



HAL
open science

La mépacrine, un second souffle prometteur dans le traitement du mésothéliome pleural malin

Tania Aoun, Morgane Chaigneau, Bérengère Chapon, Lauren Choucroun, Benoît Gendrot, Meriem Khorchani, Maena Lefort, Marya Mpandzou, Héroïse Russo, Anaëlle Scheer, et al.

► To cite this version:

Tania Aoun, Morgane Chaigneau, Bérengère Chapon, Lauren Choucroun, Benoît Gendrot, et al.. La mépacrine, un second souffle prometteur dans le traitement du mésothéliome pleural malin. *Acta discipulorum academiae medicamentariae artis*, 2021, 4, pp.9-18. hal-04314120

HAL Id: hal-04314120

<https://u-paris.hal.science/hal-04314120>

Submitted on 5 Dec 2023

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.

La mépacrine, un second souffle prometteur dans le traitement du mésothéliome pleural malin

Tania AOUN, Morgane CHAIGNEAU, Bérengère CHAPON, Lauren CHOUCROUN, Benoît GENDROT, Meriem KHORCHANI, Maena LEFORT, Marya MPANDZOU, Héloïse RUSSO, Anaëlle SCHEER, Samy TEBANI, Lauren WEISBLAT, L a ZIMMERMANN.

Résumé

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une maladie professionnelle rare et mortelle. Elle est définie par une altération d'un des feuillet de la plèvre, le mésothélium, ayant pour rôle d'entourer et de protéger les poumons.

Cette pathologie tumorale, dont l'étiologie principale est une exposition professionnelle via l'inhalation de fibres d'amiante carcinogènes, touche plus particulièrement les hommes que les femmes. Le pic d'incidence prévu n'a toujours pas été atteint et il représente aujourd'hui 1 % des cas de cancers par an. Il est considéré comme un cancer extrêmement agressif, de mauvais pronostic, la survie relative à 5 ans étant inférieure à 7 %, avec un diagnostic tardif.

Il est actuellement pris en charge par une chimiothérapie associant cisplatine et p m trexed, seule ligne de traitement disponible. Il n'existe aucun traitement curatif. Des données récentes montrent que la mépacrine, un antiparasitaire utilisé depuis plus de 75 ans, pourrait être une piste pleine de promesses dans le traitement des cancers, et particulièrement de cette pathologie en tant qu'adjuvant des chimiothérapies de référence grâce à son action cytotoxique, anti-angiogénique, anti-autophagique et apoptotique.

Mots clés : mépacrine, mésothéliome pleural malin, anticancéreux, cancer

Introduction

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est un cancer agressif de la plèvre, membrane protectrice qui enveloppe les poumons. C'est un cancer mortel, dont l'étiologie principale est l'exposition à l'amiante (1). Dans la majorité des cas, il s'agit d'une exposition en milieu professionnel. Les fibres d'amiante, après inhalation, sont retenues dans les poumons, engendrant une inflammation et une altération des tissus environnants, ce qui constitue un terrain propice à la survenue d'une transformation cancéreuse (2).

Le mésothéliome pleural malin bénéficie en conséquence du statut de maladie professionnelle, faisant l'objet d'une déclaration obligatoire à l'Agence régionale de santé (A. R. S.) et d'une prise en charge spécifique. Bien qu'étant interdite en Europe depuis 2005 et en France depuis 1997, l'amiante est responsable de près de quarante-trois mille décès chaque année en Europe, imputables au MPM. C'est un cancer rare, représentant moins d'1 % des cas de cancers annuels, avec une prévalence d'un à neuf cas sur cent mille personnes, ce qui en fait une maladie dite « orpheline » (3). L'âge moyen au moment du diagnostic est de 73 ans, avec 80 % d'hommes, et ce diagnostic se fait le plus souvent au stade avancé de la maladie, avec une survie relative à 5 ans inférieure à 7 % (4). Ce retard de diagnostic est d  à la longue période de latence, de 30 à 40 ans, entre l'exposition à l'amiante et le développement des signes cliniques. La maladie est ainsi de mauvais pronostic et sa prise en charge à l'heure actuelle est toujours complexe, en raison de deux principaux facteurs : d'une part, son développement asymptomatique durant plusieurs années, au cours desquelles apparaissent des signes cliniques non spécifiques (toux, douleurs thoraciques et de l'épaule, dyspnée) ; d'autre part, le traitement de référence

(chimiothérapie à base de p m trexed et de sels de platine) a une efficacité modérée (4). Toutefois, l'incidence du MPM croît depuis les années 1950 et le pic d'incidence est prévu pour les années 2020 (5). Il existe donc un réel besoin thérapeutique.

Afin de pallier ce relatif vide thérapeutique, la mépacrine connaît de nos jours un attrait croissant en tant que traitement adjuvant de certains cancers. La mépacrine est une molécule qui a été développée dans les années 1920 et a été principalement utilisée comme antiparasitaire. Elle a été retirée en 1997 du marché français en raison de son spectre antipaludéen incomplet, de ses effets indésirables sans gravité tels qu'une pigmentation jaune de la peau ainsi que de nombreux troubles gastro-intestinaux, et surtout à cause de l'émergence de nouvelles thérapeutiques développées dans les pathologies pour lesquelles elle était utilisée.

Aux  tats-Unis, la mépacrine, également appelée quinacrine ou atabrine, a fait l'objet d'une étude dans le cadre du traitement des épanchements pleuraux, complication commune des cancers de la plèvre, des bronches et des poumons (6). Dans cette étude, le critère d'efficacité est la durée écoulée entre l'intervention et une r -accumulation de liquide ou le décès du patient. Selon ce critère, le traitement a été efficace dans 76 % des cas. Néanmoins l'étude se fonde sur un faible nombre de patients. Au Royaume-Uni, une étude sur le carcinome  pidermo ide de la tête et du cou (HNSCC) induit chez des souris a permis de mettre en évidence une synergie d'action du cisplatine et de la mépacrine (7). Les souris ont reçu un traitement quotidien oral de 100 mg/kg de mépacrine associée à du cisplatine en injection intrapéritonéale. Cette association a inhibé significativement la croissance tumorale par rapport au groupe contrôle et à la mépacrine seule. Par ailleurs, une

Acta discipulorum pharmaceuticæ medicamentaria artis

étude clinique sur l'association de mépacrine et d'erlotinib chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique a montré la tolérance de l'association de la mépacrine et de l'erlotinib (8). Cependant, l'efficacité du traitement est limitée pour le CPNPC avancé.

C'est dans ce contexte que la mépacrine a récemment fait l'objet d'études dans le mésothéliome pleural malin (MPM). À travers cette revue de la littérature, l'intérêt de la mépacrine comme traitement de cette pathologie rare sera discuté, ainsi que l'intérêt de son association aux traitements actuels afin d'enrichir une première ligne de traitement trop peu efficace.

Le mésothéliome pleural malin (MPM)

Physiopathologie du MPM

Le mésothéliome pleural malin a pour origine, dans la grande majorité des cas, une exposition professionnelle ou para-professionnelle à l'amiante (4). Cette substance est une fibre minérale naturelle, classée cancérigène de catégorie 1 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Ses propriétés cancérigènes reposent sur sa structure en faisceaux de fibrilles (9).

Diverses études animales, principalement conduites chez le rat, ont permis d'étudier les conséquences d'une exposition par inhalation, injection intra-pleurale ou intra-péritonéale. Il a été démontré que l'amiante est un cancérigène complet, impliqué dans le début et la promotion du cancer mais également une substance co-cancérigène, qui agit avec des agents chimiques cancérigènes retrouvés dans la composition de la fumée de cigarette (10). La dangerosité de l'amiante est liée aux dimensions aérodynamiques de ses fibres. En effet, plus les fibres sont longues et fines, plus elles sont dangereuses car elles sont susceptibles d'atteindre la région alvéolaire (11). Une fois logées au niveau pulmonaire, les fibres sont responsables d'effets toxiques, qui favorisent à terme la survenue de fibrose et de cancer :

— *adsorption et effets mécaniques au cours de la mitose* : les fibres de type « serpentine » ont la capacité d'adsorber les protéines et l'A. D. N., donc d'interagir avec les microtubules cellulaires et les chromosomes. Au cours de ce processus, ces fibres d'amiante sont responsables d'anomalies de la mitose car elles interfèrent avec le déplacement des organites intracellulaires, dont les mouvements sont particulièrement importants au cours de cette phase du cycle cellulaire (12). Il en résulte des perturbations sur la division cellulaire, des mutations chromosomiques et des mutations phénotypiques à l'origine d'une perte d'inhibition de contact (10). Ainsi, des expériences *in vitro* ont permis de démontrer une corrélation entre ségrégation anormale des chromosomes lors de la mitose et apparition de mésothéliomes chez le rat (13) ;

— *production d'espèces moléculaires réactives* : des études réalisées *in vitro* ont démontré que les fibres d'amiante sont capables d'induire la production d'espèces moléculaires dérivées de l'oxygène (ERO), de radicaux libres ou de molécules oxydantes dont le potentiel clastogène et cancérigène est avéré (14).

Il résulte de ces différents processus deux types d'effets, à l'origine des tumeurs mésothéliales (15) :

— *Les effets tissulaires directs* : mécaniques d'une part (notamment une perturbation de la mitose, des aneuploïdies, des cassures et des délétions) et chimiques d'autre part (libération de radicaux libres) ;

— *les effets indirects* : l'interaction des fibres d'amiante avec les macrophages alvéolaires présents dans le tractus respiratoire est responsable d'une libération de cytokines comme le TNF α (*Transforming Growth Factor α*).

En outre, les fibres d'amiante entraînent l'activation de la voie RAS-RAF et les ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinase*), essentielles pour la différenciation, la prolifération et la survie cellulaire, via leur fixation à l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). L'activation des voies RAS-RAF/ERK et PI3K/AKT (*Phosphatidyl Inositol 3-Kinase/Protein kinase B*) est un facteur favorisant la survie cellulaire via NF- κ B (*Nuclear Factor- κ B*) (2). Ces deux voies de signalisation sont étroitement liées par l'intermédiaire des protéines RAS, famille de protéines dont le rôle de proto-oncogène est décrit. Les RAS sont des protéines G, capables d'hydrolyser le GTP en GDP afin de transmettre le signal vers la cascade des MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) (16).

Le processus de la carcinogenèse mésothéliale en réponse à l'agression par les fibres d'amiante a été décrit (17,18). Les auteurs rapportent que les lésions pleurales de nature inflammatoire sont induites par les fibres les plus longues, ainsi qu'un afflux de macrophages, puis de leucocytes et enfin de fibroblastes. Les cellules mésothéliales prolifèrent ensuite, avec une augmentation de l'expression de l'antigène Ki67 en surface des cellules dont le marquage permet d'évaluer la fraction de cellules tumorales entrées en cycle cellulaire, et une activation des voies de signalisation Src, RAS-RAF/ERK, STAT3 (*signal Transducer and Activator of Transcription 3*) favorisant l'angiogenèse. La kinase mTOR (*mechanistic Target of Rapamycin*) est également impliquée dans ce processus, et a quant à elle un rôle clé dans la régulation de l'apoptose. D'un point de vue physiopathologique, la première altération est épigénétique, avec l'hyper-phosphorylation des histones H3 dans des cellules, parallèlement à l'apparition de lésions oxydatives de l'ADN.

La diversité des mécanismes mis en jeu dans le développement du MPM offre ainsi une multitude de cibles pour sa prise en charge.

Prise en charge actuelle en France

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif. Les modalités de traitement sont décidées par une équipe médicale multidisciplinaire avec l'appui du réseau

| Stade | Survie médiane | Prise en charge |
|-------|----------------|----------------------------------|
| I | A | 21 à 51 mois |
| | B | |
| II | 19 à 26 mois | Chimiothérapie ± Pleurectomie |
| III | A | 15 à 16 mois |
| | B | |
| IV | 8 à 12 mois | Chimiothérapie |

Tableau 1 : Prise en charge du MPM en fonction du stade de la maladie.

Le stade est défini par la classification TNM (UICC, 8^e édition). La survie est définie à partir du diagnostic. (19,20).

spécialisé MESOCLIN, et personnalisées pour chaque patient.

À ce jour, pour les stades I et II, la prise en charge consiste en une chimiothérapie accompagnée ou non, selon les cas, d'une pleurectomie. Cependant 80 % des patients, diagnostiqués aux stades III et IV, bénéficieront uniquement d'une chimiothérapie, la chirurgie étant réservée aux stades très précoces comme le suggère la répartition des traitements en fonction des stades, décrite dans le tableau 1.

Le principe de la chimiothérapie repose sur la combinaison des actions inhibitrices d'un agent intercalant de l'A. D. N., le cisplatine ici, sur la réplication et la transcription de l'A. D. N., et d'un antimétabolite, le pémétréxed ici, sur la thymidylate synthase (21). En conséquence, ces cytotoxiques provoquent la mort cellulaire par apoptose et le blocage de la synthèse d'A. D. N. Le schéma thérapeutique classique consiste en 6 cycles de 21 jours. Au premier jour du cycle (J₁), la chimiothérapie est perfusée par voie intraveineuse : 500 mg/m² de pémétréxed pendant 10 minutes puis, après 30 minutes d'attente, 75 mg/m² de cisplatine pendant 2 heures (20). La chimiothérapie doit être précédée d'une prémédication pour lutter contre les nausées et vomissements chimio-induits (J₋₁, J₁ et J₂) mais aussi d'une supplémentation à J₋₇ en vitamines B12 (1000 µg en intramusculaire tous les trois cycles) et en acide folique (0,4 mg/j par voie orale). En cas de contre-indication à l'un des composés de la chimiothérapie conventionnelle, le raltrexed ou le carboplatine peuvent être utilisés. Les effets indésirables sont bien connus et documentés, tels que fatigue, vomissements, mucites buccales, toxicités hématologique, rénale, neurologique (liste non exhaustive ; 22).

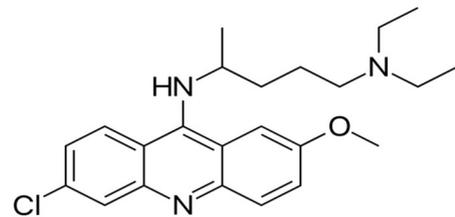


Figure 1 : Formule semi-développée de la mépacrine.

La radiothérapie peut être indiquée dans certains cas, notamment à des stades précoces de la maladie, mais toujours en association avec une chirurgie ou une chimiothérapie (23). La radiothérapie détruit les cellules tumorales par l'utilisation de rayons X, sans toucher les parties saines adjacentes. Dans le cadre du mésothéliome pleural malin, il s'agit d'un traitement symptomatique visant à soulager certaines douleurs. Cette radiothérapie à visée antalgique se fait en une à dix séances.

La chirurgie est réservée aux stades I et II. Elle est extrêmement difficile : la tumeur primitive englobe l'ensemble de la plèvre. La pleurectomie est une chirurgie « légère », en comparaison de la pleuro-pneumonectomie, mais les récurrences tumorales sont rapides. Elle est indiquée aux patients à un stade précoce. Il s'agit de l'ablation du parenchyme pulmonaire en complément d'un traitement précédemment cité. Plus radicale et de moins en moins pratiquée à cause d'un taux de mortalité élevé, la pleuro-pneumonectomie extra-pleurale consiste à éliminer la plèvre, le poumon atteint, le péricarde homolatéral et une partie du diaphragme (21).

Ainsi, il apparaît qu'il n'existe qu'une ligne de traitement chimiothérapique dans la prise en charge du MPM. C'est dans ce contexte que s'inscrivent les nombreuses recherches sur la mépacrine, dans de nombreux cancers ainsi que dans le MPM.

La mépacrine, ancienne molécule, connaît un regain d'intérêt comme anticancéreux

La mépacrine

La mépacrine (figure 1) est un dérivé de l'orangé d'acridine qui a été synthétisé dans les années 1920. En raison de ses propriétés anti-protozoaires, anti-rhumatismales et anti-inflammatoires, cette molécule a été utilisée dans plusieurs indications, telles que la

| Indication | Réglementation | Posologie | Effets indésirables |
|------------------------------|---------------------|---|---|
| Paludisme | Approuvé par la FDA | 100 mg par jour | Pigmentation jaune de la peau, troubles gastro-intestinaux, réactions psychotiques transitoires occasionnelles, dermatite exfoliative généralisée |
| Lupus érythémateux | Hors A. M. M. | Usuelle : 100 mg par jour | Ulcérations buccales, diarrhée, fatigue, maux de tête |
| Maladie de Creutzfeldt-Jakob | ATU nominative | Dose d'attaque de 1 g en 5 prises puis doses d'entretien de 300 mg/jour | Troubles digestifs : diarrhée, nausées, vomissement Atteintes SNC : céphalées, convulsions Pigmentation ardoisée palatine |

Tableau 2 : Tableau des différentes indications de la mépacrine.

Dans toutes ces indications, l'administration se fait par voie orale.

Acta discipulorum pharmaceuticæ medicamentaria artis

prophylaxie au long cours du paludisme durant la Seconde Guerre mondiale, le traitement du lupus et de la giardiase, avec des posologies allant de 100 à 300 mg par jour chez l'homme. Les différentes indications sont synthétisées dans le Tableau. La mépracrine a été approuvée par la *United States Food and Drug Administration* (FDA) en 1964 et son utilisation en France s'est faite « hors A. M. M. » à titre compassionnel dans le traitement de la maladie de Creutzfeldt-Jakob dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (A. T. U.) nominative, sans effet bénéfique notable (24, 25), ainsi que pour les indications mentionnées précédemment (26) avant d'être totalement retirée du marché en 1997 notamment en raison de l'émergence de nouvelles molécules pour le traitement des différentes pathologies précédemment citées (27), hors maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Mécanismes d'action de la mépracrine sur divers cancers

Dans les années 70, des effets antitumoraux de la mépracrine ont été décrits et des hypothèses furent suggérées, alors que son usage en prophylaxie du paludisme et en traitement de la giardiase était peu à peu remplacé par de nouvelles molécules (27). Depuis, de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont été effectuées, montrant une activité antitumorale dans de nombreux cancers tels que les cancers du poumon non à petites cellules, du sein, du pancréas, de la thyroïde, des ovaires, de la prostate, ainsi que dans les carcinomes rénaux et les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Grâce aux études menées sur ces différents cancers, les mécanismes moléculaires de la mépracrine ont pu être précisés. Cette molécule agit *via* plusieurs mécanismes cellulaires : comme intercalant de l'A. D. N., comme inhibiteur de l'angiogenèse, comme inducteur de l'autophagie, mais aussi au niveau de l'arrêt du cycle cellulaire et de la régulation de la transduction du signal.

Intercalant de l'A. D. N.

Après avoir suggéré une activité inhibitrice de la mépracrine au niveau des topoisomérases (28), elle semble agir plutôt comme intercalant de l'A. D. N. et donc inhibe indirectement les topoisomérases (23,29). Ses effets sont cependant insuffisants pour induire des dommages dans la structure de l'A. D. N., nécessaires à l'activité cytotoxique (30). Néanmoins, l'action décrite au niveau de l'A. D. N. entraîne une inhibition des facteurs de transcription indispensables à la survie des cellules tumorales (29). D'autres études suggèrent également que l'action sur la structure de l'A. D. N. serait prédominante par rapport à l'effet inducteur de dommage de l'A. D. N. (31).

Inhibition de l'angiogenèse

L'angiogenèse est un mécanisme essentiel à la croissance et à la survie de la tumeur. En effet, la formation de néovaisseaux permet un apport suffisant en nutriments et en oxygène au niveau de la tumeur. La mépracrine a montré un effet anti-angiogénique, *via* la régulation de l'expression des métalloprotéinases matricielles MMP-2 et MMP-9 (32) et de PI3K qui,

associées à d'autres protéines (EphA2, FAK, VE-Cad, HIF-1 α), participent aux mécanismes de mimétisme vasculaire(33–35). En combinaison avec le cédiranib (inhibiteur de RTK), la mépracrine a également montré une activité anti-vasculaire et antitumorale sans que le mécanisme ne soit explicitement décrit (36). Dans d'autres essais, la mépracrine a aussi montré des effets anti-angiogéniques sur des cellules HUVEC (32,37). Ces effets ont été observés avec la mépracrine seule mais sont renforcés en association avec le sorafenib.

Arrêt du cycle cellulaire

Il a été rapporté que la mépracrine induit l'arrêt du cycle cellulaire en phase S par action sur les topoisomérases (28). La mépracrine contrôle positivement la protéine p53 connue pour son rôle antitumoral. En effet, la protéine p53 est un facteur de transcription contrôlant l'expression de nombreux gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie intrinsèque de l'apoptose, dont l'activation induit la formation d'un complexe nommé apoptosome formé du cytochrome et la procaspase-9. Ce complexe active la caspase 9 qui active à son tour la caspase 3 induisant l'apoptose (38). De plus, la mépracrine induit l'apoptose des cellules tumorales via une régulation positive de la protéine X associée à Bcl-2 (BAX) (39). L'ensemble de ces informations est synthétisé dans la Figure 2.

Régulation de la transduction du signal

La mépracrine a montré une action au niveau de plusieurs points clés de la signalisation cellulaire. Elle semble agir en activant p53 et en inhibant NF- κ B dans de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses, contribuant ainsi à son activité antitumorale (40–44). De plus, la mépracrine peut simultanément activer p53 et supprimer NF- κ B en ciblant le complexe FACT (*facilitate chromatin transcription*)(42,45). La mépracrine module également d'autres voies de signalisation cellulaire, notamment PI3K/PKB (AKT)/mTOR, Wnt-TCF, p38 MAPK et les voies de l'apoptose intrinsèque dépendant de la caspase. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR intervient dans les mécanismes de prolifération, de survie cellulaire, et dans le métabolisme des cellules cancéreuses. La mépracrine peut donc

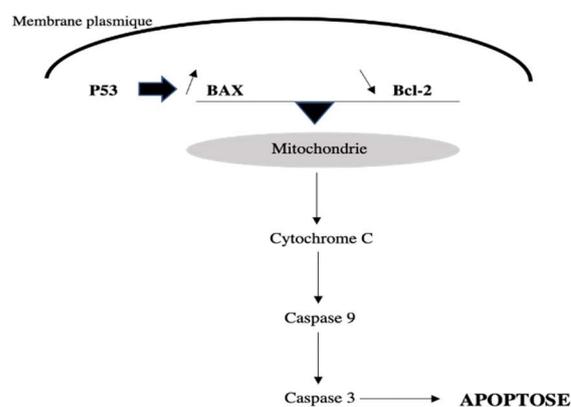


Figure 2 : Conséquence de la régulation positive de p53 par la mépracrine sur l'apoptose.

La mépacrine dans le MPM

Mécanismes d'action de la mépacrine dans le MPM

Certains mécanismes de l'oncogenèse du MPM étant similaires à ceux d'autres cancers pour lesquels la mépacrine a été étudiée, il semble pertinent de s'intéresser à la mépacrine dans le MPM. Un article récent, publié en 2020, recense de nombreuses expériences effectuées sur différents mécanismes cellulaires cancéreux impliqués dans le MPM (60). Les résultats présentés ci-après sont tous issus de cet article de revue.

Cytotoxicité de la mépacrine

L'action de la mépacrine a été étudiée sur différentes cellules dérivées du MPM, des cellules immortalisées (MSTO-211H, H226, H2452, H28) et des cellules dérivées de patients isolées d'effusion néoplasique issue de paracentèse (ORT, ROB, HAY, YOU). Ceci a permis d'établir un profil d'efficacité plus pertinent sur le plan physiologique. Sur toutes ces cellules, la capacité cytotoxique de la mépacrine a été évaluée et a montré une excellente efficacité à faible dose. En effet, les doses de mépacrine pour atteindre l'IC50 sont de $3,9 \pm 0,9 \mu\text{M}$ pour MSTO-211H, $1,1 \pm 0,2 \mu\text{M}$ pour H2452, $1,6 \pm 0,03 \mu\text{M}$ pour H226, $5,03 \pm 0,2 \mu\text{M}$ pour H28 (IC50 :), et $3,7 \pm 0,8 \mu\text{M}$ pour H2052.

Cependant cette cytotoxicité n'est pas très spécifique des cellules cancéreuses, l'étude sur les lignées cellulaires normales HEK 293 (cellules rénales) montre que la mépacrine est moins ou tout aussi toxique que sur cellules cancéreuses. De plus, après une quantification par cytométrie en flux, les auteurs ont observé que la mépacrine traverse les membranes cellulaires et s'accumule au niveau du noyau des cellules du MPM, en fonction des doses et du temps d'exposition. Les composés ionisés ne peuvent pas traverser la membrane (chargée négativement) par diffusion passive. La mépacrine est ionisée à pH physiologique, son internalisation et accumulation dans la cellule peut être attribuée à la famille des pompes vacuolaires (V-ATPases).

Par ailleurs, il a été observé sur les cellules immortalisées que la mépacrine diminue leurs croissances cellulaires de façon dose dépendante et qu'elle inhibe aussi leur migration. En effet, la migration cellulaire est un phénomène qui peut mener à l'apparition de métastases en cancérologie. Afin d'observer les effets de la mépacrine sur celle-ci, un test Scratch a été effectué. Une rayure est tracée sur une couche de cellules, les cellules cancéreuses peuvent migrer pour combler la rayure. On évalue au microscope la capacité du traitement à inhiber le comblement de la fissure. Dans le cadre de l'étude de la mépacrine, les cellules H226 ont été utilisées avec $1,5 \mu\text{M}$ de mépacrine, les images des creux ont été captées à 0, 12 et 24 h. Il a été observé que la mépacrine inhibe la migration cellulaire. On retrouve pour le contrôle $52,1 \pm 7,4 \%$ de fermeture de la fissure en 12 h et $81,3 \pm 10,2 \%$ en 24 h ; pour la mépacrine, $30,5 \pm 9,0 \%$ en 12 h et $41,0 \pm 7,5 \%$

interrompre la boucle de rétrocontrôle positive entre AKT et mTOR (44). Ceci a comme conséquence l'inhibition de la survie cellulaire médiée par cette voie de signalisation. La modulation pharmacologique de cette voie présente ainsi un intérêt antitumoral.

Dans le cancer du sein, la mépacrine a montré des effets modulateurs de la signalisation Wnt-TCF (46), voie qui est impliquée dans le maintien des cellules cancéreuses (47). La mépacrine a aussi montré une induction de l'apoptose par activation des caspases 3 et 9 dans les cellules leucémiques humaines (48).

La réponse au choc thermique (HSR) est une des voies de signalisation majeure des processus tumoraux. En effet, les protéines de choc thermique (HSP) se trouvent surexprimées dans les cancers lorsque les cellules sont en situations de stress permanent (49). Par action sur le facteur de transcription HSF-1, la mépacrine empêche la synthèse des protéines HSP70 et HSP90, limitant ainsi le maintien des fonctions des cellules tumorales (50).

Altération de l'autophagie

L'autophagie est un mécanisme physiologique qui en situation d'équilibre permet le recyclage d'éléments cellulaires via la formation d'autophagosomes (51). En excès, elle entraîne la mort cellulaire par dépassement des capacités de dégradation du contenu des autophagosomes par les lysosomes (52). À l'inverse, l'inhibition de l'autophagie entraîne une accumulation d'éléments cellulaires toxiques et limite les ressources énergétiques de la cellule, comme résultat on aura ainsi toujours une action antiproliférative et donc antitumorale (53).

L'action de la mépacrine sur l'autophagie est différente d'un cancer et d'un tissu à l'autre, par exemple dans le cancer ovarien on observe une induction du flux autophagique et de l'activité lysosomale (54), mais dans le mésothéliome pleural c'est par une inhibition du flux autophagique qu'on observe l'effet antitumoral (55).

Par conséquent, agir sur l'autophagie peut avoir un effet bénéfique au niveau tumoral que ce soit par activation ou par inhibition entraînant ainsi la mort cellulaire. La dégradation de p62 (protéine cellulaire) et l'induction de LC3B (*Microtubule-associated Protein Light Chain 3*) sont des marqueurs de l'activation autophagique utilisés pour montrer l'action de la mépacrine (51). C'est la fixation de p62 sur LC3B qui permet d'enclencher le mécanisme d'autophagie. La mépacrine contrôle à la baisse p62 (53) et entraîne l'accumulation de LC3B dans les cellules chimiorésistantes seule ou en association avec d'autres anticancéreux (54).

Synthèse sur l'intérêt de la mépacrine dans les pathologies cancéreuses

La variété des mécanismes d'action met en avant l'intérêt accru que suscite la mépacrine dans différents types de cancer. Pour chaque mécanisme d'action de la mépacrine, les mécanismes biologiques impliqués, le marqueur de suivi utilisé, ainsi que les différents cancers et modèles cellulaires ont été détaillés.

en 24 h. Il a été conclu un potentiel contrôle de la migration cellulaire par la mépacrine.

Effets anti-angiogéniques

Un test d'angiogenèse *in vitro* a été effectué sur des cellules de veines ombilicales HUVEC (*Human umbilical vein endothelial cells*), principalement utilisées comme modèle pour étudier la fonction cellulaire endothéliale, en particulier l'angiogenèse. La longueur des ramifications tubulaires a été évaluée. Le résultat de cette expérience montre que la longueur tubulaire des cellules traitées par mépacrine est inférieure à celle du contrôle : pour 2,5 µM de mépacrine la longueur observée est de 192 ± 109 unités, pour 5 µM de mépacrine cette longueur est de $65,7 \pm 65,7$ unités, alors que pour le contrôle la longueur est de $1517,7 \pm 799,4$ unités. La longueur totale tubulaire a aussi été évaluée : 4240 ± 1784 unités pour le témoin, $2419 \pm 223,3$ unités pour la mépacrine à 2,5 µM et 1522 ± 867 unités pour la mépacrine à 5 µM. Ainsi, la mépacrine a inhibé l'angiogenèse de ces cellules ombilicales de manière dose-dépendante.

Altération de l'autophagie

Un test d'inhibition de l'autophagie *in vitro* CYTO ID® a été effectué sur les cellules immortalisées H2452 et les cellules primaires ORT. Le kit de détection autophagique CYTO-ID® mesure les vacuoles autophagiques et surveille le flux autophagique dans les cellules vivantes inhibées par le lysosome en utilisant un nouveau colorant qui marque sélectivement les vacuoles autophagiques accumulées. Le colorant a été optimisé par l'identification de fragments fonctionnels titrables, qui permettent une coloration minimale des lysosomes tout en présentant une fluorescence brillante lors de l'incorporation dans les pré-autophagosomes, les autophagosomes et les autolysosomes. Ce test étudie l'expression de LC3B-2, un marqueur de l'autophagie, marqué spécifiquement par fluorescence, et l'augmentation de cette fluorescence confirme son accumulation dans les cellules. Les résultats ont révélé que la mépacrine interfère dans le processus d'autophagie dans les cellules du MPM. La mépacrine agirait sur la phase tardive de l'autophagie en inhibant la fusion de l'autophagosome et du lysosome, une étape essentielle qui conduit à la formation des vésicules autophagiques. L'inhibition de cette fusion conduit à l'accumulation du marqueur autophagique essentiel LC3B-2. Les signaux de fluorescence observés après le traitement par mépacrine ont été comparés à des cellules MPM témoins sans traitement. Dans les cellules H2452 et ORT le signal de fluorescence a augmenté de manière significative par rapport aux cellules témoins. Cela signifie que l'inhibition de la fusion entre autophagosome et lysosome conduit à l'inhibition de la dégradation de la LC3B-2, d'où son accumulation plus élevée par rapport aux cellules témoins. Cela témoigne de l'inhibition de l'autophagie par la mépacrine. Les cellules ORT semblent plus sensibles que les cellules H2452. En effet, pour les cellules H2452, la fluorescence

est 1,3 fois plus forte pour 1,5 µM de mépacrine, et 1,8 fois plus forte pour 5 µM de mépacrine, alors que pour les cellules ORT, la fluorescence est multipliée par 1,5 fois pour 1,5 µM de mépacrine et par 2 pour 5 µM de mépacrine, en comparaison avec le contrôle.

Contrôle du cycle cellulaire

Le test FloxSight de cytométrie en flux permet la mesure du contenu en A. D. N. par iodure de propidium, permettant d'estimer la phase cellulaire. Pour les cellules traitées par la mépacrine, la quantité de cellules en phase G2-M est de $13,1 \pm 1,2$ % en présence de mépacrine à 2,5 µM et $8,8 \pm 1,1$ % pour une concentration de 5 µM, ce qui est significativement inférieur au contrôle ($17,5 \pm 1,5$ %). Il y a donc moins de divisions cellulaires en présence de mépacrine et plus de cellules en apoptose. Ceci peut être le résultat de l'apoptose induite par la mépacrine qui agit aux phases subG0/apoptose et G2-M. La phase G2-M arrêtée est donc un bon indicateur d'efficacité et de l'effet apoptotique de la mépacrine.

Induction de l'apoptose

Un test *in vitro* de l'expression de l'annexine V, un marqueur apoptotique bien connu, a été effectué sur les cellules immortalisées H2452 et les cellules primaires ORT. Il permet d'évaluer l'induction apoptotique dans les cellules MPM après le traitement par la mépacrine. Une augmentation des signaux de luminescence a été observée dans ces cellules, ce qui indique une expression accrue d'annexine V, qui augmente à mesure que la concentration de mépacrine augmente. Ceci indique donc que, en présence de mépacrine, les cellules entrent davantage en apoptose.

Un autre marqueur apoptotique a été étudié, la caspase-3, dans des cellules MSTO-211H et H2452. En effet, la mépacrine affecte activement le processus d'apoptose dans les cellules cancéreuses via l'activation de protéines apoptotiques, comme les caspases-3, 8 et 9. Les auteurs ont observé une induction de la caspase-3 après un traitement par la mépacrine, induction témoignant d'une induction de l'apoptose.

Synergie avec des anticancéreux

La mépacrine a été étudiée comme adjuvant des traitements de référence dans d'autres cancers où elle agit en synergie avec les anticancéreux utilisés, en se reposant toujours sur des études *in vitro*, mais aussi *in vivo* avec une majorité de greffes de lignée cellulaires chez des souris ou des rats comme le montre le Tableau 1.

Conclusion

Si le mésothéliome pleural malin est un cancer rare, dont la gravité et l'agressivité justifient la recherche de nouvelles pistes thérapeutiques, le pic d'incidence n'est pas encore atteint. Bien qu'il existe à l'heure actuelle des traitements chirurgicaux et médicamenteux (association de cisplatine et de pémétréxed comme traitement de référence), ils ne sont pas satisfaisants et ne permettent

ni de guérir la maladie, ni d'en augmenter la survie de manière significative.

La mépacrine a démontré son efficacité à la fois *in vivo* et *in vitro* comme antitumoral, en particulier dans le cancer du poumon non à petites cellules en l'associant avec l'erlotinib lors d'un essai clinique de phase I (8). Ses effets sur différents cancers reposent sur ses propriétés intercalantes de l'ADN, inhibitrices de l'angiogénèse, régulatrices du cycle cellulaire et de la transduction du signal et inductrices de l'autophagie et de l'apoptose. De plus, son activité cytotoxique s'exerce à faibles doses, mais son grand volume de distribution (Vd = 620 L/kg ; 26) impose le développement d'une forme dont la libération serait localisée aux cellules cancéreuses, afin de préserver les tissus sains. Des essais de formulations ont été réalisés avec la mépacrine sous forme de nanoparticules inhalables dans le cancer du poumon non à petites cellules (70).

L'usage de la mépacrine a été étudié *in vivo* chez des souris en association avec le cisplatine dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (7). Ces souris ont été traitées tous les deux jours à raison de 100 mg/kg de

Mépacrine et mésothéliome pleural malin mépacrine, ce qui équivaldrait à une dose humaine de 568 mg d'après les auteurs. Le traitement instauré a significativement inhibé la croissance tumorale. La thérapie combinée a permis de réduire de moitié la dose de cisplatine, tout en maintenant la même altération de la croissance tumorale. Les concentrations plasmatiques murines ont atteint une concentration constante de 0,5 µg/mL de mépacrine, comparable à des niveaux réalisables et tolérés chez l'homme. La mépacrine ayant été cliniquement bien tolérée chez l'homme dans d'autres indications que le cancer à des doses allant jusqu'à 800 mg/jour pour un adulte de 70 kg, la dose suggérée entre 550 et 600 mg/j semble envisageable.

Bien que des études complémentaires chez l'animal soient indispensables afin de préciser ses profils pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique, cette molécule a été étudiée dans de nombreux cancers, et elle agit sur de nombreuses voies cellulaires. Ainsi il apparaît que la mépacrine est à considérer comme une piste d'intérêt pour améliorer la stratégie thérapeutique actuelle pour traiter le MPM.

| Anticancéreux | Cancer | Modèles | | Réf. |
|---------------|--|-------------------------------|---|--------|
| | | <i>In vitro</i> | <i>In vivo</i> | |
| Erlotinib | Cancer du poumon non à petite cellule | A549, H1975, H1993 | Greffe orthotopique de cellules A549 (carcinome épithélial), H1975 et H1993 chez des souris nues. | (42) |
| Cisplatine | Carcinome épidermoïde de la tête et du cou | HNSCC, CAL27 FaDu, SCC47 | Xénogreffe ectopique de lignée cellulaire HNSCC (carcinome épidermoïde de la tête et du cou) ou FaDu (cancer de l'hypopharynx) dans des souris NGS. | (7,47) |
| Carboplatine | Ovaire | HeyA8, HeYA8MDR, SKOV3 | Xénogreffe ectopique de lignée cellulaire HeyA8MDR (adénocarcinome ovarien) dans des souris <i>nudes</i> femelles. | (54) |
| Carmustine | Gliome de rat | | Greffe ectopique de lignée cellulaire C6 (gliome de rat) dans des rats Wistars (par voie sous-cutanée). | (31) |
| Paclitaxel | Cancer de la prostate | DU-I45, PC-3, PC-3M | Xénogreffe ectopique de lignées cellulaires DU145, PC-3 et PC3-M (cancer de la prostate humaine) dans des souris <i>nudes</i> mâles. | (68) |
| Vincristine | Leucémie | K562, MDR-K562 | Xénogreffe ectopique de cellules souches MDR K562 (cellules leucémiques humaines) dans des souris <i>nudes</i> femelles BALB/c. | (48) |
| Épirubicine | Cancer du sein | MDA-MB-435s, MCF-7, CCC-ESF-1 | Xénogreffe orthotopique de cellules souches MCF-7 (lignée de cellules tumorales mammaires) dans des souris femelles NOD/SCID. | (69) |

Tableau 1 : Synergie de la mépacrine avec des anticancéreux

Bibliographie

1. A. SHERPEREEL, C. GAUVAIN, S. BALDACCI, D. NUNES, X. DHALLUIN, E. SURMEI et coll. « Prise en charge, diagnostique et thérapeutique du mésothéliome pleural malin en 2019 », *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, octobre 2019, vol. 11 n° 3, p. 306-314.
2. S. BENEDETTI, B. NUOLI, S. CATALANI & R. GALATI. « Reactive oxygen species a double-edged sword for mesothelioma ». *Oncotarget*, juillet 2015, vol. 6 n° 19, p. 16848-16865.
3. *Mésotéliome pleural*, Orphanet, consulté le 7 février 2021, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=50251
4. *Guides du parcours de soins des cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin*, Haute Autorité de Santé, consulté le 7 février 2021, https://www.has-sante.fr/jcms/c_1650525/fr/guides-du-parcours-de-soins-des-cancers-broncho-pulmonaires-et-mesotheliome-pleural-malin
5. *Mesothelioma incidence statistics*, Cancer Research UK, 2015, consulté le 11 janvier 2021, <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/mesothelioma/incidence>
6. J. A. HICKMAN & M. C. JONES. « Treatment of neoplastic pleural effusions with local instillations of quinacrine (mepacrine) hydrochloride », *Thorax*, mars 1970, vol. 25 n° 2, p. 226-229.

7. J. BRYANT, N. BATIS, A. C. FRANKE, G. CLANCEY, M. HARTLEY, G. RYAN et coll. « Repurposed quinacrine synergizes with cisplatin, reducing the effective dose required for treatment of head and neck squamous cell carcinoma ». *Oncotarget*, août 2019, vol. 10 n° 50, p. 5229-5244.
8. P. BHATEJA, A. DOWLATI & N. SHARMA. « Phase I study of the combination of quinacrine and erlotinib in patients with locally advanced or metastatic non small cell lung cancer », *Invest New Drugs*, juin 2018, vol. 36 n° 3, p. 435-441.
9. P. RUFFIÉ & J. MARGERIE. « Cancer et environnement: le cas de l'amiante », *Oncologie*, mai 2007, vol. 9 n° 5, p. 335-339.
10. B. T. MOSSMAN. « Carcinogenesis and related cell and tissue responses to asbestos: a review », *Ann Occup Hyg.*, août 1994, vol. 38 n° 4, p. 617-624.
11. *Asbestos and other natural mineral fibres, International Programme on Chemical Safety*, Organisation mondiale de la santé, 1986, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37190>
12. N. S. WANG, Marie-Claude JAURAND, L. MAGNE, L. KHEUANG, M. C. PINCHON & J. BIGNON. « The interactions between asbestos fibers and metaphase chromosomes of rat pleural mesothelial cells in culture. A scanning and transmission electron microscopic study », *Am J Pathol.* février 1987, vol. 126 n° 2, p. 343-349.
13. M. YEGLES, X. JANSON, H. Y. DONG, A. RENIER & Marie-Claude JAURAND. « Role of fibre characteristics on cytotoxicity and induction of anaphase/telophase aberrations in rat pleural mesothelial cells in vitro: correlations with in vivo animal findings », *Carcinogenesis*, novembre 1995, vol. 16 n° 11, p. 2751-2758.
14. Roger ZALMA, Lionel BONNEAU, Joëlle GUIGNARD, Henri PEZERAT & Marie-Claude JAURAND. « Formation of oxy radicals by oxygen reduction arising from the surface activity of asbestos », *Canadian Journal of Chemistry*, 1987, vol. 5, p. 2338-2341.
15. *Physiopathologie des maladies liées à l'amiante*, INRS, consulté le 10 janvier 2021, <https://www.inrs.fr/media.html?prefINRS=TC%2071>
16. J. L. BOS. « ras oncogenes in human cancer: a review », *Cancer Research*, septembre 1989, vol. 49 n° 17, p. 4682-4689.
17. T. CHERNOVA, F. A. MURPHY, S. GALAVOTTI, X.-M. SUN, I. R. POWLEY, S. GROSSO et col. « Long-Fiber Carbon Nanotubes Replicate Asbestos-Induced Mesothelioma with Disruption of the Tumor Suppressor Gene Cdkn2a (Ink4a/Arf) », *Curr Biol*, novembre 2017, vol. 27 n° 21, p. 3302-3314.e6.
18. P. ANDUJAR, A. LACOURT, P. BROCHARD, J.-C. PAIRON, Marie-Claude JAURAND & D. JEAN. « Five years update on relationships between malignant pleural mesothelioma and exposure to asbestos and other elongated mineral particles », *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2016, vol. 19 n° 5-6, p. 151-172.
19. *Statistiques de survie pour le mésothéliome*, Société canadienne, consulté le 7 février 2021, <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/mesothelioma/prognosis-and-survival/survival-statistics/?region=qc>
20. *Mésotéliome pleural — Les traitements*, InfoCancer & ARCAGY-GINECO, consulté le 10 janvier 2021, <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/voies-aeriennes/mesotheliome-pleural/les-traitements.html/>
21. M. LOCATELLI-SANCHEZ M, P. FOUCHER, M. PÉROL, A. SCHERPEREEL, G. ZALCMAN et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique et du réseau MESOCLIN. *Référentiel sur le Mésothéliome Malin de la plèvre : actualisation 2019*, www.lecancer.fr.
22. *Fiches conseils patients*, onco2018, consulté le 7 février 2021, <https://www.onco-hdf.fr/boite-a-outils/supports-dinformatons-patients/>
23. M. DEMEUNYNCK, F. CHARMANTRAY & A. MARTELLI. « Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy », *Curr Pharm Des*, novembre 2001, vol. 7 n° 17, p. 1703-1724.
24. *Le gouvernement autorise la mise à disposition de la quinacrine pour les patients atteints de MCJ*, APMnews, consulté le 25 février 2021, <https://www.apmnews.com/freestory/10/110028/le-gouvernement-autorise-la-mise-a-disposition-de-la-quinacrine-pour-les-patients-atteints-de-mcj>
25. M. D. GESCHWIND, A. L. KUO, K. S. WONG, A. HAMAN, G. DEVEREUX, B. J. RAUDABAUGH et coll. « Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease », *Neurology*, décembre 2013, vol. 81 n° 23, p. 2015-2023.
26. *Rapport Préliminaire sur l'utilisation de la mepacrine chez 20 patients ayant un diagnostic de maladie de Creutzfeldt Jakob cliniquement probable*, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, consulté le 7 février 2021, https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=ATU+Mepacrine&ok=Valider
27. D. J. WALLACE. « The use of quinacrine (Atabrine) in rheumatic diseases: a reexamination », *Semin Arthritis Rheum*, mai 1989, vol. 18 n° 4, p. 282-296.
28. R. PREET, P. MOHAPATRA, S. MOHANTY, S. K. SAHU, T. CHOUDHURI, M. D. WYATT et coll. « Quinacrine has anticancer activity in breast cancer cells through inhibition of topoisomerase activity », *Int J Cancer*, avril 2012, vol. 130 n° 7, p. 1660-1670.
29. K. GUROVA. « New hopes from old drugs: revisiting DNA-binding small molecules as anticancer agents », *Future Oncol*, décembre 2009, vol. 5 n° 10, p. 1685.
30. D. B. OIEN, C. L. PATHOULAS, U. RAY, P. THIRUSANGU, E. KALOGERA & V. SHRIDHAR. « Repurposing quinacrine for treatment-refractory cancer », *Seminars in Cancer Biology*, janvier 2021, vol. 68, p. 21-30.
31. S. REYES, L. A. HERRERA, P. OSTROSKY & J. SOTELO. « Quinacrine Enhances Carmustine Therapy of Experimental Rat Glioma », *Neurosurgery*, octobre 2001, vol. 49 n° 4, p. 969-973.
32. S. R. SATAPATHY, S. SIDDHARTH, D. DAS, A. NAYAK & C. N. KUNDU. « Enhancement of Cytotoxicity and Inhibition of Angiogenesis in Oral Cancer Stem Cells by a Hybrid Nanoparticle of Bioactive Quinacrine and Silver: Implication of Base Excision Repair Cascade », *Mol Pharmaceutics*, novembre 2015, vol. 12 n° 11, p. 4011-4025.
33. Xu-Thao LI, Zhi-Yan ZHOU, Ying JIANG, Mei-Li HE, Lian-Qun JIA, Lin ZHAO et coll. « PEGylated VRB plus quinacrine cationic liposomes for treating non-small cell lung cancer », *J. Drug Target*, mars 2015, vol. 23 n° 3, p. 232-243.
34. M.-G. SUN, J.-F. SHI, X.-Y. LI, Y. ZHAO, R.-J. JU, L.-M. MU et coll. « Targeting Epirubicin Plus Quinacrine Liposomes Modified with DSPE-PEG2000-C(RGDfK) Conjugate for Eliminating Invasive Breast Cancer », *J Biomed Nanotechnol*, août 2015, vol. 11 n° 8, p. 1339-1353.

35. D. A. KIRSCHMANN, E. A. SEFTOR, K. M. HARDY, R. E. B. SEFTOR & M. J. C. HENDRIX. « Molecular Pathways: Vasculogenic Mimicry in Tumor Cells: Diagnostic and Therapeutic Implications », *Clin Cancer Res*, mai 2012, vol. 18 n° 10, p. 2726-2732.
36. M. R. LOBO, X. WANG, G. Y. GILLESPIE, R. L. WOLTJER & M. M. PIKE. « Combined Efficacy of Cediranib and Quinacrine in Glioma Is Enhanced by Hypoxia and Causally Linked to Autophagic Vacuole Accumulation », *PLOS ONE*, décembre 2014, vol. 9 n° 12, p. e114110.
37. J. ABDULGHANI, P. GOKARE, J.-N. GALLANT, D. DICKER, T. WHITCOMB, T. COOPER et coll. « Sorafenib and Quinacrine Target Anti-Apoptotic Protein MCL1: A Poor Prognostic Marker in Anaplastic Thyroid Cancer (ATC) », *Clin Cancer Res*, décembre 2016, vol. 22 n° 24, p. 6192-6203.
38. X. WU, Y. WANG, H. WANG, Q. WANG, L. WANG, J. MIAO et coll. « Quinacrine Inhibits Cell Growth and Induces Apoptosis in Human Gastric Cancer Cell Line SGC-7901 », *Current Therapeutic Research*, février 2012, vol. 73 n° 1, p. 52-64.
39. W. WANG, W. C. HO, D. T. DICKER, C. MACKINNON, J. D. WINKLER, R. MARMORSTEIN et coll. « Acridine derivatives activate p53 and induce tumor cell death through bax », *Cancer Biology & Therapy*, août 2005, vol. 4 n° 8, p. 893-898.
40. K. V. GUROVA, J. E. HILL, C. GUO, A. PROKVOLIT, L. G. BURDELYA, E. SAMOYLOVA et coll. « Small molecules that reactivate p53 in renal cell carcinoma reveal a NF- κ B-dependent mechanism of p53 suppression in tumors », *PNAS*, novembre 2005, vol. 102 n° 48, p. 17448-17453.
41. W. WANG, J.-N. GALLANT, S. I. KATZ, N. G. DOLLOFF, C. D. SMITH, J. ABDULGHANI et coll. « Quinacrine sensitizes hepatocellular carcinoma cells to TRAIL and chemotherapeutic agents », *Cancer Biology & Therapy*, août 2011, vol. 12 n° 3, p. 229-238.
42. J. K. T. DERMAWAN, K. GUROVA, J. PINK, A. DOWLATI, S. DE, G. NARLA et coll. « Quinacrine Overcomes Resistance to Erlotinib by Inhibiting FACT, NF- κ B, and Cell-Cycle Progression in Non-Small Cell Lung Cancer », *Mol Cancer Ther*, septembre 2014, vol. 13 n° 9, p. 2203-2214.
43. T. S. JANI, J. DEVECCHIO, T. MAZUMDAR, A. AGYEMAN & J. A. HOUGHTON. « Inhibition of NF- κ B Signaling by Quinacrine Is Cytotoxic to Human Colon Carcinoma Cell Lines and Is Synergistic in Combination with Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand (TRAIL) or Oxaliplatin », *J Biol Chem*, juin 2010, vol. 285 n° 25, p. 19162-19172.
44. C. GUO, A. V. GASPARIAN, Z. ZHUANG, D. A. BOSYKH, A. A. KOMAR, A. V. GUDKOV et coll. « 9-Aminoacridine-based anticancer drugs target the PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B and p53 pathways », *Oncogene*, février 2009, vol. 28 n° 8, p. 1151-1161.
45. A. V. GASPARIAN, C. A. BURKHART, A. A. PURMAL, L. BRODSKY, M. PAL, M. SARANADASA et coll. « Curaxins: Anticancer Compounds That Simultaneously Suppress NF- κ B and Activate p53 by Targeting FACT », *Science Translational Medicine*, août 2011, vol. 3 n° 95, p. 95ra74-95ra74.
46. R. PREET, P. MOHAPATRA, D. DAS, S. R. SATAPATHY, T. CHOUDHURI, M. D. WYATT et coll. « Lycopene synergistically enhances quinacrine action to inhibit Wnt-TCF signaling in breast cancer cells through APC », *Carcinogenesis*, février 2013, vol. 34 n° 2, p. 277-286.
47. Y. WANG, Q. BI, L. DONG, X. LI, X. GE, X. ZHANG et coll. « Quinacrine Enhances Cisplatin-Induced Cytotoxicity in Four Cancer Cell Lines », *CHE*, 2010, vol. 56 n° 2, p. 127-134.
48. G.-W. LIANG, W.-L. LU, J.-W. WU, J.-H. ZHAO, H.-Y. HONG, C. LONG et coll. « Enhanced therapeutic effects on the multi-drug resistant human leukemia cells in vitro and xenograft in mice using the stealthy liposomal vincristine plus quinacrine », *Fundam Clin Pharmacol*, août 2008, vol. 22 n° 4, p. 429-437.
49. M. V. POWERS, P. A. CLARKE & P. WORKMAN. « Dual Targeting of HSC70 and HSP72 Inhibits HSP90 Function and Induces Tumor-Specific Apoptosis », *Cancer Cell*, septembre 2008, vol. 14 n° 3, p. 250-262.
50. N. NEZANANOV, A. V. GORBACHEV, L. NEZANANOVA, A. P. KOMAROV, K. V. GUROVA, A. V. GASPARIAN et coll. « Anti-malaria drug blocks proteotoxic stress response », *Cell Cycle*, décembre 2009, vol. 8 n° 23, p. 3960-3970.
51. A. DORIA, M. GATTO & L. PUNZI. « Autophagy in human health and disease », *N Engl J Med*, mai 2013, vol. 368 n° 19, p. 1845.
52. E. WIRAWAN, T. V. BERGHE, S. LIPPENS, P. AGOSTINIS & P. VANDENABEELE. « Autophagy: for better or for worse », *Cell Research*, janvier 2012, vol. 22 n° 1, p. 43-61.
53. X. LI, S. HE & B. MA. « Autophagy and autophagy-related proteins in cancer », *Mol Cancer*, janvier 2020, vol. 19 n° 1, p. 12.
54. A. KHURANA, D. ROY, E. KALOGERA, S. MONDAL, X. WEN, X. HE et coll. « Quinacrine promotes autophagic cell death and chemosensitivity in ovarian cancer and attenuates tumor growth », *Oncotarget*, octobre 2015, vol. 6 n° 34, p. 36354-36369.
55. A. PARKS. *Déterminants de la distribution subcellulaire et tissulaire de médicaments cationiques lysosomotropiques et leur effet antiprolifératif*, mémoire de maîtrise en médecine expérimentale, 2016, université Laval, Québec (Canada).
56. S. DAS, N. TRIPATHI, R. PREET, S. SIDDHARTH, A. NAYAK, P. V. BHARATAM et coll. « Quinacrine induces apoptosis in cancer cells by forming a functional bridge between TRAIL-DR5 complex and modulating the mitochondrial intrinsic cascade », *Oncotarget*, août 2016, vol. 8 n° 1, p. 248-267.
57. M. KUMAR, A. MARTIN, S. NIRGUDE, B. CHAUDHARY, S. MONDAL & A. SARKAR. « Quinacrine inhibits GSTA1 activity and induces apoptosis through G1/S arrest and generation of ROS in human non-small cell lung cancer cell lines », *Oncotarget*, mai 2020, vol. 11 n° 18, p. 1603-1617.
58. B. JING, J. JIN, R. XIANG, M. LIU, L. YANG, Y. TONG et coll. « Vorinostat and quinacrine have synergistic effects in T-cell acute lymphoblastic leukemia through reactive oxygen species increase and mitophagy inhibition », *Cell Death Dis*, mai 2018, vol. 9 n° 6, p. 589.
59. T. A. YAP, J. -G. AERTS, S. POPAT & D. A. FENNELL. « Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy », *Nat Rev Cancer*, juillet 2017, vol. 17 n° 8, p. 475-488.
60. N. S. KULKARNI, B. VAIDYA, V. PARVATHANENI, D. BHANJA & V. GUPTA. « Repurposing Quinacrine for Treatment of Malignant Mesothelioma: *In-Vitro* Therapeutic and Mechanistic Evaluation », *IJMS*, août 2020, vol. 21 n° 17, p. 6306.

61. D. JUNG, A. KHURANA, D. ROY, E. KALOGERA, J. BAKKUM-GAMEZ, J. CHIEN et coll. « Quinacrine upregulates p21/p27 independent of p53 through autophagy-mediated downregulation of p62-Skp2 axis in ovarian cancer », *Scientific Reports*, février 2018, vol. 8 n° 1, p. 2487.
62. S. PARK, A.-Y. OH, J.-H. CHO, M. -H. YOON, T.-G. WOO, S.-M. KANG et coll. « Therapeutic Effect of Quinacrine, an Antiprotozoan Drug, by Selective Suppression of p-CHK1/2 in p53-Negative Malignant Cancers », *Mol Cancer Res*, juin 2018, vol. 16 n° 6, p. 935-946.
63. S. DAS, A. NAYAK, S. SIDDHARTH, D. NAYAK, S. NARAYAN & C. N. KUNDU. « TRAIL enhances quinacrine-mediated apoptosis in breast cancer cells through induction of autophagy via modulation of p21 and DR5 interactions », *Cell Oncol*, décembre 2017, vol. 40 n° 6, p. 593-607.
64. A. ERIKSSON, A. ÖSTERROOS, S. HASSAN, J. GULLBO, L. RICKARDSON, M. JARVIUS et coll. « Drug screen in patient cells suggests quinacrine to be repositioned for treatment of acute myeloid leukemia », *Blood Cancer Journal*, avril 2015, vol. 5 n° 4, p. e307-e307.
65. Minhyung KIM, Asher B. BLUM, Michelle L. HASLINGER, Michael J. DONAHUE, Daniel T. FISHER, Joseph J. SKITZKI & Il Young PARK. « Quinacrine for extremity melanoma in a mouse model of isolated limb perfusion (ILP) », *Surgery Today*, juillet 2014, vol. 45 n° 3, p. 355-362.
66. B. M. LÖFFLER, E. BOHN, B. HESSE & H. KUNZE. « Effects of antimalarial drugs on phospholipase A and lysophospholipase activities in plasma membrane, mitochondrial, microsomal and cytosolic subcellular fractions of rat liver », *Biochimica et Biophysica Acta — Lipids and Lipid Metabolism*, juillet 1985, vol. 835 n° 3, p. 448-455.
67. D. F. HORROBIN, M. S. MANKU, M. KARMAZYN, A. I. ALLY, R. O. MORGAN & R. A. KARMALI. « Quinacrine is a prostaglandin antagonist », *Biochemical and Biophysical Research Communications*, juin 1977, vol. 76 n° 4, p. 1188-1193.
68. P. L. DE SOUZA, M. CASTILLO & C. E. MYERS. « Enhancement of paclitaxel activity against hormone-refractory prostate cancer cells in vitro and in vivo by quinacrine », *Br J Cancer*, 1997, vol. 75 n° 11, p. 1593-1600.
69. L. ZHANG, H.-J. YAO, Y. YU, Y. ZHANG, R.-J. LI, R.-J. JU et coll. « Mitochondrial targeting liposomes incorporating daunorubicin and quinacrine for treatment of relapsed breast cancer arising from cancer stem cells », *Biomaterials*, janvier 2012, vol. 33 n° 2, p. 565-582.
70. B. VAIDYA, N. -S. KULKARNI, S.-K. SHUKLA, V. PARVATHANENI, G. CHAUHAN, J.-K. DAMON et coll. « Development of inhalable quinacrine loaded bovine serum albumin modified cationic nanoparticles: Repurposing quinacrine for lung cancer therapeutics », *Int J Pharm*, mars 2020, vol. 577, p. 118995.