes (Figure 13).

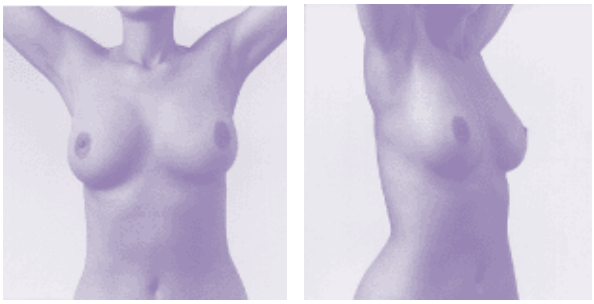


Figure 13 : Examen des seins devant un miroir avec les mains derrière la tête.

Ensuite elle procédera à l'autopalpation grâce à l'emploi de crème pour le corps ou de savon sous la douche, qui améliore la finesse du toucher et la précision de l'autopalpation (Figure 14).

Figure 14 : Examen des seins sous la douche.

Elle devra lever le bras et avec les trois doigts de la main opposée au sein à examiner, elle palpera le sein avec le bout des doigts fermement, attentivement et complètement. Il existe trois méthodes (Figure 15) :

- Mouvement en étoile de l'extérieur vers l'intérieur
- Mouvement circulaire de l'extérieur vers le mamelon
- Mouvement en zig-zag de haut en bas et vice-versa.

Figure 15 : Schématisation des différents mouvements de palpation du sein.

Elle terminera par l'examen du mamelon. Une attention particulière devra être portée au creux de l'aisselle (Figure 16). Il faudra chercher toute grosseur ou toute induration anormale sous la peau. La dernière étape consiste à presser délicatement le mamelon et de vérifier qu'aucun écoulement ne se produit. Dans le cas où cela se produit, il faudra alors prévenir le médecin.

Figure 16 : Examen des seins en position allongée.

PARTIE 2 :

Les substances naturelles à l'origine de substances anticancéreuses.

1 Les Taxoïdes

1.1 Origine botanique

1.1.1 Nomenclature binaire de Linné **[43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50]**

Les taxoïdes sont issus du genre *Taxus,* correspondant au nom commun de l'If, fait parti de l'embranchement des Spermaphytes, venant du grec sperma (graine) et phyton (plante). Cet embranchement comprend les végétaux les plus perfectionnés du règne végétal, c'est-à-dire les plantes à graines.

Les Spermaphytes comprennent deux sous-embranchements : les Angiospermes et les Gymnospermes, dont l'If fait parti. Prenant le relais des Fougères, ils furent dominants à l'ère secondaire et connurent leur apogée au jurassique, il y a quelques 170 millions d'années avec plus de 20 000 espèces. A l'heure actuelle, ils ne sont plus représentés que par 600 à 1000 espèces, reparties en sept à huit familles. Venant de gymno (nu) et sperma (semence ou graine), les Gymnospermes sont des plantes ligneuses vivaces, pouvant être de très grande taille, caractérisés par des graines nues, c'est-à-dire non incluses dans un fruit et pouvant vivre plusieurs millénaires pour certaines.

Connu à l'état de fossile depuis le Jurassique moyen, l'ordre des Taxales comprend des arbustes ou des arbres, à feuillage persistant où les deux sexes sont généralement séparés. Les pieds femelles produisent les graines pourvues d'une portion tégumentaire charnue.

Cet ordre des Taxales regroupe deux familles : les Céphalotaxacées, avec un seul genre les Céphalotaxus composé de 5 espèces et les Taxacées comportant une quinzaine d'espèces réparties en cinq genres : *Amentotaxus, Austrotaxus, Nothotaxus, Torreya et Taxus*. La famille des Taxaceae est la seule famille parmi les conifères à posséder des graines solitaires non associées à des organes ressemblant à des écailles de cône. L'arille est une excroissance de l'axe supportant la graine. La graine solitaire et l'arille font que les taxacées ont été séparées des autres conifères mais l'embryologie, l'anatomie du bois, la

chimie, la morphologie des feuilles et des grains de pollen les rapprochent de manière évidente.

Le nom de genre *Taxus* pourrait venir du latin *taxicum* (poison), du grec *toxos* (arc) ou pour d'autres de l'indo-européen tecs (travail facile, travailler habillement : bois facile à sculter). Neuf espèces constituent le genre *Taxus*, et sont localisées en Europe, en Amérique du Nord, en Asie ou en Océanie. Les principales espèces de ce genre sont :

- L'if à baies, *Taxus baccata*, sur le continent européen
- L'if du pacifique, *Taxus brevifolia* et l'if du Canada, *Taxus canadensis*, poussant sur le continent nord américain
- L'if du Japon, *Taxus cuspidata* et l'if de Himalaya, *Taxus wallichiana*, sur le continent asiatique.

1.1.2 Environnement/Habitat **[43, 44, 45, 46, 48, 51, 52]**

Les ifs se rencontrent dans les régions tempérées c'est-à-dire les régions froides et en montagne mais également dans le fond des vallées humides où s'accumule la litière. Donc nous pouvons les observer dans l'Hémisphère nord jusqu'au Guatemala et à Java.

Poussant aussi bien à l'ombre qu'au soleil et s'accommodant de la plupart des sols, les ifs peuvent également résister aux grands froids (- 20 °C) et à la sécheresse et supportent bien la taille.

Ils sont très fréquemment plantés dans les parcs et les jardins à des fins ornementales pour former des haies en Amérique du nord et en Europe. Il faut savoir qu'ils poussent très lentement mais peuvent vivre plusieurs siècles. On trouve notamment des spécimens vieux de 1000, voire 1500 ans en France et en Grande-Bretagne.

1.1.3 Description **[43, 44, 46, 48, 50, 51, 52]**

Ce sont des arbustes ou des arbres, de tailles variables et de longévité exceptionnelle, pouvant atteindre 15 mètres de hauteur, implantés dans le sol grâce à de profondes racines en pivot (Figure 17). L'écorce écailleuse est brun-rougeâtre,

profondément sillonnée. Ils possèdent des branches nombreuses et étalées.

Figure 17 : Photographie d'un If centenaire.

Les feuilles sont persistantes sous forme d'aiguilles aplaties, molles, de 15 à 25 mm de long et 2 mm de large (Figure 18). La face supérieure est verte foncée luisante et la face inférieure est plus claire avec une seule nervure saillante entre deux larges bandes où sont localisés les stomates. Elles sont disposées dans un plan horizontal de part et d'autres des rameaux verts striés et peuvent persister de trois à huit ans.

Figure 18 : Photographie de feuilles d'If.

Cette espèce dioïque présente des pieds mâles, qui porteront des fleurs formées d'un axe court entouré d'un petit bouquet de six à quatorze anthères en forme de bouclier. Ces pieds portent de nombreux petits cônes globuleux de 5 mm de diamètre et de couleur jaune-ocre en mars-avril. Quant aux pieds femelles, ils portent des ovules isolés ressemblant à de petits bourgeons verdâtres, entourés d'écailles. L'ovule, solitaire et

dressé, conduit à une graine noire. La graine ovale, 8 x 5 mm de dimension, de couleur noire, très dure, est entourée par une arille rouge, charnue à maturité, ouverte au sommet et à chair rougeâtre collante (Figure 19). Appelée improprement « baie d'if », l'ensemble est présent de août à novembre.

Figure 19 : Photographie d'une arille laissant apparaître la graine.

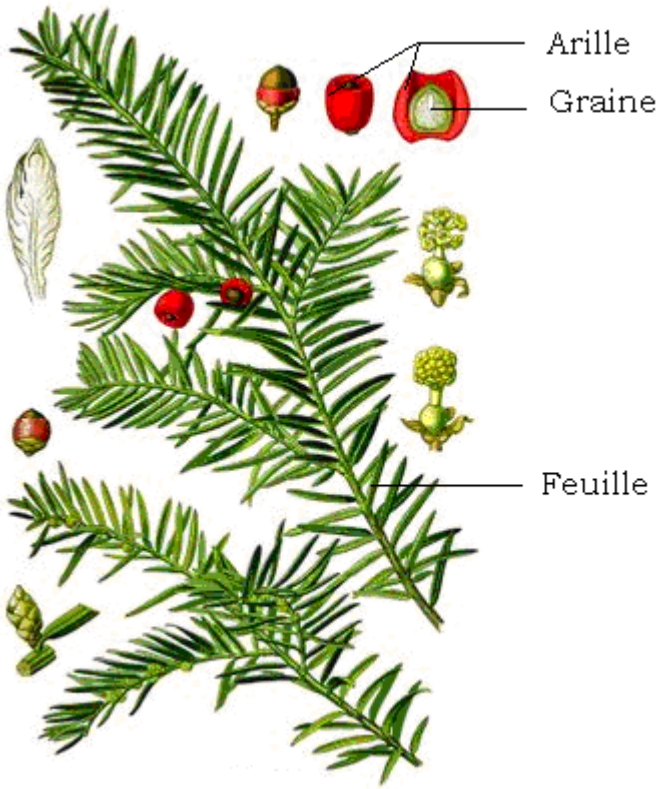


Figure 20 : Illustration de tous les éléments botaniques de *Taxus baccata*.

1.2 Emplois historiques [44, 46, 47, 51, 52, 53, 54]

Pendant longtemps symbole de mort, l'If était utilisé depuis la préhistoire comme poison de flèches du fait de sa toxicité et les effets de ce poison ont été décrits dans la littérature latine et grecque. Jules César en parle même dans le sixième livre De *bello gallico* où Catuvolcus, le vieux chef de la tribu celtique d'Eburones a préféré se tuer avec le bois d'if que de subir la capitulation des Romains. Les Gaulois pour qui il était donc sacré, l'utilisaient comme arbre des cimetières car il assurait le lien entre les vivants et les morts. Cependant les grecs considéraient que dormir à l'ombre de ces arbres représentait un risque mortel.

La disparition des forêts d'Ifs en Europe s'explique par plusieurs raisons. D'une part, les ifs ont été arrachés car ils étaient très toxiques pour le bétail et d'autre part, ils ont servi à fabriquer des lances pendant la préhistoire, des arcs meurtriers et des flèches lors des très nombreuses guerres notamment à Azincourt en 1415 mais également à confectionner des objets d'art ou des instruments à cordes, et à être utilisé en ébénisterie et marqueterie du fait de ses qualités remarquables : dureté, homogénéité, grain, etc.

Maintenant, l'If est devenu symbole de vie puisqu'on en extrait des substances anticancéreuses comme nous le verrons par la suite.

1.3 Phytochimie

1.3.1 Composition chimique globale [51, 52]

La composition chimique de l'if est très complexe. Différentes catégories de métabolites sont représentées dans les feuilles, les tiges, l'écorce et les racines.

En effet, on retrouve des oses, des polysaccharides et cyclitols, des acides gras, des stérols, des bisflavonoïdes, des proanthocyanidols, des lignanes, et des hétérosides cyanogènes.

De plus, on trouve des diterpènes à noyau taxane qui sont les plus intéressants

pharmacologiquement et dont nous allons parler plus en détail dans le reste du chapitre. Certains sont strictement diterpeniques comme la baccatine par exemple et d'autres sont amidiques comme le taxol. Ils sont souvent considérés d'ailleurs comme des pseudo-alcaloïdes mais ne présentent pas d'azote intracyclique. Les taxoïdes sont en quantité différentes dans les différents organes de la plante. Nous pouvons retrouver 0.06% de taxol dans les feuilles pour 0.01% dans l'écorce du tronc. Cela représente un frein très important dans la production du paclitaxel et du docétaxel comme nous le verrons par la suite. Cependant les feuilles renferment un analogue structural du taxol en quantité relativement importante, de 0.2 à 1 gramme par kilogramme de feuilles permettant de trouver une parade à cet inconvénient. Biogénétiquement, les taxoïdes sont issus de la cyclisation du diphosphate de géranylgéranyle en verticillène bicyclique grâce à une cyclase. Le verticillène bicylique donnera ensuite le taxa-4(5), 11(12)-diène qui recevra ensuite différentes fonctions.

1.3.2 La découverte des composés pharmacologiquement actifs et leur fabrication

1.3.2.1 Leur découverte **[47, 53, 55, 56, 57, 58]**

Au début des années 1960, le botaniste Arthur Barclay installé dans l'état de Washington, et sous contrat avec le NCI, National Cancer Institute, crée une collection de tiges et d'écorces d'un arbre poussant majoritairement sur la côte Est des Etats-Unis. Il s'agit de *Taxus brevifolia*. En 1964, des chercheurs découvrent que l'extrait de cet arbre est toxique vis-à-vis des cellules cancéreuses. A partir de ce moment, un défi scientifique est lancé. Réussir à produire une nouvelle molécule anticancéreuse très efficace.

En 1967, le paclitaxel (Taxol®) est isolé de l'écorce de *Taxus brevifolia* par le Docteur Monroe Wall, chimiste de Caroline du Nord. L'année suivante, sa purification et sa bioactivité feront l'objet d'une discussion à l'American chemical society à Miami beach.

Ce n'est que cinq années plus tard, en 1971, que Wall, Wani et McPhail publient la structure moléculaire complète du paclitaxel. Elle a été élucidée grâce aux rayons X et au spectromètre de masse. Ils décriront alors le Taxol® comme le nouvel agent

antileucémique et anticancéreux. Mais devant le peu d'intérêt suscité par le National Cancer Institute, le paclitaxel n'a pas été breveté.

Pourtant certains scientifiques ont persévéré et en 1979, le mécanisme d'action unique de cette molécule a enfin été élucidé par Susan Horwitz et son équipe. Ils ont réussi à montrer qu'elle favorise l'assemblage des protéines α et β de la tubuline dans les microtubules. Cela a eu le mérite d'attirer enfin l'attention du NCI. Malheureusement les problèmes s'additionnent. En effet, seule une faible quantité de paclitaxel peut être extraite par arbre. Un arbre centenaire ne fournit qu'un gramme de paclitaxel soit la moitié de la quantité nécessaire pour traiter une seule personne par an et l'écorçage de cet arbre, nécessaire pour obtenir la molécule, entraîne la mort de l'arbre. De plus, ces ifs ne poussent que dans des régions bien déterminées du nord des Etats-Unis et leur croissance est très lente. Et le fait que la molécule soit insoluble dans l'eau va poser des problèmes dans l'exploitation pharmaceutique.

Néanmoins au début des années 1980, Pierre Potier et ses collaborateurs, chercheurs à l'ICSN à Gif sur Yvette, ont entrepris d'autres recherches sur les Ifs. Ils ont été les premiers à montrer qu'il existait dans les aiguilles de l'If européen un précurseur inactif, la 10-désacétyl-baccatine III, pouvant servir de molécules de départ dans l'hémi-synthèse du paclitaxel. Alors l'utilisation des feuilles permettrait d'éviter l'abattage massif des arbres puisqu'elles sont en quantité importante sur l'arbre et renouvelables chaque année. De plus, après cinq années d'effort, plusieurs intermédiaires de synthèse ont été obtenus et évalués. L'un d'eux fut trouvé dix fois plus actif dans le test d'inhibition de la dépolymérisation des microtubules que le paclitaxel. Une nouvelle molécule anticancéreuse fut alors découverte, le docétaxel ou Taxotère®. Il faut savoir également que le problème de l'insolubilité dans l'eau a pu être contrecarré par l'utilisation de Crémophor. Cependant ce dernier pose des problèmes d'allergies assez sévères.

A partir de 1983, les études cliniques chez l'homme ont donc été lancées. Entre 1983 et 1984 se sont déroulés les essais de phase I puis de 1985 à 1986 les essais de phase II. Lors de ces essais, l'activité du paclitaxel sur le cancer de l'ovaire a été révélée. Le laboratoire Bristol-Myers-Squibb a reçu l'autorisation du NCI de commercialiser le taxol après 30 années de travaux. Le cancer de l'ovaire sera la première indication thérapeutique du paclitaxel en 1993, suivra ensuite l'indication du taxol dans le cancer du sein en 1995, puis en 1998 l'utilisation de Taxol® associé au cisplatine dans le cancer du

poumon non à petites cellules. Les indications du paclitaxel seront détaillées dans un paragraphe suivant.

Les méthodes d'obtention du paclitacel ont évolué avec le temps puisque les demandes étaient de plus en plus importantes. Après l'extraction faite à partir de 1993, les chercheurs ont mis au point l'hémi-synthèse en 1998. Ce procédé a permis d'obtenir un principe actif plus performant mais qui ne règle encore pas le problème de l'approvisionnement. Depuis 2002, le paclitaxel est obtenu par des techniques de biotechnologie et notamment grâce à la technique « Plant Cell Fermentation », mis au point par Bristol-Myers-Squibb. Cette technique sera détaillée dans le paragraphe suivant.

Des taxanes de deuxième et de troisième génération sont en cours de conception et de mise au point. Ces molécules ont pour but de résoudre les problèmes d'insolubilité, les effets secondaires, la biodisponibilité et la biodistribution restreintes, l'administration intraveineuse, etc.

1.3.2.2 Leur fabrication par la méthode « Plant Cell Fermentation » **[52, 64, 73]**

La « Plant Cell Fermentation » consiste à faire produire le paclitaxel par des cellules de *Taxus* dont il faut choisir la meilleure espèce possible pour avoir la meilleure production possible, tant en terme de quantité qu'en terme de qualité. C'est pourquoi des études ont été menées sur *T. brevifolia*, *T. baccata*, *T. cuspidata*, *T. chinensis*, *T. canadensis*, *T. yunnanensis* et *T. x media* (un croisement entre *T. baccata* et *T. cuspidata*).

L'isolement du paclitaxel a commencé par une extraction à l'éthanol des tissus de l'écorce de *Taxus brevifolia*. Puis d'autres essais ont été effectués sur d'autres tissus de cette espèce mais également sur les autres espèces précitées. C'est ainsi que les chercheurs ont observé que la concentration de paclitaxel était supérieure dans les jeunes aiguilles que dans les autres tissus de *Taxus*. C'est donc à partir de ce tissu de jeunes aiguilles que le cal a été formé.

Des aiguilles saines, lavées, stérilisées puis mises en culture dans un milieu solidifié ont donné naissance à des cellules indifférenciées groupées en amas cellulaires.

Puis ceux-ci ont été placés dans un milieu de croissance liquide puis mis en culture dans un milieu nutritif spécifique à une température adéquate permettant la synthèse de paclitaxel par les cellules. Certains agrégats ont alors été sélectionnés puis cultivés séparément de nouveau sous forme de suspensions, ce qui a permis d'identifier plusieurs clones cellulaires. Après avoir vérifié l'absence de contamination bactérienne, les souches ont été retenues en fonction de leur potentiel de croissance et de synthèse du paclitaxel et ont été ensuite isolées puis congelées. Ces souches constituent la banque cellulaire primaire.

Quelques flacons de la banque cellulaire primaire ont été décongelées et les cellules mises en culture pour qu'elles se multiplient. Les cellules ainsi produites ont été réparties dans de nombreux flacons et à nouveau congelées. Ceci constitue la banque cellulaire primaire servant de point de départ à la production industrielle.

La production industrielle, faite par « Plant Cell Fermentation », est réalisée à partir de nombreux flacons de la banque cellulaire secondaire. Les cellules décongelées sont mises en suspension dans un milieu nutritif particulier. De nombreuses compositions de milieu ont été passées au crible pour optimiser la production de paclitaxel. Il en est ressortit que le milieu devrait être basique et que le volume de certains composants devaient être augmenté ou diminué pour optimiser la croissance. Nous pouvons citer quelques exemples.

- ♠ Au niveau des nutriments :
  - ♣ Les composés phénoliques et les produits de leur oxydation inhibent l'activité de certaines variétés d'enzymes donc entraînent des dommages sur le métabolisme.
  - ♣ Le saccharose ne doit pas être ajouté tel que mais la solution de saccharose doit être filtrée avec une membrane de 0.22 µm.
  - ♣ Le méthyljasmonate stimule la production de paclitaxel et les recherches ont permis de montrer que l'induction était maximale pour une concentration de 100 µmol/L de MeJA. Le précipité blanc qu'il permet de former renferme 30 à 50% de taxane.
- ♠ Au niveau des gaz :
  - ♣ Une haute concentration en dioxyde de carbone permet d'inhiber la production et l'activité de l'éthylène, qui inhibe la production du taxoïde.

Donc une supplémentation en CO_2 peut maintenir un haut taux de croissance des cellules.

- ♣ La production semble augmenter lorsque le niveau de dioxygène dissous augmente de 20 à 40-60% dans un bioréacteur.

- ♠ Au niveau des conditions extérieures :
  - ♣ Lorsque la densité des cellules est de 38 g/L au lieu de 13 g/L, la production de paclitaxel est trois fois plus élevée.
  - ♣ La production est plus importante quand le milieu est soumis à l'influence de la lumière mais sans agitation.

Ensuite le liquide de fermentation est recueilli et le paclitaxel est ainsi isolé à l'aide de solvants et de techniques de fractionnement. Bien évidemment il s'en suit une vérification de la pureté par chromatographie liquide haute performance ou par chromatographie gazeuse. Puis une dernière étape de purification est réalisée par chromatographie sur colonne puis recristallisation.

En conclusion, la technique de « Plant Cell Fermentation » est un procédé fiable, reproductible et contrôlé et qui permet de produire du paclitacel de haute qualité et indépendamment de la source naturelle.

1.3.3 La structure chimique de ces molécules et leurs relations structure-activité.

1.3.3.1 La structure **[47, 57, 58, 59]**

Le Taxol® et le Taxotère® sont des diterpènes tricycliques, dont la structure de base est identique puisque la molécule servant de précurseur est la même : le 10-désacétylbaccatine III (Figure 21). Elles sont formées d'un squelette taxane avec un noyau oxétane et d'une chaîne latérale estérifiée sur le carbone 13. Ces éléments sont indispensables pour conférer l'activité cytotoxique. De plus elles possèdent onze centres asymétriques et le seul stéréo-isomère à être actif est le [1S,2R,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S,2'R,3'S].

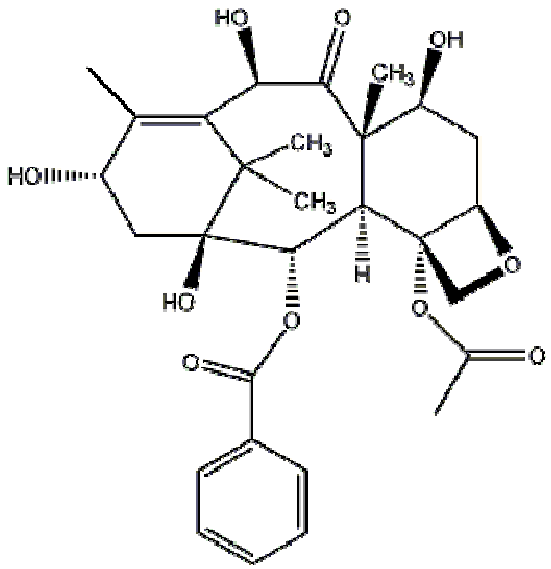


Figure 21 : Structure du 10-désacétylbaccatine III

Les différences entre les deux molécules anticancéreuses résident en deux points : le carbone 10 et le carbone 13. Le docétaxel (Figure 23) se différencie donc du paclitaxel (Figure 22) par un radical tert-butoxycarbonylamino en position 3' de la chaîne latérale et par l'absence d'acétyl en position 10 du squelette taxane. Ces modifications structurales conduisent à une modulation du niveau de l'activité antimitotique. Par conséquent, de nouveaux remaniements sur le cycle taxane et/ou sur la chaîne latérale pourraient éventuellement conduire à des taxoïdes de seconde génération et éventuellement plus puissants que ceux actuellement utilisés et même avoir un spectre d'action élargit.

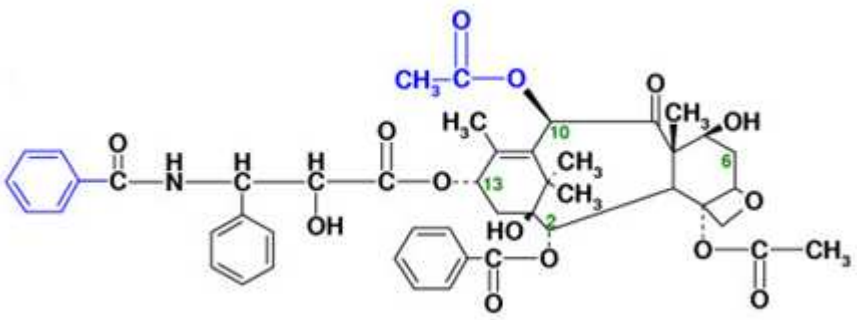
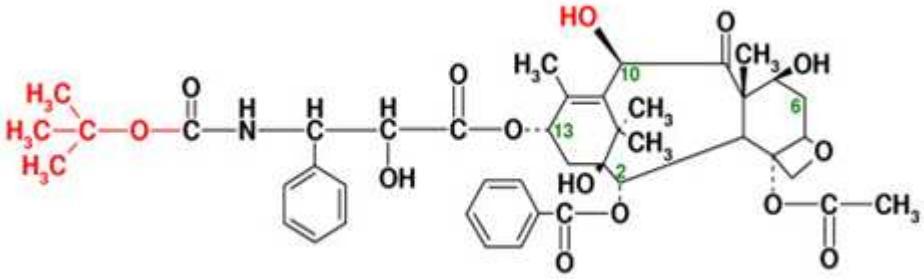


Figure 22 : Structure du TAXOL®, Paclitaxel.



<u>Figure 23</u> : Structure du TAXOTERE®, Docétaxel.

1.3.3.2 Relations structure-activité **[58, 63, 64]**

Certaines des fonctions sont indispensables aux molécules pour qu'elles puissent agir sur les cellules cancéreuses.

♠ <u>Au niveau du squelette :</u>

La réduction du benzoate en position 2 du docétaxel ou du paclitaxel conduit aux analogues 2cyclohexanoyl conservant une certaine activité cytotoxique. Cependant l'activité est perdue en introduisant des substituants en para du benzoate, mais en position méta, la cytotoxicité est maintenue voire accrue. Par conséquent, ce groupe benzoate a un rôle important dans l'affinité du paclitaxel pour la tubuline.

Le cycle oxétane en C4-C5 a également un rôle essentiel. Ce cycle à quatre chaînons est impliqué dans le blocage conformationnel du squelette diterpénique et de la chaîne latérale. L'ouverture ou la contraction de ce cycle conduit à une décroissance très importante de l'activité. En effet, ce nouveau produit serait vingt fois moins actif. La substitution de l'oxygène par un soufre aurait la même conséquence sur la cytotoxicité.

L'enlèvement du groupement O-Acétyl, porté par le carbone 4 entraîne une légère diminution de l'activité. Mais le remplacement par un autre groupe peut éventuellement augmenter l'activité.

Un grand nombre de modifications sont permises en position 7. En effet, une épimérisation, une acylation, voire un retrait de la fonction hydroxyle ne provoque pas de

perte significative de l'activité biologique. Cependant l'oxydation de cette fonction alcool conduirait à une cétone instable et moins bioactive. Mais le 7déoxypaclitaxel serait légèrement plus cytotoxique que le paclitaxel.

La réduction du méthyle en 8 peut améliorer légèrement l'activité. L'enlèvement du groupe acétyl en C10 n'a pas d'effet sur l'activité puisque le taxotère ne possède pas cette fonction. Il a une fonction hydroxyle comme nous l'avons vu précédemment.

Le 19-hydroxydocétaxel aurait une activité comparable au docétaxel sans cette fonction et apporterait une meilleure hydrosolubilité.

Au vue de ces données, on peut remarquer que la partie supérieure de la molécule, c'est-à-dire les positions 7, 8, 9, 10 et 19 du squelette taxane tolère de nombreuses modifications donc ne joue pas un rôle essentiel dans la fixation de la molécule à son site de liaison sur la tubuline et sur la cytotoxicité.

♠ Au niveau de la chaîne latérale :

La protection du groupe hydroxyle en C2' entraîne une perte d'activité en termes de stabilisation des microtubules. En effet, le 2'déoxypaclitaxel est 70 fois moins cytotoxique que le paclitaxel. L'introduction d'un acyl en 2' tel qu'un acétyl ou une chaîne acyle hydrosolubilisante diminuerait également l'activité sur les microtubules.

Le groupement phényl en 3' a un rôle important. On peut noter que son remplacement par un méthyl ou un hydrogène diminue considérablement la cytotoxicité. Néanmoins l'activité biologique est maintenue avec une substitution par des groupes non basiques et pas trop encombrants, et de préférence en para du cycle phényl, puisque la cytotoxicité est fortement diminuée avec des substituants en méta ou en ortho. Concernant les modifications au niveau de l'atome d'azote en 3', les produits obtenus seront dépourvus d'activité biologique. L'introduction de groupements fonctionnels sur le résidu tert-butyl du docétaxel tels que chloro, trifluoro, méthyl, hydrogène, hydroxyl, diméthylamino fait diminuer l'activité.

On peut faire remarquer qu'une hydroxylation en alpha sur le carbone 6 permet d'aboutir au métabolite majeur produit par les humains. Cette molécule représente un

chemin de détoxification et d'élimination du paclitaxel chez l'homme. Cependant elle est moins active que le taxol.

1.4 Pharmacologie

1.4.1 Mécanisme d'action

Le paclitaxel et le docétaxel exercent des effets anticancéreux à deux niveaux : cellulaire et supracellulaire.

1.4.1.1 Au niveau cellulaire **[60, 61, 62, 63, 64]**

Les microtubules forment un réseau complexe de filaments protéiques s'étendant dans le cytoplasme. Ils peuvent être assimilés à un tube creux dont la paroi est constituée d'hétérodimères de tubuline, formé de sous-unités α et β de 50 kDa chacunes. La tubuline est organisée en protofilaments, en général au nombre de 13, parallèle à l'axe du cylindre. Ces microtubules participent à la formation du fuseau mitotique mais également à la maintenance de la structure cellulaire.

Les taxoïdes se fixent sur la partie N-terminale de la sous-unité β de la tubuline, mais ce site d'interaction est présent seulement sur la tubuline polymérisée. Ce site de fixation est distinct des autres agents actifs sur la tubuline tels que la vinblastine ou la colchicine par exemple.

L'interaction entre le paclitaxel ou le docétaxel et la tubuline produit deux types d'effets selon la concentration du taxoïde.

- ♠ Lorsque la concentration est inférieure au nanomolaire, la réaction est en faveur de la formation des microtubules. La stabilisation des microtubules formés, qui sont donc non fonctionnels, rompt la dynamique requise pour la division cellulaire (élongation et raccourcissement) et les fonctions vitales durant l'interphase. Par conséquent, il y a un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M *via* l'inhibition de la formation du fuseau mitotique. Les cellules en mitose sont plus sensibles aux

taxoïdes et justement ces derniers exercent une cytotoxicité préférentielle sur les cellules en phase M. La mort cellulaire semble se produire rapidement après l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M et il se produira alors une condensation des chromosomes, la formation de protubérences au niveau de la membrane plasmique et la fragmentation internucléosomique de l'ADN.

- ♠ Lorsque la concentration est plus forte que le nanomolaire, la masse de tubuline polymérisée augmente considérablement dans la cellule, ce qui traduit la formation de nouveaux microtubules courts et libres dans le cytoplasme. A forte concentration, le paclitaxel est moins cytotoxique qu'à faible concentration.

Le mécanisme « fondamental » est le même pour tous les taxoïdes. Néanmoins des études ont montré que le docétaxel est actif à une concentration deux fois plus faible que le paclitaxel. La plus forte cytotoxicité du docétaxel pourrait s'expliquer par la différence de vitesse d'influx et d'efflux cellulaire comparé au paclitaxel. Cette différence d'affinité est sûrement à l'origine des différences au niveau des paramètres cinétiques et thermodynamiques de la transformation tubuline/microtubules.

1.4.4.2 Au niveau supracellulaire **[62, 63]**

L'activité antiangiogénique de ces taxoïdes, à dose infracytotoxique, doit induire une inhibition de l'extension tumorale et une diminution des phénomènes de dissémination.

1.4.2 Données sur la composition et la pharmacocinétique des médicaments **[60, 61, 62, 64]**

La composition de ces médicaments est originale étant donné leur insolubilité dans l'eau.

En effet, le taxol sera administré dans un mélange de Crémophor® EL et éthanol. Le Crémophor® EL ou huile de ricin polyoxyéthylénée est un détergent, qui va altérer les propriétés pharmacocinétiques de la molécule de paclitaxel. Cependant il a un pouvoir allergisant important. C'est pourquoi des recherches du laboratoire Bristol-Myers-Squibb

ont été effectuées et avaient deux priorités : la pureté et la stabilité. Une étape supplémentaire de purification a donc été intégrée dans le protocole de fabrication du Crémophor® EL standard conduisant à l'obtention du Crémophor® EL purifié de BMS. Cette étape consiste à faire passer le Crémophor® EL standard sur une colonne chaude contenant de l'oxyde d'aluminium. Cela permet d'éliminer les acides gras libres, à l'origine des réactions allergiques éventuelles et d'avoir une meilleure stabilité du produit fini.

Concernant le docétaxel, il est dissous dans du polysorbate 80 ou Tween 80, un émulsifiant, qui semble moins interférer avec le médicament et dans de l'alcool éthylique servant de solvant comme dans le cas du paclitaxel.

La pharmacocinétique de ces molécules comporte quelques différences.
La distribution plasmatique du paclitaxel est linéaire pour des perfusions de 6 ou 24 heures, selon un modèle biexponentiel mais ne l'est pas pour des perfusions de plus courtes durées. La concentration plasmatique maximale est très variable selon le schéma d'administration et selon le patient mais la diffusion plasmatique du produit est très importante. Le docétaxel, quant à lui, a une cinétique indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments. La phase tardive est due à la sortie lente du docétaxel du compartiment périphérique.

Ces deux taxanes ont un taux de liaison aux protéines plasmatiques élevé. En effet, le paclitaxel se lie à 89-98% à la tubuline ou aux organites intracellulaires alors que le docétaxel a un taux de liaison de 95%.

Leur élimination est à la fois rénale et hépatique. Pour l'un comme pour l'autre, la clairance rénale contribue peu à la clairance totale du médicament. L'excrétion urinaire survient en premier et concerne 5 à 6% de la dose totale administrée. Le rein n'est donc pas la voie principale d'élimination. Par contre, le métabolisme hépatique et l'excrétion biliaire sont responsables de la plus grande partie de la clairance totale. Pour le paclitaxel, environ 40% de la dose reçue et les dérivés hydroxylés produits sont retrouvés dans la bile. Il est principalement métabolisé par des isoenzymes du cytochrome P-450, notamment 3A4 et 2C8, qui forment majoritairement du 6αhydroxypaclitaxel. Concernant le docétaxel, l'excrétion fécale représente 75% de l'excrétion totale. Lorsque que l'on marque le docétaxel par du carbone 14, 80% de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs dont un principal et trois secondaires et de très faibles quantités de produits inchangés.

1.4.3 Indications et conditions de prescription **[60, 61]**

Le Taxol® et le Taxotère®, commercialisés respectivement pour la première fois en 1994 et 1996, ont une AMM identique dans le cancer du sein et le cancer bronchique non à petites cellules mais ils ont aussi deux indications différentes. En effet, le paclitaxel a également une AMM dans le cancer de l'ovaire et dans le sarcome de Kaposi, alors que le docétaxel a une AMM dans le cancer de la prostate et dernièrement dans le cancer gastrique. Il faut savoir néanmoins que le paclitaxel, en 1981, avait déjà été commercialisé mais dans le traitement symptomatique de la constipation. Il s'agissait en effet de poudre de muqueuse intestinale, d'extrait biliaire, etc. Malgré ces AMM, certains médecins les utilisent pour soigner d'autres cancers comme par exemple le cancer rénal, le cancer de l'endomètre, le cancer du foie, le mélanome, etc. Des recherches sont encore en cours et comparent les traitements habituels à de nouvelles associations pour éventuellement pouvoir améliorer la durée de vie, le temps sans progression, les conditions de vie du patient, etc. Dans quelques années, d'autres indications viendront peut-être se rajouter à la liste actuelle.

Pour le cancer du sein, plusieurs schémas sont proposés en fonction de la clinique, de la biologie, des antécédents de traitement.

Le paclitaxel (175 mg/m²) sera proposé en traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association avec une anthracycline chez les patientes auxquelles un traitement par anthracycline convient étant donné leur forte cardiotoxicité notamment ou en association avec le trastuzumab chez les patientes avec une surexpression HER-2 classée 3+ en immunohistochimie et auxquelles une anthracycline ne convient pas. Le docétaxel (75 mg/m²), dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, pourra être associé à la doxorubicine (50mg/m²) chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette affection, ou associé à la capécitabine (1250 mg/m², deux fois par jour) ou en monothérapie (100 mg/m²) après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comportant une anthracycline.

Dans le cancer du sein métastatique, le paclitaxel associé au gemzar® sera utilisé chez les patientes en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. Le docétaxel (100 mg/m²) sera, lui, associé au trastuzumab lorsqu'il y aura une sur-expression tumorale de HER- 2 chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec envahissement

ganglionnaire, le docétaxel (75 mg/m²) sera associé à la doxorubicine (50 mg/m²) et au cyclophosphamide (500 mg/m²). Le paclitaxel, dans cette indication, sera envisagé après un traitement par cyclophosphamide et anthracycline et devra être considéré comme une alternative à une prolongation de traitement par anthracycline.

En ce qui concerne le cancer du poumon non à petites cellules, le paclitaxel (175 mg/m²) sera associé au cisplatine (80 mg/m²) chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie. Et le docétaxel (75 mg/m²), également associé au cisplatine (75 mg/m²) sera administré toutes les trois semaines dans le carcinome bronchique localement avancé ou métastatique chez des patients n'ayant reçu aucune chimiothérapie antérieure dans cette indication. Il sera également utilisé à la même dose en monothérapie après un échec d'une chimiothérapie antérieure.

Le paclitaxel (135 mg/m² en perfusion de 24 heures) est également prescrit, comme vu précédemment, dans le carcinome de l'ovaire, dans le traitement de première intention, chez les patientes présentant une maladie avancée ou résiduelle après une laparotomie initiale en association avec le cisplatine (75 mg/m²) et dans le traitement de seconde intention, chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine à la posologie de 175mg/m² en perfusion de 3 heures. Depuis 2005, une AMM a été donné pour le sarcome de Kaposi lié au SIDA à un stade avancé et après échec d'un traitement antérieur par des anthracyclines liposomales.

Le docétaxel (75 mg/m²) est proposé dans le cancer de la prostate métastatique hormono-résistant avec de la prednisone par voie orale à la posologie de 5 mg deux fois par jour. En 2006, le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique et de la jonction œsogastrique été ajouté à la liste des indications de ce médicament. A J1, le docétaxel (75 mg/m²) et le cisplatine (75 mg/m²) seront administrés et de J1 à J5 ce sera du 5-fluorouracile à la dose de 750 mg/m²/j.

<u>Tableau II</u> : Différentes indications au niveau des AMM de Taxol® et de Taxotère®.

	TAXOL®	TAXOTERE®
Cancer du sein	Traitement adjuvant avec envahissement ganglionnaire après traitement par anthracycline et cyclophosphamide.	Traitement adjuvant avec envahissement ganglionnaire mais opérable, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide.
	Localement avancé ou métastatique - en association à anthracycline - en association au trastuzumab chez les patientes surexprimant HER-2 classée +3 et auxquelles une anthracycline ne convient pas.	Localement avancé ou métastatique - après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline ou agent alkylant. - chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette affection. - après échec à une chimiothérapie ayant comporté une anthracycline.
	Métastatique - en association avec le paclitaxel chez les patientes en rechute après chimiothérapie adjuvante / néoadjuvante. - en monothérapie chez les patientes en échec ou non candidates au traitement classique par anthracycline.	Métastatique en association au trastuzumab lors d'une surexpression tumorale de HER-2 chez les patientes non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
Cancer bronchique non à petites cellules	En association au cisplatine chez des patientes non candidates à une chirurgie potentiellement curative +/- une radiothérapie.	

Carcinome de l'ovaire	En 1ère intention. maladie avancée ou résiduelle (> 1 cm) après laparotomie initiale en association avec cisplatine.	
	En 2nd intention. carcinome métastatique après échec du traitement à base de sels de platine.	
Sarcome de Kaposi	Lié au SIDA, au stade avancé et après échec d'un traitement antérieur par anthracyclines liposomales.	
Cancer de la prostate		Métastatique hormono-résistant
Cancer digestif		Adénocarcinome gastrique métastatique et de la jonction œsogastrique

Le paclitaxel et le docétaxel sont des médicaments à prescription restreinte et hospitalière, réservés aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie, qui nécessiteront une surveillance particulière pendant le traitement étant donné les effets indésirables graves qu'ils peuvent provoquer.

1.4.4 Modalités de préparation et d'administration **[60, 61]**

1.4.4.1 Préparation **[60, 61]**

Comme tout antinéoplasique, ces médicaments doivent être manipulés et préparés avec prudence par du personnel formé. La préparation doit se faire au sein d'une unité centralisée de préparation de cytotoxiques (UCPC).

Le docétaxel est fourni avec un solvant spécifique et dilué dans une poche de 250mL de chlorure de sodium 0,9% (NaCl 0,9%) ou glucose 5%. La préparation ainsi

obtenue est stable 4 heures à température ambiante.

Le paclitaxel est présenté en solution prête à l'emploi à diluer dans au choix une poche de NaCl 0.9%, glucose 5%, mélange de glucose 5% et de NaCl 0.9% ou mélange de glucose 5% et solution de Ringer. Lors de la préparation, une turbidité peut apparaître et sera lié à l'excipient du produit. Elle ne sera pas éliminée par filtration. Par conséquent, le médicament devra être perfusé à l'aide d'une tubulure munie d'une membrane filtrante à micropores de diamètre inférieur ou égal à 0.22 µm. De plus, une autre précaution est à prendre concernant le choix des matériaux de perfusions. En effet, au contact de l'huile de ricin polyoxyéthylénée contenu dans le médicament, le PVC peut libérer du di-(2-éthylhexyl)phtalate ou DEHP. Par conséquent, pour éviter l'exposition du patient à ce composé, il faudra conserver les solutions des poches en plastique (en polypropylène ou en polyoléfine) et le perfuseur utilisé devra être sans PVC. Cette préparation, une fois réalisée, peut être conservée 27 heures à +25°C.

1.4.4.2 Administration **[60, 61]**

Avant toute administration d'un de ces deux taxanes, une prémédication est indispensable. Elle comporte un corticoïde par voie orale, pour le docétaxel, tel que le dexaméthasone à la posologie de 16 mg par jour répartit en deux prises quotidiennes. Ce traitement devra être poursuivit pendant trois jours en commençant la veille de la perfusion. Pour le paclitaxel, le schéma est plus compliqué et associe un corticoïde, un antihistaminique H1 et H2. Le dexaméthasone à 20 mg devra être administré par voie orale 6 à 12 heures avant le début de la perfusion ou par voie veineuse 30 à 60 minutes avant. Le dexchlorphéniramine 5 mg et la cimétidine à 300 mg seront administrés en IV également 30 à 60 minutes avant la perfusion de paclitaxel.

Tableau III : Prémédication usuelle avant perfusion de Taxol®.

Moment de l'administration avant la perfusion de Taxol®	Produit	Dose	Voie d'administration
12 et 6 heures	dexaméthasone ou prednisolone	20 mg 130 mg	p.o. p.o.
30 à 60 minutes	dexchlorphéniramine + cimétidine ou ranitidine	5 mg 300 mg 50 mg	IV IV IV

Au cours de la perfusion, la surveillance du patient est indispensable. Tout d'abord, l'aspect de la solution devra être régulièrement contrôlé et la perfusion devra être arrêtée s'il se forme un précipité. De plus, il faudra vérifier les constances physiologiques comme les pulsations, la pression artérielle et la fréquence cardiaque dès la première demi heure et jusqu'à la fin de la perfusion mais également la voie intraveineuse, qui peut être un cathéter, une chambre implantable (ou une voie veineuse périphérique ne se fait plus...)

1.4.5 Pharmacovigilance

1.4.5.1 Toxicité des ifs **[46]**

♠ Circonstances de l'intoxication

La consommation des fruits est presque toujours le fait des jeunes enfants notamment entre 1 et 3 ans comme le montre le graphique situé ci-après et ce geste est fréquent. Ils sont attirés par la couleur de l'arille et la saveur ne les décourage en rien. En effet, la pulpe de l'arille a une saveur douceâtre, sucrée et une texture peu gélatineuse. Elle est souvent consommée par les oiseaux. Quant à la graine, très dure, elle libère un goût très amer lorsqu'elle est mâchée, ce qui dissuade généralement de l'avaler. Par conséquent, elle est souvent ingérée non mâchée ou recrachée.

La consommation des feuilles est délibérée dans la presque totalité des cas, elles sont alors ingérées dans un but de suicide en nature ou après une décoction. Mais

d'autres cas ont été décrits dans la littérature :

- ♠ une enfant autiste
- ♠ un homme souffrant d'antécédents psychiatriques, consommant régulièrement des plantes « bonnes pour la santé »
- ♠ un homme présentant des troubles comportementaux.

Le recours à l'if dans un but suicidaire est une pratique ancienne. César rapporte l'un des premiers cas connus dans *La Guerre des Gaules*. Et la première publication médicale sur un décès lié aux feuilles d'if serait un article publié en 1836.

En résumé, toutes les parties de l'if, feuilles, bois, écorce, racine et graine sont toxiques sauf l'arille, partie charnue du fruit. Cela explique en partie pourquoi ces arbres ont été largement abattus des parcs où séjournait le bétail puisque les chevaux, les ânes, les bovins, les moutons, etc. s'intoxiquaient fréquemment, voire mourraient après consommation de feuilles en particulier. Les chevaux notamment sont très sensibles puisqu' ils peuvent mourir très rapidement après l'ingestion d'aiguilles d'if. La dose mortelle est estimée pour le cheval à 0.5 à 2 g/kg de poids corporel.

- ♠ Chiffre

D'après la base de données des centres anti-poisons (CAP), 1013 cas d'intoxication par l'If ont été enregistrés entre 2000 et 2008 en France, et plus particulièrement 112 cas relevés par le centre anti-poisons de Nancy (Tableau IV). Les chiffres ont permis de montrer deux principales périodes d'intoxication dans l'année : les mois d'avril et mai, correspondant à la floraison puis les mois de juillet à octobre, correspondant à la fructification.

Tableau IV : Nombre de cas d'intoxication à l'If.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Nombre de cas dans les **CAP de France**	118	105	173	63	123	78	98	137	118
Nombre de cas au **CAP de Nancy**	15	8	18	8	15	12	8	19	9

L'âge est également à prendre en compte dans les intoxications par cette plante. En effet, les enfants sont les principales « victimes » du fait de l'abondance des fruits, de la couleur attirante, et tout simplement de leur curiosité et de l'envie de jouer. Les enfants de un à trois ans représentent 72,7% des cas d'intoxication depuis 2000 avec un pic pour les enfants de 2 ans (Tableau V).

Tableau V : Intoxication à l'If chez les enfants de un à trois ans.

Age	Nombre de cas entre 2000-2008	Pourcentage de cas par tranche d'âge
1 an	124	12.3 %
2 ans	401	39.6 %
3 ans	211	20.8 %

Le graphique (Figure 24) permet de montrer la tendance des intoxications. Comme nous l'avons déjà vu précédemment, les enfants sont les principaux acteurs mais une autre population est concernée. La circonstance est toute autre. Cette fois, l'if est utilisé dans le cadre d'une tentative de suicide. Celle-ci est rare mais représente quelques cas chaque année. Les centres anti-poisons ont décrit vingt-cinq cas depuis 2000 sur notre territoire et 19 ont concernés des hommes. D'après les chiffres, on peut observer deux pics : un pic concerne les personnes de quinze à vingt-cinq ans et un second concerne les adultes de la quarantaine.

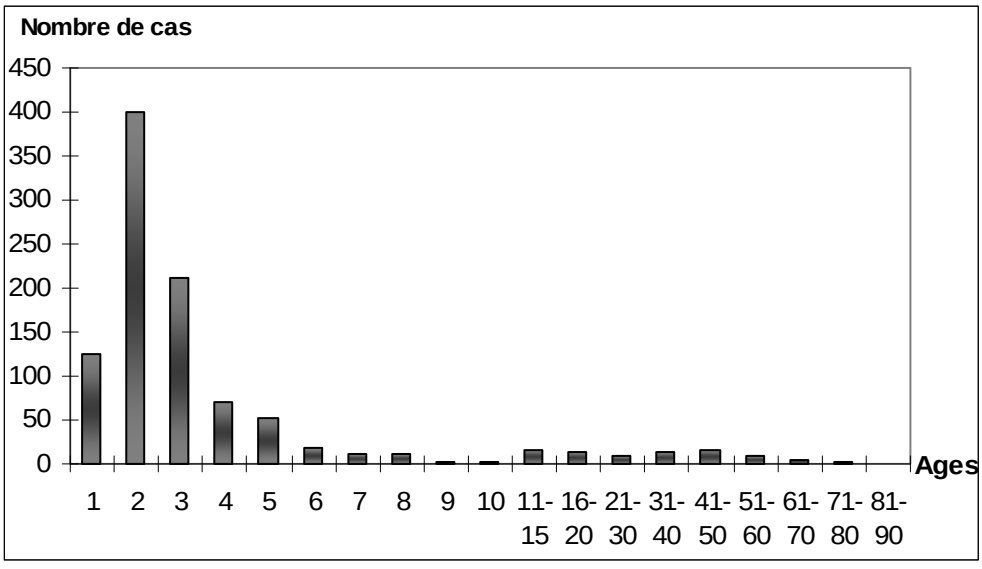


Figure 24 : Nombre de cas d'intoxication par l'If en fonction de l'âge.

Parmi les circonstances répertoriées par les centres anti-poisons français, on peut également retrouver des erreurs alimentaires par méprise botanique, des accidents de jardinage, bricolage ou de ménage ainsi que des accidents professionnels. Les plus importants restent les accidents de la vie courante ou les accidents par défaut de perception. Quelques cas d'acte criminel ont aussi été mentionnés.

♠ Le toxique …

L'if renferme un poison mortel, la taxine. C'est un ester de l'acide 3-diméthylamino-3-phénylpropionique. Elle a une action proche de celle des antiarythmiques de classe I et IV de Vaughan-Williams. Sa concentration augmente au fur et à mesure de la saison et est plus importante dans les aiguilles. Elle reste active après cuisson, séchage ou conservation de la plante. Outre la taxine, l'if contient des huiles volatiles, responsables d'une irritation stomacale et intestinale.

♠ … et ses signes cliniques

Lors d'un contact cutané avec les aiguilles, notamment à la taille de haie d'if, on peut voir apparaître une éruption et une irritation cutanée ou encore un érythème.

Lors d'une ingestion, l'intoxication est annoncée par des troubles digestifs très fréquents tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs et crampes abdominales puis par des troubles neurologiques comme des tremblements, vertiges, frissons, trouble visuel, mydriase, somnolence ou agitation, délire, convulsions, voire coma. Peuvent également survenir des troubles respiratoires comme une toux, très fréquente, une dyspnée ou une gêne respiratoire importante. Mais les troubles les plus graves de cette intoxication se situent au niveau cardiovasculaire. En effet, on peut observer une hypotension artérielle et des troubles du rythme, tachycardie ou bradycardie, suivie d'une arythmie ventriculaire pouvant être fatale en absence d'intervention immédiate en service spécialisé. En cas d'ingestion massive, l'évolution peut être rapide : coma, crise convulsive, collapsus cardiovasculaire.

Après ingestion des fruits, le médecin devra interroger le patient sur le nombre de fruits ingérés et sur le goût. Si celui-ci était sucré, il s'agit de l'arille, par contre, s'il était

amer, il s'agit de la graine qui a été mastiquée. Dans ce dernier cas, des manifestations peuvent alors apparaître. Sinon le tégument externe de la graine n'est pas altéré par son passage dans le tube digestif donc ne libèrera pas la toxine. L'intoxication est asymptomatique dans la majorité des cas pour moins de trois graines ingérées mais au-delà de trois graines, des symptômes peuvent survenir dans l'heure qui suit l'ingestion. La plus vaste étude scientifique sur le sujet, réalisée par les centres anti-poisons Américains entre 1985 et 1994 a démontré l'absence de symptomatologie dans 92.5 % des cas et dans 7 % des cas, la symptomatologie était mineure ou modérée et les manifestations étaient de l'ordre gastro-intestinales, dermiques, neurologiques ou cardiovasculaires.

Lors d'ingestion de feuilles, l'intoxication sera d'emblée plus importante car les aiguilles coriaces transitant lentement dans le tube digestif renferment plus de toxines. Le patient peut initialement être nauséeux, vomir et souffrir de douleurs intestinales, peu après il devient somnolent, léthargique, comateux puis des troubles cardio-respiratoires apparaissent. L'état clinique se dégrade très vite et nécessite des soins spécialisés en urgence. Si la quantité réellement ingérée est modérée ou très rapidement éliminée par un vomissement, les troubles du rythme peuvent régresser spontanément.

♠ La conduite à tenir

L'absence de symptômes plus de deux heures après l'ingestion d'une partie de la plante est de bon pronostic. Cependant pour les intoxications massives, une admission en service de réanimation s'impose.

Il n'existe pas de traitement spécifique. Par conséquent, il faut avoir recours à l'évacuation du toxique, l'administration de charbon activé et à un traitement symptomatique. Cela suffit dans la majorité des cas.

Le lavage gastrique et l'administration de charbon activé sont à discuter au cas par cas. Mais on ne doit en aucun cas donner d'eau ou de lait au patient.

En cas d'ingestion de feuilles en grande quantité, les médecins peuvent envisager une fibroscopie digestive pour morceler ces dernières et permettre une meilleure élimination. L'importance est la rapidité de prise en charge car la vie du patient en dépend.

Le traitement symptomatique devra, quant à lui, s'intéresser aux traitements des convulsions, de la bradycardie par de l'atropine, de l'arythmie par des antiarythmiques comme la lidocaïne et du collapsus. Et une surveillance cardiaque est également

indispensable.

1.4.5.2 Effets indésirables **[60, 61, 65]**

La comparaison docétaxel (100 mg/m² en perfusion d'une heure) versus paclitaxel (175 mg/m² en perfusion de trois heures) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec à un traitement par anthracycline a permis de montrer plusieurs choses. Tout d'abord le docétaxel semble plus efficace sur le taux de réponse, le temps de survie sans progression et la survie médiane qui est de trois mois supérieur au paclitaxel. Puis les effets indésirables ont été comparés et cette étude a montré que les effets hématologiques ou non hématologiques étaient plus importants sous docétaxel. Donc le docétaxel est plus efficace que le paclitaxel au prix d'effets indésirables plus importants.

Les troubles du système sanguin et lymphatique et notamment la myelodépression sont les effets toxiques les plus fréquents avec les taxoïdes. Cet effet apparaîtra 8 à 10 jours après le traitement. La neutropénie est un effet qui limitera la dose. En effet, aucune cure ne devra être administrée si le taux de neutrophiles est inférieur à 1500/mm^3 mais également si le taux de thrombocytes est inférieur à 100 000/mm^3, puisqu'on pourra éventuellement observer une thrombopénie ou encore plus probablement une anémie. C'est pourquoi des contrôles de la NFS doivent être effectués une fois par semaine et les médecins pourront prescrire des facteurs de croissance pour pallier à d'éventuels déséquilibres hématologiques. Les malades devront donc éviter les personnes contagieuses, les transports en commun, le froid et les blessures mais également éviter de consommer des crustacés ou du lait, source de contamination. Une hygiène corporelle irréprochable est également recommandée comme le lavage des mains régulier, les ongles courts, la douche plutôt que le bain.

Le système immunitaire peut également être atteint lors de la prise de taxanes. En effet, des réactions d'hypersensibilités mineures telles que des bouffées vasomotrices, une éruption cutanée transitoire surviennent assez fréquemment. Cela ne mérite pas de mesure spécifique ni d'arrêt de traitement et est observé chez plus de 30% des patients sous paclitaxel par exemple. Sous docétaxel, les symptômes les plus fréquents sont des flushs, des éruptions avec ou sans prurit, une sensation de constriction thoracique, des

lombalgies, des dyspnées, de la fièvre avec des frissons. Pourtant des réactions d'hypersensibilité sévère peuvent parfois apparaître et ce dans les minutes qui suivent le début de la perfusion. A ce moment un arrêt de traitement est indispensable et un traitement approprié devra être mis en place.

Concernant la nutrition et l'appareil digestif, plusieurs points sont à préciser.

Tout d'abord, les habitudes alimentaires peuvent être perturbées. En effet, une anorexie peut apparaître chez certains patients et cela très fréquemment sous docétaxel alors qu'elle sera très rare sous paclitaxel.

Certains troubles gastro-intestinaux sont très fréquents avec ces molécules : nausées, vomissements, diarrhées seront les plus rapportés. C'est pourquoi une prémédication par des antiémétiques est systématique. Le traitement comprend un sétron, des corticoïdes et du Primpéran® ou du Plitican®. De plus des conseils hygiéno-diététiques devront être donnés aux patients recevant ces cures. Ils devront effectuer des repas fractionnés, manger léger et de préférence un repas froid ou tiède mais également boire des boissons fraîches et gazeuses plutôt en dehors des repas.

Enfin, les muqueuses, notamment stomacales et buccales, peuvent être affectées. Les mucites, généralement très sévères, demandent une hygiène buccodentaire irréprochable. Les malades pourront avoir recours aux bains de bouches à base de bicarbonate et d'antiseptiques mais aussi aux antalgiques et anesthésiques locaux pour traiter la douleur. En pratique, ils devront éviter les aliments épicés, acides, astringents comme le gruyère, les noix, le vinaigre, l'ananas, le citron, la moutarde pour ne citer qu'eux et favoriser une hydratation locale avec des bonbons ou encore du chewing-gum par exemple.

Des troubles sévères de la conduction cardiaque sont relativement communs : bradycardie, hypotension ou hypertension, en général asymptomatique et réversible. Pourtant une surveillance par monitoring cardiaque sera requise.

Sous docétaxel, la rétention hydrique est très fréquente et sévère (6.5%) par rapport au paclitaxel. Ces œdèmes périphériques débutent généralement au niveau des membres inférieurs et peuvent se généraliser avec prise de poids de trois kilos ou plus. Cette rétention hydrique est donc cumulative en incidence et en sévérité.

Au niveau respiratoire, la dyspnée est un effet très fréquent sous docétaxel alors qu'il sera rare sous paclitaxel. L'asthénie sera également un effet très fréquent sous

docétaxel (16.1%).

Une neurotoxicité, principalement périphérique, tels des engourdissements, des paresthésies, des sensations douloureuses à type de brûlure, peut également apparaître. Ces effets sont fonction de la dose et lorsque que la neurotoxicité est sévère, il faudra bien sûr diminuer les doses. Il faut savoir qu'elle peut survenir à la suite de la première cure et s'aggraver lors des cures suivantes. Par contre, le docétaxel fait apparaître plus de neuropathies motrices périphériques provoquant une faiblesse que le paclitaxel.

Des douleurs musculaires et articulaires ont été décrites. Ces deux effets indésirables sont très fréquents (60%) sous paclitaxel mais sous docétaxel, les myalgies ont été plus nombreuses que les arthralgies. Les myalgies apparaissent deux à cinq jours après la thérapie pour des doses supérieures à 170 mg/m². Des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être prescrits pour pallier et prévenir les symptômes. Des antalgiques de palier 3 peuvent être administrés sur deux à cinq jours après la cure pour les patients ayant eu des symptômes mais généralement la douleur cède aux antalgiques mineurs.

Des troubles de la peau et du tissu sous-cutané peuvent apparaître.

L'alopécie est un effet indésirable très fréquent sous taxoïdes et se manifeste en dix-vingt jours après le début du traitement mais est toujours réversible. La prévention par casque réfrigérant est possible. Cependant il est peut être mieux pour le patient de couper ses cheveux assez courts. Cela sera moins traumatisant pour le malade et sa famille si cet effet venait à survenir. De plus, il vaut mieux utiliser des shampoings doux et éviter les produits agressifs ainsi que les sèche-cheveux. Bien sûr, si l'utilisation du casque n'a pas été efficace, la patiente peut avoir recours aux prothèses capillaires.

L'altération des ongles des mains ou des pieds fait aussi partie de la liste des effets indésirables et sera très fréquemment observée sous docétaxel alors qu'elle sera rare sous paclitaxel. Cette oncholyse apparaît après plusieurs cycles (deuxièmes ou troisièmes) et entraîne une modification de coloration. Eventuellement, les patients peuvent porter des moufles réfrigérantes pour prévenir ce phénomène. De plus, il faut mieux limiter la chaleur aux extrémités comme l'eau chaude, les bains de soleil, ect.

<u>Tableau VI</u> : Les effets indésirables de Taxol® et de Taxotère® et les conseils associés.

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">TAXOL®</th><th>TAXOTERE®</th><th>Conseils associés</th></tr>
<tr><td>Le système sanguin et lymphatique</td><td colspan="2">Myélodépression
- neutropénie
- thrombopénie
- anémie</td><td>NFS 1/semaine
Facteurs de croissance
Eviter : personnes contagieuses, transports en commun, froid et blessures
Eviter : crustacés, lait
Hygiène corporelle : lavage des mains régulier, ongles courts, douche +++ / bain</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Le système immunitaire</td><td colspan="2">Réaction d’hypersensibilité mineure : bouffées vasomotrices, éruption cutanée transitoire</td><td rowspan="2">→ pas de mesure spécifique</td></tr>
<tr><td></td><td>Flushs, éruptions +/- prurit, sensation de constriction thoracique, lombalgies, dyspnées, fièvre, frissons</td></tr>
<tr><td colspan="2">Réactions d’hypersensibilité sévère : dans les minutes qui suivent le début de la perfusion</td><td>→ arrêt de traitement + traitement spécifique</td></tr>
<tr><td rowspan="2">L’appareil digestif</td><td>Anorexie très rare</td><td>Anorexie fréquente</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Trouble gastro-intestinal :
nausées
vomissements
diarrhées</td><td>Antiémétiques = sétron, corticoïde et primpéran® ou plitican®.
Repas fractionné, léger et froid ou tiède ; boissons fraîches et gazeuses en dehors des repas.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">Mucites (muqueuses buccales + stomacales)</td><td>Hygiène buccodentaire
bain de bouche : bicarbonate et antiseptique, antalgique, anesthésique local
éviter aliments épicés, acides, astringents (gruyère, noix, vinaigre, ananas, citron, moutarde)
Hydratation locale : bonbons, chewing-gum, …</td></tr>
<tr><td rowspan="3">L’appareil cardiaque</td><td colspan="2">Bradycardie, hypotension ou hypertension asymptomatique et réversible</td><td>Surveillance par monitoring</td></tr>
<tr><td>Rétention hydrique</td><td>Rétention hydrique +++</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Œdème périphérique (membre inférieur), peut se généraliser
cumulative en incidence et en sévérité.</td><td></td></tr>
<tr><td>L’appareil respiratoire</td><td>Dyspnée très rare</td><td>Dyspnée +++</td><td></td></tr>
<tr><td>Le système nerveux</td><td>Neurotoxicité périphérique : engourdissements, paresthésies, sensations douloureuses à type de brûlure</td><td>Neuropathies motrices périphériques provoquant une faiblesse +++ / Taxol®</td><td>Si sévère : diminution des doses</td></tr>
<tr><td>Le système musculaire et articulaire</td><td>Douleurs musculaires et articulaires très fréquents (60%)</td><td>Myalgies plus nombreuses que arthralgies</td><td>AINS
Antalgique de différents paliers</td></tr>
<tr><td>Peau et tissu sous-cutané</td><td>Alopécie +++</td><td>Alopécie +++</td><td>Casque réfrigérant
Couper ses cheveux assez courts
Shampoings doux</td></tr>
</table>

			Eviter produits agressifs, sèche-cheveux prothèses capillaires
	Oncholyse rare	Oncholyse très fréquent	Moufles Limiter la chaleur aux extrémités (eau chaude, bains de soleil, ect.)
Autres		Asthénie	

2 Les vinca-alcaloïdes

2.1 Origine botanique

2.1.1 Nomenclature binaire de Linné **[35, 36, 37, 41, 66, 67]**

La division des Spermaphytes comprend l'embranchement des Gymnospermes vu précédemment avec les *Taxus* et des Angiospermes, qui rappelons-le est le groupe le plus perfectionné des végétaux et caractérisé par le fait que ces plantes produisent des graines incluses à l'intérieur d'un fruit.

La classe des Euastéridées comprend, outre les Lamiales et les Solanales, une famille appelée Gentianales. Famille cosmopolite de 800 espèces, elle renferme des plantes herbacées à feuilles opposées et sessiles.

La famille des Apocynacées principalement tropicale comprend plus de 350 genres et plus de 3000 espèces comprenant des arbres, des arbustes, des lianes, des plantes herbacées dressées ou grimpantes avec présence de phloème interne de lactifères à latex blanc. Elle contient de nombreuses plantes toxiques et pharmaceutiques donnant de nombreux alcaloïdes commercialisés.

Deux genres sont fréquemment cités et confondus : le genre *Vinca* et le genre *Catharanthus*. En effet, les caractères morphologiques et génétiques, assez différents, bien que proches, justifie la désignation de deux genres botaniques distincts.

- Le genre *Vinca* comprend des pervenches indigènes, des herbes d'Europe ou du Proche-Orient.
- Le genre *Catharanthus,* quant à lui, provient du grec *katharus*, pure et *anthos*, fleur, en raison de la beauté de ces dernières et réunit des plantes exotiques et d'origine malgache, à l'exception de *Catharanthus roseus* qui est pantropical. Il comprend huit espèces dont sept viennent de l'île de Madagascar et une du subcontinent indien.

2.1.2 Environnement / Habitat **[36, 42, 43, 66, 67, 68]**

La pervenche de Madagascar est répandue dans toutes les régions tropicales et subtropicales telles que l'Inde, le Viet-Nam, l'Indonésie, les Philippines, l'Australie, l'Afrique tropicale, les Antilles, le Brésil, l'Extrême-Orient et notamment en Océanie où elle a été introduite par les marins.

En dehors des régions chaudes, comme en Europe et aux Etats-Unis, cette plante est annuelle car elle ne supporte pas la rigueur du climat dont la gelée. Donc il faudra la ressemer tous les ans. En France, elle a été cultivée pour la première fois à Paris, en 1757, par le jardinier du roi de Versailles, Mr Richard, à partir de graines ramenées de Madagascar.

En résumé, cette plante poussant à une altitude allant jusqu'à 1 800 mètres, est vivace dans les pays tropicaux et annuelle dans les régions tempérées, et se cultive facilement dans des sols sablonneux.

2.1.3 Description **[34, 36, 42, 43, 66, 67, 68, 69]**

Catharanthus roseus, encore appelé *Vinca roseus L.* ou *Lochnera rosea Reichb* est une plante à racine très développée et qui pousse sous forme de tiges robustes ligneuses à la base, pouvant atteindre jusqu'à 80 centimètres de haut (Figure 25). Elle présente un tissu criblé périmédullaire, un latex laiteux toxique et des fibres péricycliques non lignifiées.

Figure 25 : Photographie des parties souterraines et aériennes de *Catharanthus roseus*.

Les feuilles sont simples, entières, ovales généralement arrondies au sommet, opposées deux à deux sur un cercle et d'un vert luisant avec un court pétiole et présenteront une nervation pennée (Figure 26). Elles peuvent avoir une longueur de trois à huit centimètres et une largeur de un et demi à cinq centimètres.

Figure 26 : Photographie des feuilles de *Catharanthus roseus*.

La fleur (Figure 28) peut présenter une coloration rose, violacée, rouge ou blanche. La corolle gamopétale a une forme de coupe ou d'entonnoir prolongé par cinq lobes, avec un tube non renflée et à gorge étroite. Le calice gamosépale est dentelé (Figure 27). Les étamines ont un filet court glabre avec des stigmates globuleux et les anthères sont libres entre elles et séparées de la tête du style. Dans la région ovarienne se trouvent deux

carpelles libres et à maturité deux follicules opposés libéreront des graines albuminées fréquemment munies de poils ou d'aigrettes.

Figure 27 : Photographie de calice de *Catharanthus roseus*.

Figure 28 : Différentes colorations des fleurs de *Catharanthus roseus*.

Le fruit, sec déhiscent, est un double follicule de deux à quatre centimètres de long, deux à trois millimètres de diamètre (Figure 29). Et il s'ouvrira sur la longueur pour libérer une quinzaine de graines oblongues, tronquées, à tégument brun noirâtre, de 2,5 à 3 millimètres.

<u>Figure 29</u> : Photographie des fruits de *Catharanthus roseus.*

Lorsqu'elle est vivace, la plante fleurit constamment pour peu qu'elle se développe dans un endroit chaud et ensoleillé. Mais en Europe, elle se développera de mai à octobre.

<u>2.2 Emplois historiques</u> [36, 66, 70, 71]

Autrefois appelée « violette de sorcière » en référence à son utilisation dans les sortilèges et les philtres d'amour, ces fleurs pouvaient être portées en guirlande autour du cou pour se protéger des mauvais esprits au cours du Moyen- Age.

Mais la Pervenche a été utilisée et est utilisée encore de nos jours dans bien des domaines, et qui plus est, très variés.

Le peuple de l'Océan Indien utilisait la racine comme coupe-faim lors de longs trajets en pirogue, et également comme purgatif, fébrifuge et dans le traitement des ménorragies. Mais les Malgaches les utilisaient également pour calmer les piqûres de guêpe avec des décoctions de feuilles et aux Antilles, elles étaient prescrites en gargarisme contre les angines et en emplâtre grâce à un broyat de feuilles sur les contusions avec ecchymose. Elle était utilisée également pour une action antiseptique pour nettoyer les plaies au Brésil et au Viet-Nam, en infusion pour un effet antipaludique et diurétique. Cette action antimicrobienne, assez faible tout de même, serait due à une fraction alcaloïdique et l'effet diurétique à des composés tels que la catharanthine, la vindolinine et la vindolidine.

Certains tradipraticiens l'ont, quant à eux, toujours utilisée comme antidiabétique mais cet effet n'a pas été prouvé scientifiquement mais a été attribué à des alcaloïdes indoliques. D'après les études faites sur la racine, des alcaloïdes responsables d'une activité antihypertensive ont été découverts. Il s'agit du strophantus et de l'ouabaio. De plus, la vincamine est un médicament de la circulation cérébrale.

La pervenche de Madagascar a donc été très étudiée du fait des nombreuses vertues qu'on lui accordait. Les recherches débutèrent à la fin de la seconde guerre mondiale lorsque certaines personnes ont voulu vérifier sa propriété de coupe-faim et delà ont été découvertes les molécules anticancéreuses dont nous parlerons par la suite.

2.3 Phytochimie

2.3.1 Composition chimique globale **[34, 42, 43]**

La drogue est présente dans les racines et les parties aériennes et la présence d'alcaloïdes a été reconnue dès la fin du XIXe siècle.

Dans **les racines**, nous pouvons retrouver des alcaloïdes indoliques à noyau hétéroyohimbane, provenant de l'hydrogénation de la serpentine. Mais seul l'alcaloïde principal des racines possède une activité thérapeutique. En effet, l'ajmalicine (Figure 30) a un effet dans le trouble psychocomportemental de la sénescence.

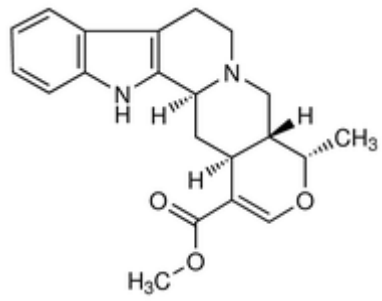


Figure 30 : Structure chimique de l'Ajmalicine.

Dans **les parties aériennes**, les alcaloïdes indoliques d'origine indolomonoterpénique sont présents à raison de 0,2 à 1 %, sous forme d'un mélange d'environ quatre-vingt dix constituants différents. Deux catégories peuvent être identifiées : les composés en C20 et les composés en C40.

- Les alcaloïdes « monomères » en C20 sont les plus abondants mais n'ont aucune activité pharmacologique exploitable. Nous pouvons citer par exemple la catharanthine (Figure 31) ou la vindoline (Figure 32), ainsi que l'ajmalicine que nous avons vu précédemment et que nous retrouvons dans les racines.

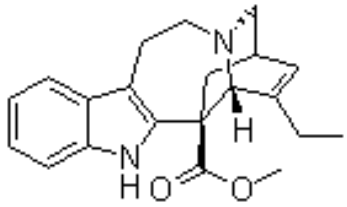


Figure 31 : Structure chimique de la Catharanthine.

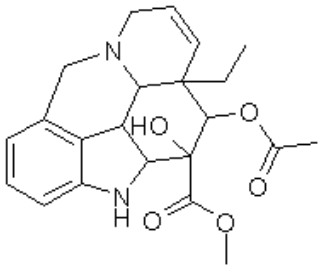


Figure 32 : Structure chimique de la Vindoline.

- Les alcaloïdes « binaires » sont composés d'une partie indolique dérivant de la catharanthine et d'une partie dihydroindolique dérivant de la vindoline, reliées entre elles par une liaison en C16' – C10. Cependant, seuls certains isomères de la vindoline pourront donner ces composés en C40. Ces composés, contrairement à ceux en C20, possèderont une activité pharmacologique. Donc ce sera sur ces composés que notre attention se portera plus particulièrement.

2.3.2 La découverte des composés pharmacologiquement actifs et leur biosynthèse

2.3.2.1 La découverte **[67, 71, 72]**

L'histoire de la découverte de molécules issues de la Pervenche de Madagascar débuta, au Canada, grâce à Noble, Banting et Best, chercheurs à l'université de Ontario Occidental à London. En entreprenant des travaux sur l'insuline au cours des années 1920 à 1935, ils étudièrent de nombreuses substances d'origine naturelle, en particulier végétale, réputées pour avoir des propriétés antidiabétiques ou hypoglycémiantes. Et c'est ainsi qu'ils furent conduits à étudier *Catharanthus roseus*, utilisée par les Malgaches dans ce domaine et à faire une découverte insoupçonnée. En effet, à partir d'extraits de tiges feuillées, de feuilles ou de racines de cette plante, il ne leurs fut pas possible de prouver les propriétés antidiabétiques. En revanche, ils notèrent que les animaux de laboratoire auxquels ils avaient administré la préparation mouraient d'infections dues à une très grave leucopénie, attribuée à l'action de certains constituants alcaloïdiques. Donc ces chercheurs ont su changer leur fusil d'épaule pour rebondir dans le domaine de la recherche en cancérologie.

En parallèle, le Professeur Svoboda et ses collaborateurs, des laboratoires Eli Lilly, à Indianapolis, aux Etats-Unis, découvrirent lors du criblage systématique d'extraits végétaux, les propriétés antitumorales de certains alcaloïdes isolés des feuilles de la Pervenche de Madagascar.

Ces deux équipes, canadienne et américaine, joignirent leurs efforts ce qui permis d'isoler plusieurs alcaloïdes actifs : la vinblastine, la vincristine, la leurosine et la leurosidine. Mais les rendements d'isolement de ces différents produits par les méthodes utilisées alors étaient désespérément bas. En effet, quinze tonnes de feuilles sèches ne produisaient que trente grammes de principes actifs.

Il fallut l'intervention d'une troisième équipe, celle du CNRS français, dirigée par le Professeur Potier, pour avancer dans ces recherches. En 1971, elle a mis au point un test pour sélectionner et identifier les produits bloquant la division cellulaire, le test à la tubuline. Puis en 1974, ils ont réussi à obtenir la vinblastine à partir de deux composés

naturellement présents dans la plante. Ce succès était basé sur une réaction de Polonovski modifiée, appliquée au N_b-oxyde de catharanthine en présence de vindoline conduisait à l'anhydrovinblastine avec un bon rendement. Par l'action de l'oxygène de l'air ambiant, cet intermédiaire naturel peut se transformer en leurosine et vinblastine. Malgré tout, il a été difficile de trouver un laboratoire qui s'intéresse à toutes ces recherches. Mais finalement, les laboratoires Pierre Fabre décidèrent de l'exploitation de ce nouveau produit. Néanmoins les recherches ne se sont pas arrêtées là puisque quelques années plus tard, une molécule plus efficace, la vinorelbine a été synthétisée à partir de la vinblastine.

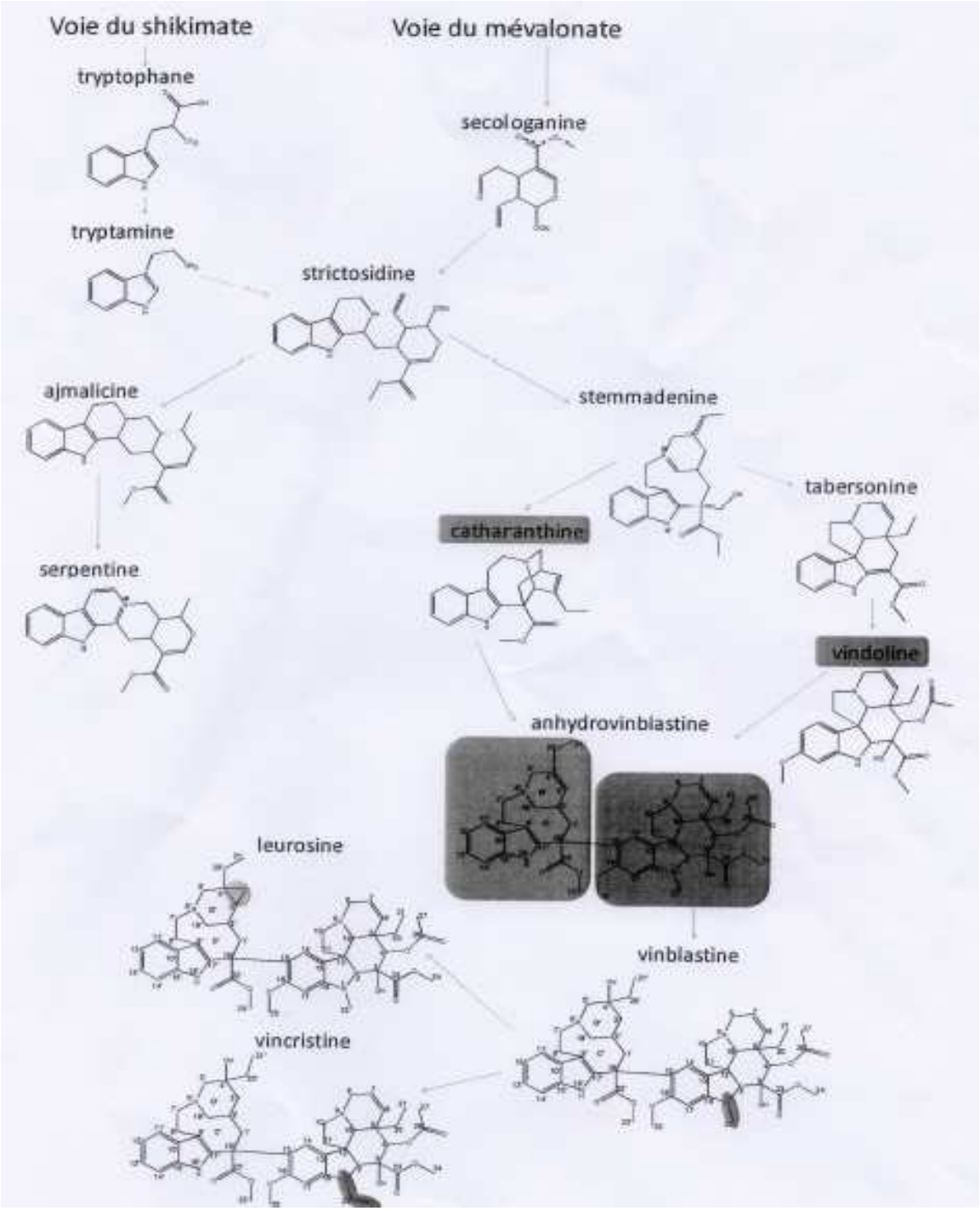
De plus, le laboratoire Pierre Fabre a voulu garder le contrôle des conditions de culture et d'approvisionnement et soumet les pays producteurs à un cahier des charges extrêmement strict. L'Inde produit donc majoritairement la partie feuille avec trois récoltes par an et Madagascar la partie racine où les périodes d'exploitation différent selon les années et le niveau des pluies.

2.3.2.2 La biosynthèse **[67, 71, 72]**

Vingt tonnes de feuilles fraîches, soit quatre tonnes de feuilles sèches, sont nécessaires à l'extraction d'un seul kilogramme de principes actifs. La poudre blanche ainsi obtenue contient les précurseurs, la vindoline et la catharanthine. Ils sont en quantité cent fois supérieur par rapport aux alcaloïdes eux-mêmes. En effet, le rendement des alcaloïdes de la pervenche est très faible. Le rendement d'extraction pour obtenir de la vincristine est de 0.0003% dans la matière végétale sèche. C'est pourquoi une réaction biomimétique *in vitro* a été mise au point.

Ainsi plus de trente étapes sont nécessaires à la synthèse des alcaloïdes d'intérêt. Tout d'abord, la voie du shikimate permet de fournir la tryptamine et la voie du mévalonate, la secologanine. Ces deux molécules sont ensuite condensées en stricosidine, qui constitue une véritable plaque tournante de la biosynthèse de ces alcaloïdes puisqu'elle peut suivre deux voies biosynthètiques. La première permettra d'obtenir l'ajmalicine puis la serpentine. La seconde mènera à la stemmadenine. Cette dernière sera métabolisée d'une part en catharantine et d'autre part en tabersonine puis en vindoline. C'est la condensation de la vindoline et de la catharanthine qui permettra

ainsi d'obtenir l'anhydrovinblastine puis la vinblastine. A partir de ce composé, diverses modifications permettront d'aboutir à la vincristine ou encore à la leurosine.



<u>Figure 33</u> : Représentation schématique de la voie de biosynthèse des alcaloïdes indoliques de *Catharanthus roseus*.

2.3.3 La structure chimique de ces molécules et leur relation structure-activité

2.3.3.1 La structure **[42, 43, 66, 79]**

La structure de base des vinca-alcaloïdes, comme nous l'avons déjà vu précédemment, est formée de deux parties (Figure 34) :

- Une partie indolique avec un squelette ibogane provenant de la catharanthine.
- Une partie dihydroindolique avec un squelette aspidospermane provenant de la vindoline.

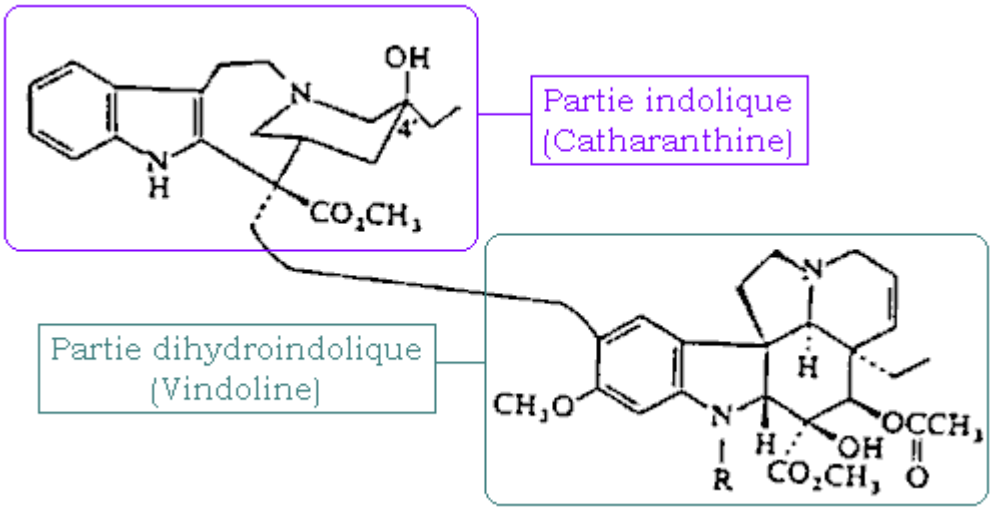
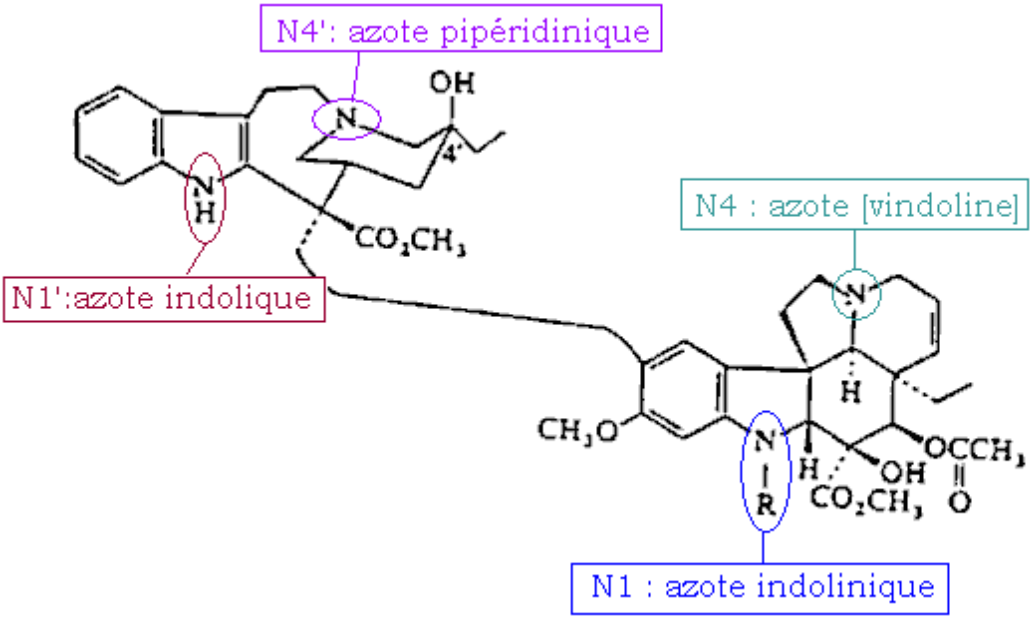


Figure 34 : Structure de base des Vinca-alcaloïdes.

La molécule de base possède quatre atomes d'azote, chacun ayant une particularité (Figure 35). L'azote N1' est un azote indolique non basique et l'azote N1 est un azote indolinique avec une basicité attenuée. L'azote N4', azote pipéridinique, a une basicité d'amine tertiaire et permet la fixation de la tubuline. Quant à l'azote N4, il engage son doublet dans une liaison hydrogène avec le groupement hydroxyle en C16.



<u>Figure 35</u> : Différents atomes d'azote dans la molécule de base des vinca-alcaloïdes.

Les quatre molécules composant le groupe des vinca-alcaloïdes sont des substances très voisines, ne différant que par un ou deux substituants. Cependant l'activité et la toxicité varient largement.

La vinblastine et la vincristine diffèrent par la nature du substituant sur l'azote N1 de la partie dihydroindolique. En effet, la vincristine possède un groupement formyle (–CHO) alors que la vinblastine a un groupement méthyle (–CH_3) comme nous pouvons le remarquer sur les <u>Figure 36</u> et <u>Figure 37</u>. Il faut également noter que le groupement –CH3 sur l'atome d'azote N1 se retrouvera également au niveau de la vindésine et de la vinorelbine. Ce changement de groupement entraîne un effet myélosuppresseur que l'on n'observe pas avec la vincristine.

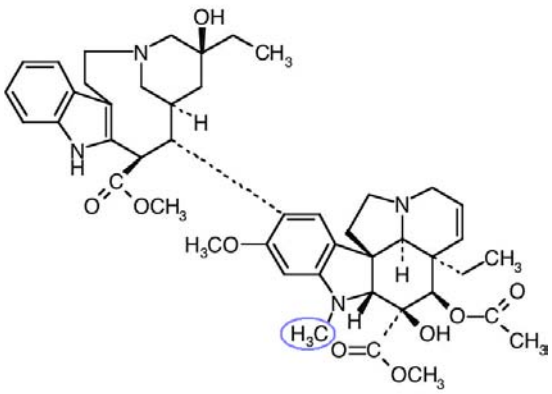


Figure 36 : Structure chimique de la Vinblastine.

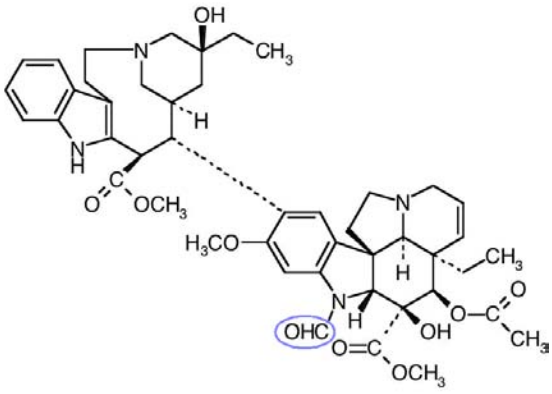


Figure 37 : Structure chimique de la Vincristine.

La molécule de vindésine (Figure 38) a subi un changement au niveau du carbone 16 par rapport à la vinblastine. En effet, au lieu de porter un groupement ester, elle possède un groupement amide.

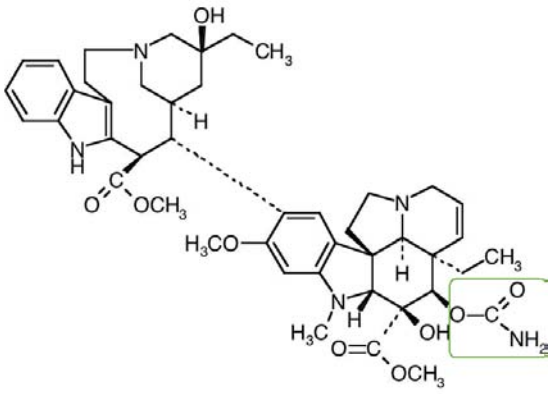


Figure 38 : Structure chimique de la Vindésine.

La vinorelbine (Figure 39) est un dérivé à squelette modifié. En effet, au niveau du carbone C20, des modifications ont été effectuées. Une hydrolyse et une recyclisation ont été nécessaires.

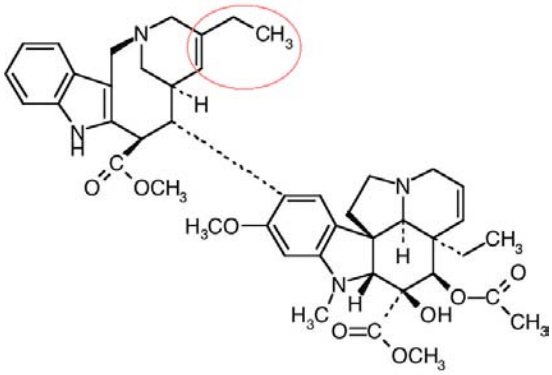


Figure 39 : Structure chimique de la Vinorelbine.

2.3.3.2 Relation structure-activité **[79]**

De nombreux dérivés des dimères actifs du *Catharanthus* ont été synthétisés sans que les relations structure-activité soient mises en évidence précisément. Cependant il a été noté l'importance de la configuration du carbone C16'. En effet, seul les composés naturels en C16'S sont actifs. Mais la configuration stéréochimique du carbone C14' semble, elle aussi, avoir son importance. Une inversion de configuration au niveau de ces deux carbones C14' et C16' provoquerait une perte d'activité. Mais des variations structurales au niveau de C15 ' et C20' semblent être tolérées.

Concernant la partie dihydroindolique, les positions C16 et C17 semblent apporter une bonne opportunité quant à la recherche de nouveaux dérivés. La désacétylation en C17 de la dihydrovinorelbine et de la vinflunine semblerait augmenter l'activité *in vivo* et *in vitro*.

2.4 Pharmacologie

2.4.1 Mécanisme d'action **[42, 66, 74, 75, 76, 77, 78]**

Les vinca-alcaloïdes inhibent la polymérisation de la tubuline. La fixation est rapide, réversible, avec une forte affinité pour les sous-unités β de la tubuline et à l'extrémité positive des microtubules. Mais le site de fixation à la tubuline est distinct de celui de la Colchicine et du Taxol®. Cette fixation supprime alors leur dynamique et cela se traduit par un arrêt du cycle cellulaire en phase G2 tardive en raison de l'empêchement de la

formation du fuseau mitotique nécessaire à la division nucléaire et cellulaire. Par conséquent, la division cellulaire est perturbée en métaphase. Il y a alors une accumulation de cellules, dans lesquelles la séparation des chromosomes se fait de manière anarchique. La conséquence finale est donc la mort cellulaire par apoptose. Cet effet s'exerce sur toutes les cellules en division, cancéreuses ou non. De plus, la perturbation du cytosquelette provoque d'autres troubles du fonctionnement cellulaire, et par conséquent, entraîne des effets indésirables en particulier sur les cellules nerveuses. Il faut noter cependant que les vinca-alcaloïdes agissent préférentiellement sur les microtubules mitotiques et n'affectent les microtubules axonaux qu'à forte concentration. La neurotoxicité sera d'ailleurs plus importante pour la vincristine que pour la vinblatine.

Nous pouvons alors comparer le mécanisme d'action des poisons du fuseau et des taxanes (Figure 40). En effet, les premiers empêchent la formation normale de la tubuline au niveau du fuseau. Alors que les seconds empêchent la libération des éléments de la tubuline et rigidifient les cellules atteintes. Par deux mécanismes différents, nous aboutissons à la même conclusion : la mort cellulaire.

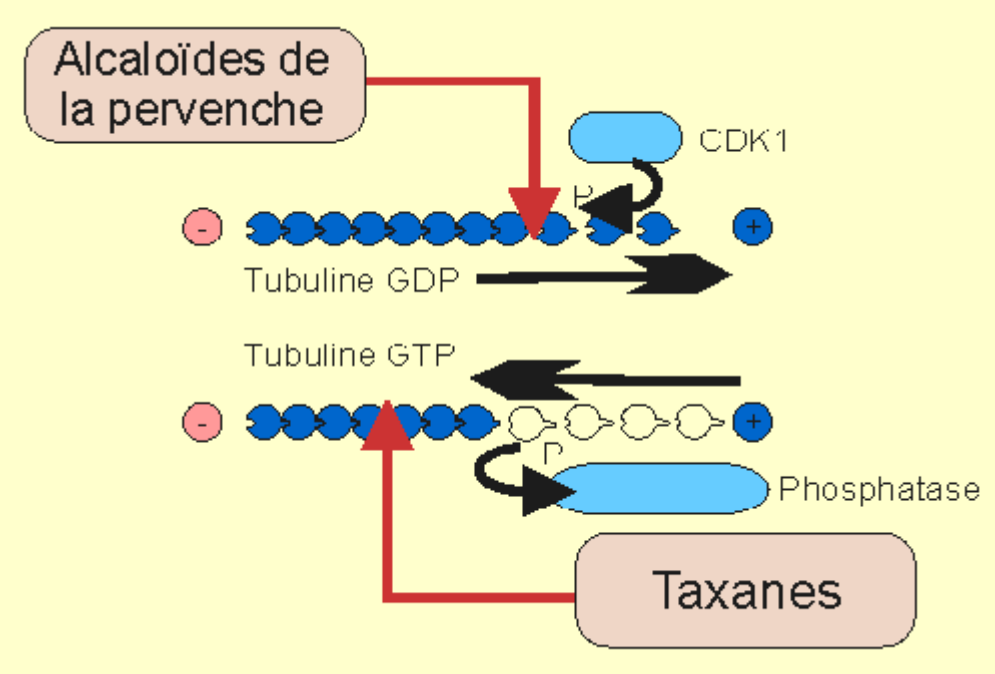


Figure 40 : Différences de mécanisme entre les Taxoïdes et les Vinca-alcaloïdes.

2.4.2 Données sur la pharmacocinétique **[74, 75, 76, 77, 78)**

Les alcaloïdes de *Catharanthus* sont peu résorbés au niveau digestif, c'est pourquoi ils s'administrent par une voie injectable. Il faut toutefois noter qu'il existe une forme orale, la vinorelbine ou Navelbine® en capsule molle de 20 ou 30 milligrammes. En fonction de la molécule, la distribution dans les différents tissus est différente ainsi que la fixation aux protéines plasmatiques (Tableau VII).

Tableau VII : La distribution des molécules dans l'organisme.

Molécules	Distribution dans l'organisme
Vinblastine	Tropisme pour le tissu hépatique Faible pénétration dans le LCR Liaison rapide avec les éléments figurés du sang Forte liaison aux protéines plasmatiques
Vincristine	Bonne diffusion tissulaire avec fixation réversible Faible pénétration dans le LCR Forte liaison aux protéines plastiques
Vinorelbine	Large distribution tissulaire, en particulier dans les poumons Fortement liée aux cellules sanguines (notamment les plaquettes) Pas détectée au niveau du SNC Faible liaison aux protéines plasmatiques
Vindésine	Liaison rapide aux éléments figurés du sang

Après l'injection intraveineuse des vinca-alcaloïdes, la cinétique plasmatique est triphasique. La phase terminale d'élimination est lente. Elle est de 85 heures pour la vincristine, de 24,8 heures pour la vinblastine, de 38 heures pour la vinorelbine et de 24 heures pour la vindésine.

Le métabolisme est hépatique. En effet, les produits vont être métabolisés au niveau du cytochrome P450 isoenzymes de la sous-famille des CYP3. Cette voie peut être altérée en cas d'insuffisance hépatique ou d'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques. Par

conséquent, une adaptation de posologie sera nécessaire.

L'élimination de ces produits s'effectue à deux niveaux : biliaire et rénale. Cependant pour les quatre molécules, l'excrétion biliaire est majoritaire. La clairance corporelle de la vindésine (252 +/- 100 mL/kg/h) est intermédiaire entre celle de la vincristine qui est plus basse et celle de la vinblastine qui est plus haute.

2.4.3 Indications et conditions de prescription **[74, 75, 76, 77, 78]**

Ces produits Oncovin®, Velbe®, Navelbine®, Eldisine®, appartiennent à la liste I. Ils sont à prescription restreinte et hospitalière. Seuls des spécialistes en oncologie, en hématologie ou des médecins compétents en cancérologie peuvent prescrire ces produits, qui nécessitent d'ailleurs une surveillance particulière pendant le traitement.

Ils sont tous les quatre indiqués dans le cancer du sein mais ne sont pas proposés en première intention dans cette indication. Toutes sauf la vinorelbine peuvent être employées dans les lymphomes et même en première intention dans les lymphomes hodgkiniens en ce qui concerne la vinblastine. Ils sont également utilisés dans le cancer du poumon sauf la vinblastine. La vincristine est également employée pour traiter le neuroblastome, le rhabdomyosarcome, le myélome, la leucémie aigüe lymphoblastique, la tumeur embryonnaire de l'enfant et le sarcome d'Ewing notamment. La vinblastine sera employée principalement, outre dans le traitement du lymphome hodgkinien, dans le traitement du cancer de la vessie en première intention et dans le cancer testiculaire en seconde intention. Concernant la vinorelbine, nous avons déjà vu ces deux indications, le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer du sein métastatique. Et finalement la vindésine peut également être utilisée dans la leucémie aigüe lymphoblastique, dans le cancer de l'œsophage et des voies aérodigestives supérieures.

La posologie est propre à chacun des vinca-alcaloïdes et est résumée dans le Tableau VIII.

Tableau VIII : Posologies des vinca-alcaloïdes.

<table>
<tr><th>VINBLASTINE</th><th>VINCRISTINE</th><th>VINORELBINE</th><th>VINDESINE</th></tr>
<tr><td>Enfant :
Début : 2,5 mg/m²
Augmentation par palier de
1,25 mg/m²/sem
Max : 12,5 mg/m²</td><td>Enfant de moins de 10 kg :
Début : 0,05 mg/kg/sem</td><td rowspan="2">Adulte :

3 premières administrations :
60 mg/m²/sem en une prise

Ensuite :
80 mg/m²/sem en une prise</td><td>Enfant :
3 mg/m² tous les 7-10 jours puis tous les 15 jours ultérieurement</td></tr>
<tr><td>Adulte :
Début : 4-7 mg/m²
Max : 18,5 mg/m²/sem
En perfusion continue :
1,5-2 mg/m²/j pendant 5 jours</td><td>Adulte et Enfant de plus de 10 kg :
Début : 1-2 mg/m²</td><td>Adulte :
4 mg/m² tous les 7-10 jours</td></tr>
</table>

Dans tous les cas, il est nécessaire de diminuer la posologie en cas d'insuffisance hépatocellulaire et lorsque la bilirubinémie est augmentée.

2.4.4 Modalités de préparation et d'administration

2.4.4.1 La préparation **[74, 75, 76, 77, 78]**

Comme nous l'avons déjà vu avec les taxoïdes, la manipulation de tout antinéoplasique nécessite des précautions très particulières. En effet, ils doivent être manipulés et préparés avec prudence, par du personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés au sein de l'unité centralisée de préparation des cytotoxiques.

Les vinca-alcaloïdes se présentent dans un flacon qu'il faut reconstituer avec le volume nécessaire d'eau pour préparation injectable ou de soluté physiologique salé ou glucosé. Par exemple, l'Oncovin® se présente dans un flacon pour solution injectable où il faut ajouter 1 millilitre de solvant. Cela donne une solution à 1 mg/ml. Il faut noter que la

solution une fois reconstituée ne doit pas être conservée.

2.4.4.2 L'administration **[74, 75, 76, 77, 78]**

♠ La forme injectable :

L'injection doit se réaliser uniquement par voie intraveineuse puisque les voies intratrachéales ou sous arachnoïdiennes peuvent être fatales. De plus, l'administration doit se faire par un personnel expérimenté. En général, l'injection est rapide, de une à trois minutes, soit directement dans la veine ou dans la chambre implantable soit dans la tubulure d'une perfusion de sérum salé ou glucosé isotonique.

L'afssaps a émis des recommandations en mars 2009 visant à prévenir les risques d'administration intrathécale des vinca-alcaloïdes. En effet, il faut dissocier dans le temps l'administration intraveineuse des vinca-alcaloïdes et l'administration d'autres anticancéreux. De plus, il faut séparer les circuits d'acheminement des préparations destinées à la voie intraveineuse et celles destinées à la voie intratrachécale pour un même patient. Les produits destinés à cette voie devront être déconditionnés uniquement au lit du patient. Il faudra instaurer une procédure de double lecture à haute voix de l'étiquette des produits entre deux médecins ou entre un médecin et une infirmière. Il serait d'ailleurs recommandé également de mettre en place un enregistrement de ce double contrôle, attesté par la signature des soignants, après le geste.

Avant de débuter l'injection, il faut s'assurer que l'aiguille est bien dans la veine. Si cela n'est pas le cas, il y aura extravasation. Dans ce cas, il faudra interrompre de suite l'injection et aspirer le maximum de produit extravasé. De plus, on pourra instiller du chlorure de sodium à 0.9% qui diluera le cytotoxique. Puis on injectera un millilitre de hyaluronidase à 250 UI/ml en sous-cutané autour de la lésion et on appliquera un pansement chauffant qui permettra de faire diffuser le produit. Ces quelques mesures sembleraient diminuer le risque de cellulite ou de nécrose post-extravasation.

♠ La forme orale :

Il existe en effet une forme orale de la vinorelbine, la Navelbine® en capsule molle.

Le conditionnement étant sécurisé, il faut découper la plaquette du blister en suivant le trait noir imprimé et peler délicatement le film blanc recouvrant la plaquette, puis il faudra appuyer sur le plastique transparent pour expulser la capsule au travers du feuillet d'aluminium. Le patient devra ensuite avaler la capsule molle avec un grand verre d'eau froide et non gazeuse, préférentiellement à la fin d'un repas. Il ne faudra pas qu'il croque, mâche, ni suce la capsule molle.

♠ En cas de contact direct avec un de ces médicaments :

Lors d'un contact accidentel **avec l'œil**, il faut laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter au plus vite un ophtalmologiste. En effet, il y a un risque d'irritation importante, voire d'ulcération de la cornée.

Lors d'un contact accidentel **avec la peau**, il faut également laver abondamment avec de l'eau puis du savon doux et rincer abondamment. Il faudra ensuite surveiller la zone atteinte et consulter un médecin si nécessaire.

En ce qui concerne les capsules, un autre contact accidentel peut survenir. En effet, si le contenu de la gélule est en contact direct **avec la bouche**, il faut immédiatement rincer à l'eau ou au sérum physiologique et contacter le médecin.

2.4.5 Pharmacovigilance : les effets indésirables des vinca-alcaloïdes **[74, 75, 76, 77, 78]**

La plupart des effets indésirables de ces quatre molécules sont dûs à un effet de classe donc seront répertoriés pour chacune d'elles. Cependant l'intensité peut varier d'une spécialité à l'autre.

La toxicité gastro-intestinale sera présente chez plus de 10% des patients recevant de la vinblastine, de la vincristine ou de la vinorelbine. En effet, une constipation, des douleurs au ventre, des nausées et des vomissements, des selles noires ou encore des ulcérations dans la bouche ont été fréquemment remarqués chez ces patients. En ce qui concerne la vindésine, ces effets sont moins courants.

La vincristine a une toxicité neurologique plus importante que les trois autres. La neurotoxicité peut être centrale avec des convulsions ou périphérique avec des paresthésies, des névrites, des myalgies, etc. Néanmoins, elle n'agit pas sur la moelle donc présentera une faible toxicité hématologique. La vinblastine, au contraire, est la plus hématotoxique, suivie par la vindésine puis par la vinorelbine.

En ce qui concerne la Navelbine®, l'étude ayant comparé la forme injectable à la forme orale a permis de mettre en évidence une toxicité hématologique plus fréquente avec la forme injectable et une toxicité gastro-intestinale plus élevée avec la forme orale.

Il est également possible que des troubles d'ordre cardiaque de type hypertension artérielle, angor, infarctus du myocarde ou des troubles respiratoire comme une dyspnée ou un bronchospasme apparaissent lorsque le patient est traité par un de ces alcaloïdes. Mais des douleurs peuvent également survenir au niveau des muscles, des articulations, des os.

De plus, l'alopécie sera plus sévère avec l'utilisation de vinblastine et de vindésine qu'avec la vincristine et la vinorelbine.

<u>Tableau IX</u> : Effets indésirables des Vinca-alcaloïdes et les conseils associés.

	Effets indésirables	**Conseils associés**
Toxicité sur le système sanguin, lymphatique et immunitaire	- Atteinte médullaire. Augmentation du risque infectieux (viral, bactérien, fongique) : bactériémie et neutropénie. - Risque allergique : asthme, bronchospasme, irritation cutanée, choc anaphylactique.	Surveiller la température corporelle rigoureusement Limiter le contact avec des personnes malades, se laver régulièrement les mains, repos.
Troubles gastro-intestinaux	- Nausées, vomissements : très fréquent avec la vinorelbine mais moins avec les autres. - Constipation (*voir neurotoxicité*).	- Protocole antiémétique + réhydratation. Eviter les gros repas, boire régulièrement mais une faible quantité à la

	- Amaigrissement, anorexie, diarrhée, hémorragie digestive, mucite, oesophagite, nécrose intestinale, stomatite avec toutes les molécules mais très fréquent avec la vinorelbine.	fois, prendre l'air et se reposer. - Hygiène buccale + bain de bouche. - Anorexie : favoriser les aliments que l'on aime, prendre plus régulièrement de petits repas. Supplément alimentaire si besoin.
Trouble métabolique et nutritionnel	Modification de l'hormone anti-diurétique : hyponatrémie, rétention hydrique.	Rétention hydrique Administration de diurétique de l'anse et thiazidique.
Toxicité cardiaque	Risque d'angor, d'IDM, d'ischémie myocardiaque (rare).	Contrôler la tension.
Toxicité respiratoire	Réaction allergique et dyspnée fréquente. Pneumopathie interstitielle rare. Bronchospasme avec la vincristine car présence de parhydroxybenzoate de méthyle ou de propyle.	
Toxicité sur le système nerveux	Neuropathie périphérique et atteinte du système nerveux végétatif +++. Vincristine : la plus neurotoxique (paresthésie, aréflexie tendineuse, constipation, douleur abdominale, convulsion, céphalées, hypertension). Vindésine : moins neurotoxique que la vincristine (diminution des réflexes ostéotendineux, paresthésie,…).	- Traitement de la constipation par des laxatifs surtout si le patient reçoit de la morphine. Manger des aliments riches en fibres, boire régulièrement, faire des exercices légers.
Trouble rénaux et génito-urinaire	- Atteinte rénale, dysurie, polyurie, rétention d'urine rare (vincristine). - Risque de stérilité par destruction des cellules germinales (impuissance, azoospermie, modification taille des spermatozoïdes, insuffisance ovarienne, trouble de l'érection, douleur mammaire, vaginite,…) fréquente.	- Arrêt traitement provoquant une rétention urinaire. Alcaliniser les urines, contrôle de l'uricémie - Congélation de spermes ou d'ovules

Toxicité musculo-squelettique	Arthralgie, myalgie, douleurs osseuses. Au point d'injection.	Repos la plupart du temps mais petit exercice de temps en temps Boire beaucoup
Toxicité sur la peau et les appendices	- Alopécie très fréquente Grade 2 : vincristine, vinblastine Grade 2-3 : vinorelbine, vindésine. - Brûlure, cellulite, douleur au point d'injection, erythème, nécrose veineuse, thrombophlébite,… notamment en cas d'extravasation. - Réaction allergique et cutanée.	Casque réfrigérant Coupe courte Perruque, bandeau, chapeau, turban,… Ne pas faire de teinture ou de décoloration.
Trouble des organes sensoriels	Audition altérée, cécité, hypoacousie, névrite optique, ototoxicité, paresthésie, vertige/étourdissement, vision floue. Toxicité majeure avec la vincristine.	

3 Dérives de podophyllotoxine

3.1 Origine botanique

3.1.1 Nomenclature binaire de Linné **[80, 81, 82, 83, 84, 85, 86]**

Les podophyllotoxines sont extraites de plantes appartenant aux Angiospermes, qui regroupent les plantes portant des fruits. Les plantes appartenant à cette division sont ensuite regroupées en fonction d'un critère particulier : le nombre de cotylédons. Cette notion a été décrite pour la première fois par Laurent de Jussieu en 1789. Les Magnoliopsida correspondent à l'ensemble des dicotylédones constituées de plantes dont les semences possèdent deux cotylédons. Elles sont opposées aux Liliopsida ou Monocotylédones qui se caractérisent par un seul cotylédon.

Les Magnoliopsida comprennent dix-sept ordres : les Ranunculales, les Euphorbiales, les Solanales, les Papaverales, les Asterales, les Malvales, etc.

La famille des Berberidaceae, appartenant à l'ordre des Ranunculales, renferme environ 650 espèces reparties en 15 genres. La distribution géographique de cette famille reste les régions tempérées de l'Hémisphère Nord sauf pour le genre *Berberis*. Elle comprend des arbrisseaux et des herbes souvent à rhizome dont la Podophylle et l'Hydratis de l'Amérique du Nord. En Europe, elle est représentée par une dizaine d'espèces appartenant aux genres *Berberis, Epimedium, Leontice et Mahonia*. Dans cette famille, seules les espèces à podophyllotoxines représentent un réel danger.

Le genre *Podophyllum*, traduit du grec, signifie « feuille en pied du canard ». Il comprend plusieurs espèces : cinq originaires de l'Asie de l'Est et une originaire de l'Est de l'Amérique du Nord.

L'espèce *diphyllum* possède des feuilles deux à deux, en demi-cœur et sera retrouvée en Inde. L'espèce *peltatum*, retrouvée sur le continent américain, présente des feuilles lobées en bouclier. Cette dernière tire son nom d'un petit bouclier, le pelta, porté

par l'infanterie romaine. *Podophyllum peltatum* est aussi appelé « pomme de mai » ou « pied de canard » ou encore « citron sauvage » ou « podophylle en bouclier ».

3.1.2 Environnement / Habitat **[80, 81, 82, 83, 86]**

La podophylle est originaire des régions tempérées de l'hémisphère nord, en particulier au niveau du continent nord américain. En effet, *Podophyllum peltatum* pousse spontanément dans les forêts humides, ombrageuses et riches sur le bord des forêts, dans les fourrés, dans les prairies marécageuses et dans les fossés.

Elle est retrouvée dans tout l'est des Etats-Unis, depuis le sud de la Nouvelle Angleterre et du sud du Minnesota, jusqu'à l'est du Texas et du nord de la Floride. Au Canada, elle occupe presque toute la partie de l'Ontario située au Sud du Bouclier canadien. Elle représente l'espèce la plus fréquente dans la plus grande partie de ce territoire.

Mais au Québec, elle est rare et pousse principalement le long du Saint-Laurent. Elle est d'ailleurs considérée comme une espèce menacée donc la récolte, la destruction ou la possession de cette plante en dehors de son habitat naturel est punie par la loi.

En France, la première Podophylle a été cultivée au Jardin des Plantes à Paris sous Louis XV par la botaniste Tournefourt.

3.1.3 Description **[80, 81, 82, 83, 84, 85, 86]**

La podophylle, plante d'allure inhabituelle (Figure 41), croît parfois en cercle (rond de sorcière) comme certains champignons ou fougères.

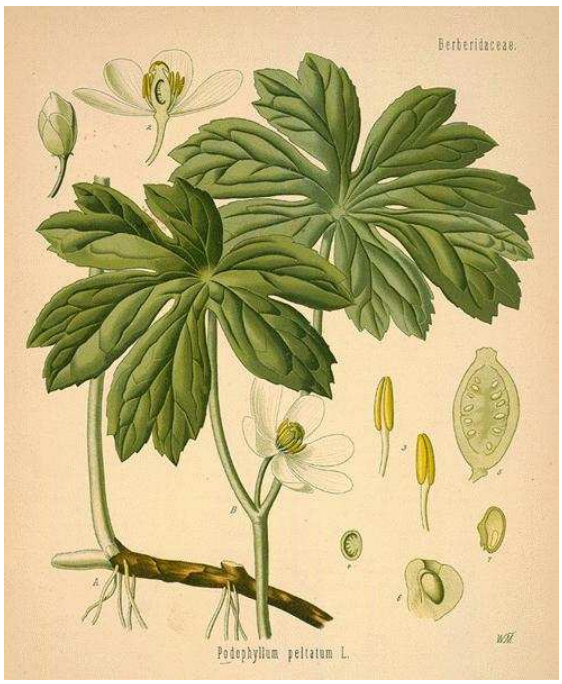


Figure 41 : Structure générale de la Podophylle.

Cette plante est vivace par son rhizome et peut atteindre jusqu'à soixante centimètres de hauteur. Le rhizome souterrain ramifié mesure environ six millimètres d'épaisseur et jusqu'à un mètre de long. Il est cyclindrique et marqué à sa partie supérieure de cicatrices foliaires et caulinaires et à sa partie inférieure par des cicatrices racinaires plus nombreuses et plus petites que les précédentes. La surface est brun foncé à brun roux mais l'intérieur est blanc jaunâtre (Figure 42). Son odeur est faible mais son goût semble amer et âcre.

Figure 42 : Photographie des parties souterraines de Podophylle.

La tige dressée d'une trentaine de centimètres porte au sommet deux feuilles opposées. Chacune d'elles est peltée, profondément lobée (cinq à sept lobes), crenelée et pourvue de glandes excrétoires, en forme de parasols et pouvant faire jusqu'à trente

centimètres de diamètre (Figure 43).

Figure 43 : Photographie de feuilles de Podophylle.

A l'aisselle de ces dernières naît dans le courant du mois de mai une fleur solitaire d'un blanc cireux, penchée sous les feuilles et de deux à cinq centimètres de diamètre (Figure 44). Elle se distingue par un calice à trois sépales et une corolle à six pétales arrondis, concaves et plissés sur le bord. Les nombreuses étamines (de douze à dix-huit) révèlent que l'androcée est polystémone. Le pistil est généralement formé d'un seul carpelle et l'ovaire supère contient de nombreuses ovules.

Figure 44 : Photographie d'une fleur de Podophylle.

Le fruit, ovoïde à sphérique, charnu et mucilagineux est d'abord vert puis devient jaune en mûrissant en juillet-août alors que la floraison aura eu lieu au mois de mai. Le jeune fruit (Figure 45) a une odeur désagréable et est toxique et amer. Cependant le fruit mûr (Figure 46) semble avoir une odeur non désagrable pour la majorité des gens mais son goût est étrange et pourrait vaguement faire penser à celui de la fraise. Cette fausse baie renferme de nombreuses graines arillées (4 x 8 mm) melées à la pulpe aromatique.

<u>Figure 45</u> : Photographie d'un fruit immature de *Podophyllum peltatum*.

<u>Figure 46</u> : Photographie d'un fruit mûr de *Podophyllum peltatum*.

<u>3.2 Emplois historiques</u> [80, 83, 85, 88]

Les premiers colons faisaient bouillir la plante entière et l'utilisaient par la suite comme insecticide liquide notamment pour la culture des pommes de terre et autres.

Plus tard, ils utilisaient la Podophylle pour soigner toute une gamme de maladies comme la fièvre typhoïde, le choléra, la dysenterie, l'hépatite, les rhumatismes, les troubles rénaux, prostatiques et hépatiques, les maladies vénériennes, etc. Ils la consommaient sous forme d'infusion de poudre pour ces « vertus » laxatives et purgatives. Ces propriétés n'avaient pas échappé non plus aux Indiens, qui s'en servaient également pour éliminer les vers. Cette plante était même devenue un « ingrédient » populaire des médicaments brevetés vers la fin des années 1800. D'ailleurs la plupart des médecins Canadiens l'utilisaient dans les traitements des troubles hépatiques, et notamment dans les réputées pilules pour le foie Carter. Il faut toutefois noter que les spécialités laxatives à base de podophylline ont été retirées du marché en 1980.

La dermatologie est l'un des domaines où la Podophylle a également eu ses heures de gloire. En effet, elle pouvait être utilisée en cataplasmes pour faire disparaître les verrues vulgaires ou des végétations vénériennes par exemple. Dans cette indication, la forme traditionnelle d'utilisation était une préparation magistrale à 10-15% mais a été remplacée par une solution éthanolique à 0.5% d'épodophyllotoxine en flacon de 3,5 millilitres avec un bouchon de sécurité et appartenant à la liste I des médicaments. Cela permet de réduire les risques d'intoxication.

Outre ses pouvoirs médicinaux, la Podophylle a eu un rôle important dans la culture vaudou où elle servait à la préparation de philtre d'amour et d'amulettes.

Mais la podophylle a également des vertus culinaires. Le fruit mûr est comestible et peut être consommé cru, sous forme de gelées ou de confitures ou peut permettre d'aromatiser des boissons.

Encore aujourd'hui elle est utilisée en homéopathie. *Podophyllum peltatum* sera souvent utilisé en association et en dilution basse (4 CH ou 5 CH). C'est un médicament dit mixte, qui agit sur un mal aigu ou chronique, à latéralité droite et irradiations verticales. Il peut donc être utilisé par exemple dans les diarrhées de l'enfant et de l'adulte, dans les troubles hépatobiliaires mais également en gynécologie lorsqu'il y a une douleur de l'ovaire droit ou un prolapsus utérin.

3.3 Phytochimie

3.3.1 Composition chimique **[83, 88]**

Le rhizome contient 3 à 8% de résine. Cette dernière est obtenue par dilution d'un extrait alcoolique dans l'eau éventuellement acidifiée. Elle va donc précipiter, être recueillie puis séchée. Elle renferme principalement des lignanes du groupe de l'aryl-1 tétrahydro-1, 2, 3, 4 naphtalène :

- La podophyllotoxine (Figure 47) est présente à raison de 20% dans la résine et représente le composé majoritaire. Dans la plante fraîche, elle est à l'état d'hétéroside (glucoside en 4 de la podophyllotoxine).

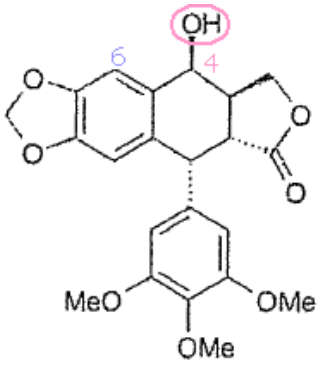


Figure 47 : Structure chimique de la Podophyllotoxine.

- Les alpha et beta peltatines (Figure 48) respectivement présentes à raison de 5 et 10%, sont en plus grande concentration dans la variété *peltatum* que dans les autres. La beta-peltatine ne diffère de la podophyllotoxine que par la position de son hydroxyle : C6 au lieu de C4. Ils sont également actifs physiologiquement.

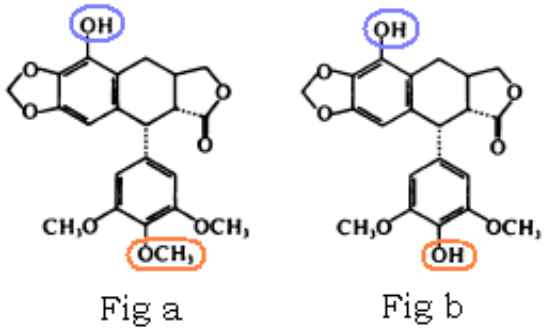


Figure 48 : Structure chimique de β-peltatine (Fig a) et de α-peltatine (Fig b).

- La désoxypodophyllotoxine (Figure 49) a subie une déshydratation. En effet, il n'y a plus de substitution par un hydroxyle en 4.

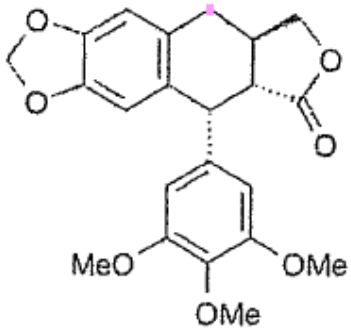


Figure 49 : Structure de la désoxypodophyllotoxine.

- ♠ L'epipodophyllotoxine possède un hydroxyle en 4, seulement la position est en 4S donc elle est un épimère de la podophyllotoxine.

3.3.2 La découverte des composés pharmacologiquement actifs **[88]**

En 1861, Bentley mis en évidence l'effet local antitumoral de la podophylline et en 1880, Podwyssotzki isole la podophyllotoxine. Mais la Podophylle figurait dès 1820 dans la pharmacopée américaine.

Les recherches sur la Podophylle furent ralenties pendant quelques années jusqu'en 1942 où un chercheur du nom de Kaplan décrivit l'effet de la Podophylle sur les tumeurs bénignes tel que les condylomes. Quatre années plus tard, en 1946, King et Sullivan rapportèrent le mécanisme d'action de la podophyllotoxine. En effet, elle stopperait les cellules en division lors de la métaphase. Au début des années 1950, Hartwell et Schrecker déterminèrent la structure correcte de la Podophyllotoxine.

En 1954, l'équipe du laboratoire Sandoz et notamment Renz et Von Wartburg, trouvèrent des formes glucosides de la podophyllotoxine et de quelques dérivés tels que les peltatines. Quelques années plus tard, deux préparations avec un potentiel antitumoral ont été mises au point et sélectionnées pour être testées *in vitro* sur l'animal puis sur l'homme :

- ♠ SP-G : fraction glucosidée de *Podophyllum* avec du benzaldéhyde
- ♠ SP-I : "podophyllinic acid ethyl hydrazide".

Des tests pharmacologiques ont été effectués par Stähelin et Emmenegger. Et en 1962, Stähelin put montrer que le SP-G contenait des composés fortement actifs avec un effet *in vivo* et *in vitro*.

La première commercialisation de drogues de *Podophyllum* dans le traitement du cancer eut lieu en 1963 mais les recherches continuèrent. D'ailleurs entre 1963 et 1965, Keller, Kuhn, Von Wartburg et Stähelin joignirent leurs efforts ce qui permis de découvrir une fraction antileucémique dans le SP-G. Après la caractérisation de déméthylepipodophyllotoxin benzylidène glucoside (DEPBG), Shähelin put établir le

mécanisme d'action de cette molécule. En effet, elle inhiberait l'entrée des cellules en mitose. A partir de ces recherches, des travaux sur la synthèse de la molécule furent effectués et d'ailleurs Kühn, Keller et Van Wartburg élaborèrent une synthèse stéréosélective. A partir de 1967, les premiers essais cliniques sur le ténoposide furent débutés. Loïke et ses collaborateurs, en 1974, purent mettre en évidence la fragmentation de l'ADN par le ténoposide et l'étoposide mais ce n'est qu'en 1982, que Long et al. trouvèrent l'interaction de ces molécules avec une enzyme : la topoisomérase II.

3.3.3 La structure chimique de ces molécules et leur relation structure-activité

3.3.2.1 La structure **[83, 88]**

La molécule de base ayant servi à l'élaboration de l'étoposide et du ténoposide est la podophyllotoxine (Figure 50). C'est un cyclolignane à dix-neuf carbones. Le noyau tétrahydronaphtalène (**B** et **C**) est accolé à une γ-lactone en trans (**D**) et à un dioxolane (**A**). Les substitutions ont lieu en 4 par une fonction alcool et en 1 par un benzène triméthoxylé. Cette molécule présente quatre centres chiraux adjacents : C1 (R), C2 (R), C3 (R), C4 (R). De plus, le noyau **E** est placé dans l'espace, perpendiculairement au plan formé par le tétracycle (**A**-**B**-**C**-**D**).

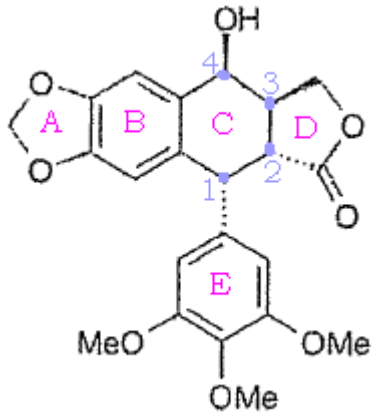


Figure 50 : Structure de la Podophyllotoxine, base de la synthèse de l'Etoposide et du Ténoposide.

Pour aboutir à l'étoposide (Figure 51) ou au ténoposide (Figure 52), il faudra substituer le carbone 4 par des sucres dans une configuration R. La différence de structure entre ces deux molécules se situe au niveau de la substitution du deuxième ose. En effet, l'étoposide possède un groupement méthyle alors qu'on retrouvera un groupement thiophène pour le ténoposide.

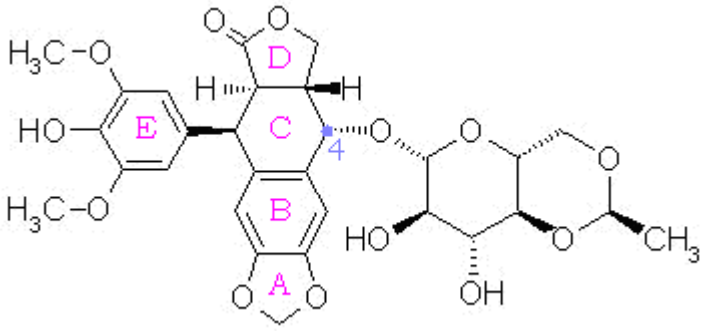


Figure 51 : Structure de l'Etoposide.

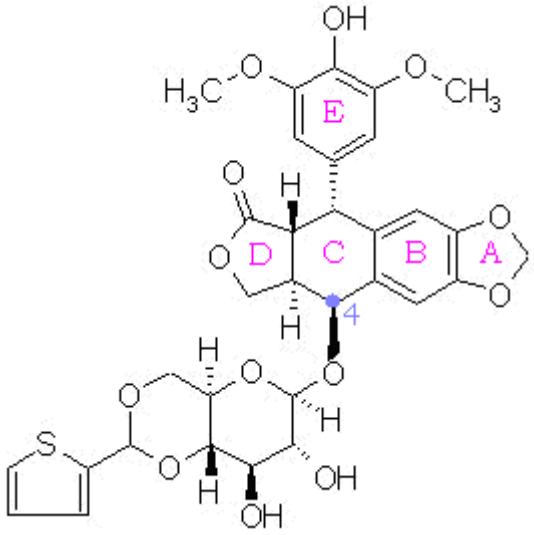


Figure 52 : Structure du Téniposide.

3.3.2.2 Relation structure-activité **[83, 88]**

Lors de la mise dans un milieu alcalin, ces molécules subissent une ouverture et une isomérisation immédiate. Elles passent d'une molécule 2R en une molécule en 2S. Les produits à cycles fusionnés en *cis* sont stables mais pratiquement inactifs.

L'inversion de la configuration du carbone 4 (R → S) conduit à la série « épi ». Les produits déméthylés en 4', appartenant à cette série, engagent leur hydroxyle en C4 dans une liaison hétérosidique avec un glucose. Les groupements hydroxyles en C4'' et en C6 '' sont bloqués par acétalisation : un thiénylidène pour le téniposide et un éthylidène pour l'étoposide. Ces composés seront alors inactifs au niveau de l'assemblage des microtubules. Néanmoins ils arrêteront le cycle cellulaire en fin de phase S ou en début de phase G2 grâce à leur liaison à la topoisomérase II, enzyme nécessaire au processus de réplication de l'ADN.

Le schéma ci-dessous (Figure 53) permet de mettre en évidence trois régions différentes. La première partie, représentée en jaune, représente les fonctions nécessaires et indispensables à une bonne activité de la drogue. Les deux autres régions mettent en évidence les zones d'interactions. En effet, la zone bleutée est la zone d'interaction entre la drogue et l'enzyme, la topoisomérase IIα, permettant la formation d'un complexe binaire. Quant à la zone grisée, elle pourrait être la zone d'interaction de la drogue avec l'ADN.

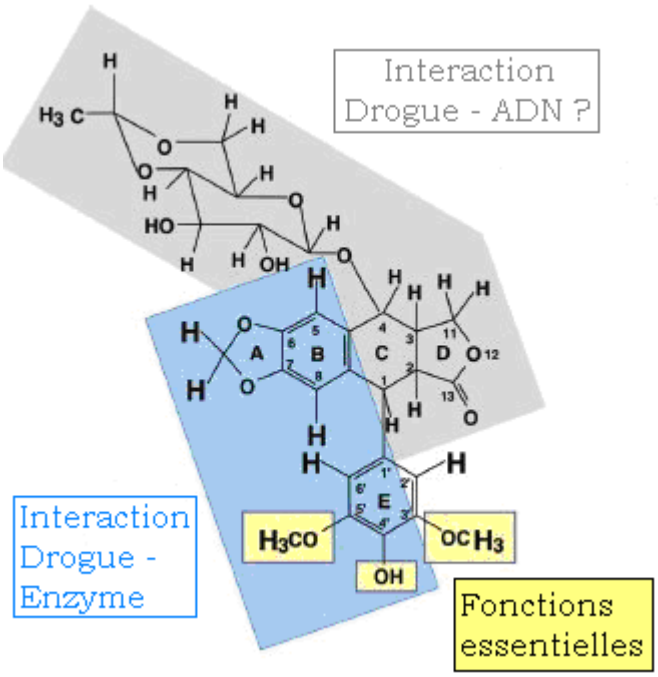


Figure 53 : Schéma des différentes régions impliquées dans le mécanisme d'action des dérivés de la Podophylle.

3.4 Pharmacologie

3.4.1 Mécanisme d'action **[80, 87, 88]**

La podophyllotoxine a une action antimitotique similaire à celle de la colchicine et va donc bloquer la mitose cellulaire au stade de la métaphase en provoquant la mort cellulaire par inhibition de l'assemblage des microtubules. Elle peut également augmenter l'incorporation d'acides aminés dans les protéines cellulaires mais inhibe la synthèse des purines ainsi que leur incorporation dans l'ADN et diminue l'activité de la cytochrome-oxydase présente dans la mitochondrie.

Les deux dérivés sucrés de la podophyllotoxine ont le même mécanisme d'action anitmitotique mais celui-ci est différent de la podophylltoxine.

En effet, l'étoposide et le ténoposide inhibent l'entrée en mitose des cellules tumorales par action sur la topoisomérase. Il s'agit d'enzymes intervenant principalement dans la régulation de la structure tridimentionnelle de l'ADN et en particulier dans son degré de surenroulement. Elles sont nécessaires aux opérations de transcription, de réplication et de séparation des chromosomes. Pour se faire, elles créent des coupures transitoires d'un brin ou des deux brins de la double hélice puis elles assurent la réparation de ces coupures. On distingue alors deux catégories de médicaments, inhibant deux sortes de topoisomérases différentes :

- ♠ Les inhibiteurs de la topoisomérase I : avec la famille des camptothécines.
- ♠ Les inhibiteurs de la topoisomérase II : avec la famille des anthracyclines et notamment de l'épidophyllotoxine dérivant de la Podophylle.

Avec l'emploi d'étoposide ou de ténoposide, ils se forment donc un complexe entre l'enzyme et l'ADN provoquant ainsi une cassure de l'ADN double brin et une inhibition de la ressoudure. Elles agissent principalement pendant les phases S et G2 des cellules, c'est-à-dire au moment de la réplication de l'ADN génomique, là où les cellules sont les plus sensibles.

3.4.2 Pharmacocinétique **[87]**

L'étoposide a une biodisponibilité par voie orale qui n'est pas modifiée par la présence d'un cancer dans l'estomac ni par une gastrectomie. Après ingestion de la drogue, l'absorption est variable avec de fortes différences suivant les patients. Selon les études réalisées, une cure répartie sur plusieurs jours assure une efficacité thérapeutique supérieure à celle obtenue pour une dose unique ou hebdomadaire.

La répartition du produit n'est pas homogène dans tous les compartiments. En effet, le produit se distribue essentiellement dans le foie, le rein, la rate, le cerveau, le cœur et les intestins. Mais la distribution au niveau du LCR est variable et faible. Il en est de même au niveau du liquide d'ascite. De plus, la liaison aux protéines plasmatiques est forte puisque près de 95% du produit circulant est lié à ces protéines.

Au niveau du métabolisme, environ un tiers de la dose est conjugué au niveau du foie et excrété comme glucuronide. La demi-vie d'élimination de l'étoposide est en moyenne de six heures après une injection intraveineuse et environ 85% de la dose est éliminé par voie rénale en une journée. C'est pourquoi il faut faire une adaptation posologique chez un insuffisant rénal lorsque la clairance à la créatinine est inférieure à 60 ml/min/1,73m^2.

L'etoposide phosphate, Etopophos®, est un pro-médicament de l'étoposide, qui est hydrosoluble. Il est métabolisé rapidement et totalement in vivo en produit actif, l'étoposide, par déphosphorylation. Les deux produits, étoposide phosphate et étoposide sont deux médicaments bioéquivalents. L'intérêt principal de l'étoposide phosphate réside dans la possibilité d'administrer de fortes doses sous un faible volume.

3.4.3 Indications et conditions de prescription **[87]**

Comme tous anticancéreux, le Celltop®, Vépéside® ou Etoposide® est à prescription hospitalière et doit être prescrit par un spécialiste en oncologie ou en hématologie ou par tous médecins compétents en cancérologie. Ce médicament de la liste I est également à surveillance particulière.

L'étoposide a démontré son efficacité en monothérapie mais en pratique il n'est utilisé qu'en association, dans des protocoles de polychimiothérapie. Il peut être employé dans les carcinomes embryonnaires du testicule, dans les cancers bronchiques à petites cellules, dans les choriocarcinomes placentaires, dans les lymphomes malins hodgkiniens ou non hodgkiniens mais également dans les leucémies aiguës. Il n'est utilisé dans aucun protocole de chimiothérapie curative du cancer du sein, au stage adjuvant ou métastatique. Sa place est donc limitée mais la forme *per os* peut être utilisée en palliatif, en nième ligne. Donc il sera toujours utilisé dans des cancers du sein antérieurement traités.

3.4.4 Modalités de préparation et d'administration

3.4.4.1 La préparation **[87]**

La préparation de l'étoposide doit se faire, comme pour tous cytotoxiques, par du personnel spécialisé et dans des conditions précises d'habillage, d'asepsie, de protection, etc.

Les solutions diluées dans du chlorure de sodium à 0.9% ou dans du glucose 5% à la concentration en étoposide de 0.2 mg/ml ou 0.4 mg/ml doit être utilisée immédiatement dans l'idéal. Si cette solution diluée n'est pas utilisée immédiatement, les données du laboratoire montrent qu'elle peut être conservée entre 24 et 96 heures à une température inférieure à 25°C. Une solution ayant une concentra tion en étoposide supérieure à 0.4 mg/ml ne doit en aucun cas être utilisée car la molécule risquerait de précipiter.

Les solutions d'étoposide, non aqueuses, devront être prélevées avec des seringues en verre ou en polypropylène et pourront être stockées dans des poches en polypropylène ou polyéthylène. Si la solution est conservée dans des poches en PVC, elle devra être passée dans les deux heures qui suivent. De plus, la solution d'étoposide est compatible avec une solution de cisplatine, de chlorure d'alizapride ou de tropisétron. Cependant cette condition est réelle uniquement si les deux produits sont co-administrés par l'intermédiaire d'un système de perfusion en « Y ». En cas d'association au cisplatine, il devra être administré avant l'étoposide.

3.4.4.2 L'administration **[87]**

L'étoposide peut être administré par voie parentérale ou par voie entérale.

Par voie orale, les capsules ne doivent pas être coupées ni broyées. Il sera préférable de fractionner la dose journalière en 2 ou 3 prises reparties dans la journée.

Par voie parentérale, les temps de passage de la perfusion ne doivent pas être inférieurs à 60 minutes sous peine de voir apparaître une hypotension artérielle. De plus, l'injection intraveineuse directe est à proscrire. Le risque majeur lié à cette voie est l'extravasation. Dans ce cas, il faut arrêter la perfusion immédiatement dès les premiers signes de brûlure et conserver le dispositif d'injection en place (aiguille, cathéter, microperfuseur, ect.). Il faudra aspirer environ 3 à 5 millilitres de sang pour retirer le maximum de cytotoxiques et injecter 5 à 10 millilitres de chlorure de sodium isotonique par l'aiguille afin de diluer le médicament. Ensuite, certains spécialistes recommandent d'aspirer le maximum de liquide infiltré par voie sous-cutanée après application d'une crème anesthésiante car cette mesure est très douloureuse. Puis les contours de la zone extravasée devront être tracés au crayon dermographique indélébile. Enfin le dispositif d'injection devra être retiré. Le patient pourra alors recevoir des corticoïdes en sous-cutanée, 100 à 300 mg d'hydrocortisone ou 4 à 12 mg de dexaméthasone autour de la lésion puis une application de pommade à l'hydrocortisone à 1% sur la zone infiltrée jusqu'à disparition de l'érythème et éventuellement un pansement sec pendant vingt-quatre heures.

3.4.5 Pharmacovigilance

3.4.5.1 L'intoxication à la Podophylle **[37]**

♠ <u>En cas d'ingestion de la résine</u> :

Les premiers signes sont de nature digestive avec une douleur abdominale, des vomissements et de la diarrhée.

Après 10 à 12 heures, les premiers signes d'encéphalopathie apparaissent. Ils peuvent aller de la simple somnolence, à une léthargie plus prononcée voire à un état comateux. Au bout de quelques jours, il y a une apparition de signes de neuropathie périphérique sensitivo-motrice, généralement plus tardifs et progressifs. Cela peut se manifester par des engourdissements, des picotements des extrémités avec une perte de la sensibilité des membres et du sens de l'équilibre entraînant une ataxie et une incoordination empêchant la marche au bout de deux à six jours.

De plus, on peut remarquer une toxicité hématologique forte avec une leucocytose rapide suivie d'une leucopénie et d'une thrombopénie, ce qui pourrait entraîner une hémorragie.

Il est également possible de voir apparaître des symptômes cardiaque tels que : tachycardie, hypotension, symptômes respiratoires (tachypnée), problèmes de régulation de la température.

Si l'issue n'a pas été fatale, le rétablissement est long. En effet, le retour à la normale au niveau sensitif, moteur, hématologique et neuronale est très lent. L'état comateux peut perdurer plusieurs jours. Ensuite la période qui suit est marquée par une somnolence et l'état confusionnel alterne avec des périodes de lucidité. Il est possible également que les jambes restent paralysées un an après l'ingestion de Podophylle. Et quand bien même la marche redevienne possible, les séquelles neurologiques demeurent importantes pendant plusieurs mois après l'intoxication car le tissu nerveux a subi des dommages profonds.

♠ <u>En cas d'application sur la peau</u> :

L'intoxication est le plus souvent consécutive à l'application de solutions concentrées sur une surface importante et sans le respect des recommandations médicales et notamment le lavage de la zone traitée au bout de une à quatre heures.

La symptomatologie est sensiblement la même qu'en cas d'ingestion. Les signes sont simplement plus tardifs notamment les signes digestifs et neurologiques. Il y aura également une léthargie ou un coma, une aréflexie, une perte de sensibilité des

extrémités et une difficulté ou une impossibilité à marcher. L'atteinte médullaire est tout aussi marquée qu'en cas d'ingestion de la résine.

♠ Traitement :

Les lignanes sont des molécules très rapidement absorbées donc il faut agir très vite. En effet, la décontamination gastrique par du charbon activé ne peut être efficace que si elle est pratiquée dans l'heure qui suit l'intoxication. On peut également pratiquer une hémoperfusion mais les résultats ne semblent pas très probants.

En général, le traitement sera symptomatique : assistance respiratoire, nutrition parentérale, concentré plaquettaire, etc.

3.4.5.2 Les effets secondaires **[87]**

Comme tous les cytotoxiques, les médicaments découlant de la Podophylle peuvent provoquer de nombreux effets indésirables et de nature variée.

Les troubles du système sanguin et lymphatique constituent toujours un facteur limitant. En effet, un contrôle sanguin très régulier doit être effectué pour s'assurer que la chimiothérapie puisse être administrée au patient sans lui faire courir de risque. Il faut noter que la thrombopénie est plus rare que la leucopénie. De plus, il peut survenir un syndrome myéloprolifératif. En effet, une leucémie aiguë myeloblastique peut être détectée et en particulier chez les enfants traités pour un lymphome non Hodgkinien. Le risque est évalué à 1,4% entre la deuxième et la sixième année pour le traitement d'un lymphome non Hodgkinien et à 0,5% pour le traitement du lymphome Hodgkinien et de la leucémie lymphoïde aiguë.

Le risque majeur lié à une neutropénie est donc un risque infectieux, où tous les agents peuvent être retrouvés : bactéries, virus, champignons, parasite. Néanmoins les infections bactériennes restent les plus fréquentes (90%). C'est pourquoi dès l'apparition de signes d'alertes tels que de la fièvre ou une hypothermie, des frissons, un collapsus, il faut consulter le plus rapidement possible. De plus, il est possible que certains patients fassent une réaction anaphylactique caractérisée par des frissons, de la fièvre, une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée avec ou non une hypotension. Si cela a lieu

pendant l'administration de l'étoposide, il faut arrêter de suite la perfusion et administrer des agents vasopresseurs, des corticoïdes, des antihistaminiques H1 ou une solution de remplissage.

Les troubles gastro-intestinaux sont également répertoriés. Les nausées et/ou vomissements sont fréquents puisqu'il semblerait qu'il soit présent dans un tiers des cas. On peut également remarquer des diarrhées ou de la constipation accompagnées ou non de douleurs abdominales. Mais des problèmes au niveau de la muqueuse buccale sont également à noter. D'ailleurs, les mucites sévères limitent l'utilisation de fortes doses. La toxicité digestive semble plus fréquente avec les médicaments *per os*.

Comme avec les taxoïdes ou les vinca-alcaloïdes, l'étoposide atteint la peau. Il peut donc provoquer une alopécie, une atteinte des phanères en général, mais également de la cellulite. Cela est d'autant plus vrai lorsqu'il y a eu une extravasation, ce qui signifie que le produit a été injecté en dehors de la veine. Donc le cytotoxique peut attaquer les tissus dans lesquels il a été administré. Le protocole à suivre en cas d'extravasation a déjà été explicité dans la partie concernant l'administration.

<u>Tableau X</u> : Les effets indésirables de l'Etoposide et les conseils associés.

	Effets indésirables	**Conseils associés**
Système sanguin et lymphatique	- Anémie, leucopénie +++, lymphopénie, neutropénie, thrombocytopénie. - Syndrome myéloprolifératif.	Contrôle sanguin régulier pour éviter l'aggravation.
Système immunitaire	- Anaphylaxie, apnée, bronchospasme, collapsus cardiovasculaire, dyspnée, éruption cutanée, fièvre, flush, frisson, hypertension ou hypotension artérielle, prurit, réaction allergique, tachycardie, urticaire. - Augmentation du risque infectieux : candidoses, furonculose, folliculite, pharyngite, prostatite, méningite, sinusite, verrue, zona, grippe,….	Consultation médicale rapide dès les premiers signes.

Système gastro-intestinal	- Nausées, Vomissements : un tiers des cas. - Anorexie, constipation ou diarrhée, douleur abdominale, dysgueusie, hémorragie digestive, mucite, nécrose intestinale, stomatite. - Plus fréquent avec forme orale.	Protocole antiémétique. Bain de bouche avec bicarbonate de sodium et antifongique.
Système cardio-vasculaire	Hypotension artérielle.	Administration intraveineuse ne doit pas être inférieure à 60 minutes.
Système nerveux	Myasthénie, neuromyopathie, neuropathie périphérique, paresthésie.	
Système génito-urinaire	Aménorrhée, cycle irrégulier, douleur mammaire ou testiculaire, trouble érectile, hémorragie uro-génitale, hypersécheresse vaginale, impuissance, insuffisance ovarienne, trouble de la libido, ménométrorragie, saignement vaginal, stérilité secondaire, modification de la taille des testicules, vaginite.	Conservation du sperme pour l'homme ou des ovules pour la femme.
Peau et appendices	- Alopécie réversible et inconstante de grade 2. - Cellulite, douleur +/- inflammation au point d'injection, nécrose veineuse, réaction locale au point d'injection, thrombophlébite, veinite. - Extravasation, phlébites.	Casque réfrigérant. Protocole extravasation.

4 Les anthracyclines

4.1 Origine [91, 95, 96, 97, 98]

Les anthracyclines sont obtenues à partir de *Streptomyces,* venant du grec *Streptos* : courbé, tordu et *Myces* : moisissure. Le genre *Streptomyces* appartient au groupe des Streptomycètes dont font également partis les genres *Intrasporangium*, *Kineosporia*, *Sporichthya* et *Streptoverticillium*. Il faut néanmoins noter que la classification des *Streptomyces* est complexe. S'agit-il de bactéries ou de champignons?

Il semblerait que les Streptomyces prennent la coloration de Gram donc pourrait être des bactéries Gram+ formant des colonies de morphologie complexe. Le génome des Streptomycètes est composé d'une molécule linéaire d'ADN contenant huit millions de paires de bases, ce qui en fait un des plus grands génomes bactériens. Mais ils possèdent également des plasmides linéaires de très grandes tailles ainsi que des plasmides circulaires. Quatre cents espèces de *Streptomyces* ont été décrites dans un premier temps, puis elles ont été classées en 19 groupes majeurs et 40 sous-groupes.

Cependant leur développement (Figure 54) ressemble plus à celui d'un champignon. Leur cycle de développement est complexe sur milieu solide. En effet, il débute par la germination d'une spore qui donne naissance à un mycélium primaire formé d'hyphes non septés et plurinucléés, ramifié et ancré dans le milieu solide. Un mycélium aérien se développe sur ce mycélium primaire. Ce dernier s'autolyse et les produits de la lyse sont cannibalisés par le mycélium aérien. Les extrémités des hyphes aériens se spiralisent puis se cloisonnent et se différencient pour former des chaînes de spores uninucléées. Les spores sont des agents de dissémination.

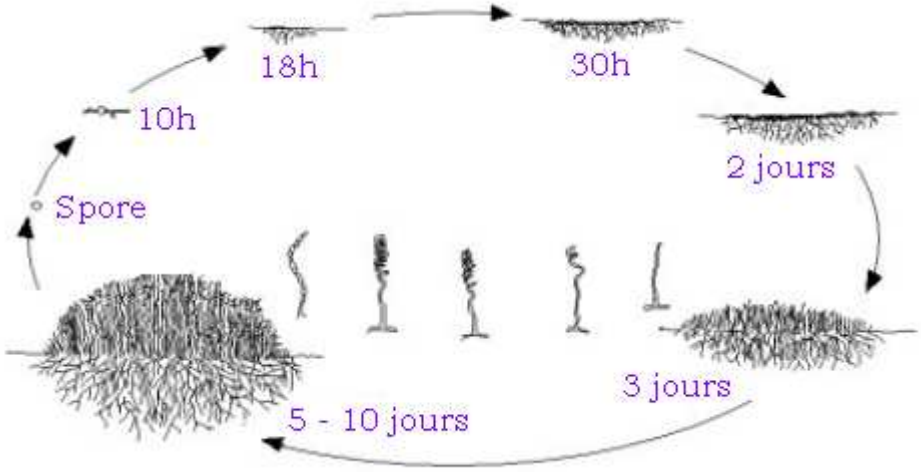


Figure 54 : Cycle de développement d'un *Streptomyces* sur milieu solide.

En milieu liquide, les cellules se développement uniquement sous forme d'un mycélium primaire même si certains *Streptomyces* peuvent sporuler dans cet environnement.

Les Streptomycètes ont la capacité de produire une large gamme de métabolites qui ont des applications importantes en santé humaine et animale. En effet, ces microorganismes représentent une des sources les plus utilisées de métabolites secondaires. Ils sont capables de produire des antibiotiques, des herbicides, des produits antiparasitaires, des drogues anticancéreuses et une variété d'enzymes d'importance industrielle.

4.2 Phytochimie

4.2.1 La découverte des composés pharmacologiquement actifs **[90, 91]**

En 1963, Di Marco détecta une activité antitumorale d'une nouvelle classe d'antibiotique sur certains modèles de tumeurs murines. Le premier agent de la famille des anthracyclines, appelé daunorubicine, a été isolé par les laboratoires Rhône-Poulenc à

partir de la levure *Streptomyces caeruleorubidus* puis par les laboratoires Farmitalia à partir de la levure *Streptomyces Peucetius*.

La découverte de la daunorubicine a été suivi quelques temps après par la découverte de la doxorubicine. Cette dernière a été isolée en Italie par le laboratoire Carlo Erba en 1965. Son nom usuel d'Adriamycine rappelle son origine italienne puisque la souche d'Actinomycètes qui produit cet antibiotique vient des rivages de la Mer Adriatique mais également de France. Le suffixe « rubicine » attribué aux anthracyclines rappelle leur couleur rouge intense.

Les anthracyclines ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1973 en France. Les recherches se sont poursuivies et ont été guidées par deux objectifs : le premier étant de découvrir des molécules sans chimiorésistance croisées avec les premières molécules découvertes et le second fut de trouver des molécules non toxique pour le cœur. Plus de sept cent molécules ont été isolées ou modifiées mais quelques unes seulement sont devenues des médicaments. On peut citer l'épirubicine, la pinarubicine, l'idarubicine, la zorubicine ou encore l'aclarubicine.

4.2.2 La structure chimique de ces molécules et leur relation structure-activité

4.2.2.1 La structure **[74, 96, 101]**

Les anthracyclines présentent une structure plane tétracyclique (**A**, **B**, **C** et **D**), quinonique à noyau naphtalène lié à une structure osidique qui a un ou plusieurs oses dont un au moins est aminé (Figure 55). Cela rend l'hétéroside basique. Pour la daunorubicine et la doxorubicine notamment, l'amino-sucre est la daunosamine en position 7S. De plus, la présence de doubles liaisons conjuguées donnent la couleur rouge à ces molécules.

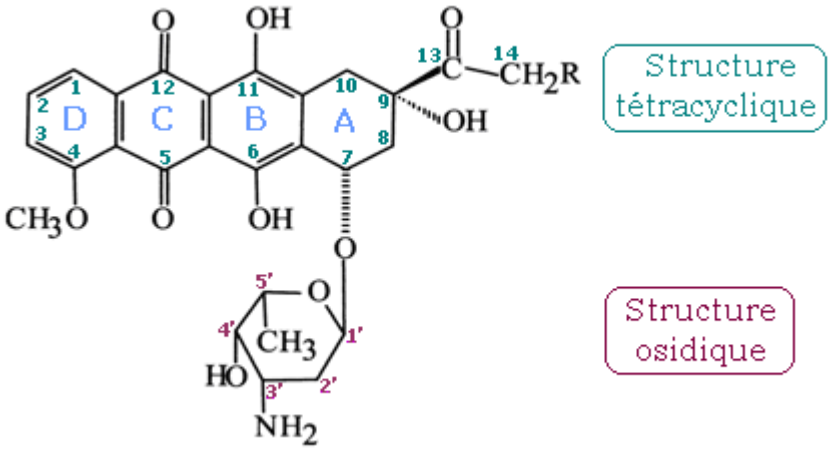


Figure 55 : Structure chimique des anthracyclines.

4.2.2.2 Relation structure-activité **[74, 101]**

Premièrement, le radical sur le carbone 9 rattaché au cycle A change d'une molécule à une autre. En effet, le carbone 13 est porteur d'un groupement CH_2OH pour la doxorubicine (Figure 57) alors qu'il s'agit d'un groupement CH_3 pour la daunorubicine (Figure 56).

Deuxièmement, une modification peut être apportée au niveau de la partie osidique. On peut effectivement observer une inversion des radicaux –OH et –H transformant le sucre associé à la structure plane polycyclique de la doxorubicine pour obtenir l'épirubicine (Figure 58) qui serait moins cardiotoxique.

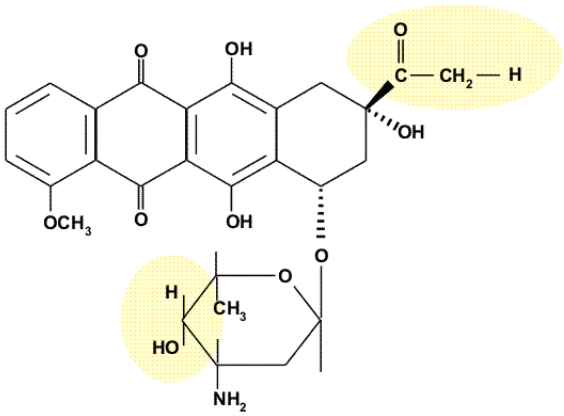


Figure 56 : Structure de la daunorubicine.

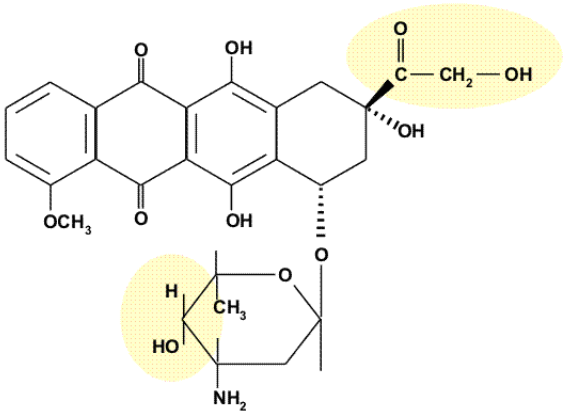


Figure 57 : Structure chimique de la doxorubicine.

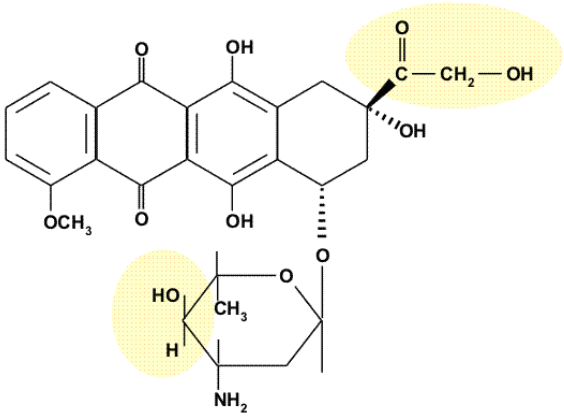


Figure 58 : Structure chimique de l'épirubicine.

4.3 Pharmacologie

4.3.1 Mécanisme d'action **[92, 93, 94]**

Les anthracyclines sont considérées comme des agents intercalants car elles vont s'insérer dans la molécule d'ADN. La structure plane de l'anticancéreux leur permet de se placer entre deux paires de bases de l'ADN et d'y contracter des liaisons de haute affinité, notamment avec la chromatine nucléaire. Cela entraîne un blocage de la réplication de l'ADN, de la transcription en ARN et de la synthèse protéique et cellulaire.

Les anthracyclines permettent également une inhibition de la topoisomérase II. Cette enzyme permet de catalyser la coupure puis le recollage des deux brins d'ADN pour

permettre à un segment d'ADN de passer à travers un autre et ainsi permettre un surenroulement de la molécule. Dans le cas d'une liaison avec le médicament, l'enzyme ne pourra plus relier les extrémités libres des brins coupés pour la reconstitution de la structure tridimensionnelle de l'ADN. Cela crée des complexes de clivages caractéristiques. Il y a un arrêt du cycle cellulaire en G2 puis une aberration chromosomique et une mort cellulaire.

La réduction enzymatique de l'anneau anthracycline produit un radical libre semiquinonique, qui a son tour, conduit à la production d'un radical libre hydroxyle. De plus, la conjugaison de la partie hydroquinone de la molécule d'anthracycline avec le fer ferrique intracellulaire peut conduire à la production non enzymatique de radicaux libres. Ces derniers peuvent se fixer sur les membranes, les protéines ou bien les lipides et les détruire.

4.3.2 Données sur la pharmacocinétique **[92, 93, 94]**

Les anthracyclines sont habituellement administrées par voie intraveineuse, puis sont rapidement éliminées du plasma. La courbe d'élimination de la doxorubicine et l'épirubicine est triphasique, et le temps d'élimination est d'une trentaine d'heures. Ces substances sont rapidement captées par différents organes : cœur, reins, poumons, foie et rate. Cependant elles ne traversent pas ou peu la barrière hémato-encéphalique.

Ces molécules et leurs dérivés sont éliminés après conversion métabolique en une variété de substances inactives ou moins actives. Il faut toutefois noter que le métabolisme de l'épirubicine est légèrement différent et pourrait expliquer sa meilleure tolérance.

Pour les formes liposomiales, les choses sont un peu différentes. Les liposomes sont des vésicules lipidiques capables d'envelopper des molécules hydrosolubles. Après injection intraveineuse, elles ne peuvent pas traverser la paroi capillaire normale. Mais l'extravasation sera possible par des lacunes existant entre les cellules endothéliales des néo-vaisseaux tumoraux.

<u>Tableau XI</u> : Pharmacocinétique des différentes anthracyclines.

	Doxorubicine Adriblastine® Caelyx® Myocet®	**Epirubicine** Farmorubicine®	**Pirarubicine** Théprubicine®
Absorption	Intraveineuse 5% de la dose administrée résorbée par le tractus gastro-intestinal.	Administration intraveineuse exclusivement car non résorbée par voie orale.	Administration intraveineuse.
Répartition	Liaison aux protéines importante. Quitte rapidement le plasma pour se fixer sur les tissus (reins, foie, rate, cœur, poumons) sous forme active, non métabolisée. Franchit peu la barrière hémato-encéphalique. Peut franchir la barrière placentaire et passer dans le lait maternel.	Diffusion tissulaire importante. Augmentation de l'aire sous la courbe et diminution de la clairance plasmatique en cas de métastases hépatiques.	Diffusion tissulaire rapide et importante. Présense dans les tissus tumoraux de concentrations plasmatiques. Importante fixation au niveau du foie.
Demi-vie d'élimination	Décroissance plasmatique triphasique : 1^{ere} : 10-30 min 2^{e} : 10 heures 3^{e} : 24-48 heures	Décroissance plasmatique triphasique 1^{ere} : inférieur à 2 heures 2^{e} : 2-8 heures 3^{e} : 30-40 heures	Décroissance plasmatique triphasique : 1^{ere} : 1-5 min 2^{e} : 20-30 min 3^{e} : 13-23 heures
Métabolisme	Métabolisme au niveau du plasma et du foie. Dans tous les tissus, réduction en doxorubicinol (activité antitumorale).	Métabolite principal : épirubicinol Formation également de dérivés glucuroconjugués de l'épirubicinol et de l'épirubicine, pouvant être retrouvés dans les urines et la bile.	Formation de THP-adriamycinol et d'adriamycinol biologiquement actifs et de composés aglycones inactifs.

Elimination	Voie biliaire : élimination sous forme inchangée et de métabolites : 40 à 50% de la dose en 7 jours. Voie fécale : environ 50% de la dose administrée retrouvée dans les fèces en 7 jours. Voie rénale : moins de 5% de la dose administrée éliminée dans les urines en 5 jours et environ 25% en 7 jours (sous forme inchangée +++).	Voie biliaire majoritaire : clairance plasmatique élevée 60-80 l/h donc distribution importante dans les tissus. Voie rénale : 10-15% de la dose retrouvée dans les urines en 7 jours.	Voie fécale : voie probable d'élimination. Voie rénale : 5 à 10 % de la dose injectée éliminée dans les urines.

4.3.3 Indications et conditions de prescription **[92, 93, 94, 100]**

Comme les cytotoxiques vus précédemment, les anthracyclines appartiennent à la liste I des médicaments et sont soumis à une prescription hospitalière et restreinte aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ainsi qu'aux médecins compétents en cancérologie.

Tableau XII : Différentes indications des anthracyclines.

Origine	Doxorubicine	Epirubicine	Pirarubicine
Gynécologique	Cancers du sein Cancers de l'ovaire	Carcinomes mammaires Cancers de l'ovaire	Cancer du sein (métastatique ou récidive locale)
Respiratoires	Cancers du poumon	Cancers du poumon Cancers ORL	

Digestive	Cancers de l'estomac	Cancers de l'estomac Cancers du pancréas Cancers de l'œsophage Cancers hépatocellulaires	
Hématologique	Lymphomes non Hodgkinien Maladie de Hodgkin Leucémies aigües et chroniques	Lymphomes malins non Hodgkiniens Maladie de Hodgkin	
Urinaires	Cancers de la vessie		
Autres	Sarcomes des os et des parties molles Tumeurs solides de l'enfant	Sarcomes des parties molles	

4.3.4 Modalités de préparation et d'administration **[92, 93, 94]**

Comme pour les cytotoxiques vus dans les chapitres précédents, la manipulation et la préparation de ces molécules doivent être réalisées par du personnel formé et avec une grande prudence.

La doxorubicine peut être administrée dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique ou d'une solution de glucose à 5%. La solution reconstituée est stable jusqu'à huit heures après la préparation. L'administration peut se faire en une seule fois, en deux fois sur la journée ou être repartie sur deux à trois jours. Si le patient présente un risque cardiotoxique, la perfusion de 24 heures est plutôt recommandée par rapport à l'injection en bolus.

Dans les formes liposomiales, le chlorhydrate de doxorubicine est encapsulé dans les liposomes comprenant à la surface du méthoxypolyethylène glycol (MPEG). Ce procédé de pégylation protège les liposomes d'une détection par le système phagocytaire ce qui augmente leur durée de présence dans le sang. Le procédé de préparation de cette forme est plus complexe. Après avoir reconstitué la solution de doxorubicine HCl avec 20

ml de chlorure de sodium 0.9%, il faut bien secouer puis faire chauffer à 75-76℃ pendant une dizaine de minutes dans un bloc chauffant Techne DB-3 Dri Block ou à 55-60℃ pendant 10 minutes au bain marie. Pendant ce temps, il faut ajuster le pH des liposomes grâce à la solution tampon puis bien secouer. Enfin il faut ajouter les liposomes au pH ajusté à la solution de doxorubicine à l'aide d'une seringue. Il faudra attendre une dizaine de minutes avant l'utilisation.

L'épirubicine, quant à elle, doit être reconstituée avec de l'eau pour préparation injectable ou avec du chlorure de sodium. La reconstitution doit être très rapide, en quinze secondes et ne nécessite pas d'agitation. Cependant l'injection doit être effectuée lentement dans la tubulure.

En ce qui concerne la pirarubicine, des précautions sont à prendre lors de la reconstitution. En effet, il est fortement déconseiller de mélanger cette molécule à tout autre produit dans le flacon ou le système de perfusion, et en particulier avec le chlorure de sodium car une gélification est susceptible de se former. Par conséquent, la reconstitution se fera simplement avec de l'eau pour préparations injectables. Cette solution pourra être conservée pendant sept jours. Cependant si la solution reconstituée a été mise dans du sérum glucosé à 5%, elle devra être utilisée rapidement dans les moins de six heures.

Lors de l'administration de ces molécules, il faut encore une fois être attentif au risque d'extravasation pouvant provoquer des désagréments importants aux patients.

<u>Tableau XIII</u> : Posologies des anthracyclines dans le cancer du sein.

	Doxorubicine	**Epirubicine**	**Pirarubicine**
Posologie moyenne	40-75 mg/m²	40-120 mg/m²	50 mg/m²
Intervalle entre chaque cycle	3-4 semaines	3-4 semaines	3-4 semaines
Dose cumulative maximale	550 mg/m²	900 mg/m²	600-700 mg/m²

4.3.5 Pharmacovigilance : les effets indésirables **[90, 91, 92, 93, 94, 99, 100]**

Le système sanguin et lymphatique peut être perturbé sous traitement par anthracyclines. En effet, les trois lignées sanguines sont atteintes. La dépression médullaire est un des facteurs limitant la dose et l'hypoplasie médullaire se manifeste dans environ deux tiers des cas.

Comme pour tous cytotoxiques, le risque infectieux est majoré. Les pathologies peuvent être dues aux bactéries, aux virus, aux champignons, aux parasites donc peuvent être très variées. C'est pourquoi dès les premiers signes d'infections tels que fièvre, frissons, il faut consulter immédiatement un médecin.

Un bilan sanguin devra donc être réalisé fréquemment pour surveiller tous ces paramètres. Si le nombre de polynucléaires est inférieur à 1500 par microlitre et si le nombre de plaquettes est inférieur à 100 000 par microlitre, l'administration du médicament ne devra pas être effectuée.

Des séquelles à moyen et long terme au niveau cardiovasculaire peuvent apparaître. Elles sont la conséquence d'agressions cytotoxiques des cellules de l'appareil circulatoire, et notamment au niveau des membranes cellulaires des mitochondries très nombreuses dans les cellules myocardiaques. Aucune tunique cardiaque n'est épargnée rendant compte de péricardite, de calcification, de fuites valvulaires, de trouble du rythme et de trouble de la conduction. De plus, le risque cardiaque est majoré après irradiation du myocarde et par certaines associations d'agents cytotoxiques. Et il faut noter également que la toxicité cardiaque est cumulative avec les doses d'anthracyclines. C'est pourquoi la surveillance individuelle des patients est indispensable. Elle sera réalisée par angioscintigraphie ou par échocardiographie. Elle permettra alors d'arrêter le traitement s'il y a toxicité ou de poursuivre le traitement au-delà des doses habituelles s'il y a une bonne tolérance cardiaque.

Néanmoins la toxicité peut être réduite grâce aux modifications des modalités d'administration. En effet, il est possible d'avoir recours à l'usage de cardioprotecteur ou à des dérivés de la doxorubicine ayant une cardiotoxicité réduite comme l'épirubicine, la pirarubicine ou aux anthracyclines liposomales. D'après deux études randomisées sur 673 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, il a pu être montré que

l'épirubicine avait le même taux de réponse et de survies que la doxorubicine. Cependant elle montre une cardiotoxicité significativement plus faible. Les liposomes, quant à eux, favorisent la distribution de l'agent cytotoxique dans la tumeur en limitant sa diffusion dans les tissus sains puisqu'ils ne peuvent pas traverser la paroi des capillaires normaux comme nous l'avons déjà vu précédemment dans le paragraphe sur la pharmacocinétique.

Les troubles gastro-entéro-intestinaux sont relativement fréquents. En effet, le patient peut souffrir de nausées, vomissements qui sont les plus fréquents, mais également de diarrhées, de douleurs abdominales ou encore de stomatites. Une anorexie peut également s'installer. Dans ce cas, le médecin pourra prescrire des compléments nutritionnels par voie orale comme des boissons lactées ou fruitées, des crèmes desserts, des potages. Et si cela n'est pas suffisant, des poches de nutrition parentérales pourront être prescrites.

L'alopécie est un des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec les anthracyclines. Cependant elle est moins marquée avec l'épirubicine et la pirarubicine qu'avec la doxorubicine. Les irritations au niveau cutané et muqueux peuvent être également le fait d'une administration trop rapide, d'une extravasation ou encore du calibre de la veine.

Tableau XIV : Les effets secondaires des anthracyclines et les conseils associés.

	Effets indésirables	Conseils associés
Système sanguin et lymphatique	Neutropénie, anémie, diminution de l'hémoglobine, thrombocytopénie, lymphopénie, leucopénie, agranulocytose, hypoplasie médullaire.	Surveillance sanguine avant chaque cycle. Neupogen® ou Neulasta® Aranesp® ou Eprex® ou transfusion.
Système immunitaire	Bronchite, bursite, candidose, cellulite, endocardite, fièvre, folliculite, frisson, furonculose, méningite, péritonite, pustulose, choc septique, sinusite, syndrome grippal, verrues, zona, etc.	Surveillance et consultation si fièvre, frissons, hypothermie, etc.

Système hépato gastro	- Nausées, vomissements Stomatite Anorexie Diarrhées, flatulence, douleurs abdominales - Doxorubicine : augmentation des enzymes hépatiques et troubles hépatiques.	Protocole antiémétique. Bain de bouche. Compléments alimentaires. Contrôle sanguin des marqueurs du foie.
Système cardio-vasculaire	- Trouble du rythme, péricardite, fuites vasculaires - Trouble électrolytique	Surveillance régulière par ECG.
Système génito-urinaire	Aménorrhée, azoospermie	Conservation ovules et spermatozoïdes avant le traitement.
Peau et appendices	- Alopécie réversible : environ 90% des cas. - Irritation cutanée et des muqueuses, inflammation locale +/- induration, brûlure locale, crampe musculaire, ect.	Casque réfrigérant, perruque. Administration lente Attention à l'extravasation (application de glace).

5 Les organismes marins : un avenir prometteur ?

5.1 Introduction [101, 102, 103, 104]

La vie est apparue dans la mer et les trois quart de la surface terrestre sont couverts par les eaux. Le monde vivant marin est peuplé de plusieurs millions d'espèces animales, végétales et microbiennes et notamment de nombreuses espèces d'invertébrés. Ces invertébrés n'ont pas de moyen de défense physique comme des coquilles ou des piquants. Mais à la place, ils ont développé des moyens de défense biologique. En effet, ils sont capables de produire des molécules biologiquement actives, issues du métabolisme secondaire et à forte concentration pour palier à la dilution importante une fois la substance projetée dans la mer.

La variété fascinante des organismes marins laisse entrevoir d'extraordinaires possibilités en matière de découverte pharmaceutiques. En effet, il reste encore énormément de molécules à découvrir. A l'heure actuelle, environ 15 000 produits d'origine marine sont connues contre 155 000 molécules d'origine végétale.

Les éponges sont devenues tout naturellement le centre de nombreuses études après la découverte en 1959 de propriétés antimicrobiennes de certaines d'entre elles. En 1980, la découverte de composés ayant la capacité d'inhiber la croissance de cultures cellulaires attire l'attention de l'industrie pharmaceutique. De 1969 à 1999, plus de trois cents brevets sur les composés marins bioactifs ont été déposés. Et depuis 2000, plusieurs centaines de nouveaux produits sont découverts chaque année. Mais en dépit du grand nombre de molécules marines découvertes à l'heure actuelle, il y a très peu de molécules sur le marché mais représente une source d'inspiration pour la découverte de nouveaux médicaments.

Nous allons essayer de développer dans les paragraphes suivants quelques découvertes du milieu marin et ayant eu à un moment donné un intérêt dans le cancer du

sein. Mais il faut toutefois préciser que les recherches sont en court donc les données sont restreintes à ce jour.

5.2 Ecteinascidine - 743

5.2.1 Découverte et origine de l'ET-743 **[101, 106, 107]**

L'Ecteinascidine a été l'un des premiers antimitotiques extraits des fonds marins. Ses propriétés cytotoxiques étaient connues depuis les années 1960 mais son activité propre a été découverte en 1969 par Sigel et ses collaborateurs.

Cependant la molécule n'aura été isolée à l'état pur qu'en 1986 d'une ascidie appelée *Ecteinascidia turbinata*, nom savant du Violet (Figure 59). Les ascidies sont des invertébrés benthiques du fond des mers vivant en solitaire ou en colonie. Elles appartiennent à la classe des Tuniciers. Elle tire son nom du fait que la paroi de ces organismes secrète une enveloppe ou tunique composée d'une substance cellulosique, la tunicine. La collecte des tuniciers de cette famille en mer des Caraïbes a permis l'isolement et la purification de l'ET-743 mais aussi de molécules analogues.

Figure 59 : Photographie d'Ecteinascidia turbinata dans leur milieu naturel.

Les travaux des équipes de Rinehart et Wright ont permis d'aboutir en 1990 à une hypothèse structurale qui a pu être confirmée par cristallographie en 1992. Les travaux sur ce « futur » médicament ont été developpé par PharmaMar en collaboration avec Johnson & Johnson. Et en 2007, Yondelis® a pu être commercialisé.

5.2.2 Données pharmacologiques

5.2.2.1 La structure **[103, 106]**

La structure complexe de la molécule se décompose en trois parties tétra-hydro-isoquinoline **A**, **B**, et **C** **(**Figure 60**)**. Les unités **A** et **B** de l'alcaloïde sont orientées perpendiculairement l'une par rapport à l'autre, délimitant un coude rigide au niveau duquel se trouve la fonction carbinolamine hautement réactive et responsable de l'alkylation. L'unité **C**, située au-dessus de l'unité **B**, confère à la molécule une forme compacte et est libre pour d'éventuelles interactions avec les macromolécules.

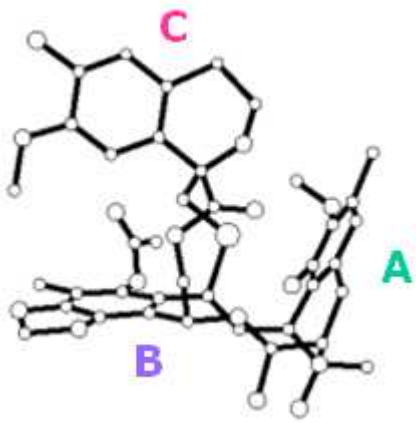
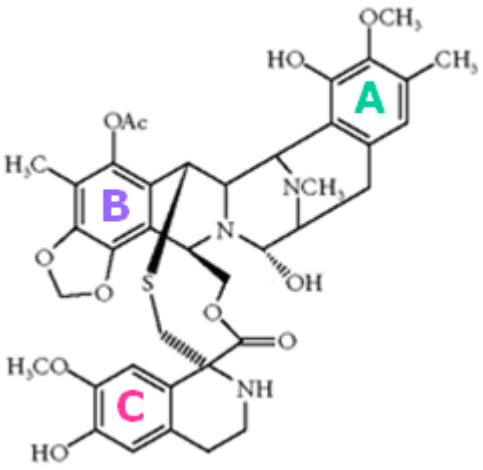


Figure 60 : Structure tridimensionnelle de l'ET- 743.

La molécule possède sept centres asymétriques ainsi que trois atomes d'azote et neuf cycles (Figure 61).



<u>Figure 61</u> : Structure chimique de l'ET- 743.

5.2.2.2 Le mécanisme d'action **[105, 106, 108]**

L'ADN est identifié très tôt comme étant la cible de la trabectédine. En effet, cette molécule est un agent alkylant de l'ADN qui réagit sélectivement au niveau des résidus guanine. Il est différent des alkylants classiques car il réagit par l'intermédiaire du petit sillon de l'ADN inclinant ainsi l'hélice vers le grand sillon. Le site réactionnel de la molécule se situe au niveau de la fonction carbinolamine. Après fixation du médicament à l'ADN, cette fonction peut réagir avec le groupement amino-exocyclique de la guanine, seul groupement donneur de liaison hydrogène exposé dans le petit sillon de l'ADN. Il s'agit d'une réaction nucléophile relativement lente. L'interaction est réversible par dénaturation thermique de l'ADN double brin. Si l'ADN est simple brin, il n'y a pas de réaction. Les triplets les plus réactifs sont 5'-AGC et 5'-CGG.

Les parties **A** et **B** permettent de recouvrir la surface de trois à quatre paires de bases. La partie **C**, quant à elle, ne semble pas être directement impliquée dans l'interaction avec l'ADN mais pourrait jouer un rôle important au niveau cellulaire ou tissulaire. La fixation sélective de l'ET-743 au niveau des séquences définies d'ADN se traduit par une inhibition spécifique de la fixation de certains facteurs de transcription à l'ADN.

Parallèlement à la réaction avec l'ADN, la trabectédine pourrait désorganiser le réseau microtubulaire sans interaction directe avec la tubuline. Cependant cette action ne

semble pas avoir fait l'objet d'études plus approfondies. Le cycle serait bloqué en phase S/G2.

Il est à noter l'éventuelle importance de son utilisation en association dans les protocoles car il permettrait d'empêcher les cellules cibles de développer une résistance aux autres thérapies et notamment aux autres agents alkylants.

5.2.2.3 Les essais cliniques et leurs conclusions **[105, 106, 107, 108]**

Les essais cliniques de phase I ont été menés et ont montré une efficacité sur les cancers du sein, de l'ovaire, des poumons, du colon, du rein mais aussi sur les mélanomes, les mésothéliomes et plusieurs types de sarcomes.

D'après certaines études, les concentrations inhibant la prolifération de 50% des cellules tumorales sont de 1 à 144 nM pour une administration de 1 heure ou de 0,06 à 27,4 nM pour une administration de 24 heures. L'exposition prolongée semble augmenter son activité sur l'ensemble des lignées cellulaires et plus particulièrement sur les cellules issues des cancers de l'ovaire.

L'activité antitumorale semblerait également significative sur les tumeurs solides mais variable en fonction du type de tumeur. L'inhibition serait plus marquée sur les tumeurs du sein et sur le mélanome que sur les tumeurs du poumon.

Après de nombreuses années de recherches, la trabectédine a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans les cancers des tissus mous et une autorisation temporaire d'utilisation dans le cancer de l'ovaire. Ce nouveau médicament a été commercialisé sous le nom de YONDELIS®. Et il appartient à la liste I et doit être prescrit uniquement par des médecins spécialistes en oncologie et hématologie et nécessite une surveillance particulière.

Elle doit être administrée à raison de 1,5 mg/m² par administration une fois par semaine pendant trois semaines suivi d'une interruption d'une semaine. Une demi-heure avant l'administration de l'agent antitumoral, le patient devra recevoir une injection de 20 mg de dexaméthasone.

La cinétique est définie par deux compartiments. Il y a une large distribution tissulaire avec une liaison aux protéines plasmatiques élevée de l'ordre de 94 à 98%. Les concentrations maximales sont comprises entre 1,5 ng/ml (50 µg/m²) et 20 ng/ml (585 µg/m²) pour une administration d'une heure et entre 100 pg/ml (50 µg/m²) et 2000 pg/ml (1500 µg/m²) pour une administration sur 24 heures. Visiblement l'élimination rénale sous forme inchangée est faible.

Les différents essais cliniques ont permis de mettre en évidence une toxicité essentiellement hématologique et hépatique. En ce qui concerne la toxicité hématologique, des cas de leucopénie, d'anémie, de déplétion lymphoïde et médullaire ont été relevés. Quant à la toxicité hépatique, elle se manifeste par une cytolyse qui semble réversible en sept à dix jours et par une augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques. De plus, des troubles digestifs de type nausées, vomissements, constipation, anorexie sont survenus (fréquence). Néanmoins il semblerait que très peu de cas d'alopécie ou de mucosités sont répertoriés.

5.3 Les Grossularines

5.3.1 Découverte et origine **[110, 111]**

Les Grossularines -1 et -2 ont été isolées en 1989 de *Dendrodoa grossularia* (Figure 62), un tunicier collecté sur les côtes bretonnes. Encore appelé « Groseilles de mer », cette ascidie peut faire jusqu'à deux centimètres de long et 1,5 centimètres de diamètre. Son corps est aplati en forme de dôme avec une large base ou parfois dressé en forme de petite outre. Le siphon buccal, orifice par lequel l'eau pénètre dans l'ascidie et l'orifice cloacal, orifice par lequel l'eau sort de l'ascidie, sont courts, avec une ouverture ronde, en position terminale et assez proche l'un de l'autre. Leur coloration est brun-rouge. Elle vit en solitaire ou en groupe, fixée sur des roches, des coquilles ou des crampons de laminaires. Elle peut vivre depuis la surface de l'eau jusqu'à 100 mètres de profondeur, dans l'Atlantique depuis l'Arctique jusqu'aux côtes sud de la Bretagne, de la Manche et de la Mer du Nord.

Figure 62 : Photographie de *Dendrodoa grossularia* dans la Baie de Concarneau, en Bretagne.

5.3.2 Données pharmacologiques

5.3.2.1 La structure **[110]**

La structure des grossularines (Figure 63) a été déterminée par spectrométrie et rayons X. Cela a permis d'établir que la structure de base est tétracyclique. Ces composés indoliques se différencient par la nature des substituants. En effet, la grossularine-1 possède un groupement indole supplémentaire alors que la grossularine-2 a un groupement phénol.

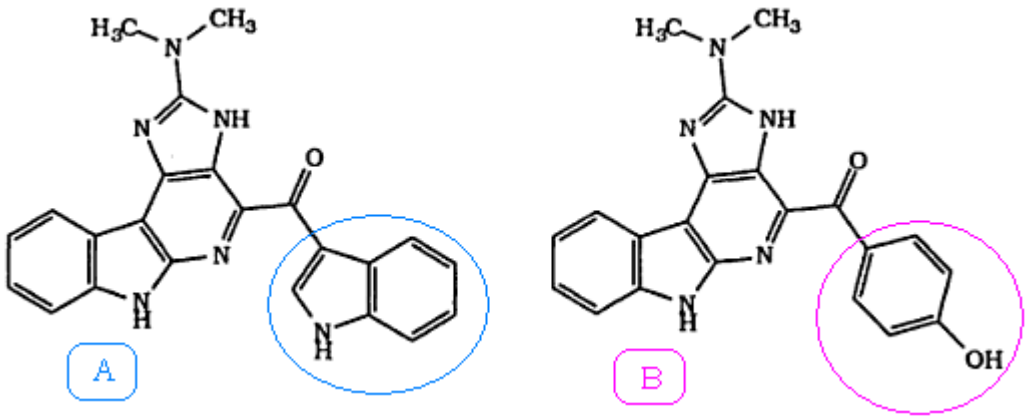


Figure 63 : Structure chimique des Grossularine-1 (A) et -2 (B).

Les grossularines sont le premier exemple de molécules pyrido[2.3-b] indoles à posséder des propriétés antitumorales intéressantes.

5.3.2.2 Le mécanisme d'action **[109, 112]**

Des expériences ont clairement indiqué que la grossularine-2 agit sur l'ADN grâce à des propriétés intercalantes. Celles-ci pourraient d'ailleurs s'expliquer par la structure quasi plate de la molécule.

Par contre, la grossularine-1 a une attache à l'ADN non intercalative, qui pourrait s'expliquer par la présence d'une chaîne d'indole volumineuse à la position 2 de l'anneau alpha-carboline.

5.3.2.3 Les essais cliniques **[112]**

Actuellement, il existe peu de données consultables sur les recherches menées sur les grossularines. Néanmoins, il semblerait que des études aient montré que 6 µg/ml de grossularine-1 et 4 µg/ml de grossularine-2 inhiberaient 50% des cellules tumorales. De plus, il y aurait une accumulation des cellules en phase G1 à une concentration de 10 µg/ml pour la grossularine-1 et 1,5 µg/ml pour la grossularine-2.

Les deux molécules sembleraient actives sur les cellules tumorales du sein et sembleraient actives in vitro sur les tumeurs du colon.

5.4 Le Kahalalide F

5.4.1 Découverte et origine **[101, 107, 117]**

Kahalalide F, développé et licencié en 1990 par le groupe PharmaMar, est produit par une algue verte du genre *Bryopsis sp* en quantité miniscule. En effet, il faut 3 kilogrammes d'algues pour obtenir seulement 5 milligrammes de ce composé. Mais un mollusque marin, *Elysia rufescens*, constitue une source plus intéressante car il se nourrit de cette algue. En effet, on retrouve ce composé de manière plus concentrée puisque 216 grammes de mollusque permet d'obtenir 2.1 grammes de Kahalalide F.

Gastéropode marin de l'ordre des Opisthobranches, *Elysia rufescens* (Figure 64) appartient à la classe des Sacoglosses. Ceux-ci possèdent ou non une coquille, se nourrissent généralement d'algues vertes et ingèrent des chloroplastes fonctionnels qui participent à la biosynthèse de métabolites secondaires. Par ailleurs, leur capacité à « cultiver » des chloroplastes dans leurs glandes digestives permet aux Sacoglosses de vivre plusieurs semaines uniquement grâce aux radiations solaires et aux gaz atmosphériques dissous.

Elysia rufescens a un corps mou, petit, de un à six centimètres, dépourvu de coquille et d'aspect limaciforme et symétrique, nanti d'une seule paire de tentacules. Son corps est rouge sombre maculé de tâches crème verdâtre donnant une apparence mouchetée à l'animal. Les parapodes sont bordés d'orange, les rhinophores enroulés, dirigés vers l'avant sont minces, longs et de couleur rouge sombre avec des extrémités pourpres. La face dorsale ne possède ni papilles, ni plis longitudinaux larges. Elle possède une radula pourvue d'une seule rangée de dents usées. Ne possédant pas de mâchoire, mais seulement un bulbe buccal suceur, elle se nourrit en aspirant le contenu des végétaux.

Figure 64 : Photographie d'*Elysia rufescens*.

On trouve ce mollusque marin presque exclusivement parmi les algues de la zone côtière, rampant soit au fond soit parmi les plantes elles-mêmes. On peut le retrouver à Tahiti, Hawaï mais encore en Afrique du Sud par exemple. Cependant il a très rarement été observé sur la face ouest de l'Océan Indien.

5.4.2 Données pharmacologiques

5.4.2.1 La structure **[107, 115, 116]**

La structure peptidique (Figure 65) a été initialement proposée par Hamann et Scheuer puis confirmée par Goetz en 1999. Elle comprend deux parties :

- une **région cyclique** : elle est composée des cinq résidus Phe-Val-Ile-Thr-Val et de l'acide déhydrobutyrique

- une **chaîne latérale linéaire** : elle est formée par les sept résidus Ile-Orn-Pro-Val-Val-Thr-Val et par l'acide 5méthyl benzoïque.

Le Kahalalide F a pour formule brute $C_{75}H_{124}N_{14}O_{16}$ et représente le plus grand et le plus actif des sept composés naturels issus *d'Elysia rufescens*.

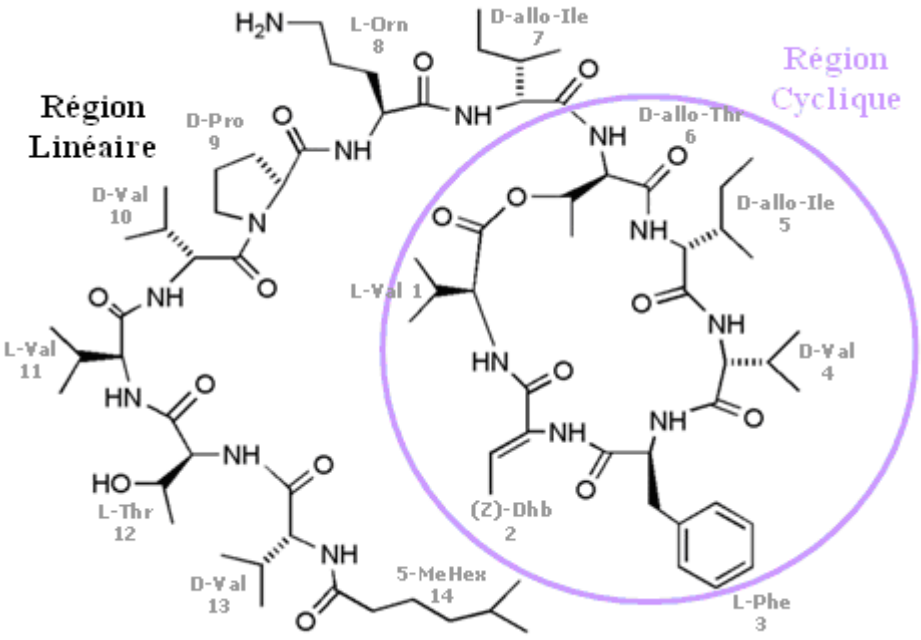


Figure 65 : Structure chimique de la molécule de Kahalalide F.

L'activité antitumorale est directement liée à la structure conformationnelle de la molécule. En effet, une modification stéréochimique au niveau du point d'appui de la

molécule fait perdre la sensibilité de la molécule. Cependant des modifications au niveau de la taille de la chaîne latérale seraient beaucoup moins gênantes.

5.4.2.2 Le mécanisme d'action **[114, 116, 118]**

Le Kahalalide F a pour cible la membrane cellulaire et une fois dans la cellule, la molécule va modifier la fonction de la membrane des lysosomes dans certaines cellules cibles. Les études in vivo ont montré qu'il induit l'arrêt du cycle cellulaire en G0/G1 et a une sélectivité in vitro préférentielle pour les cellules tumorales par rapport aux cellules normales. Ce mécanisme lui permet de se distinguer de tous les autres agents antitumoraux.

De plus, il semble interdire l'expression de certains gènes spécifiques qui sont impliqués dans la reproduction de l'ADN et la prolifération cellulaire. La sensibilité à Kahalalide F est significativement corrélée avec le niveau d'expression d'ErbB3 mais pas avec les autres ErbB. On voit l'expression de l'ErbB3 dans beaucoup de types de tumeurs y compris les cancers du sein, de la vessie, de la prostate et dans les mélanomes. Donc ErbB3 pourrait être un marqueur potentiel pour la sensibilité au Kahalalide F.

5.4.2.3 Les essais cliniques **[107, 113, 114, 116, 118]**

Les études de phase I ont montré un profil de sécurité favorable et une activité antitumorale in vivo et in vitro dans des modèles de tumeurs diverses, incluant le cancer du colon, du sein, de l'ovaire, de la prostate et du poumon non à petites cellules. Ces études ont permis de mettre en évidence un certain nombre de toxicité. La plus importante semble avoir été la toxicité hépatique. En effet, il a été noté une augmentation importante des transaminases de trois à quatre fois par rapport à la normale mais rapidement réversible. La toxicité hématologique ne semble pas clairement reliée à la dose et aucune anémie, thrombopénie ou neutropénie de grade 3-4 n'ont été répertoriées. De plus, des nausées et vomissements ainsi que de la fatigue, une hypersensibilité au point d'injection ont été notés.

D’après les résultats des études de phase I, l’administration doit être faite en intraveineuse d’une heure, cinq jours consécutifs, sur trois semaines, à la posologie de 560 mg/m²/jour.

Les études de phase II sont en cours depuis 2003 pour le carcinome hépatique, cancer en augmentation à cause de la propagation des infections dues à l’hépatite C. Et depuis 2004, des essais sont faits sur le mélanome, forme la plus mortelle des cancers de la peau, et dans le cancer du poumon non à petites cellules, du fait des 1.2 millions de patients diagnostiqués chaque année dans le monde.

L’administration d’une dose simple de Kahalalide F de 150-300 µg/kg entraîne une néphrotoxicité, neurotoxicité, des problèmes au niveau du point d’injection et des vaisseaux. Par contre, lorsque l’on administre une fois par jour pendant cinq jours consécutifs la dose de 80 µg/kg/jour, cela diminue la toxicité. Donc il faut privilégier le fractionnement des doses.

5.5 Conclusion

Bien d’autres molécules issues du monde marin sont en cours d’évaluations en cancérologie. Cet aperçu permet de voir que le monde marin pourra être à l’origine des prochaines découvertes dans ce domaine. Alors que la mer nous nourrit déjà, elle commence maintenant à nous soigner, aussi respectons-là.

CONCLUSION

En constante augmentation, le cancer et particulièrement le cancer du sein chez la femme, est au centre de toutes les attentions, autant des autorités qui développent des procédures de dépistage que des laboratoires pharmaceutiques qui tentent de trouver sans cesse de nouveaux traitements.

Pour parvenir à trouver de nouvelles et prometteuses molécules permettant de lutter contre le cancer, la nature reste toujours une solution privilégiée. A partir de produits d'origine naturelle, les chimistes peuvent isoler la molécule directement de la plante, du microorganisme ou des organismes marins. Mais comme nous l'avons vu au cours de cette étude, les quantités extraites sont en général très faibles. Mais il est possible également d'obtenir des analogues de produits naturels par hémisynthèse ou encore des produits synthétiques dont la structure a pu être copiée sur un modèle naturel.

Les modifications de la structure des molécules de base permettent de proposer des composés moins toxiques ou plus actifs ou encore plus faciles à synthétiser. Cela peut être résumé par les relations structure-activité.

A l'aide des nouvelles technologies permettant la découverte et l'évaluation biologique rapide de nouvelles molécules, il est certain que de nouveaux médicaments de plus en plus spécifiques verront le jour.

Et avec près de 50000 nouveaux cas par an et plus de 11000 cas de mortalité par cancer du sein en 2005, les recherches ne doivent en aucun cas perdre de leur élan. Et elles passeront sous nul doute par la découverte de molécules actives venant du monde marin comme nous en avons eu un aperçu. La protection de notre environnement est donc d'une importance capitale. L'étude des plantes, microorganismes, organismes marins doit se faire de manière concertée, transparente et équitable avec les partenaires des différents pays possesseurs de ces richesses non encore explorées.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification clinique TNM des cancers du sein.

Tx	Tumeur non évaluée
Tis	Tumeur in situ
T0	Tumeur cliniquement imperceptible
T1	Inférieure à 20 mm
T1a	Inférieur à 5 mm
T1b	5-10 mm
T1c	11-20 mm
T2	Inférieur à 20 et supérieur ou égal à 50 mm
T3	Supérieur à 50 mm
T4	Toute taille avec extension pariétale
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Extension à la peau
T4c	Extension à la peau et à la paroi
T4d	Tumeur inflammatoire
N0	Pas d'adénopathie
N1	Adénopathie axillaire homolatérale mobile
N1a	Présumée non atteinte
N1b	Présumée atteinte
N2	Adénopathie axillaire homolatérale fixée
N3	Adénopathie mammaire interne homolatérale
M0	Absence de métastase
M1	Présence de métastases (adénopathie sus-claviculaire comprise)

Annexe 2 : Fiche d'interprétation nationale type.

Campagne de Dépistage Organisé du Cancer du Sein
FICHE D'INTERPRÉTATION TYPE

I - IDENTIFICATION

Nom de JF: .....
Nom marital : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
.....
Code postal : .....
Née le : …./……./19…..
.....

Médecin(s) (Gynécologue et/ou Généraliste)

Docteur :……..Docteur :…….
Adresse : ……..……..
……..……..
Code postal : …….. ……. …
Tel : …….. ……. … … … …

Organisme Assurance Maladie (*saisir si absence de P.E.C*)
……
N° d'immatriculation

Etiquette Code - Barre

Centre de Radiologie : L1

Cachet et signature du radiologue

II - ANTÉCÉDENTS

Mammographie antérieure : ❒ Oui ❒ Non ❒ Ne sait pas Date : ……/……/……

Antécédents personnels :		Droite	Gauche
(Plusieurs cases peuvent être cochées	❒ Non		
	❒ Cancer du sein	❒	❒
ex : cancer à G et plastie à D)	❒ Chirurgie pour lésion bénigne ou plastie	❒	❒

Antécédents familiaux connus de cancer du sein et/ou de l'ovaire : ❒ Oui ❒ Non ❒ Ne sait pas

Si oui ❒ Mère ❒ Sœur ❒ Fille ***(plusieurs cases peuvent être cochées)***

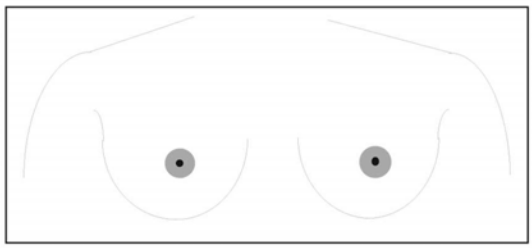
Traitement hormonal substitutif de la ménopause en cours : ❒ Oui ❒ Non ❒ Ne sait pas

---

III - INTERPRÉTATION DU PREMIER LECTEUR

Date : ……/……/ 20….

Examen clinique : ❒ Refus
(un de ces items doit nécessairement être saisi) ❒ Normal ou bénin
❒ Anormal (nécessitant un bilan)



Situer sur le schéma :
❒ Cicatrice (**/**)
❒ Nævus ou autre formation cutanée (**o**)
Anomalie (**x**)
❒ Rétraction ❒ Ecoulement anormal
❒ Inflammation ❒ Tuméfaction
❒ Lésion eczématiforme mamelon ❒ Adénopathie(s)

Difficulté(s) technique(s) ***(pectus excavatum, prothèse, chirurgie, etc., ne pas mentionner ici la densité mammaire)***
❒ Oui ❒ Non
En clair ……

Pour l'organisation et l'évaluation de cette campagne, les informations concernant les résultats de votre dépistage seront informatisées dans le plus strict respect du secret médical. Conformément aux dispositions de la loi « informatique et libertés », vous pouvez avoir accès aux informations vous concernant auprès de la structure de gestion du dépistage dans votre département.

Densité mammaire :

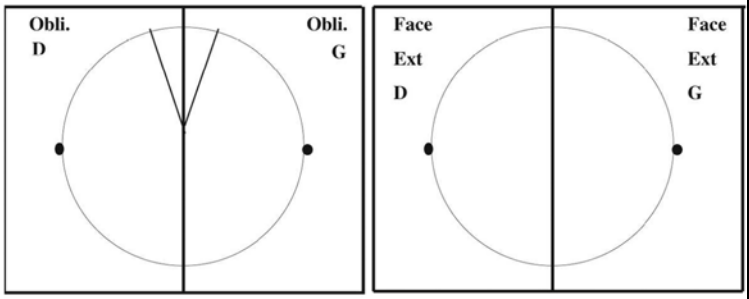
(cf. classification BI-RADS ACR des densités) ❒ Type 1 ❒ Type 2 ❒ Type 3 ❒ Type 4

Comparaison avec clichés précédents : ❒ Oui ❒ Non

Cliché(s) complémentaire(s) : ❒ Oui ❒ Non

Résultat de la lecture *:*	**D**	**G**
Normal BI-RADS ACR1	❒	❒
Bénin BI-RADS ACR2	❒	❒
Anormal BI-RADS ACR [0, 3, 4, 5]*	❒	❒

** Classement provisoire avant bilan*



Situer sur le schéma : dessiner et localiser la ou les anomalies afin de pouvoir les identifier et les situer avec précision

❒ Opacité ❒ Microcalcifications ❒ Opacité + micro ❒ Anomalie architecturale ❒ Densité focale asymétrique
(Plusieurs items peuvent être cochés)

Echographie quand mammographie BI-RADS ACR 1 ou 2 : ❒ Oui ❒ Non
(Cet examen ne modifie pas la classification BI-RADS ACR et ne fait pas partie du bilan de diagnostic)

Suspecte : ❒ Oui ❒ Non

Description anomalie suspecte et conduite préconisée (en clair) :

……

IV - BILAN DE DIAGNOSTIC IMMÉDIAT

Refus : ❒

Si refus, ne pas remplir, le classement reste provisoire. Donner à la femme les mammographies et le compte-rendu. Envoyer la fiche à la Structure de Gestion. Si le bilan est fait en différé, la fiche d'interprétation du bilan de diagnostic différé sera remplie.

Motif : Radiologique ❒ Clinique ❒ *(Possibilité de saisir les deux items)*

Examen(s) réalisé(s) : Agrandissement ❒ Echographie ❒ Cytoponction (si immédiate) ❒

Si comparaison avec mammographie antérieure l'anomalie est :

	Droite	Gauche
Apparue	❒	❒
Plus suspecte	❒	❒
Identique ou Moins suspecte	❒	❒

Classification définitive image explorée

	Droite	Gauche
Normal BI-RADS ACR1	❒	❒
Bénin BI-RADS ACR2	❒	❒
Anormal :		
BI-RADS ACR3	❒	❒
BI-RADS ACR4	❒	❒
BI-RADS ACR5	❒	❒

❒ Opacité ❒ Microcalcifications ❒ Opacité + micro ❒ Anomalie architecturale ❒ Densité focale asymétrique
(Plusieurs items peuvent être cochés)

Conduite à tenir :

	Droite	**Gauche**	
Surveillance mammographique	❒	❒	**Préciser : ---------- mois**
Prélèvement	❒	❒	Cytoponction ❒ Microbiopsie ❒ Macrobiopsie ❒ Chirurgie ❒
Avis spécialisé	❒	❒	

V - INTERPRÉTATION DU 2ème LECTEUR

Identification du lecteur : ..... **Date de la 2ème lecture** : ……./……/……

Cliché Techniquement Incorrect *:*

	Droite	**G**auche
Positionnement	❒	❒
Qualité de l'image	❒	❒ *(possibilité de saisir plusieurs items)*

En clair ----------

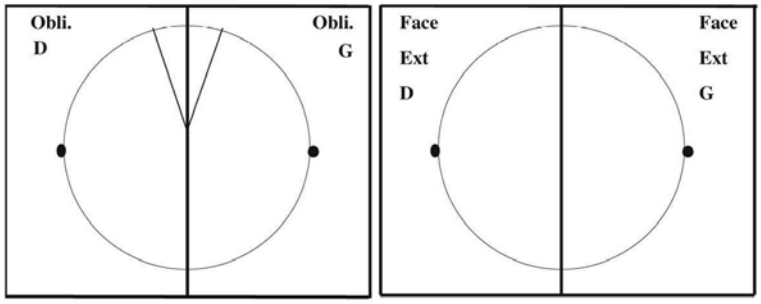
(Donner des renseignements suffisamment précis pour que le radiologue puisse corriger les insuffisances techniques)

Comparaison avec les clichés antérieurs ❒ Oui ❒ Non

		Droite	**G**auche
Image	Apparue	❒	❒
	Plus suspecte	❒	❒
	Identique ou Moins suspecte	❒	❒

Résultat deuxième lecture : ***Si le bilan de diagnostic n'a pas été fait en première lecture, il est impossible de classer BI-RADS ACR 3 ou 4 sans bilan. Dans ce cas, classer BI-RADS ACR 0 et demander les examens complémentaires nécessaires. Le classement définitif et la conduite à tenir ne seront précisés que dans le cas où le bilan pratiqué par le premier lecteur est suffisant, ou dans le cas d'images BI-RADS ACR 5.***

	D	**G**
Normal BI-RADS ACR1	❒	❒
Benin BI-RADS ACR2	❒	❒
Anormal		
BI-RADS ACR 0*	❒	❒
BI-RADS ACR 3	❒	❒
BI-RADS ACR 4	❒	❒
BI-RADS ACR 5	❒	❒



*** bilan à réaliser ou à compléter**

Situer sur le schéma : dessiner et localiser la ou les anomalies afin de pouvoir les identifier et les situer avec précision

❒ Opacité ❒ Microcalcifications ❒ Opacité + micro ❒ Anomalie architecturale ❒ Densité focale asymétrique

(plusieurs items peuvent être saisis)

Examen(s) recommandé(s) pour le bilan de diagnostic :

Cliché(s) supplémentaire(s) ❒ Préciser : ……..

Agrandissement ❒

Echographie ❒

Conduite à tenir :

	Droite	**Gauche**	
Surveillance mammographique	❒	❒	**Préciser : ---------- mois**
Prélèvement	❒	❒	Cytoponction ❒ Microbiopsie ❒ Macrobiopsie ❒ Chirurgie ❒
Avis spécialisé	❒	❒	

Campagne de Dépistage Organisé du Cancer du Sein

FICHE D'INTERPRETATION DU BILAN DE DIAGNOSTIC DIFFÉRÉ

Utiliser cette fiche seulement <u>si le bilan de diagnostic est effectué en différé</u>, soit après BI-RADS ACR0 en première lecture ou anomalie clinique détectée par le premier lecteur (refus du bilan), soit après BI-RADS ACR0 du second lecteur.

I - IDENTIFICATION **Date : ..... / ...../ 20.....**

Nom de JF: .....
Nom marital : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
.....
Code postal : ….....
Tel : .....
Née le : ……/……/19….
Organisme Assurance Maladie :
……
N° d'immatriculation :
……

<u>Etiquette Code - Barre</u>

<u>Médecin(s) (Gynécologue et/ou Généraliste)</u>
Docteur : …… Docteur : ……
Adresse : ……
……
Code postal : …… ……

<u>Centre de Radiologie :</u>

Cachet et signature du radiologue

<u>Motif</u> : Radiologique ❒ Clinique ❒
(Plusieurs items peuvent être saisis)

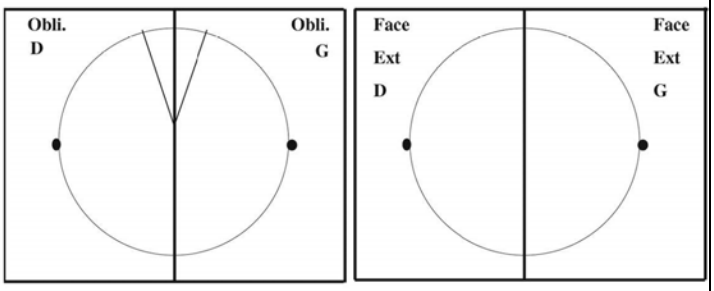
<u>Examen(s) réalisé(s)</u> : Incidences complémentaires ❒ Préciser …….
Agrandissement ❒ Echographie ❒ Cytoponction ❒
(Plusieurs items peuvent être saisis)

<u>Si comparaison avec mammographie antérieure l'anomalie est</u> :

	Droite	Gauche
Apparue	❒	❒
Plus suspecte	❒	❒
Identique ou Moins suspecte	❒	❒

<u>Classification définitive image explorée :</u>

	Droite	Gauche
Normal BI-RADS ACR 1	❒	❒
Bénin BI-RADS ACR2	❒	❒
<u>Anormal</u> :		
BI-RADS ACR3	❒	❒
BI-RADS ACR4	❒	❒
BI-RADS ACR5	❒	❒



Situer sur le schéma : dessiner et localiser la ou les anomalies afin de pouvoir les identifier et les situer avec précision

❒ Opacité ❒ Microcalcifications ❒ Opacité + micro ❒ Anomalie architecturale ❒ Densité focale asymétrique

(plusieurs items peuvent être saisis)

<u>Conduite à tenir :</u>

	Droite	Gauche	
Surveillance mammographique	❒	❒	**Préciser : ---------- mois**
Prélèvement	❒	❒	Cytoponction ❒ Microbiopsie ❒ Macrobiopsie ❒ Chirurgie ❒
Avis spécialisé	❒	❒	

Si cette fiche a été remplie après BI-RADS ACR 0 du second lecteur, donnez les mammographies et le compte-rendu à la femme et envoyer la fiche à la structure de gestion pour le suivi. Ce n'est qu'en cas de BI-RADS ACR 0 du premier lecteur <u>et si votre bilan négative l'anomalie</u> (vous avez classé BI-RADS ACR 1 ou 2) que vous enverrez le dossier et la fiche à la structure de gestion pour seconde lecture.

ICONOGRAPHIE

Table des figures

Figure 1 : Topographie du sein de profil. ..... - 10 -
Figure 2 : Topographie du sein de face. ..... - 10 -
Figure 3 : Dessin schématique des quadrants mammaires sur un sein droit. ..... - 11 -
Figure 4 : Différentes formes du sein chez les femmes. ..... - 12 -
Figure 5 : Coupe sagittale du sein et de la paroi ventro-latérale du thorax. ..... - 13 -
Figure 6 : Histogramme représentant l'incidence du cancer du sein. ..... - 16 -
Figure 7 : Histogramme représentant la mortalité du cancer du sein. ..... - 17 -
Figure 8 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein. ..... - 17 -
Figure 9 : Cliché d'un mammographe. ..... - 30 -
Figure 10 : Radiographie montrant des lésions de petite taille sur un sein. ..... - 31 -
Figure 11 : Radiographie montrant une tumeur débutante de très petite taille, ni visible ni palpable, avec des petits bouquets de petites calcifications pouvant être le témoin d'un petit cancer débutant. ..... - 31 -
Figure 12 : Examen des seins devant un miroir avec les mains sur les hanches. .- 34 -
Figure 13 : Examen des seins devant un miroir avec les mains derrière la tête. ..... - 34 -
Figure 14 : Examen des seins sous la douche. ..... - 34 -
Figure 15 : Schématisation des différents mouvements de palpation du sein. ..... - 35 -
Figure 16 : Examen des seins en position allongée. ..... - 35 -
Figure 17 : Photographie d'un If centenaire. ..... - 39 -
Figure 18 : Photographie de feuilles d'If. ..... - 39 -
Figure 19 : Photographie d'une arille laissant apparaître la graine. ..... - 40 -
Figure 20 : Illustration de tous les éléments botaniques de *Taxus baccata*. ..... - 40 -
Figure 21 : Structure du 10-désacétylbaccatine III. ..... - 47 -
Figure 22 : Structure du TAXOL®, Paclitaxel. ..... - 47 -
Figure 23 : Structure du TAXOTERE®, Docétaxel. ..... - 48 -
Figure 24 : Nombre de cas d'intoxication par l'If en fonction de l'âge. ..... - 60 -
Figure 25 : Photographie des parties souterraines et aériennes de *Catharanthus roseus*. ..... - 71 -
Figure 26 : Photographie des feuilles de *Catharanthus roseus*. ..... - 71 -

Figure 27 : Photographie de calice de *Catharanthus roseus*. ..... - 72 -
Figure 28 : Différentes colorations des fleurs de *Catharanthus roseus* ..... - 72 -
Figure 29 : Photographie des fruits de *Catharanthus roseus.* ..... - 73 -
Figure 30 : Structure chimique de l'Ajmalicine. ..... - 74 -
Figure 31 : Structure chimique de la Catharanthine. ..... - 75 -
Figure 32 : Structure chimique de la Vindoline. ..... - 75 -
Figure 33 : Représentation schématique de la voie de biosynthèse des alcaloïdes indoliques de *Catharanthus roseus*. ..... - 78 -
Figure 34 : Structure de base des Vinca-alcaloïdes. ..... - 79 -
Figure 35 : Différents atomes d'azote dans la molécule de base des vinca-alcaloïdes. ..... - 80 -
Figure 36 : Structure chimique de la Vinblastine. ..... - 81 -
Figure 37 : Structure chimique de la Vincristine. ..... - 81 -
Figure 38 : Structure chimique de la Vindésine. ..... - 81 -
Figure 39 : Structure chimique de la Vinorelbine. ..... - 82 -
Figure 40 : Différences de mécanisme entre Taxoïdes et Vinca-alcaloïdes ..... - 83 -
Figure 41 : Structure générale de la Podophylle. ..... - 94 -
Figure 42 : Photographie des parties souterraines de Podophylle. ..... - 94 -
Figure 43 : Photographie de feuilles de Podophylle. ..... - 95 -
Figure 44 : Photographie d'une fleur de Podophylle ..... - 95 -
Figure 45 : Photographie d'un fruit immature de *Podophyllum peltatum*. ..... - 96 -
Figure 46 : Photographie d'un fruit mûr de *Podophyllum peltatum*. ..... - 96 -
Figure 47 : Structure chimique de la Podophyllotoxine. ..... - 98 -
Figure 48 : Structure chimique de β-peltatine (Fig a) et de α-peltatine (Fig b) ..... - 98 -
Figure 49 : Structure de la désoxypodophyllotoxine. ..... - 98 -
Figure 50 : Structure de la Podophyllotoxine, base de la synthèse de l'Etoposide et du Ténoposide. ..... - 100 -
Figure 51 : Structure de l'Etoposide. ..... - 101 -
Figure 52 : Structure du Téniposide. ..... - 101 -
Figure 53 : Schéma des différentes régions impliquées dans le mécanisme d'action des dérivés de la Podophylle. ..... - 102 -
Figure 54 : Cycle de développement d'un *Streptomyces* sur milieu solide ..... - 112 -
Figure 55 : Structure chimique des anthracyclines. ..... - 114 -
Figure 56 : Structure de la daunorubicine. ..... - 114 -

Figure 57 : Structure chimique de la doxorubicine. ..... - 115 -
Figure 58 : Structure chimique de l'épirubicine. ..... - 115 -
Figure 59 : Photographie d'Ecteinascidia turbinata dans leur milieu maturel. ..... - 125 -
Figure 60 : Structure tridimensionnelle de l'ET- 743. ..... - 126 -
Figure 61 : Structure chimique de l'ET- 743. ..... - 127 -
Figure 62 : Photographie de *Dendrodoa grossularia* dans la Baie de Concarneau, en Bretagne. ..... - 130 -
Figure 63 : Structure chimique des Grossularine-1 (A) et -2 (B). ..... - 130 -
Figure 64 : Photographie d'*Elysia rufescens*. ..... - 132 -
Figure 65 : Structure chimique de la molécule de Kahalalide F. ..... - 133 -

Table des tableaux

Tableau I : Classification ACR. ..... - 32 -
Tableau II : Différentes indications au niveau des AMM de Taxol® et de Taxotère® ……. ..... - 55 -
Tableau III : Prémédication usuelle avant perfusion de Taxol®. ..... - 58 -
Tableau IV : Nombre de cas d'intoxication à l'If. ..... - 59 -
Tableau V : Intoxication à l'If chez les enfants de un à trois ans. ..... - 60 -
Tableau VI : Les effets indésirables de Taxol® et de Taxotère® et les conseils associés. ..... - 66 -
Tableau VII : La distribution des molécules dans l'organisme. ..... - 84 -
Tableau VIII : Posologies des vinca-alcaloïdes. ..... - 86 -
Tableau IX : Effets indésirables des Vinca-alcaloïdes et les conseils associés..... - 89 -
Tableau X : Les effets indésirables de l'Etoposide et les conseils associés. ..... - 109 -
Tableau XI : Pharmacocinétique des différentes anthracyclines. ..... - 117 -
Tableau XII : Différentes indications des anthracyclines. ..... - 118 -
Tableau XIII : Posologies des anthracyclines dans le cancer du sein. ..... - 120 -
Tableau XIV : Les effets secondaires des anthracyclines et les conseils associés……..... - 122 -

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

HAS : Haute autorité de santé

CNRS : Centre national de la recherche scientifique

CAP : Centre anti-poisons

NCI : National cancer institue

ACR : American college of radiology

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ADN : Acide désoxyribonucléique

CYP : Cytochrome

kDa : kiloDaltons

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

THS : Traitement hormonal substitutif

NFS : Numération formule sanguine

IRM : Imagerie à résonance magnétique

UCPC : Unité centralisée de préparations cytotoxiques

PVC : Polychlorure de vinyle

MPEG : Méthoxypolyethylène glycol

BIBLIOGRAPHIE

1 - ESPIE M, GORINS A.
Le sein, du normal au pathologique : état de l'art.
Editions Eska, 2007, 3e édition, France ; 1424 pages.

2 - CHEVREL J-P et coll.
Anatomie clinique : le tronc.
Springer-Verlag France, 1994 ; 622 pages.

3 - BRETTES J-P, MATHELIN C, GAIRARD B, BELLOCQ J-P et coll.
Cancer du sein.
Elsevier masson, 2007 ; 358 pages.

4 - MOORE KL, DALLEY AF.
Anatomie médicale, aspects fondamentaux et applications cliniques.
DeBoeck Université, 2001 ; 1216 pages.

5 - ANONYME.
Les cancers du sein chez la femme.
Prescrire, octobre 2003 ; tome 23, N°243 : 680-87.

6 - TRETARRE B.
www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003/p99_sein.pdf
Dernière consultation : 15/08/2008.

7 - Plan cancer 2003-2006.
www.e-cancer.fr
Dernière consultation : 17/08/2008.

8 - Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès.
www.cepidc.vesinet.inserm.fr
Dernière consultation : 06/08/2008.

9 - TRETARRE B, GUIZARD AV, FONTAINE D et coll.
Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000.
BEH, 2004 ; N°44 : 209-10.

10 - ESTEVE J.
Incidence du cancer du sein en France et dans les pays développés.
La presse médicale, 2007 ; 36 : 315-21.

11 - NAMER M, HERY M, SERIN D, SPIELMANN M, GLIGOROV J.
Cancer du sein, compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence.
Springer-Verlag France, 2007 ; 551 pages.

12 - KVALE G, HEUCH I.
Menstrual factors and breast cancer risk.
Cancer, 1988 ; 62 (8) : 1625-31.

13 - HSIEH CC, TRICHOPOULOS D, KATSOUYANNI K, YUASA S.
Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer : associations and interactions in an international case-control study.
International journal of cancer, 1990 ; 46 (5) : 796-800.

14 - BRINTON LA, SCHAIRER C, HOOVER RN, FRAUMENI JF Jr.
Menstrual factors and risk of breast cancer.
Cancer investigation, 1988 ; 6 (3) : 245-54.

15 - TRICHOPOULOS D, MACMAHON B, COLE P.
Menopause and breast cancer risk.
Journal of the national cancer institute, 1972 ; 48 (3) : 605-13.

16 - KELSEY JL, HORN-ROSS PL.
Breast cancer : magnitude of the problem and descriptive epidemiology.
Epidemiologic reviews, 1993 ; 15 : 7-16.

17 - EWERTZ M, DUFFY SW, ADAMI HO, KVALE G, LUND E, MEIRIK O, MELLEMGAARD A, SOINI I, TULINIUS H.
Age at first birth, parity and risk of breast cancer : a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries.
International journal of cancer, 1990 ; 46 (4) : 597-603.

18 - LAMBE M, HSIEH CC, CHAN H-W, EKBOM A, TRICHOPOULOS D, ADAMI HO.
Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer : a population-based study in Sweden.
Breast cancer research and treatment, 1996 ; 38(3) : 305-11.

19 - TRICHOPOULOS D, HSIEH CC, MACMAHON B, LIN TM, LOWE CR, MIRRA AP, RAVNIHAR B, SALBER EJ, VALAORAS VG, YUASA S.
Age at any birth and breast cancer risk.
International journal of cancer, 1983 ; 31 (6) : 701-4.

20 - CHIE WC, HSIEH C, NEWCOMB PA, LONGNECKER MP, MITTENDORF R, GREENBERG ER, CLAPP RW, BURKE KP, TITUS-ERNSTOFF L, TRENTHAM-DIETZ A, MACMAHON B.
Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk.
American journal of epidemiology, 2000 ; 151 (7) : 715-22.

21 - PIKE MC, HENDERSON BE, CASAGRANDE JT, ROSARIO I, GRAY GE.
Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women.
British journal of cancer, 1981 ; 43 (1) : 72-6.

22 - COLDITZ GA, ROSNER BA, SPEIZER FE.
Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer.
Journal of the national cancer institute, 1996 ; 88 (6) : 365-71.

23 - TAO SC, YU MC, ROSS RK, XIU KW.
Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing.
International journal of cancer, 1988 ; 42 (4) : 495-8.

24 - MALONE KE, DALING JR, WEISS NS.
Oral contraceptives in relation to breast cancer.
Epidemiologic reviews, 1993 ; 15 (1) : 80-97.

25 - PIKE MC, HENDERSON BE, KRAILO MD, DUKE A, ROY S.
Breast cancer in young women and use of oral contraceptives : possible modifying effect of formulation and age at use.
Lancet, 1983 ; 2 (8356) : 926-30.

26 - PAUL C, SKEGG DC, SPEARS GF.
Oral contraceptives and risk of breast cancer.
International journal of cancer, 1990 ; 46 (3) : 366-73.

27 - DUPONT WD, PAGE DL.
Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer.
Archives of internal medicine, 1991 ; 151 (1) : 67-72.

28 - BERGKVIST L, ADAMI HO, PERSSON I, HOOVER R, SCHAIRER C.
The risk of breast cancer after estrogen progestin replacement.
The new England journal of medicine, 1989 ; 321 (5) : 293-297.

29 - LONDON SJ, COLDITZ GA, STAMPFER MJ, WILLETT WC, ROSNER B, SPEIZER FE.
Prospective study of relative weight, height, and risk of breast cancer.
The journal of the American medical association, 1987 ; 9(4) : 199-217.

30 - HAMAJIMA N, HIROSE K, TAJIMA K and co.
Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease.
British journal of cancer, 2002 ; 87 (11) : 1234-45.

31 - BENZADON G.
Le sport contre le cancer du sein.
Le quotidien du pharmacien, 2006 ; N°2371 : 8.

32 - RONCHIN P, CHELLE C.
Cancérologie oncologie.
Internat médecine editions vernazobres-grego VG, 2004 : 394 pages.

33 - www.cancer-sein.fr
Dernière consultation : 08/08/2008

34 - SERADOUR B.
Le dépistage du cancer du sein, un enjeu de santé publique.
Springer-Verlag, 2e édition, Paris, 2007 : 191 pages

35 - DESJEUX G, ASPAR AM et coll.
Connaissance de la double lecture dans le dépistage du cancer du sein.
La presse médicale, 2008 ; volume 37, Issue 9 : 1205-1211.

36 - ANONYME.
Mammographies et dépistage des cancers du sein : pour un choix éclairé des femmes désirant participer au dépistage.
La revue Prescrire, 2006 ; 26 (272) : 348 – 374.

37 - www.ligue-cancer.net
Dernière consultation : le 04 janvier 2009

38 - www.prescrire.org
Dernière consultation : le 04 janvier 2009

39 - www.cancerdusein.org
Dernière consultation : le 04 janvier 2009

40 - www.cancer-sein.net
Dernière consultation : le 04 janvier 2009

41 - www.arcs.asso.fr
Dernière consultation : le 04 janvier 2009

42 - www.rendezvoussanteplus.net
Dernière consultation : le 04 janvier 2009

43 - GUIGNARD J-L.
Botanique, Systémique moléculaire.
Abrégés Masson 12e édition, août 2001, 290 pages.

44 - REYNAUD Joël.
La flore du pharmacien.
EM Inter editions TEC&DOC, 2002, 257 pages.

45 - JUDD W.S., CAMPBELL C.S., KELLOGG E.A., STEVENS P.
Botanique systématique, une perspective phylogénétique.
DeBoeck Université 1ere édition 2002 ; 467 pages.

46 - BRUNETON J.
Plantes toxiques, Végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux.
Edition TEC & DOC 3e édition, 2005 ; 618 pages.

47 - ITOKAWA H., LEE K-H.
The genus Taxus.
Taylor & Francis, London and New York 2003 ; volume 32 : 456 pages.

48 - AYMONIN G, BOUREAU E, FELDMANN J et coll.
Dictionnaire de la Botanique
Encyclopédie Universalis, Albin Michel, Paris, 1999 ; 1511 pages.

49 - FOURNIER P.
Les quatres flores de France.
Editions P. Lechevalier, Paris, 1961 ; 1105 pages.

50 - GAUSSEN H, LEROY J-F, OZENDA P.
Précis de botanique, 2. Végétaux supérieurs.
Edition Masson, 2e édition, 1982 ; 579 pages.

51 - BRUNETON J.
Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales.
TEC&DOC Lavoisier Paris 2e édition, 1993 ; 916 pages

52 - BRUNETON J.
Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales.
TEC&DOC Lavoisier Paris 3e édition, 1999 ; 1120 pages

53 - QUETIN-LECLERCQ J.
Le voyage insolite de la plante au médicament.
Journal de pharmacie de Belgique, 2002 ; 57 : 11-20.

54 - FOUCHE JG, MARQUET A, HAMBUCKERS A.
Les plantes médicinales, de la plante au médicament
2000
http://www.geocities.com/boss_be_99/les_plantes_medicinales.htm
Dernière consultation : 21/08/2008

55 - LAVELLE F.
Pierre Potier.
Bulletin du cancer, 2006 ; 93 (3) : 245-6.

56 - OBERLIES NH., KROLL DJ.
Camptothecin and taxol : historic achievements in natural products research.
Journal of natural products, 2004 ; 67 : 129-35.

57 - WALL ME, WANI MC.
Camptothecin and taxol : discovery to clinic.
Cancer research, 1995 ; 55 (4) : 753-60.

58 - KINGSTON DGI.
Taxol, a molecule for all seasons.
The royal society of chemistry, 2001 ; 867-880.

59 - Taxol®
www.3dchem.com/molecules.asp?ID=34#
Dernière consultation : 21/08/2008

60 - Monographie du TAXOL®

61 - Monographie du TAXOTERE®

62 - URIEN S.
Paclitaxel : mécanismes d'action et optimisation thérapeutique par administration hebdomadaire.
La lettre du pharmacologue, 2001 ; volume 15, N°1- 2, 15-21.

63 - LAVELLE F, COMBEAU C, COMMERCON A.
Les taxoïdes : propriétés structurales et expérimentales.
Bulletin du cancer, 1995 ; 82 : 249-264.

64 - Bristol-Myers Squibb Oncologie.
TAXOL, Documents d'actualité à l'attention des pharmaciens hospitaliers.
Vivactis hopital, 2004 ; 37 pages.

65 - MEKHAIL TM, MARKMAN M.
Paclitaxel in cancer therapy.
Expert opinion on pharmacotherapy, 2002 ; 3 (6) : 755-66.

66 - PARIS RR., MOYSE H.
Matière médicale, Tome 3.
Masson et Cie éditeurs, Paris, 1971 ; 509 pages.

67 - DEMELIN M.
La plante sublimée, la phytofilière des laboratoires Pierre Fabre.
Privat, 2003 ; 131 pages.

68 - SPICHIGER R-E, SAVOLAINEN V.V, FIGEAT M, JEANMONOD D.
Botanique systématique des plantes à fleurs.
Presses polytechniques et universitaires de Romandes, 2e édition ; 2002 : 413 pages.

69 - PELT JM.
Les vertus des plantes.
Editions du Chêne, 2004 ; 183 pages.

70 - POUSSET JL.
Plantes médicinales d'Afrique, comment les reconnaître et les utiliser ?
Secum / Edisuc, 2004 ; 287 pages.

71- La pervenche de Madagascar.
www.museum-marseille.org/marseillefichepervenchemadagascar.htm
Dernière consultation : 15/09/2008

72 - SOLAL-CELIGNY P.
Navelbine, actualités et perspectives.
Pierre Fabre oncologie, John Libbey Eurotest paris-londres, 1990 ; 275 pages.

73 - TABATA H.
Paclitaxel production by Plant-Cell-Culture Technology.
Adv Biochem Engin/Biotechnol, 2004 ; 7 : 1-23.

74 - PAGE CP, CURTIS MJ, SUTTER MC, HOFFMAN BB, WALKER MJ.
Pharmacologie intégrée.
De Boeck Université, 1999 ; 2e édition, 616 pages.

75 - Monographie de ONCOVIN®

76 - Monographie de VELBE®

77- Monographie de NAVELBINE®

78- Monographie de ELDISINE®

79- ZHANG L, DEMAIN L. A.
Natural Products, Drug Discovery and Therapeutic Medicine.
Humana Press, Totowa, 2005 ; 382 pages.

80- SMALL E, CATLING PM.
Les cultures médicinales canadiennes.
NRC Research Press, 2000 ; 281 pages.

81- PARIS M, HURABIELLE M.
Abrégé de Matière Médicale, Pharmacognosie.
MASSON, 1986 ; tome 2 : 173 pages.

82- SEVENET T.
Plantes, molécules et médicaments.
NATHAN, CNRS éditions, 1994 ; 120 pages.

83- BRUNETON J.
Eléments de phytochimie et de pharmacognosie
TEC&DOC (technique et documentation), 1987 ; 585 pages.

84- VAUCHER JC, VAUCHER JPE.
Histoire physiologique des plantes d'Europe.
Université de Harvard, 2008.

85- BOULLARD B.
Dictionnaire des plantes médicinales du monde : Réalités & Croyances.
Estem, 2001 ; 660 pages.

86 - JUDD WS, CAMPBELL CS, BOUHARMONT J, KELLOGG EA, STEVENS P, EVRARD CM.
Botanique systématique : Une perspective phylogénétique.
De Boeck Université, 2001 ; 488 pages.

87- Monographie de l'étoposide : CELLTOP® et ETOPOPHOS®

88 - STÄHELIN hF, VON WARTBURG A.
The chemical and biological route from Podophyllotoxin glucoside to Etoposide : ninth cain memorial award lecture.
Cancer research, 1991 ; 51 : 5-15.

89 - BREMOND A, BACHELOT T.
Maladies du sein.
Elsevier Masson, 2004 ; 180 pages.

90 - PEIN F, ISERIN L, DE VATHAIRE F, LEMERLE J.
Toxicité cardiaque des traitements du cancer chez l'enfant et l'adolescent : physiopathologie, données cliniques et point de vue de l'oncopédiatre.
Bulletin du cancer, 2004 ; 91 : 85-91.

91 - PETIT T.
Toxicité cardiaque des anthracyclines.
Bulletin du cancer, 2004 ; 91 : 159-65.

92- RCP FARMORUBICINE®

93- RCP MYOCET®

94- RCP THEPRUBICINE®

95- HSIAO N-H, KIRBY R.
Comparative genomics of *Streptomyces avermitilis*, *Streptomyces Cattleya*, *Streptomyces maritimus* and *Kitasatospora aureofaciens* using a *Steptomyces coelicolor* microarray system.
Antonie Van Leeuwenhoek, 2008 ; 93 (1-2) : 1-25.

96 - LOMOVSKAYA N, OTTEN S L, DOI-KATAYAMA Y, FONSTEIN L, LIU X-C, TAKATSU T, INVENTI-SOLARI A, FILIPPINI S, TORTI F, COLOMBO A-L, HUTCHINSON R.
Doxorubicin Overproduction in *Streptomyces peucetius* : Cloning and Characterization of the *dnrU* Ketoreductase and *dnrV* Genes and the *doxA* Cytochrome P-450 Hydroxylase Gene.
Journal of bacteriology, 1999 ; 181 (1) : 305-318

97 - HODGSON DA.
Primary metabolism and its control in Streptomycetes : a most unusual group of bacteria.
Advances in microbial physiology, 2000 ; 42 : 47-238.

98 - HODGSON DA.
Differentiation in Actinomycetes. *In* Prokaryotic Structure and Function: A New Perspective.
Society for General Microbiology Symposium, Cambridge University Press, 1992 ; 47 : 407-440.

99 - Doroshow JH.
Doxorubicin-induced cardiac toxicity.
New England Journal of Medicine, 1991 ; 324 : 843-845.

100 - MORERE JF, MORNEX F, PICCART M, NABHOLTZ JM.
Thérapeutique du cancer.
Springer, 2001 ; 1196 pages.

101 - GRAVALOS DG.
Secrets des profondeurs – De nouveaux médicaments venus de la mer.
Magazine de l'OMPI, février 2009 ; 1 : 18-19.

102 - www.informationhospitaliere.com/actualite-3177-pharmamar-presente-ses-molecules-cancer.html
Dernière consultation : 11/07/2009.

103 - BIARD JF.
« Les médicaments de la mer : l'actualité ».
Editorial / Pathologie Biologie, 2004 ; 52 : 1-3.

104 - MEROUR JY.
La mer, source de molécules bioactives.
Sciences, 2004 (3e trimestre) ; 15-22.

105 - RCP YONDELIS®

106 - LANSIAUX A, BAILLY C.
L'Ecteinascidine 743
Bulletin du cancer, 1999 ; 86 (2) : 139-41.

107 - NEWMAN DJ, CRAGG GM.
Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials.
Journal of natural products, 2004 ; 67(8) : 1216-38.

108 - www.marinebiotech.org/ecteinascidin743.html
Dernière consultation : 14/07/2009.

109 - HELBECQUE N, MOQUIN C, BERNIER JL, MOREL E, GUYOT M, HENICHART JP.
Grossularine-1 and grossularine-2, alpha carbolines from Dendrodoa grossularia, as possible intercalative agents.
Cancer biochemistry biophysics, 1987 ; 9(3) : 271-9.

110 - CHOSHI T, YAMADA S, SUGINO E, KUWADA T, HIBINO S.
Total synthesis of grossularines-1 and -2.
The Journal of organic chemistry, 1995, 60 (18) : 5899-904.

111 - http://www.mer-littoral.org/32/dendrodoa-grossularia.php
Dernière consultation : 13/07/2009.

112 - RAHMAN AU
Studies in natural products chemistry
Elsevier Sciences, 2000 ; vol 23 : 924 pages.

113 - Kahalalide F, a new marine-derived compound, induces oncosis in human prostate and breast cancer cells.
http://mct.aacrjournals.org/content/2/9/863.abstract
Dernière consultation : 13/07/2009.

114 - JIMENO J, ARACIL M, TERCERO JC.
Adding pharmacogenomics to the development of new marine-derived anticancer agents.
Journal of translational medicine, 2006 ; 4: 3.

115 - JIMENEZ JC, LOPEZ-MACIA A, GRACIA C, VARON S, CARRASCAL M, CABA JM, ROYO M, FRANCESCH AM, CUEVAS C, GIRALT E, ALBERICIO F.
Structure-activity relationships of kahalalide F synthetic analogues.
Journal of medicinal chemistry, 2008 ; 51 (16) : 4920-31.

116 - RADEMAKER-LAKHAI JM , HORENBLAS S, MEINHARDT W, STOKVIS E, DE REIJKE TM, JIMENO JM, LOPEZ-LAZARO L, LOPEZ MARTIN JA, BEIJNEN JH, SCHELLENS JHM.
Phase I clinical and pharmacokinetic study of Kahalalide F in patients with advanced androgen refractory prostate cancer.
Clinical cancer research, 2005 ; 11 : 1854-62.

117 - http://seaslugs.free.fr/nudibranche/f_ely_rufescens.htm
Dernière consultation : 14/07/2009.

118 - http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=126790
Dernière consultation : 14/07/2009.

N° d'identification :

TITRE :

LE CANCER DU SEIN : TRAITEMENT PAR LES SUBSTANCES NATURELLES.

Thèse soutenue le 18 septembre 2009

Par Aurélie GUILLOUET

RESUME :

Le cancer, et particulièrement le cancer du sein, est une pathologie qui touche de plus en plus de personnes à travers le monde. C'est pourquoi, depuis plusieurs années, des campagnes de dépistage se sont d'avantage développées pour permettre de dépister le cancer le plus tôt possible. En parallèle, de nombreuses études ont été menées et d'autres sont encore en cours. Cela a pour but de découvrir sans cesse de nouveaux traitements plus efficaces et moins toxiques.

Pour parvenir à ces découvertes, la nature a été de tous temps explorée.

Le monde végétal a permis la découverte de nombreux traitements très utilisés de nos jours. On peut citer les taxoïdes extraits de l'If, les vinca-alcaloïdes issus de la Pervenche de Madagascar ou encore les dérivés de la podophyllotoxine provenant de la Podophylle.

Les microorganismes tels que les Streptomyces ont également été une source d'inspiration en oncologie et les anthracyclines en sont d'ailleurs un très bon exemple.

Et plus récemment, l'intérêt de l'industrie pharmaceutique s'est porté sur le monde marin et de nombreuses études sont en cours et pourront être à l'origine des futurs médicaments anticancéreux.

MOTS CLES :
Cancer, végétaux, microorganismes, organismes marins, cycle cellulaire, tubuline, anti-topoisomérase, agent alkylant, prévention, dépistage.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Dominique LAURAIN-MATTAR	**Laboratoire de Pharmacognosie**	**Expérimentale**	☐
		Bibliographique	☒
		Thème	☐

Thèmes 1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie
2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle