**L’antipsychotique Fluphenazine contre les cellules cancéreuses humaines.**

****

**Introduction :**

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde, avec plus de 1,9 million de nouveaux cas et 600 000 décès aux États-Unis en 2022. Le repositionnement des médicaments, comme la fluphénazine, un neuroleptique, représente une approche prometteuse pour découvrir de nouveaux traitements anticancéreux, en particulier pour induire l'apoptose et lutter contre la résistance aux médicaments. Bien que des essais cliniques soient en cours, cette stratégie offre une voie plus rapide et moins coûteuse pour développer des thérapies anticancéreuses efficaces.

**Les preuves des effets anticancéreux du fluphénazine contre les différentes cellules cancéreuses humaines.**

Le fluphenazine, utilisé dans la recherche sur le cancer depuis 1971, a montré des effets anticancéreux en inhibant la croissance des cellules tumorales et en perturbant la résistance aux médicaments. Il agit en inhibant l'activité de la calmoduline, en affectant les bicouches lipidiques des cellules cancéreuses et en modifiant la réponse immunitaire via la voie TLR3-IRF3. Plus récemment, il a été identifié comme un modulateur de l'autophagie et un inhibiteur de la Sirtuine 2, avec un potentiel pour augmenter l'efficacité des chimiothérapies.

1. **Cancer du poumon :**

En 2009, Hwang et al. ont étudié les effets du fluphenazine sur l'apoptose induite par TRAIL dans des cellules de cancer du poumon, montrant que le fluphenazine favorisait l'apoptose aidant ainsi à surmonter la résistance dans les cellules cancéreuses du poumon. En 2011, Zong et al. ont démontré que le fluphenazine augmentait la sensibilité des cellules humaines de carcinome pulmonaire non à petites cellules au cisplatine. De plus, le fluphenazine élevait les niveaux de LC3-II, un marqueur de l'autophagie, dans les cellules de carcinome pulmonaire à petites cellules et de carcinome pulmonaire non à petites cellules. Cependant, le fluphenazine induisait une toxicité dans les fibroblastes pulmonaires fœtaux à des concentrations plus élevées. Enfin, il a montré une cytotoxicité sur plusieurs lignées cellulaires de NSCLC.

1. **Cancer du sein :**

Au fil des années, plusieurs études ont montré le potentiel du fluphenazine dans le traitement des cellules cancéreuses du sein. Une étude de 1989 de Ford et al. a révélé qu’il réduisait la croissance des cellules cancéreuses MCF-7 et inversait la résistance aux médicaments . Des recherches plus récentes menées par Goyette et al. ont démontré que le fluphenazine réduisait l'invasion, la migration et la prolifération des cellules du cancer du sein triple-négatif et induisait l'apoptose. De plus, une étude de Xu et al. a confirmé que le fluphenazine pouvait traverser la barrière hémato-encéphalique, réduire la viabilité cellulaire dans plusieurs lignées de cancer du sein et induire l'apoptose par la voie mitochondriale. D'autres études, y compris celles de Duarte et al., ont mis en évidence les effets synergiques du neuroleptique lorsqu'il est combiné avec d'autres médicaments comme le paclitaxel et le venin d'abeille, renforçant son potentiel anticancéreux.

1. **Cancer du colon :**

Les régions tumorales hypoxiques, courantes dans les tumeurs solides, représentent un défi pour la chimiothérapie, la radiothérapie et l'immunothérapie, contribuant à la résistance au traitement. Une étude de 2017 menée par Klutzny et al. a démontré que le fluphenazine réduisait la viabilité cellulaire et induisait la mort cellulaire dans des conditions hypoxiques en inhibant l'acide sphingomyélinase, entraînant une accumulation de sphingomyéline et une mort médiée par ATF4. Une autre étude a exploré la combinaison de fluphenazine avec du venin d'abeille, constatant que la combinaison augmentait la réduction de la viabilité cellulaire par rapport à chaque traitement seul. D'autres recherches en 2019 ont démontré que le fluphenazine, combiné à la simvastatine, augmentait la cytotoxicité de la doxorubicine dans les cellules cancéreuses résistantes, influençant également les marqueurs mitochondriaux et induisant l'apoptose.

1. **Cancer du foie :**

Faria et al. (2015) ont trouvé que le fluphenazine réduit la viabilité des cellules d'hépatome de manière dépendante de la concentration, entre 12,5 et 125 μM, et induit des changements morphologiques ainsi qu'une perméabilisation accrue de la membrane. Cheng et al. (2015) ont étudié le fluphenazine-N-chloroéthane, un dérivé du fluphenazine, et ont trouvé qu'il n'affectait pas le mouvement du Ca2+ dans les cellules d'hépatome à des concentrations comprises entre 2 et 100 μM. Hamid et al. (2015) ont rapporté une diminution significative de la viabilité des cellules HepG2 (plus de 55%) après traitement au fluphenazine à 10 μM.

1. **Les tumeurs du cerveau:**

Les effets anticancéreux du fluphenazine sur les cellules cérébrales ont été étudiés pour la première fois en 1994 par Silver et al., qui ont trouvé qu'il réduisait la viabilité des cellules de neuroblastome humain de manière dépendante de la concentration. Des études ultérieures de Gil-Ad et al. en 1998 et plus tard ont montré que le fluphenazine induisait l'apoptose et réduisait la prolifération des cellules tumorales dérivées du cerveau, y compris les cellules de gliome et de neuroblastome. De Preter et al. (2009) ont également mis en évidence la capacité du fluphenazine à diminuer la viabilité de plusieurs lignées cellulaires de neuroblastome. Plus récemment, des études sur des cellules de glioblastome ont démontré que le fluphenazine réduit la viabilité des cellules et induit des effets cytotoxiques, l'action étant liée à l'inhibition de la protéase MALT1, entraînant un flux autophagique perturbé et une augmentation de la mort cellulaire

1. **La leucémie :**

Le fluphenazine a été étudié pour ses effets anticancéreux dans les cellules leucémiques, une étude de 1985 montrant un IC50 de 6 μM contre les cellules leucémiques L1210 et l'inhibition de la phosphodiestérase activée par la calmoduline à 14 μM. Des recherches plus récentes de Seredenina et al. (2015) ont démontré que fluphenazine inhibe diverses oxydases NADPH dans les cellules leucémiques PLB-985, avec des valeurs d'IC50 variant de 6,4 μM à >50 μM. Ces résultats suggèrent que fluphenazine pourrait être un agent thérapeutique potentiel pour la leucémie.

1. **Le cancer buccal :**

Une étude de Cheon et al. (2016) a examiné l’utilisation de fluphenazine pour augmenter la sensibilité des cellules cancéreuses hautement résistantes à la chimiothérapie. Les chercheurs ont traité les cellules KBV20C, une lignée de cellules cancéreuses buccales résistantes aux médicaments, avec fluphenazine et Halaven (éiribuline mésylate), constatant que la combinaison réduisait la viabilité cellulaire et induisait l'apoptose. Une étude ultérieure de Kim et al. (2018) a montré que fluphenazine inhibait P-gp dans les cellules résistantes, les rendant plus sensibles au traitement par Halaven. Ces résultats suggèrent que fluphenazine peut améliorer l'efficacité de la chimiothérapie, en particulier lorsqu'il est combiné avec des médicaments comme Halaven ou vincristine.

1. **Le cancer de l’ovaire :**

En utilisant la lignée cellulaire humaine de cancer ovarien OVCAR-3, Choi et al. (2017) ont trouvé que fluphenazine a un effet anticancéreux dépendant de la concentration après un traitement de 24 heures. Les auteurs ont attribué cet effet à la phosphorylation de l'AKT induite par le facteur de croissance épidermique, plutôt qu'à l'inhibition de la calmoduline, avec une valeur de IC50 de 3,84 μM. Ils ont également observé une augmentation des cellules apoptotiques, ainsi qu'un clivage de l'ADN génomique et des substrats de caspase, suggérant que ce médicament induit une mort cellulaire apoptotique dépendante des caspases.

1. **Les mélanomes :**

Gil-Ad et al. (2006) ont évalué l'effet anticancéreux de fluphenazine sur les lignées cellulaires de mélanome B16 et B16 MDR chez la souris, montrant un effet dose-dépendant sur l'inhibition de la viabilité cellulaire. Kuzu et al. ont étudié l'effet de fluphenazine sur l'homéostasie du cholestérol dans diverses lignées de mélanome et ont trouvé des valeurs IC50 variant de 9,5 à 24,5 μM, tout en prouvant que ce médicament induit une mort cellulaire indépendante des caspases. Une étude récente de Xia et al. a révélé une valeur IC50 de 5,1 μM après un traitement de 72 heures avec fluphenazine sur des cellules de mélanome murin B16. Enfin, Menilli et al. ont montré en 2019 que fluphenazine combiné avec la lumière UVA améliore la photocytotoxicité, générant une forte production de ROS et induisant l'apoptose dans diverses cellules tumorales humaines.

**Discussion sur les orientations futures concernant l'utilisation de la fluphénazine dans le traitement du cancer :**

Le traitement du cancer a progressé au cours des dernières décennies, mais les méthodes efficaces restent limitées, ce qui entraîne une augmentation continue des cas diagnostiqués. La **réutilisation des médicaments**, ou drug repurposing, est une stratégie étudiée dans plusieurs maladies, y compris le cancer, visant à redécouvrir des applications pour des médicaments existants, ce qui permet d’économiser du temps et des ressources. Les études menées par Gil-Ad et al. (2006) et d’autres ont démontré l’activité anticancéreuse de la fluphénazine, en montrant qu'elle **réduit la viabilité des cellules cancéreuses**, induit la fragmentation de l’ADN, active les caspases, et entraîne l’apoptose, en concentrant principalement son action sur le cycle cellulaire, la prolifération et l’apoptose. Des travaux ont également montré que la fluphénazine peut **sensibiliser les cellules résistantes aux chimiothérapies** lorsqu'elle est combinée avec d'autres traitements, tels que les inhibiteurs de P-gp ou la lumière UVA (Kim et al., 2018). Les recherches menées par Goyette et al. ont révélé que la fluphénazine **réduit la taille des tumeurs et inhibe les métastases** dans les modèles murins de cancer du sein triple négatif (TNBC). Cependant, des **études supplémentaires sont nécessaires** pour affiner la compréhension de son mécanisme d'action exact, et des formulations nanoparticulaires pourraient être nécessaires pour réduire les effets secondaires liés à la traversée de la barrière hémato-encéphalique, tout en maximisant l’effet thérapeutique, comme l’ont suggéré Kuzu et al. (2018). **Les effets secondaires**, similaires à ceux des antipsychotiques classiques, incluent la sédation, la bouche sèche, la rétention urinaire, et d’autres effets neurologiques, soulignant la nécessité de **surveiller attentivement** les patients traités avec la fluphénazine, en particulier les personnes âgées et celles souffrant de maladies hépatiques.

**Conclusion :** Cette revue soutient solidement l'activité anticancéreuse de la fluphénazine contre différents types de cancer, tant in vitro qu'in vivo. Elle montre que ce médicament fragmente l'ADN, induit un arrêt du cycle cellulaire, déclenche l'apoptose et réduit la migration et l'invasion des cellules cancéreuses. Bien que les mécanismes d'action ne soient pas complètement établis, les résultats préliminaires suggèrent que la fluphénazine agit sur les voies de signalisation Akt et Wnt, et inhibe la croissance tumorale tout en réduisant les métastases, malgré quelques effets secondaires.

**Traduit de l’anglais et synthétisé par**

**Dr Salehddine Zineb**

**Service de Psychiatrie**

**CHU Souss – Massa**

**Décembre 2024**