The background features a microscopic view of biological cells. A large, detailed cell with a textured blue surface and numerous receptors is prominent on the right. Other cells, including red blood cells and smaller blue spherical structures, are scattered in the background. A green target symbol with a central bullseye and a crosshair is overlaid on the image. The text 'Les thérapies ciblées' is written in a bold, red, sans-serif font, following the upper curve of the target's outer ring.

**Les thérapies ciblées**

**Tumeurs solides et liquides**

Bonjour,

La CAHPP s'est volontairement concentrée sur l'oncologie ces dernières années et ONCO NEWS en est l'illustration.

Parmi les secteurs difficiles dans lesquels nous avons décidé de nous investir, la cancérologie, l'addiction, la cardiologie, la dialyse sont autant de dossiers sur lesquels nous portons nos efforts avec le médico-social.

Il ne s'agit pas que de diffuser des études, analyses ou références que suscite l'investissement de tout ceux qui ont à combattre les effets de la maladie mais d'apporter une réflexion permanente, regrouper les informations et démontrer la qualité de la prise en charge que toutes les équipes, scientifiques et personnels médicaux et paramédicaux apportent à ce combat permanent.

Nous avons toujours considéré que, certes, la négociation à laquelle s'engage chaque année la CAHPP est importante mais combien est aussi important l'environnement mais aussi combien il est indispensable de prendre quelques risques et de consacrer des moyens à l'information, la communication.

Nous espérons que cette revue, souvent réclamée dans les milieux professionnels, vous apportent une nouvelle fois un plus et nous vous souhaitons de bonnes vacances... la rentrée sera rude...

Yvon BERTEL VENEZIA  
Président Directeur Général CAHPP  
Directeur de la publication Onconews

## Sommaire

<b>1 Définitions .....</b>	<b>6</b>
A. Cellules saines/cellules cancéreuses .....	6
B. Oncogènes/gènes suppresseurs de tumeur .....	7
C. Le cycle cellulaire .....	9
D. Les thérapies ciblées : c'est quoi ? .....	10
<b>2 Les thérapies ciblant la cellule tumorale au niveau membranaire .....</b>	<b>11</b>
A. La famille HER .....	12
1. Description	
2. Mécanisme d'action	
3. Dans quelles tumeurs ?	
4. Les molécules	
5. Cas des ITK irréversibles	
6. Le TDM-1	
B. Kit et PDGF-R .....	16
1. La protéine Kit	
a. Description	
b. Mécanisme d'action	
2. PDGF-R	
a. Description	
b. Mécanisme d'action	
3. Dans quelles tumeurs ?	
4. Les molécules	
5. Le chromosome de Philadelphie	
C. IGF1-R .....	18
1. Description	
2. Mécanisme d'action	
3. Dans quelles tumeurs ?	
4. Les molécules	
D. HGF et son récepteur MET .....	20
1. Description	
2. Mécanisme d'action	
3. Dans quelles tumeurs ?	
4. Les molécules	

<b>3 Les thérapies ciblant la cellule tumorale au niveau du cytoplasme .....</b>	<b>22</b>
A. La voie PI3K/AKT/mTOR .....	22
1. Description	
2. Mécanisme d'action	
3. Dans quelles tumeurs ?	
4. Les molécules	
B. La voie RAF/MEK/ERK .....	24
1. Description et mécanisme d'action	
2. Dans quelles tumeurs ?	
3. Les molécules	
C. La famille SKF .....	26
1. Description.	
2 Mécanisme d'action	
3. Dans quelles tumeurs ?	
4. Les molécules	
D. Les inhibiteurs du protéasome .....	26
1. Description	
2. Mécanisme d'action	
3. Les molécules	
<b>4 Les thérapies ciblées agissant au niveau du cycle cellulaire .....</b>	<b>28</b>
A. Les cyclines .....	28
1. Description	
2. Mécanisme d'action	
3. Les molécules	
B. Les kinases Aurora .....	30
1. Description	
2. Mécanisme d'action	
3. Les molécules	

<b>5 Les thérapies agissant au niveau de l'environnement tumoral .....</b>	<b>31</b>
A. Définition du stroma .....	31
B. Les antiangiogéniques .....	31
1. Définition de l'angiogénèse	
2. La famille VEGF / VEGF-R	
a. Description	
b. Mécanisme d'action	
c. Les molécules	
. Les molécules agissant au niveau du ligand	
. Les molécules agissant au niveau du récepteur	
3. Les autres inhibiteurs de l'angiogénèse	
a. HIF-1	
b. Les agents antivasculaires	
. Les agents ciblant la tubuline	
. Les flavanoides	
C. Les inhibiteurs des métalloprotéinases .....	35
1. Mécanisme d'action	
2. Description	
3. Dans quelles tumeurs ?	
4. Les molécules	
<b>6 Les anticorps monoclonaux .....</b>	<b>37</b>
A. Structure des anticorps monoclonaux .....	37
B. Mécanisme d'action .....	38
1. Action par blocage de l'antigène ou du récepteur spécifique	
2. Activation des mécanismes de défense de l'hôte	
a. Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ADCC	
b. Cytotoxicité dépendante du complément CDC	
C. Nouvelles approches de l'utilisation des anticorps monoclonaux en cancérologie .....	40
1. Les anticorps conjugués	
2. Les anticorps bi-spécifiques	
D. Les anticorps monoclonaux utilisés en cancérologie .....	40
<b>7 Conclusion .....</b>	<b>41</b>
<b>8 Bibliographie .....</b>	<b>42</b>

# 1 | Définitions

Pendant quelques décennies, les thérapies cytotoxiques traditionnelles ont été utilisées et représentaient un des seuls moyens de lutte contre le cancer. Ces thérapies ne sont pas spécifiques.

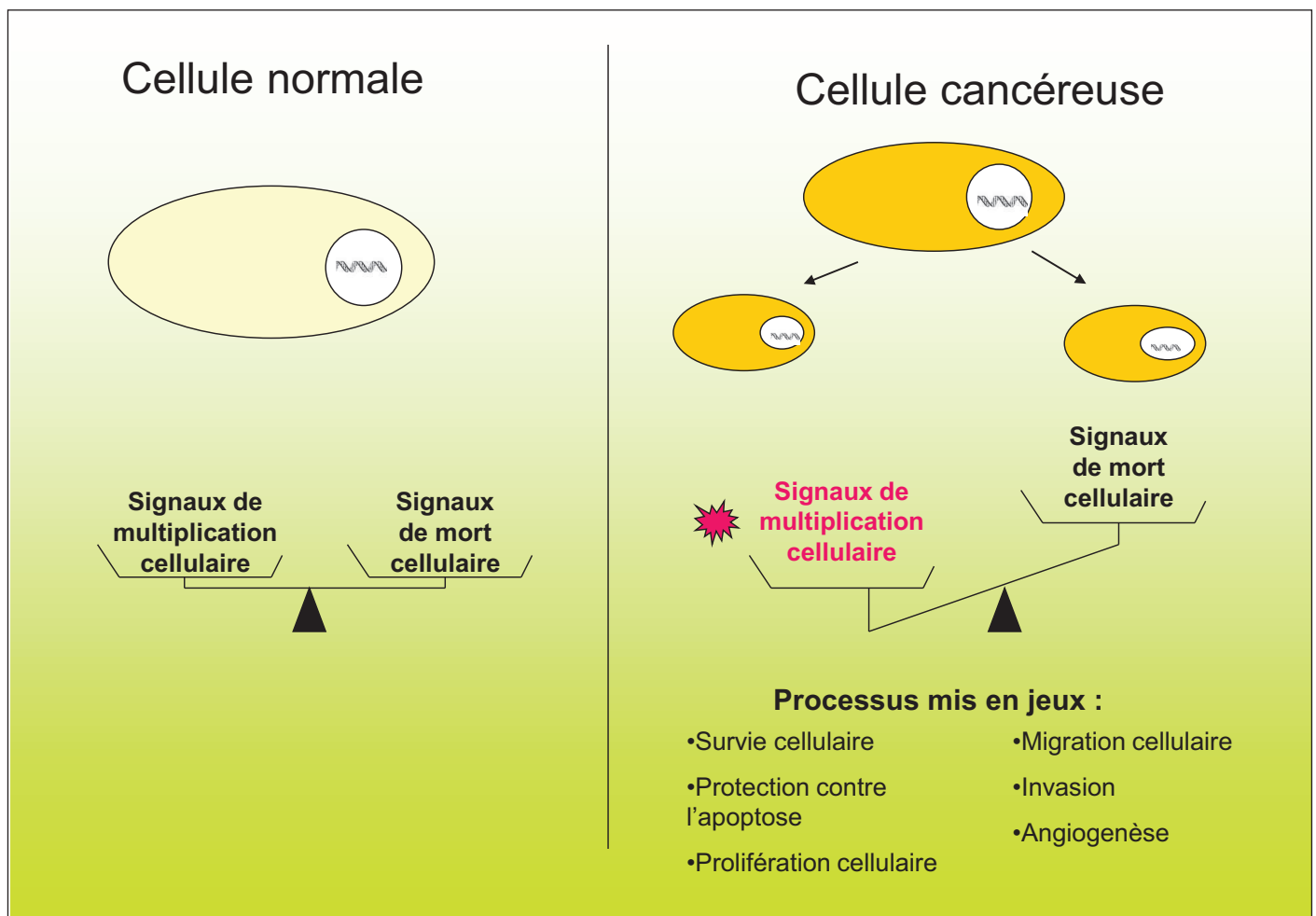
Ce manque de spécificité et leur efficacité limitée a amené la recherche scientifique à développer de nouvelles thérapies plus prometteuses : les thérapies ciblées.

La terminologie de « thérapies ciblées » fait référence à des stratégies thérapeutiques contre des cibles supposées impliquées dans le processus de transformation néoplasique c'est-à-dire contre une étape du développement de la cellule cancéreuse.

Il ne s'agit pas d'un nouveau concept en cancérologie : l'hormonothérapie utilisée dans le cancer du sein, de la prostate ou de la thyroïde, a démontré depuis longtemps un bénéfice thérapeutique.

«Depuis Herceptin®, la première thérapie ciblée approuvée en 1998 dans le cancer du sein surexprimant HER2, qui a ensuite été homologuée dans les cancers de l'estomac, il existe une vingtaine de thérapies ciblées approuvées en oncologie solide visant des anomalies présentes dans tous les cancers avec une incidence qui varie selon l'organe.

## A. Cellules saines/cellules cancéreuses





## **B. Oncogènes / gènes suppresseurs de tumeur**

La division cellulaire est régulée, positivement et négativement, par l'expression de nombreux gènes. Le développement d'une tumeur résulte de la multiplication anormale d'un clone particulier de la cellule qui dérive d'une seule cellule fondatrice. L'altération d'un allèle est suffisant pour entraîner une activation anormale du proto-oncogène.

L'analyse moléculaire des cancers a montré que c'est une maladie qui fait intervenir principalement deux catégories de gènes : les proto oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, et que l'apparition d'un cancer nécessite la production d'accidents génétiques dans une cellule qui entraînent la transformation des proto- oncogènes en oncogènes et / ou l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs. Le cancer est dû à des altérations génétiques qui perturbent l'équilibre entre stimulation et inhibition de la prolifération cellulaire. La transformation cancéreuse résulte de lésions génétiques multiples sur des gènes régulant la croissance et la différenciation cellulaire : les proto-oncogènes normaux qui vont subir des mutations activatrices dans les cellules cancéreuses, les transformant ainsi en oncogènes (capables notamment d'entraîner une division cellulaire inappropriée) et les gènes suppresseurs de tumeurs, détruits ou non fonctionnels dans les cellules cancéreuses. La plupart des oncogènes codent pour des protéines impliquées dans la transmission du signal mitotique induit par les facteurs de croissance de la membrane jusqu'au noyau.

### **Les oncogènes**

Un oncogène est un gène dont l'expression favorise la survenue d'un cancer. Il résulte de la modification ou de la surexpression d'un gène normal, appelé proto-oncogène, et est impliqué dans le contrôle de la division cellulaire.

On appelle oncogène, tout gène susceptible de devenir, par suite d'une modification qualitative ou quantitative, un gène transformant, c'est-à-dire un gène capable de conférer le phénotype cancéreux (transformation) à une cellule normale.

La transformation d'un proto-oncogène en oncogène peut se faire par une mutation (le gène est modifié comme la famille RAS), par une amplification (le nombre de copies du gène augmente comme la Famille Myc) ou par une translocation (déplacement du gène au sein des chromosomes comme le chromosome de Philadelphie) qui installe le proto-oncogène dans un environnement génétique différent, où sa régulation s'opérera d'une autre manière.

Les oncogènes vont entraîner une stimulation de la prolifération, une augmentation de la synthèse des facteurs de croissance, une augmentation de la synthèse des protéines transductrices et des facteurs de transcription.

Un exemple : l'hyperexpression de HER2 (par amplification de l'oncogène c-erb-B2) entraîne la croissance cellulaire anormale.

### **Les gènes suppresseurs de tumeur**

Les gènes suppresseurs de tumeur sont des régulateurs négatifs de la croissance cellulaire, leur altération peut contribuer au processus tumorigène.

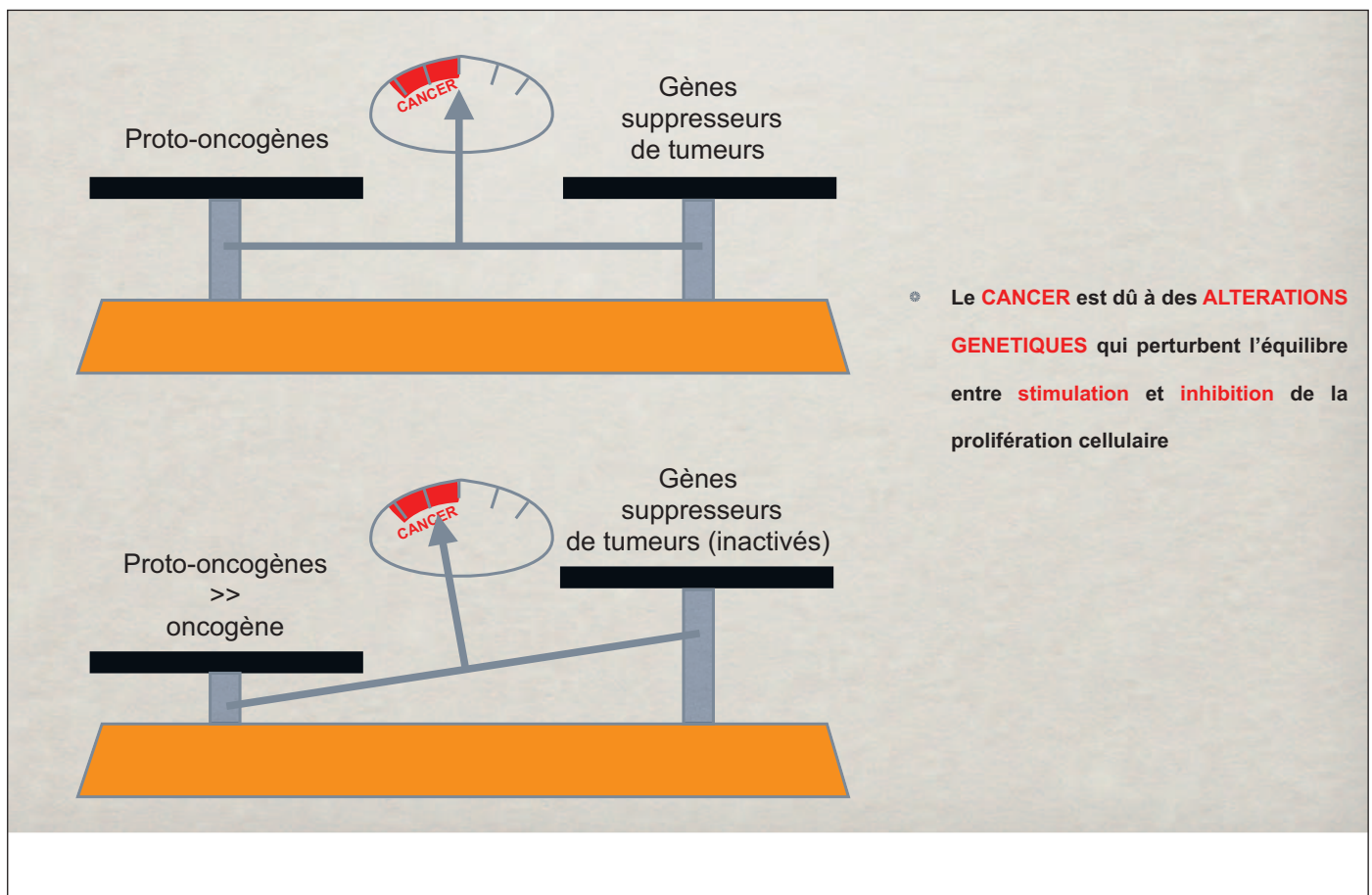
Ces gènes ont la capacité d'induire l'apoptose ou mort cellulaire programmée. **Une altération des deux allèles est nécessaire à l'obtention d'une perte d'activité.**

Les altérations moléculaires à l'origine de la perte de fonction des gènes suppresseurs dans les tumeurs solides sont variées, il peut s'agir de mutation, de délétion, d'insertion, ou d'anomalie de méthylation des promoteurs inhibant la transcription.

# 1 | Définitions

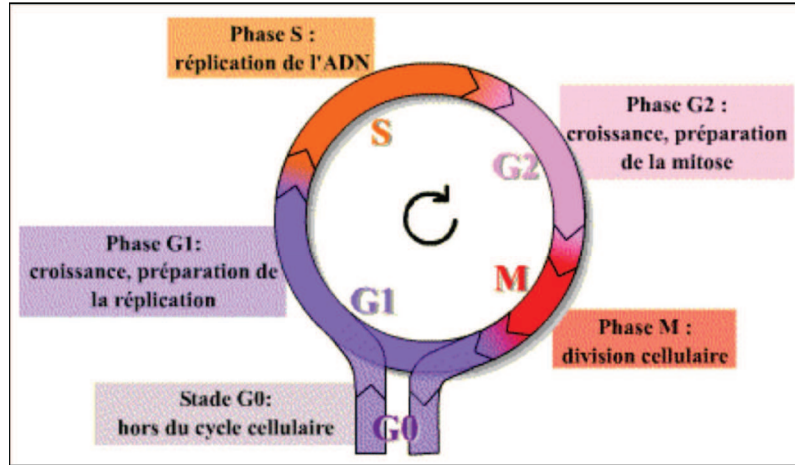
	Fonction	Exemples
<b>(proto-)oncogènes</b>	stimulent la division cellulaire: immortalisants ou transformants  normalement inactivés	ras, Bcl2, C-myc, HER2
<b>gènes suppresseurs de tumeurs (ou anti-oncogène)</b>	inhibent la division cellulaire  normalement activés	P53, Rb, WT1
<b>gènes de maintien de l'intégrité/réparation de l'ADN</b>	codent pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (réparent les mutations)	msh2, msh6

Deux types de gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire :





**C. Le cycle cellulaire**



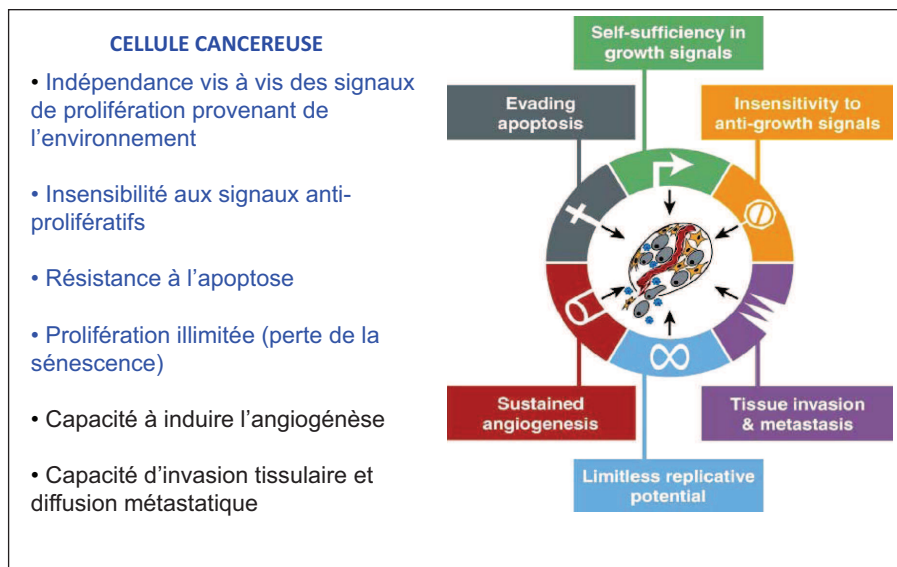
Le cycle cellulaire des cellules comprend quatre phases. Durant deux de ces phases, phase S et phase M, les cellules exécutent les deux événements fondamentaux du cycle : réplication de l'ADN (phase S, pour synthèse) et partage rigoureusement égal des chromosomes entre les 2 cellules filles (phase M, pour mitose). Les deux autres phases du cycle, G1 et G2, représentent des intervalles (Gap) : au cours de la phase G1, la cellule effectue sa croissance, intègre les signaux mitogènes ou anti-mitogènes et se prépare pour effectuer correctement la phase S ; au cours de la phase G2, la cellule se prépare pour la phase M.

Dans un cycle, les quatre phases se succèdent dans un ordre immuable : G1, S, G2 et M. Les trois premières phases (G1, S, G2) constituent l'interphase, durant laquelle le noyau de la cellule est limité par une enveloppe nucléaire, alors que la mitose (M) est caractérisée par la disparition de cette enveloppe et par l'apparition des chromosomes. Ces derniers deviennent alors visibles au microscope photonique parce qu'ils se compactent.

Après la mitose, les cellules peuvent soit entrer en G1, soit entrer en G0, stade quiescent de non division.

La voie biologique contrôlant la transition G1/S et passant par les gènes suppresseurs P53, P16, et RB est la voie la plus fréquemment altérée dans les cancers.

Une cellule cancéreuse se multiplie beaucoup : elle commence à former un regroupement de cellules. Elles sont parfois même détruites par le système immunitaire. **Il faut un regroupement d'environ 100 000 cellules pour que l'on commence à parler de tumeur.**



## D. Les thérapies ciblées : c'est quoi ?

On utilise comme cible thérapeutique les protéines et enzymes impliquées dans les processus de prolifération, d'apoptose, d'angiogenèse, d'invasion ou de régulation du cycle cellulaire. On distinguera :

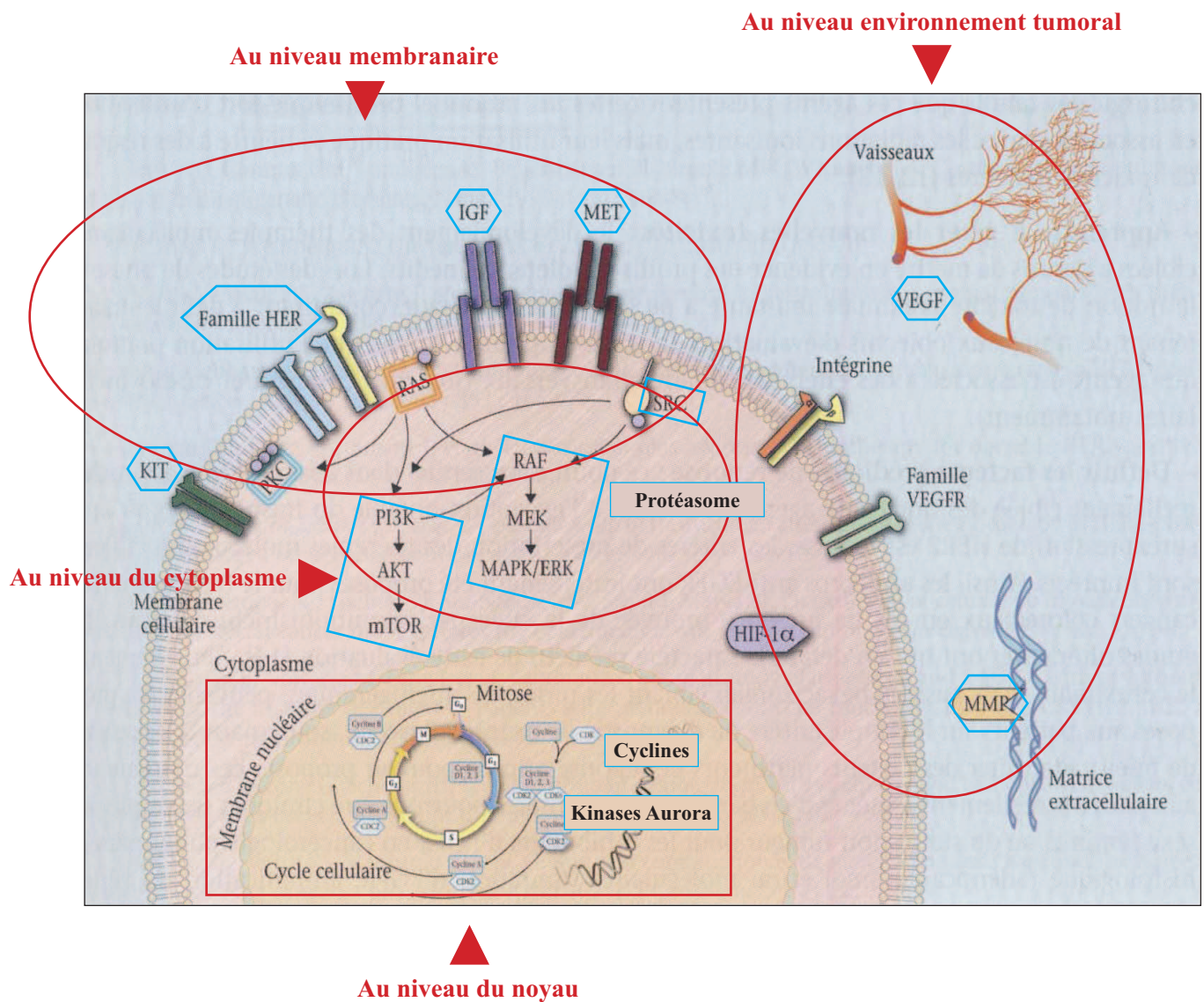
**Les thérapies ciblant la cellule tumorale**

**. Au niveau membranaire**

**. Au niveau du cytoplasme**

**Les thérapies agissant au niveau de l'environnement tumoral (stroma)**

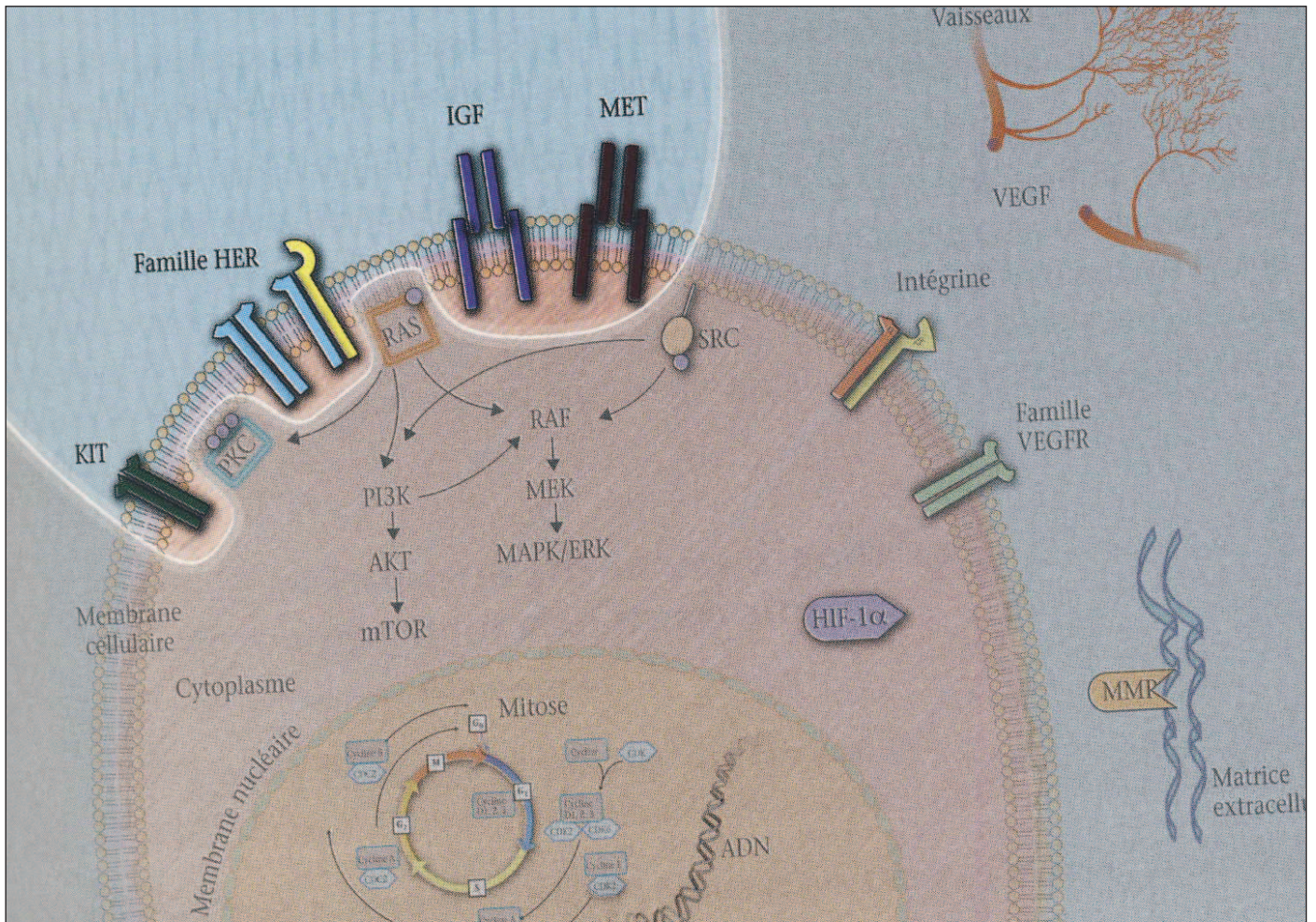
**Les thérapies agissant au niveau du cycle cellulaire**



A ce jour, les cibles extracellulaires et membranaires dominent largement mais de nombreuses molécules agissant sur les cibles intracellulaires et sur les voies de transduction des signaux émergent.



## 2 | Les thérapies ciblant la cellule tumorale au niveau membranaire



Les cibles ont, le plus souvent, un domaine extracellulaire qui se fixe au ligand et un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase. Dans la tumorigénèse, il existe une hyperactivité de ces cibles soit :

- par surexpression du récepteur lié à une amplification du gène, ou
- par surexpression du ligand, ou
- par mutations activatrices.

### A. La famille HER

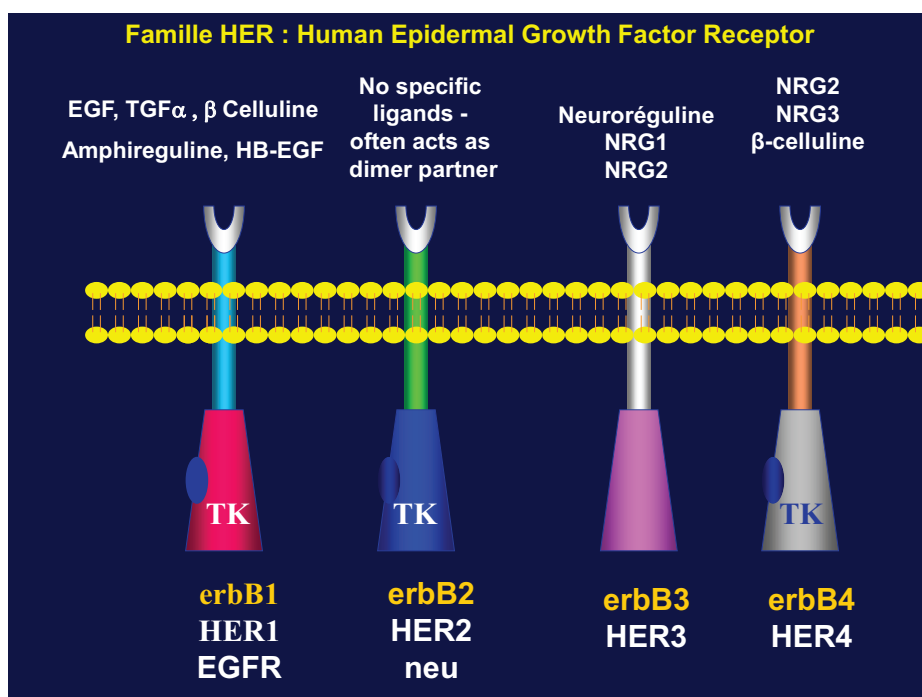
#### 1. Description

La famille HER (Human Epidermal growth factor Receptor), également dénommée ErbB, comprend quatre récepteurs transmembranaires à activité Tyrosine Kinase:

- . EGFR (HER-1 ou erbB-1),
- . HER-2 (erbB-2 ou neu),
- . HER-3 (erbB-3),
- . et HER-4 (erbB-4).

Ces récepteurs, des glycoprotéines transmembranaires, sont constitués :

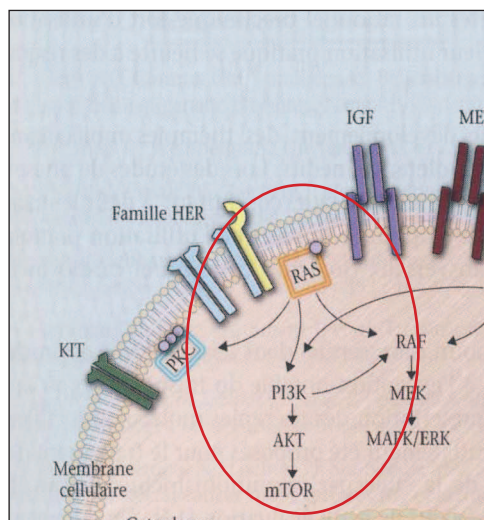
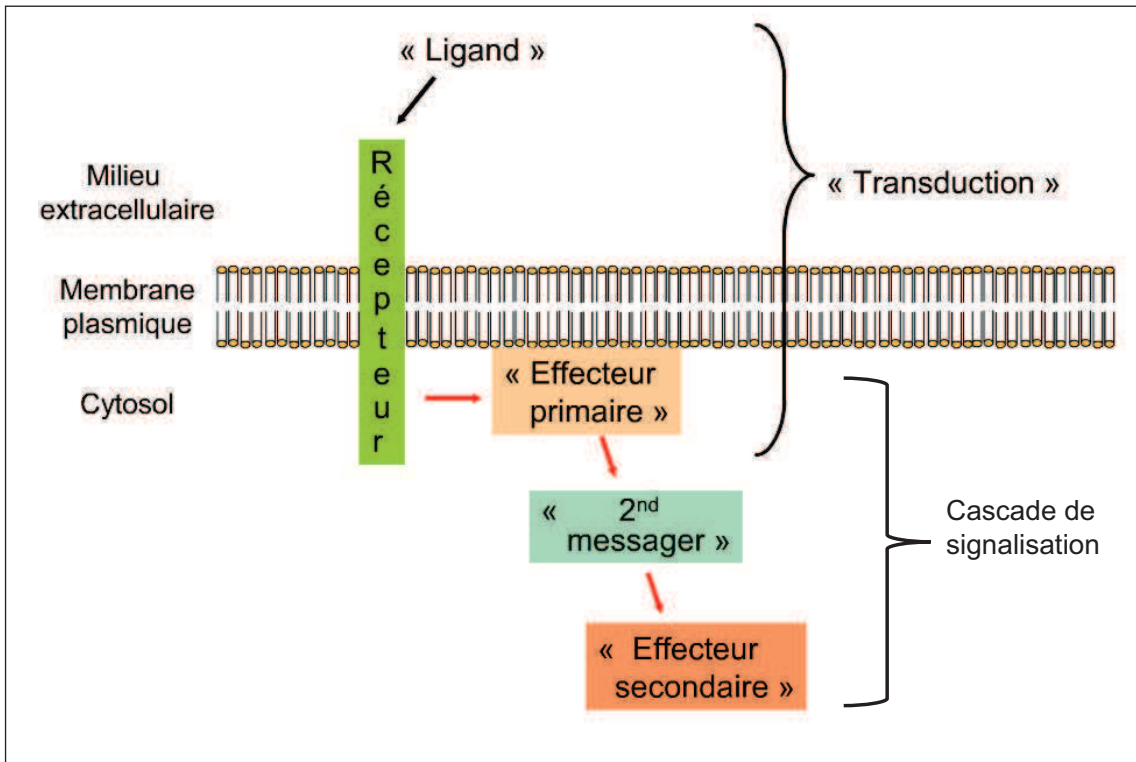
- . d'un domaine extracellulaire de fixation du ligand,
- . d'un domaine membranaire,
- . et un domaine intracellulaire avec une activité tyrosine kinase intrinsèque pour assurer la transduction du signal.



#### 2. Mécanisme d'action

La liaison du ligand au récepteur induit sa dimérisation qui conduit à une libération de l'activité tyrosine kinase du domaine intracellulaire ainsi qu'à une autophosphorylation du récepteur. La principale conséquence est la phosphorylation en cascade des voies de transduction intracellulaire. Les interactions sont fortes entre HER et les voies RAS, PI3K/ AKT/ mTOR et RAF/MEK





**Différentes stratégies moléculaires peuvent être mises en place pour bloquer les fonctions des récepteurs membranaires :**

- Par un anticorps monoclonal qui entre en compétition avec le ligand sur le domaine extra cellulaire du récepteur des facteurs de croissance.

► Médicaments en « mab » (Monoclonal Anti Body)

- Par un blocage de l'activité tyrosine kinase du récepteur par des molécules qui entrent en compétition avec l'ATP (Adénosine triphosphate) sur des protéines kinases intracellulaires.

► Médicaments en « nib ». Ce sont les inhibiteurs de Tyrosines Kinases.

## 2 | Les thérapies ciblant la cellule tumorale au niveau membranaire

### 3. Dans quelles tumeurs ?

TYPE TUMORAL	CIBLE	% DE SUREXPRESSIION
Gliomes	HER 1	86 à 92 %
	HER 2	54 %
VAD (voies aérodigestives)	HER 1	47 %
	HER 2	29 %
	HER 3	21 %
	HER 4	26 %
Sein	HER 1	37 %
	HER 2	25 %
	HER 3	25 à 71 %
	HER 4	49 à 60 %
CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules)	HER 1	40 à 81 %
	HER 2	30 à 35 %
Estomac	HER 1	33 à 81 %
	HER 2	38 %
	HER 3	35 %
Pancréas	HER 1	30 à 50 %
	HER 3	47 %
Colon/rectum	HER 1	25 à 100 %
	HER 2	54 à 100 %
	HER 3	28 à 89 %
Ovaire	HER 1	35 à 70 %
Prostate	HER 1	40 à 89 %
	HER 2	34 %
	HER 3	54 %

### 4. Les molécules

TYPE	MOLECULES	INDICATIONS	STADE DE DEVELOPPEMENT
<b>INHIBITEURS DE EGF / HER Facteur de croissance épidermique</b>			
AC	Cetuximab ERBITUX®	Côlon ORL	AMM
	Panitumumab VECTIBIX®	Côlon	AMM
	Necitumumab (LILLY)	Poumon	Phase III
ITK	Erlotinib TARCEVA®	Poumon, pancréas	Oui
	Gefintinib IRESSA®	Poumon	Oui
ITK irréversibles	Afatinib (BOEHRINGER)	CBNPC, Sein, tête et cou Ovaires CBNPC	Phase II / III
	.....		Phase III
	Dacomitinib (PFIZER)		Phase II
<b>INHIBITEURS DE ER2 HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2</b>			
AC	Trastuzumab HERCEPTIN®	Sein, gastrique	AMM
	Pertuzumab PERJETA®	Sein	Phase III
	Trastuzumab emtansine (ROCHE)	Sein	Phase III
ITK	Lapatinib TYVERB®	Sein	AMM



## 5. Cas des ITK irréversibles

Les résistances secondaires aux ITK ont été récemment définies comme une progression observée chez un patient porteur d'une mutation activatrice de l'EGFR et ayant initialement répondu à un traitement par ITK anti-EGFR en monothérapie. Elle survient dans les 9 à 12 mois après le début du traitement dans 50% des cas.

### Quels mécanismes et quelles attitudes ?

Les mécanismes de ces résistances secondaires aux ITK ne sont pas tous connus, deux mécanismes sont fréquents :

#### ► **Mutation T790M de l'EGFR**

La mutation T790M située dans l'exon 20 du gène codant pour l'EGF-R, retrouvée dans plus de la moitié des cas de résistance secondaire à un ITK anti-EGF-R, provoque une activation permanente de la voie PI3K/AKT, malgré le traitement par ITK.

Il est probable que cette résistance provienne d'une pression de sélection.

Le traitement anti-EGFR ne doit pas être interrompu et sera soit, poursuivi en monothérapie afin de continuer à bloquer les cellules tumorales avec mutations activatrices de l'EGF-R (ou remplacé par un ITK de 2ème génération) soit, associé à une chimiothérapie.

#### ► **Amplification de MET**

L'amplification de MET est aussi à l'origine d'une activation de la voie PI3K/AKT. L'incidence est moins fréquente mais elle est associée, dans presque 50% des cas, à une mutation T790M.

Plusieurs stratégies sont possibles : l'association de l'ITK-anti EGFR à un inhibiteur de MET ou de son ligand, l'HGR ou l'association d'un ITK anti EGFR irréversible associé à un anti MET chez les patients présentant les deux types de clones cellulaires.

Plusieurs PAN TKI irréversibles appelés ITK anti EGFR de 2<sup>ème</sup> génération sont en développement

**Afatinib** ITK anti EGFR, HER 2, HER4 + activité sur la mutation T790M.

**PF 299** ITK anti EGFR, HER 2, + activité sur la mutation T790M.

**Dacomitinib** ITK anti EGFR, HER2, HER4 + activité sur T790M.

## 6. Le T-DM1 : Trastuzumab couplé à une chimiothérapie

Derrière le nom de T-DM1 se cache l'association de l'Herceptin®, ciblant spécifiquement le récepteur HER2 à une molécule cytotoxique, un poison du fuseau, emtansine, délivrant ainsi une chimiothérapie « in situ ».

Le TDM1 améliore très nettement le taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale - plus de 20% - avec une toxicité minime.

### **B. KIT et PDGF-R**

#### **1. La protéine KIT**

##### **a. Description**

La protéine KIT ou CD117 est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase dont le ligand physiologique est le SCF (Stem Cell Factor).

Le gène KIT ou c-Kit est localisé sur le chromosome 4 (4q11-q12) et on en trouve une expression physiologique dans les progéniteurs hématopoïétiques, les cellules germinales, les mélanocytes et les cellules de Cajal du système digestif.

##### **b. Mécanisme d'action**

La liaison du SCF sur la portion extramembranaire du récepteur KIT, entraîne une dimérisation avec pour conséquence une activation de la fonction tyrosine kinase de KIT.

L'autophosphorylation du récepteur va entraîner la phosphorylation de multiples effecteurs entraînant une multiplication incontrôlée de la différenciation des précurseurs précoces hématopoïétiques.

#### **2. PDGF-R (Platelet Derived Growth Factor)**

##### **a. Description**

C'est une protéine sécrétée essentiellement par les plaquettes. Sa sécrétion peut être activée par TNF-alpha, la thrombine, le facteur Xa, l'interleukine 1 et l'angiotensine.

PDGF-R  $\alpha$  et  $\beta$  sont également des cibles des inhibiteurs de KIT.

##### **b. Mécanisme d'action**

L'activation des récepteurs PDGF-R par fixation de leurs ligands (PDGF-R-A, B, C ou D) entraîne une libération de l'activité tyrosine kinase conduisant à l'autophosphorylation du récepteur. Les récepteurs PDGF-R activés augmentent la synthèse de protéines, notamment la synthèse d'un inhibiteur de métalloprotinases qui accélère la prolifération cellulaire.

#### **3. Dans quelles tumeurs ?**

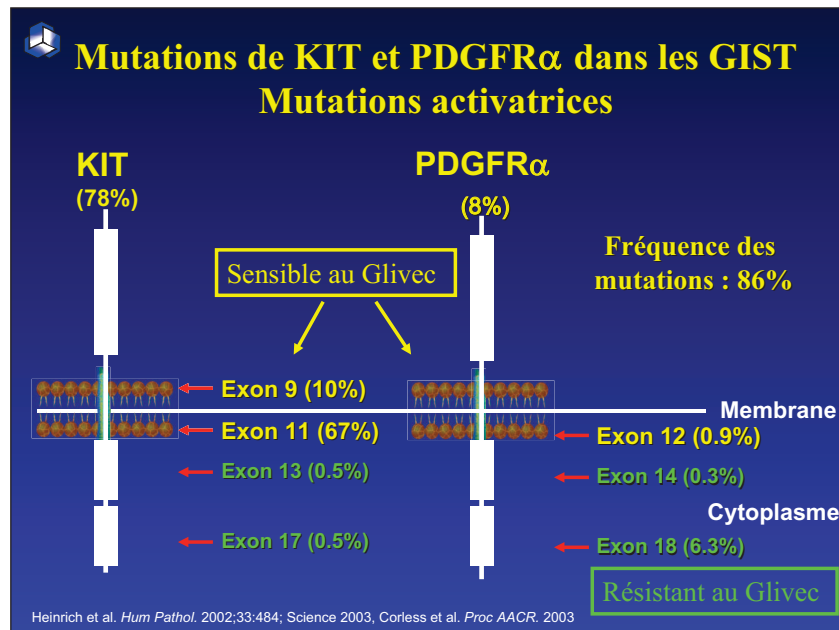
- Une augmentation de l'expression de KIT a été mise en évidence dans de nombreux types tumoraux : leucémies, cancers bronchiques non à petites cellules, cancer du sein, de l'ovaire, sarcome des tissus mous, mélanomes... Mais l'implication de ce récepteur dans l'oncogénèse se voit essentiellement dans les tumeurs gastro-intestinales.

Les GIST sont des tumeurs mésoenchymateuses dérivées des précurseurs des cellules de Cajal. Elles sont histologiquement considérées comme des sarcomes chimio-résistants de très mauvais pronostic. L'expression de KIT est présente dans 50 à 90% des cas.

Parallèlement, des mutations de PDGF-RA sont impliquées dans l'oncogénèse des GIST.

L'imatinib est le traitement de 1ère intention des GIST.

- Une surexpression de PDGF-R peut être retrouvée dans le cancer de la prostate, les dermatofibrosarcomes et les leucémies myélomonocytiques chroniques.



#### 4. Les molécules

Elles sont toutes multicibles.

CIBLES DES ITK	MOLECULES	INDICATIONS	STADE DE DEVELOPPEMENT
<b>INHIBITEURS DE PDGF-R/KIT</b>			
Anti Bcr-ABL, c-Kit	Imatinib GLIVEC®	LMC Ph+ GIST LAL Ph+ SMD SMP	AMM AMM
Anti Bcr-ABL	Dasatinib SPRYCEL®	LMC Ph+ LAL	AMM
Anti Bcr-ABL, c-Kit	Nilotinib TASIGNA®	LMC Ph+	AMM
Anti c-Kit	Masitinib (AB SCIENCE)	GIST	Phase II
Anti c-Kit, VEGFR, RET	Sunitinib SUTENT®	Rein GIST	AMM

#### 5. Le chromosome de Philadelphie

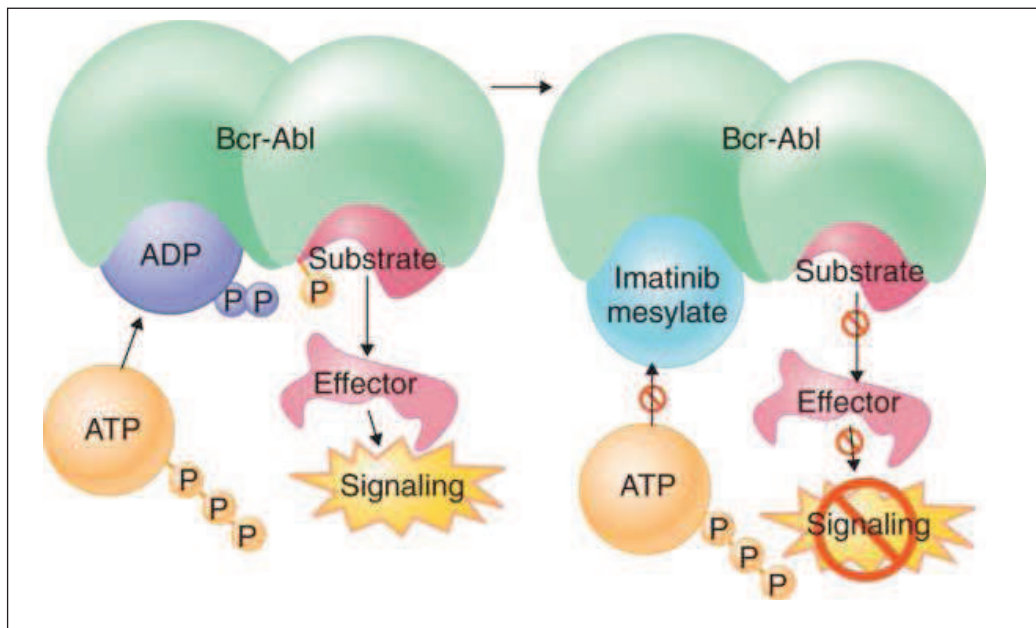
Le chromosome de philadelphie est issu d'une translocation chromosomique réciproque qui s'effectue entre les chromosomes 9 et 22. Cette translocation t(9;22) aboutit à la fusion anormale des gènes BCR sur le 22 et ABL sur le 9.

Cela forme un nouveau chromosome anormal appelé chromosome de Philadelphie.

Le gène résultant de cette fusion est noté Bcr-Abl et il produit des protéines de fusion ayant une activité tyrosine kinase permanente induisant un cycle cellulaire anormal (prolifération) et un comportement anti-apoptotique.

Ce gène est retrouvé dans certaines leucémies myéloïdes chroniques et dans certaines leucémies aiguës lymphoblastiques.

L'imatinib bloque spécifiquement l'activité tyrosine kinase de la protéine Bcr-Abl en se substituant à l'ATP dans le site de fixation de la protéine supprimant l'activité tyrosine kinase permanente de la protéine. C'est le cas également pour le dasatinib et le nilotinib.



### C. L'IGF1-R (récepteur de l'insulin-like growth factor 1)

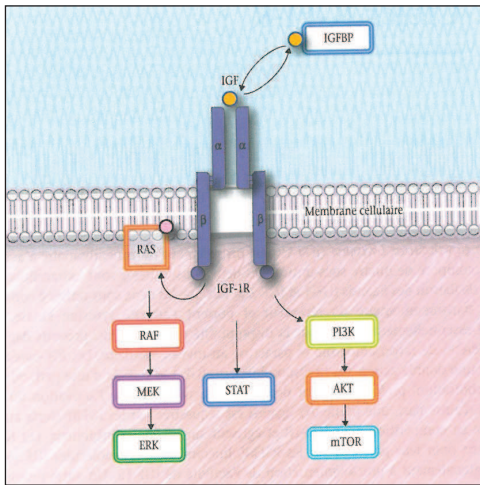
#### 1. Description

Le récepteur de l'IGF1 (IGF1-R) fait partie de la famille du récepteur de l'insuline (IR), avec lequel il présente 60% d'homologie. IGF-1 R est un récepteur transmembranaire hétérodimérique à activité tyrosine kinase composés de 4 sous-unités (2 $\alpha$  et 2 $\beta$ ).

Le récepteur de l'IGF1 et ses ligands ont été impliqués dans de nombreux types de cancers (cancer du sein, de la prostate, du côlon, du poumon, de la thyroïde, dans les glioblastomes, etc...). Ces cancers sont souvent associés à une surexpression et/ou une sur-activation du récepteur de l'IGF1, ainsi qu'à une production anormale de ses principaux ligands (IGF1 et IGF2). Sa production est régulée par l'hormone de croissance (GH), elle-même contrôlée indirectement par la somatostatine.

#### 2. Mécanisme d'action

La liaison du ligand à son récepteur induit l'activation et l'autophosphorylation du récepteur, ce qui stimule l'activité tyrosine kinase du récepteur envers des substrats intracellulaires (l'IR et l'IGF1-R partagent plusieurs substrats (IRS1, Shc, ...) qui activent à leur tour plusieurs voies de signalisation intra cytoplasmiques (Ras/Raf/MEK/ERK et PI3K/AKT/mTOR) favorisant survie, invasion et migration cellulaire.



La liaison des ligands IGF-1 et IGF-2 induit l'activation du récepteur à tyrosine kinase IGF-1R qui, au travers des voies de signalisation, provoque l'inhibition de l'apoptose et l'augmentation de la prolifération cellulaire. Cette activation augmente la résistance des cellules tumorales aux effets apoptotiques des chimiothérapies, radiations et thérapies hormonales.

### 3. Dans quelles tumeurs ?

**Dans les cancers du sein triples négatifs, l'IGFR-1 est surexprimé dans 25% des cas.**

**Dans le sarcome d'EWING :** Le mécanisme physiopathologique du sarcome d'Ewing est maintenant bien connu. Le mécanisme le plus souvent retrouvé est une translocation (11,22) responsable de l'apparition d'une protéine de fusion nommée EWS-FLI1. Cette anomalie est retrouvée dans 85 % des tumeurs d'Ewing. Pour les 15 % restantes, il s'agit d'une translocation (21;22) donnant lieu à la synthèse d'une protéine anormale EWS-ERG. Dans les deux cas, la protéine anormale entraîne une activation continue du récepteur membranaire IGF-1, responsable de la prolifération cellulaire. À l'adolescence, au moment de la poussée de croissance, les cellules normales sont soumises à une intense signalisation par l'hormone de croissance et par l'IGF (insuline-like growth factor). Dans la tumeur d'Ewing, ces cellules perdent leur capacité d'être régulées par l'IGF d'où une prolifération anarchique.

L'interaction des ligands IGF-1 et -2 avec leur récepteur IGF-1R jouent aussi un rôle majeur dans la carcinogenèse hépatique, comme de nombreuses études moléculaires l'ont montré. Le risque augmenté de carcinome hépatocellulaire est probablement en partie lié à l'altération des voies de signalisation IGF chez les patients obèses ou diabétiques.

L'IGFR-1 est également surexprimé dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), en particulier, **les cancers épidermoïdes.**

On le retrouve également, dans les cancers de la prostate et du côlon.

### 4. Les molécules

Il n'existe, à ce jour, que des molécules en développement.

MOLECULES	TYPE	ESSAIS EN COURS
Ganitumumab (AMGEN)	AC	Sein, poumon (arrêt pancréas)
Cixutumumab (IMCLONE)	AC	Sein, côlon, pancréas et sarcome d'Ewing en rechute ou réfractaire associé au temsirolimus.
CP 751, 871 (PFIZER)	AC	Sein (arrêt CBNPC)
Linsitinib (BIOCHEM)	ITK	Adénome adrénocortical localement avancé ou métastatique, ovaire.

### D. HGF (facteur de croissance des hépatocytes) et son récepteur MET

#### 1. Description

Le récepteur MET est localisé sur le chromosome 7. Son ligand physiologique est l'HGF, puissant inducteur de la prolifération des hépatocytes mais également associé à la régulation de la croissance et de la mobilité des fibroblastes et des cellules musculaires lisses.

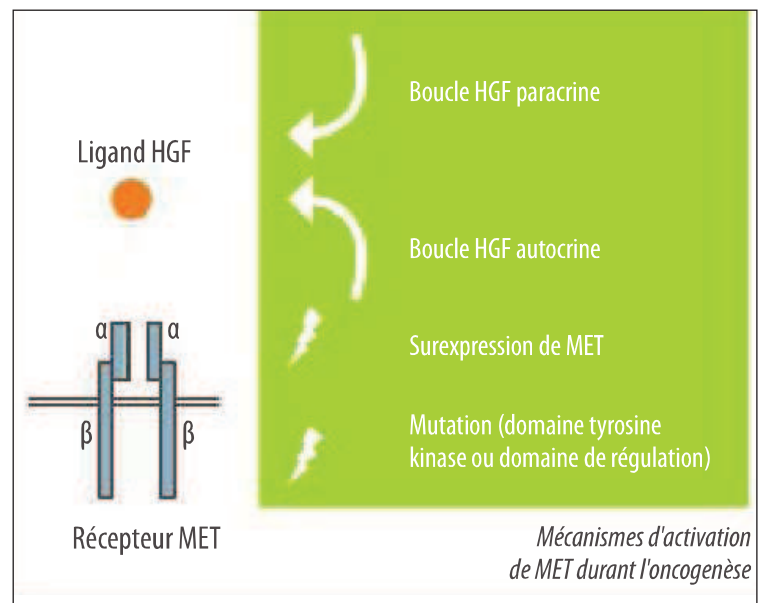
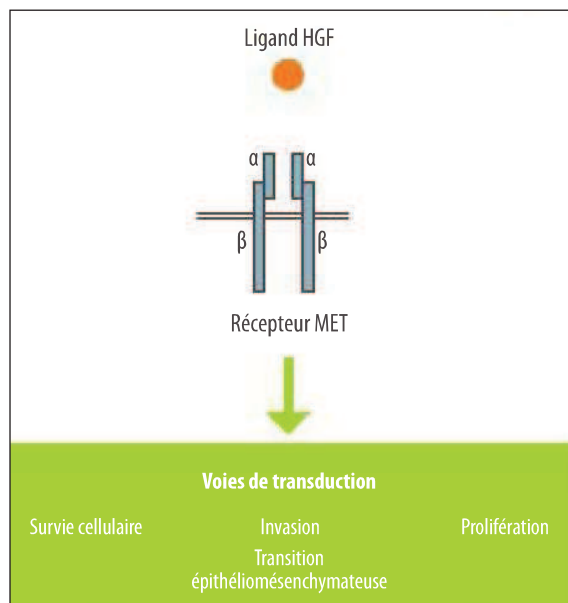
#### 2. Mécanisme d'action

Son implication dans l'oncogenèse est liée à différents mécanismes, et des dérégulations de MET, et de son ligand ont été rapportées dans de nombreux modèles tumoraux.

Une activation du système HGF/MET est observée dans de nombreuses tumeurs.

Différents mécanismes sont décrits :

- **Une amplification du gène MET** (cancers de l'estomac et bronchique). 10 à 20%.
- **Des mutations du gène** dans le domaine extracellulaire ou dans le domaine tyrosine kinase (poumon, sein, rein, leucémie myeloïde aiguë (LMA). Le plus fréquent.
- **Une augmentation des niveaux de HGF** créant une boucle autocrine ou paracrine (sein, sarcomes)





### 3. Dans quelle tumeurs ?

Une activation du système HGF/MET est observée dans de nombreuses tumeurs primitives ou métastatiques : sarcomes, sein, poumon, mélanomes, glioblastomes...

Une valeur pronostique négative a été rapportée pour différentes localisations : colorectal, sein, poumon et prostate. **Ainsi, une surexpression de MET est associée à une diminution de la survie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire (8 mois/53 mois si expression de MET faible). De même, un fort niveau d'expression dans les tumeurs pulmonaires est associé à un pronostic péjoratif tant pour les cancers bronchiques à petites cellules que pour les cancers bronchiques non à petites cellules.**

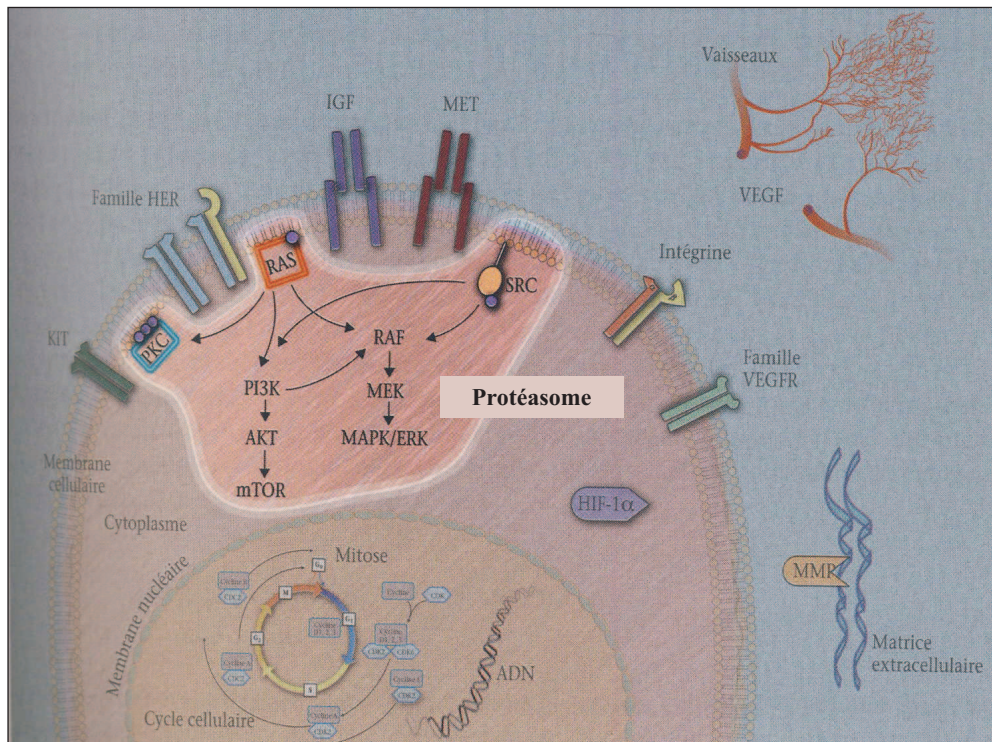
### 4. Les molécules

Elles sont toutes en développement.

TYPE	MOLECULES	INDICATIONS	STADE DE DEVELOPPEMENT
ITK anti MET	Cabozantinib (ELEXIS) Foretinib (GSK) Tivantinib (DAICHI SANKYO)	Ovaire, prostate Thyroïde Tumeurs solides Ovaires, rein CBNPC + erlotinib	Phase II Phase III Phase I/II Phase II Phase III
AC anti HGF AC anti MET	Rilotumumab (AMGEN) Onartuzumab (ROCHE)	Estomac CBNPC + erlotinib	Phase III Phase III

Le crizotinib possède, en plus de son action sur ALK et ROS1, une activité inhibitrice sur MET.

## 3 | Les thérapies ciblant la cellule tumorale au niveau du cytoplasme



Les cibles sont des protéines cytoplasmiques dont l'activation provient de la transduction des signaux en provenance des récepteurs membranaires.

### A. La voie PI3K/AKT/mTOR

#### 1. Description

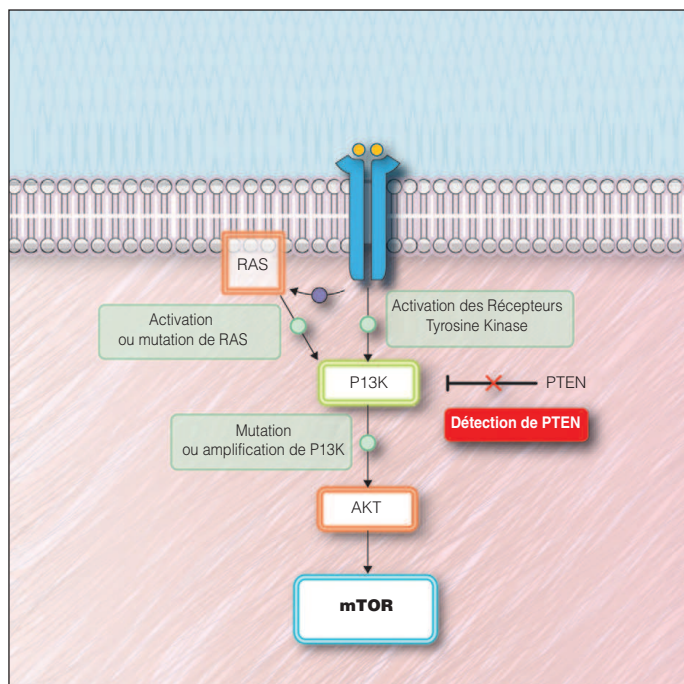
La voie PI3K / AKT / mTOR est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle-clé dans l'homéostasie cellulaire par sa fonction de régulation de l'apoptose, de la croissance ainsi que de l'angiogenèse. Elle est fréquemment dérégulée dans les cellules cancéreuses, la plupart des protéines la constituant pouvant être mutées, délétées ou surexprimées selon les cas.

#### 2. Mécanisme d'action

Différentes anomalies de la voie PI3K/AKT/mTOR peuvent, sans être un événement suffisant dans l'oncogenèse, constituer un événement favorisant le développement d'une tumeur.

**L'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR peut se faire en réponse à une activation de récepteurs membranaires à tyrosine kinase (notamment PDGF-R, IGF-R, EGF-R et HER 2), à une surexpression de RAS, ou encore à une mutation des gènes PI3K ou d'AKT.** Il est à noter qu'aucune mutation de mTOR n'a été décrite à ce jour, ce qui en fait une cible thérapeutique particulièrement intéressante.

**L'activation de cette voie peut être également due à la perte du PTEN, gène suppresseur de tumeur qui régule négativement cette voie.**



### 3. Dans quelles tumeurs ?

L'activation de cette voie a été mise en évidence dans **les cancers bronchiques non à petites cellules** et ce quelque soit le stade ou le grade de la tumeur.

**Elle est la plus impliquée dans les mécanismes de résistance à la chimiothérapie et par conséquent dans la survie cellulaire. On la retrouve dans de nombreux cancers : ovaire, pancréas, sein, thyroïde, lymphome...**

### 4. Les molécules

La rapamycine est un antibiotique, initialement développé pour ses propriétés immunosuppressives et utilisé dans le traitement antirejet après greffe d'organe, et qui possède des propriétés anti-tumorales par son action inhibitrice sur la protéine mTOR.

Différents analogues de la rapamycine ont été développés dans le traitement anti-tumoral : le temsirolimus et l'everolimus.

TYPE	MOLECULES	INDICATIONS	STADE DE DEVELOPPEMENT
Inhibiteurs mTOR	Temsirolimus TORICEL® Everolimus AFFINITOR® Ridaforolimus (MERCK)	Rein Rein, tumeurs neuroendocrines Sarcome des tissus mous	AMM AMM Phase III
Inhibiteurs PI3K	Enzastaurin (LILLY) X1147 (SANOFI)	Lymphomes diffus à larges cellules Endomètre Sein métastatique	Phase III Phase II Phase I/II

Les perspectives :

### - L'association d'inhibiteurs mTOR et cytotoxiques conventionnels

La voie PI3K/AKT/Mtor étant impliquée dans les mécanismes de résistances aux cytotoxiques, aux rayons et à l'hormonothérapie, l'utilisation d'un inhibiteur de mTOR associé à une chimiothérapie paraît pertinente. Différentes études sont en cours : Temsirolimus +5FU, gemcitabine+ évérolimus.

### - La combinaison de thérapies moléculaires ciblées

Parallèlement aux études évaluant les inhibiteurs de mTOR en monothérapie ou associés à une chimiothérapie, d'autres travaux se développent sur l'utilisation de ces thérapies en association avec d'autres thérapies ciblées.

### - L'association inhibiteurs mTOR + ANTI EGF-RII

Il a été démontré que l'absence d'expression du gène suppresseur de tumeur PTEN, qui est combinée à une activation de mTOR, est associée à une résistance aux ITK anti EGF-R.

De même l'implication de la voie AKT/mTOR en aval de EGF-R est mise en évidence avec le géfitinib dont l'activité est couplée à une phosphorylation d'ATK.

Il a été démontré, également, qu'en cas de mutation de EGF-R ou de K-RAS, l'activité de la voie mTOR est supérieure à celle observée en cas de phénotype non muté.

## B. La voie RAF/MEK/ERK

### 1. Description et mécanisme d'action

La protéine RAS fait partie de la chaîne de signalisation cellulaire du récepteur-enzyme à activité tyrosine kinase. Ce récepteur est activé par l'EGF. Après fixation de l'EGF à son récepteur, celui-ci se dimerise et on observe une phosphorylation des résidus tyrosine. La protéine Ras va être activée et déclenche alors une cascade de phosphorylations.

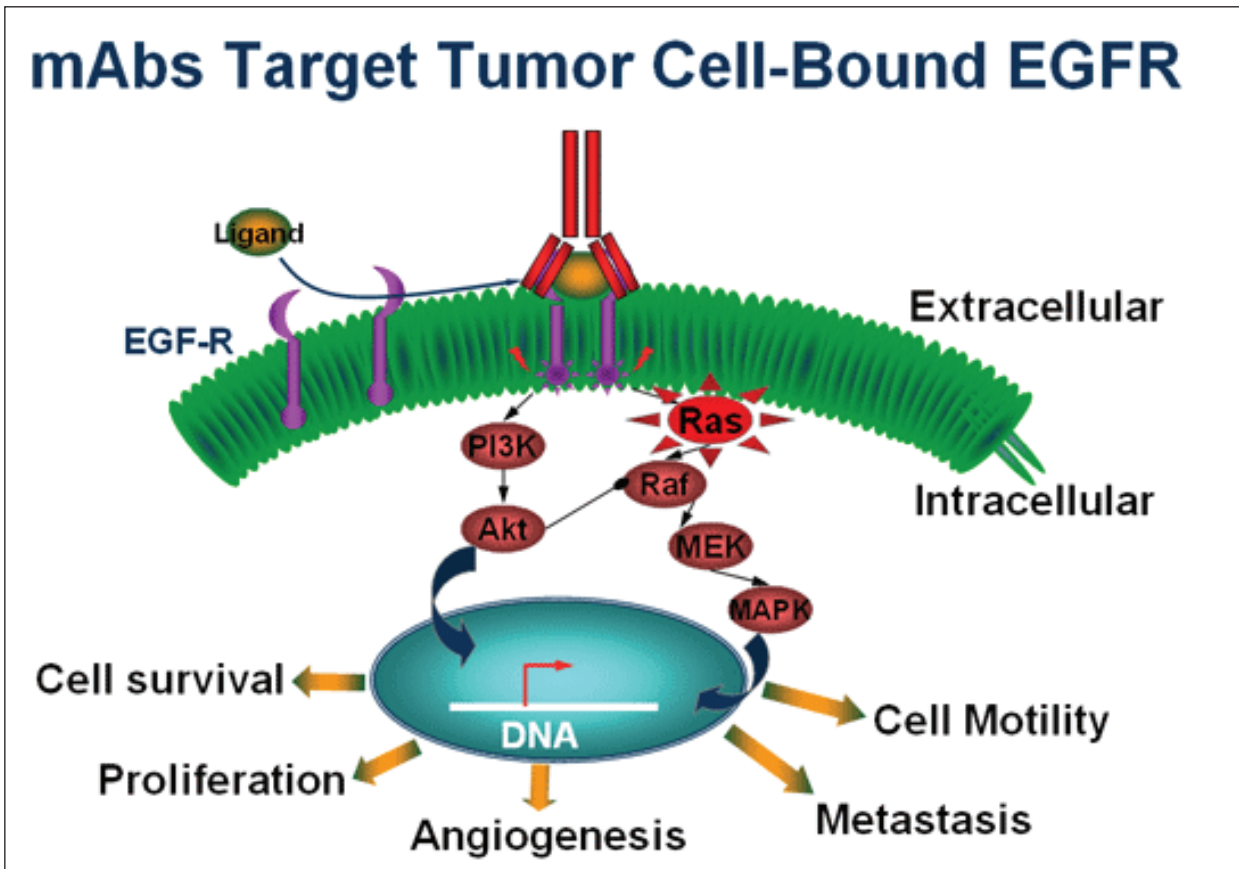
Pour être activée, Ras doit être ancrée à la face interne de la membrane plasmique et cette fixation se fait par l'adjonction d'un radical farnésyl grâce une enzyme, la farnésyl-transférase (on parle de farnélysation).

Les protéines **RAF**, activées à leur tour, initient la cascade de phosphorylation impliquant les protéines **MEK** puis **MAPK/ERK**.

Cette cascade participe à la régulation de nombreuses fonctions cellulaires physiologiques : prolifération, survie, régulation de l'apoptose, différenciation, métabolisme et migration cellulaire.

**Il y a trois iso-formes de RAS : A-RAF, B-RAF et RAF-1 et deux protéines MEK-1 et MEK-2.**

**RAS peut également se lier à PI3K, entraînant l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR.**



## 2. Dans quelles tumeurs ?

Les mutations des gènes RAS sont observés dans 30 à 60% des cancers : pancréas, thyroïde, côlon, mélanomes... La voie RAS est responsable de l'augmentation de la prolifération, de la baisse de l'apoptose et de la néovascularisation.

## 3. Quelles molécules ?

TYPE	MOLECULES	INDICATIONS	STADE DE DEVELOPPEMENT
Inhibiteurs de MEK	Trametinib (GSK)	Mélanome	Phase III
Inhibiteurs de RAF	Vemurafenib ZELBORAF® Dabrafenib (GSK)	Mélanome Mélanome	AMM Phase III



### C. La famille SKF (Src Family Kinases)

#### 1. Description

L'oncogène Src a été mis en évidence avec la version virale, v-Src, dans le virus du sarcome de Rous chez le poulet. Il existe 7 protéines kinases de grande homologie avec Src, regroupées sous la dénomination SKF (Yes, Fyn, Lyn, Fgr, Lck, Hck, Blk).

#### 2. Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action de Src restent imprécis.

Il semble que la dérégulation de la kinase soit liée à des mécanismes d'augmentation de l'expression du gène et/ou à des altérations du contrôle de l'activité de la protéine par augmentation de l'expression des protéines activatrices de Src.

#### 3. Dans quelles tumeurs ?

Dans différentes tumeurs humaines, une augmentation de Src et des autres protéines SKF a pu être mis en évidence : **cancer du côlon, du sein, du pancréas, de la prostate, mélanome et glioblastome.**

**En particulier, les tumeurs colorectales Src+ ont un pronostic péjoratif et on observe une plus grande activité de la kinase dans les métastases que dans les tumeurs primitives, soulignant l'implication potentielle de cette voie dans les processus d'invasion.**

#### 4. Les molécules

Elles sont en développement.

TYPE	MOLECULES	INDICATIONS	STADE DE DEVELOPPEMENT
ITK	Saracatinib (+ action sur Abl) (ASTRA ZENECA)	Ostéosarcomes Ovaire, Sein, Poumon, Prostate	Phase III Phase II
	Bosutinib (+ action sur Abl) (PFIZER)	LMC ph+	Phase III

Le saracatinib est également étudié chez les patientes atteintes d'un cancer du sein « résistantes » au trastuzumab pour restaurer la sensibilité des cellules tumorales à l'Herceptin®.

### D. Les inhibiteurs du protéasome

#### 1. Description

Le protéasome, ou ubiquitine/protéasome, est un complexe enzymatique, présent dans toutes les cellules eucaryotes, dont le rôle principal est la dégradation de protéines inutiles contenues dans le cytoplasme. Ainsi, un grand nombre de protéines intracellulaires peuvent être des substrats pour le protéasome, en particulier celles impliquées dans l'apoptose, l'angiogenèse, la transcription de facteurs de croissance, la production de récepteurs de facteurs de croissance. **A ce titre, l'activité du protéasome est cruciale pour la prolifération des cellules.**

**Au total, un défaut de régulation de ces protéines-clés peut stimuler la prolifération cellulaire, la croissance tumorale, l'angiogenèse et favoriser la survenue de métastases.** De ce fait, des inhibiteurs du protéasome possèdent des propriétés anti-tumorales extrêmement prometteuses.



Qu'advient-il du protéasome dans les cellules qui ne prolifèrent pas ? Cette question a été élucidée chez un organisme modèle, la levure. Dans les cellules de levure quiescentes, les composants du protéasome se relocalisent massivement du noyau vers une nouvelle structure cytoplasmique baptisée PSG (Proteasome Storage Granule). Les PSGs constituent une réserve de protéasome immédiatement mobilisable lors du retour des cellules à l'état prolifératif. La découverte des PSGs indique que les cellules quiescentes n'ont pas les mêmes besoins en protéasome que les cellules en prolifération. Ceci fait écho à l'effet spécifique des inhibiteurs de protéasome sur certaines cellules cancéreuses.

## 2. Mécanisme d'action

L'ubiquitylation représente la fixation de l'ubiquitine sur une protéine, en vue de sa destruction par protéolyse par le complexe du protéasome.

Une fois la protéine détruite, l'ubiquitine est relarguée dans la cellule.

Le système ubiquitine-protéasome est responsable de la dégradation de la majorité des protéines intracellulaires.

Ce système participe ainsi à la régulation du niveau d'expression de protéines impliquées dans le cycle cellulaire et la mort programmée ou apoptose.

Le système ubiquitine-protéasome joue donc un rôle central dans la régulation de ces deux processus.

Une dérégulation du protéasome est ainsi susceptible de participer à l'oncogenèse.

Expérimentalement, l'inhibition pharmacologique du protéasome induit, *in vitro*, la mort des cellules tumorales car le protéasome est nécessaire à la survie de toutes les cellules. **Ces dernières semblent, en effet, capables de retenir, comme les cellules normales, les enzymes protéolytiques capables de réparer les agressions de la chimiothérapie et de faciliter la dégradation des gènes suppresseurs de tumeurs ou d'activer les proto-oncogènes.**

**L'activité accrue du protéasome dans les cellules tumorales semble, en particulier, participer à la résistance à l'apoptose**, qui est une caractéristique commune à la plupart des tumeurs malignes.

## 3. Les molécules

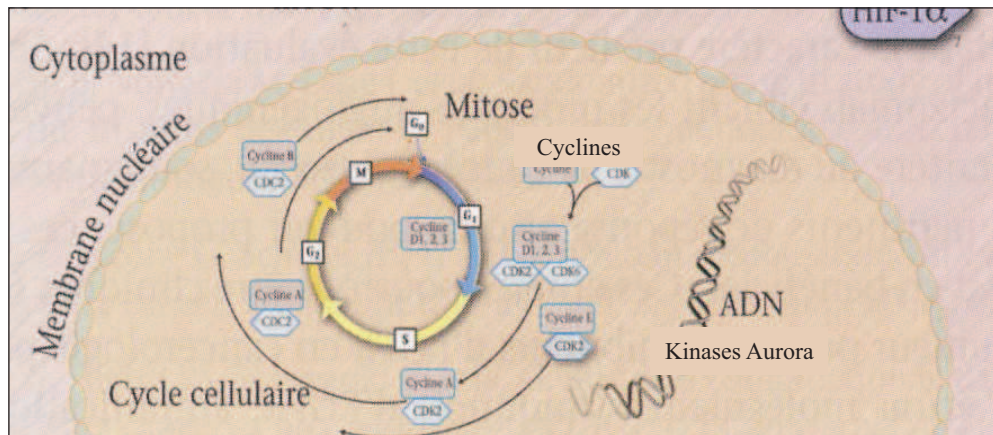
La première molécule et la seule molécule ayant une AMM est le bortézomid Velcade®.

Les premières études ont été faites dans le myélome multiple. D'autres études sont en cours dans les tumeurs solides.

Un des principaux substrats du protéasome est le facteur de transcription NFκB, surexprimé dans certains modèles tumoraux comme le myélome, entraînant des mécanismes de résistance aux agents cytotoxiques. Si son avenir semble également prometteur dans les tumeurs solides, c'est pour l'instant en hématologie qu'il réalise une nouvelle approche thérapeutique extrêmement encourageante. Outre le myélome multiple, de nouvelles perspectives semblent s'ouvrir pour certains lymphomes malins non hodgkiniens (de phénotype B ou du manteau, en rechute ou réfractaires aux traitements standards, sans limitation du nombre de lignes de traitements reçues antérieurement).

TYPE	MOLECULES	INDICATIONS	STADE DE DEVELOPPEMENT
Inhibiteur de protéasome	Bortezomid VELCADE®	Myélome multiple	AMM
	Carfilzomid (ONYX)	Myélome multiple Tumeurs solides	Phase III Phase I / II
	CEP-18770 (CEPHALON)	Myélome multiple	Phase II

## 4 | Les thérapies ciblées agissant au niveau du cycle cellulaire



Parmi les mécanismes impliqués dans la tumorigénèse, ceux concernant le cycle cellulaire sont importants puisqu'ils touchent à la prolifération cellulaire et à l'immortalité des cellules tumorales.

Nous l'avons vu, en situation physiologique, à la phase **G<sub>0</sub>**, la cellule est à l'état quiescent. La phase **S** correspond à la réplication de l'ADN, la phase **G<sub>2</sub>** à la phase pré-mitotique, la phase **M** à la mitose et la phase **G<sub>1</sub>** à la phase post mitotique. **Les cyclines et leur kinase CDK** sont des protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. D'autres kinases appelées **kinases Aurora** sont impliquées dans la division cellulaire.

### A. Les cyclines

#### 1. Description

Le cycle cellulaire se déroule sous l'influence de facteurs protéiques ( les cyclines) et d'enzymes ( les kinases) dépendant des cyclines.

Les cyclines sont des protéines qui contrôlent le cycle cellulaire, mais la plupart du temps elles se trouvent sous forme inactives. Pour être actives, elles doivent être couplées aux kinases cyclines-dépendantes (CDK) et **c'est le complexe cycline/ Cdk qui intervient au niveau du cycle cellulaire.**

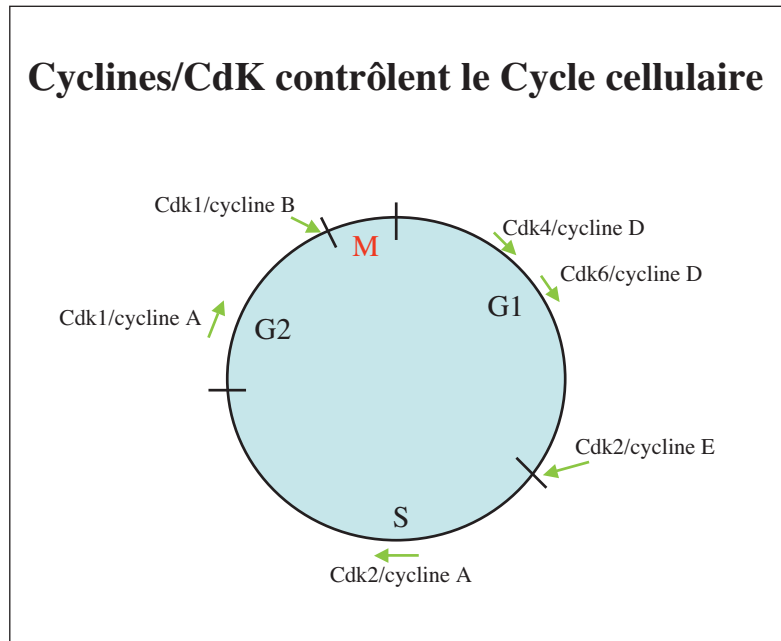
Les cyclines participent au déclenchement, à la progression et surtout à la régulation du cycle cellulaire.

**Les cyclines, les kinases dépendantes des cyclines (CDK) et les inhibiteurs de ces dernières (CDKI) assurent le contrôle négatif du cycle cellulaire et permettent d'arrêter la cellule dans une phase donnée.**

Neuf CDK ont été identifiés et les différents complexes cyclines/CDK assurent la progression de phase en phase.

**L'activation de la voie RAS/RAF/MAPK en aval des récepteurs membranaires conduit à l'augmentation de la synthèse de la cycline D, favorisant la progression en G<sub>1</sub>.**

**A l'inverse les cyclines sont dégradées par le système du protéasome et l'inhibition par les CDKI permet les contrôles nécessaires durant le cycle.**



## 2. Mécanisme d'action

Les cyclines sont elle-mêmes sous le contrôle de protéines codées par des gènes supresseurs de tumeurs (p53) et les mutations de ces gènes sont à l'origine du problème de cancérisation.

De multiples altérations des oncogènes et des gènes supresseurs de tumeurs sont impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire et les cellules tumorales sont caractérisées par une perte de capacité d'arrêt entre la phase G0 et G1 (point de restriction). L'étude des tumeurs humaines a mis en évidence des dérégulations dans la fonction de certaines molécules impliquées dans la régulation du cycle cellulaire.

Perte de l'expression p16 (CDKI) dans le mélanome, les cancers du poumon, du sein et du colôn. Surespression de la cycline D1 ou de la cycline E (valeur pronostique) dans les cancers du sein.

**Les thérapies ciblées seraient diriger vers les CDK afin de restaurer la capacité de contrôle au point de restriction.**

## 3. Les molécules ?

Les molécules sont en cours de développement.

CIBLES	MOLECULES	INDICATIONS	STADE DE DEVELOPPEMENT
Inhibiteur de CDK 1,2,4,6,7	Flavopiridol	Leucémie lymphoïde chronique réfractaire	Phase II
Inhibiteur de CDK2 et Cycline B	Bryostatine + taxanes	Tumeurs solides	Phase II

En monothérapie, les résultats sont mitigés et les résultats de ces molécules ciblant le cycle cellulaire, pourraient être plus intéressants en association avec des cytotoxiques.

**En effet, les mécanismes de résistance à la chimiothérapie peuvent être liés à des altérations du cycle cellulaire, conduisant par exemple à l'inefficacité d'une molécule quand les cellules tumorales ne sont pas dans une période de cycle favorable à l'action du cytotoxique.**

## 4 | Les thérapies ciblées agissant au niveau du cycle cellulaire

Ainsi, In vitro, l'administration d'une taxane suivi du flavopiridol ou la bryostatine augmente l'apoptose et permet de restaurer la sensibilité aux taxanes.

Des résultats identiques ont été observés, in vitro, avec l'administration de la gemcitabine ou de l'irinotecan suivi de celle du flavopiridol.

### **B. Les kinases Aurora**

#### **1. Description**

Les kinases Aurora (A, B et C) sont des protéines exprimées uniquement dans les cellules qui se divisent activement et leur augmentation est un facteur de mauvais pronostic dans le cancer. Cette famille est impliquée dans le processus de division cellulaire.

**Leur rôle est de réguler la maturation des centrosomes, la séparation et la condensation des chromosomes, le checkpoint mitotique et la cytokinèse** (séparation du cytoplasme en fin de mitose pour donner deux cellules filles).

Aurora A intervient au tout début de la mitose et est plus particulièrement impliquée dans la maturation et la duplication des centrosomes ; Aurora B intervient en fin de mitose lors de l'anaphase et de la cytokinèse. La fonction biologique reste encore méconnue pour Aurora C. Plusieurs substrats cellulaires de ces kinases ont été découverts, notamment l'histone H3 dont on connaît le rôle dans la condensation chromosomique et l'entrée en mitose.

#### **2. Mécanisme d'action**

L'analyse des tumeurs humaines a permis de mettre en évidence une surexpression d'Aurora A dans différents types tumoraux, lié à une amplification du gène : **hépatocarcinome, cancer du sein, cancer colorectal.**

**La surexpression d'Aurora A a été associée à une résistance aux cytotoxiques ciblant la tubuline (poisons du fuseau). Une surexpression d'Aurora B a été mise en évidence dans le cancer colorectal, les gliomes, le cancer de la thyroïde, du poumon et de la prostate.**

Pour les cancers de l'endomètre, les tumeurs Aurora B positives présentent un pronostic péjoratif.

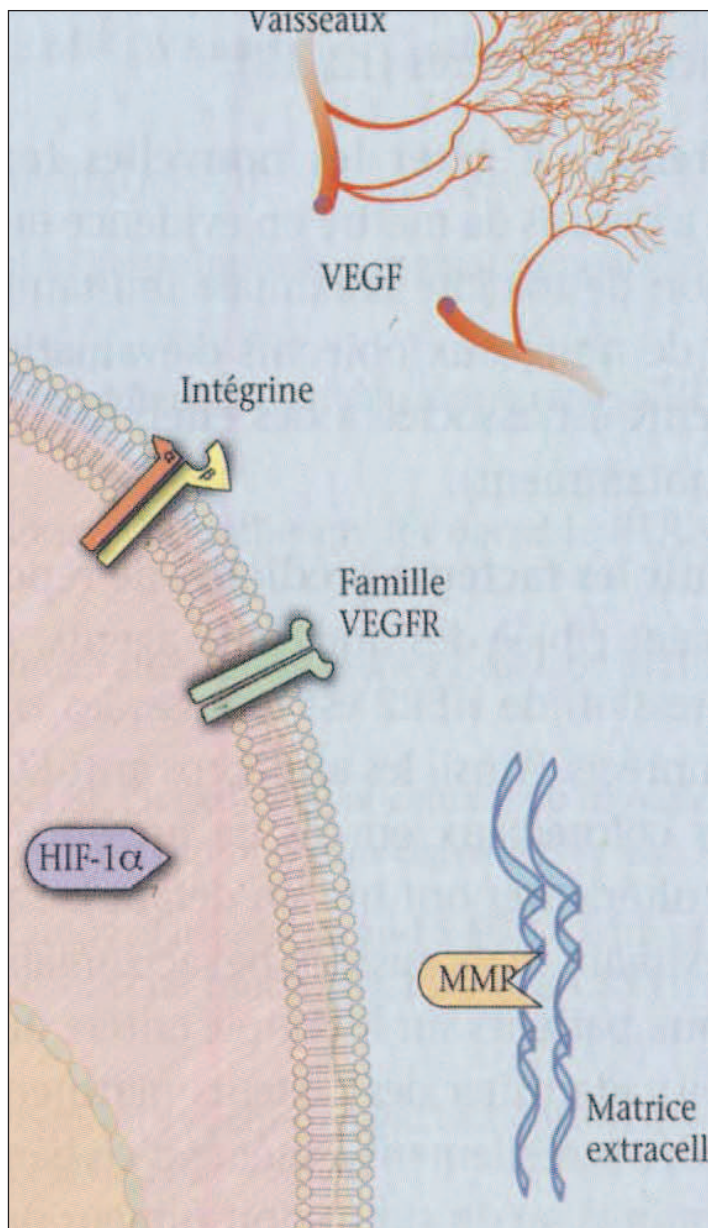
**L'implication d'Aurora A et B dans l'oncogenèse est probablement liée à une augmentation de l'instabilité génétique en cas de surexpression de ces kinases.**

A ce jour, aucune association entre Aurora C et oncogenèse n'a été mise en évidence.

#### **3. Les molécules**

Il n'y a que des molécules en cours d'évaluation.

CIBLES	MOLECULES	INDICATIONS	STADE DE DEVELOPPEMENT
Inhibiteur de Aurora A, B, C + Bcr-Abl (dont le mutant T315I résistant à l'imatinib)	MK-0457	Cancer Colorectal Leucémie aiguë myeloïde, leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie myeloïde chronique Ph+ (chromosome de philadelphie positif)	Phase II
Inhibiteur de Aurora B	Danusertib	Carcinome Hépatocellulaire leucémie myeloïde chronique	Phase II
Inhibiteur de Aurora A et B	AT9283	Tumeurs solides avancées Leucémie aiguë myeloïde, leucémie aiguë lymphoblastique	Phase II



### A. Définition du stroma

**Le tissu cancéreux comporte deux composants: les cellules cancéreuses et le stroma. Le stroma est un tissu non tumoral provenant de l'hôte.**

**Il est le tissu nourricier et de soutien des cellules tumorales.** Il existe de nombreuses interactions entre les cellules cancéreuses et le stroma, jouant un rôle important dans les phénomènes d'invasion et de dissémination tumorales.

Le stroma est un tissu conjonctivo-vasculaire non tumoral présent dans tous les types de cancers invasifs (sauf les leucémies). Il est présent dans les métastases. Sa formation est induite par les cellules cancéreuses. Il joue un rôle de soutien et de nutrition indispensable à leur croissance.

Le stroma est schématiquement composé de trois constituants:

- **Les fibroblastes-myofibroblastes et la matrice extracellulaire**

La dégradation de la matrice extracellulaire par des protéases a un rôle essentiel dans l'invasion et la dissémination tumorales.

- **Les vaisseaux néoformés ou angiogenèse tumorale**

La formation de ces vaisseaux, nouvellement formés, est induite par les cellules cancéreuses et les cellules du stroma. Ces néo vaisseaux apportent l'oxygène et les éléments nutritifs indispensables aux cellules cancéreuses et, de ce fait, à la croissance tumorale. Ils sont un élément essentiel de la dissémination métastatique. Leur insuffisance est responsable de la nécrose.

- **Les cellules inflammatoires et immunocompétentes**

Il s'agit des lymphocytes, des cellules NK, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

### B. Les antiangiogéniques

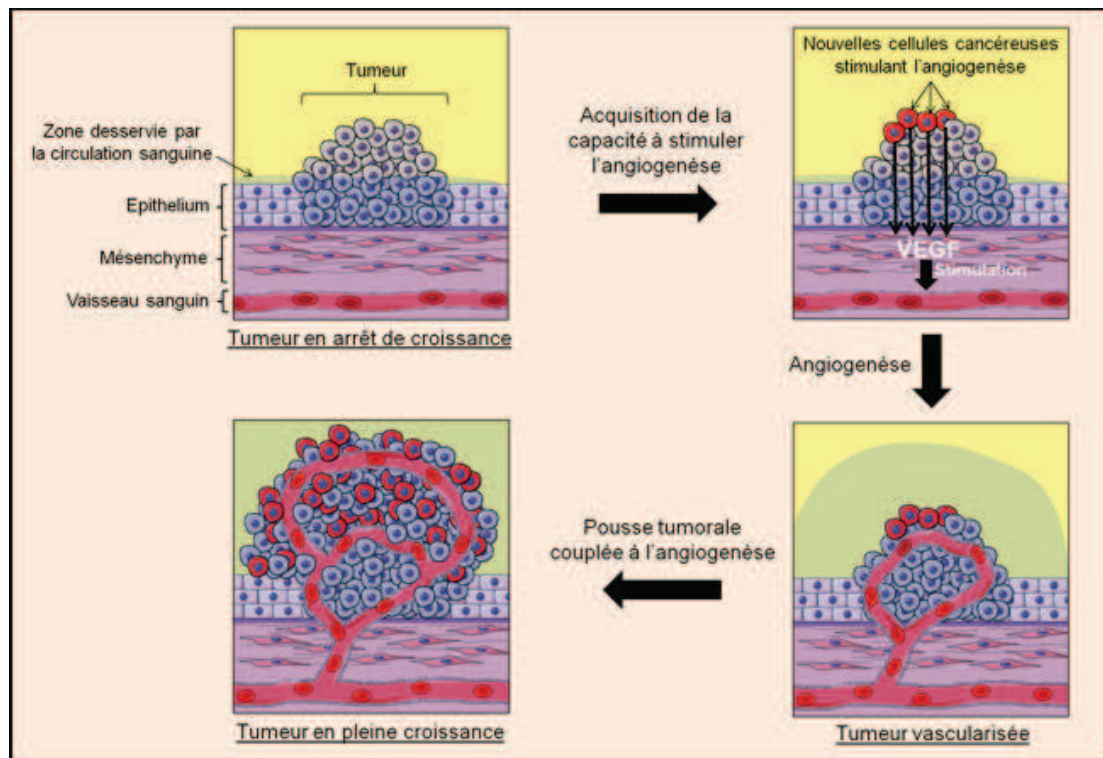
#### 1. Définition de l'angiogenèse

Les tumeurs ont besoin de générer leur propre réseau vasculaire afin d'obtenir de l'oxygène et les nutriments indispensables à leur croissance.

**L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants qui permettent d'irriguer notamment les tumeurs cancéreuses.**



## 5 | Les thérapies agissant au niveau de l'environnement tumoral



### 2. La famille VEGF / VEGFR (Vascular endothelial growth factor)

#### a. Description

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire est une protéine dont le rôle dans l'organisme est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui est nécessaire pour accompagner la croissance des tissus et le développement des organes du corps humain.

Six ligands différents ont été identifiés, VEGF-A à VEGF-E ainsi que le PlGF (placental growth factor). Le VEGF-A, entre autres est impliqué dans le développement des cancers.

**Le VEGF favorise l'angiogenèse par différentes actions sur les cellules endothéliales :**

- Augmentation de leur survie par induction de l'expression de protéines anti-apoptiques et par activation de la voie PI3K/AKT.
- Augmentation de leur prolifération essentiellement due à la puissante activité mitogène de VEGF-R2.
- Augmentation de leurs capacités de migration et d'invasion par régulation de l'expression des intégrines et des métallo protéases.

Trois récepteurs à activité tyrosine kinase ont été identifiés :

- VEGFR-R1, impliqué dans la migration des cellules endothéliales.
- VEGFR-R2, élément clé de l'action angiogénique, impliqué dans la prolifération des cellules endothéliales.
- VEGFR-R3, exprimé dans les vaisseaux embryonnaires et à l'âge adulte, est associé à la formation des vaisseaux lymphatiques.

Ces récepteurs sont des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase.



**b. Mécanisme d'action**

**Le VEGF est produit par 60% des tumeurs humaines** (sein, poumon, vessie, colorectal...).

**L'angiogenèse de la tumeur se déroule en plusieurs étapes :**

- **Les cellules tumorales secrètent et produisent du VEGF.** Ce dernier est amené dans les cellules endothéliales par un mécanisme de translocation effectué par la MMP-9 ( Matrix Metalloprotéinases).
- **Puis détachement des péricytes,** cellules mésenchymateuses indifférenciées, associées à la paroi des vaisseaux sanguins et qui serviront de support aux vaisseaux.
- **Le détachement est accompagné de la dégradation de la membrane basale des vaisseaux sanguins** par les MMP libérées par les cellules endothéliales.
- **Enfin la migration des cellules endothéliales est suivie d'une phase proliférative, avec formation de néovaisseaux** dont les composants sont recrutés par les cellules endothéliales.

Etant donné que l'angiogenèse est indispensable pour la croissance des tumeurs et pour lutter contre l'hypoxie intratumorale, cibler ces différentes étapes permettrait de stopper l'apport d'oxygène et d'éléments nutritifs à la cellule cancéreuse et par conséquent de stopper sa croissance.

Seules les cellules endothéliales possèdent un récepteur spécifique pour ce facteur.

**Le PDGF-R participerait avec le VEGF à la formation de nouveaux vaisseaux. Son rôle serait de recruter les péricytes.**

**c. Les molécules**

Deux possibilités d'action :

► **Action de la thérapie ciblée au niveau du ligand (VEGF)**

La première et seule molécule de cette famille commercialisée est le bevacizumab AVASTIN®.

C'est un anti-VEGF-A. Les autres sont en développement.

CIBLES DES AC	MOLECULES	INDICATIONS	STADE DE DEVELOPPEMENT
Anti-VEGF-A	Bevacizumab AVASTIN®	Colorectal, CBNPC, Rein, Ovaire	AMM
Anti-VEGF-A / VEGF-B + Facteur de croissance placentaire PIGF	Aflibercept ZALTRAP® (VEGF TRAP)	Prostate, Côlon (FDA), rein	Phase II/III
Anti-VEGF-A / VEGF-C / VEGF-D	Ramucirumab (LILLY)	Sein, poumon, Foie, Côlon	Phase III

► **Action de la thérapie ciblée au niveau du récepteur (VEGF-R)**

Ce sont des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase des récepteurs du VEGF-R.

Tous sont des inhibiteurs multicibles.

A ce jour, il n'existe pas de facteurs prédictifs de réponse à un anti-angiogénique.

Devant la difficulté à juger de l'efficacité des molécules selon les critères conventionnels type RECIST, de nombreuses approches d'imagerie se mettent en place.

## 5 | Les thérapies agissant au niveau de l'environnement tumoral

CIBLES DES ITK	MOLECULES	INDICATIONS	STADE DE DEVELOPPEMENT
Anti VEGF-R-1 à 3, PDGF-R et Kit	Sunitinib SUTENT®	Rein, GIST	AMM
Anti VEGF-R-1 à 2, PDGF-R et RAF	Sorafenib NEXAVAR®	Rein, Foie Thyroïde, Sarcome CBNPC	AMM Phase II Phase III
Anti VEGF-R-1 à 3, PDGF-R et Kit	Pazopanib VOTRIENT®	Rein Sarcome des tissus mous	AMM Phase III
Anti VEGF-R-1 à 3, PDGF-R, Kit, RAF et Ret.	Régorafenib STIRVAGA®	Colorectal GIST	ATU Phase III
Anti VEGF-R-1 à 3, PDGF-R et Kit	Axitinib INLYTA®	Rein	ATU
Anti VEGF-R-1 à 3, PDGF-R, EGF-R	Vandetanib CAPRELSA®	Thyroïde	ATU
Anti VEGF-R-1 à 3	Tivozanib (ASTELLAS)	Rein Sein triple négatif (+paclitaxel)	Phase III Phase II
Anti VEGF-R-1 à 3, PDGF-R et Kit	Motesanib (AMGEN)	Poumon, Thyroïde	Phase III

### 3. Les autres inhibiteurs de l'angiogenèse

#### ► HIF-1 (Hypoxin Factor 1)

La structure de cette protéine comprend deux sous unités  $\alpha$  et  $\beta$ , la régulation de l'activité dépendant de la sous unité  $\alpha$ . Une surexpression de HIF-1 a été mise en évidence dans de nombreux types tumoraux humains dans lesquels, elle est associée à une moindre réponse aux traitements, et à un pronostic péjoratif (cancer du sein, du côlon et de la prostate). Les anomalies de signalisation en aval des récepteurs membranaires sont impliquées dans la surexpression de HIF-1 : EGF-R, HER2, KIT et IGF1-R. L'activité de la voie PI3K/ AKT/mTOR semble aussi jouer un rôle important. Les thérapies sont en développement pré-clinique.

#### ► Les agents antivasculaires

Cette stratégie diffère des approches ciblant *stricto sensu* l'angiogenèse. L'utilisation d'agents antivasculaires a pour objectif d'entraîner l'occlusion des vaisseaux tumoraux.

Les principaux composés actuellement en développement sont :

#### ► Les agents ciblant la tubuline

Ils préviennent la polymérisation de la tubuline et inhibe ainsi la formation des microtubules, éléments essentiels du cytosquelette. L'inhibition de la formation des microtubules entraîne l'apoptose des cellules endothéliales. Certaines chimiothérapies ont une activité anti tubuline : les vinca-alcaloïdes et les taxanes. Ces agents sont en développement.

#### ► Les flavanoides

Ces petites molécules provoquent une libération de cytokines (TNF $\alpha$ ), de sérotonine et d'oxyde nitrique responsables d'une destruction vasculaire, semblable à celle obtenue avec les agents se liant à la tubuline.

La libération de TNF $\alpha$  semble être l'élément nécessaire à l'action antivasculaire des flavanoides.

## C. Les inhibiteurs des métalloprotéinases

### 1. Description

Les métalloprotéinases (Matrix metalloproteinases –MMP) participent aux modifications structurelles du stroma. La famille des MPP comprend plus de vingt et une enzymes.

L'activité principale des MPP est de favoriser le remodelage de la matrice Extracellulaire (MEC) pendant le processus de migration cellulaire.

Les MPP agissent au niveau des processus d'invasion tumorale mais participent, également, à la régulation d'autres étapes de l'oncogenèse : la prolifération, l'apoptose, la réponse immunitaire et l'angiogenèse.

### 2. Mécanisme d'action

#### ► Invasion et progression métastatique

Le processus métastatique des carcinomes est associé à plusieurs étapes successives : franchissement de la membrane basale, puis invasion du stroma, suivi de la pénétration dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins pour finir par une extravasation et une invasion dans l'organe cible.

Les MPP participent à ce processus en favorisant la rupture des liaisons intercellulaires, en clivant la membrane basale et le stroma et en permettant l'entrée dans les vaisseaux.

#### ► Angiogenèse

Les MPP participent à la formation des néo-vaisseaux en permettant la migration des cellules endothéliales et en participant à la régulation du taux de VEGF circulant.

Mais elles ont également une action opposée en favorisant la libération de fragments antiangiogéniques tels que l'angiotensine ou l'endostatine.

#### ► Apoptose

Les MPP ont une action ambivalente car elles favorisent le clivage des molécules impliquées dans le processus apoptotique mais elles sont aussi associées à des phénomènes favorisant la survie cellulaire.

### 3. Dans quelles tumeurs ?

Les cellules tumorales synthétisent la MMP-7. La plupart des autres MPP sont synthétisées par des fibroblastes situés à proximité des cellules tumorales.

**L'expression et l'activité des MPP sont augmentées dans la plupart des tumeurs humaines et sont souvent associées à une moindre survie. A l'exception de la MMP-9 qui est associée à un pronostic péjoratif dans le cancer colorectal mais qui peut être associée, également, à une diminution du potentiel métastatique dans d'autres cancers.**

## 5 | Les thérapies agissant au niveau de l'environnement tumoral

### Valeur pronostique des MMP

LOCALISATION	MMP	VALEUR PRONOSTIQUE D'UNE SUREXPRESSIION
Sein : Carcinome canalaire in situ	MMP-11	Risque de transformation en phénotype invasif
Sein : Carcinome canalaire infiltrant	MMP-11	- Augmentation de l'envahissement ganglionnaire - Diminution de la survie sans récurrence
CBPC (cancer bronchique non à petites cellules)	MMP-3, MMP-11, MMP-14	Diminution de la survie globale
Cancer de l'oesophage	MMP-1, MMP-7	Diminution de la survie globale
Cancer du pancréas	MMP-2, MMP-7, MMP-9	Diminution de la survie globale
Cancer du côlon	MMP-1, MMP-7, MMP-9, MMP-13	Diminution de la survie globale
Cancer urothélial	MMP-2, MMP-3	Augmentation du risque de récurrence après résection
Cancer de la prostate	MMP-2	Haut stade de Gleason, envahissement ganglionnaire
Cancer de l'ovaire	MMP-2	Diminution de la survie globale

### 4. Les molécules ?

Le développement des inhibiteurs de MMP n'a pas donné de bons résultats, les agents ciblant les MMP étant peu efficaces sur les tumeurs en place.

Ils ont même été testés en adjuvant afin de diminuer le risque de diffusion métastatique mais aucun bénéfice n'a été mis en évidence.

Les effets potentiellement ambivalents des MMP (pro et anti tumoraux) seraient peut-être à l'origine de ces résultats.

## 6 | Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux, que ce soit en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, ont pris aujourd'hui une place dans le traitement standard de nombreuses tumeurs solides et liquides.

### A. Structure des anticorps monoclonaux

Les anticorps sont des glycoprotéines formées de deux catégories de chaînes polypeptidiques :

- Les chaînes légères (L)
- Les chaînes lourdes (H)

Le type de la chaîne lourde définit la classe et la sous classe de l'immunoglobuline.

Les chaînes légères sont formées d'un domaine variable VL et d'un domaine constant CL.

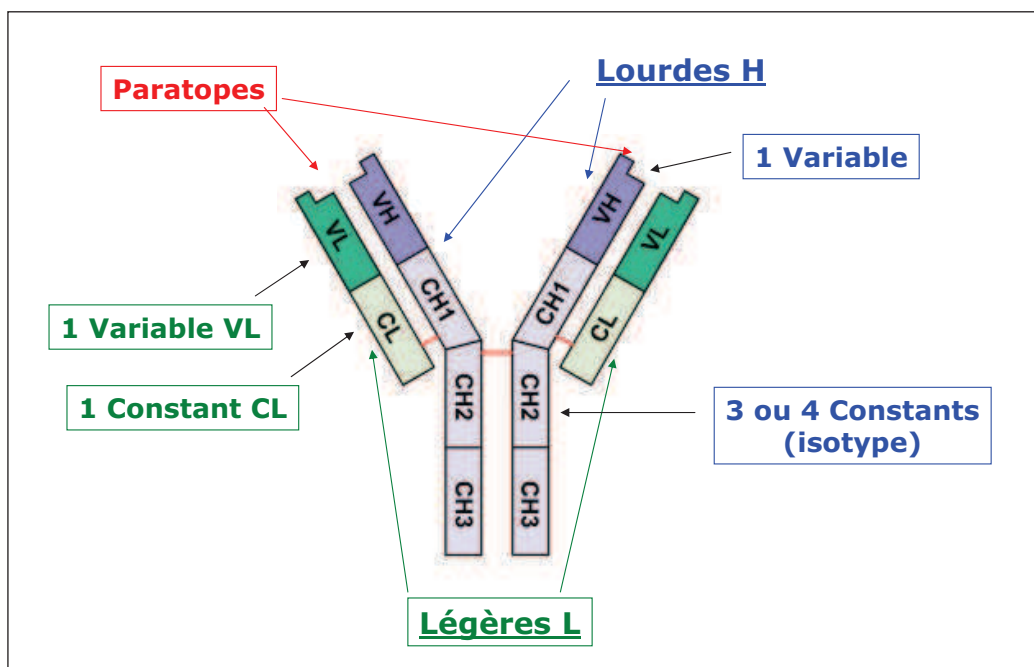
Les chaînes lourdes sont formées d'un domaine N-terminal variable VH et de trois ou quatre domaines constants CH.

Les domaines constants ne sont pas impliqués dans la reconnaissance de l'antigène mais interviennent dans l'activation du système du complément.

**L'association d'un domaine de chaîne lourde VH et d'un domaine de chaîne légère VL constitue le site de reconnaissance de l'antigène (PARATOPE).**

**Une molécule d'immunoglobuline possède deux sites identiques de liaison à l'antigène lui permettant ainsi à un anticorps de se lier à deux antigènes.**

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produits par un clone unique de lymphocytes B et ne reconnaissent qu'un type unique de site antigénique.



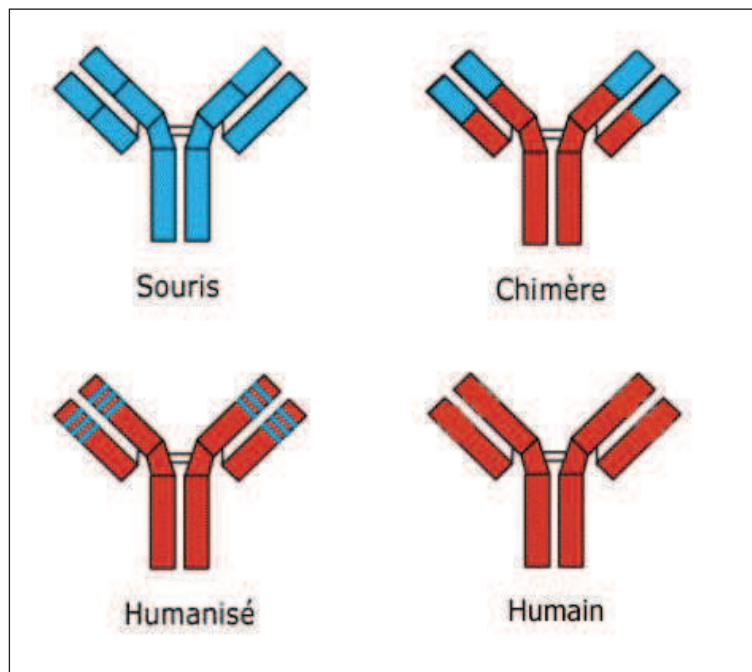


## 6 | Les anticorps monoclonaux

On est progressivement passé des anticorps monoclonaux murins («mo-mab») aux **anticorps monoclonaux chimériques murins- Humains («xi-mab»)**, puis aux **anticorps monoclonaux humanisés («zu-mab»)** et, enfin, aux **anticorps monoclonaux entièrement humains («mu-mab»)**.

Les premiers anticorps monoclonaux murins sont apparus en 1975.

Les progrès de la biologie moléculaire, au cours des années 1980, ont permis la production d'abord d'anticorps monoclonaux chimériques (humains à 60%). Les parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'anticorps humain sont greffées sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un anticorps murin (ou d'autres espèces). Puis apparition des anticorps monoclonaux humanisés (humains à 90%). Des parties hypervariables (CDR) d'un anticorps murin (ou d'autres espèces) sont greffées sur une immunoglobuline humaine. L'anticorps humanisé est mieux toléré par l'organisme humain. Son efficacité est renforcée car sa demi-vie est plus longue dans l'organisme. Enfin, des anticorps monoclonaux entièrement humains.



### **B. Mécanisme d'action**

Les anticorps monoclonaux utilisés en cancérologie peuvent fonctionner selon deux principaux modes d'action :

#### **1. Action directe par blocage de l'antigène ou de récepteurs spécifiques**

- . L'anticorps monoclonal se lie à l'antigène et le neutralise. Cette neutralisation concerne les cibles antigéniques solubles. C'est le cas du Bévacizumab qui va se lier au VEGF.
- . L'anticorps peut également cibler le récepteur et bloquer sa liaison avec son ligand. C'est le cas du Trastuzumab qui se lie au récepteur HER2 ou du Cétuzimab et du Panitumumab qui se lient au récepteur de l'EGF.

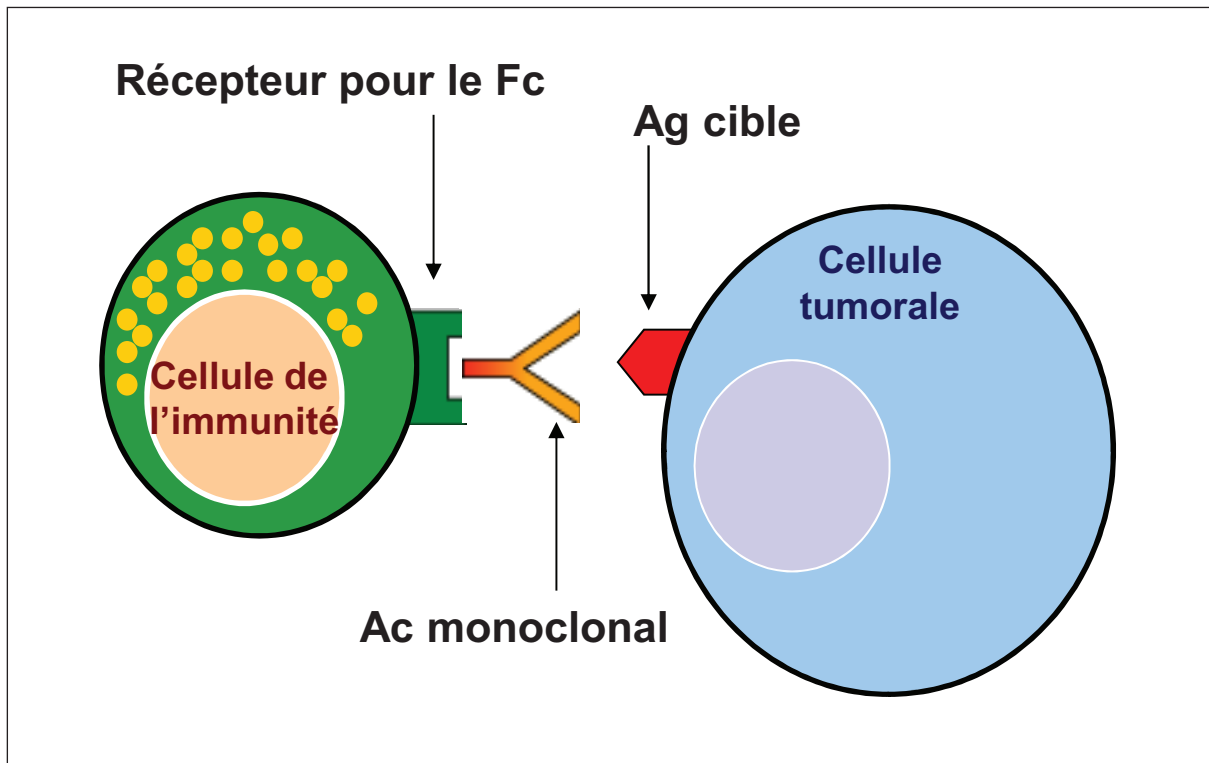
#### **2. Activation des mécanismes de défense de l'hôte**

L'anticorps monoclonal se fixe sur un antigène membranaire et entraîne la cytolysse de la cellule cancéreuse.

Deux mécanismes sont possibles :

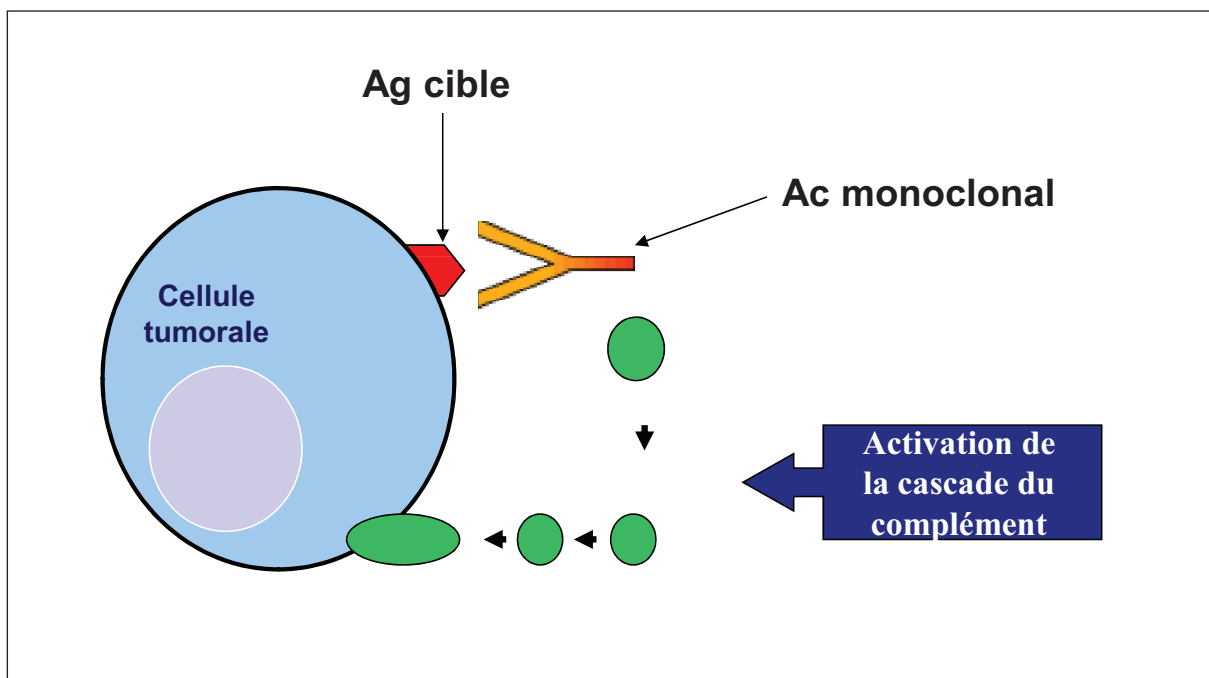
##### **► Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ADCC**

L'effet cytotoxique résulte de la capacité de l'anticorps à activer la voie classique du complément. Différentes cellules peuvent intervenir (macrophages, monocytes, cellules NK).



► **Cytotoxicité dépendante du complément CDC**

La partie constante des anticorps active des protéines du complément. Il en résulte la formation d'un complexe lytique responsable de la lyse cellulaire.



### C. Nouvelles approches d'utilisation des anticorps monoclonaux en cancérologie

Les avancées accomplies dans le domaine du génie génétique et la meilleure compréhension des mécanismes cellulaires donnent de nouvelles possibilités d'utilisations thérapeutiques en cancérologie des anticorps monoclonaux

#### 1. Les anticorps conjugués

L'anticorps monoclonal est conjugué à une toxine, un isotope radioactif, un médicament ou une enzyme.

L'anticorps monoclonal est utilisé comme vecteur permettant une délivrance ciblée de ces molécules directement sur leur site d'action.

C'est le cas du TDM-1 : l'anticorps cible le récepteur HER2 couplé à une molécule cytotoxique, un poison du fuseau, emtansine, délivrant ainsi une chimiothérapie « in situ ».

#### 2. Les anticorps bi spécifiques

Un anticorps possède deux régions variables de même spécificité. On peut, par génie génétique, construire un anticorps possédant une partie variable de spécificité A et une autre de spécificité B. L'anticorps modifié peut se fixer sur deux molécules cibles distinctes.

C'est le cas du blinatumumab : Il est dirigé à la fois contre l'antigène CD3 des lymphocytes T et contre l'antigène CD19 à la surface des cellules cancéreuses. Il fait parti des anticorps appelé BiTE (Bispecific T-cell Engaged).

Il est actuellement en phase II dans les leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute ou réfractaires.

### D. Les anticorps monoclonaux utilisés en cancérologie (liste non exhaustive)

DCI	NOM COMMERCIAL	TYPE D'ANTICORPS	CIBLE	INDICATIONS
<b>ANTICORPS NON CONJUGUES</b>				
Rituximab	MABTHERA®	IgG1 chimérique	Anti CD-20	Lymphomes non-nodgkiniens
Trastuzumab	HERCEPTIN®	IgG1 humanisé	Anti HER2	Sein gastrique
Cetuximab	ERBITUX®	IgG1 chimérique	Anti EGF-R	Côlon ORL
Panitumumab	VECTIBIX®	IgG2 humain	Anti EGF-R	Côlon
Alemtuzumab	CAMPATH®	IgG1 humanisé	Anti CD-52	Leucémie lymphoïdes chroniques
Ipilimumab	YERVOY®	IgG1 humain	Anti CTLA-4	Mélanome
Brentuximab	VEDOTIN®	IgG1 chimérique	Anti CD-30	Lymphomes à grandes cellules
Ofatumumab	ARZERRA®	IgG1 humain	Anti CD-20	Leucémie lymphoïdes chroniques réfractaires
<b>ANTICORPS RADIO-CONJUGUES</b>				
Ibritumomab	ZEVALIN®	IgG1 murin + 90 Y et 111 In	Anti CD-20	Lymphomes non-nodgkiniens résistant
Tosimumomab	BEXXAR®	IgG2 murin + 131 I	Anti CD-20	Lymphomes non-nodgkiniens résistant au Rituximab
<b>ANTICORPS TOXINE-CONJUGUES</b>				
Gemtuzumab	MYLOTARG®	IgG4 humanisé +colicheamycine	Anti CD-33	Leucémies aiguës myeloïdes

## 7 | Conclusion

De nombreuses thérapies moléculaires ciblées sont entrées dans la pratique clinique quotidienne et leur émergence a permis une modification majeure du pronostic de certaines tumeurs.

C'est la cas, par exemple, de l'imatinib dans le traitement des tumeurs stromales digestives ou du trastuzumab dans le cancer du sein.

A ce jour, ce sont les cibles extracellulaires et membranaires qui dominent pour les molécules autorisées. Mais de nombreuses molécules agissant sur les voies cytoplasmiques et sur le cycle cellulaire sont en développement tandis que persiste l'intérêt porté aux molécules agissant sur le stroma.

Bien que la théorie qui se cache derrière les thérapies ciblées soit très attirante, la réalité est néanmoins plus compliquée. Etant donné que les cellules cancéreuses ont souvent plus d'une anomalie (mutation), différents processus cellulaires peuvent intervenir par leur caractère malin. En freinant l'un de ces processus par la thérapie ciblée, ce dernier est souvent compensé par un autre canal. En d'autres termes, les cellules cancéreuses ont des mécanismes de défense pour résister au traitement et survivre. Une solution qui pourrait remédier à ce problème est de bloquer plusieurs cibles en même temps. Les effets peu probants des inhibiteurs des métalloprotéinases nous montre que la présence d'une cible ne permet pas d'affirmer la pertinence de son inhibition.

La plupart des patients ne peuvent guérir uniquement avec ces médicaments. Le plus souvent, les patients doivent être traités par une combinaison pouvant inclure la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, la thérapie hormonale et une thérapie ciblée.

A l'avenir, on espère pouvoir examiner les tumeurs de chaque patient individuellement afin d'en connaître exactement les anomalies sous-jacentes. Ceci devrait aider les médecins à choisir pour chaque patient individuel le traitement ou la combinaison de traitements le plus approprié.

C'est l'objectif de l'essai SHIVA, lancé par l'institut Curie, qui est basé sur le profil biologique de la tumeur et qui a pour objectif de montrer la supériorité de la médecine personnalisée sur les approches traditionnelles en cancérologie.

- . Le processus tumoral. Laurent Martorell, professeur agrégé en biochimie-génie biologique au lycée Langevin-Wallon de Champigny sur Marne. [www.ac-creteil.fr/biotechnologies](http://www.ac-creteil.fr/biotechnologies) : La cancérogenèse
- . Thérapies ciblées en cancérologie. Nicolas Mounier, Onco-Hématologie ; CHU Nice – Hôpital l'Archet.
- . Place des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des hémopathies malignes  
Bases fondamentales et mécanismes d'action des anticorps monoclonaux. Aliénor Xhaard  
Association des Internes en Hématologie. Société Française d'Hématologie 2006
- . La régulation du cycle cellulaire. Marie-Claude Lebart, Jean Mariani. Neurobiologie des signaux intracellulaires, UMR 7101, CNRS-UPMC). 6 novembre 2012.
- . Thérapies moléculaires ciblées. De la biologie aux applications cliniques. Stéphane vignot, service d'oncologie médicale, groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris. Jean-Charles Soria, département de médecine, IGR, Villejuif. Edition John Libbey. 2008.
- . Repère biologique. MET une cible aux multiples facettes. S.Vignot.C.Massard. La Lettre du Cancérologue. Avril 2012.
- . La gestion des toxicités des thérapies ciblées en oncologie gynécologique. Elodie Coqua. Centre François Baclesse. Caen. 5ème journée interrégionales gynécologie-sénologie. 11 mai 2012.
- . Immunothérapie du cancer. Marie-Alix Poul. Institut de recherche en cancérologie, Montpellier. FMBS215 Immunopathologie. 2011-2012, UM2.
- . Les inhibiteurs de Kinases Aurora dans les hémopathies malignes. D Rea, service des Maladies du Sang, Hôpital St Louis, Paris. Correspondance en Onco-hématologie. Vol III-N°4 octobre-novembre-décembre 2008.
- . Genèse de la métastase. Cibles, voies et molécules. A.Mejean, T.Lebret. Progrès en Urologie(2008), suppl.7, S173-S177
- . Oncogènes et anti-oncogènes. C.Hourieux, UFR de Tours. 25 octobre 2010.
- . Cancérogenèse et histoire naturelle du cancer. DCEM 1- Février 2012. R de Crevoisier, Centre Eugène Marquis, Rennes.
- . Nouvelles thérapeutiques ciblées en cancérologie. Docteur Hélène Senellart. ICO- Centre R.Gauducheau, Nantes. 1er février 2012. DU Onco-gériatrie. Session 2011/2012.
- . Thérapies ciblées et oncopharmacogénétique somatique. Dysrégulation et inhibition du récepteur HER1/EGFR en cancérologie (CBNPC). Nicolas Richard, UES 17 Pharmaco. 22 mars 2012.
- . Les anticorps monoclonaux en thérapie. Pr Jamal Taoufik, Chef du département des sciences du médicament. 3èmes journées du Gharb.
- . Thérapies anti-cancéreuses ciblées. G Combeaux. N Fratini. Cl Massini. M Puimatto. EPU1-Groupe 2. Année 2005-2006. Ecole polytechnique universitaire, département génie biologique, Nice.
- . Découverte d'une « escorte protéine » de l'incontournable RAS dont le gène est muté dans 30 à 60% des cancers. Institut Curie. La science au service de l'homme. Communiqué de presse du 23 avril 2002.
- . Le cancer du rein en 2012. S Negrier, Centre Léon Bérard, Université Claude Bérard, Lyon. Rencontre grand public ; le cancer du rein. Jeudi 8 mars 2012.
- . Les anticorps monoclonaux dans le traitement du cancer .Simone A Farese, Adrian F.Ochsenbein. Medizinische Onkologie, Inselspital, Bern. Forum Med Suisse 2008 ; 8(9) :160-165.
- . Les anticorps monoclonaux en Hématologie en 2009. C .Bonnet, Y. Beguin, B De Prijck, N. Witvrouw, R.Hustinx, G. Fillet. Rev Med Liège 2009 ; 64 :5-6 :268-273.
- . Thérapies ciblées en cancérologie. N°33 – Tome 6 – octobre 2009 – Réflexions en Médecine Oncologique.
- . Inhibition de la voie MEK. C. Neuzillet, A Tijeras-Raballand, P. Hammel, E. Raymond, S. Faivre. Mise au point. La Lettre du Cancérologue. Vol XXI - n°7 – septembre 2012.



**ONCO** news | N°7 | Juillet 2013

Edité par la CAHPP 20/22 rue Richer 75009 Paris  
Tirage : 2500 exemplaires  
Directeur de la publication : Yvon BERTEL VENEZIA  
Rédacteur en chef : Florence CASTALDO  
Comité scientifique : Bernard CALAS, Violaine FAJOLLE, Florence CASTALDO  
Conception : Olivier MARQUET

Pour tous renseignements : Florence CASTALDO | 01 55 33 60 73 | fcastaldo@cahpp.fr



## Un regard différent.

Nous souhaitons devenir le partenaire incontournable de votre structure ; c'est la raison pour laquelle, chaque jour, nos équipes se mettent à votre service pour vous apporter des réponses pertinentes. Nous développons des solutions pérennes, innovantes et à forte valeur ajoutée car notre conception d'un partenariat réussi s'inscrit dans un schéma très simple : il consiste à se joindre à vous, non pas pour vous orienter vers une direction que nous aurions préalablement définie, mais bien pour aller où vous le désirez, en veillant sur vous, et en vous soutenant pour donner une réelle signification à votre démarche. Vous êtes unique, nous portons un regard différent sur votre activité.

# CAHPP

conseil & référencement pour l'hospitalisation

20/22 rue Richer - 75009 Paris | 01 55 33 60 00 | [www.cahpp.fr](http://www.cahpp.fr)