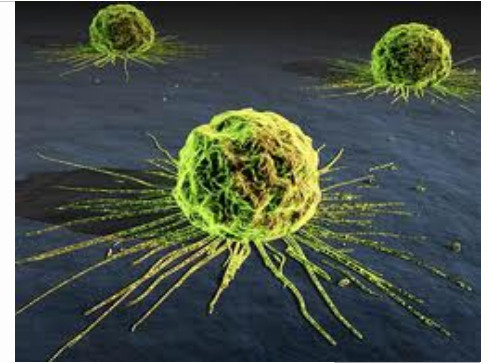




**Faculté de Médecine de Annaba
Cours de Pharmacologie
3eme Année Pharmacie**



LES ANTICANCEREUX 3

**Dr. DOUAOUI ABDELKADER
Maitre assistant HU en pharmacologie**

II. Les agents réagissant indirectement avec l'ADN

En amont :

A/ inhibiteurs de la topo-isomérase I :

B/ Les antimétabolites:

1. Antifoliques: (méthotrexate et raltitrexed).
2. Antipyrimidines:
3. Antipuriques:

En aval :

agents tubulo-affine : (Poison du fuseau) antimitotiques

II. Les agents réagissant indirectement avec l'ADN

En amont :

A/ inhibiteurs de la topo-isomérase I **Irinotécan**
Topotécan

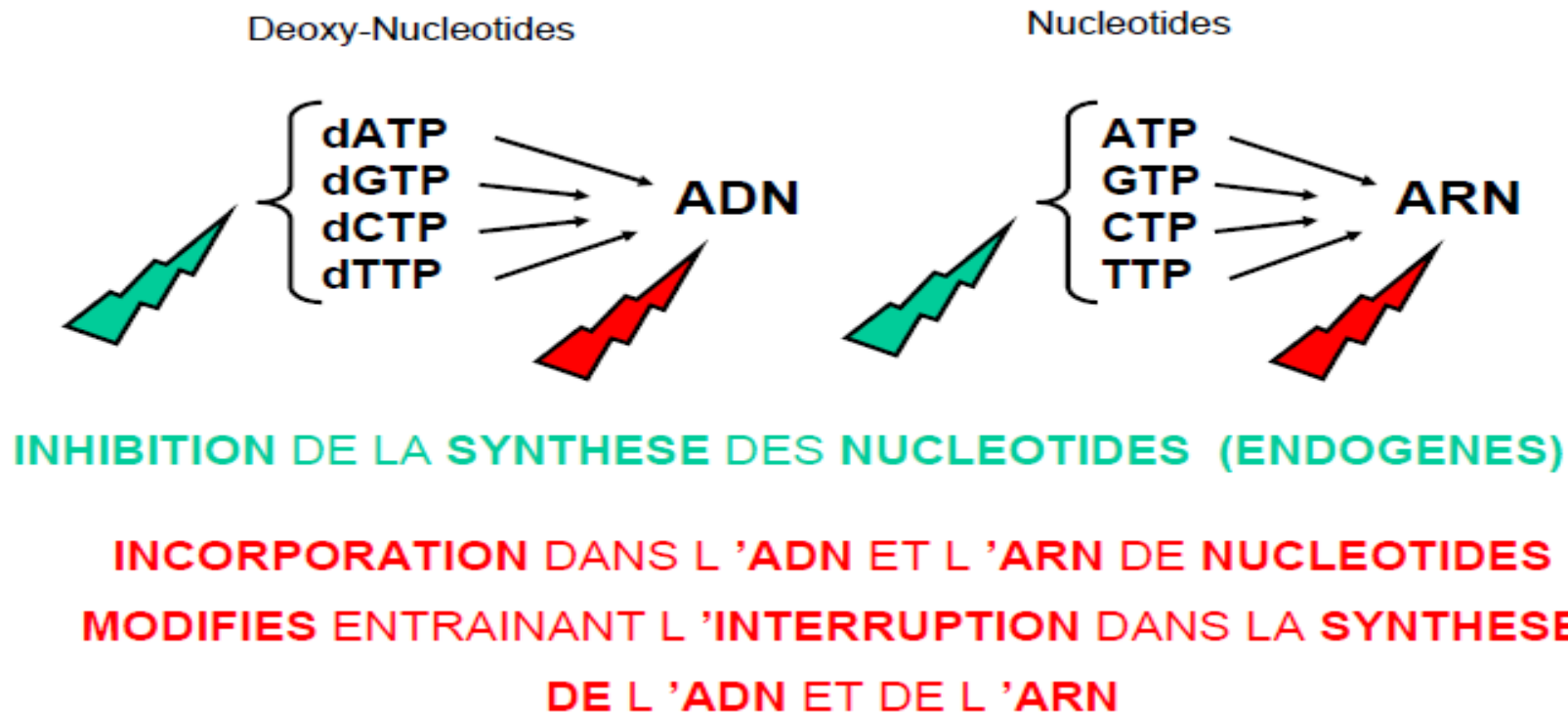
L'inhibition de l'enzyme par formation d'un complexe ternaire **ADN-enzyme-inhibiteur** bloque la progression de la réplication.

II. Les agents réagissant indirectement avec l'ADN

En amont :

B/ Les antimétabolites:

- Inhibition d'une ou de plusieurs étapes de synthèse d'acide nucléique.
- Analogie structurale avec les bases pyrimidiques ou puriques ou l'acide folique.



II. Les agents réagissant indirectement avec l'ADN

En amont :

B/ Les antimétabolites:

**Anti-
pyrimidiques**

- **5-FU**
- Cytarabine
- Gemcitabine

Anti-puriques

- Thioguanine
- Pentostatine
- Cladribine
- Fludarabine

Anti-folates

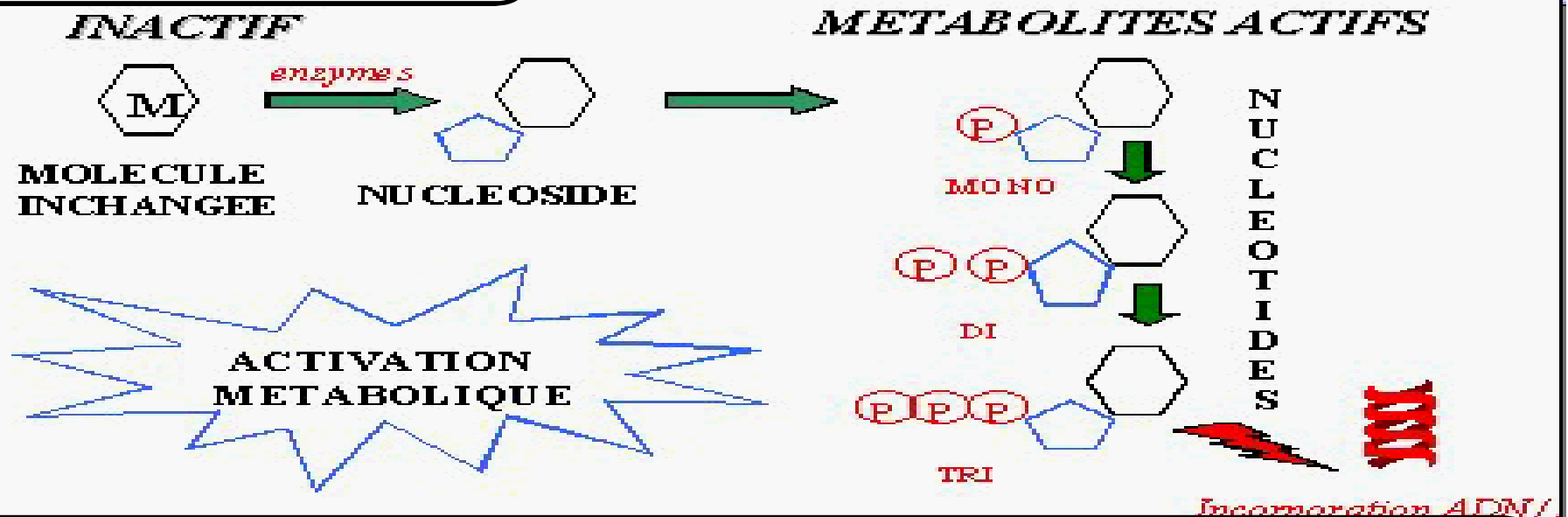
MTX
Raltitrexed

II. Les agents réagissant indirectement avec l'ADN

En amont :

1. Anti-pyrimidiques

B/ Les antimétabolites:



- 5-Fluorouracil (5-FU) : Inhibition de la thymidylate synthétase
- Cytarabine : perturbation de la structure dimensionnelle et fonctionnement du DNA.
- Gemcitabine : inhibition de la synthèse et réparation de l'ADN

II. Les agents réagissant indirectement avec l'ADN

En amont :

B/ Les antimétabolites:

1. Anti-pyrimidiques

5-FU

- Anticancéreux le + prescrit au monde.
- Molécule de référence dans le cancer colo-rectal.
- Taux de réponse = 20 %
- Forme orale: pour meilleure qualité de vie
- Bon passage de la BHE. T1/2 très brève 11 min.
- Toxicité digestive

II. Les agents réagissant indirectement avec l'ADN

En amont :

B/ Les antimétabolites:

2. Anti-puriques

6-mercaptopurine	1965
fludarabine	1994
cladribine	1994
pentostatine	1993

- Prodrogues (sauf pentostatine), après métabolisation intracellulaire
- Incorporation dans l'ADN (fausses bases puriques)

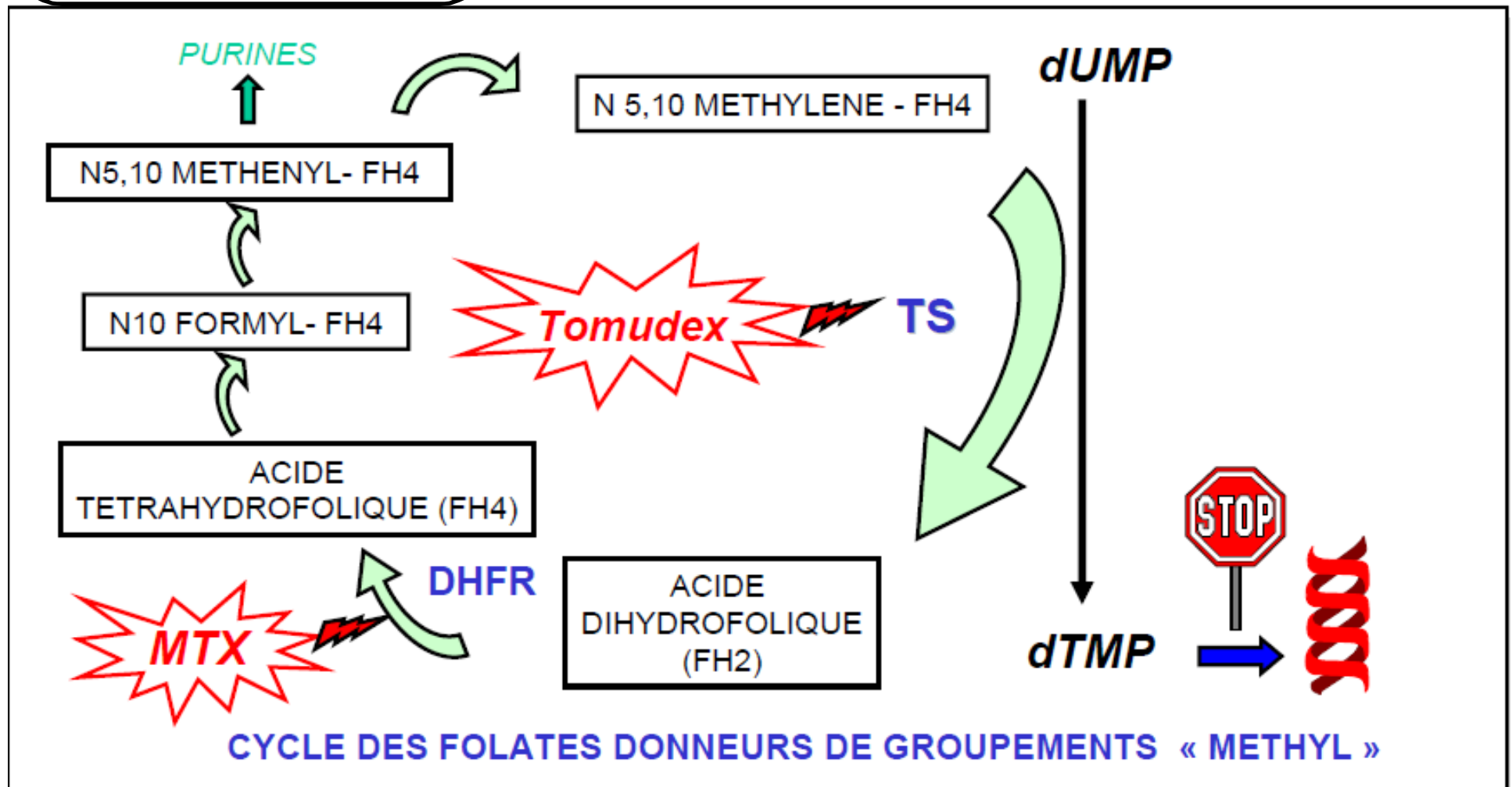
II. Les agents réagissant indirectement avec l'ADN

En amont :

B/ Les antimétabolites:

3. Anti-folates

Méthotrexate et Raltitrexed



II. Les agents réagissant indirectement avec l'ADN

En amont :

B/ Les antimétabolites:

3. Anti-folates

Méthotrexate (MTX) : Chef de file

Pharmacocinétique:

- Métabolisme hépatique + tumoral. Métabolites actifs!
- Elimination urinaire (**$t_{1/2} = 10h$**).
- Faible liaison protéique (60%).
- Faux substrat inhibant compétitivement la DHFR.
- Existe sous forme orale.