UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2009 **N° 16**

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Florian DECOSSE

Présentée et soutenue publiquement le 30 avril 2009

Le point sur les thérapies anticancéreuses et les nouvelles approches

Président :	Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur.
Membres du jury :	Mr Pascal MARCHAND, Maître de Conférences. Mr Damien AUDUREAU, Pharmacien.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 1
INTRODUCTION 3
PARTIE I 5
LE CANCER ET LES TRAITEMENTS COURAMMENT UTILISES 5
I LE CANCER 6
I.1 ONCOGENESE 6
I.2 EPIDEMIOLOGIE 7
II LA CHIRURGIE DU CANCER 9
III LA RADIOTHERAPIE DU CANCER 10
III.1 DEFINITION 10
III.2 DIFFERENTS TYPES DE RADIOTHERAPIE 11
III.2.1 La radiothérapie externe : 11
III.2.2 La curiethérapie : 12
III.3 BUT DE LA RADIOTHERAPIE 13
III.3.1 La radiothérapie curative 13
III.3.2 La radiothérapie palliative 13
III.3.3 La radiothérapie symptomatique 13
III.4 RISQUES LIES A LA RADIOTHERAPIE 14
IV L'HORMONOTHERAPIE 15
IV.1 DEFINITION 15
IV.2 LES TECHNIQUES D'HORMONOTHERAPIE 16
V LA CHIMIOTHERAPIE 18
V.1 DEFINITION 18
V.2 LES AGENTS ALKYLANTS 19
V.2.1 GENERALITES 19
V.2.2 MOUTARDES A L'AZOTE 20
V.2.2.1 GENERALITES 20
V.2.2.2 MECANISME D'ACTION 21
V.2.2.3 MOLECULES UTILISEES 21
V.2.2.4 EFFETS SECONDAIRES 23
V.2.3 ETHYLENE IMINES 24
V.2.3.1 LE THIOTEPA 24
V.2.3.2 L'ALTRETAMINE 24
V.2.3.3 DERIVES QUINONIQUES 24
V.2.4 LES OXAZOPHOSPHORINES 25
V.2.4.1 GENERALITES 25
V.2.4.2 MECANISME D'ACTION 25
V.2.4.3 MEDICAMENTS UTILISES 25
V.2.4.4 EFFETS SECONDAIRES 26
V.2.4.5 AUTRES PERSPECTIVES 27
V.2.5 LES SULFONYLALCANES 28
V.2.5.1 GENERALITES 28
V.2.5.2 MECANISME D'ACTION 28
V.2.5.3 MOLECULES UTILISEES 29
V.2.5.4 EFFETS SECONDAIRES 29
V.2.6 LA MITOMYCINE C 30

V.2.6.1 GENERALITES....30
V.2.6.2 MECANISME D'ACTION....30
V.2.6.3 UTILISATION....31
V.2.6.4 EFFETS INDESIRABLES....31
V.2.7 LES NITROSOUREES....32
V.2.7.1 GENERALITES....32
V.2.7.2 MECANISME D'ACTION....32
V.2.7.3 MOLECULES UTILISEES....33
V.2.7.4 EFFETS INDESIRABLES....33
V.2.8 DACARBAZINE ET TEMOZOLOMIDE....35
V.2.8.1 GENERALITES....35
V.2.8.2 MECANISME D'ACTION....35
V.2.8.3 UTILISATION....35
V.2.8.4 TOXICITE....36
V.2.9 PROCARBAZINE....36
V.2.9.1 GENERALITE....36
V.2.9.2 POSOLOGIE, MODE D'ACTION ET TOXICITE....37
V.2.10 LES COMPLEXES DU PLATINE....37
V.2.10.1 GENERALITES....37
V.2.10.2 MODE D'ACTION....38
V.2.10.3 MOLECULES UTILISEES....38
V.2.10.4 TOXICITE....39
V.3 INHIBITEURS DE TOPOISOMERASES....39
V.3.1 LA CAMPTOTHECINE ET SES DERIVES....39
V.3.2 ETOPOSIDE ET TENIPOSIDE....40
V.3.3 LES ANTHRACYCLINES....41
V.3.3.1 GENERALITES....41
V.3.3.2 MODE D'ACTION....42
V.3.3.3 MOLECULES UTILISEES....42
V.3.3.4 TOXICITE....44
V.3.4 MITOXANTRONE....44
V.3.5 BISANTRENE....45
V.3.6 AUTRES INHIBITEURS DE TOPOISOMERASES....46
V.3.6.1 AMSACRINE....46
V.3.6.2 DACTINOMYCINE....46
V.3.6.3 ACETATE D'ELLIPTINIUM....46
V.3.7 BLEOMYCINES....47
V.4 LES ANTIMETABOLITES....48
V.4.1 GENERALITES....48
V.4.2 LES ANTIPYRIMIDINES....49
V.4.2.1 LE FLUOROURACILE....49
V.4.2.2 LA CYTARABINE....50
V.4.2.3 AUTRES ANALOGUES PYRIMIDIQUES....50
V.4.3 LES ANTIPURINES....50
V.4.3.1 GENERALITES....50
V.4.3.2 MECANISME D'ACTION....51
V.4.3.3 EFFETS INDESIRABLES....53
V.4.4 LES ANTIFOLIQUES....55
V.4.4.1 LE METHOTREXATE....55
V.4.4.2 LE RALTITREXED....56

V.4.5 LES INHIBITEURS DE LA RIBONUCLEOTIDE REDUCTASE....57
V.4.5.1 GENERALITES....57
V.4.5.2 L'HYDROXYCARBAMIDE....57
V.4.5.3 LA GEMCITABINE....58
V.4.6 LES POISONS DU FUSEAU....58
V.4.6.1 GENERALITES....58
V.4.6.2 LES DERIVES DE LA COLCHICINE....59
V.4.6.3 LES VINCA-ALCALOÏDES....59
V.4.6.4 LES TAXOÏDES....62
V.4.7 LA MITOGUAZONE....63
PARTIE II....64
IMPLICATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX ET DES INHIBITEURS DE KINASES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS....64
I IMMUNOTHERAPIE CLASSIQUE DES CANCERS....66
I.1 DEFINITION....66
I.2 L'IMMUNOTHERAPIE NON SPECIFIQUE....66
I.2.1 LE LEVAMISOLE....66
I.2.2 LE BCG....67
I.3 L'IMMUNOTHERAPIE PLUS SPECIFIQUE....67
I.3.1 L'INTERFERON α....67
I.3.2 L'INTERLEUKINE IL-2....70
II IMMUNOTHERAPIE CIBLEE DES CANCERS....71
II.1 DEFINITION DES ANTICORPS MONOCLONAUX....71
II.2 PRODUCTION DES ANTICORPS MONOCLONAUX....72
II.3 MODE D'ACTION GENERAL....74
II.3.1 LES ANTICORPS « CONJUGUES »....75
II.3.1.1 GEMTUZUMAB-OZOGAMICIN (MYLOTARG®)....76
II.3.1.2 ^{90}Y-IBRITUMOMAB (ZEVALIN®)....76
II.3.1.3 ^{131}I-TOSITUMOMAB (BEXXAR®)....77
II.3.2 LES ANTICORPS « NUS »....78
II.3.2.1 LE RITUXIMAB....79
II.3.2.2 LE TRASTUZUMAB....83
II.3.2.3 LE CETUXIMAB....86
II.3.2.4 L'ALEMTUZUMAB....89
II.4 CONCLUSION....91
III LES INHIBITEURS DES RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE....92
III.1 LES RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE....92
III.1.1 LES RECEPTEURS EGFR....94
III.1.2 LE RECEPTEUR PDGFR....95
III.2 ACTION DES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE....96
III.3 MOLECULES UTILISEES....97
III.3.1 L'IMATINIB (GLIVEC®)....97
III.3.1.1 LA CIBLE : LA PROTEINE BCR-ABL....98
III.3.1.2 MODE D'ACTION....98
III.3.1.3 GALENIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI....100
III.3.1.4 EFFETS SECONDAIRES....100
III.3.2 LE DASATINIB....102
III.3.3 LE NILOTINIB....103
III.3.4 L'ERLOTINIB....104
III.3.4.1 MODE D'ACTION....104

III.3.4.2 GALENIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI 105
III.3.4.3 EFFETS SECONDAIRES 105
III.3.5 LE GEFITINIB 106
III.3.6 LE SUNITINIB 107
III.3.6.1 MODE D'ACTION 108
III.3.6.2 GALENIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI 108
III.3.6.3 EFFET SECONDAIRES 109
III.3.7 LE SORAFENIB 109
III.3.7.1 MODE D'ACTION 109
III.3.7.2 GALENIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI 110
III.3.7.3 EFFET SECONDAIRES 111
PARTIE III 112
LES NOUVELLES CIBLES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS 112
I L'ANGIOGENESE 114
I.1 DEFINITION 114
I.2 LES FACTEURS DE L'ANGIOGENESE 114
I.2.1 LE FGF 114
I.2.2 LE VEGF 115
I.2.3 LE PDGF 116
I.2.4 LES ANGIOPOÏETINES 116
I.2.5 L'HEPARINE 117
I.2.6 LES MOLECULES D'ADHESION 117
I.3 MECANISME DE L'ANGIOGENESE 118
I.4 LES CAUSES DE L'ANGIOGENESE 120
I.5 L'INHIBITION DE L'ANGIOGENESE 121
I.5.1 LES CIBLES POTENTIELLES 121
I.5.2 AVANTAGES DES INHIBITEURS DE L'ANGIOGENESE 123
I.5.3 LES INHIBITEURS ENDOGENES 124
I.5.3.1 LES THROMBOSPONDINES 124
I.5.3.2 L'ANGIOSTATINE 124
I.5.3.3 L'ENDOSTATINE 125
I.5.3.4 LE FRAGMENT HEMOPEXINE (PEX) 125
I.5.3.5 LE FACTEUR PLAQUETTAIRE 4 (PF4) 125
I.5.3.6 LES INTERFERONS ET LES INTERLEUKINES 125
I.5.3.7 LES TIMPs-1, 2, 3 125
I.5.4 LES INHIBITEURS EXOGENES 126
I.5.4.1 LE BEVACIZUMAB 126
I.5.4.2 MOLECULES EN COURS D'ETUDE 128
I.6 CONCLUSION 130
II LES PROTEASOMES 130
II.1 ROLE DU PROTEASOME 130
II.2 STRUCTURE DU PROTEASOME 131
II.3 LES INHIBITEURS DU PROTEASOME 132
II.3.1 PRINCIPE 132
II.3.2 LE BORTEZOMIB 133
III LES VACCINS THERAPEUTIQUES 135
III.1 INTRODUCTION 135
III.2 L'IMMUNISATION CONTRE LES TUMEURS 136
III.3 PRINCIPE 138
III.4 LES ANTIGENES CIBLES PAR LES VACCINS 139

III.5 LES VACCINS 140
III.5.1 LES VACCINS DE 1ère GENERATION 140
III.5.2 LES VACCINS DE 2ème GENERATION 140
III.5.2.1 LES VACCINS A BASE DE PEPTIDES 140
III.5.2.2 LES VACCINS A BASE DE PROTEINES COMPLETES 141
III.5.2.3 LES VACCINS A BASE DE VIRUS RECOMBINANT 141
III.5.2.4 LES VACCINS A BASE DE CELLULES DENDRITIQUES 141
III.5.2.5 LES VACCINS A BASE D'EXOSOMES 141
III.5.3 CONCLUSION 142
IV LA THERAPIE GENIQUE 142
IV.1 PRINCIPE 143
IV.2 LES VECTEURS UTILISES 144
IV.2.1 LES RETROVIRUS 145
IV.2.2 LES ADENOVIRUS 146
IV.2.3 LES ADENO-ASSOCIATED VIRUS 146
IV.2.4 LES VECTEURS NON VIRAUX 146
IV.3 EXEMPLES DE THERAPIES GENIQUES A L'ETUDE 147
V L'ARN INTERFERENCE 149
V.1 PRINCIPE DE L'ARN INTERFERENCE 149
V.2 L'ARN INTERFERENCE DANS LE CANCER 151
VI LA PROTEINE RAS 153
VI.1 ROLE DE LA PROTEINE RAS DANS LE CANCER 153
VI.2 L'INHIBITION DE LA FARNESYLATION 154
CONCLUSION 156
LISTE DES FIGURES 158
LISTE DES TABLEAUX 160
BIBLIOGRAPHIE 161

LISTE DES ABREVIATIONS

AAT	Antigènes associés aux tumeurs
AAV	Virus associé à un adénovirus
ATP	Adénosine triphosphate
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CCR	Carcinomes à cellules rénales
Cdk	Cyclines-dependant kinases
Ci	Curie
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
COX	Cyclo oxygénase
CTL	Lymphocyte T cytotoxique
EGF	Facteur de croissance épidermique
EGFR	Récepteur au facteur de croissance épidermique
ELISA	Méthode immuno-enzymatique
FDA	Organisme américain pour la mise sur le marché des produits alimentaires et médicamenteux
FGF	Facteur de croissance des fibroblastes
GAP	Protéine activatrice des GTPases
GEF	Facteur d'échange de la guanine
GTP	Acide guanosine triphosphorique
Gy	Gray
HER	Human epithelial growth factor
HLA	Systèmes antigéniques portés notamment par les leucocytes
IFN	Interféron
IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
kDa	Kilodalton
LAL	Leucémie aigue lymphoblastique
LH-RH	Gonadolibérine
LMC	Leucémie myéloïde chronique
MDR	Résistant à de nombreuses drogues
MMP	Matrix metallo proteinases

NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase
NF-kB	Facteur nucléaire kappa B
NK	Natural killer
OGAT	O^6-alkylguanine-DNA alkyltransferase
PDGF	Facteur de croissance dérivé des plaquettes sanguines
PEX	Fragment hemopexine
Pyk2	Proline-rich tyrosine kinase 2
RTK	Récepteur à activité tyrosine kinase
TGF	Transforming growth factor
TIMP	Tissus inhibiteur des metallo proteinases
TNF	Facteur nécrosant des tumeurs
TSP	Trombospondine
V-cam	Molécule d'adhésion aux cellules vasculaires
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

INTRODUCTION

De nombreuses personnes décèdent chaque jour d'un cancer. C'est un véritable fléau qui touche l'intégralité de la population mondiale, et depuis de nombreuses années, la prévention, le dépistage, les soins et la recherche sont devenus une priorité.

Malgré les nombreuses thérapies existantes, on observe encore de nombreux échecs, des résistances ou des rechutes. Il est donc indispensable de continuer à explorer de nouvelles pistes afin de pouvoir soulager davantage les patients.

Devant le nombre grandissant de personnes touchées par le cancer et de médicaments anticancéreux sortant de la réserve hospitalière, le pharmacien est particulièrement impliqué dans la prise en charge de cette maladie. Il est donc important que l'officinal, en tant que professionnel de santé, ait la meilleure connaissance possible des traitements existants et qu'il reste à l'écoute des nouvelles thérapies à l'étude.

Après un rappel sur le cancer, son impact sur la population et les thérapies existantes depuis déjà de nombreuses années, nous aborderons les nouvelles thérapies qui ciblent préférentiellement la tumeur évitant ainsi des dégâts sur les cellules saines. La troisième partie traitera des thérapies qui émergent et qui possèderont certainement dans les années à venir une place de choix dans la prise en charge du cancer.

PARTIE I

LE CANCER ET LES TRAITEMENTS COURAMMENT UTILISES

I LE CANCER

I.1 ONCOGENESE (50) (74)

L'organisme contient environ un million de milliards de cellules qui chacune, joue un rôle précis. Les cellules s'organisent et se regroupent pour former des tissus ou des organes, et se renouvellent en permanence. La survenue dans un organisme d'une tumeur cancéreuse est liée à l'émergence d'un clone cellulaire échappant aux lois qui régissent la prolifération et la cohabitation cellulaire normale.

La conversion d'une cellule normale en une cellule cancéreuse apparaît lorsque la régulation cellulaire est perturbée. Cette perte de régulation est le résultat de mutations survenues dans deux familles de gènes :

- Les oncogènes
- Les gènes suppresseurs de tumeur

Un oncogène est une version altérée d'un gène (proto-oncogène) qui est normalement impliqué dans la prolifération ou la croissance cellulaire. L'hyper expression ou l'activité excessive du produit de l'un de ces gènes confère à la cellule un avantage prolifératif par rapport aux cellules normales.

Les gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes sont eux, impliqués dans un grand nombre de fonctions cellulaires. Ils interviennent dans le cycle cellulaire, la surveillance et le maintien de l'intégrité du génome, la protéolyse, l'apoptose, les contacts intercellulaires… Ils ont des propriétés suppressives de tumeur. Ils doivent donc voir leurs fonctions abolies pour permettre la progression tumorale.

Les altérations de ces deux catégories de gènes sont la conséquence d'évènements génétiques (mutations, amplifications, délétions), mais également de phénomènes épigénétiques (méthylation, désacétylation). L'ADN de la cellule peut ainsi être modifié à la suite de l'exposition à un carcinogène lié à l'environnement (virus, irradiation), au mode de vie (tabac, alcool, alimentation, exposition au soleil…). Ce peut aussi être le cas lorsqu'une personne présente une mutation congénitale d'un ou plusieurs gènes qui la prédispose à un cancer donné. Le génome va accumuler ces évènements qui vont activer les proto-oncogènes et inactiver les gènes suppresseurs de tumeurs. On obtient ainsi des cellules tumorales malignes qui échappent au système de défense immunitaire (car elles conservent leur

histocompatibilité) et qui voient leurs propriétés modifiées par de nombreux défauts moléculaires. Cette malignité reflète six capacités nouvelles :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération
- Insensibilité aux signaux antiprolifératifs
- Acquisition d'une résistance à l'apoptose
- Potentiel illimité de réplication
- Stimulation de l'angiogenèse
- Pouvoir d'invasion et de dissémination à distance

A partir d'une seule cellule maligne et après 20 doublements cellulaires on obtient déjà un million de cellules tumorales, soit environ un milligramme de tissu malin. Si rien n'est fait, cette progression se poursuit. La masse de tissu tumorale augmente, elle sécrète des molécules qui provoquent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) qui vont lui apporter les éléments nutritifs dont elle a besoin pour survivre et grossir. Ces cellules envahissent progressivement les tissus voisins et se propagent par la circulation sanguine et lymphatique. Elles peuvent alors se fixer dans d'autres organes, s'y multiplier et former des métastases dans le foie, les os, les poumons, le cerveau, les reins...

I.2 EPIDEMIOLOGIE

En 2004, 509 408 décès toutes causes sont survenus en France métropolitaine. Le cancer est, pour la première fois, la cause de décès la plus fréquente devant les maladies cardiovasculaires et les accidents. Cette hiérarchie des causes varie selon le sexe et l'âge. Chez les hommes, la première cause de décès entre 45 et 64 ans est le cancer du poumon. Chez les femmes, les tumeurs prédominent dès 25-44 ans et le cancer du sein est la première cause de décès entre 45 et 64 ans. En 2002, le nombre total de nouveaux cas de cancer a été estimé à 270 000, 150 000 chez l'homme et 120 000 chez la femme. Le nombre de décès en 2005 présente un total de 149 000 réparti entre 89 000 chez l'homme et 60 000 chez la femme. En 20 ans (de 1980 à 2000) le nombre de nouveaux cas aurait ainsi augmenté d'environ 1,3 % par an. Chez la femme, le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer de l'utérus sont les plus fréquemment diagnostiqués. Chez l'homme, les principales locations sont la prostate, le poumon et le côlon-rectum. *(41)*

Localisation	Nouveaux cas estimés en 2002	Décès observés en 2005
Prostate	29 400	9 099
Poumon	23 000	21 901
Côlon et rectum	19 200	8 887
Bouche, pharynx et larynx	17 300	4 699
Vessie	8 900	3 585
Lymphome non hodgkinien	5 200	2 221
Estomac	4 900	3 045
Œsophage	4 800	3 258
Foie	4 800	5 457
Rein	4 500	2 438

Tableau 1 : Chiffres français des cancers chez l'homme

Localisation	Nouveaux cas estimés en 2002	Décès observés en 2005
Sein	42 000	11 308
Côlon et rectum	15 700	8 001
Utérus	11 100	1 578
Endomètre	6 000	1 384
Ovaire	4 700	3 338
Mélanome	4 700	713
Poumon	4 500	5 949
Col utérin	4 100	1 578
Lymphome non hodgkinien	3 900	2 038
Leucémies	3 600	2 433

Tableau 2 : Chiffres français des cancers chez la femme

Au niveau mondial, le nombre de nouveaux cas de cancer a été estimé à 10,9 millions en 2002 (5,8 pour les hommes et 5,1 pour les femmes) et le nombre de décès par cancer a été estimé à 6,7 millions (3,8 pour les hommes, 2,9 pour les femmes). Au cours des prochaines décennies, le vieillissement de la population entraînera une augmentation importante du poids des cancers dans la mortalité mondiale. Des experts de l'Organisation Mondiale de la Santé estiment que les cancers de l'ensemble trachée-bronches-poumons, qui étaient au 9ème rang des principales causes de décès (toutes pathologies confondues) en 2002, occuperont le 6ème rang en 2030 ; le cancer de l'estomac passera du 15ème au 10ème rang, le cancer colorectal du 18ème au 15ème, le cancer du foie du 19ème au 14ème. *(59)*

En 2030, le nombre total de décès par cancer dans le monde devrait dépasser les 11 millions.

A travers tous ces chiffres on peut constater toute l'importance que le cancer prend dans notre société. Il est donc important de continuer à développer des moyens de détection et de prévention pour faire reculer ce véritable fléau.

Mais il ne faut pas oublier les moyens mis à notre disposition pour lutter contre les cancers déjà installés et pour éviter leur réapparition. Le médicament a désormais une place importante dans la prise en charge du patient cancéreux. Il ne sert pas seulement à soulager les symptômes des patients, il peut agir directement sur la tumeur. Le médicament participe au même titre que la chirurgie et la radiothérapie au traitement des cancers. C'est même une discipline en pleine évolution, avec l'apparition de nouvelles molécules qui ciblent de façon spécifique les cellules malades. De nombreux laboratoires étudient les nouvelles possibilités récemment découvertes.

II LA CHIRURGIE DU CANCER *(10) (38)*

La chirurgie a longtemps représenté le seul traitement possible des cancers et elle conserve une place de choix. Elle est proposée dans 80% des cas et elle est souvent la 1ère solution thérapeutique présentée aux patients. Elle contribue à guérir une proportion importante de cancers. Généralement, l'opération chirurgicale permet d'éliminer les cellules cancéreuses et d'arrêter leur prolifération. L'acte chirurgical peut, selon les cas, consister à retirer un organe, une partie d'un organe, des métastases et peut s'accompagner d'une reconstruction d'organe qui a subi une exérèse large.

Elle peut avoir lieu d'emblée ou après un traitement visant à diminuer l'étendue de la tumeur avant de l'extraire.

- **La chirurgie exploratrice :** Elle est parfois nécessaire pour connaître le stade et l'extension de la tumeur avant une grosse intervention ou l'instauration d'un autre traitement. Cela est devenu plus rare en raison des progrès majeurs de la radiologie et des accès endoscopiques.

- **La chirurgie curative :** Elle consiste à ôter complètement la tumeur et offre par conséquent de grandes chances de guérison. Pour s'assurer une marge de sécurité aussi large que possible, il convient toutefois d'exciser également les tissus sains et

les ganglions lymphatiques qui entourent la tumeur. En pratique, le chirurgien est souvent obligé d'enlever une partie ou la totalité de l'organe atteint (résection ou amputation).

- **La chirurgie palliative :** Toutes les tumeurs ne peuvent pas être excisées entièrement, par exemple celles qui ont dépassé un certain stade ou envahi les tissus environnants, celles qui sont situées dans une région difficile à aborder ou celles qui ont déjà formé des métastases inopérables. L'intervention palliative permet dans ce cas de ralentir la croissance de la tumeur et de diminuer ou supprimer les douleurs, les complications ou le handicap de façon à ce que la personne puisse conserver une vie normale le plus longtemps possible.

- **La chirurgie prophylactique :** La chirurgie peut aussi être prophylactique chez des patients porteurs de mutations de certains gènes qui ont un risque très élevé de développer un cancer.

Les tumeurs ne peuvent pas toutes être opérées. Les possibilités d'intervention dépendent de la nature, de la localisation et de l'extension de la tumeur d'une part, de l'état de santé général de la personne d'autre part. Dans les cas où la chirurgie n'est pas indiquée ou insuffisante, le médecin propose une radiothérapie, une chimiothérapie ou un traitement combiné.

III LA RADIOTHERAPIE DU CANCER

III.1 DEFINITION (1) (39) (42)

La radiothérapie est un traitement fréquent du cancer, mais pas systématique. Son indication dépend de la localisation de la tumeur, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. La radiothérapie consiste à exposer les cellules cancéreuses d'une tumeur à des rayonnements qui empêchent la multiplication des cellules malades et entraînent leur destruction.

L'action des radiations ionisantes dans les tissus se déroule selon trois phases :

- **Phase physique :** Elle est caractérisée par des ionisations et des excitations moléculaires faisant suite au dépôt d'énergie lors de la traversée du faisceau.

- **Phase physico-chimique :** Les molécules ionisées et excitées réagissent entre elles et avec les molécules voisines. Il y a un effet direct sur les macromolécules cellulaires (dont l'ADN) et un effet indirect par des radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau qui survient dans 70 à 80% des cas.

- **Phase biologique :** On observe une perturbation des principales fonctions de la vie cellulaire.

Il est nécessaire d'administrer de fortes doses de radiations afin que les cellules soient dans l'incapacité de réparer les dommages causés ainsi à l'ADN.

III.2 DIFFERENTS TYPES DE RADIOTHERAPIE (39)

Il existe deux voies principales d'administration de la radiothérapie :

- La voie externe : les rayons (des photons de haute énergie ou des électrons) sont émis en faisceau par une machine située à proximité de la personne malade. C'est la méthode la plus couramment utilisée.

- La voie interne : appelée aussi « curiethérapie », les sources radioactives sont implantées directement à l'intérieur du corps de la personne malade.

III.2.1 La radiothérapie externe :

Elle est le plus souvent administrée pendant 4 à 5 jours consécutifs (à raison d'une séance par jour), durant plusieurs semaines. Des radiographies ou un scanner sont réalisés pour définir la zone à traiter avec une précision qui atteint le millimètre. La position que le patient devra adopter à chaque séance est elle aussi définie avec précision. La dose totale de radiations que le patient doit recevoir, ainsi que le fractionnement des doses par séance sont prescrits et calculés par le radiothérapeute. De nouvelles techniques de radiothérapie externes

sont apparues ces dernières années permettant de diminuer les effets secondaires en prenant en compte les variations physiologiques de l'homme durant une séance.

- La radiothérapie conformationnelle 3D : Elle utilise des images données par un scanner pour définir avec une précision accrue la forme de la tumeur et donc la zone à irradier.
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : Elle permet en plus de faire varier la dose de rayons au cours de l'irradiation. Elle est utilisée dans le cas de certaines tumeurs ayant une forme particulière.
- La radiothérapie asservie à la respiration : Elle prend en compte les mouvements respiratoires de la personne malade qui font bouger la zone à irradier. Elle est surtout utilisée dans les cas de cancers qui touchent la cage thoracique.
- La radiothérapie stéréotaxique : Elle est utilisée dans le traitement des petites tumeurs cérébrales. Un cadre de stéréotaxie est positionné sur la tête du patient le bloquant ainsi de tout mouvement de tête possible, permettant une irradiation précise.

III.2.2 La curiethérapie :

Les sources radioactives sont implantées dans la zone à traiter. Puis le patient doit rester dans une chambre isolée durant le temps du traitement et ne rentre chez lui qu'après le retrait de ces sources radioactives. Il existe plusieurs types de curiethérapie :

- La curiethérapie par sources scellées, solides :
    a. La plésiocuriethérapie ou curiethérapie endocavitaire : les sources radioactives sont implantées au contact direct de la tumeur, dans des cavités naturelles.
    b. L'endocuriethérapie ou curiethérapie interstitielle : les sources radioactives sont implantées à l'intérieur même de la tumeur.

- La curiethérapie par sources non scellées, liquides : I^{131}, P^{32}, St^{189},…

III.3 BUT DE LA RADIOTHERAPIE (1) (11) (13)

III.3.1 La radiothérapie curative

Comme son nom l'indique, l'objectif est d'irradier toutes les cellules cancéreuses afin d'entraîner la guérison du cancer. Pour être curative, la dose d'irradiation de contrôle tumoral doit être inférieure à la dose de tolérance des organes critiques. La marge de manœuvre entre le succès et l'échec est étroite ce qui nécessite une grande rigueur. Pour être efficace, l'opération doit pouvoir irradier toute la tumeur.

III.3.2 La radiothérapie palliative

Son but est de freiner l'évolution de cancers trop évolués localement ou métastasiques dont on sait que l'on ne pourra les guérir. Le traitement doit être court et peu agressif permettant au malade de récupérer entre 2 séries d'irradiation.

III.3.3 La radiothérapie symptomatique

Son but est de soulager un symptôme majeur.

- ✓ Sur la douleur : L'effet antalgique, notamment sur les métastases osseuses est souvent rapide. On estime que les trois quarts des malades sont soulagés partiellement ou totalement à l'issue immédiate du traitement ou 10 à 15 jours plus tard.

- ✓ Hémostatique : Dans le cas des hémorragies persistantes que l'on retrouve parfois dans certains cancers, quelques séances de radiothérapie entrainent l'assèchement et l'arrêt des saignements.

- ✓ Décompressive : Dans les cancers avec signes de compression médullaire ou radiculaire, la radiothérapie peut être un traitement efficace, à condition de la commencer dès les premiers signes de compression. Elle doit être de courte durée, souvent juste quelques séances afin de limiter l'irradiation vertébrale.

III.4 RISQUES LIES A LA RADIOTHERAPIE (29)

Le problème de la radiothérapie vient du fait qu'en irradiant une tumeur, on ne peut totalement éviter d'irradier les tissus environnants. Il y a donc un risque d'altération des tissus sains, situés à proximité de la zone à traiter. Même si les risques sont connus, les conséquences pour le patient sont pénibles quand elles surviennent. On observe des effets immédiats (réactions) et d'autres retardés (séquelles). L'intérêt des nouvelles techniques de radiothérapie est de réduire au maximum la survenue de ces effets secondaires.

- Complications cardiaques : Elles sont dominées par la péricardite et l'insuffisance coronaire et apparaissent dès une irradiation de 40 Gy.

- Complications pulmonaires :

    - En phase subaiguë, on observe une pneumopathie radique. Elle apparaît 2 à 6 mois après l'irradiation. Elle se traduit par une dyspnée allant jusqu'à l'insuffisance respiratoire aiguë, une toux sèche sans fièvre (mais risque de surinfection)
    - En phase tardive, on observe une fibrose post-radique. 6 à 24 mois après l'exposition, on a l'apparition possible d'une insuffisance respiratoire chronique pouvant entraîner un pneumothorax spontané.

- Complications digestives :

    - Œsophage : Un risque de dysphagie peut apparaître dès la deuxième semaine d'irradiation. On observe également des brûlures rétro-sternales et des mucites. Plus tardivement, une sténose post-radique et la réapparition d'une dysphagie peuvent survenir après le traitement.

    - Intestin / Rectum : La plupart des patients irradiés sur l'abdomen ou le pelvis vont présenter de façon aiguë le tableau clinique suivant : diarrhées, nausées, crampes abdominales et douleurs. Si ces désagréments passent à la fin du traitement, d'autre séquelles peuvent survenir 6 mois, 2 ans voire plus de 10 ans après. Elles se traduisent par une entérite chronique, des

occlusions, des hémorragies, des perforations, des fistules et un syndrome de mal-absorption.

- Complications vésicales : Elles sont fréquemment associées aux complications digestives dans le cadre des irradiations abdomino-pelviennes. Ce sont des réactions aiguës qui se limitent généralement à une cystite avec prédominance de la pollakiurie et plus rarement hématurie. En cas d'hématurie, le traitement est interrompu. Les complications tardives sont elles exceptionnelles (moins de 1 % des cas).

- Complications cutanées : De manière précoce, on voit apparaître des radiodermites qui se traduisent par un érythème plus ou moins exsudatif, une desquamation et une épithélite exsudative avec mise à nu du derme. Les cheveux et les poils peuvent repousser pour des doses inférieures à 45-50 Gy, mais rarement au-delà. Quelques temps après l'irradiation, on peut observer une hyper ou hypopigmentation, des télangectasies ou encore des phénomènes de fibrose ou d'atrophie.

Tous les progrès de la radiothérapie vont dans le sens de la plus grande précision possible afin de préserver les organes situés à proximité immédiate de la zone à traiter. 60 à 70 % des patients atteints d'un cancer bénéficient de la radiothérapie. Elle peut être associée à d'autres traitements du cancer, comme la chirurgie et la chimiothérapie.

IV L'HORMONOTHERAPIE

IV.1 DEFINITION (1) (11) (42)

Certains cancers utilisent des hormones pour grandir et sont appelés cancers hormonodépendants. Pour stopper leur croissance, l'une des solutions est de bloquer cette stimulation hormonale. On parle d'hormonothérapie ou encore de chimiothérapie hormonale.

Dans les cancers hormonodépendants, la multiplication de certains types de cellules cancéreuses est stimulée par des hormones naturelles. Les estrogènes produits par les ovaires peuvent ainsi influer sur le développement des cancers du sein et de l'utérus. Les androgènes produits par les testicules sont capables de jouer un rôle dans le développement des cancers de la prostate. Ces hormones peuvent être impliquées de deux façons dans la croissance tumorale :

- de façon directe : soit en stimulant la division des cellules cancéreuses pourvues de récepteurs spécifiques aux hormones, soit en induisant l'expression de facteurs de croissance.
- de façon indirecte : c'est le cas des stimulines hypophysaires qui entraînent la synthèse et la libération des hormones stéroïdes et des facteurs de croissance.

L'hormonothérapie consiste ainsi à bloquer certaines hormones pour qu'elles cessent de stimuler le cancer.

IV.2 LES TECHNIQUES D'HORMONOTHERAPIE (24)

L'hormonothérapie peut être appliquée selon différentes techniques :

- ✓ **La destruction de la source des hormones** : Le plus souvent, la méthode utilisée est la chirurgie. Face au cancer du sein, l'ablation des ovaires, appelée ovariectomie, peut être remplacée par une destruction par radiothérapie. Pour le cancer de la prostate, les testicules peuvent être retirés, on parle alors d'orchidectomie.

- ✓ **Le recours à des analogues de l'hormone hypothalamique (LR-RH) :** Ces substances vont inhiber la sécrétion d'une hormone produite par l'hypophyse et donc la sécrétion des hormones sexuelles (androgènes et estrogènes). Il s'agit alors de castration chimique. Les molécules utilisées sont :
  - la triptoréline ou Décapeptyl®
  - la leuproréline ou Lucrin®, Enantone®
  - la buséréline ou Suprefact®, Bigonist®
  - la goséréline ou Zoladex®

- la nafaréline ou Synarel®

✓ **L'administration d'hormones naturelles** peut également jouer un rôle : progestérone face au cancer du sein notamment.

✓ **Les antiœstrogènes :** Ils agissent par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs, inhibant les effets des œstrogènes sur les tissus du sein. Les molécules utilisées sont :

- le tamoxifène ou Kessar®, Nolvadex®, Oncotam®
- le torémifène ou Fareston®
- le fulvestrant ou Faslodex®

✓ **Les antiandrogènes :** Ils agissent en s'opposant à l'action des androgènes par inhibition de la captation de la testostérone par les cellules cibles, blocage de la liaison de la dihydrotestostérone aux récepteurs cytoplasmiques et nucléaires. Les médicaments prescrits sont :

- le bicalutamide ou Casodex®
- le flutamide ou Eulexine®
- le nilutamide ou Anandron®

✓ **Les inhibiteurs de l'aromatase :** Ils agissent en empêchant la production des estrogènes à partir des androgènes dans la glande surrénale. Cet effet est lié à leur capacité de bloquer l'enzyme (l'aromatase) responsable de cette transformation.

- l'aminoglutéthimide ou Orimétene®
- le létrozole ou Femara®
- l'anastrozole ou Arimidex®
- l'exemestane ou Aromasine®

L'hormonothérapie peut être associée à la chimiothérapie ou la radiothérapie. Ces traitements sont généralement bien tolérés. Cependant, du fait de leur action hormonale, ils peuvent causer une impuissance chez les hommes et des symptômes propres à la ménopause chez les femmes (bouffées de chaleur, arrêt des cycles… *(67)*

V LA CHIMIOTHERAPIE

V.1 DEFINITION (37)

La chimiothérapie vise à éliminer les cellules cancéreuses quelque soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps, soit en les détruisant directement, soit en les empêchant de se multiplier. Dès le début de son évolution, un cancer peut donner des métastases à distance. Il va ainsi échapper aux traitements locaux tels que la chirurgie et la radiothérapie. Le but de la chimiothérapie sera de limiter cette évolution. La chimiothérapie entre dans différents protocoles dont les effets recherchés peuvent varier.

On distingue :

- La chimiothérapie à visée curative : Elle peut conduire à la guérison du malade. C'est une étape majeure souvent complémentaire à un autre traitement (chirurgie, radiothérapie).

- La chimiothérapie à visée adjuvante : Ici, la chimiothérapie va être utilisée car on sait statistiquement que les chances de survie du patient sont plus importantes si il est traité. Elle a pour but de diminuer les risques que le cancer revienne localement ou à distance. La chimiothérapie néoadjuvante a elle pour but de diminuer la taille de la tumeur et de faciliter ainsi l'opération. Elle permet aussi d'évaluer rapidement si les médicaments de chimiothérapie sont efficaces sur la tumeur.

- La chimiothérapie à visée palliative : On attend de ces traitements qu'ils améliorent la durée de vie des patients et surtout leur confort. Il n'y a pas amélioration de la survie.

La plupart du temps, un seul médicament anticancéreux n'est pas suffisant pour obtenir la guérison ou même une réponse clinique de longue durée. De plus on augmente ainsi le risque d'apparition de résistance. Dans la majorité des cas, on est obligé de faire appel à plusieurs molécules pour avoir de meilleurs résultats. On va rechercher à utiliser des molécules qui auront des mécanismes d'actions différents, qui auront parfois une certaine

synergie entre elles ou encore à obtenir une meilleure efficacité en diminuant l'apparition d'effets secondaires.

Les médicaments de chimiothérapie sont nombreux, il en existe une cinquantaine. Leur choix est adapté en fonction de chaque situation.

V.2 LES AGENTS ALKYLANTS (13) (55) (76)

V.2.1 GENERALITES

Les agents alkylants comptent parmi les cytotoxiques les plus anciennement utilisés en thérapeutique. Ces substances créent un lien chimique covalent fort, entre elles-mêmes, et un ou plusieurs groupements carboxy d'un acide nucléique voire même avec des protéines. Il en résulte entre autres, des pontages sur un brin d'ADN, entre plusieurs brins d'ADN, ou encore des liaisons acide nucléique-protéine.

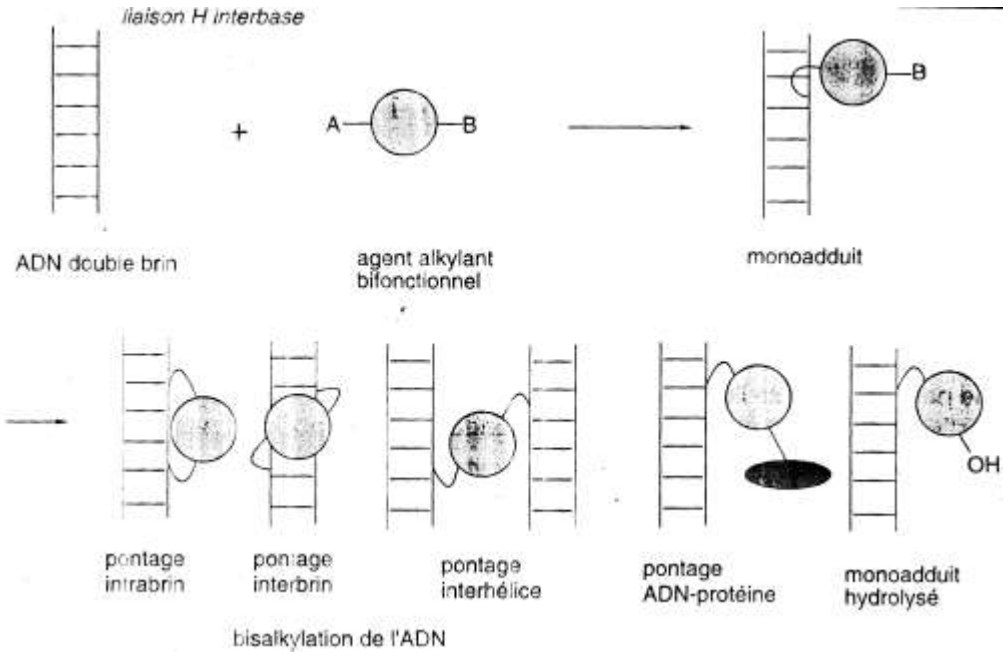

Figure 1 : Pontage par les alkylants *(75)*

L'alkylation de l'ADN, en empêchant la réplication et la transcription, aboutit indirectement à la mort cellulaire. L'existence d'enzymes de réparation de l'ADN susceptibles de procéder au remplacement des parties défectueuses peut ne pas entraîner l'avortement cellulaire souhaité, mais au contraire être à l'origine de résistances, voire même de favoriser l'apparition de malformations pouvant dégénérer en cancers chimio-induits.

Huit familles constituent cette classe de cytotoxique :

- Les moutardes à l'azote
- Les éthylène imines
- Les oxazophosphorines
- Les sulfonylalcanes
- La mitomycine C
- Les nitrosourées
- La dacarbazine, le témozolomide et la procarbazine
- Les complexes du platine

V.2.2 MOUTARDES A L'AZOTE *(24) (55) (76)*

V.2.2.1 GENERALITES

Les moutardes à l'azote ont été les premiers alkylants découverts et occupent toujours une place en thérapeutique. La découverte des effets cytotoxiques des moutardes à l'azote remonte à l'utilisation de l'ypérite, aussi appelé « gaz moutarde », comme gaz de combat durant la Première Guerre mondiale. Puis pendant l'entre-deux-guerres, des études ont été faites sur les propriétés des moutardes à l'azote, analogues de ce gaz. Des études cliniques commencées en 1942 déboucheront sur la publication d'une revue en 1946 par Gilman et Philips. Ici commence le véritable début de l'ère moderne de la chimiothérapie anticancéreuse. La première molécule efficace en clinique est la méchloréthamine ou chlorméthine. Elle est encore utilisée de nos jours. De nombreux autres dérivés ont été synthétisés à partir de cette structure de base, mais peu d'entre eux se sont révélés compatibles avec une utilisation clinique.

Les moutardes à l'azote comportent généralement le motif bis(2-chloroéthyl)amino qui confère à ces molécules leur activité biologique.

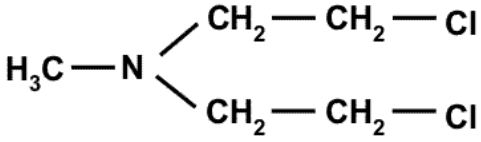

Figure 2 : Motif bis(2-chloroéthyl)amino

V.2.2.2 MECANISME D'ACTION

Sur l'ADN, l'azote en 7 de la guanine, est le site privilégié de l'alkylation par la molécule anticancéreuse. Cette base azotée ainsi modifiée peut s'apparier de façon anormale avec des résidus de thymine, aboutissant à une erreur au cours de la synthèse de l'ADN. De plus le noyau imidazole de la guanine se trouve fragilisé et une ouverture du cycle ou une perte du résidu guanine peut se produire. Toutes ces altérations de l'ADN sont insuffisantes pour entraîner la mort de la cellule, car des mécanismes de réparation peuvent encore intervenir. C'est grâce à l'interaction du second groupe chloroéthyle avec une autre molécule de guanine selon le même mécanisme que des ponts inter-brins vont pouvoir se former et provoquer des altérations de l'ADN beaucoup plus difficiles à réparer qu'une alkylation simple. Cependant la cause ultime de la mort cellulaire n'est pas encore parfaitement connue.

V.2.2.3 MOLECULES UTILISEES

Les moutardes à l'azote ne manifestent pas une très grande affinité pour l'ADN et sont facilement hydrolysées. Des recherches ont été entreprises dans le but d'augmenter l'affinité moutarde-ADN et d'obtenir ainsi des molécules plus puissantes.

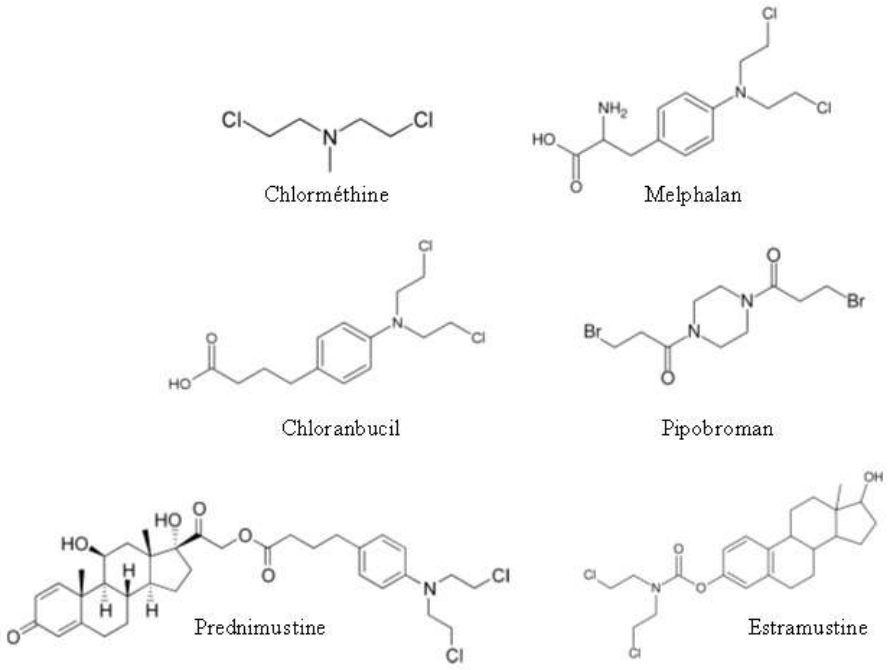

Figure 3 : Principales molécules moutardes à l'azote

DCI	ND	Présentation	Voie	Posologie usuelle (par jour)	Durée (fréquences)
Chlormétine	Caryolysine®	Préparation pour usage IV et pour application cutanée	IV Cutanée	6 mg/m² 10 mg	(2 fois par mois)
Chlorambucil	Chloraminophène®	Gélules	Orale	2 à 12 mg ou 6 à 10 mg/m²	en traitement continu 5 jours (tous les 30 jours)
Melphalan	Alkéran®	Comprimés	Orale	6 mg/m² ou 0,15 à 0,30 mg/kg	4 à 7 jours (toutes les 3 à 6 semaines)
		Lyophilisat	IV	100 à 200 mg/m²	Sur 2 ou 3 jours consécutifs
Estramustine	Estracyt®	Gélules	Orale	560 à 840 mg	En traitement continu
Prednimustine	Stéréocyst®	Gélules	Orale	200 mg	5 jours
Pipobroman	Vercyte®	Comprimés	Orale	1 à 3 mg/kg 01 à 0,2 mg/kg	en traitement d'attaque en traitement d'entretien

Tableau 3 : Présentations et posologie des moutardes à l'azote

V.2.2.4 EFFETS SECONDAIRES

Les moutardes à l'azote induisent une toxicité hématologique dose-limitante et une atteinte de la muqueuse intestinale. Ces effets indésirables apparaissent avec la plupart des agents alkylants. Presque toutes les moutardes provoquent une alopécie, et des nausées et des vomissements peuvent apparaître surtout après une administration intraveineuse. Plus spécifiquement on peut observer certaines réactions non souhaitées :

- Des veinites avec ulcération, des stomatites et éruptions cutanées avec la chlorméthine.

- Des hyperuricémies, une toxicité hépatique et une neurotoxicité centrale avec le chlorambucil.

- Une toxicité cutanéomuqueuse, des diarrhées et une maladie veino-occlusive avec le melphalan.

- Des accidents tromboemboliques, des réactions allergiques et des œdèmes dus à l'estramustine.

- De rares réactions allergiques et des troubles glycémiques par la prednimustine.

- Des rashs cutanés avec le pipobroman.

V.2.3 ETHYLENE IMINES *(55) (76)*

Ces médicaments antitumoraux sont caractérisés par la présence d'au moins un cycle aziridine. Le représentant principal de cette famille est le thiotépa. Ses propriétés ont été mises en évidence en 1952. Sa toxicité a longtemps limité son utilisation.

V.2.3.1 LE THIOTEPA

L'aziridine est une amine faiblement basique qui va réagir avec les bases de l'ADN. Le tiotepa pénètre dans la cellule où il va s'hydrolyser en relarguant de l'aziridine qui va ainsi réagir avec l'ADN.

Le thiotepa (Thio-TEPA®) est utilisé en France sous forme de préparation injectable (15 mg). Il est administré en IV à 65 mg/m²/j pendant plusieurs semaines ou à des doses supérieures à 135 mg/m²/j mais sans dépasser 900 mg/m² pendant le traitement. L'utilisation intracavitaire peut également être envisageable. Son emploi est limité du fait de ses effets secondaires. Il possède une importante myélotoxicité diminuée avec les autogreffes. Il possède également une importante toxicité sur le système nerveux central, les muqueuses digestives et les lignées sanguines.

V.2.3.2 L'ALTRETAMINE

L'altrétamine, commercialisé sous le nom de Hexastat®, a l'avantage d'être utilisable par voie orale. Il nécessite une bioactivation par les enzymes du cytochrome P450. Il agit en formant des pontages avec l'ADN par réaction directe, ou après une hydrolyse.

V.2.3.3 DERIVES QUINONIQUES

La carboquone et la diaziquone sont des analogues simplifiés de la mitomycine C. Cette dernière à l'avantage de passer facilement dans le système nerveux central. Ces molécules sont peut utilisées. Elles sont activées par des oxydoréductases de détoxification qui sont souvent fortement exprimées dans certaines tumeurs. Elles ont donc l'avantage d'être activées préférentiellement au voisinage de la tumeur.

V.2.4 LES OXAZOPHOSPHORINES *(24) (55) (76)*

V.2.4.1 GENERALITES

Les oxazophosphorines sont les premiers cytotoxiques alkylants, actifs par bio-oxydation. C'est dans le but d'obtenir de nouvelles molécules proches des moutardes à l'azote, plus stables et moins toxiques, qu'elles ont été conçues. Ce sont donc des composés qui libèrent des principes actifs alkylants après une activation par le foie.

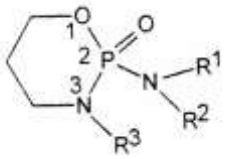

Figure 4 : Structure des oxazophosphorines

Les molécules utilisées dans cette classe sont : le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le trofosfamide et le sulfofosfamide.

V.2.4.2 MECANISME D'ACTION

Les moutardes phosphoramides obtenues après activation du cyclophosphamide et de l'ifosfamide sont capables de réagir avec divers nucléophiles. Cette transformation se fait par l'intervention des microsomes hépatiques. L'activité cytotoxique est due à une bisalkylation de l'ADN responsable de liaisons irréversibles. Le site d'alkylation le plus ciblé serait l'azote en 7 de la guanine (à 90%), mais l'effet antitumoral serait surtout dû à l'action sur l'azote en 3 de la cytosine et l'oxygène en 6 de la guanine. Les oxazophosphorines provoquent des effets visibles lors de la division cellulaire du stade S jusqu'à G2.

V.2.4.3 MEDICAMENTS UTILISES

Le cyclophosphamide est habituellement utilisé en voie intraveineuse en perfusion courte (de 30 min à 2h) à une dose de 500 à 4 000 mg/m² répartie sur 1 à 3 jours ou en 2 injections à 7 jours d'intervalles. On peut aussi l'utiliser en voie locale ou en voie buccale.

L'ifosfamide n'est utilisé qu'en forme injectable et en majorité par voie intraveineuse. Il est utilisé en cycles courts de 4 à 5 jours repris toutes les 3 à 4 semaines. Les doses peuvent aller jusqu'à 1 500 mg/m²/j voire davantage.

Le trofosfamide est utilisé dans d'autres pays, mais n'est pas commercialisé en France. Il a l'avantage d'être pris par voie orale à raison de 100 à 200 mg par jour.

DCI	ND	Présentation	
Cyclophosphamide	Endoxan®	Comprimés	50 mg
		Poudre pour usage parentéral	100 mg 500 mg 1 000 mg
Ifosfamide	Holoxan®	Poudre pour usage parentéral	1 000 mg 2 000 mg

Tableau 4 : oxazophosphorines commercialisées

V.2.4.4 EFFETS SECONDAIRES

Les oxazophosphorines peuvent engendrer de nombreux effets secondaires :

- Toxicité hématologique de type neutropénie et thrombopénie
- Toxicité digestive : nausées, vomissements, stomatites
- Toxicité cardiaque : trouble du rythme, insuffisance cardiaque
- Alopécie réversible
- Toxicité pulmonaire : pneumopathie interstitielle et fibrose
- Toxicité cutanée : hyperpigmentation, desquamation
- Acidose métabolique
- Neurotoxicité avec troubles de la vision, somnolence et confusions

Mais l'effet secondaire le plus courant est la toxicité vésicale, surtout lorsque les phosphamides sont utilisés à des doses élevées. L'insuffisance rénale sévère est donc une contre indication à l'utilisation de ces molécules. Elle est due à la formation d'acroléine dans les tissus après un premier passage hépatique. Cette toxicité peut engendrer des risques de cystite et d'hématurie. L'administration en association de mesna (Uromitexan®) diminue ces

risques car cette molécule va se lier avec l'acroléine formée par l'organisme et ainsi la neutraliser.

V.2.4.5 AUTRES PERSPECTIVES *(76)*

- **Le mafosfamide** a été découvert en voulant obtenir une prodrogue capable de libérer un phosphamide et du mesna après avoir subi quelques transformations dans l'organisme. C'est finalement une prodrogue du mafosfamide, la N-3-méthylmafosfamide qui a ensuite été proposée pour diminuer les effets toxiques sur les veines et les muqueuses. Les utilisations du mafosfamide et de son dérivé, propriétés des Laboratoires Asta Médica, sont toujours à l'étude.

- **Le glufosfamide** est une molécule qui va subir un transport actif dans les cellules qui consomment beaucoup d'oxygène. En effet, les cellules cancéreuses absorbent plus de glucose qu'une cellule normale en réponse à une hypoxie relative. Dans la cellule, le glufosfamide s'hydrolyse spontanément en glucose et en moutarde phosphoramide. L'avantage de cette nouvelle molécule est qu'elle ne produit pas de métabolite toxique tel de l'acroléine, la toxicité rénale est donc fortement diminuée. De plus, il n'a pas été observé d'accident hématologique. Cette molécule trouverait son utilisation dans certains cancers pancréatiques et pulmonaires.

V.2.5 LES SULFONYLALCANES *(24) (55) (76)*

V.2.5.1 GENERALITES

Cette classe de composés a été découverte dans les années 50. Ils se sont très vite révélés très efficaces comme agents alkylants antitumoraux. C'est une des plus anciennes familles d'antitumoraux, mais elle est en perpétuelle évolution. A l'heure actuelle, trois molécules seulement ont montré un véritable intérêt thérapeutique et continuent d'être étudiées. Leur DCI comporte le suffixe « sulfan » à cause de leur structure sulfonylée.

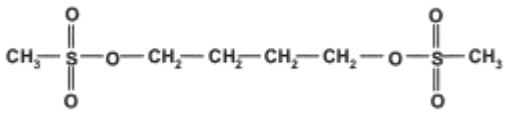

Figure 5 : Structure du busulfan

Les molécules utilisées sont : le busulfan, le tréosulfan et l'improsulfan.

V.2.5.2 MECANISME D'ACTION

Comme la plupart des agents alkylants, le site privilégié d'alkylation de l'ADN par les sulfonylalcanes est l'azote en 7 de la guanine.

- **Le busulfan** a une structure bifonctionnelle qui l'autorise à former des pontages entre deux entités cellulaires et produirait ainsi des pontages entre deux guanines d'un même brin d'ADN, de deux brins différents, ou encore d'un brin avec une protéine. Cette dernière est la liaison pour laquelle le busulfan a le plus d'affinité, elle est responsable de l'altération de la progression des complexes de transcription et de réplication. Le busulfan possède également une activité cytotoxique directe sur le cycle cellulaire, particulièrement pour les cellules en phase G0-G1.

- **Le tréosulfan** doit être transformé dans l'organisme en diépoxyde actif. Cette transformation non enzymatique explique son activité plus lente. Sa toxicité, à la différence du busulfan, est davantage liée à des pontages de type ADN-ADN.

V.2.5.3 MOLECULES UTILISEES

DCI	ND	Présentation	
Busulfan	Myléran®	Comprimés	2 mg
	Busulfex®	Ampoule IV	60 mg
Tréosulfan	Ovastat®	Comprimés	250 mg
		Ampoule IV	1 ou 5 g

Tableau 5: Sulfonylalcanes utilisés

Le **busulfan** est à l'heure actuelle le seul à posséder une AMM. Il a longtemps été prescrit en première intention dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique et reste prescrit en cas de résistance ou de contre indication aux autres traitements. Son association au cyclophosphamide a donné un nouvel essor à son utilisation désormais élargie en pédiatrie dans le contexte de greffe de mœlle osseuse. Dans le traitement des cancers, la posologie habituelle est de 0,06 mg/kg/jour avec une dose initiale de 4 mg/jour administrable en une prise. En phase d'entretien, le dosage de busulfan utilisé va de 0,5 à 2 mg/jour.

Le **tréosulfan** est commercialisé en Allemagne, au Danemark, en Norvège et au Royaume-Uni. Il est administré à raison de 1 à 1,25 g par jour pendant 4 semaines ou de 1,5 g par jour pendant 1 semaine toutes les 3 semaines. En IV les doses recommandées sont de 5 à 15 g toutes les 1 à 3 semaines.

L'**improsulfan** n'est pour le moment commercialisé qu'au Japon.

Ces deux derniers composés font l'objet de plus amples investigations tout comme une autre molécule : le mannosulfan.

V.2.5.4 EFFETS SECONDAIRES

En dehors des principaux effets indésirables classiques des alkylants, le busulfan et les molécules qui en dérivent, présentent une toxicité hématologique importante et une toxicité

pulmonaire décrite dans 5 % des cas. L'administration de sulfonylalcanes nécessitera donc une surveillance accrue de la numération-formule sanguine pour éviter une myélosuppression trop importante, voire une aplasie médullaire irréversible.

V.2.6 LA MITOMYCINE C *(24) (55) (76)*

V.2.6.1 GENERALITES

A l'origine, les mitomycines sont une famille d'antibiotiques à activité antitumorale. Elles sont extraites du milieu de fermentation de *Streptomyces caespitosus.* La mitomycine C a été découverte en 1958, mais depuis, plusieurs dérivés sécrétés par d'autres souches de *Streptomyces* ont été identifiés. La mitomycine C reste pour le moment la molécule de cette classe qui possède le meilleur index thérapeutique. Elle est utilisée depuis 1974 comme antitumoral.

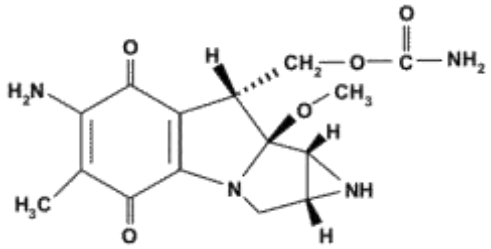

Figure 6 : Structure de la mitomycine C

V.2.6.2 MECANISME D'ACTION

La mitomycine C doit subir une activation par réduction enzymatique. Elle se comporte ensuite comme un alkylant mono- et bifonctionnel capable de créer des ponts interbrins. Bien que ce soit le phénomène minoritaire, c'est essentiellement par sa propriété de bisalkylation qu'elle doit sa cytotoxicité. A la différence des autres alkylants, la mitomycine C ne va pas réagir sur l'ADN au niveau de l'azote en 7 de la guanine, mais plutôt sur le NH_2 en position 2. Les enzymes responsables de l'activation de la mitomycine C se retrouvent en concentration plus abondante dans les cellules tumorales et particulièrement les cellules des tumeurs solides dont la teneur en oxygène est diminuée.

La mitomycine C aurait également une action sur l'ADN en entraînant la formation dans l'organisme de radicaux oxygénés. C'est l'exposition de la mitomycine C au NADPH en présence d'air qui entraîne la formation de H_2O_2. Il y a une hypothèse qui impliquerait des

radicaux $HO^{\cdot}$ dans la coupure de l'ADN. Cette propriété n'a pas encore été prouvée mais par contre semble être responsable de la toxicité cardiaque.

V.2.6.3 UTILISATION

La mitomycine C, commercialisée sous le nom Amétycine®, se présente sous forme de poudre stérile pour usage parentéral contenant 10 ou 20 mg de produit. Elle n'est mise en solution qu'extemporanément car elle est facilement dégradée en milieu acide et basique. Les mélanges avec d'autres molécules sont donc à éviter. Son administration se fait généralement par voie IV, même si les voies intra-artérielle et intravésicale peuvent être utilisées. La quantité injectée en IV par cure est de 10 à 15 mg/m² sachant que la dose totale à répartir sur 4 à 8 semaines est de 80 mg/m².

V.2.6.4 EFFETS INDESIRABLES

Après administration endovésicale, de rares cas de cystites, de troubles de la miction et d'irritation locale ont été observés.

Lors d'une administration systémique, les effets indésirables sont plus nombreux :

- Troubles hématologiques dus à une importante myélosuppression avec trombopénie, leucopénie et anémie hémolytique
- Troubles gastro-intestinaux fréquents mais modérés
- Troubles rénaux
- Troubles pulmonaires
- Insuffisance cardiaque
- Alopécie

La mitomycine C est relativement peu utilisée en thérapeutique, mais de nombreux essais sont en cours dans lesquels elle est associée à d'autres agents antitumoraux. Dérivant de la mitomycine C, le E09 (Neoquin) est en cours d'essais cliniques. Il possède les mêmes propriétés que cette dernière et a été conçu pour cibler les cellules hypoxiques des tumeurs solides.

V.2.7 LES NITROSOUREES *(24) (55) (76)*

V.2.7.1 GENERALITES

L'action antitumorale des nitrosourées a été découverte en 1956 dans le cadre d'un programme de recherche d'antitumoraux par criblage systématique. Cette classe possède un large spectre d'activité et occupe une place importante dans la lutte contre le cancer. Les plus lipophiles sont capables de franchir la barrière hématoencéphalique pour atteindre les tumeurs cérébrales.

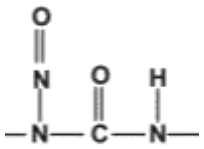

Figure 7 : Structure générale des nitrosourée

V.2.7.2 MECANISME D'ACTION

L'activité cytotoxique des nitrosourées est principalement due à son action alkylante sur les acides nucléiques et/ou sur les protéines, induisant sur l'ADN des anomalies de type cassures ou pontage. Son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé. Les sites d'alkylation sont principalement l'azote en 7 et l'oxygène en 6 de la guanine. Les nitrosourées se différencient par la présence d'un type de coupure.

A cette action alkylante s'associe une action carbamoylante pour certaines nitrosourées qui intervient de façon moins importante dans la cytotoxicité. Elle inactive certaines enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN, notamment l'ADN-ligase. D'autres enzymes, telle que l'ARN polymérase, seraient touchées par ce mécanisme.

Les nitrosourées ont également une activité sur le cycle cellulaire. Elles ont tendance à bloquer les cellules en phase G0-G1 ou en phase S par un phénomène dose dépendant.

V.2.7.3 MOLECULES UTILISEES

En France, seulement quatre nitrosourées sont utilisées en thérapeutique : la carmustine, la fotémustine, la streptozocine et la lomustine (sous autorisation temporaire d'utilisation). La chlorozotocine n'est utilisée au Etats-Unis que pour la recherche clinique.

V.2.7.4 EFFETS INDESIRABLES

Les nitrosourées présentent la majorité des effets secondaires des alkylants :

- Toxicité myéloïde de type trombopénie et leucopénie
- Toxicité digestive
- Toxicité pulmonaire
- Toxicité rénale
- Mutagénicité : risque de leucémies
- Toxicité aspécifique : Réactions locales nécessitant un rinçage de veine
  Aménorrhée et azoospermie
  Convulsion
  Œdème cérébral
  Anomalies de cicatrisation
  Infections intracraniennes

Il existe un phénomène de résistance aux nitrosourées due à des enzymes réparatrices de l'ADN. L'association à des chloroéthylnitrosourées augmenterait l'efficacité de cette classe de médicaments.

DCI	ND	Présentation	Voie	Posologie usuelle (par jour)	Durée (fréquences)
Carmustine BCNU	Bicnu®	Flacon de lyophilisat à 100 mg	IV	En monochimiothérapie : 200 mg/m²	toutes les 6 semaines
				En polychimiothérapie : 150 mg/m²	toutes les 6 semaines
	Gliadel®	Implant à 7,7 mg	Intralésionnelle	8 implants maximum	
Lomustine CCNU	Cecenu®	Gélules à 40 mg	VO	En monochimiothérapie : 100 à 130 mg/m² en 1 prise	toutes les 6 semaines
				75 mg/m² en 1 prise	toutes les 3 semaines
				En polychimiothérapie : 70 à 100 mg/m²	toutes les 6 semaines
Fotémustine	Muphoran®	Flacon de lyophilisat à 208 mg	IV	En monochimiothérapie : 100 mg/m²/sem	pendant 3 semaines puis repos 4 à 5 semaines
				En polychimiothérapie : 100 mg/m²/sem	pendant 2 semaines puis repos 4 à 5 semaines
Streptozocine STZ	Zanosar®	Flacon de lyophilisat à 1 g	IV	En traitement quotidien : 500 mg/m²/j	pendant 5 jours Puis repos 6 semaines
				En traitement hebdomadaire : 1 à 5 g/m²/sem	pendant 2 semaines

Tableau 6 : Présentations et posologies des nitrosourées

V.2.8 DACARBAZINE ET TEMOZOLOMIDE

V.2.8.1 GENERALITES *(76)*

Initialement classée parmi les antimétabolites à cause de sa structure, il est plus réaliste de classer la dacarbazine dans les agents alkylants. Les mélanomes et les lymphomes sont ses indications préférentielles.

Le témozolomide récemment introduit en thérapeutique a l'avantage d'être utilisable par voie orale car il résiste au pH acide de l'estomac. Il est prescrit dans les tumeurs du système nerveux central.

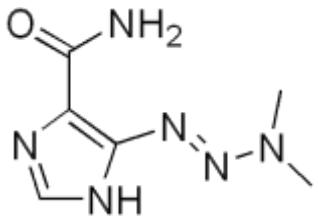

Figure 8 : Structure de la dacarbazine

V.2.8.2 MECANISME D'ACTION *(76)*

La dacarbazine et le témozolomide sont des précurseurs du 5-[3,3-diméthyltria-1-én-yl]-imidazole-4-carboxamide (MTIC) capables de méthyler les sites nucléophiles de l'ADN et d'autres macromolécules. Leur action se fait principalement sur l'oxygène en 6 et l'azote en 7 de la guanine. Des résistances peuvent apparaître. Elles sont dues à une enzyme de réparation de l'ADN : l'OGAT (O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase).

V.2.8.3 UTILISATION

DCI	ND	Présentation	
Dacarbazine	Déticène®	Lyophilisat pour usage parentéral	100 mg
Témozolomide	Témodar®	Gélules	5 mg 20 mg 100 mg 250 mg

Tableau 7 : Formes galéniques utilisées du dacarbazine et du témozolomide

La dacarbazine est plus couramment utilisée en monothérapie sur des cycles de 4 à 5 jours au dosage de 2,4 à 4,5 mg/kg/j toutes les 3 ou 4 semaines. En polychimiothérapie, associée à la doxorubicine, la bléomycine ou encore la vinblastine, elle est injectée par cycles de 5 jours avec 250 mg/m²/j, toutes les 3 ou 4 semaines.

Le témozolomide d'abord utilisé sur 5 jours à 200 mg/m²/j, répété 28 jours après, a vu sa posologie modifiée pour permettre une exposition doublée au principe actif. Il est désormais davantage utilisé à 75 mg/m²/j pendant 7 semaines.

V.2.8.4 TOXICITE

La toxicité du témozolomide est assez modérée à la différence de certains anticancéreux. Les effets secondaires les plus courants sont des neutropénies et trombopénies, des nausées et vomissements assez fréquents mais bien traités par les antiémétiques, des alopécies et quelques rashs oedémateux.

Pour la dacarbazine, on observe quelques troubles généraux de type pseudo-grippal qui apparaissent au bout d'une semaine de traitement. Une maladie veino-occlusive a été observée lors d'administrations à très fortes doses. Les autres effets secondaires déclarés sont les mêmes que ceux du témozolomide.

V.2.9 PROCARBAZINE *(24) (76)*

V.2.9.1 GENERALITE

La procarbazine a été découverte lors de recherches de nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase. C'est une prodrogue qui necessite une oxydation pour être active. Elle est utilisée principalement en association dans des lymphomes, des tumeurs cérébrales et des cancers du poumon à petites cellules.

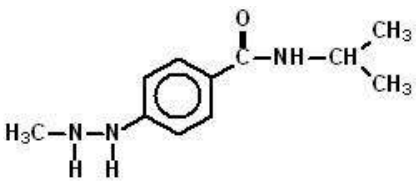

Figure 9 : Structure de la procarbazine

V.2.9.2 POSOLOGIE, MODE D'ACTION ET TOXICITE

La procarbazine est un agent alkylant surtout méthylant. Comme de nombreuses molécules de cette classe, l'action se fait principalement sur l'azote en 7 et l'oxygène en 6 de la guanine. Cette action sur l'ADN s'exerce sur de nombreux organes, mais surtout sur les leucocytes.

La procarbazine est commercialisée sous le nom de Natulan® en gélules à 50 mg. Sa posologie en monothérapie doit commencer à 50 mg/m²/jour et doit être augmentée de 50 mg par jour jusqu'à atteindre 150 à 200 mg/m²/jour. En polychimiothérapie le dosage courant est de 100 mg/m²/jours pendant 4 à 5 jours.

Outre les effets indésirables habituels des agents anticancéreux, la procarbazine se distingue par un possible effet antabuse et des réactions d'hypersensibilités. Des problèmes de leucopénie et trombopénie peuvent apparaître au bout de 2 à 4 semaines mais sont réversibles à l'arrêt du traitement.

V.2.10 LES COMPLEXES DU PLATINE *(24) (55) (76)*

V.2.10.1 GENERALITES

Les propriétés cytotoxiques des complexes du platine ont été mises en évidence en 1965. La première molécule utilisée fut le cisplatine en 1978 aux Etats-Unis. Malheureusement son utilisation est un peu limitée, malgré son efficacité sur les tumeurs solides, à cause d'une importante toxicité sur les tissus sains et de nombreuses résistances observées dans certains cancers. Parmi les nombreuses molécules de cette famille qui ont été synthétisées, seulement deux autres sont utilisées en thérapeutique : le carboplatine et l'oxaliplatine.

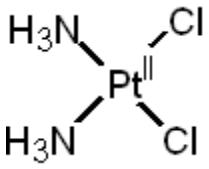

Figure 10 : Structure du cisplatine

V.2.10.2 MODE D'ACTION

Les complexes du platine interagissent avec de multiples constituants cellulaires, mais c'est surtout l'ADN nucléaire qui est à la base de l'activité cytotoxique. Après administration, ces molécules doivent subir des transformations pour pouvoir se fixer à l'ADN. La cible principale des complexes du platine est l'oxygène en 6 et l'azote en 7 de la guanine. Cela va induire une fixation très forte entre les brins d'ADN ou à l'intérieur même d'un brin, provoquant d'importantes modifications conformationnelles de la double hélice.

De nombreux phénomènes de résistance peuvent apparaître :

- **Avant la fixation sur l'ADN :** Ils sont dus à une limitation du passage transmembranaire, à des phénomènes de détoxification par élévation du taux de glutathion ou encore de métallothionine. Cette dernière est présente dans l'organisme pour le protéger des effets toxiques des métaux lourds, son hyperexpression est observée dans certains cas de chimiorésistance.
- **Après la fixation sur l'ADN :** Par stimulation du système de réparation par excision de nucléotide (ensemble de protéines de reconnaissance, d'endonucléases et de polymérases) ou par l'intervention du système de réparation des mauvais appariements.
- **Par blocage des médiateurs de l'apoptose.**

V.2.10.3 MOLECULES UTILISEES

DCI	Présentation	Voie	Posologie usuelle (par jour)	Durée (fréquences)
Cisplatine (Cisplatyl®)	Flacons de 10 mg, 25 mg et 50 mg	IV	20 mg/m²/j en continu 24h ou 50 à 100 mg/m² en une prise	pendant 5 jours Toutes les 3 ou 4 semaines
		Intrapéritonéale	200 mg/m²	
Carboplatine (Paraplatine®)	Flacons de 50 mg, 150 mg et 450 mg	IV	300 à 400 mg/m²	Toutes les 4 semaines
Oxaliplatine (Eloxatine®)	Flacons de 50 mg et 100 mg	IV	130 mg/m²	Toutes les 3 semaines

Tableau 8 : Formes galéniques et posologies des complexes du platine

V.2.10.4 TOXICITE

Les complexes du platine sont peu alopéciants, mais possèdent une importante toxicité digestive. De plus le cisplatine possède une toxicité rénale importante généralement réversible et une toxicité auditive. Le carboplatine et l'oxaliplatine présentent moins ces effets secondaires, toutefois, des troubles neurologiques ou encore une trombopénie seront à surveiller lors de leur usage.

Des recherches sont aujourd'hui en cours dans le but de trouver de nouveaux dérivés avec une meilleure distribution tissulaire, ce qui permettrait d'atteindre de nouvelles cibles, tout en ayant des effets secondaires réduits.

V.3 INHIBITEURS DE TOPOISOMERASES (24) (55) (76)

Les topoisomérases sont des enzymes essentielles chargées de maîtriser les phénomènes de sous ou surenroulement de l'ADN en créant une ou deux coupures temporaires sur des sites spécifiques. Elles accompagnent la réplication, la transcription, l'assemblage de la chromatine, la recombinaison et la séparation des chromosomes. De nombreuses molécules qui possèdent une action sur la topoisomérase ont été mises en évidence, mais toutes n'interfèrent pas avec l'ADN de la même façon.

V.3.1 LA CAMPTOTHECINE ET SES DERIVES

La camptothécine est un alcaloïde extrait de l'écorce d'un arbre chinois. Elle inhibe l'action de la topoisomérase I, mais ses effets indésirables sévères ont arrêté son développement. L'intérêt pharmacologique de ce produit à tout de même permis de réaliser de nouvelles recherches, qui ont abouti à la découverte de dérivés utilisables en thérapeutique.

La camptothécine et ses dérivés provoquent une stabilisation du complexe clivable entre l'ADN et la topoisomérase I. L'action cytotoxique est donc plus importante en phase de réplication, la fourche de réplication de l'ADN se retrouvant bloquée par des lésions.

Les deux molécules utilisées sont l'irinotécan (Campto®) et le topotécan (Hycamtin®). La toxicité de ces deux molécules s'apparente à celle des autres anticancéreux, avec des risques importants de troubles digestifs et surtout d'ordre hématologique.

L'irinotécan est commercialisé en France en solutions injectables à 40 ou 100 mg. Il est utilisé en IV à la posologie de 350 mg/m² toutes les 3 semaines. Il est utilisé en association avec le 5-fluorouracile dans le traitement des cancers colorectaux avancés. Il est toutefois utilisé dans d'autres indications dans certains pays.

Le topotécan est indiqué en France depuis 1997 dans le traitement des cancers métastatiques de l'ovaire. Les résultats observés mettent en évidence un taux de réponse moyen mais qui est augmenté si la patiente a été sensible préalablement aux complexes du platine. Le topotécan se présente en flacon de 4 mg et sa posologie usuelle est de 1,5 mg/m²/j pendant 5 jours en IV de 30 minutes.

Aujourd'hui encore, de nombreux laboratoires continuent la recherche sur des dérivés de la camptothécine. La 10-aminocamptotécine et le lurtotécan pourraient être prochainement commercialisés. De nouveaux homologues inhibiteurs de la topoisomérase I, les homocamptotécines, plus stables et donc potentiellement plus actifs sont également à l'étude.

V.3.2 ETOPOSIDE ET TENIPOSIDE *(24) (76)*

L'étoposide et le téniposide sont des dérivés de la podophyllotoxine, extraite des racines et rhizomes de *Podophyllum peltatum* (podophylle d'Amérique). Alors que de nombreux dérivés ont été synthétisés, ce sont les seules molécules utilisées en thérapeutique.

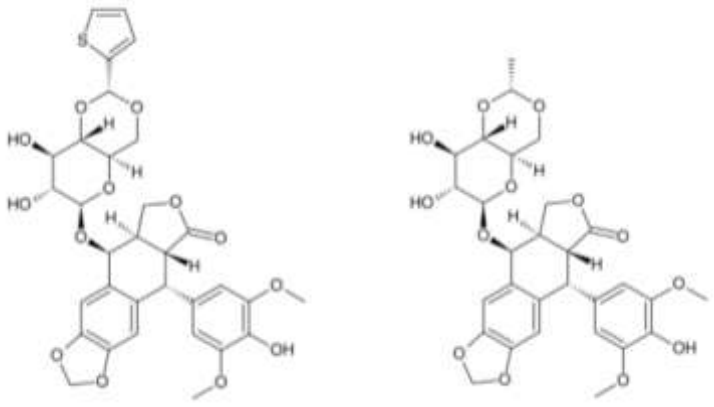

Figure 11 : Structure du téniposide et de l'étoposide

A la différence de la podophyllotoxine qui est un poison du fuseau, l'étoposide et le téniposide n'ont aucune action sur la tubuline. Ils agissent sur la topoisomérase II en stabilisant le complexe clivable de manière non établie sans s'intercaler dans l'ADN. Ils provoquent des coupures de l'ADN responsables de la mort cellulaire par apoptose.

Le téniposide (Véhem®) est beaucoup moins utilisé que l'étoposide (Etoposide®, Vépéside®, Celltop®) ou sa prodrogue le phosphate d'étoposide (Etopophos®). L'étoposide a la particularité d'être administrable par voie orale sous forme de capsules, l'autre forme utilisée étant la voie IV. La posologie de l'étoposide et de sa prodrogue est comprise entre 50 et 150 mg/m²/j en cure de 1 à 3 jours espacées de 21 jours. Par voie orale, ce dosage est doublé. Le ténoposide en traitement d'attaque est injecté à 30 mg/m²/j pendant 5 jours renouvelé 4 à 5 fois tous les 21 jours. En traitement d'entretien, il sera administré à 60 mg/m² 1 jour par semaine pendant plusieurs mois.

Les effets secondaires les plus importants qui apparaissent lors des traitements par ces dérivés de la podophyllotoxines sont la leucopénie et la thrombopénie. L'administration suivante sera différée jusqu'à restauration des réserves médullaires. On observe aussi de nombreux cas d'hypotension si l'administration par IV est trop rapide.

V.3.3 LES ANTHRACYCLINES *(24) (55) (76)*

V.3.3.1 GENERALITES

Les anthracyclines antitumorales figurent parmi les agents les plus employés en chimiothérapie. La daunorubicine fut la 1ère découverte à partir d'une souche de *Streptomyces* en 1950.

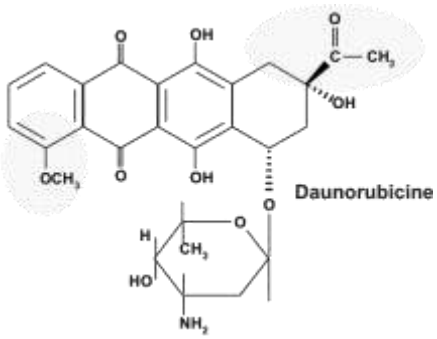

Figure 12 : Structure de la daunorubicine

V.3.3.2 MODE D'ACTION

La principale cible des anthracyclines est l'ADN, mais le mécanisme d'action est multiple.

- **Intercalation entre des paires de bases d'ADN :** Par formation d'un complexe avec un oligonucléotide, les anthracyclines empêchent la progression de l'ADN polymérase et ainsi les phénomènes de réplication.

- **Formation d'adduits avec l'ADN** empêchant la réplication.

- **Formation de radicaux libres :** Les anthracyclines en présence de certaines enzymes et dans certaines conditions peuvent se comporter comme accepteurs d'électrons. Les entités radicalaires anthraquinoniques qui sont ainsi formées vont réagir avec l'oxygène. La présence de fer, composé réducteur, va également augmenter la production d'espèces radicalaires. Les anions superoxydes et le peroxyde d'oxygène entre autres, sont à l'origine de la toxicité sur l'ADN.

- **Interférences avec la topoisomérase II :** Les anthracyclines stabilisent la liaison ADN-enzyme en formant un complexe ternaire empêchant ainsi la religation du ou des brins d'ADN.

- **Autres actions :** Les anthracyclines possèderaient également de nombreux autres mécanismes d'action toxiques :
    - Inhibition de l'hélicase (enzyme qui déroule l'hélice de l'ADN)
    - Effets sur la membrane par leur affinité phospholipidique et par peroxydation lipidique
    - Induction de l'apoptose
    - Arrêt du cycle cellulaire en G2
    - Interactions avec la tubuline et le cytosquelette

V.3.3.3 MOLECULES UTILISEES

Actuellement une dizaine d'anthracyclines ont été mises sur le marché et une douzaine font l'objet d'études cliniques.

DCI	ND	Présentation	Voie	Posologie usuelle (par jour)	Durée (fréquences)
Daunorubicine	Cérubicine®	Poudre à 20 mg	IV	30 à 60 mg/m²	toutes les semaines
	DaunoXome®	Emulsion pour perfusion à 50 mg/25 ml liposomes	IV	40 à 60 mg/m²	toutes les 2 semaines
Doxorubicine	Adriblastine®	Lyophilisat 10, 50, 150 mg	IV	40 à 75 mg/m² ou	toutes les 3 semaines
		Sol. inj. 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml 50 mg/25 ml 200 mg/100 ml	IV	15 à 20 mg/m²/j	perfusion de 96h
	Caelyx®	Sol. pour perfusion 20 mg/10 ml liposomes	IV	20 mg/m²	toutes les 2 à 3 semaines pendant 2 à 3 mois
Epirubicine	Farmorubicine®	Poudre à 10, 50, 150 mg Sol. inj. 10 mg/5 ml, 20 mg/10ml 50 mg/25 ml, 200mg/100 ml	IV	75 à 100 mg/m²	toutes les 3 à 4 semaines
Idarubicines	Zavedos®	Lyophilisat 5, 10 mg	IV	12 mg/m²/j 8 mg/m²/j	3 jours 5 jours
		Gélules 1, 5, 10, 25 mg	VO	30 à 50 mg/m²	
Pirarubicine	Théprubicine®	Lyophilisat 10, 20, 50 mg	IV	50 mg/m²	toutes les 3 à 4 semaines
Valrubicine	Tonférin® Valstar®	Flacon de 5 ml à 40 mg/ml	Intra-vésical	200 mg	en injection unique
Aclarubicine	Aclacinomycine® Aclaplastine®	Lyophilisat à 20 mg	IV	150 à 300 mg/m² puis 25 à 100 mg/m²	pendant 3 à 7 jours toutes les 3 à 4 semaines

Tableau 9 : Formes galéniques et posologie des anthracyclines

V.3.3.4 TOXICITE

L'utilisation des anthracyclines est limitée en grande partie par son importante toxicité cardiaque. Ce mécanisme n'est pas parfaitement connu, mais il pourrait résulter de la formation de radicaux libres. En effet les tissus du cœur sont pauvres en catalase, une enzyme qui piège les radicaux libres. Le dexrazoxane (Cardioxane®) est un cardioprotecteur utilisé lors des traitements. Il agit en chélatant les ions métalliques (dont le fer), prévenant ainsi la production de ces radicaux libres et donc l'apparition de la cardiotoxicité.

Les autres effets secondaires pouvant apparaître sont ceux qui sont communs à la plupart des anticancéreux :

- Toxicité hématologique
- Toxicité digestive
- Alopécie
- Toxicité hépatique

L'intérêt en thérapeutique des anthracyclines fait qu'elles continuent à être l'objet de recherches intensives dans le but d'améliorer leur profil pharmacocinétique, d'élargir leur spectre d'action et diminuer leur toxicité cardiaque. Une des pistes intéressantes est la conjugaison d'une anthracycline et d'un anticorps, ce couplage permettrait une action cytotoxique plus ciblée.

V.3.4 MITOXANTRONE *(76)*

Les analogies structurales entre les anthracyclines et les anthraquinones ont été le point de départ de diverses recherches par les laboratoires. Elles ont abouti, à la fin des années 70, à la découverte de la mitoxantrone.

Pour agir, la mitoxantrone doit s'intercaler dans la double hélice de l'ADN. Mais cette action doit être complétée par d'autres mécanismes.

- La mitoxantrone modifie l'angle de déroulement de l'ADN et empêche ainsi la réplication. De plus, l'ARN ne peut être transcrit par blocage de l'ARN polymérase.

- De part sa ressemblance avec les anthracyclines, cette molécule interfère également avec la topoisomérase II en la stabilisant par la formation d'un puissant complexe ternaire, agent cytotoxique/ADN/enzyme.

- Un mécanisme proche de celui des alkylants est observé. Des intermédiaires électrophiles formés après oxydation peuvent se lier de façon covalente sur les acides nucléiques.

La mitoxantrone (Novantrone®) se présente sous forme injectable à 2mg/ml et est principalement utilisée par voie intraveineuse. Sa posologie varie en fonction de la pathologie, mais en moyenne la dose administrée est de 10 à 12 mg/m².

Les effets indésirables sont rarement importants, mais on y retrouve à un moindre degré celle des anthracyclines : la toxicité cardiaque. La toxicité hématologique est également présente, la mitoxantrone possédant une forte activité immunodépressive.

V.3.5 BISANTRENE *(76)*

Le bisantrène a été découvert lors de recherches sur la pharmacomodulation des anthracyclines. Le but était de trouver une molécule possédant les mêmes propriétés cytotoxiques tout en limitant les effets cardiotoxiques.

Le mode d'action est le même que les anthracyclines. Il forme des interactions avec la topoisomérase II créant ainsi des coupures irréversibles de l'ADN par stabilisation du complexe de clivage.

Le bisantrène n'est utilisé en France que pour le traitement des leucémies aiguës non lymphocytaires en rechute ou résistantes aux autres thérapeutiques. La posologie utilisée est de 250 mg/m² par jour en perfusion unique en IV pendant 7 jours, renouvelable 7 jours après.

Sa toxicité cardiaque est effectivement moindre que les anthracyclines, mais sa toxicité hématologique et surtout locale (risques de nécrose sévère) sont de sérieux inconvénients à son utilisation.

V.3.6 AUTRES INHIBITEURS DE TOPOISOMERASES *(76)*

V.3.6.1 AMSACRINE

L'amsacrine, Amsadine® possède un cycle acridine plan qui peut s'intercaler entre deux paires de bases de l'ADN, stabilisant les complexes clivables ADN-topoisomérase II. Elle inhibe ainsi les phénomènes de réplication, de transcription et de réparation de l'ADN. Cette molécule est indiquée dans les leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques.

L'amsacrine se présente en ampoule de 1,5 ml dosée à 75 mg et elle est administrée par voie IV à raison de 90 à 250 mg/m²/j pendant 3 à 5 jours, ou 200 mg/m²/j pendant 3 jours, toutes les 3 semaines en traitement d'entretien.

Les effets secondaires sont communs aux autres anticancéreux, avec une toxicité cardiaque proche des anthracyclines.

V.3.6.2 DACTINOMYCINE

Isolée en 1940, la dactinomycine, Lyovac-Cosmégen, est le principal constituant d'un mélange produit par *Streptomyces*, qui fut l'un des premiers antibiotiques à être utilisé comme antitumoral dès 1954. La dactinomycine se lie à l'ADN en s'insérant entre deux paires de base G-C. C'est un inhibiteur de la topoisomérase II prescrit sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU), utilisé par voie IV à 300 à 600 µg/m² par jour pendant 5 jours tous les 21 jours.

La dactinomycine est un produit irritant pour la peau et les muqueuses et qui risque de provoquer des phénomènes d'extravasation (passage d'un liquide organique dans les tissus) et de photosensibilisation en plus des symptômes habituellement observés lors de l'utilisation d'anticancéreux.

V.3.6.3 ACETATE D'ELLIPTINIUM

Il est présent dans diverses espèces végétales du genre *Ochrosia*. En 1968, l'ellipticine a été créditée d'une activité antitumorale, mais avec des résultats inconstants. Les recherches se sont donc axées sur un de ses dérivés, plus actif, l'acétate d'elliptinium qui après 5 ans d'essais cliniques obtiendra une AMM en 1982.

L'activité cytotoxique de cette molécule se traduit par des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatides et des lésions sur l'ADN et l'ARN. Après intercalation sur l'ADN, les ellipticines interfèrent avec la topoisomérase II. Une action par inhibition de la phosphorylation d'un mutant de la p53 provoquerait également l'apoptose sélective des cellules tumorales. Enfin, une action par oxydation proche de celle de la podophyllotoxine serait responsable d'une partie de l'action antitumorale de l'acétate d'elliptinium.

Les effets secondaires les plus courants sont les effets cholinergiques (sécheresse buccale, crampes musculaires), les hémolyses intravasculaires et surtout la néphrotoxicité généralement irréversible.

Cette classe reste ouverte à de nouveaux produits plus maniables ou plus actifs comme l'ovacine qui fait l'objet d'essais cliniques.

V.3.7 BLEOMYCINES *(24) (76)*

Les bléomycines ont été découvertes en 1966 et isolées de cultures de *Streptomyces verticillus*. Elles possèdent des propriétés antibiotiques et antitumorales. C'est un bel exemple de la façon dont un ion métallique peut contribuer au mécanisme d'action d'un agent antitumoral. La bléomycine inhibe la division cellulaire par inhibition de l'incorporation de la thymidine à l'ADN, par son action de dépolymérisation avec une fragilisation et une scission des chaînes d'ADN, par son action inhibitrice sur les ADN polymérases et par son action de synchronisation cellulaire. Mais l'action cytotoxique de cette molécule est essentiellement due à sa capacité à se lier à l'ADN et à le dégrader en présence de Fe^{2+}, d'oxygène moléculaire et d'un agent réducteur comme cofacteur.

La bléomycine se présente en soluté injectable et est administré surtout en perfusion IV et en IM à raison de 15 à 20 mg/m² une à deux fois par semaine jusqu'à une dose cumulée de 300 mg.

La bléomycine est incluse dans de nombreux protocoles de polychimiothérapie car elle n'entraîne que très rarement une myélosuppression. Les effets indésirables principaux sont constitués par :

- des fibroses pulmonaires avec dyspnée et toux,
- des réactions hyperthermiques : fièvre,
- des lésions cutanéomuqueuses comme l'hyperpigmentation réversible.

V.4 LES ANTIMETABOLITES (76)

V.4.1 GENERALITES

La synthèse de l'ADN et de l'ARN nécessite la présence de quatre nucléosides triphosphates, deux formés avec une base purique (adénine et guanine) et deux avec une base pyrimidique (cytosine et uracile pour l'ARN, cytosine et thymine pour l'ADN), chacun pouvant être obtenu par synthèse de novo ou par le biais d'une voie de récupération (recyclage de nucléotides partiellement dégradés). La synthèse de novo étant particulièrement active dans les cellules tumorales, elle représente une cible thérapeutique de choix.

Les antimétabolites sont des composés qui interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques soit par :

- inhibition de la synthèse des nucléotides et des acides nucléiques, qui va conduire à un blocage de la synthèse de l'ADN qui, s'il est suffisamment long, entraîne la mort cellulaire.
- incorporation dans les acides nucléiques. La structure de certaines de ces molécules est suffisamment proche de celle des dérivés puriques ou pyrimidiques pour qu'elles puissent s'intégrer dans l'ADN ou l'ARN.

Beaucoup d'analogues de bases ont été préparés ou obtenus à partir de diverses sources naturelles, alors que d'autres ont été synthétisés. Les plus nombreux appartiennent au groupe des purines ou des pyrimidines. Cette stratégie thérapeutique a conduit à de nombreux analogues dont la modification porte sur la base, sur l'entité osidique, ou les deux à la fois. De façon complémentaire, des modifications structurales de type prodrogue ont été développées dans le but d'améliorer la pénétration transmembranaire ou permettre l'utilisation par voie orale.

V.4.2 LES ANTIPYRIMIDINES *(24) (55) (76)*

V.4.2.1 LE FLUOROURACILE

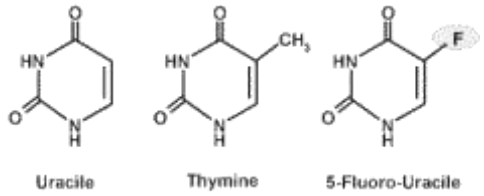

Figure 13 : Analogie fluorouracile et bases pyrimidiques

Le 5-fluorouracile et les autres membres de la famille des fluoropyrimidines sont capables d'induire de nombreuses perturbations biochimiques :

- Ce sont des inhibiteurs directs de la thymidylate synthétase. Cette enzyme est impliquée dans la méthylation de l'uracile pour conduire à la thymine. Son inhibition aboutira à une carence en thymine pourtant indispensable à la synthèse de l'ADN, provoquant ainsi la mort des cellules.

- Le 5-fluorouracile est également capable d'être incorporé dans l'ADN et surtout dans l'ARN. Ainsi, la transcription, la distribution intracellulaire et la traduction de l'ARN messager sont affectées.

Parmi les effets secondaires les plus gênants, on observe des troubles dermatologiques caractérisés par une érythrodermie puis une desquamation au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, ainsi que des troubles cardiovasculaires de type trouble de l'électrocardiogramme, insuffisance cardiaque, voire un infarctus du myocarde.

Un grand nombre de fluoropyrimidines ont fait l'objet d'investigation avec pour objectif de trouver des analogues actifs par voie orale. La capécitabine (Xeloda®) et le tégafur-uracile (UFT®) en sont les exemples et présentent l'avantage de limiter la toxicité du 5-FU au niveau du tractus gastro-intestinal.

V.4.2.2 LA CYTARABINE

Cette molécule fait partie d'une série de composés isolés initialement à partir d'une éponge des Caraïbes. La cytarabine est un dérivé de la cytosine. C'est le dérivé antileucémique considéré comme le plus puissant chez l'homme, même si son efficacité sur les tumeurs solides reste faible. La cytarabine agit essentiellement à la phase S de la multiplication cellulaire après être convertie par la voie de récupération des pyrimidines, en inhibant les ADN polymérases et en interférant avec la synthèse de l'ADN.

Ici les effets secondaires les plus marqués sont les troubles hématologiques de type aplasie ou hypoplasie médullaire.

V.4.2.3 AUTRES ANALOGUES PYRIMIDIQUES

- La fazarabine
- La décitabine (Dacogen®)
- La 6-azauridine

V.4.3 LES ANTIPURINES *(24) (55) (76)*

V.4.3.1 GENERALITES

L'utilisation des antipurines comme antitumoraux fait suite aux travaux de Hitchings et Elion, récompensés en 1988 par le Prix Nobel. Ils proposèrent dès 1944, qu'il devait être possible d'interrompre la synthèse des acides nucléiques par des analogues des bases des acides nucléiques, et démontrèrent que l'organisme pouvait être ainsi leurré et qu'il était donc possible d'entraver une croissance cellulaire anormale.

Dès 1953 la 6-mercaptopurine fut proposée dans le traitement de la leucémie, puis la 6-thioguanine.

Après que l'intérêt des analogues fluorés de l'uracile ait été reconnu (5-fluorouracile) la recherche d'analogues chlorés ou fluorés des bases et des nucléosides puriques a conduit à la cladribine.

Dans le même temps des modifications de la partie osidique des nucléotides naturels ont été tentées, et l'action de la fludarabine fut démontrée.

Enfin, l'agrandissement de l'hétérocycle pyrimidinique en heptacycle diazépinique a conduit à de nouveaux et puissants inhibiteurs de l'adénosine désaminase comme la pentostatine.

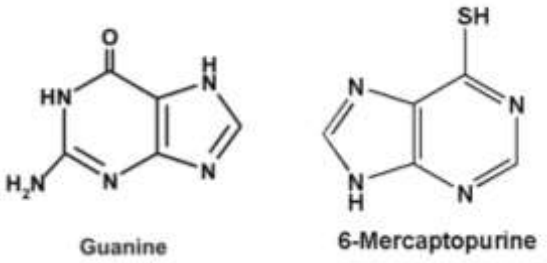

Figure 14 : Analogie guanine et 6-mercaptopurine

Ces médicaments antitumoraux sont préconisés essentiellement dans le traitement des leucémies. La cladribine, la fludarabine et la pentostatine ont tendance à s'accumuler particulièrement dans les lymphocytes et par conséquent sont utilisées dans le traitement des leucémies lymphoblastiques.

V.4.3.2 MECANISME D'ACTION

Les antipurines sont des analogues des bases puriques ou des nucléosides naturels adénosine et désoxyadénosine. Elles pénètrent facilement dans la cellule et sont, à l'exception de la pentostatine, métabolisées. Elles vont agir comme « faux substrats » en entravant la synthèse de novo des nucléotides et comme « faux nucléotides » en perturbant le système de récupération des bases et des nucléosides.

- **La cladribine :**

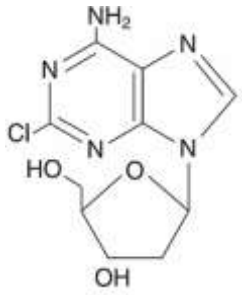

Figure 15 : Structure de la cladribine

Son atome de chlore lui confère une très grande résistance. C'est pourquoi après avoir pénétré par transport actif dans les cellules, la cladribine va s'y accumuler. Après phosphorylation elle est transformée en « faux substrat », bloquant le fonctionnement de la ribonucléotide réductase et donc la synthèse de l'ADN.

Les dérivés obtenus par métabolisation peuvent s'accumuler dans les cellules et exercer une activité létale par le déséquilibre des désoxyribonucléotides.

Par ailleurs, la cladribine peut être incorporée comme « faux nucléotide » dans l'ADN et perturber la formation des chaînes d'ADN dès la 4ème heure d'exposition.

En créant des cycles continus de coupure puis de réparation de l'ADN, la fourniture de NAD+ et d'ATP devient insuffisante et entraînerait l'apoptose.

- **La fludarabine :**

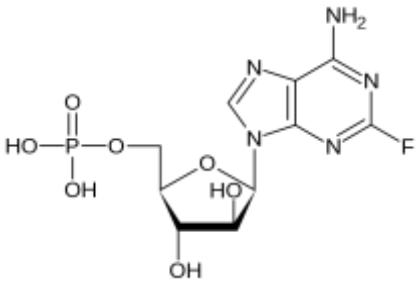

Figure 16 : Structure de la fludarabine

Après avoir été déphosphorylée et captée par les cellules cibles, la molécule va fonctionner comme un « faux substrat » et leurrer la désoxycytidine kinase qui va à nouveau donner des dérivés à l'origine de la perturbation des enzymes indispensables à la synthèse de l'ADN (par inhibition de la ribonucléotide réductase, par son incorporation dans l'ADN et l'ARN, par inhibition de l'ADN polymérase et l'ADN ligase).

La fludarabine entrave aussi le recyclage de la guanosine et la désoxyguanosine.

- **La mercaptopurine et la thioguanine**

L'activité antitumorale est obtenue principalement grâce à leur activation en thionucléotides qui inhibent la synthèse et l'incorporation dans l'ADN et l'ARN des nucléotides normaux par différents processus : inhibition de la synthèse de novo des nucléotides à purine, incorporation comme faux nucléotides dans l'ARN et l'ADN, inhibition des voies de récupération des bases puriques.

- **La pentostatine**

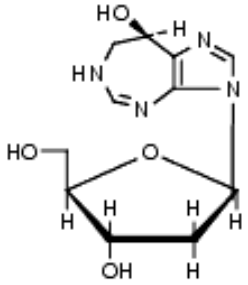

Figure 17 : Structure de la pentostatine

Son activité repose sur son puissant effet inhibiteur de l'adénosine désaminase, enzyme clé de la synthèse des purines. Cette inhibition se traduit par l'arrêt du catabolisme de l'adénosine et de la désoxyadénosine dont les concentrations intracellulaires augmentent et dont les autres voies de métabolisation sont alors activées. Il va s'en suivre une accumulation d'ATP qui déclenche un rétrocontrôle négatif de la ribonucléotide réductase, provoquant une carence des autres désoxyribonucléotides nécessaires à la synthèse d'ADN et à sa réparation.

V.4.3.3 EFFETS INDESIRABLES

Comme tous les antitumoraux, les antipurines développent essentiellement une toxicité marquée sur la mœlle osseuse et sur la muqueuse digestive. L'atteinte lymphocytaire se traduit par une immunodépression et des risques d'infections opportunistes. Ils présentent assez généralement un risque allergique avec une sympromatologie cutanée. Les atteintes neurologiques, cardiovasculaires, hépatiques sont occasionnelles et l'alopécie est rarement observée.

DCI	ND	Présentation	Voie	Posologie usuelle (par jour)	Durée (fréquences)
5-fluorouracile	Efudix® Fluoro-uracile Roche® Fluorouracile Dakota® Fluorouracile Teva®	Flacon de 250, 500 mg, 1 et 5 g	IV Intra-artérielle hépatique Intracavitaire Intravésicale Intrapéritonéale	400 à 600 mg/m²/j ou 1 g/m²/j	en 1 heure en continu sur plusieurs jours
		Crème à 5%, solution à 2 et 5%	Topique		
Capécitabine	Xeloda®	Comprimés à 150 et 500 mg	VO	2,5 g/m²/j en 2 prises	pendant 14 jours
Tégafur-uracile	UFT®	Comprimés à 100 mg	VO	3 g/m²/j en 3 prises	28 jours
Cladribine	Leustatine®	Solution injectable 10 mg/10 ml	IV	0,1 mg/kg	cure de 7 jours
Fludarabine	Fludara®	Lyophilisat à 50 mg	IV	20 mg/m²	5 jours tous les 28 jours (6 cycles)
Mercaptopurine	Purinethol®	Comprimés 50mg	VO	1 à 2,5 mg/kg	au long cours
Pentostatine	Nipent®	Lyophilisat à 10 mg	IV	4 mg/m²	1 fois tous les 15 jours
Thioguanine	Lanvis®	Comprimés 40mg	VO	60 à 200 mg/m²	traitement continu ou intermittent

Tableau 10 : Antipyrimidines et antipurines utilisées

V.4.4 LES ANTIFOLIQUES *(24) (55) (76)*

V.4.4.1 LE METHOTREXATE

Le méthotrexate a été breveté en 1950. C'est un cytotoxique à effet antimétabolique qui a une structure proche de celle de l'acide folique dont le rôle est déterminant pour la croissance cellulaire.

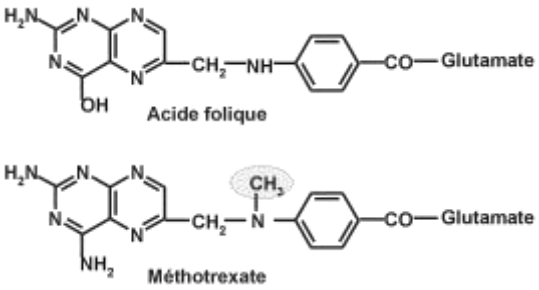

Figure 18 : Analogie entre acide folique et méthotrexate

Le méthotrexate possède une forte affinité inhibitrice pour la dihydrofolate réductase cellulaire qui assure normalement la conversion de l'acide folique en folates réduits qui ont une action sur la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Le méthotrexate pénètre dans la cellule et provoque une accumulation d'acide dihydrofolique bloquant la biosynthèse des bases. De plus, les dérivés polyglutamiques obtenus par métabolisation du méthotrexate dans la cellule sont également des inhibiteurs très actifs d'enzymes de la synthèse des purines.

DCI	ND	Présentation	Voie
Méthotrexate	Novatrex®	Comprimés à 2,5 mg	VO
	Ledertrexate®	Lyophilisat Solution injectable	Voie injectable

Tableau 11 : Formes galéniques du méthotrexate

Le méthotrexate est souvent utilisé en association et sa posologie peut beaucoup varier en fonction des protocoles. Lorsqu'il doit être administré à forte dose, l'administration conjointe d'acide folique peut être prescrite car elle va protéger certains tissus sains sensibles à la cytotoxicité du méthotrexate.

Ce premier signe de toxicité est l'atteinte plaquettaire essentiellement observée dans les fortes doses. On peut observer une toxicité rénale due à la cristallisation du méthotrexate dans les néphrons, des troubles hépatiques, pneumologiques infectieuses, et parfois des troubles neurologiques.

Des phénomènes de résistance peuvent apparaître par augmentation du catabolisme, diminution de la pénétration cellulaire ou de l'affinité avec la dihydrofolate réductase.

V.4.4.2 LE RALTITREXED

Suite aux problèmes de résistance rencontrés avec la méthotrexate, des études ont permis l'introduction dans les thérapeutiques d'une molécule plus active et plus cytotoxique. Cette molécule, le raltitrexed, sortie en 1996 est un dérivé du méthotrexate.

C'est un antimétabolite, inhibiteur de la thymidylate synthétase, enzyme qui permet la synthèse de la thymidine. L'inhibition de la formation de ce nucléotide provoque une altération de l'ADN et la mort cellulaire.

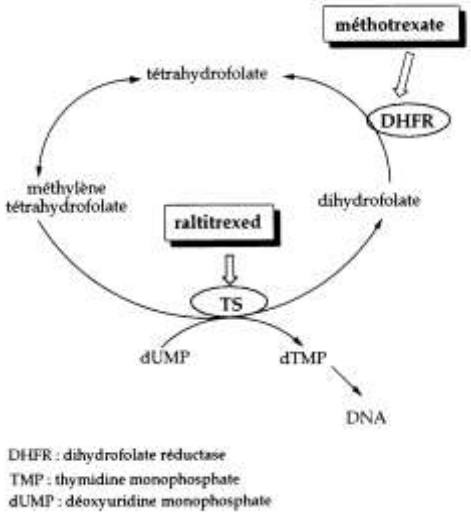

Figure 19 : Mode d'action du méthotrexate et du raltitrexed *(76)*

Le raltitrexed (Tomudex®) est indiqué en France dans les cancers colorectaux. Il se présente sous forme de lyophilisat utilisé en perfusion lente de 15 minutes à une dose maximale de 3 mg/m².

La toxicité principale est hématologique et gastro-intestinale avec également une diminution de la fertilité masculine réversible.

Aujourd'hui de nombreuses molécules apparentées sont en cours de développement, certaines ayant déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché. C'est le cas du permetrexed (Alimta®) qui agit aussi sur la thymidilate synthétase mais aussi sur la dihydrofolate réductase.

V.4.5 LES INHIBITEURS DE LA RIBONUCLEOTIDE REDUCTASE *(24) (76)*

V.4.5.1 GENERALITES

La ribonucléotide réductase est une enzyme importante pour tous les êtres vivants. Elle catalyse dans les cellules la synthèse des quatre désoxyribonucléotides nécessaires à la réplication et à la réparation de l'ADN. Cette enzyme agit en remplaçant l'hydroxyle du carbone en 2 du ribose des nucléotides par un atome d'hydrogène, permettant le passage en désoxyribonucléotide.

V.4.5.2 L'HYDROXYCARBAMIDE

L'hydroxycarbamide (Hydréa®) est une molécule dérivée de l'urée qui a été synthétisée il y a 130 ans. Son activité thérapeutique en tant qu'agent antitumoral, a été mise en évidence en 1963.

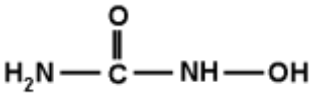

Figure 20 : Structure de l'hydroxycarbamide

Cette molécule est active par voie orale et son action sur la synthèse de l'ADN s'exerce essentiellement sur la moelle osseuse, d'où son indication préférentielle pour les syndromes myéloprolifératifs.

L'hydroxycarbamide se présente sous forme de gélules à 500 mg. La posologie, répartie en une à trois prises, va de 30 à 50 mg/kg/j en traitement d'attaque et de 15 à 30 mg/kg/j en traitement d'entretien.

Comparativement aux autres dérivés antinéoplasiques, la tolérance à l'hydroxycarbamide est satisfaisante, et les effets secondaires principaux sont de types hématologiques, neurologiques avec céphalées et vertiges, associés à des troubles digestifs.

On peut observer une résistance due à une amplification du gène de la ribunuléotide réductase.

V.4.5.3 LA GEMCITABINE

La gemcitabine (Gemzar®) est une prodrogue qui une fois métabolisée inhibe la ribonucléase réductase. C'est également un analogue de la désoxycytidine et entre en compétition avec elle pour son incorporation dans l'ADN. C'est un antimétabolite spécifique de la phase S du cycle cellulaire.

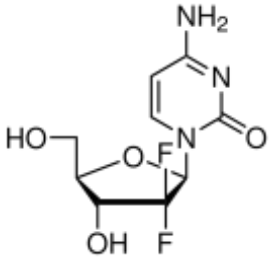

Figure 21 : Structure de la gemcitabine

La gemcitabine se présente en lyophilisat pour une utilisation en IV dosé à 200 ou 1000 mg. Selon l'indication, la perfusion se fait à 1000 mg/m² en 30 minutes, une fois par semaine pendant 3 à 7 semaines.

Cette molécule possède un large spectre d'activité sur les tumeurs solides, et une action synergique a été démontrée avec d'autres antitumoraux, comme le cisplatine ou la doxorubicine.

V.4.6 LES POISONS DU FUSEAU *(24) (76)*

V.4.6.1 GENERALITES

Les poisons du fuseau sont des composés qui bloquent la mitose cellulaire et conduisent à l'apoptose des cellules traitées. Leur action s'exerce essentiellement sur la formation et la fonctionnalité du fuseau mitotique par la tubuline et d'autres protéines. Ils peuvent également prendre pour cible un certain nombre de facteurs qui contrôlent la mitose, ainsi que les gènes correspondants. Les poisons du fuseau sont surtout d'origine naturelle et peuvent être distingués en fonction de leur mécanisme d'action en deux groupes :

- Les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline
- Les inhibiteurs de la dépolymérisation

V.4.6.2 LES DERIVES DE LA COLCHICINE

La colchicine est une substance active sur la tubuline et la mitose, mais son emploi en cancérologie a été écarté en raison d'une toxicité trop importante. En revanche, deux de ses dérivés ont révélé un intérêt : la démécolcine (Colcemid®) et le N-acétylcolchinol. Ce sont des inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline. Ces produits sont peu utilisés en thérapeutique à cause d'une trop grande toxicité systémique et hématologique.

V.4.6.3 LES VINCA-ALCALOÏDES

La pervenche de Madagascar fut suspectée de posséder des propriétés antidiabétiques. Dès 1957, des études pharmacologiques ont en fait révélé une toxicité hématologique importante liée à la présence de deux alcaloïdes : la vinblastine et la vincristine. Malgré divers problèmes liés aux difficultés d'extraction et à leur faible concentration dans la plante, ces molécules ont connu un développement important.

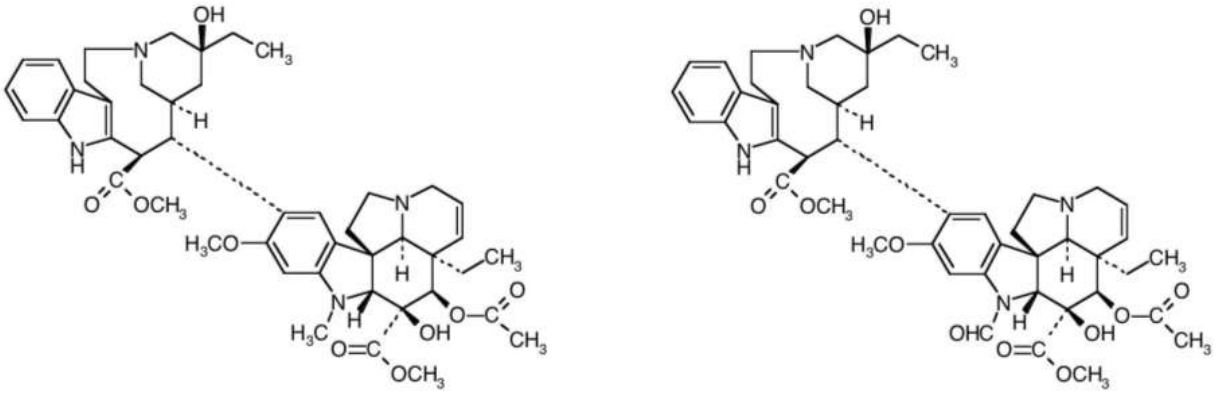

Figure 22 : Structures de la vinblastine et de la vincristine

Les vinca-alcaloïdes agissent sur la tubuline selon des modalités différentes en fonction de la concentration. A faible concentration, il y a une inhibition de la constitution des filaments du fuseau tandis qu'à des concentrations plus importantes, c'est la constitution des microtubules qui est bloquée. Le site de liaison à la tubuline est localisé dans la partie centrale de la béta-tubuline, à la différence des autres poisons du fuseau. Un autre mécanisme d'action pourrait expliquer l'action antitumorale des vinca-alcaloïdes. Il s'agit d'une induction par ces

molécules du gène de la protéine p53, provoquant l'arrêt de la mitose en G1, des altérations de l'ADN et l'apoptose.

La toxicité des vinca-alcaloïdes résulte principalement de trois facteurs : toxicité hématologique (granulopénie ou leucopénie), toxicité neurologique et toxicité respiratoire.

DCI	ND	Présentation	Voie	Posologie usuelle (par jour)	Durée (fréquences)
Vinblastine	Velbé®	Flacon poudre 10 mg	IV	4 à 18 mg/m²	1 fois par semaine
	Vinblastine RB®	Lyophilisat 10 mg	IV	4 à 18 mg/m²	1 fois par semaine
Vincristine	Oncovin®	Ampoule de 1 mg	IV	1 à 2 mg/m²	1 fois par semaine
	Vincristine RB®	Lyophilisat 1mg	IV	1 à 2 mg/m²	1 fois par semaine
	Vincristine PF®	Lyophilisat 1mg	IV	1 à 2 mg/m²	1 fois par semaine
	Vincristine PF®	Ampoule de 1 mg	IV	1 à 2 mg/m²	1 fois par semaine
Vindésine	Eldésine®	Lyophilisat 1, 4 et 10 mg	IV	3 à 4 mg/m²	1 fois par semaine
Vinorelbine	Navelbine®	Solution injectable 10 et 50 mg	IV	25 à 30 mg/m²	1 fois par semaine
		Capsules molles 20, 30, 40, 60 mg	VO	60 mg/m²	1 fois par semaine

Tableau 12 : Formes galéniques des vinca-alcaloïdes

V.4.6.4 LES TAXOÏDES

C'est en 1962 que l'activité cytotoxique du paclitaxel (ou taxol) a été mise en évidence à partir d'un extrait brut récolté du *Taxus brevifolia*. Mais c'est en 1992 seulement que le Laboratoire Bristol-Myers Squibb a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement des cancers ovariens, puis progressivement pour d'autres cancers. L'AMM en France remonte à 1995. Le docétaxel, plus puissant, fut découvert au cours des études sur l'hémi-synthèse du paclitaxel et obtenu son AMM en 1995. La structure du paclitaxel est très complexe, ce qui a empêché pendant de nombreuses années sa synthèse totale (extraction à partir de l'écorce d'If).

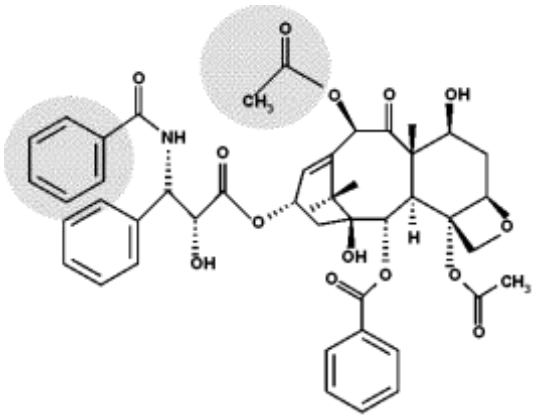

Figure 23 : Structure du paclitaxel

Les taxoïdes favorisent l'assemblage de dimères de tubuline en microtubules stables. Parallèlement, ils inhibent leur dépolymérisation conduisant à une diminution de la tubuline libre. Les microtubules ainsi formés sont rigides, non fonctionnels et ne peuvent plus se désassembler et bloquent la mitose en phase G2-M, empêchant la prolifération cellulaire tumorale. Ce sont des inhibiteurs de la dépolymérisation des microtubules, utilisés principalement dans les cancers des ovaires ou du sein

Le paclitaxel (Taxel®, Paxène®) se présente en flacon pour perfusion IV de 30 mg/5 ml ou 100 mg/17 ml. Il est utilisé en première intention dans le traitement du cancer de l'ovaire à 135 à 175 mg/m² sur 24 heures avec un intervalle de 3 semaines entre les cures.

Le docétaxel (Taxotère®) est sous forme de flacon pour usage parentéral de 80 mg. La posologie recommandée est de 100 mg/m² toutes les 3 semaines.

Les effets secondaires observés sont communs aux autres antitumoraux avec de nombreux phénomènes d'arthralgie et de myalgie pour le paxitaxel, d'oedèmes et de troubles neurologiques pour le docétaxel.

V.4.7 LA MITOGUAZONE

La mitoguazone est un inhibiteur de plusieurs enzymes du métabolisme des polyamines. Il est utilisé dans le traitement des leucémies aiguës surtout granulocytaires. C'est un des plus anciens médicaments anticancéreux (synthétisé en 1898), dérivé de la guanylhydrazone. Il a des actions cytotoxiques multiples : alkylante, en interférant avec l'ADN qu'il déstabilise, antimétabolite, en inhibant la synthèse des acides nucléiques, et en même temps antivirale, antibactérienne et antiparasitaire. Il s'administre par voie veineuse en perfusion lente, ou par voie musculaire, à la dose de 50 à 175 mg/m²/j pendant 5 jours. Il présente une toxicité sur la mœlle (baisse des globules blancs), le tube digestif (stomatite, vomissements) et le métabolisme (hypoglycémie fréquente).

PARTIE II

IMPLICATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX ET DES INHIBITEURS DE KINASES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS

Lorsque le diagnostic du cancer est précoce, on envisage dans un premier temps la chirurgie et/ou la radiothérapie. Le problème est que ces traitements touchent également les régions voisines de la zone cancéreuse, produisant des effets secondaires parfois lourds : brûlures, déformations physiques, globules blancs touchés…

Quand le cancer a atteint un stade de dissémination métastatique, on a alors recours à la chimiothérapie. Son but est d'enrayer ou de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales. Malheureusement, elle présente des inconvénients : atteinte de la mœlle osseuse, chute des plaquettes, des globules blancs et anémie, perturbation des métabolismes hépatique, rénal, cardiaque…

Toutes ces thérapies sont destructrices et ne semblent pas totalement efficaces. Les effets secondaires et les modes de traitement sont lourds, le taux de récidive est important et les cellules normales voisines sont affectées. C'est pour ces raisons que les laboratoires tentent de trouver de nouvelles thérapies spécifiquement ciblées sur les cellules cancéreuses. Il s'agit d'approches thérapeutiques utilisant des drogues capables de neutraliser spécifiquement l'activité de molécules biologiques participant à la progression tumorale.

Pour obtenir cette action plus spécifique sur les cellules tumorales, une approche immunothérapeutique a conduit à des résultats très encourageants. Les laboratoires pharmaceutiques ont commencé en faisant appel aux modulateurs de l'immunité comme les cytokines ou les interleukines, pour finalement aboutir à l'utilisation des anticorps monoclonaux.

Parallèlement à ces découvertes, les chercheurs se sont tournés vers la possibilité d'inhiber les signaux de prolifération, offrant aux patients de nouvelles chances de survie grâce aux inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase. Ces travaux constituent aujourd'hui une des voies de recherche les plus encourageantes.

I IMMUNOTHERAPIE CLASSIQUE DES CANCERS

I.1 DEFINITION (43)

Le mécanisme de défense immunitaire ne se met malheureusement pas en route dès l'apparition des premières cellules tumorales car celles-ci sont peu immunogènes (elles ne sont généralement pas reconnues comme cellules étrangères par l'organisme). L'organisme va donc les tolérer et les laisser proliférer.

L'immunothérapie est destinée à modifier les moyens de défense naturels de l'organisme. Dans le cas du cancer, elle a pour but de stimuler la réponse immunitaire en renforçant les défenses de l'organisme pour lutter contre les cellules tumorales avec différents procédés comme l'interféron ou l'interleukine. C'est une idée déjà ancienne car elle fut utilisée dès la fin du 19ème siècle, avec des molécules à action non spécifique (BCG et le lévamisole).

Le développement de nos connaissances en immunologie et l'isolement de nouvelles substances médiatrices de l'immunité, dont la majorité peut être obtenue grâce au génie génétique, expliquent le regain d'intérêt porté par les chercheurs à cette méthode. Aujourd'hui, l'immunothérapie acquiert progressivement une place importante dans le traitement du cancer.

I.2 L'IMMUNOTHERAPIE NON SPECIFIQUE (43)

I.2.1 LE LEVAMISOLE

C'est un médicament ancien, d'abord utilisé contre les vers parasites, comme les ascaris. Son action « stimulante » de l'immunité a été observée dans les années 1960.

C'est un médicament actif par voie orale, à prendre 3 ou 4 fois par semaine ou par mois. Il peut entraîner des nausées ou un manque d'appétit, parfois de la fatigue ou des malaises, rarement des éruptions cutanées, de la fièvre ou une diminution des globules blancs.

Le lévamisole (Solaskil®) a donné quelques résultats dans le traitement adjuvant du cancer du sein, du cancer du poumon et des leucémies. Il a été utilisé, en association avec le 5-FU, comme traitement adjuvant des cancers du côlon pour diminuer les risques de rechute.

I.2.2 LE BCG

Le vaccin BCG, préparé à partir du Bacille de Calmette-Guérin, est principalement utilisé pour l'immunisation contre la tuberculose. Mais en marge de cette indication, sa capacité à moduler la réponse immunitaire de l'hôte a conduit à divers essais thérapeutiques dans le traitement des cancers.

Le BCG (Immucyst®) est un traitement actif du cancer localisé, non invasif de la vessie. Le mécanisme précis de l'action du « BCG » n'est pas bien connu. Il est probablement en rapport avec l'inflammation vésicale qu'il provoque et qui fait rejeter les cellules cancéreuses de la paroi vésicale en stimulant l'activité des macrophages.

I.3 L'IMMUNOTHERAPIE PLUS SPECIFIQUE

L'interféron et l'interleukine font partie des cytokines. Ces molécules ont pour rôle de permettre la communication entre les cellules impliquées dans les réactions immunitaires et inflammatoires ou dans les phénomènes de croissance.

I.3.1 L'INTERFERON α *(26) (43)*

Les interférons ont été découverts en 1957 par Isaac et Lindenmann en montrant qu'une substance protéique permettait à un organisme infecté par un virus « A » de devenir résistant vis-à-vis d'un autre virus « B ». Il s'agit, en fait, de substances qui se fixent sur des récepteurs membranaires et protègent la cellule, en utilisant son matériel génétique, d'une nouvelle infection en bloquant la multiplication des virus. C'est donc l'activité antivirale qui a d'abord été définie, mais très vite, une activité antiproliférative sur les cellules tumorales et une modification de la réponse immunitaire ont été mises en évidence.

Le mécanisme d'action admis comporte la liaison de l'interféron à un récepteur spécifique de la cellule cible qui déclenche une série de réactions intracellulaires ayant pour résultat la synthèse d'ARN et de protéines.

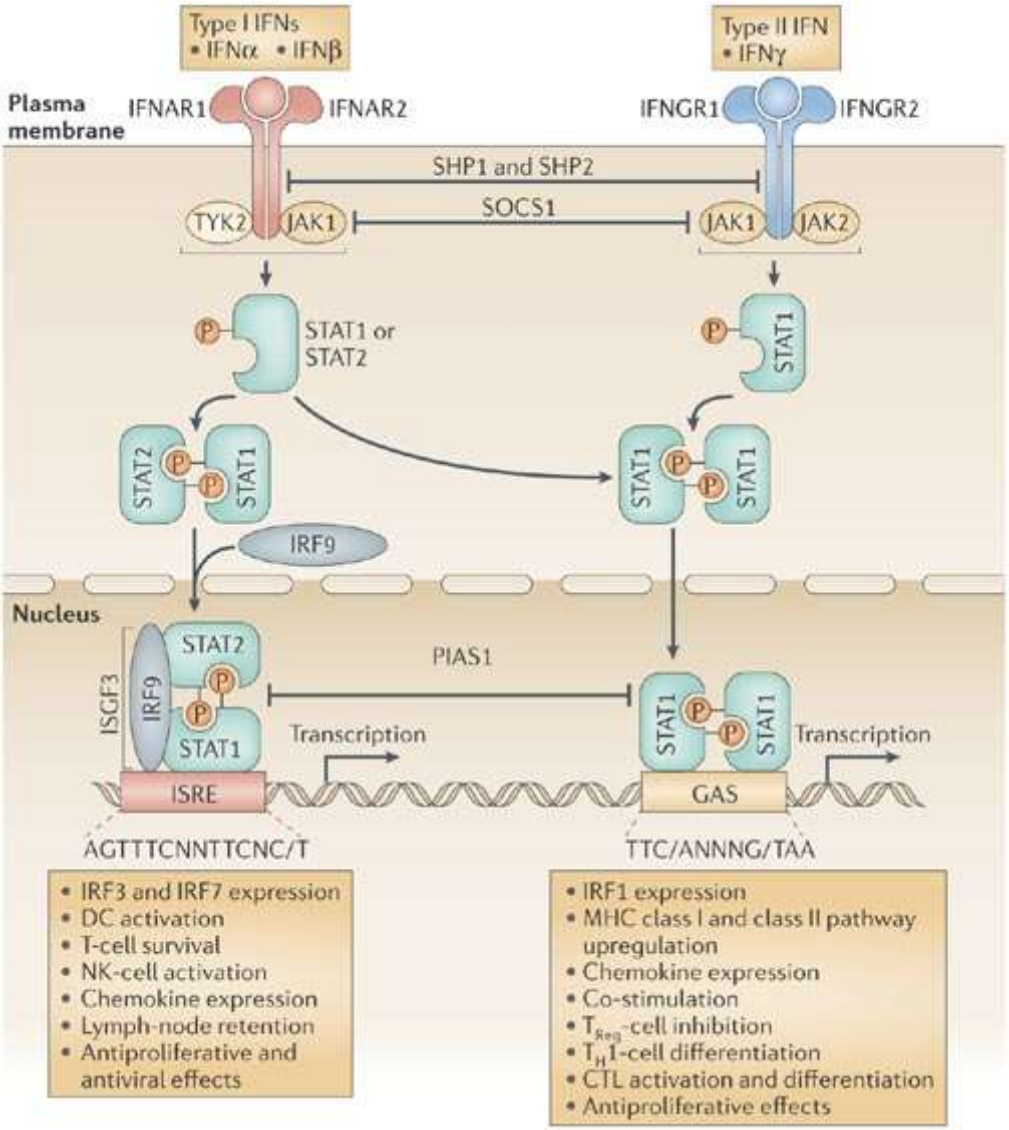

Figure 24 : Mode d'action des interférons *(26)*

Parmi les mécanismes impliqués dans la réponse antitumorale, on peut citer :

- un effet direct sur la prolifération cellulaire,
- une induction enzymatique,
- une différenciation cellulaire avec des modifications de réaction aux facteurs de croissance des cellules tumorales,
- une modulation de l'activité antigénique des antigènes de surface des tumeurs
- une stimulation des cellules Natural Killer, des macrophages ou des cellules dendritiques,
- une stimulation de cellules lymphocytaires T cytotoxiques spécifiques,
- une stimulation de la production d'immunoglobulines antitumorales,
- une activation d'autres cytokines au niveau tumoral (interleukines).

Il existe en fait de nombreux types d'interféron. Les plus courants sont :

- les interférons dits de type I (α, β, τ, ω) qui constituent une famille de produits en rapport avec des gènes situés sur le chromosome 9, et dont l'effet biologique touche l'inhibition virale, la diminution de la prolifération tumorale, une modulation antigènique, et une immuno-modulation.
- les interférons dits de type II (γ) qui produisent essentiellement des effets immunomodulateurs.

Les interférons ne sont actifs que dans l'espèce où ils sont produits, d'où la limitation de leur utilisation jusqu'à leur production en quantité suffisante rendue possible par génie génétique dans les années 90.

Dans le cadre de la thérapie cancéreuse, il n'y a que l'interféron α_2-b qui est utilisé sous le nom de Introna® et Rophéron®. L'avantage des interférons recombinants est qu'ils ont une durée de vie plus importante dans l'organisme, permettant des administrations plus espacées.

Le médicament est injecté par voie intra-musculaire, généralement trois fois par semaine. Les doses utilisées varient de 1 à 18 millions d'unités/m². Les formes « pégylées » (« PEG » pour polyéthylèneglycol) permettant des administrations moins fréquentes sont en cours d'homologation pour les indications « oncologiques ».

Les indications sont les suivantes :

- leucémie à tricholeucocytes,
- sarcome de Kaposi asymptomatique évolutif,
- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique,
- lymphome cutané à cellules T,
- lymphome folliculaire non hodgkinien,
- cancer du rein à un stade avancé dans les formes limitées,
- mélanome malin de stade II,
- myélome multiple, en entretien, après chimiothérapie efficace.

La production d'interféron alpha peut également être induite par de petites molécules d'imidazoquinoline, par l'activation du récepteur TLR7. L'imiquimod (Aldara®) en crème utilise ce mécanisme pour inciter l'organisme à produire de l'interféron α et de l'interleukine

12. Ce médicament est approuvé pour le traitement de certaines kératoses, de carcinomes baso-cellulaires superficiels et de verrues génitales externes.

Les effets secondaires rencontrés avec l'interféron sont le plus souvent réversibles. On observe le plus souvent :

- un état grippal avec fièvre et courbatures,
- une baisse des globules blancs,
- une baisse des plaquettes,
- un état dépressif,
- des atteintes des nerfs.

I.3.2 L'INTERLEUKINE IL-2 *(3) (43)*

L'interleukine a été découverte en 1976 dans des cultures de lymphocytes. Si les premières observations semblaient montrer qu'elles étaient exprimées par les globules blancs, par la suite, il a été démontré qu'elles étaient produites par une large variété de tissus et de cellules. Elles ont été classées par nombre au fur et à mesure des découvertes. Aujourd'hui on en compte plus de 31 différentes.

L'interleukine-2 (IL-2) est une cytokine qui agit comme facteur de croissance des lymphocytes T CD_4. Elle est secrétée par les lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique et induit une série d'actions, parmi lesquelles la production de cellules tueuses.

L'IL-2 induit une stimulation et une prolifération des lymphocytes T activés ainsi que des cellules « tueuses » ou cellules NK. L'IL-2 augmente leur activité cytotoxique.

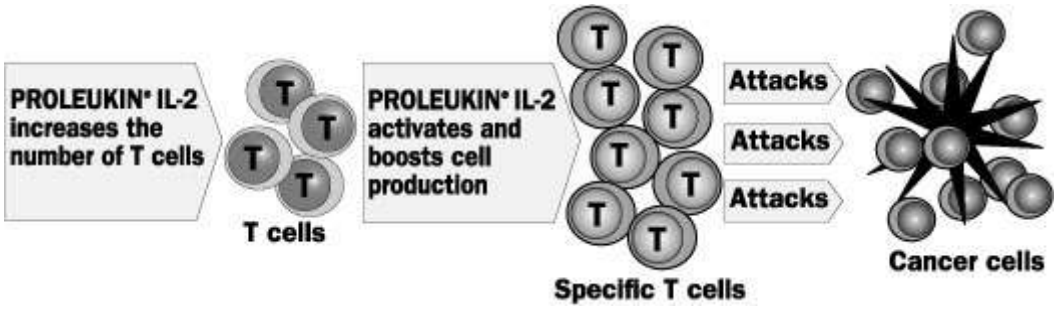

Figure 25 : Action sur les lymphocytes T

Elle stimule la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et augmente la cytotoxicité des monocytes, ce qui déclenche la réponse immunitaire spécifique.

Elle induit également la sécrétion de multiples cytokines comme : l'interféron gamma, le TNF, l'interleukine-1 (IL-1), l'IL-4, l'IL-6, etc. Ces cytokines ont à la fois des effets inhibiteurs et synergiques sur l'activité de l'IL-2.

Il a fallu attendre les années 90 pour que l'interleukine-2 puisse être obtenue par génie génétique en quantités suffisantes pour pouvoir être utilisée en thérapeutique chez l'homme.

L'IL-2 (Proleukine®) est administrée préférentiellement par voie sous-cutanée à raison de 600000 UI/kg en bolus de 15 minutes toutes les 8 heures par cycle de 5 jours tous les 9 jours. La voie IV peut-être utilisée, mais elle est moins bien tolérée.

Proleukine est prescrit dans :

- le cancer du rein métastatique,
- le mélanome métastatique.

Certains effets secondaires sont fréquents mais disparaissent rapidement. Parmi les plus courants, on trouve :

- un état grippal avec fièvre et courbatures,
- une hypotension,
- des troubles rénaux (oligurie),
- un essoufflement,
- des nausées et des vomissements,
- une anémie.

II IMMUNOTHERAPIE CIBLEE DES CANCERS

II.1 DEFINITION DES ANTICORPS MONOCLONAUX (2)

Un anticorps est une protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les antigènes de manière spécifique. Les anticorps sont sécrétés par des cellules dérivées des lymphocytes B.

Les anticorps sont des glycoprotéines de la famille des immunoglobulines formées de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères qui sont reliées entre elles par un nombre variable de ponts disulfures. Ces chaînes forment une structure en Y, chaque chaîne légère est constituée d'un domaine constant et d'un domaine variable; les chaînes lourdes sont composées d'un fragment variable et de 3 ou 4 fragments constants. Les

domaines constants ne sont pas impliqués dans la reconnaissance de l'antigène, mais interviennent dans l'activation du système du complément. Les cellules immunitaires possédant les récepteurs aux fragments constants sont capables de lier les anticorps. L'association entre un domaine variable porté par une chaîne lourde et le domaine variable adjacent porté par une chaîne légère constitue le site de reconnaissance de l'antigène. Une molécule d'immunoglobuline possède deux sites de liaison à l'antigène, un au bout de chaque bras. Ces deux sites sont identiques, d'où la possibilité de lier deux molécules d'antigène par anticorps.

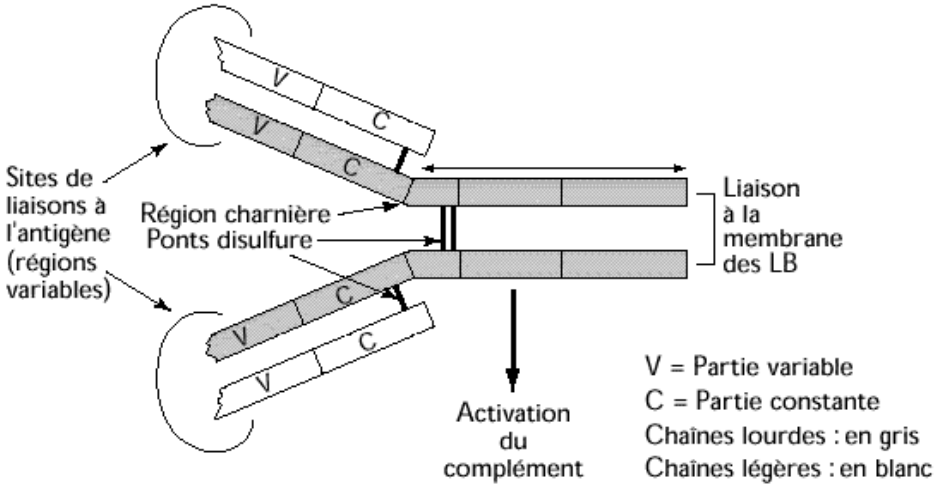

Figure 26 : Structure des anticorps

II.2 PRODUCTION DES ANTICORPS MONOCLONAUX (2)

C'est la découverte en 1975 par Köhler et Milstein d'une technique de sélection et de production en quantité quasi-illimitée d'anticorps monoclonaux spécifiques dirigés contre une cible unique, qui a permis leur utilisation dans le traitement des cancers, et plus spécifiquement dans le cas des thérapies anticancéreuses ciblées. Ils ont obtenu le prix Nobel en 1984 pour cette technique. On les produit à partir de cellules murines ou humaines. La production à partir de souris est plus facile, mais les anticorps sont parfois mal acceptés car reconnus comme corps étrangers. Pour cette raison, on cherche aussi à créer des anticorps monoclonaux à partir de cellules humaines, mais la production devient plus difficile (et plus onéreuse).

La première étape de cette synthèse consiste à créer une réponse immunitaire par injection d'antigènes qui va ainsi engendrer la production d'anticorps. On extrait la rate ou les

ganglions de l'animal (dans le cas de la souris). On y prélève les lymphocytes B producteurs d'anticorps et on les met en culture de manière à en obtenir un nombre conséquent. Pour éviter leur mort et pour amplifier la prolifération des lymphocytes, on les fusionne avec des cellules de myélome. Ces cellules de myélome sont immortelles, celles qui n'ont pas fusionné sont alors détruites. Les hybridomes sont ensuite clonés, puis on effectue un test ELISA. On a alors la production d'anticorps monoclonaux. Il est alors ensuite nécessaire d'isoler les anticorps.

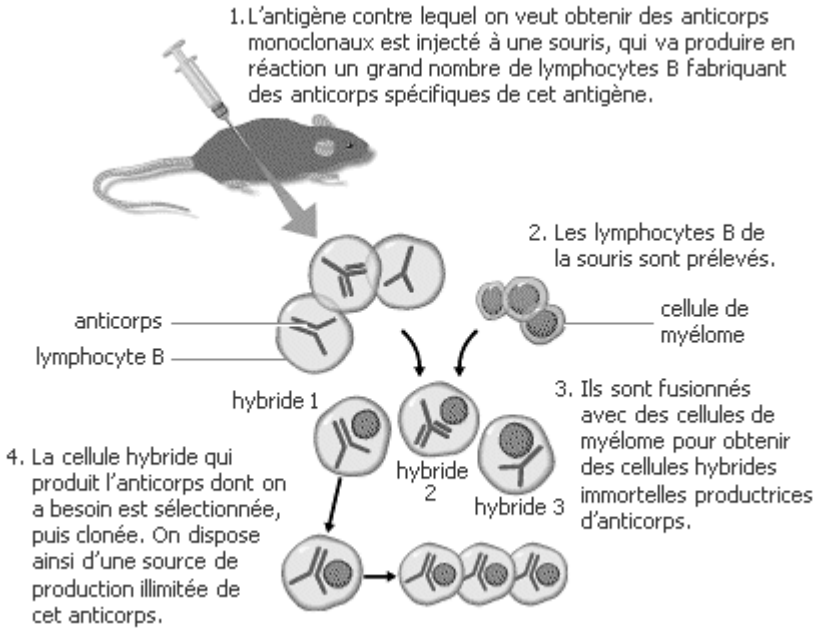

Figure 27 : Productions d'anticorps à partir de cellules murines

Un nouveau problème est posé lors de la production à partir de cellules murines par rapport à la production par cellules humaines. L'anticorps étant d'origine animale, il est une source d'antigène. La solution qui a été trouvée est la production d'anticorps chimériques (clonage de certaines régions de l'hybridome et fusion sur des chaînes d'origine humaine) ou d'anticorps humanisés (la seule partie non humaine est celle qui fixe l'antigène). Aujourd'hui, on arrive également à produire des anticorps totalement humains. *(14) (63)*

En sélectionnant le bon hybridome, on est alors capable de créer une quantité illimitée d'anticorps capables de se fixer sur un antigène voulu.

L'antigène ciblé peut ainsi être choisi en fonction du type de cancer que l'on veut traiter.

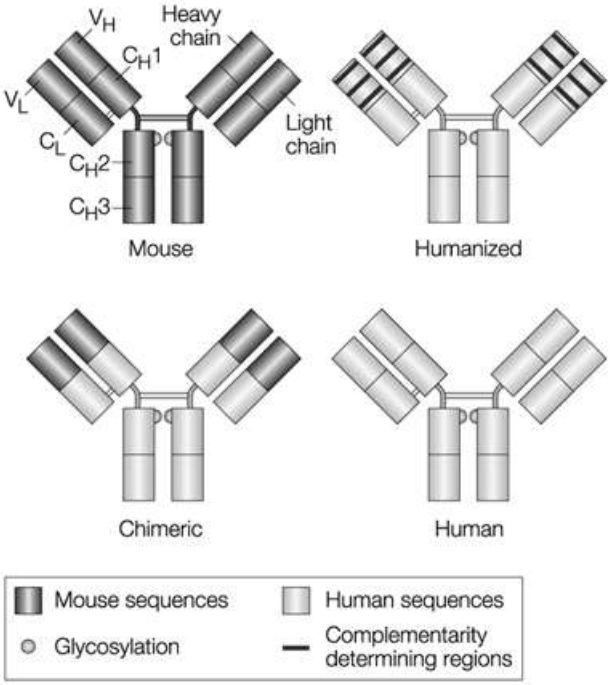

Figure 28 : Les différents anticorps monoclonaux *(14)*

II.3 MODE D'ACTION GENERAL (2) (51) (64)

Les anticorps monoclonaux sont conçus pour n'avoir que les cellules cancéreuses pour cible. Ils sont capables de différencier les cellules malades au milieu des cellules saines. Mais pour que les anticorps puissent agir, il faut que les antigènes associés aux tumeurs remplissent certaines conditions :

- L'antigène tumoral doit être surexprimé à la surface des cellules tumorales, et être absent ou très peu exprimé dans les tissus sains.
- L'épitope ciblé doit être extracellulaire. De plus, il doit être reconnu par des anticorps spécifiques ayant des affinités élevées.
- La fraction circulante de cet antigène doit être en très faible quantité au moment de l'injection de l'anticorps thérapeutique, car les complexes formés provoqueraient l'élimination rapide de l'anticorps.
- L'expression de l'antigène tumoral doit être stable dans la tumeur primaire et ses métastases.

La thérapie basée sur les anticorps monoclonaux est une forme passive d'immunothérapie car elle ne met pas en jeu le système immunitaire du patient, mais un grand nombre d'anticorps produits en laboratoire. Deux types d'anticorps sont utilisés :

- Les anticorps conjugués auxquels sont attachés des particules radioactives ou des toxines.
- Les anticorps nus (naked), sans substance radioactive ou médicament ou toxine fixé dessus.

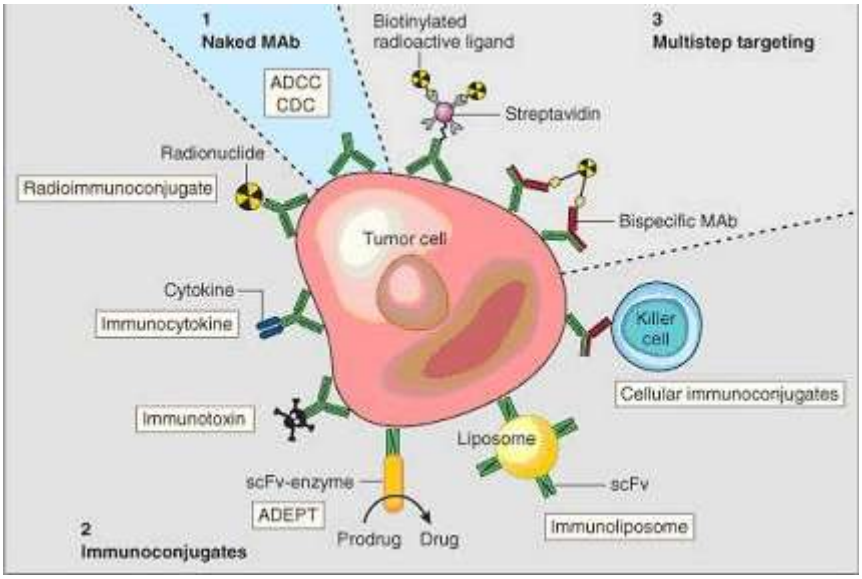

Figure 29 : Stratégies utilisées par les anticorps monoclonaux *(64)*

II.3.1 LES ANTICORPS « CONJUGUES » *(2) (35) (54)*

Afin d'augmenter l'efficacité des anticorps particulièrement au niveau des tumeurs solides, des techniques ont permis d'armer les anticorps avec des toxines, des enzymes pour activer des prodrogues, des isotopes radioactifs, des médicaments ou des cytokines. Le ciblage permet de concentrer spécifiquement l'agent cytotoxique au niveau tumoral en évitant les effets secondaires observés lors d'injections systémiques. Ici, l'anticorps est considéré comme un vecteur.

Le couplage d'un élément radioactif à un anticorps permet une irradiation ciblée de plusieurs couches de cellules au niveau tumoral. L'anticorps radiomarqué va pouvoir alors irradier des cellules que l'anticorps n'a pas pu atteindre ou des cellules qui n'expriment pas l'antigène. L'effet sur les cellules non tumorales, particulièrement les tissus hématologiques, constitue l'une des principales limites de l'utilisation de ces anticorps, car il conduit à des effets toxiques importants. En effet, ce genre d'anticorps entraîne généralement plus d'effets secondaires que les anticorps monoclonaux « nus ». Les effets dépendent de la substance qu'ils transportent.

Ce taux de toxicité important a conduit à de nombreux abandons et l'approbation des anticorps conjugués a pris du temps. Ils connaissent actuellement un regain d'intérêt grâce à l'obtention en 2000 de l'AMM pour le gemtuzumab-ozogamicin (Mylotarg®). Le ^{90}Y-ibritumomab (Zevalin®) et ^{131}I-tositumomab (Bexxar®) sont également utilisés de nos jours.

II.3.1.1 GEMTUZUMAB-OZOGAMICIN (MYLOTARG®) *(2) (57) (40)*

Le gemtuzumab-ozogamicin est un anticorps humanisé dirigé contre l'antigène CD33 et conjugué à la calicheamycine, un antibiotique cytotoxique. CD33 est exprimé sur les cellules leucémiques blastiques dans 80% des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique. Une fois fixé à la protéine CD33, le complexe est internalisé et la calicheamycine est alors libérée dans la cellule. Cette drogue possède un fort pouvoir antitumoral et va provoquer des cassures doubles brins d'ADN. Les patients sont traités par des doses de 9 mg/m² espacées de 14 jours.

Les effets secondaires les plus courants sont la fièvre, de l'hypotension ou de l'hypertension, des troubles hématologiques et une importante hépatotoxicité.

Aujourd'hui, des études combinant la gemtuzumab-ozogamicin à la chimiothérapie sont en cours.

II.3.1.2 ^{90}Y-IBRITUMOMAB (ZEVALIN®) *(2)*

Le ^{90}Y-ibritumomab est le premier radioconjugué à avoir été approuvé comme agent antitumoral. Il se fixe à l'antigène CD20 qui est présent à la surface de tous les lymphocytes B. Lorsque le médicament radiomarqué est injecté au patient, l'anticorps monoclonal transporte la radioactivité jusqu'à sa cible et une fois l'anticorps lié à l'antigène, la radiation peut agir localement et détruire les lymphocytes B du lymphome. Ce médicament radiomarqué est utilisé pour traiter les patients adultes atteints de lymphome non hodgkinien à lymphocytes B folliculaires.

Chaque flacon de Zevalin® contient 3,2 mg d'ibritumomab tiuxetan qui devra être radiomarqué par mélange avec une solution de chlorure d'yttrium radioactif (Ytracis®).

Avant tout traitement, les patients doivent recevoir une perfusion de rituximab (à une dose inférieure à celle qui serait utilisée pour le traitement) afin d'éliminer les lymphocytes B de leur circulation, tout en gardant les lymphocytes B cancéreux. Cela permet à Zevalin® d'irradier plus spécifiquement les lymphocytes B cancéreux. Cette étape est suivie, sept à neuf

jours plus tard, d'une deuxième perfusion de rituximab à faible dosage pour saturer les cellules B non malignes et les sites de liaisons aspécifiques, suivie d'une injection de Zevalin® radiomarqué.

Zevalin® doit être administré par perfusion intraveineuse lente pendant 10 minutes. La dose administrée est calculée pour apporter la quantité appropriée de radioactivité correspondant à l'état du patient, en fonction de sa numération sanguine.

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Zevalin® sont : anémie, leucocytopénie et neutropénie, thrombocytopénie, asthénie, fièvre, frissons et nausées.

II.3.1.3 ^{131}I-TOSITUMOMAB (BEXXAR®) *(2) (7)*

Le tositumomab est un anticorps monoclonal murin, également dirigé contre l'antigène CD20 et marqué in vitro à l'^{131}I. Le tositumomab a été développé au début des années 1990 dans le traitement de lymphome non hodgkinien à lymphocytes B folliculaires. Le tositumomab n'est pas actuellement commercialisé en France, mais seulement aux États-Unis associé à une chimiothérapie. Le coût par patient s'élève à 26 000 $.

Le mécanisme d'action est lié au rayonnement de l'^{131}I capable d'atteindre, en moyenne, des cellules distantes de 1 mm du site de liaison et à la cytotoxicité classique des anticorps monoclonaux.

Bexxar® est commercialisé sous forme d'une trousse qui comprend deux emballages administrés en deux temps. D'abord, une perfusion intraveineuse de tositumomab à raison de 450 mg pendant 60 minutes, puis une perfusion intraveineuse de tositumomab à la dose de 35 mg et d'iode radioactif 131 à raison de 5,0 mCi pendant 20 minutes, pour établir le modèle dosimétrique. Le patient est alors soumis à une surveillance pendant 7 à 14 jours pour vérifier la distribution des composés. Si la distribution est appropriée, la phase thérapeutique est amorcée et elle se déroule alors pendant 7 à 14 jours. À cette phase, le tositumomab à la dose de 450 mg est administré par perfusion intraveineuse durant 60 minutes, suivie de la perfusion intraveineuse d'iode 131 et de 35 mg de tositumomab pendant 20 minutes.

Les effets indésirables les plus fréquents se répartissent en une toxicité gastrointestinale, une toxicité liée à la perfusion, comme l'hypotension, la fièvre et les frissons, des infections et de l'anémie.

II.3.2 LES ANTICORPS « NUS » *(2) (14)*

Ils sont spécifiques de l'antigène sur la cellule cancéreuse et peuvent être utilisés de manières différentes :

- Certains marquent la cellule cancéreuse pour qu'elle soit détruite par le système immunitaire.
- D'autres se fixent sur des antigènes par lesquels d'autres molécules favorisent la croissance tumorale. Par leur fixation, ils bloquent l'action des ligands d'origine.

La détermination du mécanisme prépondérant lors d'une utilisation chez l'homme reste un sujet de recherche important pour les années à venir. Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer le mode d'action sur la prolifération cellulaire des anticorps monoclonaux. La reconnaissance de la cellule tumorale par liaison de l'anticorps à l'antigène peut induire la mort des cellules tumorales par recrutement et activation des cellules effectrices du système immunitaire comme les cellules NK (*Natural Killer*), neutrophiles ou macrophages. Les anticorps monoclonaux peuvent directement induire la mort des cellules tumorales en induisant une toxicité cellulaire dépendante d'anticorps et une cytotoxicité dépendante du complément.

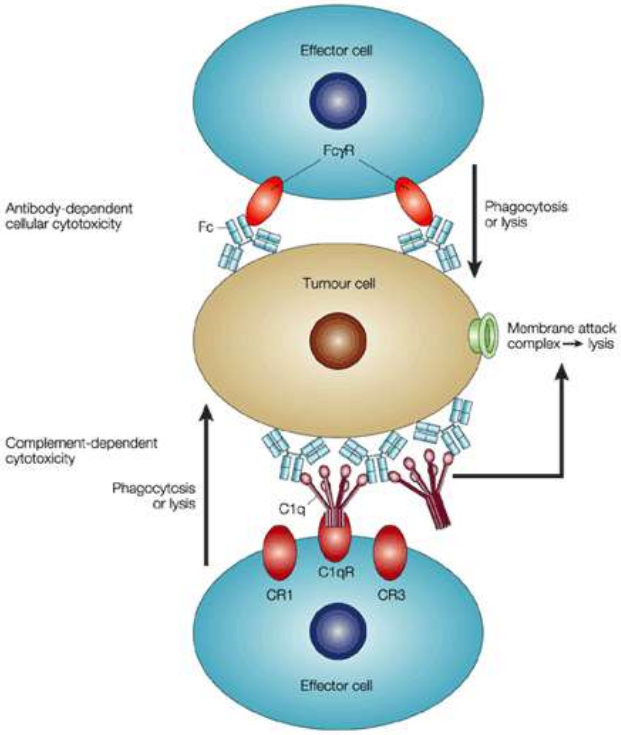

Figure 30 : Mécanisme de la réponse immunitaire spécifique antitumorale

Le mécanisme d'action des anticorps monoclonaux nus est donc basé sur l'existence d'un système immunitaire complet et induit une réponse immunitaire active.

Il existe un grand nombre d'anticorps monoclonaux utilisés dans le cadre des cancers. En général, chaque anticorps monoclonal est spécifique d'un cancer donné, c'est-à-dire de l'organe et de la cause de formation de la tumeur.

La diversité des anticorps monoclonaux se voit par la diversité de leurs modes d'action.

Les anticorps monoclonaux montrent un certain nombre d'effets secondaires peu importants comme des nausées, des maux de tête, de la fièvre, des diarrhées, de la fatigue, des frissons… Ces effets ne durent en général que le temps de la première cure. Ceci est du au déclenchement d'une réponse immunitaire nouvelle.

Cependant, des effets secondaires plus graves peuvent apparaître, comme des problèmes cardiaques, respiratoires, de tension…Les études cliniques sont aujourd'hui encourageantes et les effets secondaires sont tout de même plus acceptables (de par leur gravité ou leur fréquence) que ceux des thérapies anticancéreuses classiques.

II.3.2.1 LE RITUXIMAB *(2) (27) (70)*

Le rituximab (Mabthera®) est le premier anticorps monoclonal à visée thérapeutique à avoir obtenu l'AMM en 1998. Cet anticorps chimérique murin humanisé est un pur produit du génie génétique, dirigé contre l'antigène CD20. Il est aujourd'hui utilisé dans les lymphomes folliculaires de stade III-IV et dans les lymphomes non-hodgkiniens agressifs diffus à grandes cellules B. Il peut être également utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde.

II.3.2.1.1 ***UNE CIBLE DE CHOIX : LE CD20*** *(20) (48)*

L'antigène CD20 est exprimé sur 95% des cellules B des lymphomes non hodgkiniens. C'est une protéine membranaire dont l'expression est restreinte aux cellules précurseurs B et aux cellules B matures. Il n'est pas exprimé sur les cellules souches et les cellules pro-B et disparaît lorsque les cellules B normales se différentient en plasmocytes secrétant des anticorps. Utiliser le CD20 comme cible est donc un bon moyen de maintenir un taux d'immunoglobuline relativement stable et d'éviter potentiellement certaines infections.

Le CD20 serait également un constituant du complexe de signal de transduction impliqué dans la régulation de la prolifération des cellules B après activation.

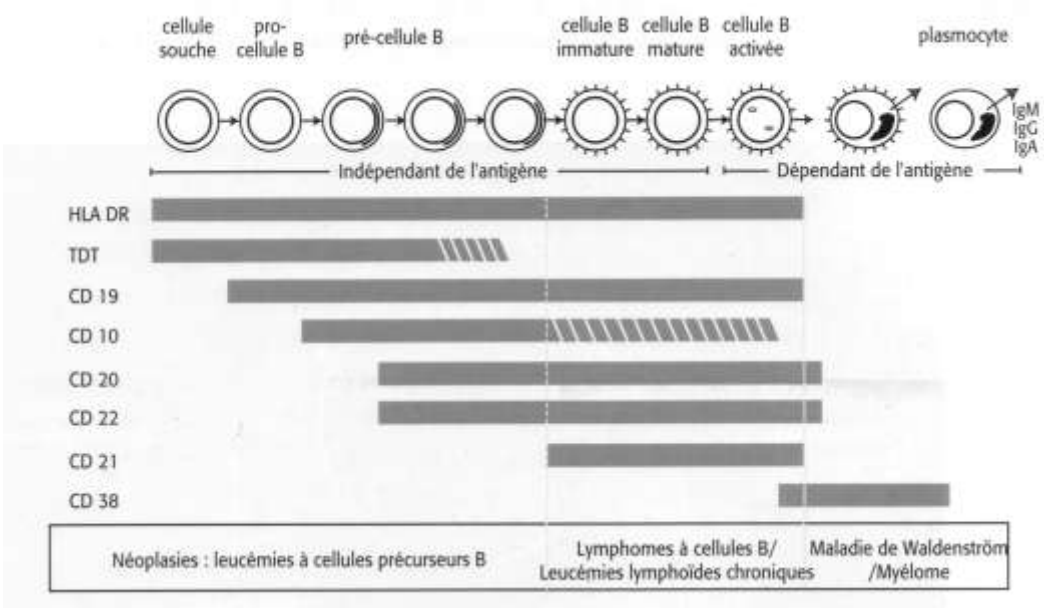

Figure 31 : Expression des antigènes sur la lignée B lymphocytaire

De plus, l'antigène CD20 ne circule pas dans le plasma. Il n'y a donc pas de compétition pour la fixation de l'anticorps avec une forme libre de l'antigène.

II.3.2.1.2 MODE D'ACTION (5) (47)

L'action cytotoxique du rituximab s'explique par trois mécanismes :

- une action sur l'apoptose,
- une cytotoxicité complément-dépendante,
- une cytotoxicité anticorps-dépendante.

L'activation de l'apoptose est essentiellement liée à la voie mitochondriale par le cytochrome C, aboutissant à l'activation de la caspase 3. Le rituximab est aussi capable de réduire l'expression de molécules antiapoptotiques par exemple par la synthèse autocrine d'IL-10 qui va réduire la production de Bcl-2 et activer ainsi la caspase 3.

La cytotoxicité dépendante du complément permet d'expliquer la lyse cellulaire par une activation du complément grâce à la portion Fc du rituximab.

La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps s'effectue par différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules NK et polynucléaires) capables de fixer la portion Fc du rituximab, qui lui-même est relié aux cellules cancéreuses CD20+ par son fragment Fab. Cette toxicité est également régulée par la nature et l'affinité des récepteurs Fc.

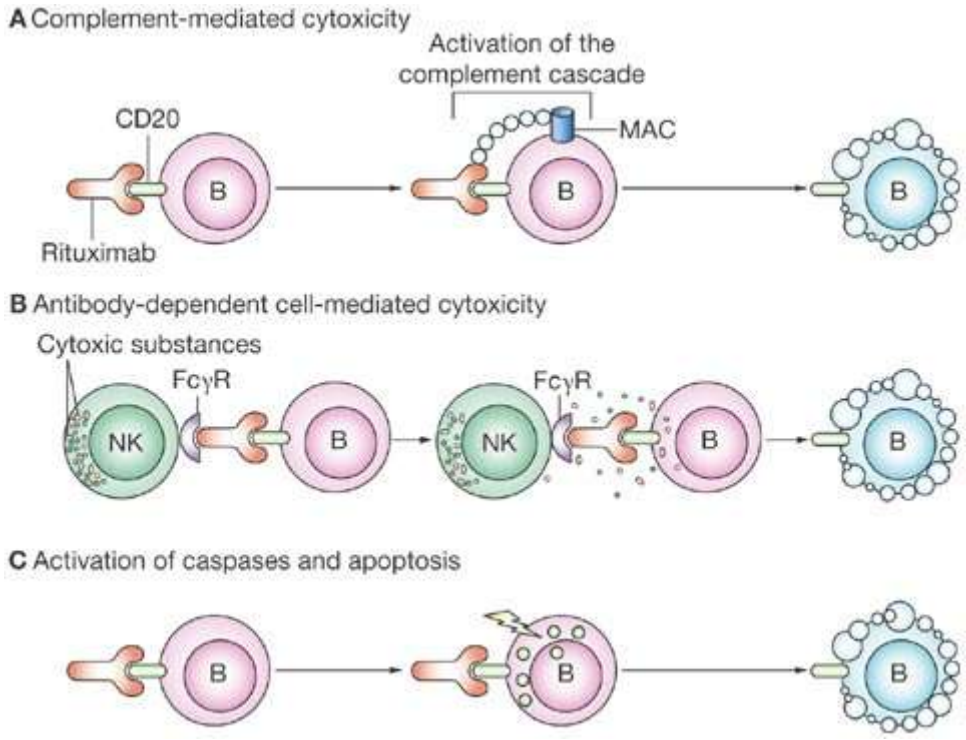

Figure 32 : Modes d'action principaux du rituximab *(47)*

La protéine CD20 agit probablement comme un canal ionique régulant les flux calciques transmembranaires. Après activation elle aurait une action sur la différentiation des lymphocytes B. Un autre mécanisme d'action du rituximab a été avancé. La liaison du CD20 à un anticorps monoclonal inhiberait la différentiation et bloquerait leur progression vers les stades S, G2 et M du cycle cellulaire.

II.3.2.1.3 GALENIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Mabthera® se présente sous deux formes :

- en boîte de deux ampoules de 100 mg de rituximab (282 €)
- en boîte d'une ampoule de 500 mg de rituximab (1410 €)

Il est utilisé dilué dans du sérum glucosé à 5% ou dans du sérum physiologique pour obtenir une concentration de 1 à 4 mg/ml.

La dose habituelle est de 375 mg/m^2, une fois par semaine pendant 4 semaines. On recommande de débuter la perfusion en IV lente à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Les perfusions suivantes commenceront à 100 mg/h et seront augmentées de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h.

II.3.2.1.4 EFFETS INDESIRABLES

Les effets secondaires les plus fréquents sont liés à la perfusion. On observe, principalement au cours des deux premières heures de la fièvre, des frissons et des tremblements, accompagnés parfois d'hypotension et de bronchospasme (syndrome de relargage de cytokines). Ces symptômes sont habituellement réversibles, et diminuent au fur et à mesure des administrations.

On observe également des effets hématologiques de type neutropénies, thrombocytopénie et anémie. Malgré la déplétion en lymphocytes B attendue avec Mabthera®, le risque d'augmentation du taux d'infections reste inférieur à celui qui est observé avec une chimiothérapie classique.

Pour éviter ces risques, une prémédication a été mise en place, consistant en l'administration d'un antalgique (paracétamol), d'un antihistaminique, et éventuellement d'une corticothérapie.

Comme de nombreuses molécules, il existe des phénomènes de résistance à l'action du rituximab.

- Il a été observé que des anticorps anti-chimériques peuvent se développer dans l'organisme et provoquer l'inefficacité de Mabthera®.
- Certains lymphomes en rechute n'expriment plus le CD20, le rituximab ne trouvera donc plus sa cible.
- Après fixation du rituximab sur le CD20, différentes modifications qui touchent les couches lipidiques et la signalisation intracellulaire peuvent réduire son efficacité.

II.3.2.2 LE TRASTUZUMAB *(2) (23) (51) (56) (66)*

Le trastuzumab (Herceptin®) a été le second anticorps approuvé pour le traitement des cancers en 1998, et le 1er pour le traitement des tumeurs solides. Cet anticorps est utilisé en première ligne pour le cancer du sein métastatique avec surexpression du récepteur HER2. Le trastuzumab est un anticorps humanisé dirigé contre ce récepteur HER2 surexprimé dans un quart des cancers du sein.

II.3.2.2.1 LA CIBLE : LE RECEPTEUR HER2 (36)

Le gène de HER2 (Human Epidermal Growth Factor) est un proto-oncogène surexprimé dans 20 à 30% des cancers du sein. Cette surexpression est due à une amplification génique, qui entraîne l'augmentation de la transcription de l'ARNm HER2 et donc de la synthèse et de l'expression de son récepteur à la surface cellulaire. Les cellules mammaires anormales présentent une plus grande proportion de protéines HER2 que les cellules normales. HER2 intervient dans les mécanismes de régulation cellulaire, et cette surexpression va provoquer une activation et une transformation en cellule maligne.

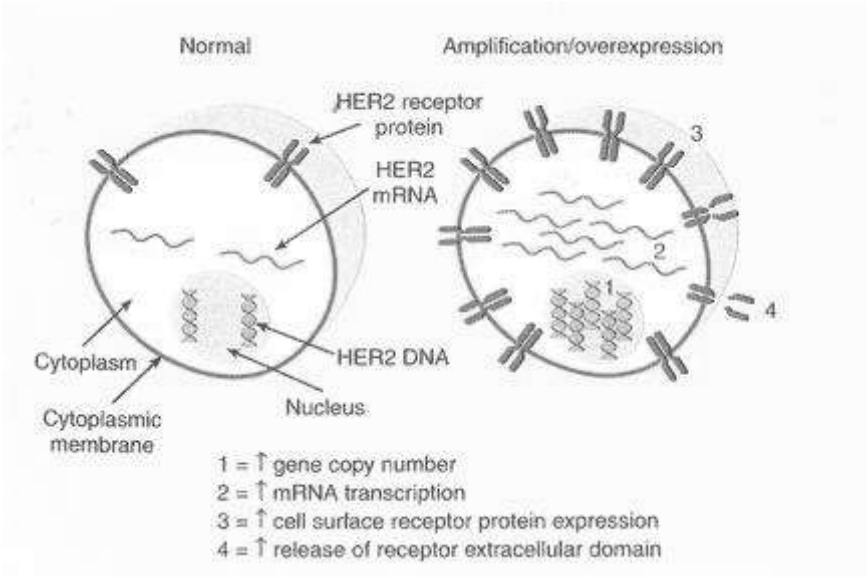

Figure 33 : Surexpression du récepteur HER2 *(36)*

La présence de HER2 en surnombre est reconnue comme un facteur de mauvais pronostic du cancer du sein et une réponse aux traitements classiques incertaine. C'est à partir de cette observation que la recherche contre le cancer c'est tourné vers cette cible thérapeutique.

II.3.2.2.2 MODE D'ACTION (36)

Le mécanisme d'action de l'Herceptine® responsable de l'effet antitumoral n'a pas encore été totalement élucidé, mais les principaux sont :

- un effet antiprolifératif en bloquant sélectivement les récepteurs HER2, entraînant une inhibition de la prolifération cellulaire,

- un effet cytotoxique puissant en faisant intervenir les mécanismes immunitaires en augmentant la cytotoxicité anticorps-dépendante.

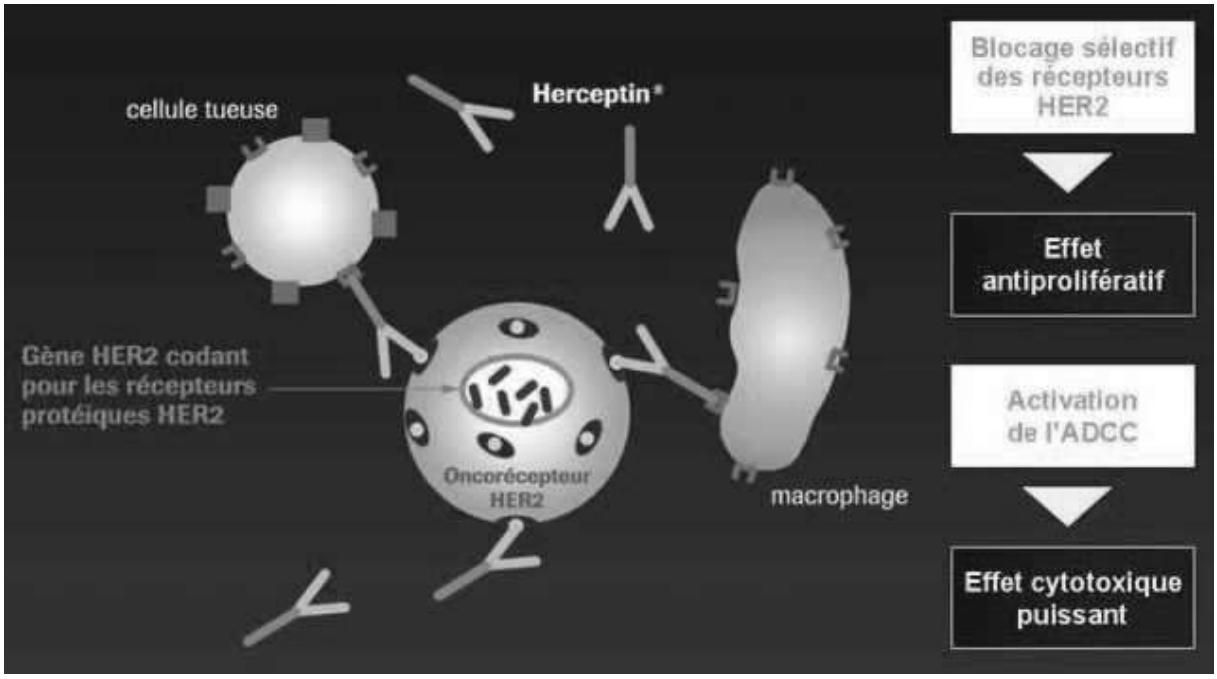

Figure 34 : Actions principales du trastuzumab

A ces effets s'ajouteraient :

- une inhibition du signal de croissance cellulaire propre à HER2. L'Herceptine® rendrait impossible l'amplification du gène de l'HER2 et donc empêcherait l'augmentation du nombre de récepteurs à la surface de la cellule,

- une stimulation de l'internalisation et de la dégradation des récepteurs HER2. Cette internalisation diminue la possibilité pour les cellules de capter l'EGF responsable, par une cascade enzymatique, de la prolifération cellulaire.

- la diminution de l'expression du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) et d'autres facteurs angiogéniques.

II.3.2.2.3 GALENIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Le trastuzumab (Herceptine®) se présente sous forme de flacon contenant 150 mg de poudre.

Un test HER2 doit être obligatoirement effectué avant le début du traitement par l'Herceptine® pour s'assurer de la présence du récepteur chez le malade à traiter. L'anticorps est inactif chez les patientes ne surexprimant pas HER2 et peut même devenir toxique.

Ce médicament peut être associé à une chimiothérapie (comme le paclitaxel). Il est administré par perfusion intraveineuse de quatre vingt dix minutes. Le patient doit être surveillé pendant six heures après la première perfusion et pendant deux heures pour les perfusions suivantes en cas d'apparition de symptômes dus à la perfusion. En cas de bonne tolérance à la dose perfusée, on peut diminuer le temps de charge à trente minutes.

L'Herceptine® doit être administrée jusqu'à la régression de la maladie sans effectuer de diminution de dose toutes les semaines. La dose de charge est de 4 mg/kg puis la dose d'entretien de 2mg/kg.

II.3.2.2.4 EFFETS INDESIRABLES

L'Herceptine® est en général un traitement très bien toléré mais on peut observer parfois des symptômes tels que des fièvres et des frissons essentiellement liés à la perfusion. Il a également été observé pour un faible pourcentage de la population soignée une cardiotoxicité. Ce risque est augmenté quand on associe l'Herceptine® aux anthracyclines. Cette association doit donc être évitée. Des évènements pulmonaires tels que des dyspnées, des bronchospasmes et des hypoxies ont été observés mais sont des réactions également liées à la perfusion.

II.3.2.3 LE CETUXIMAB *(27) (28) (49)*

Le cetuximab (Erbitux®) est un anticorps chimérique de type Ig G1 construit à partir d'anticorps murins dirigés contre le récepteur HER1. Il a été approuvé en 2004 par la FDA et est aujourd'hui utilisé dans de nombreux pays pour traiter les patients atteints de cancer du côlon métastasé. D'autres localisations tumorales (tête et cou, cancer bronchique…) sont en cours d'expérimentation.

II.3.2.3.1 LA CIBLE : L'EGFR

L'EGFR est un proto-oncogène qui fait partie de la famille des récepteurs de facteurs de croissance HER à activité tyrosine kinase. Il est exprimé à la fois par les tissus sains et les tissus malins. En association avec ses ligands, il joue un rôle important dans la progression du cycle cellulaire, l'angiogenèse, la prolifération, la différentiation et la survie cellulaire.

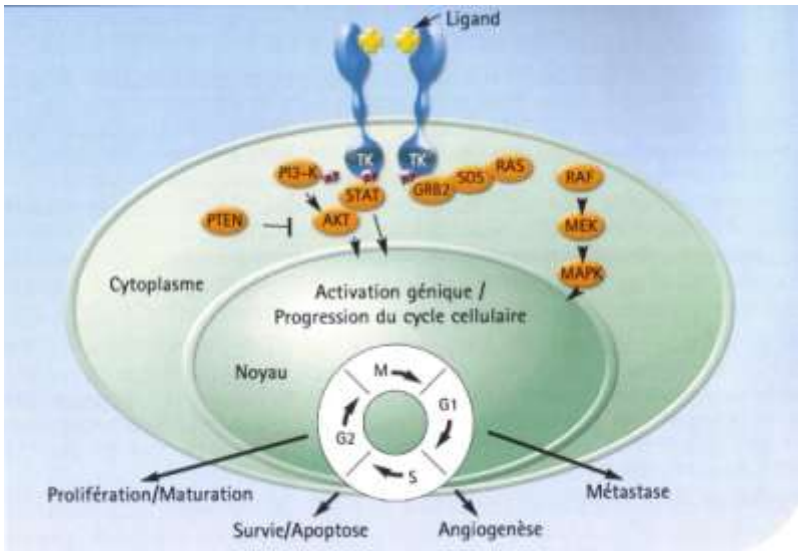

Figure 35 : Transduction du signal par l'EGFR *(28)*

La dérégulation des voies de transduction du signal de l'EGFR peut induire le développement et la progression de tumeurs. Il est impliqué dans le développement de nouveaux vaisseaux sanguins, indispensables à la progression tumorale et aux métastases. De plus, l'activation de l'EGFR favorise la survie cellulaire par la voie anti-apoptotique.

Le degré élevé d'expression de l'EGFR et ses ligands joue donc un rôle important dans la croissance tumorale, ce qui justifie son ciblage dans le traitement du cancer.

II.3.2.3.2 MODE D'ACTION

Erbitux® se lie avec l'EGFR avec une affinité environ 5 à 10 fois supérieure à celle de ses ligands naturels et va ainsi bloquer leur liaison avec le récepteur. Il se lie également avec une variante de l'EGFR, l'EGFRvIII, exprimé par un grand nombre de tumeurs solides mais pas par les tissus sains. Il en résulte une diminution de l'activation de la tyrosine kinase et de la cascade de transduction du signal impliquée dans les voies de régulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose.

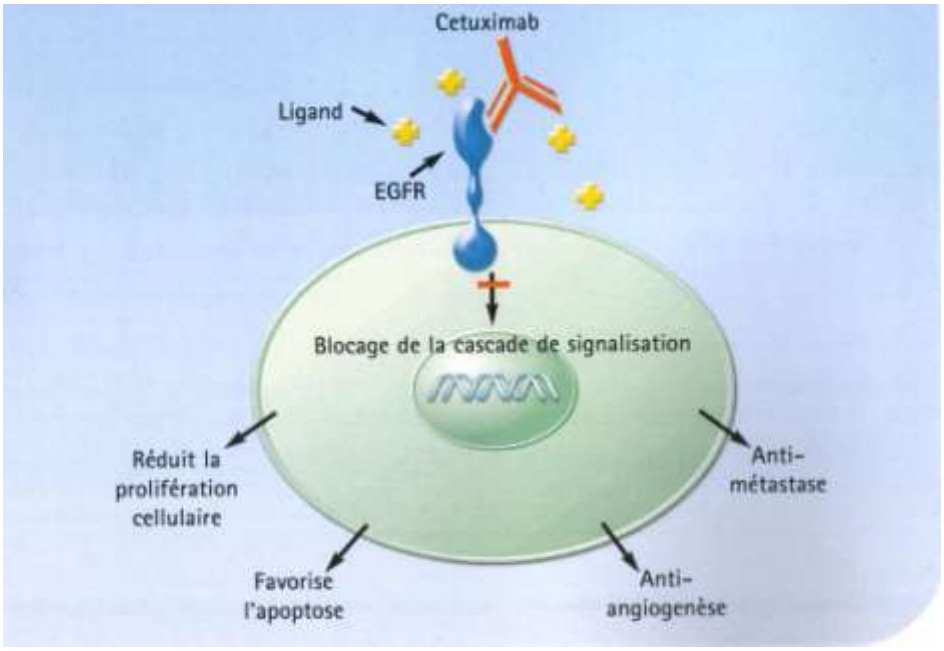

Figure 36 : Action du cetuximab *(28)*

Le cetuximab, par inhibition de la transduction du signal EGFR, diminue également le taux de l'enzyme responsable de la réparation de l'ADN. D'autres études ont montré qu'il inhibe également la production de plusieurs facteurs angiogéniques.

Erbitux® stimule l'intériorisation de l'EGFR qui peut se traduire par une dégradation et une down-regulation, à l'origine d'une diminution des récepteurs à la surface cellulaire.

Enfin, le cetuximab recrute également les cellules immunes cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR.

II.3.2.3.3 GALENIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Erbitux® se présente en solution pour perfusion dans des flacons de 50 ml. Chaque millilitre de solution contient 2 mg de cetuximab.

Ce médicament doit être administré par perfusion IV une fois par semaine, et le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que la maladie reprenne le dessus.

La dose initiale est de 400 mg/m² de surface corporelle en 120 minutes. Les doses suivantes sont de 250 mg/m² chacune administrée en 60 minutes. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 5 ml/min.

Une surveillance étroite du patient est nécessaire pendant et au moins une heure après la fin de la perfusion. Une prémédication est recommandée avec un anti-allergique avant chaque administration.

II.3.2.3.4 EFFETS INDESIRABLES

Le cetuximab est très bien toléré, seul ou en association avec la chimiothérapie. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont :

- des réactions d'hypersensibilité liées au fait qu'il s'agisse d'un anticorps monoclonal. Ce risque explique la surveillance médicale pendant et après la perfusion ainsi que la disponibilité immédiate d'un matériel de réanimation.

- des réactions cutanées associées au mécanisme d'action d'Erbitux ®. En effet, le récepteur EGFR est abondamment exprimé dans la peau. En général, elles disparaissent sans séquelles si les ajustements posologiques recommandés sont respectés.

- des effets indésirables respiratoires de type dyspnée, pneumonie ou encore bronchite ont été décrits chez les patients atteints de cancer avancé.

II.3.2.4 L'ALEMTUZUMAB *(27) (35)*

Le Mabcampath® ou alemtuzumab est un anticorps humanisé de type IGg, produit par génie génétique et dirigé contre la glycoprotéine CD52 qui est présente notamment à la surface des lymphocytes B et T périphériques.

L'alemtuzumab a reçu une autorisation de mise sur le marché de la Commission Européenne et de la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis en 2001 pour le traitement des patients souffrant de leucémie lymphoïde chronique de type B chez qui le phosphate de fludarabine (Fludara(MD)®), le traitement de deuxième intention usuel de la LLC-B, a échoué, ou pour ceux qui souffrent de la forme chronique et réfractaire de la maladie.

II.3.2.4.1 LA CIBLE : LE CD52

L'antigène CD52 est une glycoprotéine qui est exprimée essentiellement sur les lymphocytes, les monocytes et les éosinophiles. On peut également le trouver sur les cellules épithéliales de l'épididyme et des vésicules séminales de l'homme. Il est absent de la surface des plaquettes, des érythrocytes et des cellules souches.

La fonction du CD52 reste aujourd'hui inconnue.

Cet antigène n'est pas spécifique des cellules cancéreuses, mais le fait qu'il soit exprimé dans 95% des lymphocytes B et T en fait une cible intéressante dans le traitement de la LLC-B.

II.3.2.4.2 MODE D'ACTION

L'utilisation thérapeutique de l'alemtuzumab est liée comme le rituximab à trois mécanismes :

- une action sur l'apoptose,
- une cytotoxicité complément-dépendante,
- une cytotoxicité anticorps-dépendante.

Ces trois activités aboutissent à la lyse des lymphocytes.

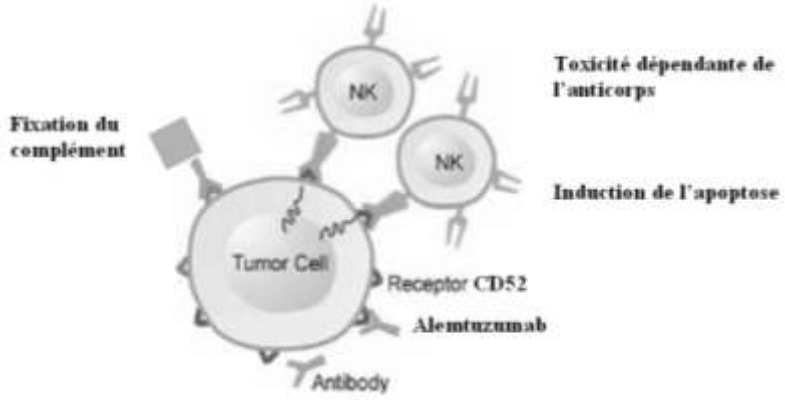

Figure 37 : Mode d'action du Mabcampath®

II.3.2.4.3 GALENIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

L'alemtuzumab (Mabcampath®) se présente sous forme de boîte de 3 ampoules contenant chacune 3 ml de solution pour perfusion intraveineuse à 10 mg de produit par millilitre.

Durant la première semaine de traitement, Mabcampath® doit être administré à des doses croissantes : 3 mg au jour 1, 10 mg au jour 2 et 30 mg au jour 3 (en présumant que chaque dose est bien tolérée). Par la suite, la dose recommandée est de 30 mg par jour, administrée 3 fois par semaine un jour sur deux, sur une période de 12 semaines au maximum. Toutes les doses doivent être administrées en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures environ.

Une prémédication avec un antalgique (paracétamol), un antihistaminique (diphénhydramine) et une corticothérapie, doit être systématiquement instaurée avant chaque perfusion.

II.3.2.4.4 EFFETS INDESIRABLES

Tout comme le rituximab, l'alemtuzumab possède une plus faible toxicité que la plupart des médicaments anticancéreux.

Toutefois certains effets indésirables restent possibles. Le phénomène le plus couramment rencontré est le syndrome de relargage des cytokines. Ce syndrome se caractérise par une dyspnée sévère, avec bronchospasme et hypoxie, et associée à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-oedèmes. Ce syndrome peut

s'accompagner d'un syndrome de lyse tumorale qui se traduit par une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hypocalcémie, une insuffisance rénale aiguë, une augmentation des LDH.

L'alemtuzumab s'attaquant aux cellules de l'immunité, dans le but de limiter les risques de maladies opportunistes, il est fortement recommandé de mettre en place une prophylaxie anti-infectieuse pendant le traitement et de la poursuivre après l'arrêt du traitement par Mabcampath® jusqu'à ce que le taux des lymphocytes redevienne suffisant.

L'antigène CD52 étant exprimé au niveau de l'appareil reproducteur masculin. La monographie de produit indique que Mabcampath® peut provoquer la perte de spermatozoïdes matures et qu'il pourrait causer une stérilité chez les hommes. Cependant, aucune étude n'a été menée dans le but de déterminer l'effet de cette perte ou la durée de cette stérilité potentielle.

II.4 CONCLUSION

Un autre anticorps monoclonal est aujourd'hui utilisé, le bevacizumab. Il sera traité plus tard car son mode d'action n'est pas basé sur la mobilisation du système immunitaire.

Le traitement de certaines tumeurs est maintenant possible par l'utilisation d'anticorps nus ou conjugués. Certaines molécules sont encore au stade expérimental, mais nous l'avons vu, d'autres sont désormais utilisées seules ou couplées le plus souvent à une thérapie classique comme la chimiothérapie. Cependant, les résultats cliniques montrent une plus grande efficacité de cette thérapie sur les tumeurs hématologiques que les tumeurs solides. En effet, la pénétration et l'accessibilité des anticorps monoclonaux sont plus difficiles dans les tumeurs solides tout comme l'infiltration des cellules du système immunitaire indispensable à leur action.

Les anticorps monoclonaux entraînent comme la plupart des médicaments des effets secondaires non négligeables, et il est important de noter que ces effets indésirables sont moins importants que les thérapies anticancéreuses classiques. Les progrès ont déjà permis de produire des molécules de moins en moins immunogènes, mais la recherche doit aussi se concentrer sur la diminution de certains problèmes comme la cardiotoxicité du trastuzumab et sur les mécanismes de résistance.

Des études sont encore nécessaires pour déterminer la place de l'immunociblage dans l'arsenal thérapeutique des cancers, mais il parait évident que les anticorps monoclonaux occuperont une place très importante dans les prochaines décennies.

III LES INHIBITEURS DES RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE

III.1 LES RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE

Les kinases sont un important ensemble d'enzymes servant à la transmission de signaux au noyau des cellules, afin d'assurer le bon déroulement de certains processus biologiques, tels que la croissance et la différenciation cellulaires.

Les Récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) sont des protéines transmembranaires, possédant un domaine extracellulaire comportant le site de fixation du ligand (facteur de croissance…) et un domaine intracellulaire permettant la phosphorylation de résidus tyrosine.

Ces récepteurs agissent comme une sorte de sonnette pour la cellule. En effet, étant donné qu'une partie de ces récepteurs se situe hors de la cellule et une autre à l'intérieur, ces protéines servent de relais pour « transmettre des messages » vers l'intérieur de la cellule, afin de l'informer de ce qui se passe à l'extérieur.

Une kinase est normalement inactive, et pour être activée, un résidu tyrosine doit être phosphorylé. Une fois qu'un ligand qui se trouve à l'extérieur de la cellule se lie à la portion extracellulaire du récepteur, il s'opère alors une autophosphorylation du côté intracellulaire. L'ajout de ce groupement phosphate entraîne un changement de conformation de la protéine, ce qui indique au milieu intracellulaire qu'à l'extérieur, la situation a changé. Grâce à ce changement de conformation, certaines protéines qui se trouvent dans le milieu intracellulaire peuvent désormais se lier à la partie interne du RTK, ce qui déclenche une cascade d'événements intracellulaires à l'origine par exemple de la croissance de la cellule.

Il arrive souvent que, dans certaines cellules humaines cancéreuses, les RTK ont subi une mutation et sont suractivés. Ce processus est alors dérégulé. Le RTK peut demeurer continuellement actif et transmettre des signaux au milieu intracellulaire indépendamment de ce qui se passe à l'extérieur de la cellule.

Le but des anticancéreux qui agissent spécifiquement sur les RTK sera d'empêcher leur phosphorylation afin de bloquer la transmission des signaux responsables de la prolifération de la tumeur. *(2) (51) (64) (83)*

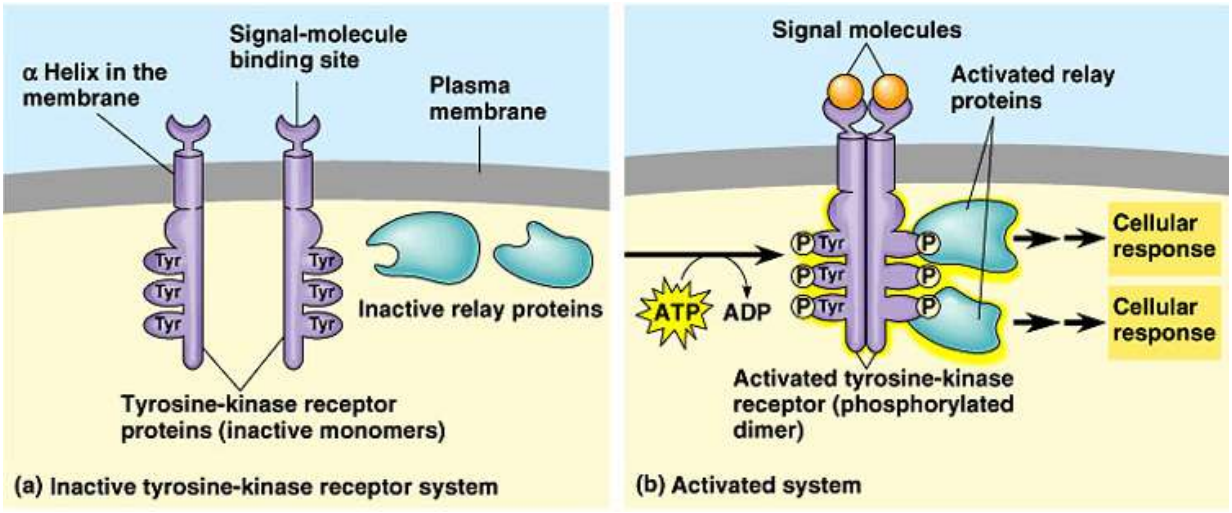

Figure 38 : Activation des récepteurs à activité tyrosine kinase

La partie extracellulaire des RTK comprend des domaines permettant la dimérisation du récepteur (domaine riche en cystéine et en leucine). Le domaine transmembranaire est composé d'une séquence hydrophobe permettant au récepteur d'être ancré dans la membrane. Le domaine intracellulaire du récepteur à activité tyrosine kinase est lui formé de deux parties : une partie N-terminale, qui fixe l'ATP, et une partie C-terminale ayant une activité phosphotransférase. L'activité kinasique résulte de l'autophosphorylation sur les résidus tyrosine dans le domaine catalytique, ce qui n'a aucun effet sur l'expression et la localisation des récepteurs à la surface des cellules. Cependant, elle est fondamentale pour l'activation de la transduction et pour l'induction de la prolifération et la différenciation cellulaire. *(64)*

Il existe différents récepteurs à activité tyrosine kinase: récepteurs à l'EGF, ou PDGF, ou FGF, ou VEGF…

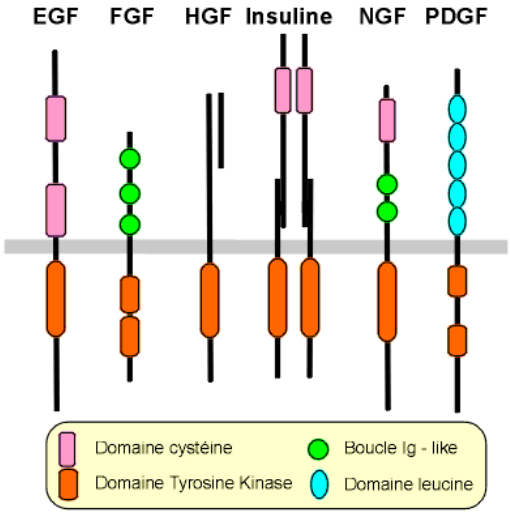

Figure 39 : Quelques récepteurs à activité tyrosine kinase *(64)*

III.1.1 LES RECEPTEURS EGFR *(9) (80)*

L'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) est un récepteur à activité tyrosine kinase de la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermique. Ils font partie des premiers oncogènes qui ont été identifiés. Cette famille comprend quatre types de récepteurs : HER1, HER2, HER3 et HER4 (également appelés ErbB1, ErbB2, ErbB3 et ErbB4). Ces récepteurs ont pour ligands principaux l'EGF et le TGFα (Transforming growth factor alpha).

L'EGFR est exprimé de façon anormale dans de nombreux cancers et il est décrit qu'un taux anormalement élevé de ce récepteur est fréquemment associé à un pronostic clinique défavorable et à l'apparition précoce de phénomènes de résistance aux agents cytotoxiques. Son action provoque une augmentation de l'angiogenèse, de la prolifération cellulaire, du nombre de métastases et diminue le phénomène d'apoptose. Les processus biologiques impliquant l''EGFR qui stimulent normalement la croissance cellulaire sont constamment en activité, menant à la croissance non contrôlée et excessive de la cellule cancéreuse.

La fixation d'un ligand provoque la dimérisation du récepteur, induisant un changement conformationnel du domaine intracellulaire qui déclenche l'activité tyrosine kinase. La fixation de l'ATP sur le site catalytique fournit le substrat phosphate nécessaire à la phosphorylation. Ensuite l'autophosphorylation dans la partie C-terminale du récepteur permet le recrutement de nouvelles molécules (GRB2, STAT…). L'interaction de ces protéines adaptatrices avec le récepteur déclenche alors la transduction du signal par différentes voies de signalisation régulées par l'EGFR :

- La voie des MAP kinases (Mitogen Activated Protein kinase) qui induit l'activation de facteurs de transcription. Cette voie est plus particulièrement impliquée dans la prolifération et la différentiation cellulaire.
- La voie des PI3 kinases impliquée dans la survie cellulaire. Elle est responsable de la régulation de voies antiapoptotiques.
- La voie de STAT 3 et la voie de la PLCγ qui régulent la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, l'apoptose et l'angiogenèse.

Le signal de prolifération de l'EGFR est connecté à d'autres voies de signalisation cellulaires qui font encore l'objet de nombreuses recherches. On observe deux types d'interactions principales :

- Une protéine G, activée par son récepteur GPCR déclenche une mobilisation du calcium intracellulaire qui provoque l'activation de Pyk2 (Proline-rich tyrosine kinase 2). Cette protéine kinase va phosphoryler Src (une autre tyrosine kinase) et va, indirectement, activer la voie de l'EGFR.
- Le récepteur GPCR est aussi responsable de l'activation métalloprotéases extracellulaires, qui vont cliver HB-EGF, réservoir d'EGF qui sera libéré pour activer le récepteur.

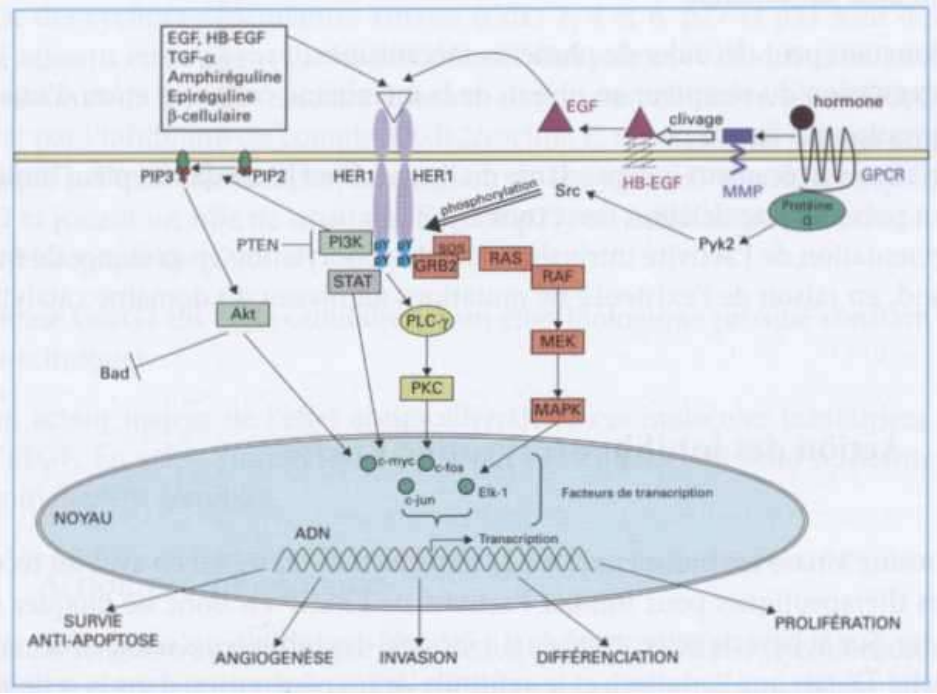

Figure 40 : Signalisation intracellulaire de l'EGFR

III.1.2 LE RECEPTEUR PDGFR *(21)*

Le PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) est une protéine sécrétée essentiellement par les plaquettes, par l'endothélium et les monocytes. Cette sécrétion est activée par le TNFα, la thrombine et l'angiotensine. Le PDGF en se liant à son récepteur augmente la synthèse de certaines protéines, l'activité d'une collagénase et la prolifération cellulaire. Il a un effet vasoconstricteur et angiogénique.

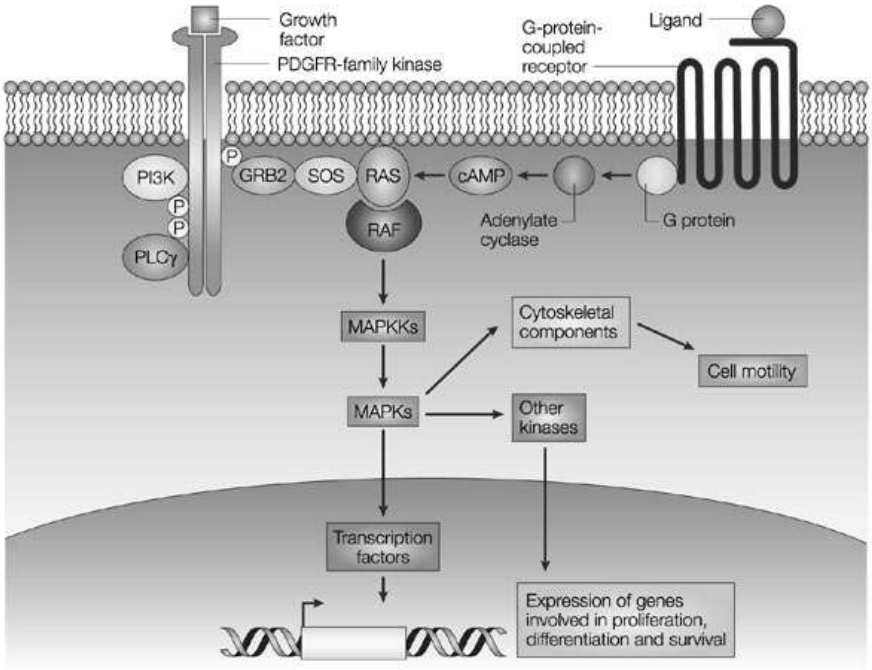

Figure 41 : Signalisation intracellulaire du PDGFR

III.2 ACTION DES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

L'activité tyrosine kinase est donc indispensable à la transduction du signal. Une des stratégies thérapeutiques pour inhiber l'activité de l'EGFR est de bloquer son activité tyrosine kinase. C'est pour cette raison qu'il a été créé des inhibiteurs compétitifs et spécifiques, comme l'erlotinib et le gefitinib. Après leur pénétration dans la cellule, ces molécules agissent en entrant en compétition avec l'ATP, rendant inactif le récepteur, les cascades de signalisation en aval et ayant des conséquences sur la prolifération, l'apoptose, l'invasion, la différenciation cellulaire… *(64)*

- **Blocage du cycle cellulaire :**

Par le blocage de la voie des MAPK, on obtient un arrêt du cycle cellulaire en G0/G1 et une augmentation de l'expression des régulateurs de cyclines-dépendantes kinases (Cdk).

- **Action pro-apoptotique :**

Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR produisent un effet pro-apoptotique, par activation de certaines protéines pro-apoptotiques ou par l'inhibition d'autres protéines antiapoptotiques.

- **Action sur la réparation de l'ADN :**

Les inhibiteurs tyrosine kinase exercent des effets sur les mécanismes de réparation de l'ADN en entraînant une diminution du taux de protéines nucléaires impliquées dans la réparation de cassures double brin de l'ADN. Les connections entre l'EGFR et ces mécanismes de réparation sont encore mal identifiées.

- **Action sur la différentiation :**

La différentiation cellulaire fait suite à l'activation de la voie de MAPK qui selon la stimulation entraîne une réponse de type croissance ou différentiation cellulaire. Lors d'une stimulation prolongée aux facteurs de croissance, on observe un arrêt en phase G0/G1 pendant lequel les mécanismes de différentiation cellulaire ont lieu. Les inhibiteurs de tyrosine kinase, entraînant l'arrêt en G0/G1, ont tendance à jouer un rôle sur cette différentiation.

- **Action sur l'angiogenèse :**

La plupart du temps, l'environnement des tumeurs sensibles aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR est modifié par le traitement. En effet, une diminution de la vascularisation tumorale et des propriétés d'invasion sont régulièrement observées par diminution de production de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

III.3 MOLECULES UTILISEES

III.3.1 L'IMATINIB (GLIVEC®) *(27) (34)*

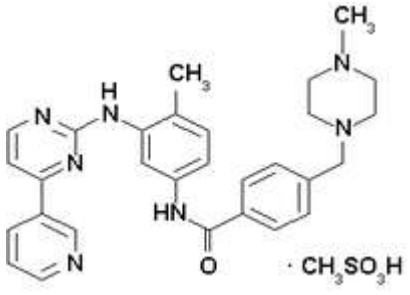

Figure 42 : Structure de l'imatinib

L'imatinib et le premier inhibiteur de tyrosine kinase disponible ayant obtenu une autorisation communautaire européenne de mise sur le marché en novembre 2001, moins de 3 ans et demi après les premiers essais de phase I. En France il possède l'AMM chez l'adulte

dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome de Philadelphie positive (Bcr-Abl) en phase chronique, après échec du traitement par l'interféron alpha, en phase accélérée ou en crise blastique. C'est le premier médicament qui cible directement l'anomalie biologique à l'origine de la LMC.

III.3.1.1 LA CIBLE : LA PROTEINE BCR-ABL *(77)*

La LMC a pour origine une translocation chromosomique qui s'effectue entre les chromosomes 9 et 22. Cette translocation aboutit à la fusion anormale des gènes (Bcr) sur le chromosome 22 et Abelson (Abl) sur le chromosome 9. Cela forme un chromosome anormal appelé chromosome de Philadelphie. Le gène résultant de cette fusion est noté Bcr-Abl et il produit des protéines de fusion Bcr-Abl anormales qui peuvent exister sous deux formes. La protéine de fusion Bcr-Abl possède une activité tyrosine kinase constitutive. La phosphorylation est permanente ce qui induit un cycle cellulaire anormal (prolifération) et un comportement anti-apoptotique.

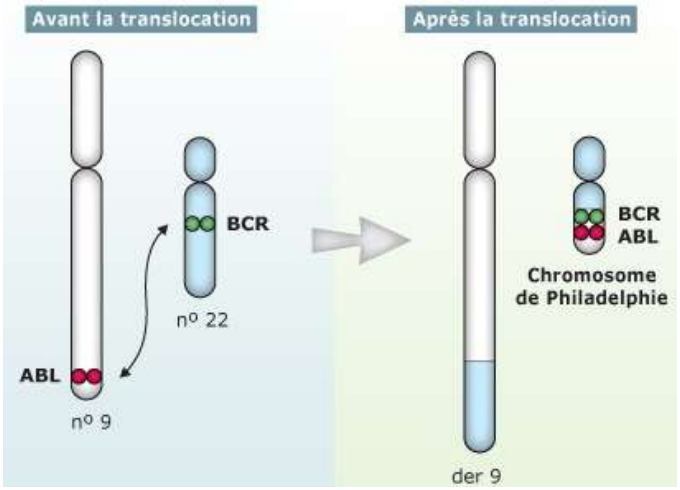

Figure 43 : Le chromosome de Philadelphie

III.3.1.2 MODE D'ACTION

Le chromosome de Philadelphie est caractéristique de la LMC et ce rôle central a conduit différentes équipes à cibler la fonction de la protéine qu'il engendre, et donc à développer des inhibiteurs de tyrosine kinase.

L'imatinib est une petite molécule sélectionnée pour sa capacité à inhiber l'activité tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl. Il agit par inhibition compétitive avec le site de liaison de l'ATP du domaine tyrosine kinase de la protéine Abl. En bloquant ce site de liaison, il inhibe la capacité de la protéine Abl à transférer des groupes phosphates de l'ATP et à phosphoryler les résidus tyrosines des protéines substrats. Cette inhibition va empêcher la transduction du signal lié à Bcr-Abl. La prolifération cellulaire est alors à son tour inhibée et les cellules porteuses du chromosome de Philadelphie sont détruites par apoptose. Cette molécule n'agit pas seulement par compétition directe avec les molécules d'ATP, elle stabilise la forme inactive de Abl en déplaçant l'équilibre physiologique de conformation au détriment de la forme active.

Glivec® inhibe également deux autres tyrosines kinases :

- c-Kit qui est le récepteur d'un facteur de croissance,
- et le récepteur du PDGF

Il a ainsi été démontré que l'imatinib inhibe sélectivement la croissance des cellules souches de LMC et les unités granulocytes macrophages formant les colonies issues de patients atteints de LMC

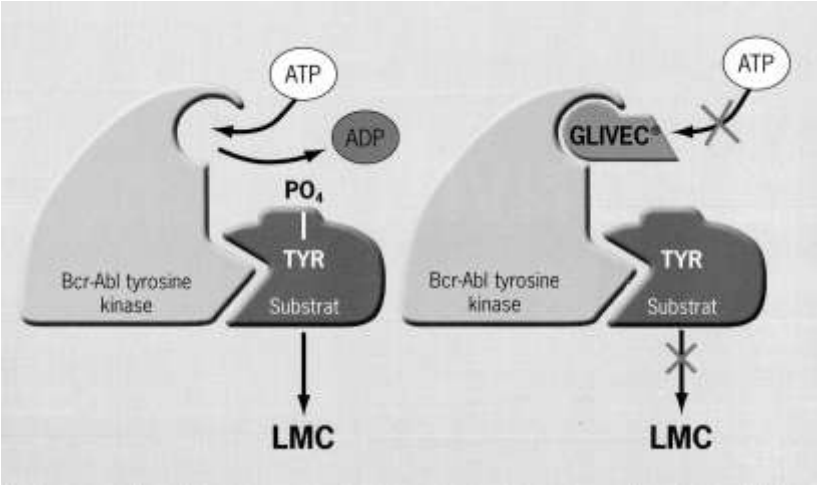

Figure 44 : Blocage par le Glivec® *(34)*

III.3.1.3 GALENIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

L'imatinib se présente à la fois sous forme de gélules à 50 mg ou 100 mg et sous la forme de comprimés à 100 mg ou 400 mg.

Les doses de 400 mg ou 600 mg devront être administrées en une prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg devra être répartie en deux prises de 400 mg par jour, matin et soir.

Les posologies recommandées sont :

- Patients en phase chronique de LMC : 400 mg/j. (83,96 € / jour)
- Patients en phase accélérée : 600 mg/j. (126,36 € / jour)
- Patients en crise blastique : 600 mg/j. (126,36 € / jour)

Le traitement est poursuivi jusqu'à une nouvelle progression de la maladie. L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète n'a pas été étudié.

En l'absence d'effets indésirables sévères et de neutropénie ou de thrombopénie sévères non imputables à la leucémie, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à 800 mg.

Le traitement par l'imatinib est mis en place par un médecin spécialisé dans le traitement des cancers du sang ou des tumeurs solides. Il est administré par voie orale au cours d'un repas avec un grand verre d'eau afin de réduire les risques d'irritations gastro-intestinales. Pour les patients incapables d'avaler les comprimés pelliculés, il est possible de disperser ces comprimés dans un verre d'eau minérale ou de jus de pomme. Le nombre de comprimés requis devra être placé dans un volume de boisson approprié (approximativement 50 ml pour un comprimé à 100 mg et 200 ml pour un comprimé à 400 mg) et être remué avec une cuillère. La suspension devra être administrée immédiatement après désagrégation complète des comprimés.

III.3.1.4 EFFETS SECONDAIRES *(68)*

Les patients atteints de LMC peuvent présenter des affections médicales nombreuses, rendant ainsi difficile l'évaluation des effets indésirables de l'imatinib.

Lors d'un traitement par Glivec® les effets secondaires les plus fréquemment observés en dehors des troubles digestifs observés pour la majorité des médicaments, sont de type hématologique (neutropénie, thrombocytopénie et anémie), des phénomènes de rétention hydrique (oedeme, ascite…) et des troubles hépatiques rares.

10 à 15% des patients montrent une résistance au Glivec®. Cette résistance a permis de montrer que la spécificité de l'imatinib mésylate présente des limites, l'utilisation prolongée de ce médicament chez des patients porteurs de certaines mutations ponctuelles de Abl pouvant précipiter l'évolution de la maladie.

L'étude des mécanismes de résistance a été menée principalement sur des lignées cellulaires rendues résistantes par exposition à des doses croissantes d'imatinib.

Ces mécanismes sont :

- **Réactivation par amplification de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl.**

- **Augmentation de la transcription :**

Dans la LMC, la résistance à l'imatinib liée au gène MDR1 (multidrug resistance) est difficile à évaluer en raison d'une expression physiologique importante de ce gène dans les cellules sanguines. Mais il a été démontré dans de nombreux cancers qu'une augmentation de la transcription du gène MDR1, déterminant la synthèse de la pompe d'efflux de la glycoprotéine P, était directement corrélée à la résistance.

- **L'accessibilité intracellulaire de l'imatinib :**

L'imatinib a la capacité de se fixer sur une glycoprotéine acide α1 plasmatique (AGP). La corrélation entre résistance à l'imatinib et taux d'AGP n'a pas toujours été confirmée. Mais il est possible de montrer une corrélation entre un taux élevé d'AGP et la résistance au Glivec® chez des patients en phase blastique de la maladie.

- **L'activation d'autres voies de survie**

Pour une concentration d'imatinib donnée, un délai de cent heures est nécessaire pour obtenir l'apoptose *in vitro* de cellules leucémiques de patients atteints de LMC, alors que l'apoptose de cellules de patients atteints de leucémie aigue lymphoblastique (LAL) est acquise en 16 à 20 heures. Cette cinétique d'induction d'apoptose moins rapide pour les cellules de LMC pourrait résulter de l'activation accrue d'autres voies de survie,

indépendantes de Bcr-Abl. L'augmentation de la phosphorylation de molécules responsables de la signalisation en aval, permettrait de contourner l'inhibition de Bcr-Abl par l'imatinib.

III.3.2 LE DASATINIB *(27) (81)*

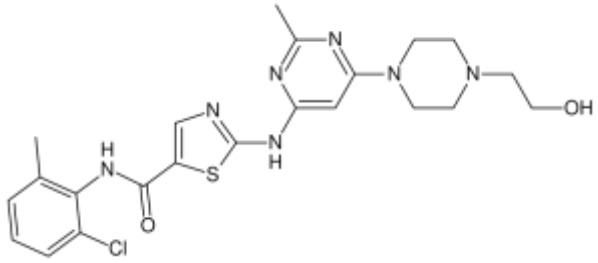

Figure 45 : Structure du dasatinib

Le dasatinib (Sprycel®) fait lui aussi partie du groupe des inhibiteurs de tyrosine kinases. C'est un « médicament orphelin » utilisé pour traiter les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en cas d'intolérance ou d'absence de réponse à d'autres traitements incluant l'imatinib, et dans le cas des leucémies aiguës lymphoblastique pour les porteurs du « chromosome de Philadelphie ».

Le dasatinib est une molécule qui, comme l'imatinib, possède une action spécifique sur la tyrosine kinase activée de la protéine Bcr-Abl.

Son utilisation en 2ème ligne dans la LMC est principalement due à une toxicité assez marquée, avec la survenue de neutropénie et thrombocytopénie dans la moitié des cas qui devront donc être surveillées au cours du traitement. On observe également un syndrome de rétention hydrique essentiellement sous forme d'épanchements pleuraux.

Sprycel® se présente sous forme de comprimés dont le dosage en principe actif peut-être de 20, 50 ou 70 mg. Ils se prennent pendant ou en dehors des repas, mais doivent être avalés en entier.

Dans le cas de LMC, le dosage recommandé sera de 100 mg par jour à heure fixe alors que dans la LAL, la prise sera de 70 mg deux fois par jour. Le traitement, comme pour tous les inhibiteurs de tyrosine kinases doit être poursuivi jusqu'à ce que la maladie progresse à nouveau ou jusqu'à ce que le patient devienne intolérant au médicament.

III.3.3 LE NILOTINIB *(27) (81)*

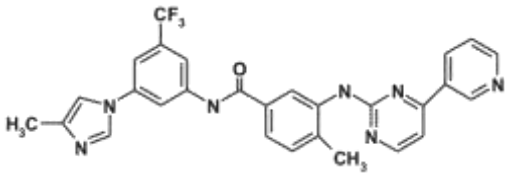

Figure 46 : Structure du nilotinib

Le nilotinib (Tasigna®) est le 3ème inhibiteur de tyrosine kinase utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique porteur du « chromosome de Philadelphie ». Ce médicament « orphelin » est utilisé en cas d'intolérance des patients ou en l'absence de réponse de la maladie à d'autres traitements incluant l'imatinib.

Tasigna® est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase de l'oncoprotéine Bcr-Abl. La substance présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP, ce qui en fait un inhibiteur puissant du Bcr-Abl de type sauvage, également actif contre 32 sur 33 formes mutantes du Bcr-Abl résistantes à l'imatinib. Le nilotinib inhibe de manière sélective la prolifération et induit l'apoptose au niveau des lignées cellulaires et des cellules leucémiques. Le nilotinib a peu ou pas d'effet contre la majorité des autres protéines kinases, à l'exception des kinases des récepteurs PDGF.

Bien que sa toxicité soit faible, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Tasigna® sont de type hématologique (thrombopénie, neutropénie, anémie) associé aux habituels troubles digestifs.

Tasigna® est administré sous forme de gélules à 200 mg, deux fois par jour, aussi longtemps que le patient tire un bénéfice du traitement. Les doses doivent être prises à 12 heures d'intervalle. Le patient ne doit pas consommer d'aliments pendant les deux heures précédent la prise du médicament et une heure après.

III.3.4 L'ERLOTINIB *(25) (27)*

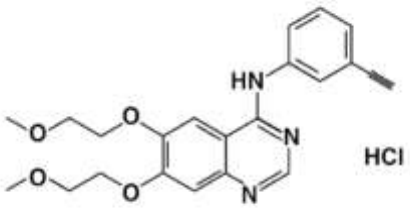

Figure 47 : Structure de l'erlotinib

L'erlotinib (Tarceva®) a été approuvé par l'union Européenne le 19 septembre 2005 pour traiter les cancers du poumon non à petites cellules au stade avancé et dans le cancer du pancréas. C'est une véritable bouée de sauvetage lancée aux patients atteints du cancer du poumon, car cette maladie, pour laquelle on ne dispose actuellement que d'un nombre très limité d'options thérapeutiques, est mortelle et fait une victime toutes les 30 secondes dans le monde.

Comme vu précédemment, l'expression du facteur de croissance épidermique EGFR est, en général, un mauvais pronostic notamment en raison d'une mauvaise réponse à la chimiothérapie.

III.3.4.1 MODE D'ACTION

Le Tarceva® est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur à l'EGF. Cette molécule est spécifique, car elle est environ 1 000 fois plus active sur EGFR que sur la plupart des autres tyrosine kinases. Dans des conditions normales, le ligand se lie au récepteur ce qui provoque sa dimérisation. Puis dans le milieu intracellulaire cette association va permettre la phosphorylation du récepteur et permettre l'activité tyrosine kinase. L'erlotinib va agir à ce niveau en inhibant la phosphorylation du récepteur EGFR. Cette inhibition de croissance s'accompagne le plus souvent d'un arrêt en phase G0/G1 du cycle cellulaire et d'un effet pro-apoptotique.

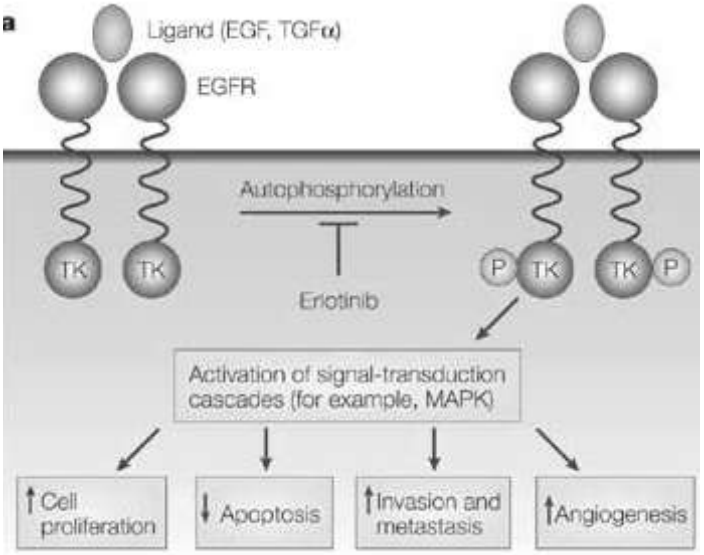

Figure 48 : Mode d'action de l'erlotinib

III.3.4.2 GALENIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

L'erlotinib (Tarceva®) se présente sous forme de comprimés contenant 25, 100 ou 150 mg de principe actif.

Pour le cancer du poumon, la dose recommandée est de 150 mg et de 100 mg pour le cancer pancréatique. Ce médicament doit être pris au moins une heure avant, ou deux heures après un repas.

III.3.4.3 EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables observés les plus courants sont les éruptions cutanées et les diarrhées. Paradoxalement, chez les patients qui ne développent pas d'éruption cutanée dans les 4 à 8 premières semaines de traitement, la poursuite de la thérapie par l'erlotinib doit être réévaluée, car il a été démontré que les patients sous Tarceva® ayant développé une éruption cutanée auraient une survie globale plus longue que les patients n'ayant pas développé cette éruption cutanée.

Comme pour de nombreux médicaments anticancéreux, on peut observer des résistances à l'erlotinib. Environ 80 à 85% des tumeurs du poumon surexpriment COX-2 (cycloxygenase-2), une enzyme qui cause l'inflammation, rend les cellules cancéreuses résistantes à l'apoptose, augmente leur potentiel invasif et vasculaire, et apparaît aussi à l'origine de la résistance au Tarceva®. Des études encourageantes sont actuellement en cours

sur l'inhibition de la voie COX-2 par le Celecoxib (Celebrex®). Cet anti-inflammatoire serait capable de restaurer la sensibilité des cellules cancéreuses au Tarceva®.

L'erlotinib est actuellement évalué dans le traitement d'autres tumeurs solides, telles que tumeur ovarienne, bronchioalvéolaire, colorectale, pancréatique, de la tête et du cou et des gliomes.

III.3.5 LE GEFITINIB *(6)*

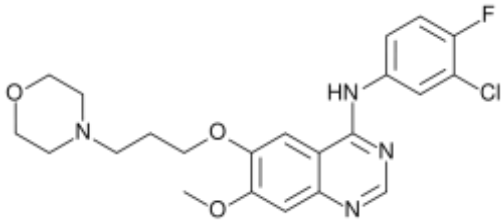

Figure 49 : Structure du gefitinib

Le gefitinib se présente sous forme de comprimés à 250 mg.

Tout comme l'erlotinib, le gefitinib (Iressa®) appartient à la famille des quinazolines et possède une forte affinité pour le récepteur à l'EGF. C'est un inhibiteur sélectif de tyrosine kinase utilisé dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, localement avancé ou métastatique après l'échec de deux chimiothérapies. Aucun nouveau patient n'est traité par l'Iressa. Auparavant, l'efficacité de cette molécule reposait sur des réponses objectives. Or, une étude subséquente n'a pas réussi à montrer de prolongation de la survie à l'emploi de ce médicament. Aujourd'hui, l'indication se limite donc aux patients chez qui le gefitinib produit un effet bénéfique actuellement et qui sont porteurs de tumeur EGFR-positive ou de statut inconnu.

L'Iressa® possède le même mode d'action que le Tarceva®. Il empêche l'autophosphorylation de la tyrosine kinase de l'EGFR en entrant en compétition avec l'ATP.

III.3.6 LE SUNITINIB *(27) (30) (72)*

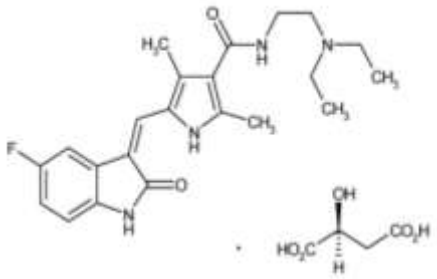

Figure 50 : Structure du sunitinib

Le sunitinib (Sutent®) est un inhibiteur de tyrosine kinase. Son autorisation de mise sur le marché reste récente, elle date de juillet 2006. Il peut être prescrit dans le traitement des patients atteints :

- D'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) après échec d'un traitement par imatinib. Le GIST est une forme de cancer de l'estomac et de l'intestin, accompagné par la croissance désordonnée de cellules dans les tissus de soutien de ces organes.
- De carcinomes à cellules rénales (CCR) : forme de cancer du rein.

De très nombreux essais sont actuellement en cours dans le monde entier (environ 120 essais recensés). Ils concernent de nombreuses localisations :

- un certain nombre d'essais recherchent des associations plus efficaces dans les cancers du rein métastatique ou en phase adjuvante dans les tumeurs de mauvais pronostic,
- différentes autres situations cliniques concernant les tumeurs stromales gastro-intestinales,
- dans le cancer du sein,
- dans les mélanomes métastatiques, en association avec différentes chimiothérapies,
- dans le cancer du pancréas,
- dans les gliomes et autres tumeurs cérébrales,
- dans les tumeurs de la thyroïde,
- dans les tumeurs du poumon.

III.3.6.1 MODE D'ACTION

Le sunitinib peut interagir avec de nombreux récepteurs tyrosine kinase. Il se fixe sur le site de liaison à l'ATP des récepteurs PDGF, VEGF, des récepteurs du facteur de cellules souches « KIT » des GIST et des récepteurs similaires situés à la surface des cellules CCR, impliquées dans la croissance des cellules cancéreuses. En bloquant tous ces récepteurs, le Sutent® peut diminuer la croissance et la dissémination du cancer.

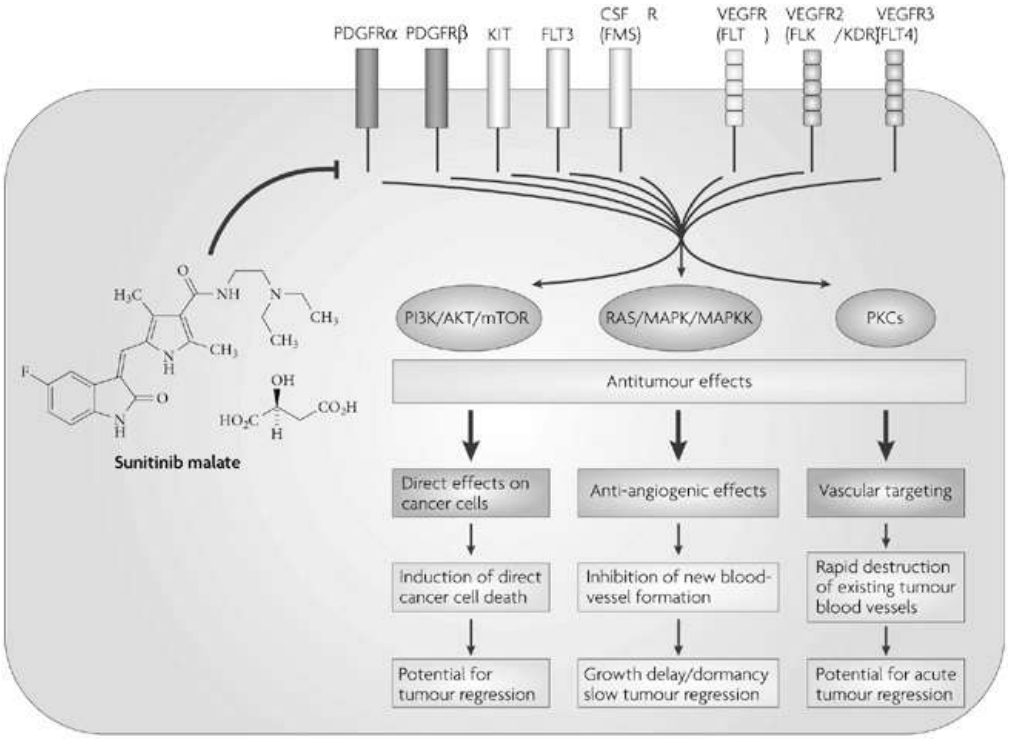

Figure 51 : Mode d'action du sunitinib *(30)*

III.3.6.2 GALENIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Le Sutent® se présente sous forme de gélules dosées à 12,5 mg, 25 mg et 50 mg.

Il est administré pendant ou hors des repas, par cycles de six semaines, à raison d'une prise quotidienne de 50 mg pendant quatre semaines consécutives, suivis d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines. Le dosage peut-être revu à la hausse ou à la baisse en fonction de la réponse thérapeutique du patient, sans dépasser 75 mg. On pourra augmenter le dosage jusqu'à 87,5 mg par jour s'il est associé à un inhibiteur du cytochrome P3A4.

Le traitement sera continué jusqu'à l'évolution de la maladie.

III.3.6.3 EFFETS SECONDAIRES

Le traitement par le sunitinib, comme tous les inhibiteurs de tyrosine kinase, est dans l'ensemble très bien toléré.

On a cependant pu observer dans certains cas :

- des toxicités dermatologiques avec modification de l'épaisseur, de la sécheresse et de la couleur de la peau (coloration jaune).
- des phénomènes d'hypothyroïdie.
- des troubles hématologiques avec hémorragie, anémie, neutropénie, thrombopénie.
- des crises convulsives.

III.3.7 LE SORAFENIB *(27) (82)*

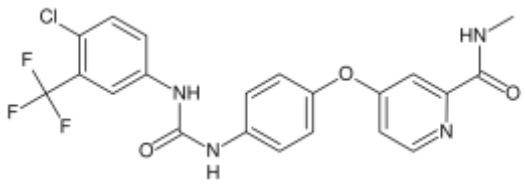

Figure 52 : Structure du sorafenib

Le sorafenib (Nexavar®) est, tout comme les autres inhibiteurs de tyrosine kinase, une molécule récente qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché européenne en juillet 2006. Il est indiqué pour le traitement des patients atteints de carcinome hépatocellulaire et de carcinome rénal avancé lorsqu'un traitement par interféron ou interleukine a échoué ou ne peut être utilisé. Les deux pathologies dans lequel le sorafenib peut être prescrit sont considérées comme rares, en raison du faible nombre de patients atteints. C'est pourquoi Nexavar® fait aujourd'hui parti des « médicaments orphelins ».

III.3.7.1 MODE D'ACTION

Le sorafenib est une petite molécule qui a d'abord paru intéressante pour son action inhibitrice des Raf kinases, qui sont des sérine/thréonine kinases. C'est à elles que l'on doit une partie de l'effet pro-apoptotique, anti-angiogénique et anti-prolifératif de ce médicament. Nexavar® provoque une activation du Raf puis des ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase) et des MEK (Map-erk Kinase) par phosphorylation. Ces dernières kinases jouent un

rôle important dans le contrôle de l'expression des gènes responsables de la différentiation, l'apoptose et la division cellulaire.

Il a ensuite été démontré que Nexavar® bloquait également l'activité de certaines cibles présentes dans la cellule tumorale, tel que c-KIT et possédait une activité sur la vascularisation par son action sur le VEGFR et le PDGFR qui seront étudiées plus tard. Le sorafenib empêche la fixation de l'ATP sur son site intracellulaire ce qui bloque l'autophosphorylation des récepteurs et donc leur activité.

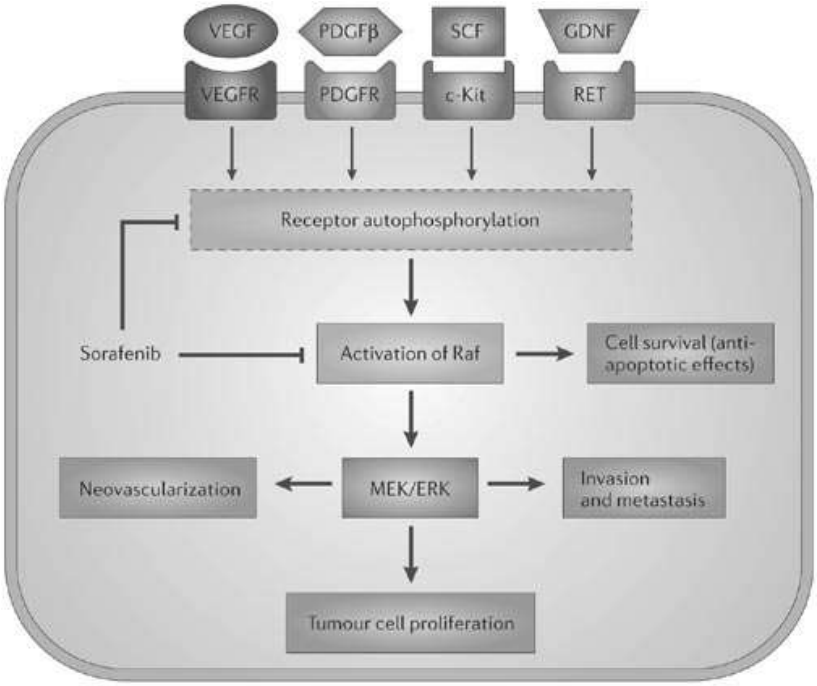

Figure 53 : Mode d'action du sorafenib *(82)*

III.3.7.2 GALENIQUE, POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Le Nexavar® se présente sous forme de comprimés pelliculés contenant 200 mg de sorafenib.

Le dosage de sorafenib recommandé chez l'adulte est de 400 mg (deux comprimés de 200 mg) deux fois par jour. Il est recommandé de l'administrer en dehors des repas ou avec un repas pauvre en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisse, les comprimés devront être pris au moins 1 heure avant, ou 2 heures après le repas avec un grand verre d'eau.

Le traitement sera poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

III.3.7.3 EFFETS SECONDAIRES

Le traitement par sorafenib est en général très bien toléré par les patients. Mais comme tout médicament, on peut parfois observer certains effets secondaires. Les plus courants (dans 15 à 20 % des cas) restent les problèmes de rash, de troubles digestifs, d'alopécie et de syndrome main-pied avec érythrodysesthésie. Des problèmes d'hypertension, d'hémorragie et d'ischémie cardiaque pouvant aller jusqu'à l'infarctus ont été décrits.

PARTIE III

LES NOUVELLES CIBLES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS

Les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinases sont des voies de recherche très importantes. De nombreuses molécules sont encore à l'étude, et il est certain que dans les années à venir, de nouveaux médicaments dont le mode d'action est similaire obtiendront une autorisation de mise sur le marché pour compléter l'arsenal thérapeutique des anticancéreux.

Toutefois, les cibles sont bien spécifiques, et le nombre de patients concerné par ces nouveaux traitements reste très limité. Dans un souci d'élargir ces traitements à d'autres pathologies, de limiter les effets secondaires même s'ils sont moins importants que les thérapies classiques et de limiter les résistances, il est nécessaire de trouver de nouveaux modes d'actions.

Il ne faut donc pas négliger l'importance des thérapies d'avenir comme la thérapie génique, les inhibiteurs de l'angiogénèse ou encore les vaccins. Il y a encore peu de recul sur ces molécules, mais certaines de ces classes thérapeutiques commencent à voir le jour avec des médicaments qui ont déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché et d'autres variantes à l'étude qui suivront rapidement.

I L'ANGIOGENESE

I.1 DEFINITION (8) (50)(51) (53)

L'angiogenèse est un mécanisme de néo-vascularisation prenant naissance à partir d'un réseau capillaire préexistant. Elle est importante et indispensable au cours de nombreux processus physiologiques tels que le développement embryonnaire, l'implantation du placenta, la cicatrisation… Elle peut également être pathologique, en particulier pour la croissance des tumeurs et le développement des métastases. En effet, les cellules cancéreuses ont besoin d'un apport important en oxygène, en nutriments et en facteurs de croissance. La croissance d'une tumeur étant fortement dépendante de la mise en place d'un réseau vasculaire adéquat, l'angiogenèse constitue donc une cible attractive pour de nouvelles approches thérapeutiques.

I.2 LES FACTEURS DE L'ANGIOGENESE (18) (43) (50) (64)

I.2.1 LE FGF

Le FGF est le facteur de croissance des fibroblastes qui entourent les cellules cancéreuses d'un tissu de soutien. Il existe aujourd'hui 23 FGF, mais c'est le b-FGF qui est le plus puissant mitogène parmi les facteurs de croissance endothéliaux connus. Il possède également un effet chimiotactique pour les cellules endothéliales et les cellules fibroblastiques et musculaires lisses des vaisseaux. C'est aussi un activateur du plasminogène. Le FGF est libéré par les héparinases et les collagénases tumorales. Elles le dissocient des protéoglycanes auxquelles il est lié après un traumatisme, une inflammation, une nécrose tumorale…

Le FGF se lie aussi aux récepteurs de surface cellulaire à activité tyrosine kinase FGFR1 et FGFR2 des cellules endothéliales. Les FGF activent au niveau de la cellule endothéliale non seulement la voie classique des MAP kinases, mais aussi la p38 kinase qui semble jouer un rôle capital dans la morphogenèse tubulaire des vaisseaux capillaires.

Les FGF jouent aussi sur la fixation d'intégrines (des protéines membranaires qui permettent aux cellules de s'ancrer à la matrice extra-cellulaire) à la fibronectine, favorisant ainsi la migration cellulaire.

I.2.2 LE VEGF *(31)*

Le VEGF est le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Il stimule la croissance des cellules endothéliales grâce à leur activité mitogène. Il est aussi appelé VPF, pour facteur de perméabilité vasculaire car il augmente la perméabilité capillaire et favorise la migration des cellules endothéliales tout en augmentant la synthèse des enzymes protéolytiques. Il existerait une synergie entre le VEGF et le b-FGF.

L'action du VEGF est plus restreinte que celle du FGF, il est produit par environ 60% des tumeurs humaines. L'activité VEGF-A a été détectée à des concentrations très élevées dans un certain nombre de tumeurs comme les tumeurs du poumon, de la vessie, et du sein. Ce facteur est donc produit par la tumeur. Il permet l'angiogenèse, qui va provoquer la croissance de la tumeur et, par amplification du phénomène, la surproduction de VEGF. Cette surexpression est accompagnée d'une augmentation significative de la densité de micro vaisseaux dans les tumeurs.

En effet, les molécules de VEGF-A, dont la présence dans les cellules tumorales est corrélée avec le pouvoir métastasant, se fixent sur deux types de récepteurs à activité tyrosine kinase VEGFR1 et 2. Ces deux récepteurs sont présents de façon prédominante à la surface des cellules endothéliales adjacentes aux cellules tumorales

Le VEGFR2 active, après sa stimulation, la voie des MAP kinases, puis une cascade de phosphorylation de différentes protéines va aboutir à un signal de transduction. Le VEGFR2 est le récepteur qui a le plus d'affinité pour VEGF-A et semble principalement impliqué dans la formation de tumeur.

Par ailleurs, le VEGFR1 est exprimé à la surface des cellules hématopoïétiques et des monocytes dont le recrutement semble important pour faciliter le développement de la néo-vascularisation.

La voie du VEGF présente de nombreuses cibles potentielles pour des médicaments anticancéreux et fait l'objet de nombreuses études. Celles-ci portent sur :

- l'utilisation d'anticorps anti-VEGF (a), anti-VEGFR1 (b) et anti-VEGFR2 (c) afin d'empêcher la fixation du ligand sur son récepteur,
- l'utilisation de récepteurs solubles capables de fixer le VEGF (d) et d'éviter sa fixation aux récepteurs cellulaires,

- l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinases qui vont empêcher la phosphorylation des VEGFR (e),
- l'utilisation d'aptamères (f) : c'est une catégorie spéciale d'ARN capable de fixer des ligands dont le VEGF.

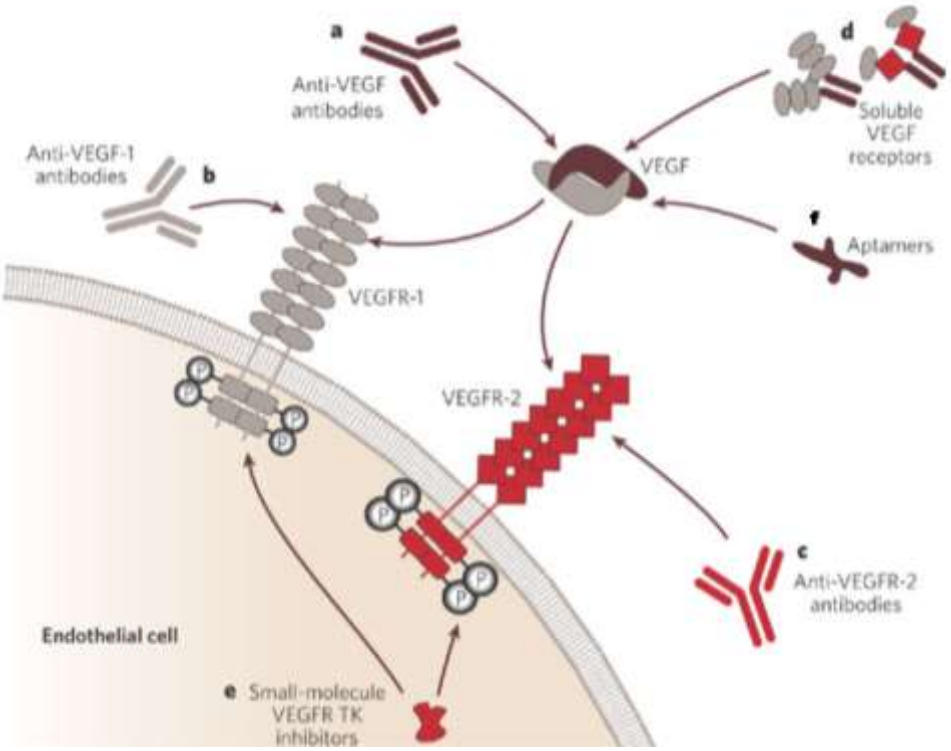

Figure 54 : Cibles possibles des anti-VEGF *(31)*

I.2.3 LE PDGF

Le PDGF est le facteur de croissance dérivé des plaquettes sanguines. Son rôle est de recruter les péricytes. Il semblerait que le PDGF et le VEGF participeraient ensemble à la formation de nouveaux vaisseaux. Les concentrations de ce facteur de croissance sont plus élevées dans les tumeurs du sein, de l'estomac, du côlon, de la tête et du cou. C'est donc une cible potentielle des futurs inhibiteurs de l'angiogenèse.

I.2.4 LES ANGIOPOÏETINES

L'action de l'angiopoïétine 1 (Ang1) dans l'angiogenèse est indirecte. Elle induit au niveau des cellules endothéliales le recrutement de cellules mésenchymateuses (péricytes). L'angiopoïétine 2 se comporterait comme un antagoniste de l'angiopoïétine 1 ; elle

déstabiliserait la structure des capillaires pour permettre aux cellules endothéliales de répondre aux facteurs angiogéniques. Les angiopoïétines activent la stabilisation et le remodelage vasculaire. *(78)*

I.2.5 L'HEPARINE

L'héparine est un élément régulateur majeur de l'angiogenèse. Elle potentialise l'effet mitogénique du FGF en le protégeant des facteurs de son inactivation. L'héparine séquestre le facteur b-FGF dans la matrice extracellulaire par une liaison de faible affinité, et facilite son interaction avec ses récepteurs par l'intervention d'héparinases. L'héparine contrôle donc la biodisponibilité des facteurs de croissance angiogénique.

I.2.6 LES MOLECULES D'ADHESION

Un certain nombre de molécules d'adhésion sont synthétisées au cours de la construction des néo-vaisseaux : intégrines, V-CAM (Vascular Cell Adhesion Molecule), sélectines. Elles sont nécessaires au développement harmonieux des nouveaux capillaires.

Les sélectines E et P sont indispensables à la formation du tube capillaire : elles stimulent le chimiotactisme des cellules endothéliales (mais n'ont pas d'effet sur la prolifération des cellules vasculaires).

Les molécules d'adhésion de la famille des immunoglobulines (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1) jouent un rôle dans l'adhésion intercellulaire. ICAM-2 est exprimée par les cellules endothéliales au repos ; ICAM-1 et VCAM-1 sont associées aux intégrines, permettant la mobilité des cellules endothéliales le long de trajets définis.

Les intégrines jouent un rôle majeur de cohésion à l'interface cellule – espace extracellulaire. L'intégrine n'est pas exprimée au niveau des capillaires au repos, mais le devient au niveau des capillaires se divisant. Les intégrines permettent aux cellules endothéliales d'adhérer à des composants de la matrice extracellulaire et de faciliter ainsi leur progression vers la tumeur.

I.3 MECANISME DE L'ANGIOGENESE (8) (50) (51) (53)

Lors des premières phases de développement, une tumeur est sans connexion avec le système vasculaire préexistant. La simple diffusion passive de l'oxygène et des nutriments ne pouvant assurer une croissance tumorale au-delà de quelques mm^3, la connexion vasculaire s'avère assez rapidement indispensable.

Les multiples mutations qui surviennent lors de l'apparition de la tumeur entraînent les changements génétiques responsables de l'activation d'oncogènes, de l'inhibition de suppresseurs et induisent un « switch » angiogénique. Ce « switch » est le passage de la phase de latence à la phase agressive et correspond au déclenchement de la néo-vascularisation. Au début des recherches sur les tumeurs, on pensait que la présence de vaisseaux était seulement liée à l'inflammation. Puis un chercheur du nom de Folkman évoqua la possibilité que les cellules tumorales sécrétaient des facteurs de croissance pro-angiogéniques, agissant sur les cellules endothéliales des vaisseaux situés à proximité, favorisant ainsi le bourgeonnement de néo-vaisseaux. Il lança le premier l'idée que la croissance tumorale et les métastases étaient dépendantes de l'angiogenèse, et que la suppression de l'angiogenèse pouvait donc constituer un nouveau traitement anti-cancéreux.

Au cours de ces dernières années, il est devenu clair que l'angiogenèse n'est pas contrôlée par un seul facteur, mais par une balance d'inducteurs et d'inhibiteurs produits par les cellules normales ou tumorales. La néo-vascularisation est donc sous contrôle de l'action concertée de plusieurs facteurs. Le facteur de croissance des fibroblastes-2 (FGF-2) et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) sont apparus comme étant des régulateurs clés. Ils sont de puissants facteurs angiogéniques capables d'agir directement sur les cellules endothéliales. Leur activité est soumise à une régulation extrêmement fine. L'apparition de néo-vaisseaux est aussi sous le contrôle d'une vingtaine d'autres facteurs angiogéniques (TGF, EGF, PDGF, IGF, TNF-α…).

L'angiogenèse tumorale est un mécanisme complexe qui fait intervenir 2 types de tissus : la tumeur et le réseau vasculaire.

Il existe une hypoxie relative, près du centre de la tumeur, due à la compression par la masse cellulaire. Cette hypoxie est responsable de l'induction d'une expression accrue de VEGF et de ses récepteurs endothéliaux par la tumeur. En effet, le gène du VEGF est régulé

par un facteur sensible à l'hypoxie, le Hypoxia Inducible Factor1 α (HIF1 α). Les cellules tumorales vont donc produire et sécréter du VEGF, qui va aller activer les cellules endothéliales (cellules tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins). Le VEGF étant amené de la cellule tumorale à la cellule endothéliale par un mécanisme de translocation opéré par la MMP-9 (Matrix Metallo Proteinases).

On observe ensuite un détachement des péricytes qui sont des cellules mésenchymateuses-like associées à la paroi des vaisseaux sanguins. Ce sont des cellules indifférenciées qui servent de support à ces vaisseaux, et qui peuvent ensuite se différencier en fibroblaste, cellule de muscle lisse, ou macrophage si nécessaire.

Le détachement des péricytes est accompagné de la dégradation de la membrane basale des vaisseaux ainsi que de la matrice extracellulaire environnante. Cette dégradation est effectuée par les MMP (Matrix Metallo Proteinases) libérées par les cellules endothéliales. Ce sont des agents qui clivent différents composés de la matrice : laminine, fibronectine, élastine, collagène. Il y a aussi intervention d'autres enzymes, comme les collagénases ou encore l'activateur du plasminogène. Ce sont des protéases qui sont mises à disposition par les cellules tumorales. Le b-FGF est libéré par la dégradation de la matrice extracellulaire.

Et cette dégradation va permettre aux cellules endothéliales de migrer. L'invasion locale du tissu va permettre la formation de néo-vaisseaux, avec recrutement des composants de la paroi vasculaire par les cellules endothéliales qui vont proliférer ainsi en direction de la tumeur.

On note trois zones de perfusion intra-tumorale : une zone périphérique bien perfusée et dense, une zone intermédiaire, une zone centrale quasi avasculaire et non perfusée.

Il faut noter que la néo-vascularisation déclenchée par une tumeur est particulière car les vaisseaux sont dilatés, non hiérarchisés, fragiles. Cette nouvelle vascularisation est désordonnée, pas seulement d'un point de vue architectural, mais aussi histologiquement (manque de supports cellulaires, comme les péricytes) et d'un point de vue hémodynamique (flux discontinu, statique, et même inverse). La paroi vasculaire est anormale, les péricytes ne forment pas un manchon complet autour des cellules endothéliales, ce qui explique la fragilité des vaisseaux tumoraux.

I.4 LES CAUSES DE L'ANGIOGENESE (64)

L'angiogenèse tumorale a une origine génétique. En effet, les cellules cancéreuses subissent diverses mutations génétiques qui peuvent entraîner une stimulation de l'angiogenèse et donc la croissance tumorale. Les cellules tumorales acquièrent ainsi un avantage pour leur développement, en modifiant l'équilibre entre facteurs favorisant l'angiogenèse et facteurs inhibiteurs.

On peut penser que l'activation d'oncogènes ou la répression de gènes suppresseurs de tumeurs jouent un rôle important. Ainsi, l'activation anormale de l'oncogène h-ras augmente l'expression de l'ARNm (ARN messager) du VEGF. A l'inverse, la disparition de la synthèse des inhibiteurs de l'angiogenèse (par exemple la thrombospondine) expliquerait la vascularisation accrue des tumeurs.

La protéine p53, dont le gène est proche de celui de la thrombospondine, régule positivement l'activité de cette dernière et négativement le VEGF. Elle arrête la prolifération cellulaire et peut induire la mort des cellules anarchiques. La disparition de protéines à action indirecte risque donc également d'augmenter les phénomènes d'angiogenèse.

On peut aussi avoir une suractivation des télomérases, des enzymes qui réparent les extrémités des chromosomes. Normalement, les télomères sont des régulateurs du nombre de réplications programmées pour une cellule et s'effritent au cours du vieillissement de celle ci. L'activité télomérase, absente dans la majorité des lignées cellulaires, permet de rallonger la séquence des télomères raccourcis à chaque mitose. Les oncogènes peuvent coopérer avec les télomérases pour transformer les cellules, en cellules cancéreuses qui pourront se diviser indéfiniment. Les télomérases sont des cibles potentielles pour les futurs traitements anticancéreux.

L'angiogenèse tumorale est donc due à une induction accrue de l'expression des facteurs pro angiogéniques, et à une répression des facteurs l'inhibant.

I.5 L'INHIBITION DE L'ANGIOGENESE

Judah Folkman a soumis l'idée il y a une trentaine d'année que s'opposer à la vascularisation tumorale pouvait constituer une nouvelle stratégie thérapeutique anticancéreuse et c'est dans les années 90 que des expériences ont conforté cette idée. Depuis, de très nombreuses équipes de recherche se sont mobilisées et plus d'une centaine d'essais thérapeutiques ont été lancés avec diverses molécules. *(64)*

I.5.1 LES CIBLES POTENTIELLES *(18) (31) (64)*

La thérapie anti-angiogénique a pour but de stopper la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et de détruire les vaisseaux anormaux existant en diminuant ou en inhibant une ou plusieurs étapes essentielles de l'angiogenèse.

Pour inhiber l'angiogenèse, on peut intervenir à différents niveaux dont les principaux sont :

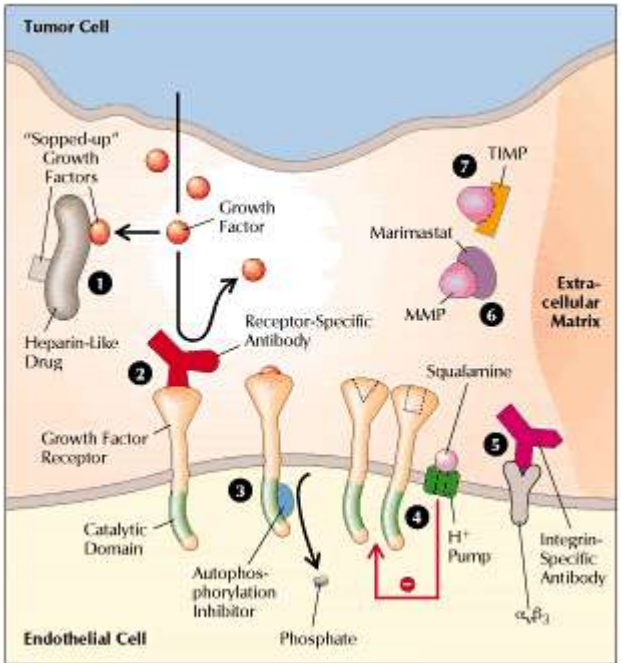

Figure 55 : Les différentes cibles de l'angiogenèse *(64)*

- **Inhibition des facteurs de croissance angiogéniques** [1]

Cette méthode utilise des agents qui ciblent des facteurs comme le FGF ou le VEGF. Ces agents se fixent sur le facteur de croissance circulant pour éviter qu'il ne s'active et ne se fixe à son récepteur.

Les premiers agents étaient des analogues de l'héparine.

On a aussi utilisé des protéines contenant les domaines extracellulaires du récepteur au VEGF, afin de diminuer sa biodisponibilité.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de molécules inhibitrices directes de la libération du VEGF.

Un mécanisme alternatif consiste à utiliser la squalamine, isolée du foie de requin. Elle agit au niveau des pompes à protons de la surface des cellules endothéliales (les échangeurs Na+/H+). Ceci altère le pH intracellulaire, ce qui va inhiber, en aval, la voie de signalisation effectuée par les facteurs de croissance [4].

- **Action au niveau des récepteurs** [2] [3]

Ces composés vont intervenir dans la transduction du stimulus angiogénique.

Certains agents vont agir sur les récepteurs des facteurs de croissance FGF ou VEGF en bloquant le site de fixation du récepteur comme des anticorps spécifiques. On peut aussi avoir recours à des agents qui empêchent l'autophosphorylation du récepteur.

L'activité de VEGFR peut être inhibée par des anticorps, des inhibiteurs de tyrosine kinase et par l'administration de récepteurs solubles. Ces derniers sont obtenus par la fusion du domaine extracellulaire du VEGFR à la région constante Fc des immunoglobulines.

- **Inhibition des intégrines vasculaires** [5]

Les intégrines permettent aux cellules endothéliales de s'ancrer à la matrice extracellulaire. L'intégrine $\alpha v\beta 3$ est exprimée dans les nouveaux vaisseaux sanguins, mais pas dans les plus anciens. La prolifération des cellules endothéliales pourra donc être stoppée par des anticorps qui déclencheront leur apoptose. Les antagonistes des intégrines pourront bloquer l'adhésion kinase dépendante, médiée par la réponse angiogénique.

- **Inhibition des MMP** [6] [7]

On utilise des agents qui agissent au niveau des enzymes que les tumeurs utilisent pour pénétrer dans la matrice extracellulaire : les MMP-2 ou -9. Par inhibition de ces MMP, on empêche la formation de vaisseaux vers la tumeur.

Certains laboratoires recherchent des moyens pour stimuler l'action des TIMP (Tissue Inhibitor Metallo Proteinases) qui sont les inhibiteurs naturels des MMP.

Le Marimastat® est une molécule étudiée pour sa propriété d'inhiber les MMP en se fixant sur l'ion zinc de leur site actif.

I.5.2 AVANTAGES DES INHIBITEURS DE L'ANGIOGENESE *(64)*

- C'est une thérapie applicable à un grand nombre de tumeurs

- Dans un organisme adulte, les cellules endothéliales sont, pour leur immense majorité dans un état quiescent. En effet, l'angiogenèse n'est observée qu'au cours du cycle menstruel ou de la grossesse chez la femme, ainsi qu'au cours des processus de réparation tissulaire. L'inhibition de l'angiogenèse tumorale est une stratégie qui ne provoquera donc que très peu d'effets secondaires sur l'angiogenèse physiologique.

- Les néo-vaisseaux tumoraux constituent une cible plus facilement accessible. En effet, avec les thérapies anti-cancéreuses traditionnelles, il est difficile d'accéder au tissu tumoral, à cause notamment de la masse tortueuse de vaisseaux (précarité de la perfusion au centre de la tumeur). D'autre part, la pénétration des agents traitant dans les tissus tumoraux est diminuée à cause de la pression interstitielle élevée dans la plupart des tumeurs. Ceci n'est pas le cas dans les vaisseaux, en partie grâce au VEGF, qui est un facteur de perméabilité.

- Contrairement à l'instabilité génétique des cellules tumorales propice à l'acquisition d'une résistance aux cytotoxiques, les cellules endothéliales sont génétiquement beaucoup plus stables. L'acquisition d'une résistance (par mutation) est donc un phénomène qui, statistiquement, a moins de chance d'apparaître pour l'endothélium.

- L'utilisation d'inhibiteurs de l'angiogenèse montre une assez bonne efficacité dans le traitement anticancéreux, lorsqu'elle est associée à des anticancéreux classiques (agents utilisés en chimiothérapie).

I.5.3 LES INHIBITEURS ENDOGENES *(18) (50)*

Un certain nombre de molécules inhibitrices de l'angiogenèse ont été identifiées. Certaines sont des molécules endogènes de régulation ou des fragments de ces molécules générés par clivage protéolytique. Un grand nombre de tumeurs primitives sécrètent des stimulateurs, mais aussi des inhibiteurs de l'angiogenèse. Ces derniers sont libérés dans le sang et inhibent l'angiogenèse et le processus de métastase de la tumeur primaire. Ils stabilisent les tumeurs, plutôt que d'être curatifs. Cependant, il reste concevable que ces agents puissent déclencher la mort des cellules tumorales par apoptose.

I.5.3.1 LES THROMBOSPONDINES

Les thrombospondines régulent l'adhésion des cellules à la matrice extracellulaire. Ce sont des inhibiteurs de la prolifération cellulaire endothéliale, de la mobilité de ces cellules et de la morphogenèse. La thrombospondine 1 (TSP1) appartient à une famille de glycoprotéines produites par un grand nombre de cellules. Il a été montré qu'elle est un inhibiteur puissant de l'angiogenèse et joue un rôle dans le switch angiogénique. La TSP1 est capable d'empêcher la mobilisation du VEGF de la cellule tumorale vers la cellule endothéliale grâce à une inhibition de l'activation de MMP-9 (métallo-protéase 9). La TSP1 inhibe le développement des vaisseaux sanguins mais non celui des vaisseaux lymphatiques et par conséquent seulement la dissémination des métastases par voie hématogène. La TSP2 a un effet additif, voire synergique avec la TSP1.

I.5.3.2 L'ANGIOSTATINE

L'angiostatine, est un fragment de la plasmine qui a été découverte et isolée à partir d'urine de souris présentant une tumeur pulmonaire. Son action est principalement endothéliale. L'angiostatine se lie aux sous-unités de l'ATP synthétase exprimée à la surface cellulaire endothéliale. Son action inhibitrice s'exerce sur le développement des métastases latentes. L'angiostatine bloque la prolifération des cellules endothéliales et l'angiogenèse. Elle inhibe la migration des cellules endothéliales, et la formation des tubules des vaisseaux sanguins.

Enfin, il a aussi été démontré que l'angiostatine induit l'apoptose des cellules endothéliales et des cellules tumorales. En revanche, elle n'affecte pas le signal de transduction induit par les facteurs de croissance angiogéniques.

I.5.3.3 L'ENDOSTATINE

Elle est localisée dans les cellules endothéliales. C'est une molécule correspondant au fragment C-terminal du collagène de type XVIII (collagène qui se trouve dans les vaisseaux sanguins). On a remarqué que les individus atteints du syndrome de Down (aussi appelé trisomie 21) étaient très rarement atteints de tumeurs solides. Ces personnes possèdent un taux élevé d'endostatine circulante dû à la présence de trois copies du gène de collagène XVIII sur le chromosome 21.

Le mécanisme n'est pas totalement élucidé, mais l'endostatine inhibe fortement l'angiogenèse ainsi que la croissance des tumeurs primaires. Elle inhibe la migration des cellules endothéliales, ainsi que l'établissement et la croissance des métastases.

I.5.3.4 LE FRAGMENT HEMOPEXINE (PEX)

Le PEX est l'extrémité C-terminale de la métallo-protéase MMP-2. Ce fragment inhibe la fixation de la proMMP-2 sur l'intégrine $\alpha_v\beta3$ et inhibe ainsi l'activité catalytique de MMP-2. Son effet biologique serait une inhibition de la dégradation de la matrice extracellulaire et donc une inhibition de la migration cellulaire.

I.5.3.5 LE FACTEUR PLAQUETTAIRE 4 (PF4)

C'est un polypeptide qui est produit dans les plaquettes. Il exerce son effet par inhibition de la liaison des facteurs de croissance FGF et VEGF à leurs récepteurs. Le PF4 empêche aussi l'activation des récepteurs aux FGF par inhibition de la dimérisation du récepteur.

I.5.3.6 LES INTERFERONS ET LES INTERLEUKINES

L'interféron α et β inhibent la production de b-FGF par les cellules cancéreuses humaines. Ces deux interférons inhibent la migration endothéliale de façon dose dépendante, et réversible. Ils inhibent donc l'angiogenèse.

I.5.3.7 LES TIMPs-1, 2, 3 *(52)*

Les TIMP sont les agents inhibiteurs naturels des MMP.

La majorité des inhibiteurs endogènes de l'angiogenèse sont donc des fragments issus d'une protéolyse de grosses protéines. Le processus protéolytique joue donc un rôle important dans la régulation de l'angiogenèse.

La thérapie anti-angiogénique à base d'inhibiteurs endogènes de l'angiogenèse semble être la thérapie anti-cancéreuse la plus sûre et la moins toxique.

I.5.4 LES INHIBITEURS EXOGENES

I.5.4.1 LE BEVACIZUMAB *(62)*

Aujourd'hui, le bevacizumab (Avastin®) est le seul agent purement anti-angiogénique à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché qui date de janvier 2005.

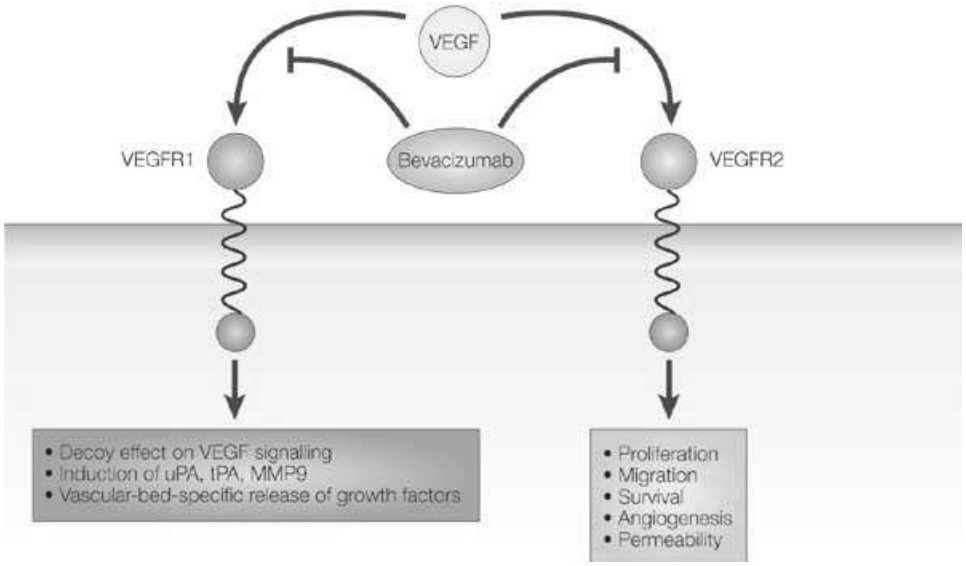

Figure 56 : Mode d'action du bevacizumab *(62)*

C'est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie au VEGF et inhibe de ce fait la liaison à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, situés à la surface des cellules endothéliales. Il est constitué d'une partie constante d'origine humaine et d'une partie variable d'origine murine.

Avastin® peut-être prescrit dans plusieurs cas, et de très nombreux essais sont en cours dans le monde entier afin d'élargir son utilisation :

- Son indication première est le traitement de première ligne du cancer métastatique du colon ou du rectum en association avec une chimiothérapie comprenant du 5-FU. La dose habituellement recommandée est de 5 mg/kg tous les 14 jours en perfusion IV jusqu'à progression de la maladie. (Janvier 2005)

- La seconde indication est le cancer du sein métastatique en association avec le paclitaxel. Dans cette indication, la dose recommandée est de 10 mg/kg tous les 15 jours. (Avril 2007)

- La troisième indication concerne le cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé, métastatique ou en cas de rechute, et ne pouvant être retiré chirurgicalement, chez les patients dont les cellules cancéreuses ne sont pas de type «squameux», en association avec une chimiothérapie comprenant un médicament à base de platine. La dose recommandée est de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines. (Août 2007)

- La dernière indication en date porte sur le cancer du rein à un stade avancé ou métastatique, en association avec de l'interféron alfa-2a. La dose recommandée est de 10 mg/kg toutes les deux semaines.

Avastin® se présente sous forme de flacons de 100 ou 400 mg destinés à être administrés par voie intraveineuse. La dose initiale doit être administrée par une perfusion de 90 minutes. Si elle est bien tolérée, la deuxième perfusion pourra alors être administrée en 60 minutes et si cette dernière est également bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à une nouvelle évolution de la maladie.

Les effets secondaires sont souvent rares comme avec la majorité des anticorps monoclonaux, mais certains peuvent être graves. En effet, on a pu observer des perforations gastro-intestinales, des ruptures anormales de cicatrices qui sont en rapport avec une mauvaise vascularisation, des hémorragies, ou encore des crises d'hypertension.

I.5.4.2 MOLECULES EN COURS D'ETUDE *(18) (64)*

- **Le Vitaxin**® est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'intégrine $\alpha_v\beta_3$. En essai clinique de phase II, il a montré un effet bénéfique sur les tumeurs solides, sans provoquer d'effets secondaires importants.

- **L'angiostatine, l'endostatine et la serpinthrombine** agissent sur la prolifération des cellules endothéliales. L'administration en intraveineuse de ces trois agents supprime significativement la croissance de nombreuses tumeurs et leurs métastases. Cependant, la production de ces protéines reste difficile, et d'autre part, de fortes doses de ces inhibiteurs sont nécessaires pour supprimer la croissance tumorale dans les études animales.

- **Des molécules mimant l'activité de la TSP1 et du PF4** pourraient offrir une perspective d'utilisation thérapeutique séduisante. Des fragments mutés du PF4 présentent une activité antiangiogénique significativement augmentée par rapport au fragment sauvage et inhibent très fortement le développement tumoral *in vivo* chez la souris.

- **Le TNP-470** est un analogue synthétique de la fumagilline, antibiotique sécrété par le champignon *Aspergillus fumigatus* qui inhibe la prolifération cellulaire endothéliale et l'angiogenèse. Il possède un large spectre de cibles antiangiogéniques. Cet inhibiteur paraissait très efficace en phase I d'essai clinique, mais on a découvert qu'il était neurotoxique à haute dose, et ses essais ont donc été arrêtés en phase II. Aujourd'hui, la caplostatine, TNP-470 combiné à un polymère (hydroxypropylmethacrylamide), semble plus efficace, sans être toxique. *(69)*

- **Un ribozyme synthétique** est entré en phase II d'essais cliniques. Il bloque la synthèse du récepteur du VEGF. Les ribozymes (ribonucleic acid enzyme) sont des molécules d'ARN qui catalysent en général leur propre clivage, ou le clivage d'autres ARN.

- **Le BMS-275291** est un inhibiteur synthétique des MMPs.

- **Le COL-3 (Metastat®)** est un inhibiteur des MMP-2 et 9 dérivé de la tétracycline.

- **Le thalidomide** est un inhibiteur des récepteurs du b-FGF et du VEGF. Mais il a aussi un autre rôle, celui de diminuer la quantité de TNF produit par l'organisme cancéreux. Le TNF stimule le système immunitaire pour qu'il attaque les cellules cancéreuses. Il est responsable de l'augmentation de la température corporelle, de sueurs nocturnes, ou encore d'une perte importante de poids.

- **Le Néovastat®** un extrait liquide standardisé dérivé du cartilage de requin. Il inhibe l'action des MMP et bloque les sites récepteurs auxquels se lie le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), ce qui empêche les cellules endothéliales de répondre à l'activateur angiogénique. *(63)*

- **La chimiothérapie à faible dose**, comme cela a été montré pour le cyclophosphamide, agit principalement comme un traitement antiangiogénique et pourrait constituer une nouvelle arme dans l'arsenal thérapeutique. On injecte de petites doses fréquentes de cyclophosphamide et cette posologie évite l'apparition de résistance. Ce mode d'administration provoquerait l'apoptose préférentielle des cellules endothéliales au sein de tumeurs, optimiserait l'activité anti-angiogénique de l'agent chimique, et réduirait sa toxicité.

- **La doxycycline** augmenterait le taux de TSP1.

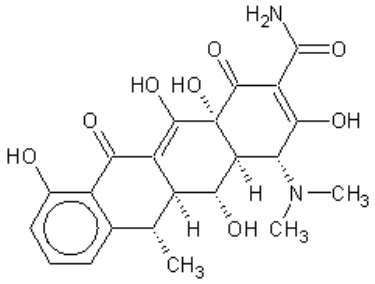

Figure 57 : Structure de la doxycycline

- **Le celecoxib et le rofecoxib,** inhibiteurs de la COX-2, augmentent le taux d'endostatine circulante en la libérant des plaquettes.

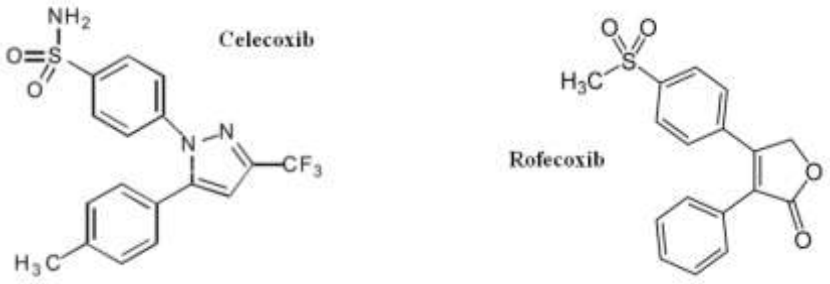

Figure 58 : Structure du celecoxib et du rofecoxib

I.6 CONCLUSION

Le domaine de la recherche sur les inhibiteurs de l'angiogenèse semble prometteur. L'action potentielle de ces médicaments pourrait donc s'exercer surtout pour la prévention des métastases ou la réduction du risque de récidive locale, après un traitement local ou général approprié. On pense aussi à d'autres applications, comme la visualisation des inhibiteurs angiogéniques par des bio-marqueurs du sang ou de l'urine. Ceci permettrait de détecter la présence des cancers avant leurs symptômes ou avant qu'ils ne puissent être détectés par des méthodes d'imagerie conventionnelles.

Les recherches sur le sujet et les tests continuent. Depuis 1971, on dénombre plus de 20.000 publications sur l'angiogenèse.

II LES PROTEASOMES

II.1 ROLE DU PROTEASOME (16)

La protéolyse intracellulaire est une fonction cellulaire essentielle. Au-delà de ses rôles reconnus depuis longtemps, comme l'élimination des protéines anormales ou surnuméraires, ou encore la maturation de précurseurs en protéines biologiquement actives, il a été découvert récemment, qu'elle participe aussi à la destruction nécessaire de nombreuses protéines contrôlant des processus aussi importants que la prolifération, la différenciation, l'apoptose et la réponse aux stimulus extracellulaires. La protéolyse intracellulaire est un système multi-enzymatique sophistiqué, le système ubiquitine/protéasome, fonctionnant en deux grandes étapes :

1) Le substrat est d'abord « marqué» par conjugaison covalente de chaînes d'ubiquitine (Ub) grâce à une cascade enzymatique spécialisée.

2) Ces chaînes permettent ensuite la reconnaissance et la dégradation des molécules polyubiquitinylées par un complexe protéolytique : le protéasome 26S. Les produits de protéolyse sont ensuite dégradés en acides aminés par des carboxypeptidases et des aminopeptidases cellulaires.

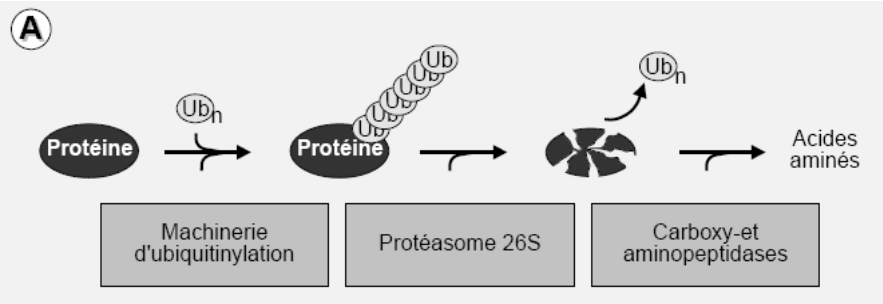

Figure 59 : Dégradation des protéines par le protéasome

II.2 STRUCTURE DU PROTEASOME (16)

Le protéasome 26S est formé par l'association de deux complexes : un coeur protéolytique, le protéasome 20S, et un complexe régulateur appelé complexe 19S.

Le protéasome 20S se présente sous la forme d'un cylindre creux, formé de quatre anneaux comportant chacun sept sous-unités. Les deux anneaux centraux sont identiques et renferment les sites catalytiques. Les deux anneaux extérieurs permettent l'association du protéasome 20S à des complexes régulateurs, et contrôlent l'entrée des substrats dans la chambre de catalyse.

Le protéasome 20S possède au moins cinq activités peptidasiques dont trois sont connues : une unité dite à activité caspase-like, une unité à activité trypsine-like et une autre à activité chymo-trypsine-like. Ainsi, la concentration de plusieurs activités protéasiques dans un petit cylindre permet la dégradation efficace et rapide des substrats et évite la production de fragments trop longs qui pourraient conserver une activité biologique et interférer avec la physiologie cellulaire.

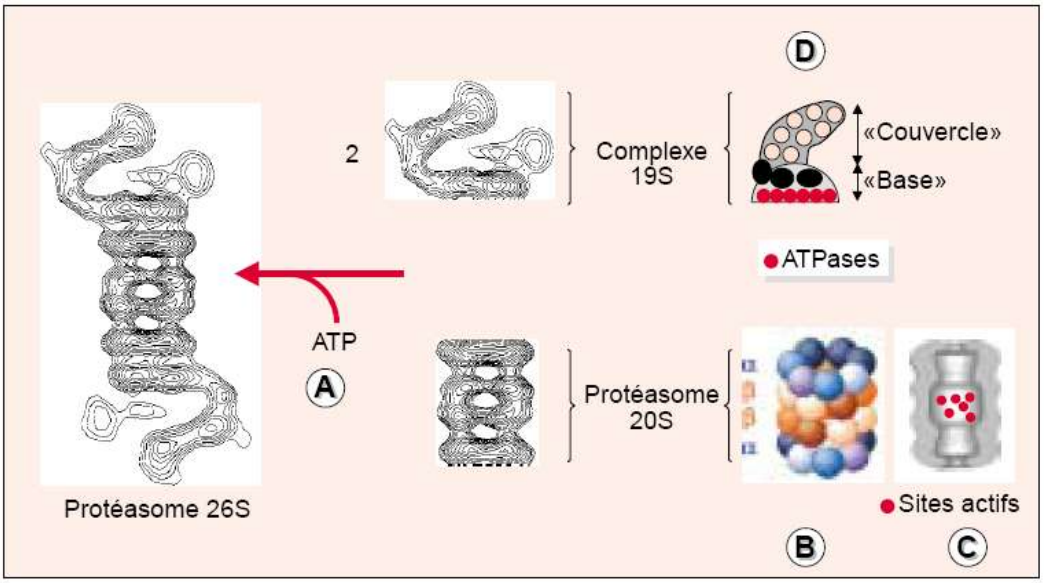

Figure 60 : Structure du protéasome 26S

Le complexe régulateur 19S joue également un rôle prépondérant dans la dégradation des protéines ubiquitinylées. En se liant aux deux extrémités du protéasome 20S pour former le protéasome 26S, il active celui-ci en ouvrant les orifices des anneaux, et apporte des sous-unités qui permettent la reconnaissance des chaînes d'ubiquitine, la dénaturation du substrat et le recyclage de l'Ubiquitine. Ce complexe est formé de deux sous-ensembles : un «couvercle» requis pour la dégradation des protéines, et une «base » assurant le lien avec le protéasome 20S et lui fournissant l'ATP nécessaire grâce à ses ATPases.

Un autre complexe régulateur, le complexe 11S, peut aussi s'associer au protéasome 20S. Il est composé de deux sous-unités qui comme le complexe 19S peuvent s'associer au protéasome 20S. Son rôle physiologique est encore loin d'être compris.

II.3 LES INHIBITEURS DU PROTEASOME

II.3.1 PRINCIPE *(19)*

Le protéasome se trouve au centre de la régulation de nombreuses protéines impliquées dans le processus de cancérogenèse. De nombreuses protéines qui sont dégradées par la voie ubiquitine-protéasome jouent un rôle critique dans la prolifération et la survie des cellules tumorales. Altérer pharmacologiquement les fonctions du protéasome pourrait donc

contribuer à inhiber la prolifération des cellules tumorales, induire l'apoptose et augmenter la sensibilité des cellules tumorales aux différents agents anticancéreux.

Par exemple, une accumulation d'inhibiteurs des CdK due à l'inhibition de leur dégradation par le protéasome peut contribuer à un arrêt du cycle cellulaire. L'induction d'apoptose des cellules tumorales peut être facilitée par l'accumulation de p53. Ou encore, la stabilisation de facteurs bloquant la transcription de certains gènes anti-apoptotiques contribue à réduire la sensibilité des cellules tumorales à certains agents antitumoraux.

La possibilité qu'elle puisse conduire simultanément à une activation des voies pro-apoptotiques et à une neutralisation des mécanismes anti-apoptotiques fait de l'inhibition du protéasome une stratégie attractive en thérapeutique anticancéreuse. Cependant, la voie ubiquitine-protéasome est également impliquée dans une multitude d'événements biologiques pour les cellules normales. Dans ce contexte, il est à craindre que le ciblage de ce système à des fins thérapeutiques engendre des perturbations dans la régulation de nombreuses protéines impliquées dans les cellules normales et soit responsable d'effets secondaires importants. L'inhibition des activités protéolytiques du protéasome, première stratégie envisagée, a conduit au développement du bortezomib, médicament anticancéreux cliniquement efficace. Le développement de stratégies plus ciblées, visant en particulier des ubiquitine-ligases impliquées dans la cancérogenèse, devrait aboutir dans un futur proche à de nouveaux médicaments anticancéreux.

II.3.2 LE BORTEZOMIB *(27) (65)*

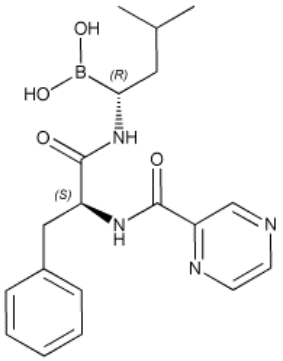

Figure 61 : Structure du bortezomib

Le NF-kB (Facteur nucléaire kappa B) est un facteur de transcription, composé de trois sous-unités : IkB, p50 et p65.

Le protéasome catalyse la transformation du précurseur p105 en sous unité p50, indispensable au NF-kB, mais surtout, il dégrade l'IkB libérant le complexe p50/p65, forme activée du NF-kB qui pourra alors pénétrer le noyau de la cellule. Cette activation est nécessaire dans de nombreux aspects de la genèse tumorale, notamment la croissance et la survie cellulaires, l'angiogenèse, les interactions entre les cellules et les métastases.

Le bortezomib (Velcade®) est un inhibiteur du protéasome spécifiquement conçu pour inhiber l'activité chymotrypsine-like du protéasome 26S. Cette inhibition va empêcher la dégradation de l'IkB, la libération du p50 et l'activation du NF-kB.

Le bortezomib est très sélectif, et il est plus de 1 500 fois plus sélectif pour le protéasome que pour l'enzyme présentant l'affinité la plus proche, ce qui permet de l'utiliser à des concentrations très faibles.

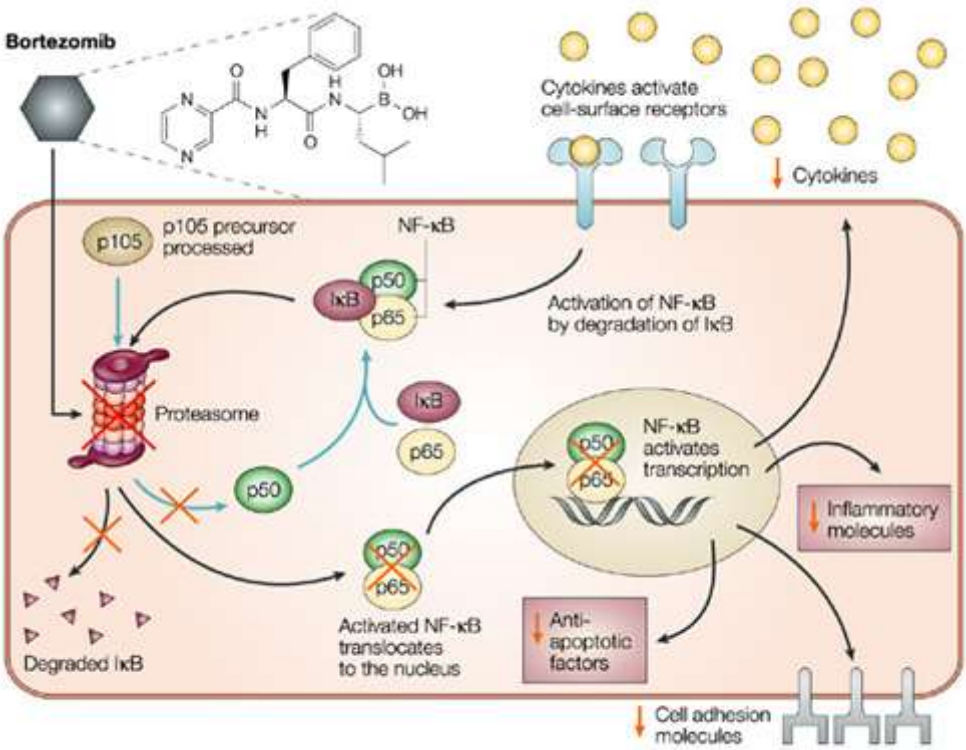

Figure 62 : Mode d'action du bortezomib *(65)*

Velcade® possède deux indications :

- Il est indiqué en association au melphalan et à la prednisone pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligible à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.

- Il peut également être prescrit en monothérapie pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.

Velcade® se présente sous forme d'une poudre destinée à être reconstituée en solution pour injection.

La posologie initiale recommandée est de 1,3 mg par mètre carré de surface corporelle du patient, et doit être administrée sous la forme d'une injection deux fois par semaine qui dure de 3 à 5 secondes au cours des semaines 1 et 2 d'un cycle de trois semaines (en monothérapie) ou au cours des semaines 1, 2, 4 et 5 d'un cycle de traitement de six semaines (en association).

Des expérimentations ont démontré que le bortezomib est cytotoxique sur divers types de cellules cancéreuses, et que celles-ci étaient plus sensibles aux effets pro-apoptotiques de l'inhibition du protéasome que les cellules normales. De ce fait, les effets secondaires observés restent faibles. Cependant, les plus fréquents sont les troubles hématologiques de type anémie, thrombocytopénie et neutropénie. Il a également été observé des neuropathies périphériques et une fatigue musculaire.

III LES VACCINS THERAPEUTIQUES

III.1 INTRODUCTION (4) (22)

Les vaccins sont des substances possédant la propriété d'immuniser l'organisme contre des maladies infectieuses. Ils sont produits à partir de micro-organismes vivants atténués ou tués (bactéries, virus, protozoaires) ou des substances solubles (toxines atténuées, fraction de l'antigène). Devenues sans danger, ces substances permettent, en ayant gardé leurs propriétés antigéniques, de faire développer par l'organisme une réaction immunitaire protectrice.

En théorie, les vaccins anti-cancéreux représenteraient un moyen non toxique d'induire des réponses immunitaires contre la tumeur primaire, les métastases et pourraient également prévenir des récidives.

Le système immunitaire est optimisé pour lutter contre des éléments qui viennent de l'extérieur : bactéries, virus... Les vaccins ont montré leur efficacité contre les maladies bactériennes et virales. Or, les tumeurs et leurs métastases sont des ennemis qui viennent de l'intérieur et notre organisme n'a pas été préparé à lutter contre ces évènements, excepté pour les cancers d'origine infectieuse touchant notamment l'estomac ou le col de l'utérus.

En revanche, pour éviter le risque de maladies dites auto-immunes, nos défenses ont plutôt appris à respecter ces cellules qui viennent du « soi » et qui portent les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité 1 (CMH 1). La mise en place de vaccins dirigés contre les tumeurs se révèle donc plus délicate.

III.2 L'IMMUNISATION CONTRE LES TUMEURS (60)

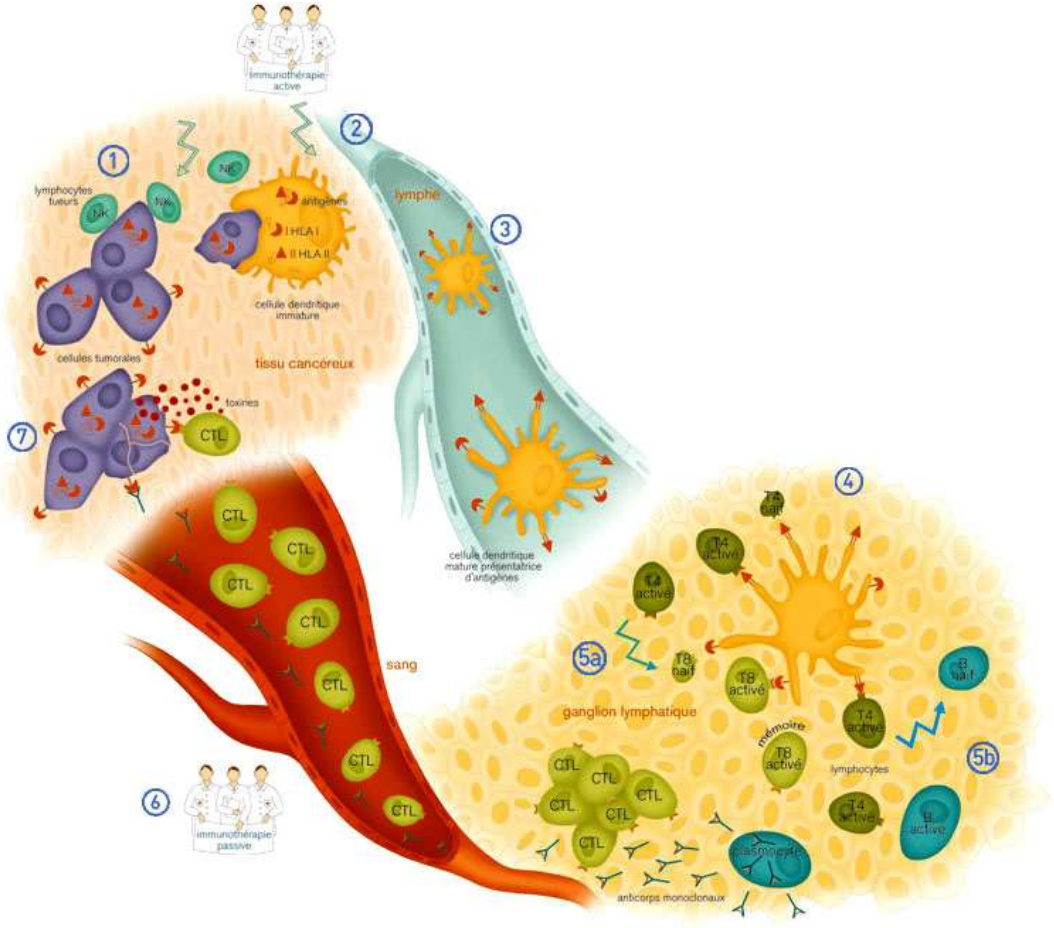

Figure 63 : Réponse immunitaire contre les tumeurs

(1) Dans la peau, le foie, les poumons, le sein... peuvent coexister des cellules tumorales dotées de leurs antigènes, des cellules de défense dont les lymphocytes tueurs NK et des cellules dendritiques. Selon les signaux, les cellules NK tuent plus facilement les cellules tumorales dépourvues de complexe HLA I (Human Leukocyte Antigen) ou CMH I, une classe de molécule du « soi ».

(2) Les cellules tumorales mortes sont captées par les cellules dendritiques. Leurs antigènes y sont dégradés en fragments susceptibles de déclencher une réaction immunitaire. La cellule dendritique fabrique aussi des HLA, de classes I et II. Elle les lie étroitement aux fragments qui leur sont complémentaires.

(3) En présence de certains signaux, la cellule dendritique migre *via* la lymphe, vers les ganglions. Au cours du chemin, elle devient «mature» et transfère les couples HLA-peptide à sa surface. Ils seront vus et reconnus par les lymphocytes auxiliaires (T4) et par les lymphocytes cytotoxiques (T8).

(4) Dans les ganglions, la cellule dendritique initie la réponse immunitaire en cascade des lymphocytes T. Un lymphocyte T qui n'a jamais vu l'antigène est « naïf », mais est toutefois préparé à le reconnaître si l'antigène est présenté sur un support HLA de classe I pour les T8, de classe II pour les T4. Une telle rencontre l'active.

(5 a) Seuls les T4 activés peuvent alerter les T8 naïfs sur la présence de «leur» antigène. Un T8 ainsi mis en éveil est attentif au complexe HLA-peptide qui l'attend.

(5 b) Le T8 activé donne naissance à un bataillon de lymphocytes T identiques (lymphocytes T cytotoxiques, CTL). Certains, les T8 mémoire restent mobilisés dans le ganglion.

(6) Les T4 activés stimulent également les lymphocytes B spécifiques de l'antigène tumoral. Ceux-là se différencient en plasmocytes qui produisent et sécrètent les anticorps capables de neutraliser l'antigène ennemi. Cette réponse dite «humorale» renforce la réponse cellulaire par les T8. D'autres CTL rejoignent *via* le sang les cellules tumorales.

(7) Reconnaissant les antigènes sur les cellules cancéreuses, les T8 s'y amarrent et sécrètent des toxines qui tuent la cellule tumorale. Un nouveau cycle peut commencer.

*III.3 **PRINCIPE** (4) (60)*

L'un des aspects inhabituels de la vaccination antitumorale est qu'elle est thérapeutique, c'est-à-dire qu'elle s'adresse à des patients déjà porteurs de tumeur. On peut donc considérer que les vaccins contre le cancer relève plus de l'immunothérapie que la vaccination stricte. Les vaccins thérapeutiques sont utilisés pour contrôler la maladie et prévenir des récidives. Il pourrait toutefois être possible ensuite d'utiliser ces vaccins pour concevoir une vaccination préventive chez les individus sains, mais ayant un risque de développer un cancer au cours de leur vie.

Le but de ces vaccinations est de faire réagir le système immunitaire du patient, et plus particulièrement les CTL, contre les antigènes tumoraux exprimés par sa tumeur, sans altérer les tissus normaux. Il a d'abord été pensé que le système immunitaire du malade restait « endormi » face aux antigènes parce qu'ils semblaient peu immunogènes ou parce qu'il manquait aux cellules tumorales certaines fonctionnalités. Selon cette hypothèse, pour être efficace contre la tumeur, le vaccin doit être le plus immunogène possible.

Le patient doit remplir certaines conditions pour recevoir un vaccin. Il faut confirmer l'expression par la tumeur de l'antigène utilisé à partir d'une biopsie tumorale. Ensuite, le patient reçoit des administrations répétées qui se font principalement par voies intradermique et sous-cutanée car la peau est l'un des tissus les plus riches en cellules dendritiques. La voie intramusculaire peut être utilisée lorsque le vaccin contient un adjuvant trop irritant.

Chaque patient subit un bilan tumoral et une collecte de lymphocytes sanguins avant puis après traitement, pour suivre l'évolution de la maladie et la réponse immunitaire au vaccin.

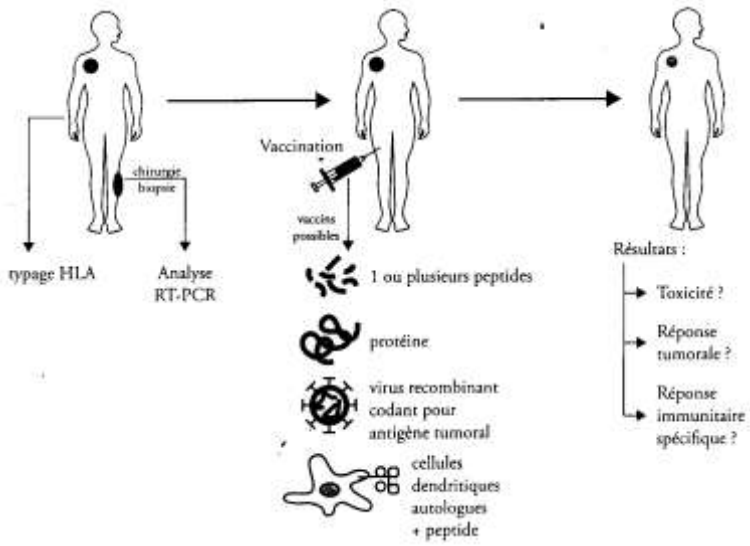

Figure 64 : Principe de la vaccination antitumorale *(4)*

III.4 LES ANTIGENES CIBLES PAR LES VACCINS

On sait que beaucoup de cellules tumorales portent à leur surface des antigènes qui peuvent être reconnues par les lymphocytes T, en particulier les CTL. Ces antigènes sont constitués d'un peptide d'une dizaine d'acides aminés issus de la dégradation d'une protéine plasmatique. Certains antigènes ont pu être identifiés, et l'on sait aujourd'hui que différents types d'antigènes peuvent être la cible des vaccins antitumoraux :

- Les antigènes exprimés seulement par les cellules cancéreuses de nombreux patients ; Ce caractère strictement spécifique prévient tout effet secondaire néfaste sur les cellules normales et le fait qu'ils soient présents sur de nombreuses tumeurs permet d'appliquer le même vaccin à de nombreux patients.

- Les antigènes provenant de protéines qui sont également présentes dans les cellules normales ; L'utilisation de ces antigènes est donc susceptible d'induire des réactions auto-immunes contre les tissus du patient.

- Les antigènes tumoraux issus de protéines codées par les gènes qui sont mutés dans les cellules cancéreuses d'un patient ; Ces mutations sont fréquentes. L'avantage des antigènes de ce type est leur spécificité tumorale absolue, mais leur inconvénient majeur est leur extrême diversité. En effet, la plupart sont propres aux cellules tumorales d'un seul patient et ne peuvent être utilisés que pour une vaccination individuelle.

- Les antigènes viraux ; Les cellules de tumeurs causées par des virus, comme le carcinome du col utérin (papillomavirus) et le lymphome de Burkitt (virus d'Epstein-Barr), portent à leur surface des molécules HLA chargées de peptides antigéniques codés par le génome viral.

III.5 LES VACCINS

III.5.1 LES VACCINS DE 1ère GENERATION

Par analogie avec les vaccins contre les maladies infectieuses, utilisant des virus ou des bactéries entiers inactivés, une première génération de vaccins a consisté à utiliser des cellules tumorales autologues (prélevées chez le patient) ou allogéniques (issues d'une tumeur portée par un autre patient) irradiées ou lysées avant d'être réinjectées. Les études sur de tels vaccins ont permis une augmentation de la survie de patients atteints par exemple de cancers colorectaux ou de mélanomes métastatiques. Depuis le 15 février 2001, un laboratoire commercialise d'ailleurs une spécialité au Canada, Melacine®, qui est un vaccin anti-mélanome comprenant un lysat de deux lignées allogéniques. Les études sur cette première génération ont confirmé que les vaccins étaient parfaitement tolérés. Toutefois, il s'agit de vaccins difficiles à produire, et mal caractérisés sur le plan moléculaire.

III.5.2 LES VACCINS DE 2ème GENERATION *(4) (60)*

A la suite des études sur les vaccins de « 1ère génération », des produits dont la composition est mieux maîtrisée, comprenant des protéines semi purifiées, des cellules dendritiques chargées en AAT (antigènes associés aux tumeurs), des protéines ou des virus recombinants visant à immuniser contre les AAT sont en cours d'expérimentation. De tels vaccins satisfont mieux aux contraintes d'ordre réglementaire et pharmaceutique, s'agissant de garantir l'innocuité et le développement industriel à grande échelle de ces vaccins. L'ensemble de ces vaccins de « 2ème génération » reste encore au stade exploratoire, avec des résultats encourageants chez certains patients. Ces vaccins sont bien tolérés, mais il convient de les améliorer encore en les rendant plus immunogènes.

Plusieurs produits ont été testés pour entrer dans la composition des vaccins :

III.5.2.1 LES VACCINS A BASE DE PEPTIDES :

Ils sont constitués de peptides synthétiques de quelques acides aminés. Les avantages de ce type de vaccin sont leur faible coût de production et leur facilité d'utilisation. Dans les essais pratiqués, les régressions de tumeurs observées apparaissent parfois tardivement après

plusieurs semaines ou mois suivant le début des vaccinations, et l'évolution peut être lente. En administrant des vaccins plus immunogéniques qu'un peptide seul, on peut donc imaginer une meilleure réponse. Des protocoles de vaccinations plus fréquentes, des associations de plusieurs peptides, des peptides plus longs ou associés à un adjuvant immunologique sont testés. Cependant, aucune de ces modalités n'apparaît comme clairement supérieure aux autres.

III.5.2.2 LES VACCINS A BASE DE PROTEINES COMPLETES :

L'avantage principal est le grand nombre d'épitopes de classe I que contient une protéine entière couvrant la majorité des HLA de type I. Cette approche paraît donc plus intéressante qu'un peptide seul. Les protéines contiennent également des épitopes présentés sur les HLA de classe II ce qui permet la stimulation de lymphocytes T auxiliaires.

III.5.2.3 LES VACCINS A BASE DE VIRUS RECOMBINANT :

Les virus sont modifiés génétiquement pour forcer les cellules infectées à exprimer les antigènes tumoraux. Le vecteur viral apporte également en théorie plusieurs déterminants capables d'activer le système immunitaire inné.

III.5.2.4 LES VACCINS A BASE DE CELLULES DENDRITIQUES :

Des cellules monocytaires sont prélevées chez le patient puis cultivées avec des cytokines qui les font se différencier en cellules dendritiques. Après incubation avec un ou plusieurs peptides antigéniques qui vont se placer sur les molécules HLA, reconstituant ainsi les antigènes tumoraux, elles sont ensuite réinjectées au malade pour l'immuniser.

III.5.2.5 LES VACCINS A BASE D'EXOSOMES : *(44)*

Les exosomes sont de toutes petites vésicules membranaires riches en molécules du complexe majeur d'histocompatibilité et présentes à l'intérieur des cellules dendritiques. Après leur sécrétion, les exosomes sont capturés par d'autres cellules dendritiques afin de

transférer les antigènes spécifiques qu'ils portent sur leur membrane, multipliant ainsi le nombre de « sentinelles » touchées et donc les potentialités de défense du système immunitaire.

III.5.3 CONCLUSION

Les résultats obtenus jusqu'à présent restent insuffisants pour valider les vaccins thérapeutiques comme traitement reconnu des cancers. Toutefois cette approche ne doit pas être abandonnée car les régressions tumorales observées, parfois même complètes, prouvent qu'il existe des mécanismes antitumoraux associées aux vaccinations.

Une vaccination anti-tumorale est depuis peu utilisée dans le cadre du traitement du cancer du col de l'utérus. Les papillomavirus sont responsables de l'apparition de ce type de cancer et sont sexuellement transmissibles. Deux vaccins offrent désormais une protection contre ce type de cancers : Gardasil® et Cervarix®.

Même si on a créé un vaccin contre ce virus, on ne peut pas parler de vaccin thérapeutique. En effet, cette vaccination est faite à titre préventif et elle empêcherait la tumeur de se développer. Elle est destinée à une population jeune pour éviter toute transmission du virus. On manque pour le moment d'un peu de recul, pour se prononcer sur son efficacité.

IV LA THERAPIE GENIQUE

Les cellules tumorales acquièrent pour la plupart des anomalies génétiques et, la part des cancers acquis reste donc essentielle, mais cependant, la constitution génétique influence également le développement de la majorité des cancers. Il semble que 5 à 10 % des cancers présentent des prédispositions héréditaires.

La thérapie génique, également appelée génothérapie, est une thérapie anti-cancéreuse ciblée qui a fait ses débuts en 1989 aux Etats-Unis. Actuellement, de nombreuses études dans ce domaine sont en cours. Beaucoup sont en phase I, quelques unes en phase II et quasiment aucunes en phase III.

*IV.1 **PRINCIPE** (58)*

La thérapie génique consiste à insérer du matériel génétique dans l'organisme pour corriger un défaut à l'origine d'une pathologie, à titre curatif ou préventif. On introduit un «gène médicament» dans la cellule cible où ce gène est en défaut afin d'inhiber ou de stimuler l'expression d'une protéine. L'avantage de cette thérapie est de traiter le problème à sa source.

Le but est de créer dans un premier temps un catalogue de chaque mutation génomique entraînant la cancérisation afin d'atteindre et de supprimer la cause de la maladie et non se contenter d'atténuer ou d'effacer les symptômes.

Il existe trois types de thérapies géniques :

- **La thérapie *in situ* :**

  Elle consiste à placer directement un vecteur dans la cellule cible. Dans ce cas, on injecte le vecteur directement dans la tumeur. On cherche à réparer l'anomalie génétique.

- **La thérapie *ex vivo* :**

  Les cellules cibles sont prélevées puis modifiées avec un vecteur viral contenant le gène thérapeutique pour être ensuite réintroduites dans l'organisme. Cette méthode est surtout utilisée pour les cellules sanguines.

- **La thérapie *in vivo* :**

  On injecte le vecteur directement dans la circulation sanguine, il doit atteindre spécifiquement les cellules cibles.

Aujourd'hui, les gènes mutés responsables de certaines maladies héréditaires sont connus. Cette connaissance est importante, car la première exigence et difficulté pour faire de la thérapie génique anticancéreuse est de disposer du bon gène d'intérêt (transgène).

IV.2 LES VECTEURS UTILISES (33) (58) (64)

On utilise en général des constructions comportant : le gène à greffer, muni de différents éléments de contrôle assurant un bon niveau d'expression. Ces constructions peuvent être effectuées soit dans un vecteur plasmidique, soit le plus souvent dans un vecteur viral.

Le mode de transfert des gènes est le problème majeur de la thérapie génique anticancéreuse. En effet, un « gène médicament » peut s'avérer efficace *in vitro*, mais il doit aussi réussir à atteindre sa cible. On doit pour cela rendre ce produit facile à capter par la cible visée, et le rendre actif après sa pénétration dans la cellule.

Les vecteurs utilisés majoritairement sont les vecteurs viraux. Les virus utilisés ne présentent aucun danger car on leurs ôte des séquences nécessaires à leur réplication et leur virulence.

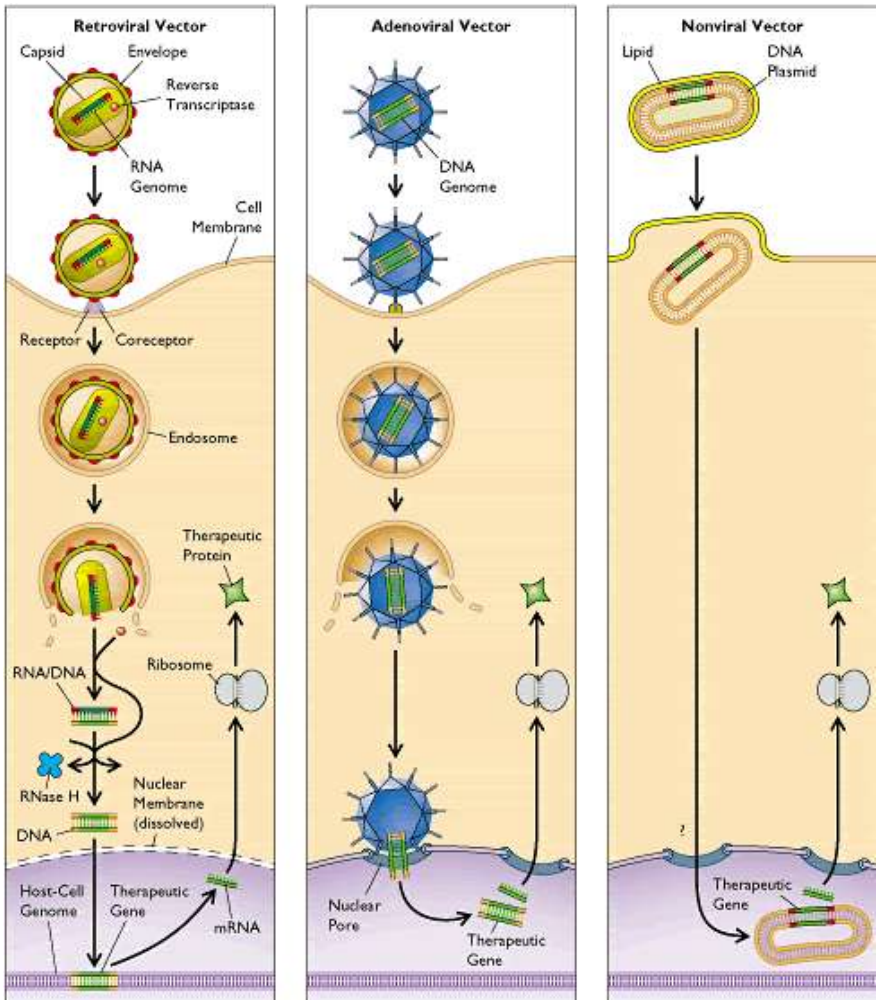

Figure 65 : Les 3 principaux types de vecteur

Les vecteurs les plus utilisés sont les rétrovirus, les adénovirus et les vecteurs non viraux.

IV.2.1 LES RETROVIRUS

Ils ont été les premiers virus testés et actuellement, 60 % des protocoles cliniques sont fondés sur l'utilisation de ces vecteurs, dont principalement le MLV (virus de Moloney). Ce sont des virus à ARN. Leur réplication se fait par un intermédiaire comportant de l'ADN avec une Reverse Transcriptase. Ensuite ils s'intègrent dans le génome de la cellule hôte, modifiant alors définitivement la cellule.

L'organisation du rétrovirus reste toujours la même : le génome rétroviral est de petite taille avec une répétition terminale nommée LTR (long terminal repeat), possédant un rôle de promoteur et d'intégration dans l'ADN cellulaire. Entre ces parties 5' et 3'LTR se trouvent une séquence impliquée dans l'intégration du matériel génétique dans une capside (Ψ), et une autre impliquée dans la réplication virale (pbs) ainsi que trois gènes du cycle viral (GAG, POL et ENV). Ce sont ces trois gènes qui seront remplacés par le gène d'intérêt pour former le vecteur à injecter dans l'organisme.

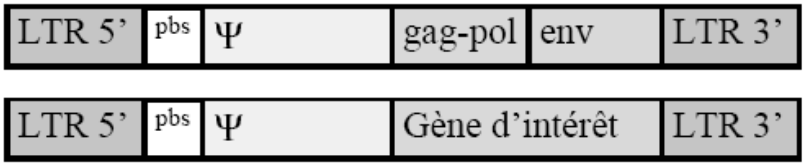

Figure 66 : Génome des rétrovirus *(64)*

La méthode couramment utilisée est la technique *ex vivo*. La pénétration du rétrovirus dans les cellules cibles se fait grâce à un récepteur cellulaire reconnaissant une protéine présente sur l'enveloppe virale. Mais pour s'intégrer dans le chromosome, le vecteur doit également pénétrer jusqu'au noyau de la cellule. Ce phénomène n'est possible que pendant la mitose, car la membrane du noyau est alors momentanément rompue. Une solution d'avenir pourrait être l'utilisation des lentivirus (tel que le VIH) qui sont capables de pénétrer dans le noyau des cellules ne se divisant pas.

Malheureusement l'approche *ex vivo* possède des limites car les cellules faciles à prélever et à réintroduire qui pourraient être ainsi traitées expriment souvent peu le récepteur à ce virus, qui va donc difficilement pénétrer en elles.

L'utilisation des rétrovirus *in vivo* paraît trop délicate. Les vecteurs doivent atteindre principalement les cellules cibles, mais les cellules endothéliales par exemple expriment naturellement un récepteur au MLV. Les rétrovirus sont produits à faible concentration et le

fait qu'ils se fixent partout dans la circulation sanguine les empêche alors de parvenir en quantité suffisante pour une transduction efficace dans les cellules cibles.

IV.2.2 LES ADENOVIRUS

Ce sont les virus à ADN pouvant être produits à des concentrations élevées. Ils ont l'avantage de pouvoir transférer des séquences d'ADN relativement longues (plus de 35 kDa, contre 12 kDa pour les rétrovirus) et sont capables d'infecter les cellules qui ne sont pas en phase de mitose.

Les adénovirus ont le défaut de provoquer de fortes réactions inflammatoires et immunitaires. Aujourd'hui, pour lutter contre ces réactions, on administre des gènes viraux contenant des gènes immunosuppresseurs. Une autre solution consisterait à administrer un traitement « classique » d'immunosuppresseurs au patient parallèlement au traitement par thérapie génique. Il est en effet impératif de supprimer les réactions immunitaires car les vecteurs adénoviraux doivent être administrés de façon répétée.

IV.2.3 LES ADENO-ASSOCIATED VIRUS

Les adeno-associated virus (AAV) sont des virus non pathogènes très répandus chez l'homme qui ne peuvent se répliquer qu'en s'associant avec des adénovirus ou des rétrovirus. Ils peuvent s'implanter efficacement par transduction dans les cellules du cerveau, du foie et certaines cellules sanguines. Ils ont l'avantage d'infecter ces cellules en dehors des phases de mitose. Mais malheureusement cette qualité disparaît lorsqu'on modifie le génome des AAV pour y introduire le « gène médicament » : les vecteurs restent capables d'infecter des cellules ne proliférant pas mais ne s'intègrent plus dans leur génome. Les AAV présentent un autre inconvénient : celui de ne pouvoir contenir que des petites séquences d'ADN (5 kDa). Ces AAV pourront donner des vecteurs peu dangereux et présentant certains avantages mais ils sont actuellement inexploitables dans le domaine clinique.

IV.2.4 LES VECTEURS NON VIRAUX

Ce sont des vecteurs synthétiques composés de lipides, de peptides ou de polymères dits cationiques car ils sont porteurs d'une charge électrique positive. Celle-ci leur permet de

neutraliser les charges d'ADN (chargé négativement) et d'autre part de favoriser la liaison du complexe (vecteur + ADN) à la membrane cellulaire. Pour améliorer l'efficacité de transfert, on additionne au complexe des protéines qui favorisent le transfert du gène dans les vésicules d'endocytose, ou bien des protéines d'enveloppe virale améliorant le transfert de l'ADN dans le cytosol. La chloroquine est une molécule qui favorise l'éclatement des vésicules et donc la libération du « gène médicament ».

La pénétration *in vitro* des vecteurs synthétiques dans les cellules ne pose pas de problèmes, mais les résultats sont très décevants. En effet, il semblerait qu'injectés par voie intraveineuse, les vecteurs s'agrègent en particules de grande taille qui seront retenues par les deux principaux filtres du corps humain, les poumons et foie.

Les vecteurs synthétiques ont plusieurs qualités : ils sont facilement produits, ils sont stables et peuvent contenir des séquences d'ADN de grande taille, aucune réponse immunitaire n'est détectée, et un même vecteur peut être utilisé pour différents gènes d'intérêt.

IV.3 EXEMPLES DE THERAPIES GENIQUES A L'ETUDE

- **Le gène p53 :** *(75)*

La protéine p53 activera la transcription d'un grand nombre de gènes. Son activation pourra conduire à deux résultats, soit l'arrêt du cycle cellulaire, soit l'apoptose. L'arrêt du cycle cellulaire permet à la cellule de stimuler ses mécanismes de réparation (dont certains sont directement activés par p53) et lorsque la réparation est effectuée, le taux de p53 retourne à la normale et le cycle cellulaire reprend. Dans d'autres cas, quand les dommages que la cellule a subis ne peuvent pas être réparés, la cellule décide de se suicider par un mécanisme biologique, l'apoptose, ce qui conduit donc à l'élimination de la cellule endommagée. Ce mécanisme apoptotique est directement contrôlé par p53.

Le gène p53 est très fréquemment muté chez les patients atteints de cancer. C'est donc un gène important qui peut-être la cible de la thérapie génique anticancéreuse.

En 1995, une équipe de recherche a effectué un essai de phase I chez un homme de 60 ans atteint de carcinome pulmonaire par injection intra-tumorale d'un vecteur rétroviral transfecté avec le gène p53. La présence d'un marqueur a permis de le détecter dans environ

40 % des cellules d'une biopsie effectuée 24 heures après. Le cinquième jour, les lésions avaient commencé à régresser au sein d'une fibrose inflammatoire non cancéreuse. Aucune toxicité n'a été observée et après un mois, la tumeur avait régressé de 87 %.

Cette thérapie est actuellement en phase III d'essais cliniques et d'autres essais avec le gène de p53 sont en cours sur de très nombreux cancers tels que le cancer du poumon, de l'ovaire, du sein, de la prostate…

- **Le gène suicide :** *(12)*

La thérapie génique par gène suicide est une nouvelle approche permettant de rendre les cellules cancéreuses plus sensibles à certains agents chimiothérapeutiques en augmentant l'index thérapeutique et en diminuant leur toxicité. La thérapie génique par gène suicide comprend deux étapes. La première étape consiste au transfert dans la tumeur d'un gène suicide qui code pour une enzyme capable de convertir une molécule non ou peu toxique en un métabolite très toxique. Dans la deuxième étape, la molécule non toxique, administrée par voie systémique, est rendue toxique par l'enzyme suicide tuant la cellule tumorale transfectée. Les techniques de transfert de gène actuelles ne permettant la transfection que d'un pourcentage très faible de cellules, le succès d'une thérapie génique par gène suicide dépend de la toxicité de voisinage, c'est-à-dire la capacité des cellules transfectées à propager des signaux qu'elles ont acquise aux cellules tumorales avoisinantes.

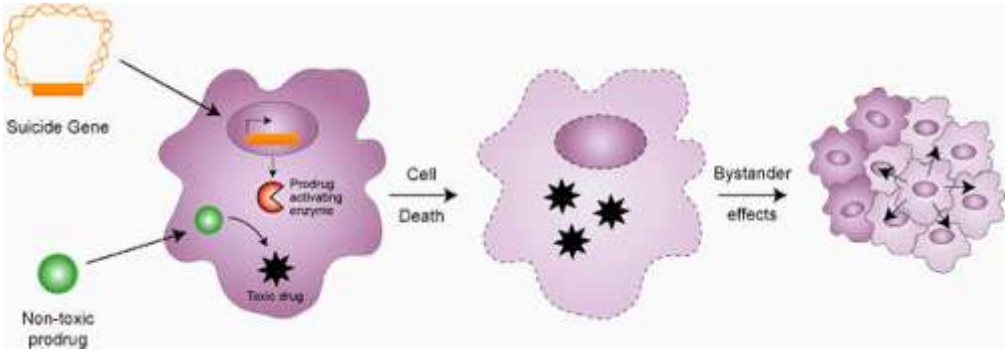

Figure 67 : Principe du gène suicide *(45)*

V L'ARN INTERFERENCE

Certaines altérations subies lors de la cancérogenèse aboutissent à la synthèse d'une protéine anormale ou à sa surexpression. Différentes techniques permettant d'inhiber spécifiquement le gène codant pour ces protéines ont été développées depuis plusieurs années, notamment des approches concernant l'ARN anti-sens. Malheureusement, les premières approches se sont révélées peu efficaces. Mais récemment, les chercheurs ont découvert une nouvelle technique fondée sur l'inhibition naturelle de l'expression génique : l'ARN interférence (ARNi). Cette approche est extrêmement efficace et fait l'objet d'un intérêt grandissant dans le monde de la biologie. *(64)*

V.1 PRINCIPE DE L'ARN INTERFERENCE (15) (32) (64)

Les ARNi ont été découvertes en 1998 par Fire et Mello qui ont montré que l'introduction d'un ARN double brin (ARNdb) dans des cellules réduisait spécifiquement l'expression de protéines en se liant à leur ARN messager provoquant la dégradation de l'ARNm ou l'arrêt de sa traduction *(32)*. Cette découverte leur a valu le prix Nobel de Médecine 2006.

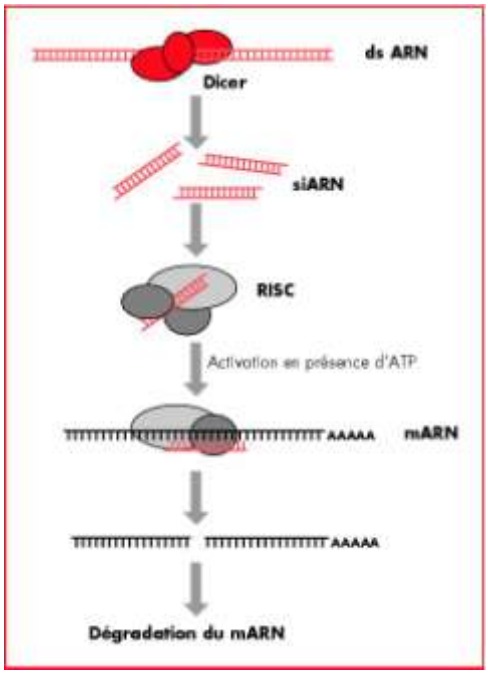

Figure 68 : Principe de l'ARNi

1) L'ARNdb est dégradé par une enzyme ribonucléase appelée Dicer. Cette enzyme reconnaît l'ARNdb de manière spécifique et produit des siARN (petits ARNi) à partir de cet ARNdb portant le message génétique. Plus précisément, une enzyme appelée Drosha (ribonucléase de type III) réalise une première série de coupures qui réduit l'ARN en une centaine de nucléotides, puis Dicer poursuit les coupures. Dicer est une enzyme très conservée et présente dans tous les organismes capables du phénomène d'ARNi. Cependant, les siARN ne sont pas les seuls produits du clivage de l'ARN. On obtient aussi de petits ARN non codants, appelés microARN (miARN). Les miARN présentent le long de leur séquence des motifs nucléotidiques partiellement complémentaires, ce qui les conduit à adopter une structure secondaire en forme d'épingle à cheveux. La fonction principale des miARN reste inconnue, mais beaucoup d'entre eux semblent être impliqués dans la régulation génique. Ils inhibent la synthèse protéique en se liant partiellement à la région 3'UTR de l'ARNm cible.

2) Les siARN vont ensuite s'associer à un complexe protéique effecteur appelé le complexe RISC (plus précisément, les siARN se lient aux protéines du complexe). RISC utilise les siARN qu'il a liés pour reconnaître l'ARNm cible. Ce complexe va ensuite déclencher la dégradation de l'ARNm. Dans le cas où RISC est lié un miARN, il régule la traduction. L'appariement entre ARNm et siARN crée une région d'ARNdb activant le système de défense naturel de la cellule contre les virus.

Une très faible quantité d'ARNdb suffit à inhiber totalement l'expression d'un gène. On peut donc supposer qu'il y ait une amplification dans le phénomène d'ARN interférence. Cette amplification est effectuée par des ARN polymérases ARN-dépendantes. Les siARN font office d'amorces pour synthétiser d'autres ARNdb à partir de l'ARNm cible.

De plus, l'introduction de siARN dirigés contre une région précise de l'ARNm cible induit la production de siARN dirigés contre d'autres régions de l'ARNm cible. Ce phénomène explique également l'importance de la réponse observée par rapport aux faibles quantités d'ARNdb utilisé.

V.2 L'ARN INTERFERENCE DANS LE CANCER (15) (64)

Beaucoup de laboratoires et d'entreprises pharmaceutiques utilisent à l'heure actuelle l'ARNi pour identifier les gènes du cancer qui pourraient être ciblés. On dénombre aujourd'hui environ 400 gènes directement reliés au phénomène du cancer. Les chercheurs espèrent utiliser l'ARNi comme agents pharmaceutiques chez l'homme en injectant directement, ou *via* des vecteurs d'expression des siARN, afin que les gènes cancéreux deviennent silencieux (ne s'expriment pas).

Depuis quelques années, les chercheurs ont ciblé une douzaine de gènes responsables de cancers, avec de l'ARNi et ont observé beaucoup de succès en laboratoire sur des cultures cellulaires.

Les cancers ayant pour origine une translocation chromosomique, représentent une cible particulièrement intéressante, les protéines de fusion résultantes de ce phénomène pouvant constituer une cible pour cette stratégie.

Certains problèmes restent posés. Il est en effet probable que l'injection directe d'ARN double brin ne pourra pas marcher, puisque les nucléases du sang dégradent les acides nucléiques et les membranes cellulaires représentent une barrière pour la pénétration de ces molécules dans leurs tissus cibles. La solution est donc d'injecter des siARN structurellement modifiés ou d'avoir recours à la thérapie génique, en administrant une construction d'ADN, créée pour n'exprimer le siARN qu'une fois dans la cellule. Etant donné que les cellules malades du système sanguin sont relativement accessibles, les leucémies font partie des premières formes de cancers potentiellement guérissables par le mécanisme de l'ARNi, mais d'autres cancers sont également étudiés.

Exemples d'ARNi et leur cible en cours d'étude :

- L'inhibition de l'angiogenèse par l'ARNsi
- L'ARNi et le gène STAT3 : ce gène, quand il est activé, est impliqué dans la formation de plusieurs types de cancers, notamment le cancer invasif du sein. Détourné par une cellule cancéreuse, il interfère dans la capacité des cellules de l'immunité à attaquer la tumeur en phase de croissance. Expérimentalement, on observe que lorsqu'on rend ce gène silencieux, on a une réduction de la capacité du cancer à devenir invasif.

- L’ARNi et les oncogènes
- L’ARNi et les télomérases
- L’ARNi et Pin-1 : Pin-1 (Peptidyl-prolyl Isomérase) joue un rôle catalytique dans l’oncogenèse des tumeurs solides comme le cancer de la prostate.
- L’ARNi et certaines protéines kinases
- L’ARNi et le gène de la p53

On pense également à utiliser l’ARNi en complément des chimiothérapies traditionnelles. En effet, la multi-résistance aux composés administrés en chimiothérapies est un problème rencontré dans environ 20% des traitements. La plupart de ces échecs sont dus à une protéine surexprimée, la P-glycoprotéine, produit du gène MDR1 (multidrug resistance). Cette protéine permet l’efflux hors de la cellule malade. Des expériences d’inhibition de cette protéine ont été réalisées en utilisant des ARNi en ayant pour cible le gène MDR1. On a pu observer dans certains cas une diminution de 90% de l’expression de l’ARN de P-glycoprotéine, rétablissant ainsi la sensibilité vis-à-vis d’agents cytotoxiques utilisés en chimiothérapie comme la vincristine, le paclitaxel, ou la doxorubicine.

Toutes les expériences pour rendre les gènes silencieux qui sont en train d’être effectuées ont deux rôles :

- Elles permettent de trouver de nouveaux gènes importants dans le processus de cancérisation.
- Elles permettent d’apporter de nouvelles informations sur ces gènes, sur leurs partenaires, leurs cibles et les mécanismes par lesquels ils participent à ce processus de cancérisation.

VI LA PROTEINE RAS

VI.1 ROLE DE LA PROTEINE RAS DANS LE CANCER (17)

La protéine Ras est la protéine G la plus étudiée, c'est une protéine intermédiaire entre les récepteurs et les facteurs de transcription de l'ADN. Elle a un poids moléculaire de 21 kDa et existe sous trois formes différentes : H-Ras, K-Ras et N-Ras.

Dans une cellule normale, la protéine Ras doit subir une farnésylation (une modification lipidique) pour s'ancrer à la membrane où elle sera activée en échangeant le GDP contre le GTP par un GEF (facteur d'échange de la guanine) suite à l'activation des récepteurs tyrosine kinase. Elle est ensuite rapidement inactivée par une GAP (GTPase activating protein) en hydrolysant le GTP en GDP, ce qui permet l'extinction du signal.

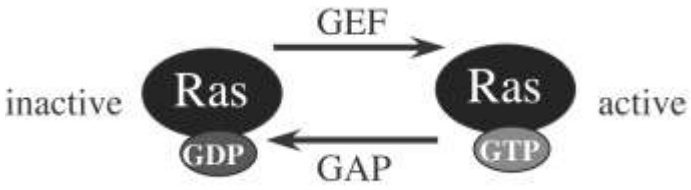

Figure 69 : Activation et inactivation de Ras *(71)*

Ras GTP active la protéine Raf par une phosphorylation. Puis à son tour, Raf phosphoryle Mek qui active une kinase régulatrice extracellulaire Erk par une phosphorylation. Erk phosphoryle ensuite plusieurs cibles qui provoquent des modifications de l'expression des gènes et l'activité enzymatique. *(51) (64) (73)*

La protéine Ras joue donc un rôle essentiel entre le stimulus externe provoqué par les facteurs de croissance et la transcription génétique.

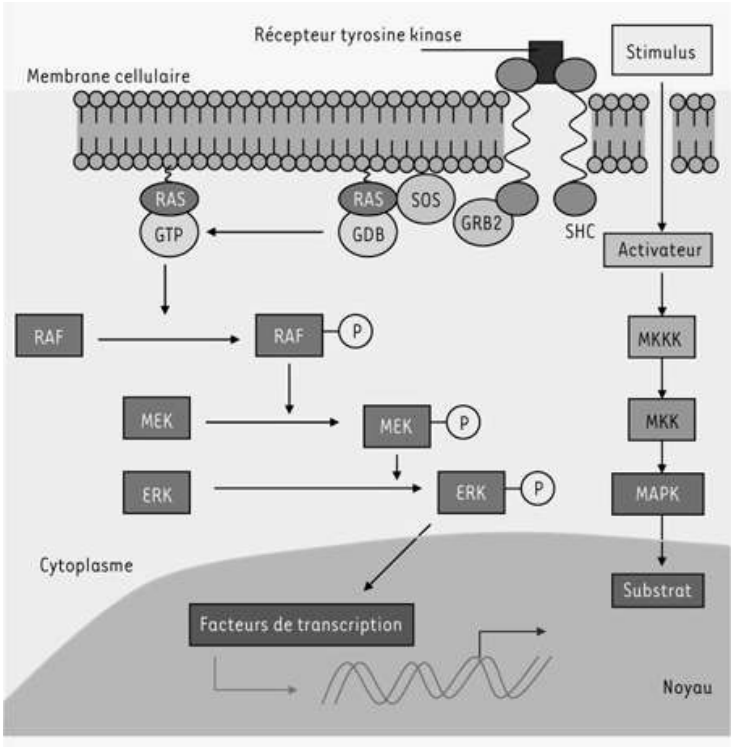

Figure 70 : Voie de signalisation des MAP kinases par Ras *(17)*

Une surexpression de Ras est observée dans de nombreux cancers : elle est liée à des mutations ponctuelles sur le gène ras, entraînant la synthèse d'une protéine ras ne pouvant plus être inactivée car devenue résistante à l'hydrolyse de GTP en GDP. La voie Ras semble responsable de l'augmentation de la prolifération, de la baisse de l'apoptose, de l'induction de la néovascularisation. *(51) (64)*

VI.2 L'INHIBITION DE LA FARNESYLATION (73)

La farnésylation de la protéine Ras est sous l'influence d'une farnésyltransférase et est un préalable à son activation. Cette farnésylation permet sa fixation à la partie interne de la membrane plasmique par la chaîne farnésyle puis Ras joue en quelque sorte le rôle d'un interrupteur capable de déclencher une prolifération cellulaire.

De nombreux inhibiteurs de la farnésyltransférase sont en cours d'évaluation. Il s'agit d'inhibiteurs qui entrent en compétition soit avec le farnésylpyrophosphate, soit avec la partie protéique où se fixe le farnésyle. Les inhibiteurs de la farnésyltransférase agissent préférentiellement sur les cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales.

Le blocage de la farnésyltransférase a des effets apoptotiques, anti-angiogéniques et anti-prolifératifs.

Les inhibiteurs en cours d'évaluation sont le tipifarnib (Zarnestra®) et le lonafarnib (Sarasar®).

CONCLUSION

Le cancer est à l'heure actuelle un important problème de santé publique et on estime qu'un homme sur trois et une femme sur quatre mourront d'un cancer. En pratique, quand le diagnostic du cancer est précoce, on envisage une opération chirurgicale et/ou une radiothérapie et, lorsque que la maladie a atteint un stade de dissémination métastasique, on a alors recours à la chimiothérapie classique, basée sur des molécules anciennes, associée ou non à une radiothérapie. Toutes ces thérapies sont destructrices et ne sont pas totalement efficaces. Les effets secondaires et les modes de traitement sont lourds, le taux de récidive est important et les cellules normales voisines sont très souvent affectées.

Face à ces problèmes, le but des traitements n'est plus seulement à visée curative. Aujourd'hui, la médecine cherche également à améliorer la qualité de vie des patients et à prolonger leur survie dans l'espoir de pouvoir les traiter définitivement dans les prochaines années.

C'est pour toutes ces raisons que les laboratoires sont à la recherche de nouvelles thérapies. Les thérapies qui ciblent directement les cellules malades sont des avancées scientifiques prometteuses et porteuses d'espoir pour les années à venir. Les inhibiteurs de protéines kinases et les anticorps monoclonaux ont ouvert la voie sur ces nouvelles stratégies, et de nombreuses autres pistes sont aujourd'hui à l'étude. Mais malgré toutes les espérances apportées par ces nouvelles cibles potentielles, le cancer reste une pathologie très complexe, très vaste, qui n'est pas totalement comprise, ni contrôlée. Le cancer reste donc un problème majeur et les efforts des équipes de recherche devront encore être maintenus pendant de nombreuses années avant que des solutions définitives soient trouvées.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Pontage par les alkylants....19
Figure 2 : Motif bis(2-chloroéthyl)amino....20
Figure 3 : Principales molécules moutardes à l'azote....21
Figure 4 : Structure des oxazophosphorines....25
Figure 5 : Structure du busulfan....28
Figure 6 : Structure de la mitomycine C....30
Figure 7 : Structure générale des nitrosourée....32
Figure 8 : Structure de la dacarbazine....35
Figure 9 : Structure de la procarbazine....36
Figure 10 : Structure du cisplatine....37
Figure 11 : Structure du téniposide et de l'étoposide....40
Figure 12 : Structure de la daunorubicine....41
Figure 13 : Analogie fluorouracile et bases pyrimidiques....49
Figure 14 : Analogie guanine et 6-mercaptopurine....51
Figure 15 : Structure de la cladribine....51
Figure 16 : Structure de la fludarabine....52
Figure 17 : Structure de la pentostatine....53
Figure 18 : Analogie entre acide folique et méthotrexate....55
Figure 19 : Mode d'action du méthotrexate et du raltitrexed....56
Figure 20 : Structure de l'hydroxycarbamide....57
Figure 21 : Structure de la gemcitabine....58
Figure 22 : Structures de la vinblastine et de la vincristine....59
Figure 23 : Structure du paclitaxel....62
Figure 24 : Mode d'action des interférons....68
Figure 25 : Action sur les lymphocytes T....70
Figure 26 : Structure des anticorps....72
Figure 27 : Productions d'anticorps à partir de cellules murines....73
Figure 28 : Les différents anticorps monoclonaux....74
Figure 29 : Stratégies utilisées par les anticorps monoclonaux....75
Figure 30 : Mécanisme de la réponse immunitaire spécifique antitumorale....78
Figure 31 : Expression des antigènes sur la lignée B lymphocytaire....80
Figure 32 : Modes d'action principaux du rituximab....81
Figure 33 : Surexpression du récepteur HER2....83
Figure 34 : Actions principales du trastuzumab....84
Figure 35 : Transduction du signal par l'EGFR....86
Figure 36 : Action du cetuximab....87
Figure 37 : Mode d'action du Mabcampath®....90
Figure 38 : Activation des récepteurs à activité tyrosine kinase....93
Figure 39 : Quelques récepteurs à activité tyrosine kinase....93
Figure 40 : Signalisation intracellulaire de l'EGFR....95
Figure 41 : Signalisation intracellulaire du PDGFR....96
Figure 42 : Structure de l'imatinib....97
Figure 43 : Le chromosome de Philadelphie....98
Figure 44 : Blocage par le Glivec®....99
Figure 45 : Structure du dasatinib....102
Figure 46 : Structure du nilotinib....103
Figure 47 : Structure de l'erlotinib....104

Figure 48 : Mode d'action de l'erlotinib....105
Figure 49 : Structure du gefitinib....106
Figure 50 : Structure du sunitinib....107
Figure 51 : Mode d'action du sunitinib....108
Figure 52 : Structure du sorafenib....109
Figure 53 : Mode d'action du sorafenib....110
Figure 54 : Cibles possibles des anti-VEGF....116
Figure 55 : Les différentes cibles de l'angiogenèse....121
Figure 56 : Mode d'action du bevacizumab....126
Figure 57 : Structure de la doxycycline....129
Figure 58 : Structure du celecoxib et du rofecoxib....130
Figure 59 : Dégradation des protéines par le protéasome....131
Figure 60 : Structure du protéasome 26S....132
Figure 61 : Structure du bortezomib....133
Figure 62 : Mode d'action du bortezomib....134
Figure 63 : Réponse immunitaire contre les tumeurs....136
Figure 64 : Principe de la vaccination antitumorale....138
Figure 65 : Les 3 principaux types de vecteur....144
Figure 66 : Génome des rétrovirus....145
Figure 67 : Principe du gène suicide....148
Figure 68 : Principe de l'ARNi....149
Figure 69 : Activation et inactivation de Ras....153
Figure 70 : Voie de signalisation des MAP kinases par Ras....154

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Chiffres français des cancers chez l'homme 8
Tableau 2 : Chiffres français des cancers chez la femme 8
Tableau 3 : Présentations et posologie des moutardes à l'azote 22
Tableau 4 : oxazophosphorines commercialisées 26
Tableau 5: Sulfonylalcanes utilisés 29
Tableau 6 : Présentations et posologies des nitrosourées 34
Tableau 7 : Formes galéniques utilisées du dacarbazine et du témozolomide 35
Tableau 8 : Formes galéniques et posologies des complexes du platine 38
Tableau 9 : Formes galéniques et posologie des anthracyclines 43
Tableau 10 : Antipyrimidines et antipurines utilisées 54
Tableau 11 : Formes galéniques du méthotrexate 55
Tableau 12 : Formes galéniques des vinca-alcaloïdes 61

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRIEU JM *et al.* Cancérologie. **2002** : 61-81

2. AZRIA D. & SPANO J. Thérapies ciblées en cancérologie, Ed John Libbey, **2006**; 20-27

3. BACKMAN M. & OXENIUS A. Interleukin 2: from immunostimulation to immunoregulation and back again. EMBO reports 8, **2007**; 1142–1148

4. BAURAIN J-F. *et al*. Principes généraux et premiers essais cliniques de vaccination thérapeutique contre le cancer, Bulletin du Cancer **2008**; 95 : 327-35

5. BAYRY J. *et al.* Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action, Nature Clinical Practice Rheumatology , **2007**; 262-272

6. BERTHOUNE M. *et al.* Traitement des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules métastatiques : quelle chimiothérapie ?, Journal de Pharmacie Clinique, vol. 26, n° 1, Mars **2007**; 15-24

7. BEXXAR® tositumomab and iodine I 131 tositumomab [product monograph], GlaxoSmithKline, **2005**

8. BIKFALVI A. Angiogenèse tumorale. Bulletin du Cancer **2003** ; 90 : 449 – 58

9. BLOBEL C. ADAMs: key components in EGFR signalling and development, Nature Reviews Molecular Cell Biology 6, January **2005**; 32-43

10. BOBIN JY *et al.* Place de la chirurgie dans le traitement des cancers : chirurgie oncologique. Bulletin du Cancer **1995** ; 82 : 113-126

11. BOSQUE L. Module X Cancérologie, Oncologie, Hématologie, **2002** ; 15

12. BOYER O. & KLATZMANN D. Thérapie génique anticancéreuse par gènes suicides : du gène à l'essai thérapeutique, Médecine/science, **1999**; 15 : 625-34

13. CABARROT E *et al.* Cancérologie générale. **2002** : 97-103

14. CARTER P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies, Nature Reviews Cancer 1, November **2001**; 118-129

15. CHAUCHEREAU A. *et al.* Inactivation fonctionnelle des gènes par ARN interférence, Hematologie Vol 10, Janvier-Février **2004**; 1 : 68-79

16. COUX O. & PIECHACZYK M. Le système ubiquitine/protéasome : un ensemble (de) complexe(s) pour dégrader les protéines, Médecine/science, **2000**; 16 : 623-9

17. DALLE S. *et al.* Hypervariabilité génotypique des mélanomes : un défi thérapeutique, Médecine/science, **2006**; 22 : 178-182

18. DE BOUARD S. & GUILLAMO J-S. Angiogenèse et stratégies anti-angiogéniques des glioblastomes, Bulletin du Cancer **2005**; 92 : 360-72

19. DELCOS J-G. & ARLOT-BONNEMAINS Y. Ubiquitine, protéasome et cancer, Bulletin du cancer, **2006**; 93 : 54-60

20. DEVITA *et al.* Principles and practice of oncology, 4e ed. Philadelphia, **1993**; 1859-927

21. DIBB N. *et al.* Switching on kinases: oncogenic activation of BRAF and the PDGFR family, Nature Reviews Cancer 4, september **2004**; 718-727

22. Dictionnaire médical 3ème édition, Ed Masson

23. DIERAS V. *et al*. Trastuzumab et cancer du sein: mécanisme de résistance, Bulletin du cancer **2007** ; 95 : 259-266

24. DOROSZ **2007**. Guide pratique des médicaments. 27ème édition

25. DOWELL J. *et al*. Erlotinib hydrochloride, Nature Reviews Drug Discovery 4, January **2005**; 13-14

26. DUNN G. *et al.* Interferons, immunity and cancer immunoediting. Nature Reviews Immunology 6, November **2006**; 836-848

27. EMEA, European Medicines Agency, www.emea.europa.eu

28. ERBITUX® (cetuximab), dossier pharmacien. Merck Oncologie

29. FAIVRE CHAUVET. Radiothérapie. 2004-**2005**

30. FAIVRE S. *et al.* Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development, Nature Reviews Drug Discovery 6, September **2007**; 734-745

31. FERRARA N. & KERBEL R. Angiogenesis as a therapeutic target, Nature 438, December **2005**; 967-974

32. FIRE A. *et al*. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans, Nature 391, February **1998**; 806-811

33. FORTIER P. Mise au point d'un système de thérapie génique utilisant le gène HSV-TK couplé au promoteur muté de l'alpha-foetoprotéine dans un vecteur adénoviral, Thèse Université de Laval, **2005**

34. GLIVEC® monographie, Novartis Oncologie

35. HALE G. CD52 (campath-1), Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, **2001**; 15 : 386-91

36. HERCEPTINE®, 1er anticorps anti-HER2. Roche Pharma

37. HERON JF. La chimiothérapie. Faculté de médecine de Caen. **2003**

38. HERON JF. La chirurgie des cancers. Faculté de médecine de Caen. **2003**

39. HERON JF. La radiothérapie des cancers. Faculté de médecine de Caen. **2004**

40. HILDEBRAND M et GAZZE G. L'utilisation du gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) pour le traitement d'un cas de leucémie myéloïde aiguë réfractaire, Pharmactuel Vol. 37 N°4, Août-septembre **2004**

41. HILL C & DOYON F. Institut Gustave Roussy et Inserm U605. Fréquence des cancers en France en 2005, Bulletin du Cancer **2008** ; 95 : 5-10

42. HOERNI B. Dictionnaire des cancers. **2006**

43. INFOCANCER, www.infocancer.org (consulté le 16/08/08)

44. INSTITUT CURIE, Les exosomes, nouveaux vecteurs de « vaccination anti-tumorale», livrent quelques secrets de fonctionnement, Communiqué de presse 20 novembre **2002**

45. INVIVOGEN THERAPEUTICS, www.invivogen-therapeutics.com (consulté le 20/11/08)

46. KAHN A. & GISSELBRECHT S. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie, **2008**

47. KAZATCHKINE M. *et al.* Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action, Nature Clinical Practice Rheumatology, **2007** ; 3 : 262-272

48. KETTERER N *et al*. Anticorps anti-CD20: vers une nouvelle arme thérapeutique dans les lymphomes? Cancérologie Aujourd'hui **1998**; 7(3) : 129-35

49. KIRKPATRICK P. *et al.* Cetuximab, Nature Reviews Drug Discovery 3, July **2004**; 549-550

50. LACAVE R et *al.* Cancérologie Fondamentale, Ed John Libbey Eurotext, **2005** : 61-67, 105-115

51. L'ALLEMAIN G. & BENARD J. Nouvelles molécules pour les cibles thérapeutiques du cancer, Bulletin du Cancer **2001**; 88 : 1240-4

52. L'ALLEMAIN G. Un mécanisme d'action original pour TIMP2, un inhibiteur tissulaire de métalloprotéases de la matrice, Bulletin du Cancer **2003**; 90

53. LECLERS D. Conception de récepteurs circulants anti-lymphangiogéniques par clonage de la séquence codante du gène humain VEGFR-3 Application en cancérologie, **2005**

54. LEVEQUE D. *et al.* Radioimmunotherapy of cancers, Journal de Pharmacie Clinique vol. 24 n°3, Septembre **2005**; 139-44

55. LOICHOT C. Les anticancéreux cytotoxiques, Thèse Faculté de médecine de Strasbourg **2006**.

56. MAGNE N. & MILANO G. Thérapies ciblées: actualité sur les inhibiteurs des récepteurs à l'EGF dans le cancers du sein. Bulletin du Cancer **2004** ; 91 (spécial); S257-60

57. MANN J. Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future, Nature Reviews Cancer 2, February **2002**; 143-148

58. MANNONI P. La thérapie génique du cancer : désir mythique ou réalité thérapeutique de demain ?, Médecine/science, **1996**; 12 : 68-72

59. MATHERS C & LONCAR D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030, PLoS Medicine **2006**; 3(11) : e442

60. MOINET M. Immunothérapie sur la piste des vaccins thérapeutiques, Le journal de l'Institut Curie n°62, Juin **2005**; 8-14

61. MOINGEON P. Les vaccins thérapeutiques, Biofutur n°212, Juin **2001**; 54-57

62. MUSHIN M. *et al.* Bevacizumab, Nature Reviews Drug Discovery 3, December **2004**; 995-996

63. NEOVASTAT®, un agent antiangiogénique multifonctionnel, Aeterna Laboratories Inc, **2003**

64. PAGES G. *et al.* Thérapie anticancéreuses ciblées, Polytech'Nice-Sophia, Département génie biologique, 2004-**2005**

65. PARAMORE A. & FRANTZ S. Bortezomib, Nature Reviews Drug Discovery 2, August **2003** ; 611-612

66. PENAULT-LLORCA F. HER2: nos certitudes seraient-elles en train de s'ébranler? Bulletin du Cancer **2005**; 92 (4); 299-300

67. PIVOT X & THYSS A. Traitements médicamenteux des cancers. **2000** ; 59-84, 87-90.

68. ROCHE-LESTIENNE C. & PREUDHOMME C. Origines de la résistance au traitement par imatinibmésylate, Medecine/Sciences **2004**, 20; 1125-30

69. SATCHI-FAINARO R. *et al.* Inhibition of vessel permeability by TNP-470 and its polymer conjugate, caplostatin, Cancer Cell Vol 7, March **2007**; 251 – 261

70. SIBILIA J et SORDET C. Le rituximab: une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes, Encyclopédie Orphanet, Avril **2004**

71. SUNDARAM M. RTK/Ras/MAPK signaling, February **2006**, www.wormbook.org (consulté le 10/12/08)

72. SUTENT® monographie, Pfizer Oncologie

73. THOMA X. & ELHAMRI M. Inhibiteurs de farnésyl transférase : résultats cliniques dans la leucémie aiguë myéloïde, Bulletin du cancer, **2005**; 92 : 227-38

74. THYSS A et *al.* Traitements médicaux des cancers, Ed Elsevier Masson, **1998** : 7

75. TOLEDO F. Réactivation de p53 dans les tumeurs : une stratégie antitumorale prometteuse, Médecine/science, **2007**; 23 : 563-564

76. TRAITE DE CHIMIE THERAPEUTIQUE, volume 6, les médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers, Ed Lavoisier, **1993**

77. TURHAN A. Biologie de la protéine de fusion BCR-ABL : progrès récents, Hématologie, Vol 8 n°1, Janvier-Février **2002**; 35-45

78. VANDERBUNDER B. L'angiopoïétine 2, un nouvel acteur moléculaire impliqué dans la morphogenèse de l'arbre vasculaire, Bulletin du Cancer **1997**; 84 : 1079

79. VIDAL. Le dictionnaire, 84ème édition. **2008**

80. VIGNOT S. *et al.* Stratégies anti-REGF : où en sommes-nous ?, Bulletin du Cancer. **2006**; 93 : 13-8

81. WEISBERG E. *et al.* Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia, Nature Reviews Cancer 7, May **2007**; 345-356

82. WILHEIM S. *et al.* Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer, Nature Reviews Drug Discovery 5, October **2006**; 835-844

83. ZHU Y. & PARADA L., The molecular and genetic basis of neurological tumours, Nature Reviews Cancer 2, August **2002**; 616-626

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

Année de la soutenance
2009

Nom – Prénoms : DECOSSE Florian

Titre de la thèse : **Le point sur les thérapies anticancéreuses et les nouvelles approches**

Résumé de la thèse :

Depuis de nombreuses années, le cancer est un véritable fléau pour toute la population mondiale. Les traitements les plus utilisés touchent très souvent les cellules saines à proximité de la tumeur, provoquant de nombreux effets indésirables parfois très handicapants pour le patient. La nécessité de trouver de nouvelles molécules moins toxiques pour le malade est donc devenue une priorité.

Ainsi, nous faisons un point sur le cancer, les traitements les plus couramment utilisés, les nouvelles thérapies plus spécifiques des cellules malades et les nouvelles cibles de la recherche qui permettront dans les années à venir la mise sur le marché de nouvelles molécules.

MOTS CLÉS :

- ANGIOGENESE
- ANTICORPS MONOCLONAUX
- CANCER
- INHIBITEURS DE PROTEINES KINASES
- PROTEASOME
- VACCINS THERAPEUTIQUES

JURY :

PRÉSIDENT : Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mr Pascal MARCHAND, Maître de Conférences
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mr Damien AUDUREAU, Pharmacien
8 rue du Père Maunoir, 35300 FOUGERES

Adresse de l'auteur : 33 rue du cabestan
85470 BRETIGNOLLES SUR MER