

I.	INTRODUCTION	3
II.	LE CANCER	5
1.	HISTOIRE DU CANCER.	5
2.	ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER	8
3.	BIOLOGIE DU CANCER.....	11
III.	LES TYROSINES KINASES CIBLES	27
1.	GENERALITE	27
2.	PDGFR (PLATELET-DERIVED GROWTH FACTORS RECEPTOR)	34
3.	EGFR (EPITHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR).....	37
4.	VEGFR (VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR).....	48
5.	PROTEINE KINASE BCR-ABL RECOMBINANTE	49
6.	ALK (ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE).....	52
IV.	LES INHIBITEURS DE TYROSINES KINASES	54
1.	LES INHIBITEURS CIBLANT L'INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR	55
2.	LES INHIBITEURS CHIMIQUES.....	56
V.	LES INHIBITEURS DE TYROSINES KINASES SPECIFIQUES DE L'EGFR ET DE HER2	58
1.	ERLOTINIB TARCEVA® (EGFR)	58
2.	GEFITINIB IRESSA® (EGFR)	65
3.	LAPATINIB, TYVERB® (EGFR-HER2)	71
VI.	LES INHIBITEURS DE TYROSINES KINASES "MULTI-CIBLES"	78
1.	IMATINIB, GLIVEC® (ABL, KIT, PDGFR).....	78
2.	NILOTINIB, TASIGNA® (ABL, PDGFR, KIT, EPH B4)	86
3.	SUNITINIB, SUTENT® (PDGFR, KIT, VEGFR, CSF-1R, RET, FLT3).....	92
4.	DASATINIB SPRYCEL® (ABL, PDGFR, KI, EPHB4, FGR...)	100
5.	SORAFENIB NEXAVAR® (VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3, RAF1, B-RAF)	109
6.	CRIZOTINIB (ALK)	118
VII.	LES TESTS PREDICTIFS NECESSAIRES A L'ACCES AUX THERAPIES CIBLEES	123
VIII.	ECHAPPEMENT AU TRAITEMENT PAR LES INHIBITEURS DE TYROSINES KINASES	124
1.	ECHAPPEMENT AU TRAITEMENT PAR LES INHIBITEURS DE L'EGFR.....	124
2.	PRINCIPAUX MECANISMES DE RESISTANCES AUX INHIBITEURS DE TYROSINES KINASES "MULTI-CIBLE"	125
IX.	LA PEAU	127
1.	L'ÉPIDERME.....	128
2.	LES ANNEXES EPIDERMiques	132

3.	JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE.....	137
4.	LE DERME	138
5.	L'HYPODERME	145
X.	LES EFFETS INDESIRABLES CUTANES.....	146
1.	EFFETS SECONDAIRES CUTANES DES INHIBITEURS DE L'EGFR ET DE HER2.....	148
2.	EFFETS SECONDAIRES CUTANES DES INHIBITEURS DE TYROSINES KINASES « MULTI CIBLES ».....	153
XI.	PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITE CUTANEE	158
1.	ERUPTION PAPULO-PUSTULEUSE OU ACNEIFORME.....	158
2.	TOXICITE DES PHANERES	159
3.	SYNDROME MAIN-PIED.....	159
4.	XEROSE CUTANEE	160
5.	CONSEILS AUX PATIENTS	160
XII.	CONCLUSION	163
XIII.	BIBLIOGRAPHIE	168

I. Introduction

Le cancer est une maladie connue depuis l'Antiquité. Son incidence n'a de cesse d'évoluer jusqu'à notre époque. Il représente la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme. Le traitement du cancer n'a pas cessé de changer au fil du temps, en parallèle de l'évolution des connaissances et des moyens d'investigation, permettant de cibler les traitements de cette maladie. Ainsi, les moyens de lutte contre le cancer commencèrent avec l'exérèse des tumeurs et leur destruction par cautérisation. Cette technique évolua jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle pour se rapprocher de l'utilisation de rayons X dans le traitement du cancer. En parallèle, l'essor de la radioactivité permit de mettre en place les balbutiements de la radiothérapie. L'évolution des connaissances de l'époque permit de mettre en évidence les métastases et leur traitement par voie systémique grâce à la chimiothérapie, dont les agents alkylants et le gaz moutarde furent les premiers utilisés. La découverte des oncogènes et des proto-oncogènes permit de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques. Les premières molécules capables de précision moléculaire apparurent avec le 5-Fu contre la thymidilate synthétase, le méthotrexate contre la dihydrofolate réductase et d'autres molécules alkylant l'ADN comme l'Endoxan®. Ces thérapies ne sont évidemment pas assez ciblées pour épargner les tissus sains. Avec l'apparition des anticorps monoclonaux comme le trastuzumab ou le cetuximab, la thérapeutique anticancéreuse s'affina beaucoup plus. En effet, ces anticorps sont capables de reconnaître des récepteurs spécifiques de la cellule visée et ainsi de la détruire par différents moyens. Cette recherche du ciblage précis des cellules cancéreuses franchit encore un palier avec l'apparition des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), qui feront l'objet de cette thèse, et surtout l'imatinib (Glivec®) qui est le premier médicament capable de cibler la cellule cancéreuse mais à certaines conditions.

Après avoir envisagé un rappel sur le cancer et son épidémiologie, puis sur les tyrosines kinases ciblées par les TKIs, nous décrivons les différents TKIs présentes sur le marché en séparant ceux spécifiques à l'EGFR et à l'HER2 de ceux dites "multi-cibles". Nous présenterons ensuite les tests prédictifs nécessaires à la prescription des TKIs ainsi que les échappements thérapeutiques possibles. Nous terminerons en abordant les effets indésirables cutanés dues au traitement par les TKIs. Pour cela, nous ferons un rappel sur la constitution de la peau, puis nous verrons les principaux effets indésirables observés pour conclure par leur prise en charge et les conseils à apporter aux patients dans ce cas.

II. Le cancer

1. Histoire du cancer.

Le cancer touche toutes les époques, en effet des études de paléo pathologie sur des squelettes anciens présentent des traces de cancers. Dans l'Egypte antique, les papyrus décrivent les "tumeurs des vaisseaux", les "tumeurs de la chaire" et également le cancer de l'utérus et de la vulve. (Lavabre-bertrand.T, 2007)

Le terme cancer est apparu pour la première fois en Grèce parmi les prêtres de l'esculape. Ils avaient donné le nom de "carcinos" (crabe en grecque) à un groupe de maladies caractérisées par une tuméfaction, ulcérée ou non, qui n'avaient aucune tendance à la guérison spontanée.

Hippocrate, au cinquième siècle avant J.C, décrit avec précision des pathologies semblables aux cancers du sein, de la face, de l'utérus ou de l'estomac. Il utilise même des termes descriptifs toujours utilisés de nos jours comme carcinos pour les lésions ulcérées, carcinoma pour les lésions envahissantes et de sombres pronostics, le skirrhos comme des lésions infiltrantes et dures comme du bois, et le cacoethes pour les lésions précoces à potentiel malin.

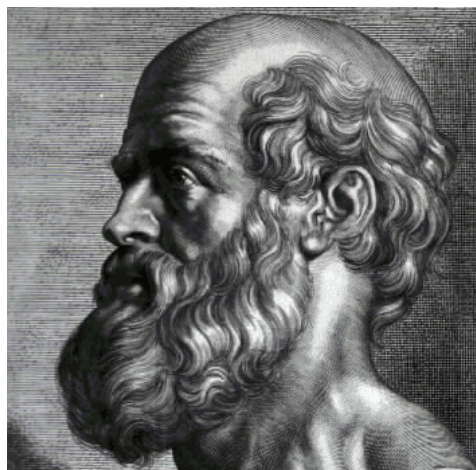


Figure 1:Hippocrate, cinquième siècle avant JC (2012)

Sous l'ère Romaine, Galien qui fera autorité pendant plus d'un millénaire, décrit ce qu'il nomme "tumeur contre nature" au sein desquelles il distingue les tumeurs bénignes et malignes pour lesquelles il reprendra les termes squirrhe et carcinome. Il utilisera également le terme oncos pour désigner les tumeurs.



Figure 2: Galien (Bariéty M.)

Les médecins arabes participent également aux progrès sur le cancer. Avicenne met en évidence la lenteur du processus de cancérogénèse. Avenzoar et Averroès décrivent le cancer de l'œsophage et de l'estomac, préconisant le sondage gastrique en cas de difficulté à l'alimentation. Albucasis parle de chirurgie associée à la cautérisation.



Figure 3: Avicenne (Ass)

A la Renaissance, John Hunter insiste sur la responsabilité de la lymphe qui organise de proche en proche la tumeur. Xavier Bichat fait la différence entre la tumeur, dont la structure est proche du tissu fondamental, et le stroma qui est le tissu nourricier. Joseph Récamier pose l'hypothèse de métastase dans le sens moderne de terme.



Figure 4: Xavier Bichat (Wik)

L'étude des pathologies ayant touchées la famille royale française nous permet de mettre en avant quelques cas de cancer. En effet la reine Anne d'Autriche présente, en 1665, des ulcérations au niveau d'un sein. Ces ulcérations évoluent l'année suivante en lésions inflammatoires, se gangrénant, au niveau des deux seins. Cette description fait penser à un cancer du sein qui à l'époque à été diagnostiqué à tort en tant qu'érysipèle.



Figure 5: Napoléon BONAPARTE (Nap)

Le cas de Napoléon se plaignant de gastralgie de plus en plus sévère et dont l'autopsie révèle des ulcérations gastriques décrites comme cancéreuse fait fortement penser à un cancer de l'estomac. Son père Charles Bonaparte mort après un syndrome de "gastralgie chronique" semble conforter le cas d'un cancer gastrique avec une tendance génétique.

2. Épidémiologie du cancer

Le cancer représente la première cause de décès en France chez l'homme (33 % de l'ensemble des décès masculins) et la deuxième cause chez la femme (23 % de l'ensemble des décès féminins). 147 500 décès par cancer en moyenne ont été enregistrés chaque année en France dont 84 500 chez l'homme et 63 000 chez la femme. Le nombre de nouveaux cas estimé de cancer en 2011 est de 365 500 cas dont 207 000 chez l'homme et 158 500 chez la femme. (2012)

Le taux d'incidence (rapport entre le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée, population incidente, et la population dont est issue les cas (pendant cette même période), population cible. Il est un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie.) en 2011 est de 382.7 pour 100 000 hommes et 268.5 pour 100 000 femmes.

Chez les femmes, les trois cancers les plus fréquents sont le cancer du sein (53 000 cas), le cancer colorectal (19 000 cas) et le cancer du poumon (12 000 cas). Ces trois cancers représentent plus de la moitié des nouveaux cas de cancer apparus sur une année. En termes de mortalité, les cancers du sein, du côlon-rectum et du poumon sont ceux qui causent le plus de décès sur une année. En effet, ils représentent plus de 44% des décès provenant des cancers.

localisation	incidence	mortalité
Sein	53000	11500
Côlon-rectum	19000	8300
Poumon	12000	8100
Thyroïde	4970	230
Corps de l'utérus	6800	2080
Lymphome malin non hodgkinien	5300	1680
Pancréas	4560	Nd
Ovaire	4620	3150
Mélanome de la peau	5100	720
Rein	3680	1290
Lèvre, cavité orale, pharynx	3100	720
Col de l'utérus	2810	1000
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	2720	1460
Estomac	2200	1620
Système nerveux central	2090	1300
Vessie	1880	1170
Foie	1830	Nd
Leucémie aiguë	1810	1480
Leucémie lymphoïde chronique	1650	450
Œsophage	1140	760
Maladie de Hodgkin	920	120
Larynx	510	130
Total	158500	63000

Tableau 1: Incidence et mortalité estimées des cancers en France métropolitaine chez la femme en 2011. Les trois cancers les plus fréquents sont le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du poumon. Ces trois cancers représentent plus de la moitié des nouveaux cas de cancer apparus sur une année. En termes de mortalité, les cancers du sein, du côlon-rectum et du poumon représentent plus de 44% des décès provenant des cancers. (2012)

Source : Francim/hospices civil de Lyon/INCa/Inserm/InVs 2011

Chez l'homme, le cancer de la prostate reste de loin le plus fréquent avec environ 71 000 nouveaux cas estimés suivi par les cancers du poumon (27 500 cas) et colorectal (21 500 cas).

localisation	incidence	Mortalité
Prostate	71000	8700
Poumon	27500	21000
Côlon-rectum	21500	9200
Vessie	9100	3500
Lèvre, cavité orale, pharynx	7600	2550
Rein	7400	2550
Lymphome malin non hodgkinien	6400	1990
Foie	6400	Nd
Pancréas	4480	Nd
Estomac	4220	2810
Mélanome de la peau	4680	900
Œsophage	3140	1590
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	3210	830
Larynx	2720	1700
Système nerveux central	2680	90
Testicule	2320	140
Thyroïde	1630	610
Leucémie lymphoïde chronique	2140	1740
Leucémie aiguë	1970	170
Leucémie aiguë	920	170
Maladie de hodgkin		
Total	207000	84500

Tableau 2: Incidence et mortalité estimées des cancers en France métropolitaine chez l'homme en 2011. Le cancer de la prostate reste de loin le plus fréquent, suivi par les cancers du poumon et colorectal (2012)

Source : Francim/hospices civil de Lyon/INCa/Inserm/InVs 2011

L'âge moyen du diagnostic en 2005 est de 67 ans pour l'homme et 64 ans pour la femme.

Le taux moyen de mortalité (standardisé monde) en 2011 est deux fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes (sex ratio H/F = 1.79) : les taux sont respectivement de 138,6 décès pour 100 000 hommes et 77,6 décès pour 100 000 femmes.

Chez l'homme, l'âge médian de décès des patients. (L'âge médian du décès est l'âge auquel la moitié d'une population de femmes ou d'hommes est décédée) est de 72 ans chez l'homme et varie entre 45 et 80 ans selon les localisations cancéreuses. Chez la femme, l'âge médian est de 76 ans et varie de 64 à 81 ans.

La survie relative à 5 ans des patients diagnostiqués entre 1989 et 1997 est de 52% dont 44% chez l'homme et 63% chez la femme.

3. Biologie du cancer

Le cancer représente, avant tout, la perte de fonction régulatrice. Les cellules ne répondent plus de façon adaptée aux demandes et aux variations de l'environnement au sein duquel elles existent. On a alors une prolifération désordonnée et illimitée des cellules. Les cellules tumorales possèdent en outre deux propriétés fondamentales sur le plan clinique et histologique : l'invasion tissulaire qui se manifeste par une augmentation de la masse cellulaire, c'est à dire une tumeur, au dépend des tissus environnants. Ainsi que la formation de métastases qui correspond à la dissémination de cellules, par voie lymphatique et/ou hématogène, issues de tumeurs primaires dans d'autres tissus. (Goldwasser.F, 2003)

Toutes les cellules normales sont porteuses d'une machinerie moléculaire qui contrôle les processus de prolifération, de différenciation et de mort. Un contrôle rigoureux de ces étapes est indispensable au développement harmonieux des tissus. Les cellules cancéreuses sont souvent peu différenciées et donc incapables à remplir leurs rôles. Ainsi ces dernières peuvent être incapables de produire des facteurs essentiels ou elles peuvent produire des facteurs inappropriés ou voir même un excès de facteurs.

La plupart des cancers se développent en plusieurs étapes. Tout d'abord on observe des tumeurs bénignes qui évoluent vers des tumeurs malignes. Cette évolution résulte, d'une part, de mutations augmentant la sensibilité de ces cellules aux facteurs de prolifération, d'autre part, de mutations réduisant la sensibilité aux facteurs inducteurs d'apoptose. Ce changement de phénotype est appelé transformation cellulaire. (Larsen.JC, 2005)

Les cellules transformées sont issues d'altérations multiples du génome. On observe dans les cellules tumorales des mutations ponctuelles, des délétions chromosomiques, des translocations... Ces mutations sont soit héritées, soit induites par des facteurs environnementaux ou soit une résultante du vieillissement cellulaire. Les mutations géniques sont observées sur des gènes jouant un rôle central dans la machinerie cellulaire. On distingue deux types de gènes impliqués dans la cancérogénèse, les oncogènes et les anti-oncogènes.

Les oncogènes sont des versions altérées d'un gène (proto-oncogènes) qui est normalement impliqué dans la prolifération ou la croissance cellulaire. Les oncogènes agissent d'une façon dominante (une seule copie est nécessaire à leur activité) et affranchissent la cellule de contraintes qui régulent sa prolifération. De concert avec d'autres événements (inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs), ils participent à la transformation maligne des cellules. La contribution des oncogènes à la transformation maligne d'une cellule est un gain de fonction par rapport aux proto-oncogènes dont ils dérivent. Par extension de sens, tout gène dont l'expression dérégulée contribue à l'acquisition de phénotype malin peut être considéré comme oncogène.

L'expression dérégulée de la protéine codée peut avoir plusieurs origines:

- surexpression de la protéine normale: du fait d'une amplification du gène ou d'une mutation sur son promoteur.
- expression d'une protéine modifiée dont l'activité n'est plus régulée (mutation ponctuelle sur le gène ou translocation aboutissant à la formation d'une protéine de fusion)

Les anti-oncogènes (ou gènes suppresseurs de tumeurs) sont une classe de gènes pour lesquels une perte de l'expression normale entraîne le développement d'une tumeur maligne. Il y a donc nécessité que les deux allèles d'un anti-oncogène soient mutés ou inactivés contrairement aux oncogènes. Les anti-oncogènes sont donc récessifs au niveau cellulaire. L'expression "gènes suppresseurs de tumeurs" (GST) est la résultante d'anti-oncogènes. En effet, si l'absence d'expression d'un gène est impliquée

dans l'oncogenèse, c'est qu'à l'inverse, l'expression physiologique de ce gène a des propriétés suppressives de tumeurs dans les cellules normales.

Un très grand nombre d'oncogènes et de GST ont été identifiés. La nature des modifications génétiques varie en fonction de la localisation de la tumeur primitive, du type histologique et même d'un individu à l'autre pour un même type tumoral.

Cependant, la plupart des tumeurs malignes possèdent six propriétés essentielles que nous développerons dans les prochains sous chapitres:

- indépendance vis-à-vis des signaux de croissance,
- insensibilité aux signaux inhibiteurs,
- échappement à l'apoptose,
- potentiel réplicatif illimité,
- angiogénèse continue,
- propriétés d'invasion tissulaire et pouvoir métastatique.

1. Indépendance vis-à-vis des signaux de croissances

Il existe différents types de signaux cellulaires: les facteurs de croissance solubles, l'interaction physique entre la matrice extra-cellulaire et la cellule, et enfin l'interaction physique inter-cellulaire.

Le signal est transmis à la cellule via des récepteurs transmembranaires comme les récepteurs à activité tyrosine kinase. La fixation du ligand entraîne l'activation de seconds messagers intracellulaires qui vont à leur tour activer des facteurs de transcription. Il y aura alors une régulation positive ou négative de l'expression de gènes indispensables à la prolifération cellulaire. Le signal peut être transmis directement au niveau de récepteurs intranucléaires. (Goldwasser.F, 2003)

Pour comprendre le mécanisme d'action des signaux de croissance cellulaire, il est indispensable de comprendre les étapes du cycle cellulaire normal.

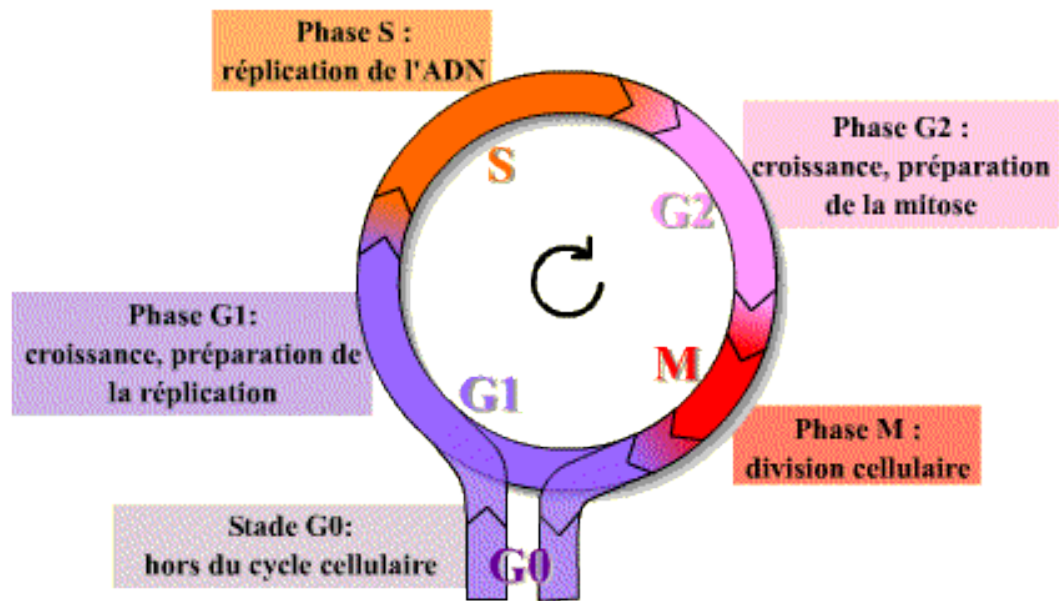


Figure 6: Le cycle cellulaire composé de la phase S pendant laquelle l'ADN se réplique, la phase G2 de croissance et de préparation à la division, de la phase M pendant laquelle la cellule se divise, la phase G0 de repos cellulaire et de la phase G1 de préparation à la réplication (Furelaud)

Le cycle cellulaire comprend quatre phases. Durant deux de ces phases, phase S et phase M, les cellules exécutent les deux événements fondamentaux du cycle : répllication de l'ADN (**phase S**, pour synthèse, le génome passe de $2n$ à $4n$) 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 : 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. (Kraner.I, 2005)

La progression du cycle cellulaire nécessite l'action coordonnée de complexes protéiques constitués de cyclines et de protéine kinase dépendante des cyclines (cdk)

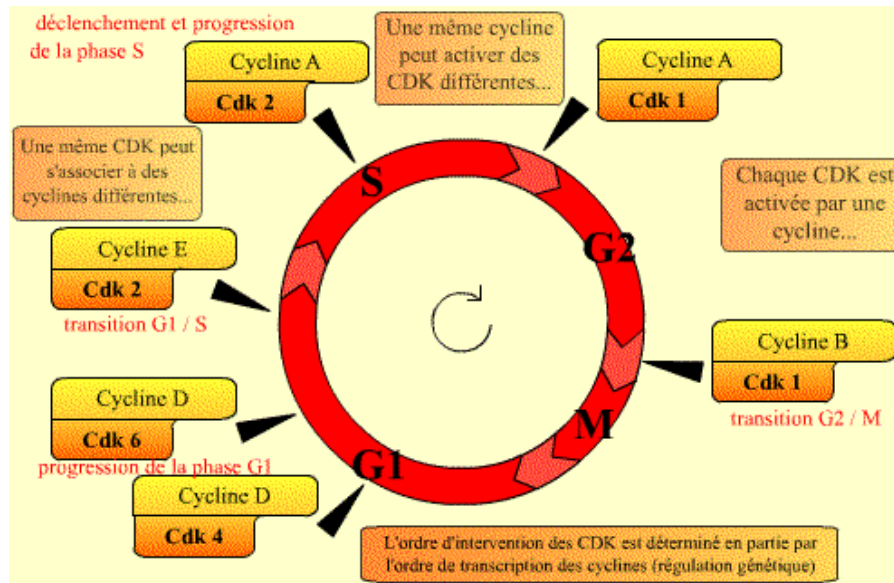


Figure 7: Association cycline/Cdk permettant le passage d'une phase cellulaire à l'autre (Furelaud)

Les facteurs de croissance ont une action au niveau du passage G1/S. En effet, la cycline D est synthétisée sous l'action des facteurs de croissance. Le complexe Cycline D/ cdk4/6 provoque la phosphorylation de la protéine Rb, ce qui l'inactive et la fait se détacher du facteur de transcription E2F qui va alors stimuler l'expression de gènes nécessaires à la phase S et à la réplication de l'ADN.

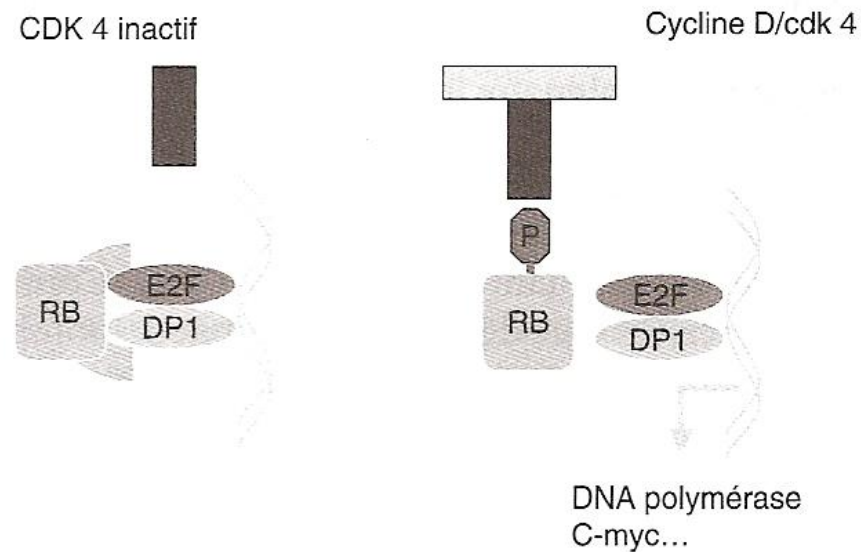


Figure 8: Le complexe Cycline D/ cdk4/6 provoque la phosphorylation de la protéine Rb, ce qui l'inactive et la fait se détacher du facteur de transcription E2F. E2F va alors stimuler l'expression de gènes nécessaires à la phase S et à la réplication de l'ADN. (Goldwasser.F, 2003)

Les cellules cancéreuses se divisent sans signaux de croissance selon trois types de processus distincts :

On peut observer une production du facteur de croissance et de son récepteur par la même cellule entraînant une prolifération auto-stimulée par une boucle autocrine.

Il existe également un processus d'activation permanente de la voie de transmission du message mitotique indépendamment de la fixation du ligand. Par exemple, l'amplification du gène conduit à une surexpression de HER2 (un récepteur à activité tyrosine kinase) et sa dimérisation sans fixation de ligand. Cette amplification est observée dans le cancer du sein. De même, la mutation du gène codant pour Ras (second messenger transmettant le signal mitotique) aboutit à une activation permanente de cette protéine. Cette mutation est souvent retrouvée dans les cancers du colon, du poumon et du pancréas. (Goldwasser.F, 2003).

Enfin, on peut observer des activations permanentes des effecteurs du cycle cellulaire en l'absence de message mitotique comme dans la translocation 11:14 qui entraîne la mise bout à bout du gène de la cycline D1 et du gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines. Il en résulte une surexpression permanente de cycline D1. Cette translocation est retrouvée dans certains lymphomes de type non-hodgkiniens.

2. Insensibilité aux signaux inhibiteurs.

Le passage des différentes étapes du cycle cellulaire est régi par la famille des kinases cycline dépendant (CDK), dont l'activité dépend de l'association avec des effecteurs positifs, les cyclines, des régulateurs négatifs, les inhibiteurs des cdk, et par la phosphorylation. Le passage de G1 à S est régulé par l'activité des kinases associées aux cyclines D, cycline E et cycline A (Meijer.L, 2005)

Moment du cycle	Complexe Cycline / Cdk	Effets du complexe
G1	Cycline D / Cdk4 et Cycline D / Cdk	<ul style="list-style-type: none"> Phosphorylent et inactivent la protéine Rb ("Rétinoblastoma protein"), ce qui a pour effet de libérer les facteurs de transcription E2F qui contrôlent l'expression de gènes nécessaires pour la transition G1/S et pour la progression de S (synthèse des cyclines E et A, entre autres).
G1/S	Cycline E / Cdk 2	<ul style="list-style-type: none"> Responsable de la transition G1/S. Phosphoryle la protéine Rb.
S	Cycline B / Cdk 1	<ul style="list-style-type: none"> Dirige la transition G2/M par phosphorylation de nombreux substrats et conduit la progression de la mitose.

Tableau 3: action des différents couples cycline/cdk au court du cycle cellulaire (Furelaud)

Il existe deux familles d'inhibiteurs des cdk, les protéines inhibitrices de kinase (KIP) et les protéines de la famille INK4.

Les protéines inhibitrices de kinase (KIP) sont composées de trois membres. Les protéines p21, p27 et p57. p21 est une cible transcriptionnelle de p53 et joue un rôle dans la sénescence, la différenciation et la coordination entre la réparation des dommages de l'ADN et l'arrêt du cycle cellulaire. p27 (KIP1) est un inhibiteur d'activité dans les cellules arrêtées par TGF- β . p57 (KIP2) a une action spécifique au niveau des tissus. Il partage le domaine inhibiteur de cdk des protéines p21 et p27.

Les protéines de la famille INK4 inhibent spécifiquement l'activité des CDK4 et 6. Cette famille est constituée des protéines p16 INK4A (multiple-tumor suppressor 1), p15INK4B (multiple-tumor suppressor 2), p18, p19, et p20. (Sandhu.C, mai 1997)

Le TGF- β est un inhibiteur puissant de la croissance normale des cellules épithéliales. Il arrête la cellule en phase G1 par différents mécanismes. Tout d'abord par l'inhibition de la phosphorylation de pRb qui implique une régulation négative de la cycline D et de cdk4 dans certains types cellulaires. Le TGF- β induit également p15ink4B qui inhibe les cdk 4 et 6. Il réduit également la quantité d'ARNm des cyclines A et E ainsi que la cycline A en elle-même contribue à l'inhibition des kinases dépendantes des cyclines E et A. Enfin il augmente l'activité de KIP1.

L'insensibilité des cellules cancéreuses vis-à-vis des signaux inhibiteurs peut-être le résultat de plusieurs événements génétiques: (Goldwasser.F, 2003) la délétion ou mutation inactivatrice des deux allèles du gène du récepteur du TGF- β , la délétion des deux allèles du gène codant pour la protéine p15ink4b et la délétion des deux allèles du gène Rb responsable d'un passage de la transition G1/S par les cellules tumorales qui n'est plus dépendant ni des signaux de croissance, ni des signaux inhibiteurs.

3. Echappement à la mort programmée

L'apoptose correspond à la mort cellulaire programmée. Ce processus est un processus actif nécessitant de l'énergie et l'intervention coordonnée de plusieurs protéines. Toutes les cellules possèdent la capacité d'entrer en apoptose. (Goldwasser.F, 2003)

Une cellule en phase apoptotique présente une morphologie particulière caractérisée au début par une condensation du cytoplasme et de la chromatine nucléaire. Il y a ensuite un bourgeonnement de la membrane cytoplasmique (due au clivage de la kinase Rock-1 par les caspases) puis une fragmentation de la cellule en corps apoptotique. Ces corps seront reconnus puis ingérés par les cellules professionnelles, les macrophages, ou des cellules amateurs comme les hépatocytes, les cellules dendritiques ou les fibroblastes. Les cellules vivantes émettent des signaux de répulsions vis-à-vis des macrophages avec lesquels elles interagissent par leurs protéines membranaires CD31 respectives. Cette interaction est interrompue au cours de l'apoptose. (Solary.E, 2005)

Au niveau intracellulaire, on observe une protéolyse dont les effecteurs sont des protéases, principalement des caspases, qui induisent le clivage de protéines intracellulaires, cytoplasmiques ou nucléaires. Les protéines touchées sont principalement impliquées dans des fonctions variables comme la régulation du cycle cellulaire (p21 et 27), la formation du cytosquelette (actine...), la signalisation intracellulaire (protéine kinase C...), la réparation de l'ADN ou l'apoptose (Bcl-2...).

Au niveau nucléaire, on observe une fragmentation de l'ADN générant des fragments de 180 à 200 paires de bases. Cette fragmentation de la chromatine est due à la migration nucléaire d'un flavoprotéine mitochondriale, Aif (apoptosis inducing factor) et à la caspase 3. La fragmentation de l'ADN est quant à elle liée à la migration nucléaire de la nucléase G, initialement mitochondriale, et à la nucléase Cad (caspase activated DNase) qui est libérée de son inhibiteur (Icad/Dff45) après clivage par la caspase 3.

L'apoptose peut être déclenchée par un grand nombre de stimuli dont la déprivation en facteur de croissance, l'action de molécules exogènes pro-apoptotique tel

que Fas ligand et TNF α , la lésion non réparable du génome, et les signaux intracellulaires contradictoires liés à l'activation isolée d'un oncogène.

Il existe deux types de constituants intervenant dans le mécanisme apoptotique: les senseurs et les effecteurs.

Les senseurs détectent et transforment en signal le stimulus pro-apoptotique. Les principaux senseurs sont:

- le récepteur du FAS ligand et ses seconds messagers intracellulaires,
- le récepteur de facteur de croissance dont l'activation transmet un message anti-apoptotique via un messenger intracellulaire, AKT,
- la protéine p53 qui est activée en présence de lésion de l'ADN.

Les effecteurs sont pour la plupart d'origine mitochondriale. En effet, les signaux pro-apoptotiques passent d'abord par la mitochondrie qui joue un rôle primordial dans le déclenchement de l'apoptose. On a tout d'abord une libération dans le cytoplasme, sous le contrôle de protéine de la famille de bcl-2, de cytochrome C d'origine mitochondriale. Cette libération est soit inhibée par bcl-2, ou soit favorisée en particulier par la protéine bax. L'expression de cette protéine est stimulée par la protéine p53. On observe ensuite la libération de cytochrome C permettant l'activation des caspases dont le rôle a été décrit précédemment. Il est à noter qu'une activation directe des caspases est possible en particulier grâce à FAS.

Il existe plusieurs processus permettant l'acquisition, aux cellules tumorales, de résistances au processus d'apoptose: des mutations d'un senseur ou des mutations d'un effecteur.

Deux des mutations de senseurs les plus retrouvées sont la mutation inactivatrice des deux allèles de p53 et la mutation activatrice d'AKT conduisant à la transmission permanente d'un signal anti-apoptotique, indépendamment de l'action de facteur de croissance.

Concernant les mutations touchant les effecteurs, on relève la surexpression de bcl-2 inhibant l'apoptose et la mutation inactivatrice des deux allèles de bax.

4. Potentiel répliatif illimité

Les cellules de mammifères ont un programme interne qui leur permet de limiter leur multiplication indépendamment de l'action des facteurs de croissance ou des interactions cellulaires. Ce processus, originalement décrit par Hayflick, est appelé "sénescence répliative". (Gire.V, 2005) Le programme de sénescence est perdu ou réprimé dans les cellules cancéreuses où on observe par conséquent la persistance des divisions cellulaires qui sont à l'origine d'une prolifération cellulaire excessive aboutissant au cancer mais aussi à un risque élevé de mutations favorisant la cancérogénèse. Les cellules cancéreuses sont dites immortelles de part leur capacité à se diviser indéfiniment.

Une hypothèse sur le mécanisme moléculaire permettant de compter le nombre de division a tout d'abord été développée par Hayflick. Selon lui, ce mécanisme appelé "horloge mitotique" compterait les divisions révolues, et lorsque le nombre maximal de division est atteint, déclencherait des signaux provoquant l'arrêt de la prolifération. (Gire.V, 2005)

Ce "compteur" est représenté par les télomères situés aux extrémités de chaque chromosome. Ils sont constitués de séquence répétitive (TTAGGG chez les mammifères) auxquelles sont associées des protéines spécifiques. Ils forment des structures de protection empêchant d'une part les fusions inter chromosomiques et empêchant d'autre part que les extrémités des chromosomes soient reconnues comme des cassures double-brin de l'ADN. (Goldwasser.F, 2003)

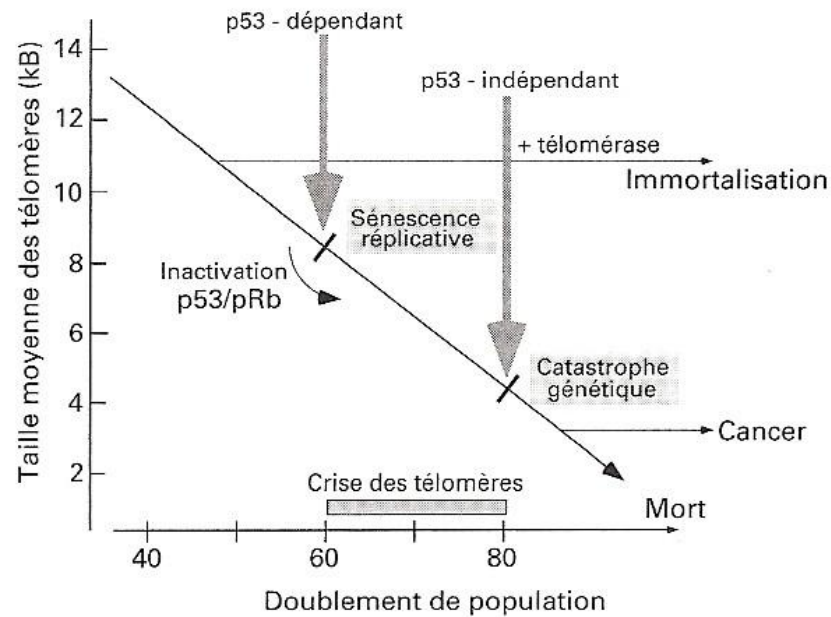


Figure 9 tailles des télomères en fonction du nombre de réplication (Goldwasser.F, 2003)

Du fait d'une imperfection de l'ADN polymérase, les télomères se raccourcissent d'une centaine de paire de bases à chaque division. Après plusieurs divisions, à l'exception des cellules souches et germinatives, les télomères sont complètement érodés. On observe alors des fusions termino-terminales des chromosomes aboutissant à la mort cellulaire.

Ce raccourcissement est dû à l'absence de la télomérase, qui est la transcriptase inverse, synthétisant la séquence télomérique. On observe que contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses expriment fortement cette télomérase dans 90% des cancers. L'activation des télomérases joue donc un rôle clé dans le processus d'immortalisation de la cellule cancéreuse.

5. Angiogénèse continue

La survie d'une cellule passe par un apport continu d'oxygène et de nutriments. Il est alors nécessaire pour la cellule de se trouver à proximité de capillaires sanguins. De même, les tumeurs ont besoin de ces éléments pour croître.

L'angiogénèse, qui est le processus de formation de nouveaux vaisseaux, est hautement régulée et transitoire. On observe, dans la phase pré-invasive de la tumeur, un faible nombre de néovaisseaux. En revanche, lors des phases invasives et métastatiques, le taux de néovascularisation est très important. Ainsi, en 1971, Folkman pose l'hypothèse que la croissance tumorale est dépendante de la néovascularisation et que le passage de la phase latente à la phase agressive est contrôlé directement par la néovascularisation grâce à des substances diffusibles provenant des tumeurs. Ce passage est dénommé "Switch angiogénique". (Goldwasser.F, 2003)

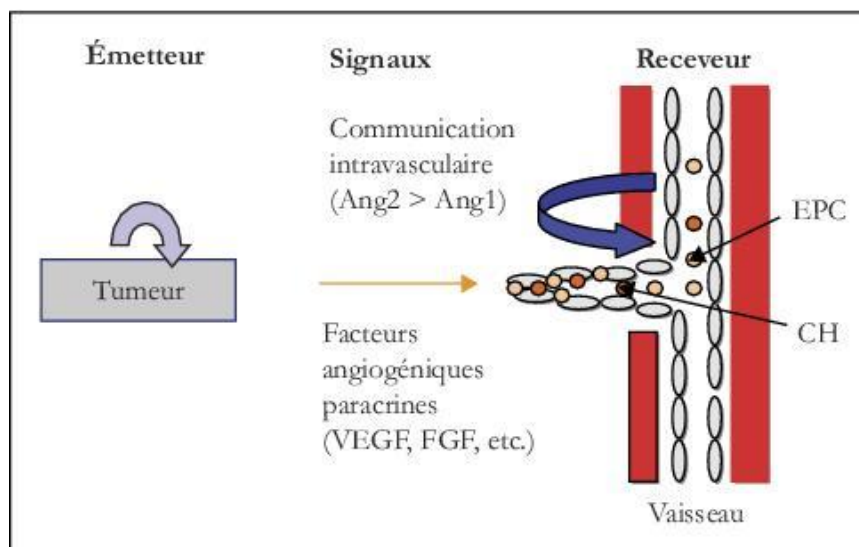


Figure 10 Le Switch angiogénique: l'émission de substances angiogéniques par les tumeurs entraîne la néovascularisation. (Bikfalvi.A, 2005)

La mise en culture de cellules endothéliales, ainsi que la mise en évidence de la production par les cellules cancéreuses de facteurs diffusibles, ont permis d'identifier des

facteurs de l'angiogénèse tumorale (TAF). D'autres études ont permis de mettre en évidence plusieurs types de TAF comme le fibroblast growth factor (FGF). De nombreux travaux ont révélé le rôle majeur du vascular endothélial growth factor (VEGF) dans l'angiogénèse nécessaire à la croissance de tumeurs solides. (Bikfalvi.A, 2005)

L'acquisition par une tumeur de la capacité à susciter une angiogénèse permanente est indispensable à la croissance jusqu'à un stade de détection clinique. Le contrôle moléculaire de l'angiogénèse fait intervenir une balance entre les facteurs pro- et anti-angiogénique, qui, négativement contrôle le Switch angiogénique.

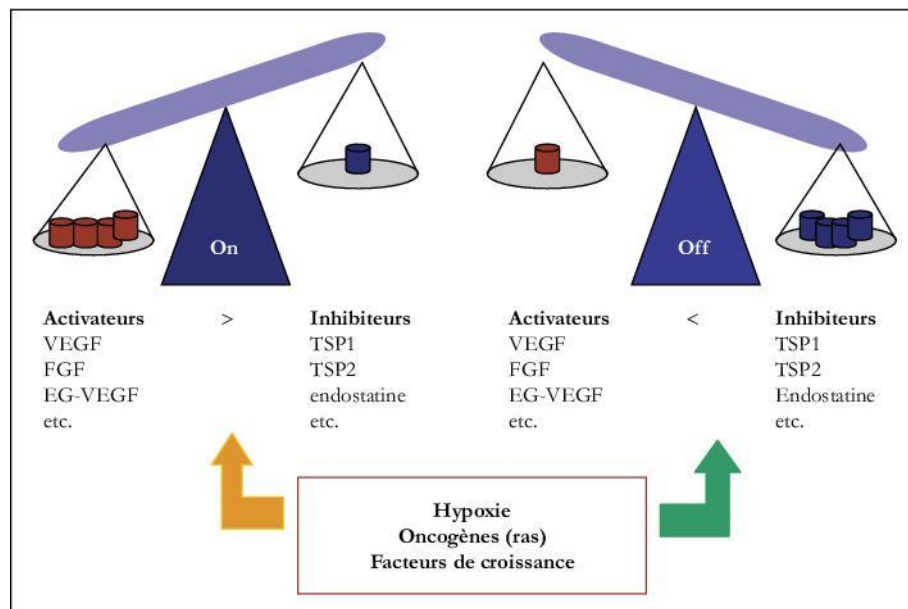


Figure 11: Balance entre les facteurs pro- et anti- angiogénique (Bikfalvi.A, 2006)

6. Invasion tissulaire et métastase

Le processus invasif des cellules tumorales dépend fondamentalement de l'adhésion, de la motilité et de la migration des cellules dans l'organisme. La formation de métastases nécessite une invasion des parois vasculaires et lymphatiques par les cellules tumorales qui vont alors pénétrer dans la lumière des vaisseaux pour se disséminer à distance. (Goldwasser.F, 2003)

L'adhésion cellulaire s'effectue à différents niveaux: adhésion cellule-cellule et adhésion cellule -matrice extra cellulaire (MEC). Ces deux types d'interactions coexistent le plus souvent dans un même tissu. Au cour du processus tumoral, les interactions cellulaires qui sont normalement strictement régulées, sont défailantes. (Jouanneau.J, 2005)

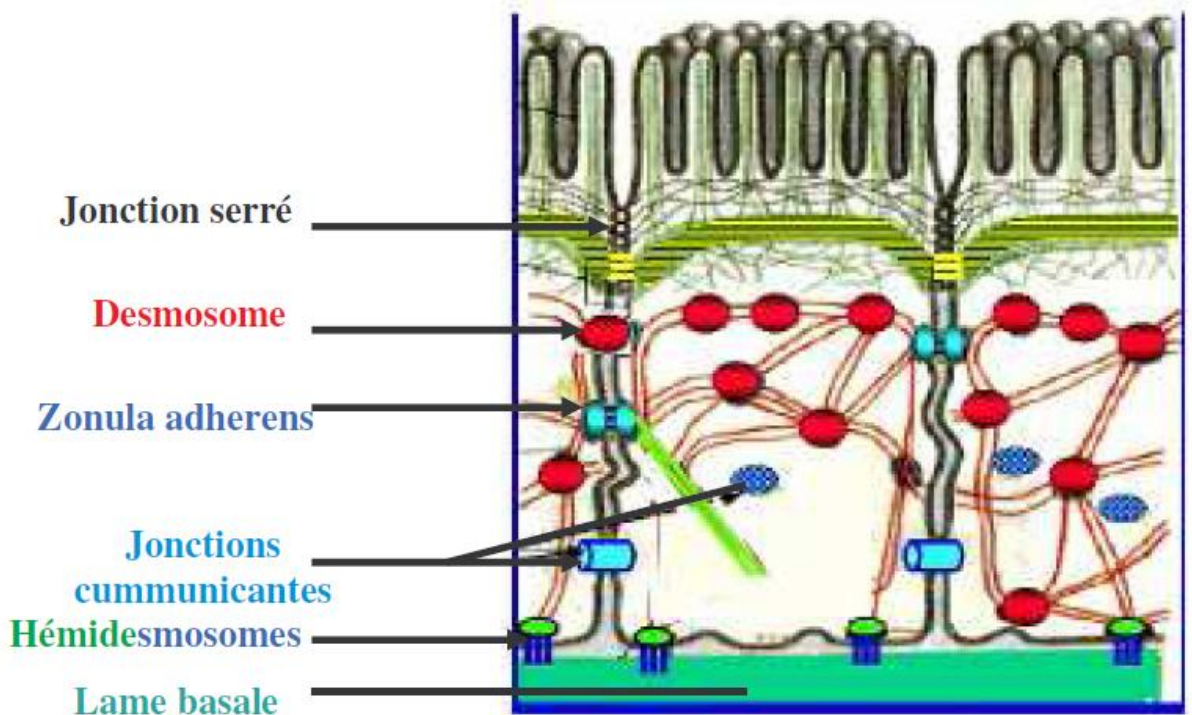


Figure 12 Les différents types de jonction cellulaire (2012)

Les interactions sont assurées par des molécules d'adhésion regroupées en plusieurs familles: les cadhérines, les intégrines, les CAM et les sélectines. (Mesnil.M, 2005)

Les cadhérines sont des protéines de surface permettant l'adhérence des cellules épithéliales entre elles. La disparition de la E- cadhérine (mutation inactivatrice sur les deux allèles), en rompant les liaisons intercellulaires, permet la mobilité des cellules tumorales et contribue à la perte de l'inhibition de contact. Elle constitue très souvent dans les cancers épithéliaux le premier temps du processus invasif.

Les intégrines sont une famille de protéines dimériques qui sont impliquées dans presque tous les aspects de l'adhésion cellulaire et qui assurent la liaison des cellules aux protéines matricielles de la MEC (lamine, collagène, fibronectine...). Chaque hétérodimère interagit avec un constituant spécifique de la MEC. Les cellules tumorales expriment des intégrines différentes de celles retrouvées sur les cellules normales issues de mêmes organes, ce qui leur permettent de migrer et de survivre dans des MEC différentes.

Les CAM (cell adhesion molecules) sont composées d'une centaine de molécules regroupées en superfamille des immunoglobulines. Une des plus connues, la N-CAM, intervient dans l'interaction neurone-neurone.

Les sélectines sont spécifiques des interactions cellulaires avec l'endothélium dans la lumière des vaisseaux.

Les cellules tumorales interviennent également sur l'adhésion cellulaire en détruisant la matrice extracellulaire. En effet, elles produisent des activateurs de protéases, urokinases et matrice-métallo-protéases, qui elles, sont synthétisées sous forme inactives par les cellules tumorales mais surtout par les cellules stromales et inflammatoires présentes autour de la tumeur.

III. Les tyrosines kinases cibles

1. Généralité

Les kinases sont des protéines qui, par leur activité enzymatique phosphotransférase, catalysent le transfert d'un résidu phosphate d'une molécule d'ATP sur un substrat. Les processus de phosphorylation sont des processus très rapides qui ne nécessitent pas de synthèse protéique. Ces phénomènes réversibles sont sous la dépendance de l'activité de deux systèmes enzymatiques aux fonctions opposées : les kinases et les phosphatases. Ils participent à de très nombreux processus essentiels à la vie de la cellule comme les différentes étapes de la mitose, la réparation de l'ADN, la transcription (activation de facteurs de transcription et de l'ARN polymérase), la synthèse protéique, la sécrétion, la polarité, l'adhérence, la migration et la survie cellulaire. (Raymond.E, 2008)

1. Les tyrosines kinases

Les tyrosines kinases (TK) appartiennent à deux grands groupes : les récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase et les tyrosines kinases cytoplasmiques.

Les récepteurs à activité tyrosine kinases (RTK) sont des glycoprotéines transmembranaires. Ce sont des récepteurs de nombreux facteurs de croissance. Les couples facteur de croissance/RTK jouent un rôle majeur dans le développement embryonnaire, le métabolisme, la migration, la prolifération, la différenciation cellulaire, l'angiogénèse et ils exercent un rôle trophique pour les cellules qui se divisent peu ou pas.

Les TK cytoplasmiques sont regroupées en différentes familles. Ces kinases sont activées par récepteurs dépourvus d'activité kinase comme les récepteurs à protéine G, les intégrines, les récepteurs immunologiques, mais aussi par de RTK.

Ainsi, dans des conditions physiologiques, RTK et TK cytoplasmiques sont impliqués dans toutes les premières étapes de la réponse à des stimuli externes. Leur activation inappropriée est fréquemment observée dans les cancers et les TK sont surreprésentées au sein des protéines oncogéniques par rapport aux Ser/Thr kinases pourtant 5 fois plus nombreuses.

2. Activité des RTK

Le domaine kinase est constitué de deux boucles:

- La boucle N-terminal qui contient Les sites de fixation de l'ATP. Il s'agit d'un domaine très conservé au niveau structural et en séquence d'acides aminés dans toutes les kinases.
- la boucle C-terminale contient la boucle d'activation du domaine catalytique.

Deux sous-régions, encadrant en N-ter et en C-ter le domaine kinase, participent à la régulation de sa conformation et de son activité catalytique.

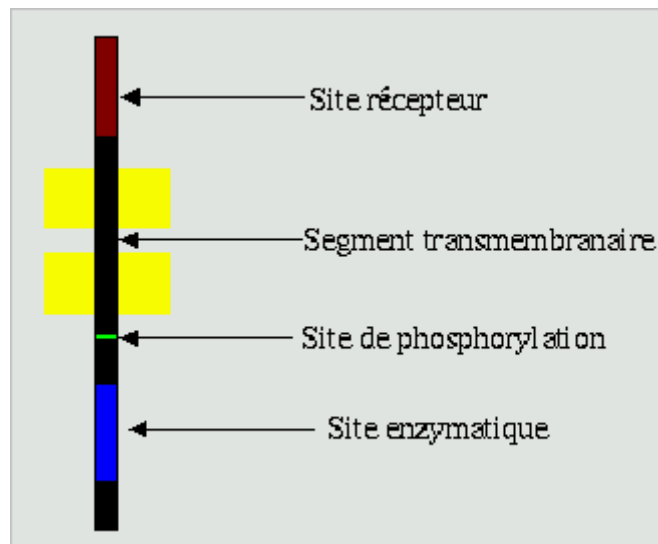


Figure 13 Structure de récepteur à activité tyrosine kinase. Elle comporte un site de fixation des ligands, un site de phosphorylation et un site enzymatique (Raymond.E, 2008)

En l'absence de ligand, les RTK sont exprimés sous forme de monomères et le domaine kinase est en configuration inactive.

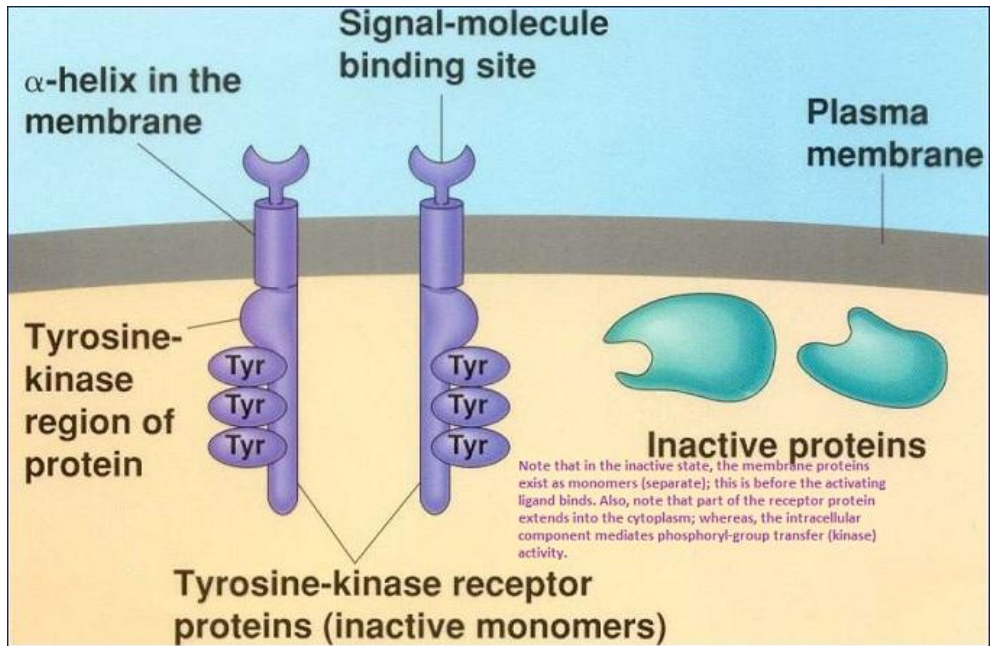


Figure 14 Conformation inactive du récepteur à activité tyrosine kinase. Dans cette configuration, les RTK sont sous forme de monomères (Bio)

La fixation d'un ligand extracellulaire, la présence de mutations activatrices dans le récepteur, et même sa simple surexpression provoque une dimérisation du récepteur (homo ou hétérodimère) et un changement de configuration avec perte de l'auto-inhibition. Le récepteur passe alors sous forme active.

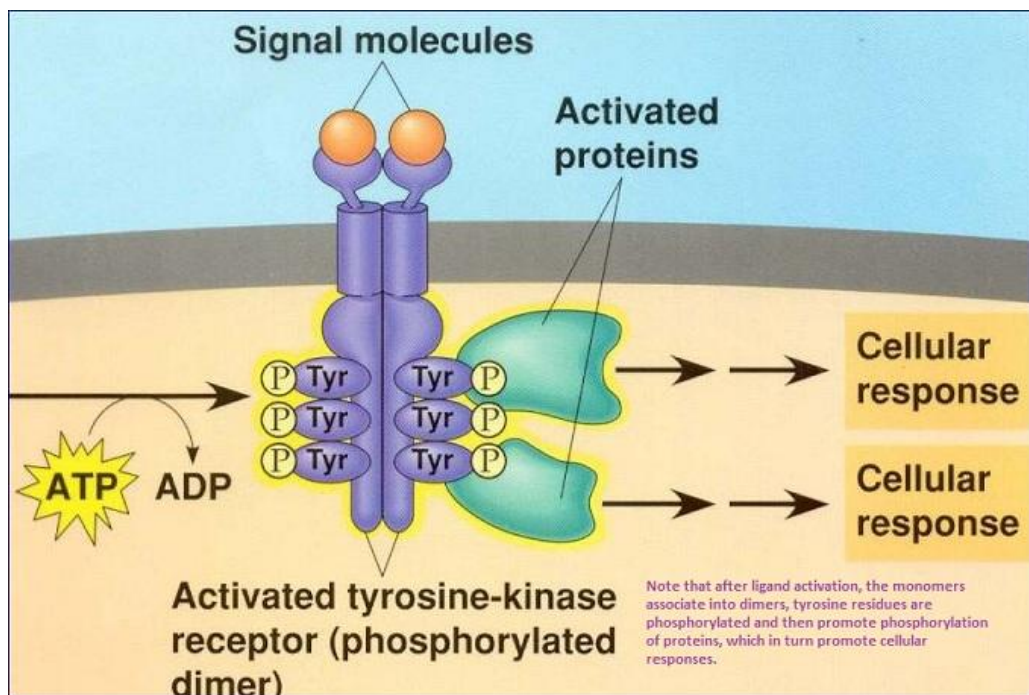


Figure 15 Configuration active du RTK. LE récepteur est sous forme hétéro- ou homo- dimère (Bio)

Dans un premier temps, il y a une autophosphorylation des résidus Tyrosine du récepteur qui conduit à l'activation de différentes voies de transduction. Les conséquences de cette activation sont une importante synthèse protéique, un changement de forme et de taille de la cellule, une résistance à l'apoptose et une entrée dans le cycle cellulaire de la cellule stimulée.

Récepteurs tyrosine-kinases

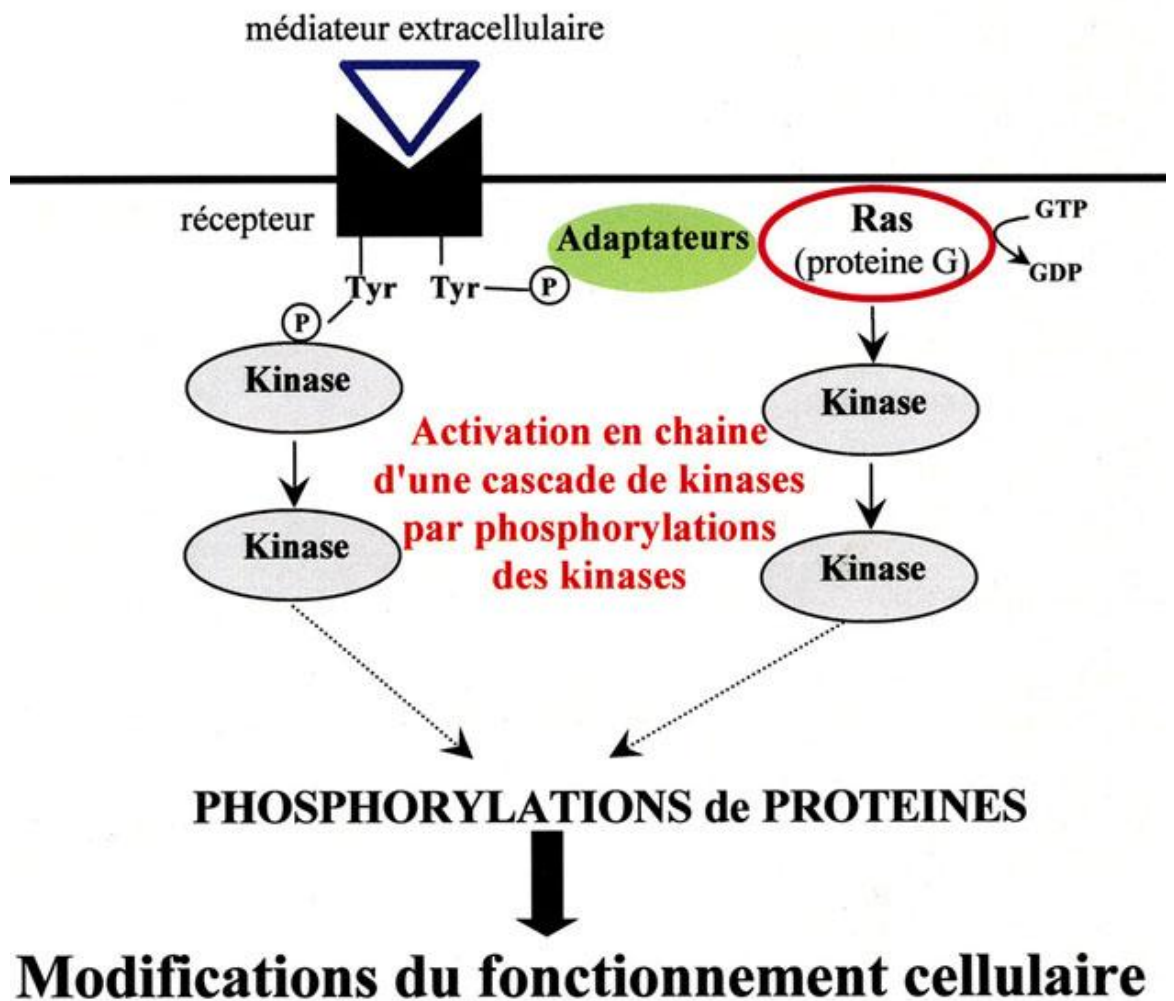


Figure 16 Conséquence de l'activation des RTK (Bio)

L'activation d'un récepteur membranaire par son ligand est toujours transitoire, principalement en raison de l'endocytose du récepteur activé et de sa destruction par les lysosomes, mais également par la déphosphorylation des tyrosines par les tyrosines phosphatases. En revanche, celui-ci peut être quasi permanent dans les cellules tumorales.

3. Tyrosine kinase et oncogénèse

Des altérations génétiques peuvent conduire à l'expression de TK dont la structure est profondément altérée.

Dans des hémopathies malignes et les sarcomes, des translocations chromosomiques, des inversions ou des délétions intra-chromosomiques conduisent à la fusion de deux gènes différents et à l'expression de protéines chimériques, dans lesquelles l'extrémité N-terminale d'une protéine ayant la capacité de former des oligomères est fusionnée au domaine cytoplasmique d'un RTK ou à une TK cytoplasmique.

Dans les glioblastomes, les délétions survenant sur le gène de l'EGFR conduisent à l'expression de récepteur tronqué d'une partie de son domaine extracellulaire.

Des microdélétions, des insertions et des mutations ponctuelles peuvent aussi activer la TK : EGFR dans un sous groupe du cancer du poumon, KIT et PDGFR α dans les GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales) ; RET dont les mutations sont associées aux cancers médullaires de la thyroïde ou à des syndromes de neuro-endocrinopathies multiples ; MET dans les cancers du poumon à petites cellules et les cancers papillaires du rein ; FLT3 dans les leucémies aiguës myéloïdes ; et JAK2 dans les syndromes myéloprolifératifs. (Raymond.E, 2008)

4. Cible des inhibiteurs des tyrosines kinases

Ils existent plusieurs facteurs de croissance capable d'activer un récepteur à la tyrosine kinase (RTK).

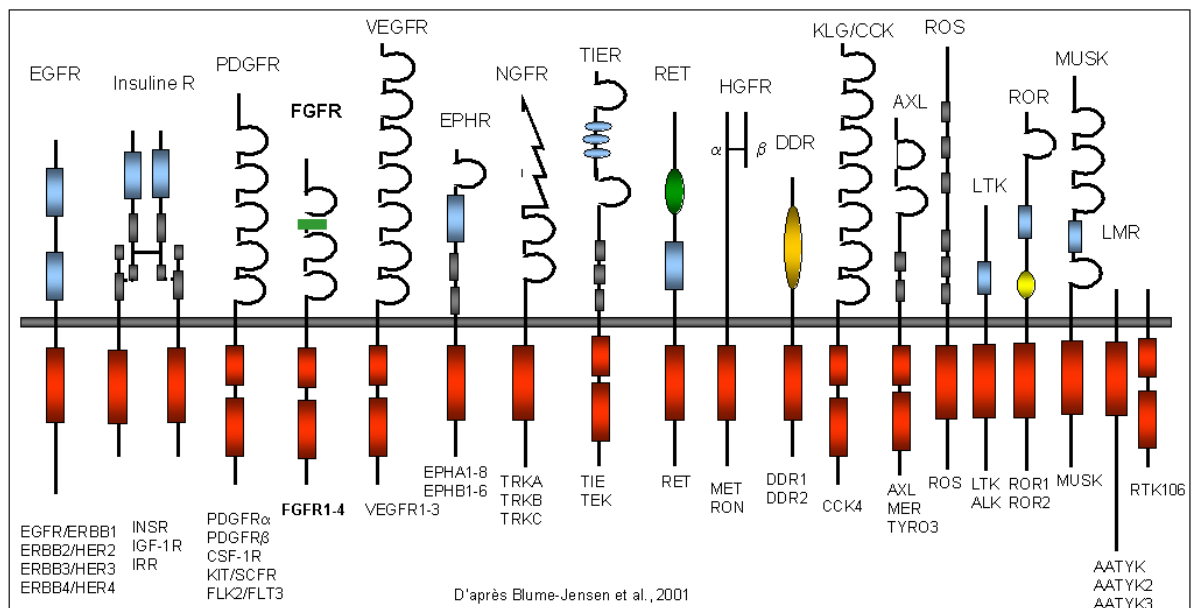
Famille	Récepteurs	Ligands
Récepteurs de l'EGF	EGFR	EGF
	Erb-B2	TGF
	Erb-B3	HBEGF
	Erb-B4	Epigène
		Epiréguline
		Betacelluline
		Amphiréguline
		Neuréguline 1 à 4

Récepteurs des FGF	FGFR1 à 4	FGF1 à 10 FGF 15 à 23
Récepteurs du VEGF	VEGFR 1à 3	VEGF A à D
Récepteurs du PDGF et récepteurs apparentés	PDGFR PDGFR KIT FLT3 CSF1R	PDGFA à D SCF/KITLG FLT3LG CSF1
Récepteurs de l'insuline	INSR IGF1R IGF2R INSRR	Insuline IGF1 IGF2
Récepteurs des angiopoïétines	TIE1 TEK	- ANGPT1-4
Récepteurs de l'HGF	MET MST1R	HGF/SF MST1
Récepteurs RET	RET	GDNF
Récepteurs des éphrines	EPHA1-A8 EPHB1-B6	EFNA1-A5 ENFB1-B3
Récepteurs NTRK	NTRK1 NTRK2 NTRK3	NGF BDNF NT3,NT4
Récepteurs TAM	AXL MERTK TYRO3	GAS6 PROS1
Récepteurs DDR	DDR1 DDR2	collagènes
Récepteurs LTK	LTK ALK	PTN MDK
Récepteurs ROR	ROR1 ROR2	Protéines WNT

Tableau 4: Les différentes familles de récepteurs à activité tyrosine kinase et leurs ligands respectifs (Raymond.E, 2008)

Les facteurs de croissance sont des polypeptides transmettant des messages mitogènes. Ils sont sécrétés par de nombreux types cellulaires et agissent souvent à faible distance.

Comme présenté dans le tableau précédent, il existe de nombreuses familles de récepteurs à la tyrosine kinase. Tous les RTK ont une structure de base identique. Ils possèdent un seul domaine transmembranaire, une partie homologue intracellulaire portant l'activité tyrosine kinase et une partie extracellulaire variable en fonction de la famille. Tous les RTK ont un mode d'activation homologue correspondant à une dimérisation du récepteur. Ceci permet, l'autophosphorylation de résidus tyrosines du domaine intracellulaire. Cette phosphorylation correspond à l'origine de la mise en œuvre de la voie de transduction du signal et donc de l'activation d'effecteurs.



Classification des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs). EGFR: epidermal growth factor receptor. INSR: Insulin receptor. PDGFR: platelet-derived growth factor receptor. FGFR: Fibroblast growth factor receptor. VEGFR: Vascular endothelial growth receptor. EPHR: Ephrin receptor. NGFR: Nerve growth factor receptor. TIER: Tyrosine kinase receptor in endothelial cells. RET: Rearranged during transfection. HGFR: Hepatocyte growth factor receptor. DDR: Discoidin domain receptor. KLG/CCK: Colon carcinoma kinase. AXL: Tyro3 PTK. ROS: RTK exprimé dans certaines cellules épithéliales. LTK: Leukocyte tyrosine kinase. ROR: receptor orphan. MUSK: Muscle-specific kinase. LMR: Lemur
 ■ Domaine à activité tyrosine kinase ■ Domaine riche en cystéine ○ Domaine de type immunoglobuline ■ Boîte acide ■ Domaine riche en leucine
 ■ Domaine type EGF ■ Domaine de type cadhérine ■ Domaine de type dicodine ■ Domaine Kringle ■ Domaine de type fibronectine III

Figure 17 Classification des récepteurs à activité tyrosine kinase (Guasch.G)

Dans ce chapitre seront traités uniquement trois familles de RTK ciblées par les inhibiteurs de la tyrosine kinase: la famille des récepteurs PDGFR, la famille des

récepteurs de l'EGF et enfin la famille du VEGF; ainsi que de la famille des protéines à activité tyrosine kinase issue de la translocation BCR-ABL.

2. PDGFR (platelet-derived growth factors receptor)

Les facteurs de croissance dérivés des plaquettes sont des facteurs importants du développement normal des cellules humaines. Ils sont également très impliqués dans le processus de cancérisation. En effet, on les retrouve dans plusieurs types de cellules malignes comme les gliomes et dans les leucémies. Quatre facteurs de croissance, PDGFA à PDGFD, ont été identifiés. Leur forme active est une forme dimérique. Ils s'associent soit en homodimères AA, BB, CC, DD soit en hétérodimères AB. Ces facteurs de croissance sont reconnus par des récepteurs PDGFR α et PDGFR β qui, à leur tour, formeront des dimères après fixation des ligands.

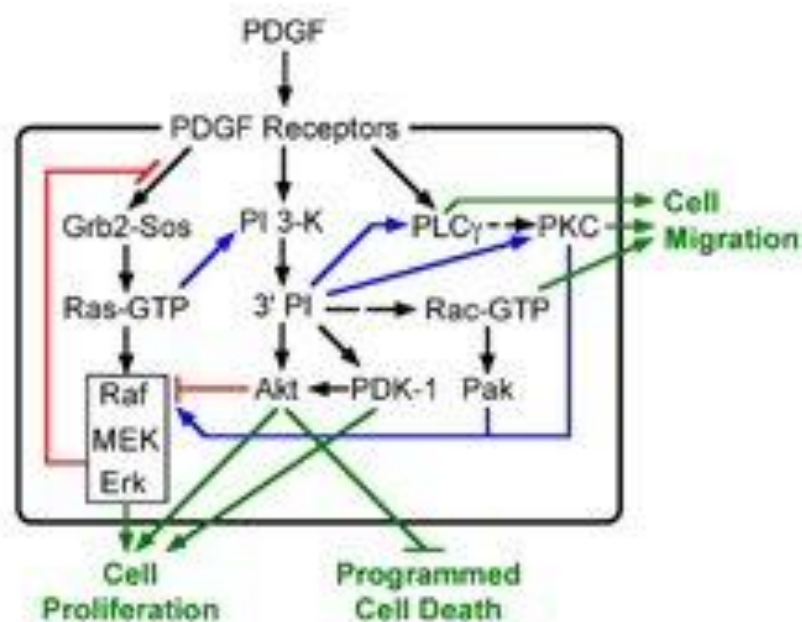


Figure 18 Conséquence de l'activation des PDGFR : activation des voies de signalisation intracellulaire (Esnault.M, 2008)

D'autres facteurs de croissance sont rattachés à cette famille en raison de leur parenté structurale comme la protéine KIT qui est un récepteur transmembranaire de 145 kDa codé par un gène situé sur le chromosome 4. Elle possède une activité tyrosine kinase dont le ligand physiologique est le SCF (Stem Cell factor). Le FLT3 ligand, qui

reconnait le récepteur FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) ou FLK2 (Fetal liver Kinase 2), fait également partie de cette famille.

1. Découverte

Le PDGF a été découvert pour la première fois à partir de plaquettes stimulant la prolifération de fibroblastes, de cellules de muscle lisse et de cellules gliales. (Ross.R, 1974) Une augmentation de l'expression de KIT a été mise en évidence dans de nombreux types de tumeurs : leucémie, cancer bronchique à petites cellules, cancer du sein, cancer de l'ovaire, sarcomes des tissus mous, tumeurs germinales, neuroblastomes, mélanomes... La première relation entre KIT et l'oncogénèse a été découverte lors de l'étude sur les tumeurs stromales digestives (GIST) et la résistance des cellules cancéreuses à l'imatinib (GLEEVEC) (Fletcher.JA). Le signal PDGF autocrine apporte aux cellules cancéreuses la survie et prolifération. Il augmente l'angiogénèse à partir des vaisseaux alentours. Le signal paracrine du PDGF joue un rôle dans la cancérogenèse en recrutant différents types de cellules stromales au niveau de la masse tumorale. Ces cellules stromales peuvent alors supporter la croissance et la survie des cellules cancéreuses.

2. Mutation du PDGFR et signalisation autocrine PDGF dans la progression tumoral

i. Les gliomes

L'étude des gliomes a permis de mettre en évidence le rôle de la signalisation autocrine de PDGF dans la cancérogenèse. En effet, la co-expression du PDGFR α et du PDGF sont communs dans les glioblastomes multiforme (Nister.JA, 1988) et sont souvent associés à la délétion p23. (Hermanson.M, 1996) L'expression de PDGFR α et de PDGF-A avantage la croissance des cellules dans le gliome humain. Il en est de même pour les cellules du cerveau de souris immunodéficient. (Liu.KW, 2011)

ii. Sarcome des tissus mous

Plusieurs études utilisant des souris ont été menées pour déterminer si la surexpression de PDGF induisait des cellules malignes. Ces études ont démontré que les régions codant dans le gène de PDGF-B correspondant à l'oncogène v-sis étaient capables d'induire des fibrosarcomes dans les sites d'inoculation de souris nouveau-nés. (Pech.M, 1989)

iii. Cancer du poumon

La signalisation PDGF autocrine a également été mise en évidence pendant l'EMT dans le cancer du poumon. L'EMT est un processus de transformation de cellules épithéliales polarisées en cellules mésenchymateuses. Ce processus est largement responsable de la progression de cancer d'origine épithéliale. Des études montrent que des composants de la signalisation du PDGF sont surexprimés pendant que le TGF- β (transforming growth factor- β) induit l'EMT dans le cancer du poumon. (Jechlinger.M, 2003) Cette observation est corroborée par une étude démontrant que le signal autocrine du PDGF maintient l'EMT et promeut les métastases dans les carcinomes mammaires des souris. (Jechlinger.M, 2006)

iv. Mutation du gène PDGFR et parenté

Le PDGFB est l'homologue de l'oncogène murin Sis. Des mutations de ce gène ont été rencontrées dans des méningiomes et une translocation réciproque t (22;7) dans une forme rare de sarcome cutané.

Les récepteurs PDGFRA et PDGFRB subissent également de nombreux types d'altérations. Par exemple, la fusion entre le gène collagène 1A1 et PDGFRB est retrouvée dans la DFSP (dermatofibrosarcoma protuberans) qui est une forme rare du sarcome de la peau. (Simon.MP, 1997) Des gènes de fusion du PDGFR sont également retrouvés dans d'autres cancers comme les leucémies. En effet, une fusion entre le gène BCR et le gène PDGFRA a été retrouvée dans un groupe présentant une leucémie myéloïde chronique sans fusion BCR-ABL. (Baxter.EJ, 2002) On retrouve également des mutations dans les GIST (gastro-intestinal stromal tumors) (Heinrich.MC, 2003)

Le récepteur KIT peut être muté au niveau de plusieurs exons (11, 13,17) et ces mutations activatrices sont rencontrées dans les GIST dont ils constituent l'altération oncogénique la plus caractéristique.

Le FLT3 est muté dans environ un tiers des leucémies myéloïdes aiguës, en particulier au niveau du domaine juxta membranaire qui joue un rôle de régulation négative, et au niveau du domaine kinase.

3. Signal paracrine du PDGF dans les cellules stromales tumorales et les résistances médicamenteuses

Le signal PDGF ne joue pas uniquement un rôle dans la promotion de tumeur maligne, il contribue également au processus de recrutement de tumeurs stromales, d'angiogénèse et de résistances aux médicaments.

Le PDGF exprimé par la composante néoplasique de la masse tumorale stimule le recrutement de cellules stromales non néoplasiques environnantes exprimant le PDGFR incluant les cellules endothéliales et les fibroblastes. (Andrae.J, 2008)

Dans les gliomes, la signalisation paracrine du PDGF induit une néo-angiogénèse en stimulant directement la prolifération de cellules endothéliales tumorales positives au PDGFR- β . (Guo.P, 2003)

Le signal PDGF soutient également les métastases osseuses. En effet une étude utilisant un model expérimental de cancer de la prostate chez la souris, a permis de montrer que le blocage du PDGFR permet de contrecarrer l'angiogénèse de tumeurs qui avaient métastasé dans l'os. (Uehara.H, 2003)

3. EGFR (epithelial growth factor receptor)

Il existe onze facteurs de croissance de la famille de l'EGF: L'EGF, le TGF α (transforming growth factor α), l'amphiréguline (AREG), l'épigène (EPGN), l'épiréguline (EREG), l'HB-EGF (heparin-binding EGF), la β -celluline(BTC) et d'autre neurégulines (NRG). (Robert.J, 2010)

L'EGF est une protéine soluble de 53 acides aminés. Il dérive d'une protéine transmembranaire contenant plusieurs motifs EGF identiques. Le clivage de cette

protéine entraîne la libération de plusieurs EGF dans l'espace intercellulaire. Les autres facteurs de la famille dérivent également de protéine transmembranaire mais ces protéines ne possèdent qu'un seul motif EGF. (Robert.J, 2010)

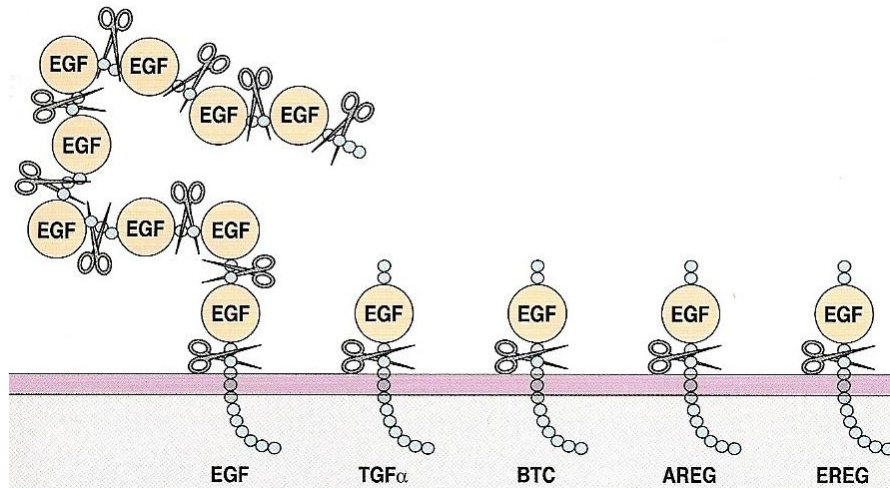


Figure 19 Libération de l'EGF après clivage (Robert.J, 2010)

Le récepteur de l'EGF fait partie de la famille des récepteurs à un seul domaine transmembranaire. Son activité tyrosine kinase est portée par le domaine intracellulaire. L'EGFR (également appelé Erb-B1 ou HER1) fait partie de la famille Erb-B (ou HER) constituée de quatre membres: EGFR, Erb-B2 (HER2), Erb-B3 (HER3) et Erb-B4 ou HER4. (Lallemain.G, 2007)

Il existe une combinatoire complexe d'interactions des onze facteurs de croissance de la famille de l'EGF avec ces quatre récepteurs. En effet, après liaison du ligand au domaine extracellulaire, le récepteur se dimérise et forme soit des homo-dimères, soit des hétéro-dimères. Ainsi, l'EGF, le TGF α , l'amphiréguline et l'épigène ne peuvent activer que l'EGFR lui-même; l'HB-EGF, l'épiréguline et la β -celluline reconnaissent les récepteurs EGFR et HER4; les neurégulines 1 et 2 reconnaissent le récepteur HER3 et les neurégulines 3 et 4 le récepteur HER4. (Robert.J, 2010)

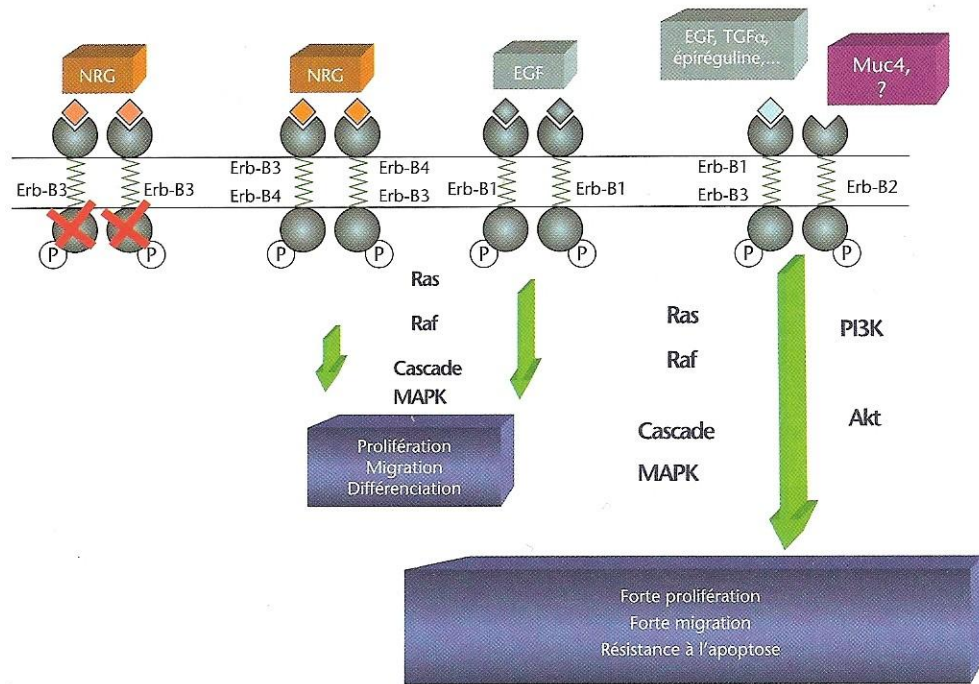


Figure 20 Fixation des facteurs de croissance de la famille de l'EGF sur leurs récepteurs respectifs et cascade de signalisation qui en découle (Robert.J, 2010)

1. Structure de l'EGFR

Les récepteurs de la famille Erb-B possèdent une grande homologie de structure primaire. Leur région extracellulaire, d'une longueur d'environ 620 acides aminés, est composée de 4 sous-domaines (I à IV). Les domaines I et III sont très semblables et sont identifiés comme le siège de la fixation du ligand, d'où leur dénomination L1 et L2. Les domaines II et IV sont riches en résidus cystéine d'où le nom CR1 et 2 (Cysteine Rich). La région transmembranaire est caractérisée par des acides aminés très hydrophobes. Au niveau cytoplasmique, le domaine juxta membranaire est suivi d'un domaine à activité tyrosine kinase d'environ 270 acides aminés. Enfin le domaine C-terminal, riche en sites de phosphorylation, est très important pour la transduction du signal.

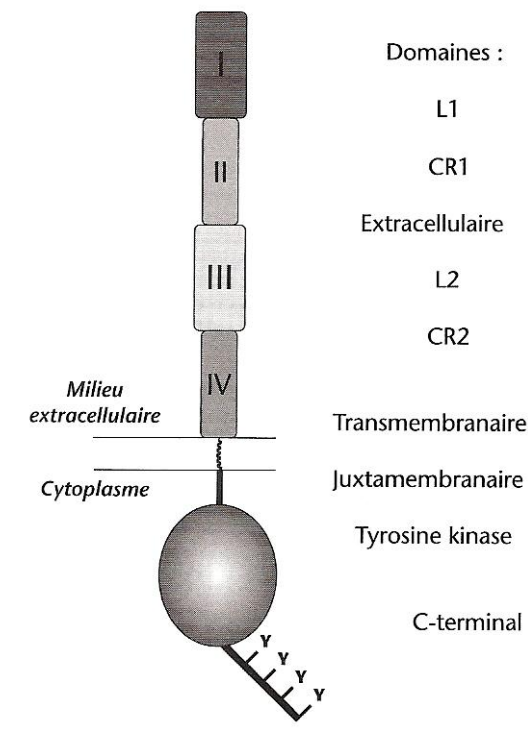


Figure 21 : structure de l'EGFR (Robert.J, 2010)

Les récepteurs HER2 et HER3 présentent des anomalies. En effet, HER 2 ne possède aucun ligand et HER3 ne possède aucune activité kinase. Ces caractéristiques font qu'on les surnomme "le sourd" (HER2) et "le muet" (HER3).

2. Mécanisme d'activation du récepteur

La dimérisation des récepteurs de la famille Erb-b se fait strictement par l'interaction entre les récepteurs eux-mêmes; les ligands sont bivalents et se lient à la fois aux sous-domaines I et III d'un même monomère. La capacité de former des hétérodimères, indispensables pour HER3 car dépourvu d'activité kinase, est bien expliquée par la structure commune des domaines extracellulaires qui possèdent tous un bras de dimérisation. Le caractère de partenaire préférentiel de HER2 pour son hétérodimérisation est aussi expliqué par l'exposition de son bras de dimérisation dans sa structure monomérique. (Lallemain.G, 2007) (Duneau.JP, 2007)

La dimérisation permet à l'activité kinase, portée par chacune des deux chaînes intracellulaires, de rencontrer la séquence cible adjacente. Il y a alors une phosphorylation croisée intermoléculaire de plusieurs résidus tyrosine. Le dimère

phosphorylé représente le récepteur activé. Il possède toute une série de résidus tyrosines phosphorylés qui ont la capacité de se lier à des protéines pour former des complexes de signalisation.

Le rôle essentiel de la fixation est alors de lever l'état "auto-inhibé" du récepteur monomérique. Plusieurs formes oncogéniques de l'EGFR résultant de délétion extra cellulaire de leur site de liaisons au ligand et/ou le bras de dimérisation, existent sous forme dimérique et présentent une forte activité kinase non régulée. (Jorissen.RN, 2003)

3. Signaux de transduction intracellulaire.

La résultante des différents complexes de signalisation est le déclenchement de divers signaux de transduction intracellulaire. Les principales voies activées sont celles de la cascade des MAP kinases qui passent par les protéines RAS et RAF, mais également la voie anti apoptotique de la PI3 kinase qui passe par les kinases AHT et mTOR entraînant une multitude d'actions variées sur le processus de cancérisation: augmentation de la division cellulaire, de l'angiogénèse, de la diffusion métastatique, inhibition de l'apoptose. (Marmor.MD, 2004)

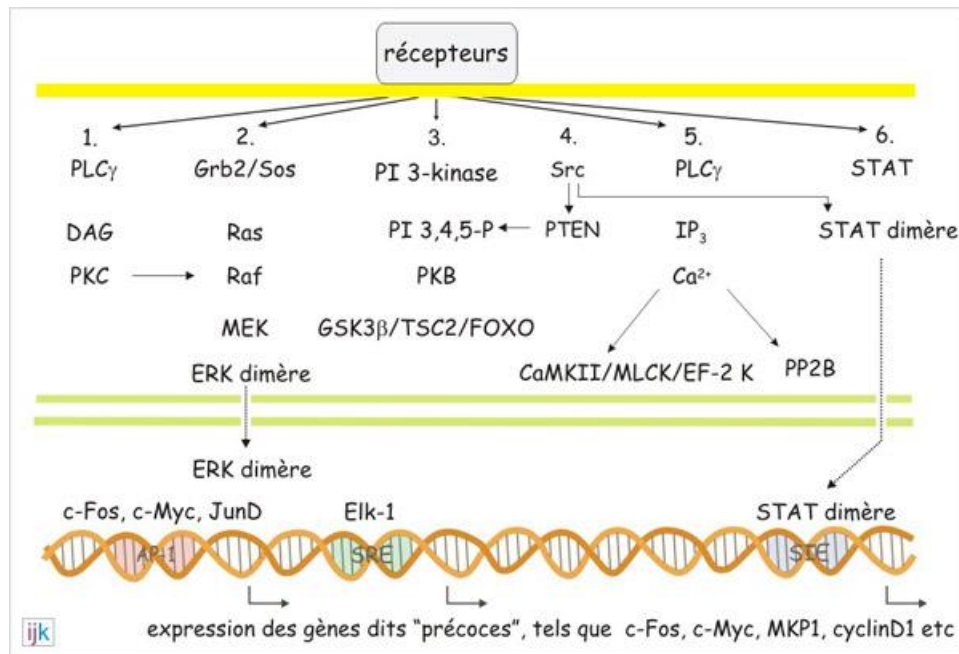


Figure 22 Les différentes voies de signalisation en aval des récepteurs EGFR dimérisés (Loïc Couderc, 2007)

Les résidus tyrosine phosphorylés peuvent être reconnus par deux types de protéines : les protéines adaptatrices dotées de domaines de reconnaissance spécifiques et les tyrosines kinases cytosoliques.

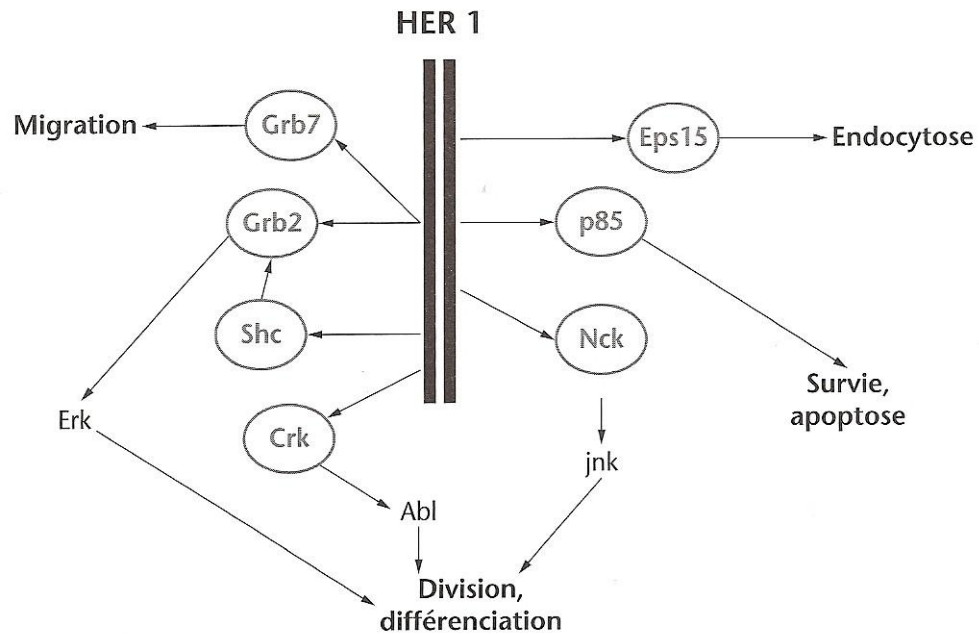


Figure 23 La résultante des différents complexes de signalisation induit par HER1 est la migration cellulaire, l'endocytose, l'apoptose et la division cellulaire (Hubert.P, 2007)

i. Les protéines SHC (SRC homology domain 2 containing adapter protein)

Par son domaine PTB (Phospho Tyrosine Binding), le SHC se lie aux récepteurs activés sur des résidus tyrosines phosphorylés. Après phosphorylation, elle devient un site de reconnaissance de la protéine GRB2 et donc un adaptateur supplémentaire dans la voie de transduction et d'amplification du signal. SHC peut également être le substrat de la protéine SRC réalisant alors, à partir des RCPG (récepteurs couplés aux protéines G), une transactivation des RTK comme l'EGFR. (Zhang.Z, 2004)

Une étude utilisant le siRNA dirigée contre l'isoforme p66 de SHC au niveau de cellules tumorales de prostate a montré une diminution de la prolifération, ainsi que du pourcentage de cellules en phase S, démontrant son implication en cancérologie. (Veerami.S, 2005)

ii. Les protéines de la famille GRB (Growth Factor Receptor Bound Proteine)

GRB2 est un adaptateur clé de la transduction du signal par les RTK. Son domaine SH2 permet sa liaison à HER2 et à l'EGFR. Ses domaines lui permettent de se complexer avec de nombreux effecteurs dont SOS, facteur d'échange de RAS, CBL, la dynamine, justifiant ainsi son implication dans la division cellulaire comme dans l'endocytose des récepteurs. (Chardin.P, 1995)

GRB7 est co-exprimé avec Erb-B2 auquel il se lie, entraînant une potentialisation de son activité dans de nombreuses lignées de cancers mammaires. Il intervient dans la migration cellulaire et aurait un rôle dans la formation des métastases. (Shen.TL, 2004)

GRB10 se lie à l'EGFR et Erb-B2 mais également à des protéines de signalisation comme RAF-1, MAK et les MAP kinases. Sa surexpression a été montrée dans certains cancers cervicaux. (Okimo.K, 2005)

iii. Les protéines GAB (GRB2 associated binder)

GAB1 intervient lors de la stimulation de l'EGFR et induit l'activation de la PI3K qui génère des 3-phosphoinositols lipidiques, interagissant avec son domaine PH (Pleckstin Homology), induisant alors une stimulation prolongée des voies de transduction associées. GAB1 est phosphorylée par ERK2, ce qui constitue un contrôle de la signalisation par l'EGFR. (Liu.Y, 2002)

iv. La sous unité p85 de la PI3K

La PI3K est un effecteur clé pour les RTK dans la croissance cellulaire et leur survie. Via la protéine KT, elle possède un rôle anti-apoptotique. La PI3K est constituée de deux sous-unités, la p110 qui possède le rôle catalytique et la p85 qui est une sous-unité adaptatrice liant des résidus tyrosine phosphorylés du récepteur.

Plusieurs modes d'activation sont connus pour l'EGFR, entraînant des expressions variables (Penault-Llorca.F, 2003):

- *augmentation de l'expression de l'EGFR avec accroissement du nombre de récepteurs à la surface cellulaire.* A l'état normal, de 40 000 à 100 000 récepteurs sont présents à la surface de la cellule. Leur nombre peut atteindre quelques millions dans certains types tumoraux. Ce chiffre est atteint par augmentation de la transcription, stabilisation des récepteurs par blocage de leur internalisation et/ou de leur dégradation, ou encore par une amplification génique rencontrée dans plusieurs cancers épithéliaux.
- *mutation du gène.* Il existe deux types de mutation. Le premier concerne des mutations des domaines extracellulaires dont une partie est amputée, ce qui conduit à une activation permanente du récepteur en l'absence de ligand. La mutation de ce type la plus fréquemment retrouvée est la mutation VIII dans les glioblastomes. Le deuxième type de mutation concerne le site catalytique intracellulaire du récepteur (activité tyrosine kinase). Elles ont été identifiées dans des cancers du poumon et rendent accessibles en permanence ce site catalytique à l'ATP permettant l'autophosphorylation croisée des résidus tyrosine en l'absence d'un signal mitogène et d'une dimérisation du récepteur. Ces mutations sont rencontrés au niveau de l'exon 18 (G719X), de l'exon 19 (délétion diverses des codons 746-750), de l'exon 20 (rares insertions) et de l'exon 21 (L858R) ce qui entraîne l'ouverture du site de fixation de l'ATP. Elles sont responsables de la sensibilité des cellules tumorales aux inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du récepteur.
- activation par une plus grande quantité de ligand et en particulier le TGF α capable de recruter les pools de récepteurs normalement inactifs comme dans les tumeurs ORL et pulmonaires.

ii. HER2

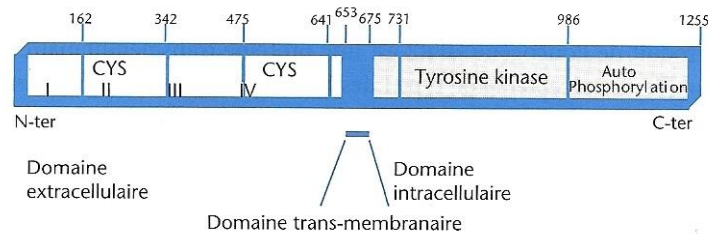


Figure 25 structure du récepteur HER2 (Hubert.P, 2008)

Il existe des formes tronquées du récepteur erb-B2 résultant de deux mécanismes.

Tout d'abord, le clivage protéolytique de erb-B2 entraîne la formation de HER2 ECD (forme soluble correspondant à la partie extracellulaire de la cellule qui est retrouvée dans le sérum des patientes atteintes du cancers du sein) (Zabrecky.JR, 1991) et de p95HER2 (correspondant aux domaine intracellulaire associé à la membrane). Ce dernier est retrouvé dans les métastases ganglionnaires. (Christianson.TA, 1998)

Les autres versions tronquées d'Erb-B2 sont dues à un épissage alternatif de HER2. Seulement trois protéines issues de cet épissage sont décrites. La première est une protéine semblable à HER2 ECD retrouvée dans une petite série de cancer du sein évoluant vers le stade métastatique. (Gebhart.F, 1998) La seconde protéine est caractérisée par une délétion de 16 acides aminés au niveau du domaine extracellulaire. Son activité transformante semble supérieure à Erb-B2. (Kwong.KY, 1998) La troisième protéine est l'herstatin qui correspond à une partie du domaine extra cellulaire (sous domaines I et II). Elle agit comme un auto-inhibiteur de la phosphorylation d'erb-B2. (Azios.NG, 2001)

L'amplification du gène HER2 est l'événement oncogénique le plus rencontré, dans 15 à 25% des cancers du sein mais aussi dans d'autres tumeurs comme les cancers gastriques.

Type tumoral	Récepteurs HER	Pourcentage des tumeurs présentant une surexpression
Gliomes	HER1	86 à 92 %
	HER2	54 %
Voies aéro-digestives supérieures	HER1	47 %
	HER2	29 %
	HER3	21 %
	HER4	26 %
Sein	HER1	37 %
	HER2	25 %
	HER3	25 à 71 %
	HER4	49 à 60 %
Cancers bronchiques non à petites cellules	HER1	40 à 81 %
	HER2	30 à 35 %
Estomac	HER1	33 à 81 %
	HER2	38 %
	HER3	35 %
Pancréas	HER1	30 à 50 %
	HER3	47 %
Côlon/rectum	HER1	25 à 100 %
	HER2	54 à 100 %
	HER3	28 à 89 %
Ovaire	HER1	35 à 70 %
Prostate	HER1	40 à 89 %
	HER2	34 %
	HER3	54 %

Tableau 5 Pourcentage de tumeur présentant une surexpression de HER dans les différents types tumoraux (Hubert.P, 2007)

L'amplification génique correspond à une multiplication du nombre de copies du gène HER2 normal. Elle a pour conséquence une stimulation de sa transcription aboutissant à une surproduction de récepteurs Erb-B2.

4. VEGFR (Vascular endothelial growth factor receptor)

1. Les ligands

La famille VEGF comprend 4 glycoprotéines, VEGFA à VEGFD, auxquels il faut ajouter le facteur de croissance placentaire (PlGF). Ces facteurs de croissance sont sécrétés sous forme homodimériques.

Le VEGFA présente plusieurs isoformes dus à un épissage alternatif. La forme prédominante est le VEGF 165. Il s'agit du ligand le plus fréquemment surexprimé dans les tumeurs solides humaines. (Lecouter.J, 2003) Les autres isoformes 121, 145, 183, 189,206 ont des profils d'expressions différents qui sont liés au type tissulaire. Par exemple le VEGF121 a une très faible affinité pour les glycosaminoglycanes et a, par conséquent, une grande diffusibilité dans le domaine extracellulaire.

La production du VEGF par les cellules tumorales est stimulée par divers signaux comme l'inflammation et l'hypoxie. Le VEGF favorise alors la néo-angiogénèse, dont les tumeurs en croissance ont besoin, par différentes actions sur les cellules endothéliales. Tout d'abord, il augmente leur survie en induisant l'expression de protéines anti-apoptotiques telles que BCL-2 et en activant la voie PI3K/AKT. (Hicklin.DJ, 2005) Ensuite, il augmente leur prolifération et enfin il augmente leur capacité de migration et d'invasion.

2. Les récepteurs

Il existe trois récepteurs du VEGF, le VEGFR 1 à VEGFR 3. Il s'agit de récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase.

Le VEGFR 2 est le principal médiateur de l'activité pro-angiogénique du VEGF au niveau des tumeurs car il participe à la transduction de signaux induisant la prolifération et la survie des cellules endothéliales. (Ferrara.N, 2003) Le VEGFR 1 est surtout lié à l'angiogénèse durant le développement embryonnaire, au recrutement des progéniteurs des cellules endothéliales ainsi qu'à la régulation de la migration des monocytes. Le VEGFR 3 est le médiateur de la lymphangiogenèse.

Le VEGF-A reconnaît et active les récepteurs VEGFR 1 et VEGFR 2, le VEGF-B et le PlGF reconnaissent et activent le VEGFR 1, alors que le VEGF-C et VEGF-D ont pour récepteurs le VEGFR 3.

Les neuropilines (NRP-1 et NRP-2), récepteurs associés au développement neuronal peuvent également lier le VEGF. Ces molécules agissent comme corécepteur de VEGFR 1 et VEGFR 2 en augmentant leur affinité pour le VEGF.

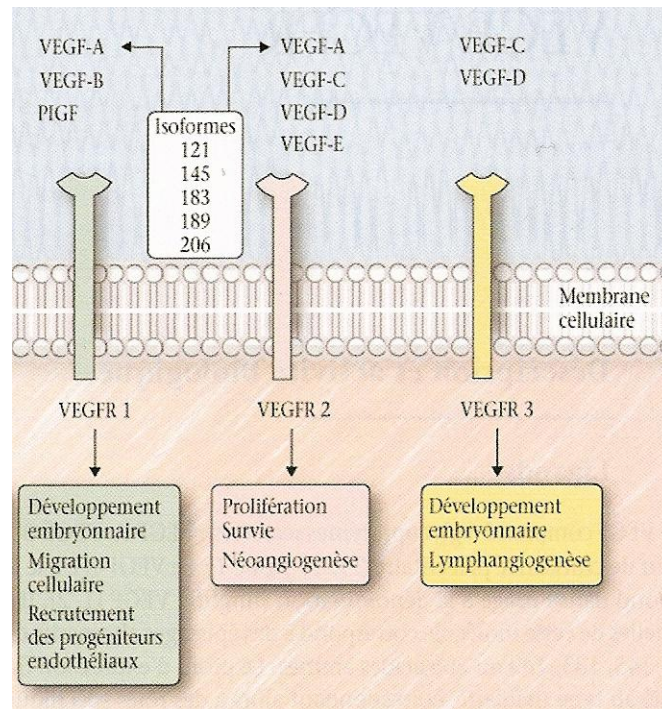


Figure 26 : Conséquence de l'activation du VEGFR (Robert.J, 2010)

5. Protéine kinase BCR-Abl recombinante

La translocation t (9;22) (q34;q11) avec apparition d'un gène de fusion *BCR-ABL* sur le chromosome Philadelphie, qui est en fait le chromosome 22 dérivé de la translocation, est caractéristique de 95% des cas de leucémie myéloïde chronique (LMC). Cette translocation est également retrouvée chez certains patients atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL). (l'INCA, 2011)

Le réarrangement génique donnant le chromosome Philadelphie est une translocation entre le gène *ABL*, codant pour un domaine tyrosine kinase présent sur le

bras long du chromosome 9, et le gène BCR (Break Cluster Région) présent sur le bras long du chromosome 22. (Delonnoy.A, 2006)

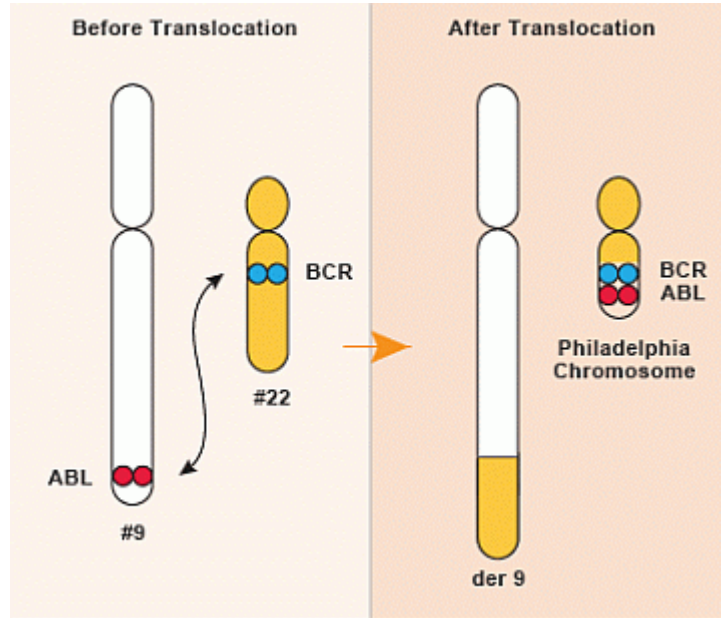


Figure 27 Gène Philadelphie issue de al translocation t (9;22) (q34;q11) (Hohneker.J, 2010)

1. Les différents transcrits issue de la translocation BCR-ABL

Le gène de fusion *BCR-ABL* résultant de la translocation code pour une protéine BCR-ABL dont l'activité tyrosine kinase est supérieure à celle de la tyrosine kinase naturelle ABL.

Sur le chromosome 9, les points de cassure du gène *ABL* surviennent pratiquement toujours entre les exons 2 et 1a, alors que la coupure sur le gène *BCR* est beaucoup plus variable. En effet, il survient soit en M-BCR (pour Major Breakpoint Cluster) et code alors pour une protéine de 210 kilo daltons (KDa), soit en m-BCR (pour minor Breakpoint Cluster) et code pour une protéine de 190 KDa, soit en l-BCR et code pour une protéine de 230 KDa. (Delonnoy.A, 2006)

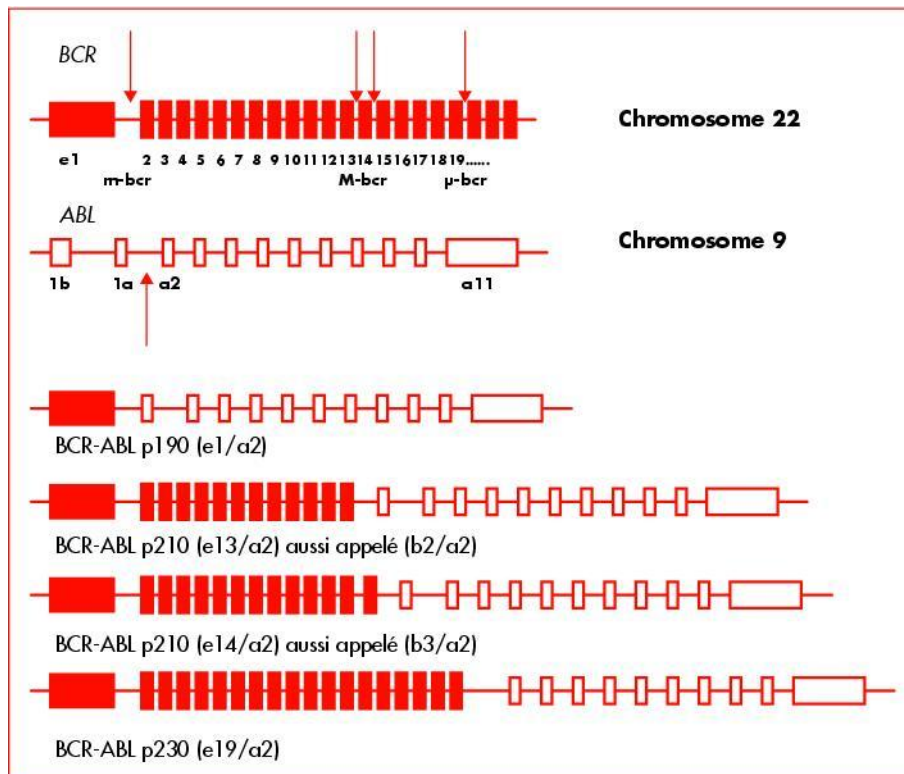


Figure 28 Représentation des translocations BCR-ABL (Delonnoy.A, 2006)

En général, p190 est associée à la LAL Ph1, p210 à la LMC et p230 à certaines leucémies à neutrophiles, généralement classées comme formes variantes de LMC. Cependant, la LAL Ph1 peut exprimer p210 avec ou sans co-expression de p190. L'expression de p210 augmente avec l'âge : rare chez l'enfant (10 % des cas), elle est observée dans 25 à 50 % des LAL Ph1 de l'adulte.

2. Rôle des différents transcrit

In vitro, p190 stimule davantage la croissance des lignées lymphoïdes; p190 est un agent oncogène plus puissant que p210 ; son activité tyrosine kinase est plus intense. Mais chez les patients, les caractéristiques cliniques et le pronostic ne semblent pas affectés par le point de cassure de BCR, à l'exception de l'âge, plus élevé chez les malades qui expriment p210. Toutefois, l'expérience du groupe GIMEMA est un peu différente : l'expression de p190 était associée à une leucocytose plus basse au diagnostic, à une expression de CD34 et de CD33, à une meilleure survie à cinq ans et à une meilleure survie sans maladie. (Delonnoy.A, 2006)

6. ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)

ALK appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase des leucocytes. ALK est un récepteur à simple chaîne transmembranaire. La partie extracellulaire de ce récepteur contient le site de fixation pour les différents ligands, la pléiotrophine et le midkine. La partie intracellulaire contient un domaine tyrosine kinase avec trois sites de phosphorylation, suivis de site d'interaction avec la phospholypase C-gamma et la protéine src. (Ou, 2011)

L'ALK a été découverte pour la première fois sous forme muté dans les lymphomes anaplasiques à larges cellules. En effet, des patients présentaient une translocation t(2;5)(p23;q35) dont résulte une protéine de fusion issue du gène ALK porté par le chromosome 2 et du gène de la nucleophosmin (NPM) porté par le chromosome 5. Depuis, de multiples mutations mettant en cause ALK ont été mises en évidence avec différents autres gènes: (Bang, 20011)

Type de tumeur	Gènes muté avec ALK
lymphome anaplasique a large cellule	-TRK-fused gene (TGF) -tropomyosin(TPM) 3et4 -5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase/IMP cyclohydrolase (ATIC) -moesin (MSN)
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	-TPM3 et4 -Cysteinyl tRNA synthetase (CARS) -Ranbinding protein 2(RANBP2) -Clathrin heavy chain gene (CLTC)
Tumeur squameuse de l'oesophage	TMP4
Lymphome diffus à large cellule-B	-SQSTM1 -CLTC -NPM
Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)	-echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) -Kinesin family member 5B (KIF5B)

1. Protéine de fusion EML4-ALK

Il existe plusieurs protéines de fusion issues de la mutation entre EML4 et ALK. La première, décrite en 2007, est issue de l'inversion inv(2)(p21p23) qui joint l'exon 1-13 de l'EML4 à l'exon 20-29 de ALK. La protéine chimérique résultante est constituée d'une partie N-terminale dérivée d'EML4 et d'une partie C-terminale contenant la partie intracellulaire entière du domaine tyrosine kinase d'ALK. Les autres protéines de fusion qui sont décrites comportent la même partie intracellulaire de ACL mais des portions de EML4 différentes. Ces protéines conservent donc l'activité kinase d'ALK. (Ou, 2011)

2. Protéine de fusion EML4-ALK et cancer

Dans les cultures cellulaires, les protéines de fusion EML4-ALK présentent une activité oncogénique. Chez des souris transgéniques, exprimant spécifiquement EML4-ALK au niveau pulmonaire, on observe le développement d'adénocarcinomes pulmonaires. Ces même souris présentent une régression tumorale après administration d'un inhibiteur d'ALK.

La translocation EML4-ALK a été découverte dans une étude effectuée par Rikiova et al, sur 150 patients atteint de CPNPC. Cette découverte a été confortée par les essais thérapeutiques de phase I sur le crizotinib qui a été développé tout d'abord en tant qu'inhibiteur de MET. Cet essai évolua alors sur un test du crizotinib chez deux patients possédant deux types de réarrangement d'ALK. En 2011, 255 patients issus de deux études différentes furent combinés. Cette étude montre une réponse au traitement de 61% avec une période de survie sans progression estimé à 10 mois. (Ou, 2011)

IV. Les inhibiteurs de tyrosines kinases

Les récepteurs transmembranaires couplés à des enzymes cytoplasmiques de type tyrosine kinase jouent un rôle prépondérant dans les processus de reconnaissance et de transmission des signaux vers les noyaux des cellules. Leurs diversités et spécificités de réponse à ces signaux permettent ultimement aux cellules de réagir de façon appropriée et sélective aux stimulations dont elles font l'objet. Dans les cellules cancéreuses, ces voies de signalisations sont très souvent anormalement activées. Les premiers inhibiteurs enzymatiques étaient peu sélectifs parce qu'ils inhibaient à la fois les TK, les ser/thr kinases et d'autres enzymes utilisant l'ATP. Ils étaient ainsi toxiques in-vivo dans tous les types cellulaires. L'avancée des recherches a permis de développer deux grands types d'inhibiteurs spécifiques: les inhibiteurs ciblant l'interaction ligand/récepteur permettant de limiter le phénomène de toxicité dans les tissus exprimant ces récepteurs et les inhibiteurs chimiques synthétisés sur le modèle des inhibiteurs naturels de kinase. Ces molécules sont appelées les tyrophostines. (Raymond.E, 2008)

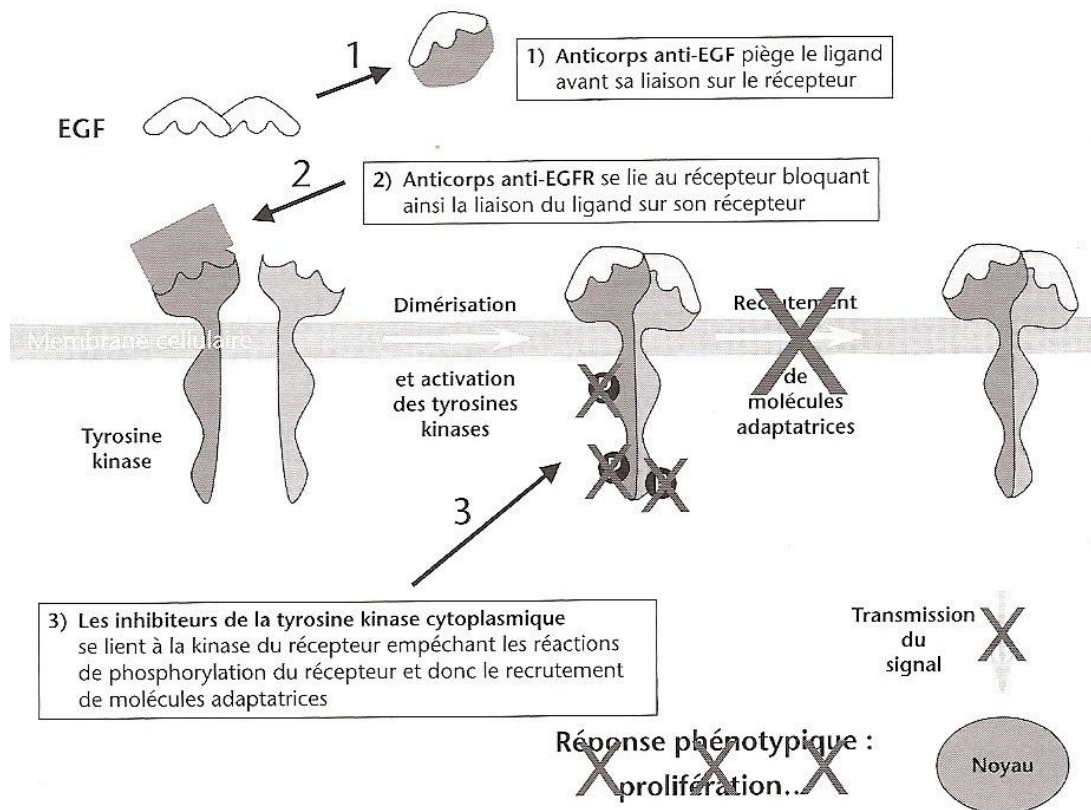


Figure 29 Cibles des inhibiteurs de la tyrosine kinase (Raymond.E, 2008)

1. Les inhibiteurs ciblant l'interaction ligand/récepteur

La cible de ces molécules est le domaine extracellulaire des RTK .Le premier inhibiteur utilisé est l'HERCEPTIN®. Cet anticorps monoclonal recombinant de type IgG1 est dirigé contre le récepteur transmembranaire HER2. Son utilisation thérapeutique représente une avancée considérable dans le traitement du cancer du sein surexprimant HER2 (human epidermal growth factor) à la suite d'amplification génique aussi bien en situation métastatique, néo adjuvante qu'adjuvante. Cet anticorps induit l'internalisation du récepteur et une réaction d'ADCC (Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity) (Hubert.P, 2008)

Puis sont apparus les anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor) (cétuximab, panitumumab). Le kétuximab est un anticorps chimérique (partie variable murine, partie constante humaine) qui possède une grande affinité pour le récepteur HER1 en inhibant son autophosphorylation. Il induit un arrêt du cycle cellulaire en favorisant la synthèse de la protéine p27 (inhibiteur de cycline) et entraînant une diminution du taux circulant du facteur angiogénique VEGF. Le panitumumab est un anticorps monoclonal complètement humanisé dirigé contre l'EGFR .Ces molécules ont une efficacité en association à la radiothérapie dans les cancers de la tête et du cou et à la chimiothérapie dans les cancers colorectaux. (Raymond.E, 2008)

Composé	Cibles	Indications thérapeutiques
Trastuzumab (HERCEPTIN®)	HER2	Cancer du sein HER2+, Cancer gastrique métastatique en association
Cétuximab (ERBITUX®)	EGFR	Cancer colorectal, cancer de la tête et du cou
Panitumumab (VECTIBIX®)	EGFR	Cancer colorectal

Figure 30 Les différents inhibiteurs ciblant l'interaction ligand/récepteur (Raymond.E, 2008)

2. Les inhibiteurs chimiques

La grande majorité des inhibiteurs chimiques de tyrosine kinase sont des mimétiques de l'ATP. L'analyse de la relation structure/activité a montré que les inhibiteurs les plus spécifiques reconnaissent, en plus du site de fixation de l'ATP, de légères différences de structure dans le domaine kinase. (Raymond.E, 2008)

Un des premiers inhibiteurs sélectionnés fut l'imatinib pour sa capacité à inactiver en plus des PDGFR (Récepteurs des facteurs de croissance des cellules mésenchymateuses), le récepteur KIT et BCR-ABL. Cet inhibiteur a une grande efficacité dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques (LMC).

Puis ont été sélectionnés le gefitinib et l'erlotinib qui sont les seuls composés spécifiques de l'EGFR.

Le gefitinib appartient à la famille des aniloquinazolines. Elle est active par voie orale et inhibe de manière réversible l'activité TK de l'EGFR. Cet agent induit une diminution des capacités de la cellule tumorale en terme de migration, d'adhésion, de prolifération cellulaire d'angiogénèse.

L'erlotinib est un dérivé quinazoline. Il peut inhiber la forme mutée EGFRvIII et induit donc un arrêt du cycle cellulaire en G1 avec une accumulation de la protéine p27, inhibitrice de cycline, et une entrée des cellules tumorales en apoptose. Ces composés ont une indication dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le cancer du pancréas exocrine.

Le lapatinib est une molécule de la classe des 4-anilinoquinazolines inhibant de façon réversible par voie orale l'activité tyrosine kinase à la fois des récepteurs HER1 et HER2. Il agit à l'intérieur de la cellule et peut donc agir sur la signalisation à partir des récepteurs ayant perdu leur domaine extracellulaire. De plus agissant sur 2 récepteurs, cet inhibiteur multiple de kinases serait potentiellement plus efficace qu'une molécule agissant au niveau d'un récepteur. Le lapatinib apporte une avancée conséquente dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique surexprimant HER2.

Le sorafénif est un cas complexe et intéressant des inhibiteurs de kinase car il inhibe les Ser/Thr kinases, la kinase B-Raf normale et mutée et les RTK comme le VEGFR, le PDGFR et KIT. Il a ainsi fait preuve d'une grande efficacité dans le cancer du rein où la perte de la fonction de suppresseur de tumeur VHL conduit à la surexpression des facteurs HIF 1 et 2 ainsi qu'une forte production de VEGF.

Enfin viennent le nilotinib, qui reconnaît une autre conformation d'ABL, et le dasatinib, qui interagit à la fois avec les formes actives et inactives d'ABL. Ils inhibent donc la plupart des mutants d'ABL résistants à l'imatinib, mais sont aussi plus toxiques que l'imatinib. Leurs indications cliniques sont donc restreintes aux patients résistants à l'imatinib.

Composé	Cibles	Indication
Imatinib (GLIVEC®)	ABL, KIT, PDGFR	LMC GIST
Erlotinib (TARCEVA®)	EGFR	CBNPC, cancer du pancréas exocrine
Gefitinib (IRESSA®)	EGFR	CBNPC, cancer du pancréas exocrine
Lapatinib (TYKERB®)	EGFR HER2	Cancer du sein HER2
Sunitinib (SUTENT®)	VEGFR, KIT, PDGFR, CSF-1R, RET, FLT3	Cancer du rein, GIST
Sorafenib (NAXAVAR®)	VEGFR, KIT, PDGFR, FLT3, Raf1, B-Raf	Cancer du rein , hépatocarcinome
Nilotinib (TASIGNA®)	ABL, PDGFR, KIT, EphB4	LMC si résistance à l'imatinib
Dasatinib (SPRYCEL®)	ABL, PDGFR, KIT, EphB4, FGR, Fyn, Hck, Lyn, Src, Yes	LMC si résistance à l'imatinib

Tableau 6 les Différents inhibiteurs de la tyrosine kinase, cibles et indications (Raymond.E, 2008)

Par la suite nous traiterons uniquement des inhibiteurs chimiques des tyrosines kinases, avec dans un premier temps les inhibiteurs spécifique de l'EGFR et HER2 puis les inhibiteurs "multi-cibles".

V. Les inhibiteurs de tyrosines kinases spécifiques de l'EGFR et de HER2

1. Erlotinib Tarceva® (EGFR)

1. Forme, présentation et composition

TARCEVA® 25 mg d'erlotinib, comprimé pelliculé Boite de 30

TARCEVA® 100 mg d'erlotinib, comprimé pelliculé boîte de 30

TARCEVA® 150 mg d'erlotinib, comprimé pelliculé Boite de 30 (Roche, 2011)

Erlotinib

$C_{22}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$

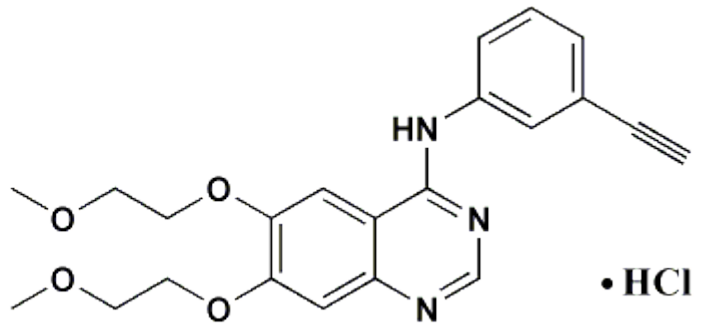


Figure 31 l'erlotinib



Figure 32 Tarceva, présentation

Excipients :

Noyau du comprimé: Lactose monohydraté, Cellulose microcristalline (E460), Carboxyméthylamidon sodique Type A, Laurylsulfate de sodium, Stéarate de magnésium (E470 b)

Pelliculage du comprimé: Hydroxypropyl cellulose (E463), Dioxyde de titane (E171), Macrogol, Hypromellose (E464)

Prix:

538,65 euros (30 comprimés à 25 mg).

1891,96 euros (30 comprimés à 100 mg).

2330,94 euros (30 comprimés à 150 mg).

Non remboursable dans l'indication « Cancer du pancréas » et dans l'indication « En monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ».

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

2. Mécanisme d'action

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) également connu comme HER1).L'erlotinib est un puissant inhibiteur de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR. L'EGFR est exprimé à la surface de cellules normales et cancéreuses. Dans des modèles non cliniques, l'inhibition de la phosphotyrosine de l'EGFR résulte en un arrêt de la prolifération et/ou à une mort cellulaire.

Des mutations de l'EGFR peuvent conduire à une activation constitutive des voies de signalisation anti-apoptotique et de la prolifération. La puissante efficacité de l'erlotinib sur le blocage de la signalisation médiée par EGFR dans ces tumeurs arborant des mutations positives de l'EGFR est attribuée à la liaison étroite de l'erlotinib au site de liaison de l'ATP dans le domaine de la kinase mutée de l'EGFR. En raison du blocage en aval de la signalisation, la prolifération des cellules est arrêtée, et la mort cellulaire est induite par la voie intrinsèque de l'apoptose. La régression de la tumeur est observée

dans des modèles de souris où l'expression de ces mutations activatrices de l'EGFR est renforcée.

3. Indications thérapeutiques:

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC):

Tarceva® est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.

Tarceva® est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

Cancer du pancréas:

Tarceva®, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.

4. Posologie

Cancer bronchique non à petites cellules:

La recherche de mutation de l'EGFR doit être effectuée avant l'initiation du traitement par Tarceva® chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique n'ayant pas préalablement reçu de traitement par chimiothérapie.

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva® est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

Cancer du pancréas:

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva® est de 100 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas, en association à la gemcitabine.

Chez les patients qui ne développent pas d'éruptions cutanées dans les 4 à 8 premières semaines de traitement, la poursuite du traitement par Tarceva® doit être

réévaluée. En effet, dans une analyse post-hoc, les patients sous Tarceva® ayant développé une éruption cutanée avaient une survie globale plus longue que les patients n'ayant pas développé d'éruption cutanée (médiane de survie globale 7,2 mois contre 5 mois, risque relatif HR: 0,61). Quatre-vingt dix pourcent des patients sous Tarceva® ont développé une éruption cutanée dans les 44 premiers jours. Le temps médian d'apparition de l'éruption cutanée était de 10 jours.

Quand une adaptation de la posologie est nécessaire, la dose doit être réduite par paliers de 50mg

Utilisation pédiatrique:

La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Tarceva® en pédiatrie n'est pas recommandée.

5. Pharmacologie

Le pic de concentration plasmatique de l'erlotinib est obtenu 4 heures après son administration. Sa biodisponibilité absolue est de 59%. Au niveau tumoral, une étude montre que l'erlotinib est retrouvé en moyenne à 1.185ng/g de tissu soit 63% de la concentration plasmatique moyenne. Son principal métabolite actif est retrouvé en moyenne à 160ng/g de tissu tumoral soit 113% de sa concentration plasmatique. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95%.

L'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques chez l'homme, principalement par le CYP3A4 et, à un moindre degré, par le CYP1A2. Le métabolisme extra hépatique par le CYP3A4 intestinal, le CYP1A1 pulmonaire et le CYP1B1 du tissu tumoral contribuent potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib.

L'erlotinib est principalement excrété sous forme de métabolites dans les fèces (>90%), l'élimination rénale ne représentant qu'une faible proportion (environ 9%) d'une dose administrée par voie orale.

Tarceva® en monothérapie a montré une clairance moyenne apparente de 4,47 l/h et une demi-vie médiane de 36,2 heures. De ce fait, le délai d'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques devrait être voisin de 7-8 jours.

6. Contre indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

7. Précautions d'emploi et interaction

L'évaluation du statut de la mutation de l'EGFR doit être effectuée avant la prescription initiale (voir indication).

Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire l'efficacité de l'erlotinib tandis que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter sa toxicité. La prise concomitante de ce type de molécules doit être évitée.

L'erlotinib est un inhibiteur puissant du CYP1A1, il est donc important de surveiller toute association avec des molécules dégradées par le CYP3A4.

Une attention particulière doit être exercée lors de l'association de la ciprofloxacine ou des inhibiteurs puissants du CYP1A2 à l'erlotinib.

Chez les patients qui présentent de manière inexplicable de nouveaux symptômes pulmonaires et/ou une majoration de ces symptômes tels que dyspnée, toux et fièvre, le traitement par Tarceva® doit être interrompu dans l'attente d'explorations diagnostiques.

Des interactions avec des dérivés coumariniques, notamment la warfarine, ayant conduit à une augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) et à des hémorragies, dans certains cas fatales, ont été rapportées chez des patients recevant Tarceva®. Chez les patients conjointement traités par un dérivé coumarinique, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.

L'association de Tarceva® avec une statine peut augmenter le risque de myopathie induite par les statines.

Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva®, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva®. Si l'utilisation de la ranitidine est envisagée, elle doit l'être de

façon espacée ; par ex. Tarceva® doit être pris au moins 2 heures avant ou 10 heures après la ranitidine.

8. Grossesse et allaitement

Grossesse

Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement. Il n'existe pas de données suffisantes relatives à l'utilisation de l'erlotinib chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à éviter une grossesse pendant le traitement et pour au moins les 2 semaines qui suivent la fin de celui-ci. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement ne doit être poursuivi que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque pris pour le fœtus.

Allaitement

En l'absence de données sur l'excrétion de l'erlotinib dans le lait maternel et en raison des dangers potentiels pour le nourrisson, l'allaitement est déconseillé lors d'un traitement par Tarceva®.

9. Effets indésirables

Classe de système d'organe	Très fréquents (≥1/10)	Fréquents (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquents (≥1/1 000 à <1/100)
Affections oculaires		-Kératite -Conjonctivite	-Modifications des cils
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		-Epistaxis	-Affections Pulmonaires Interstitielles (API) graves
Affections Gastro-intestinales	- Diarrhées	-Hémorragies Gastro-intestinales	-Perforations gastro-intestinales
Affections hépatobiliaires	-Anomalies Des explorations		

fonctionnelles hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-Alopécie - Sécheresse cutanée -Paronychie - Fissures de la peau	-Hirsutisme -Modification des sourcils -Ongles cassants et perte des ongles -Réactions cutanées légères telles que hyperpigmentation
--	---	---

Tableau 7 Effets indésirables rapportés pour l'erlotinib

2. Gefitinib IRESSA® (EGFR)

1. Forme, présentation et composition

Chaque comprimé d'IRESSA® contient 250 mg de gefitinib (AstraZeneca, 2009)

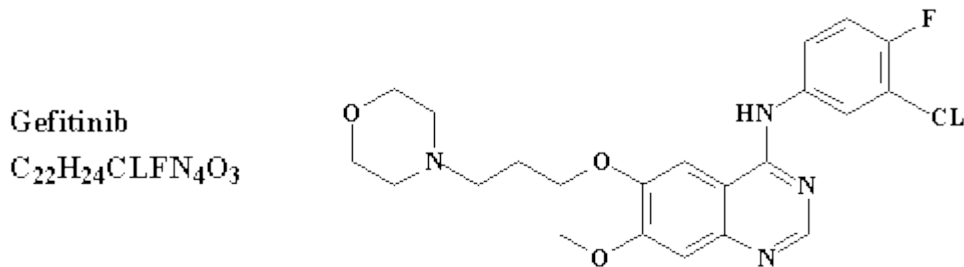


Figure 33 Le gefitinib



Figure 34 Présentation de l'IRESSA®

Excipient :

Noyau du comprimé: Lactose monohydraté, Cellulose microcristalline (E460), Croscarmellose sodique, Povidone (K29-32) (E1201), Laurilsulfate de sodium, Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé : Hypromellose (E464), Macrogol 300, Dioxyde de titane (E171), Oxyde de fer jaune (E172), Oxyde de fer rouge (E172)

Prix: 2272,50 euros (30 comprimés).

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

2. Mécanisme d'action

Le gefitinib est une petite molécule inhibitrice sélective de la tyrosine kinase de l'EGFR et est un traitement efficace pour les patients ayant une tumeur avec mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR quelque soit la ligne de traitement. Aucune activité clinique significative n'a été montrée chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR.

3. Indications thérapeutiques

IRESSA® est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK. En effet, La mutation activatrice de l'EGFR dans une cellule cancéreuse est un facteur important dans la croissance de la cellule tumorale en bloquant l'apoptose, en augmentant la production de facteurs angiogéniques et en facilitant les processus de métastases.

4. Posologie

La posologie recommandée d'IRESSA® est de un comprimé de 250 mg une fois par jour

La sécurité et l'efficacité d'IRESSA® n'ont pas été établies chez les enfants et chez les adolescents âgés de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'IRESSA® dans l'indication du CBNPC pour une population pédiatrique.

Les patients présentant une diarrhée mal tolérée ou des réactions indésirables cutanées, peuvent être pris en charge efficacement par une courte interruption du traitement (jusqu'à 14 jours) suivie de sa reprise à la dose de 250 mg.

5. Pharmacologie

Après administration orale du gefitinib, l'absorption est modérément lente et le pic des concentrations plasmatiques de gefitinib est généralement atteint en 3 à 7 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 59 % chez les patients cancéreux. La fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 90 %.

Les données *in vitro* montrent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont les principaux iso-enzymes du cytochrome P450 impliqué dans le métabolisme oxydatif du gefitinib. Le gefitinib est fortement métabolisé. Cinq métabolites ont été complètement identifiés dans les excréments et 8 métabolites dans le plasma. Le métabolite principal est l'O-desméthyl gefitinib dont le pouvoir inhibiteur de la prolifération cellulaire stimulée par l'EGFR s'avère 14 fois moins puissant que celui du gefitinib. Sa contribution à l'activité clinique du gefitinib est donc peu probable.

Le gefitinib est principalement excrété sous forme de métabolites dans les fèces, avec une élimination rénale du gefitinib et de ses métabolites qui représente moins de 4 % de la dose administrée. La clairance plasmatique totale du gefitinib est de l'ordre de 500 ml/min et la demi-vie terminale moyenne est de 41 heures chez les patients cancéreux.

6. Mode d'administration

Le comprimé peut être pris avec ou sans aliment, chaque jour, approximativement vers la même heure. Celui-ci peut être entièrement avalé avec un peu d'eau ou si l'administration des comprimés entiers n'est pas possible, les comprimés peuvent être administrés après dispersion dans l'eau (non pétillante). Aucune autre boisson ne doit être utilisée.

La dispersion peut être également administrée par sonde naso-gastrique ou par sonde de gastrostomie.

Si une dose d'IRESSA® a été oubliée, elle doit être prise aussitôt que le patient s'en souvient. S'il reste moins de 12 heures avant la prise de la prochaine dose, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Les patients ne doivent pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

7. Contre indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

8. Précautions d'emploi et interaction

Évaluation du statut de la mutation de l'EGFR

La prise concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par ex. phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, barbituriques ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis/*Hypericum perforatum*) peut diminuer l'efficacité du traitement.

Les substances qui inhibent le CYP3A4 peuvent diminuer la clairance du gefitinib. L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants de l'activité du CYP3A4 (ex : kétoconazole, posaconazole, voriconazole, inhibiteurs de protéase, clarithromycine, télichromycine) peut augmenter les concentrations plasmatiques du gefitinib.

Les substances qui entraînent une augmentation significative et durable du pH gastrique peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du gefitinib et par conséquent diminuer l'efficacité d'IRESSA®. De fortes doses d'anti-acides à courte durée d'action pourraient entraîner le même effet si pris régulièrement dans un intervalle de temps rapproché avec l'administration de gefitinib.

Chez les patients traités simultanément par la warfarine et le gefitinib, le temps de prothrombine (TP) ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.

9. Grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants:

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas être enceintes pendant le traitement.

Grossesse:

IRESSA® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si indispensable.

Allaitement:

IRESSA® est contre-indiqué en cas d'allaitement; de ce fait, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement.

10. Effets indésirables

Effets indésirables par système/organe et fréquence		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquents	Anorexie, légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2).
Affections oculaires	Fréquents	Conjonctivite, blépharite et sécheresse oculaire*, généralement d'intensité légère (CTC grade 1).
	Peu fréquents	Érosion de la cornée, réversible et parfois associée à une pousse aberrante des cils.
Affections vasculaires	Fréquents	Hémorragie, tels qu'épistaxis et hématurie.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquents	Affections pulmonaires interstitielles (1,3 %), souvent sévères (CTC grade 3-4). Des cas d'évolution fatale ont été rapportés.
Affections gastro-intestinales	Très fréquents	Diarrhée, généralement légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2). Vomissements, généralement d'intensité légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2). Nausées, généralement d'intensité légère (CTC grade 1). Stomatite, essentiellement d'intensité légère (CTC grade 1)
	Fréquents	<ul style="list-style-type: none"> Déshydratation, secondaire à des diarrhées, nausées, vomissements ou anorexie. Bouche sèche*, essentiellement d'intensité légère (CTC grade 1).
	Peu	Pancréatite, perforation gastro-intestinale.

	fréquents	
Affections hépatobiliaires	Très fréquents	Augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT), essentiellement légères à modérées.
	Fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentations de l'aspartate aminotransférase (ASAT), essentiellement légères à modérées • Augmentations de la bilirubine totale, essentiellement légères à modérées.
	Peu fréquents	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions cutanées, généralement une éruption pustuleuse légère ou modérée (CTC grade 1 ou 2), • parfois prurit avec sécheresse cutanée, incluant des fissures, sur une base érythémateuse.
	Fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • Affections unguéales • Alopécie
	Peu fréquents	Réactions allergiques, incluant des angioedèmes et de l'urticaire
	Rares	<ul style="list-style-type: none"> • Eruptions bulleuses incluant nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe • Vascularite cutanée
	Fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation asymptomatique de la créatininémie • Protéinurie • Cystite
Affections du rein et des voies urinaires	Rares	Cystite hémorragique
Troubles généraux	Très fréquents	Asthénie, essentiellement légère (CTC grade 1).
	Fréquents	Fièvre

T

Tableau 8 Effet indésirables rapportés du gefitinib

3. Lapatinib, Tyverb® (EGFR-HER2)

1. **Forme, présentation et composition**

Comprimés pelliculés contenant 250 mg de lapatinib, sous forme de ditosylate monohydraté de lapatinib. (GlaxoGroupLimited, 2009)

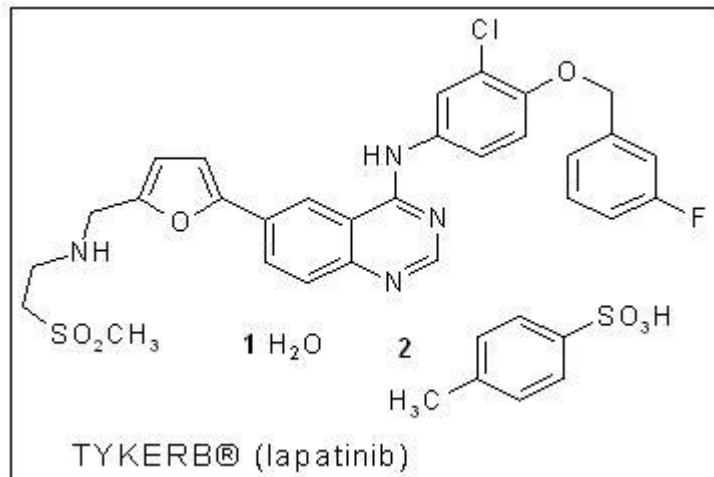


Figure 35 Le lapatinib



Figure 36 présentation du Tyverb

Excipients:

Noyau du comprimé: Cellulose microcristalline, Povidone (K30), Carboxymethylamidon sodique (Type A), Stéarate de magnésium

Pelliculage: Hypromellose, Dioxyde de titane (E171), Macrogol/PEG 400, Polysorbate 80, Oxyde de fer jaune (E172), Oxyde de fer rouge (E172)

Prix: 2537,74 euros (140 cp), 1532,99 euros (84 cp).

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

2. Mécanisme d'action

Le lapatinib, une 4-anilino-quinazoline, est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2), avec une faible dissociation à partir de ces récepteurs (demi-vie supérieure ou égale à 300 minutes). Le lapatinib inhibe la croissance des cellules tumorales dépendantes des récepteurs Erb *in vitro* et chez plusieurs espèces animales.

3. Indications thérapeutiques

Tyverb® est indiqué, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) :

-En association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique.

-En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase.

4. Posologie

Posologie de Tyverb en association avec la capécitabine:

La posologie recommandée de Tyverb est de 1 250 mg (soit cinq comprimés) en une prise par jour, en continu.

La dose recommandée de capécitabine est de 2 000 mg/m²/jour, en deux prises à 12 heures d'intervalle, du jour J1 à J14 d'un cycle de 21 jours. La capécitabine doit être prise au cours d'un repas, ou dans les 30 minutes suivant la prise alimentaire.

Posologie de Tyverb® en association avec un inhibiteur de l'aromatase:

La posologie recommandée de Tyverb® est de 1 500 mg (soit six comprimés) en une prise par jour, en traitement continu.

Posologie de Tyverb® en cas de toxicité

Le traitement par Tyverb® doit être arrêté en cas de diminution symptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), ce qui constitue un événement de grade 3 ou plus selon la classification du NCI – CTCAE (« National Cancer Institute - Common Terminology Criteria Adverse Event »), ou si la valeur de la FEVG décroît à une valeur inférieure à la limite normale. Tyverb® pourra être ré-administré à une posologie réduite (1000 mg/jour quand il est administré avec la capécitabine ou 1250 mg/jour quand il est administré avec un inhibiteur de l'aromatase) après une interruption d'au moins 2 semaines et à condition que la FEVG soit revenue à une valeur normale et que le patient soit asymptomatique.

Le traitement par Tyverb® devra être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires de grade 3 ou plus selon la classification du NCI - CTCAE.

Une interruption ou un arrêt du traitement par Tyverb® doit être envisagé chez les patients présentant une toxicité de grade 2 ou plus selon la classification du NCI - CTCAE. Après diminution de la toxicité, soit un retour au grade 1 ou à la normale, la reprise du traitement pourra être envisagée à une posologie de 1 250 mg/jour, en association avec la capécitabine ou 1 500 mg/jour, en association avec un inhibiteur de l'aromatase. En cas de réapparition de la toxicité, le traitement par Tyverb® pourra être repris à une posologie réduite (1 000 mg/jour en association avec la capécitabine ou 1250 mg/jour en association avec un inhibiteur de l'aromatase).

Enfants: Tyverb® n'est pas recommandé chez l'enfant du fait de l'insuffisance des données en termes de sécurité et d'efficacité.

5. Pharmacologie

La biodisponibilité absolue suite à l'administration orale de lapatinib n'est pas connue mais l'absorption est incomplète et variable (coefficient de variation de l'ASC (Aire Sous la Courbe) d'environ 70 %). Les concentrations sériques apparaissent après un temps de latence médian de 0,25 heure (intervalle compris entre 0 et 1,5 heure). Les pics des concentrations plasmatiques (Cmax) de lapatinib sont atteints environ 4 heures après administration.

Le lapatinib est fortement lié (plus de 99 %) à l'albumine et à l'alpha-1 glycoprotéine acide. Des études *in vitro* indiquent que le lapatinib est un substrat pour les transporteurs BCRP (ABCG1) et pour la glycoprotéine p (ABCB1).

Le lapatinib est fortement métabolisé, principalement par les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5, avec une faible contribution des cytochromes CYP2C19 et CYP2C8 conduisant à la formation de nombreux métabolites oxydés.

La demi-vie d'élimination du lapatinib mesurée après administration de doses uniques augmente proportionnellement à l'augmentation des doses. Cependant, après administration quotidienne de lapatinib, l'état d'équilibre est observé dans les 6 à 7 jours, indiquant une demi-vie effective de 24 heures.

6. Mode d'administration

La dose quotidienne de Tyverb® ne doit pas être divisée. Tyverb® doit être pris au moins une heure avant, ou une heure après un repas.

En cas d'oubli d'une prise, la dose oubliée ne devra pas être remplacée et la suivante sera prise comme prévu à la posologie journalière recommandée.

7. Contre indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

8. Précautions d'emploi et interaction

La surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2), définie par un score IHC3+, ou IHC2+ par immunohistochimie avec amplification génique, ou par amplification génique seule, est nécessaire à la mise en place du traitement.

Chez tous les patients, une évaluation de la fonction cardiaque, incluant la détermination de la FEVG devra être réalisée préalablement à toute initiation de traitement par Tyverb® afin de s'assurer que la valeur de base de la FEVG se situe dans les limites normales. La FEVG devra être contrôlée tout au long du traitement par Tyverb® afin de s'assurer de l'absence de diminution de la FEVG en dessous des valeurs limites acceptables.

L'utilisation de lapatinib a été associée à des cas de toxicité pulmonaire, notamment des atteintes pulmonaires interstitielles et des pneumopathies. Les patients devront être étroitement surveillés afin de détecter les symptômes d'une éventuelle toxicité pulmonaire (dyspnée, toux, fièvre). Le traitement doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes de grade 3 ou plus, selon le NCI – CTCAE. La toxicité pulmonaire peut être sévère et conduire à une insuffisance respiratoire. Des cas de décès ont été rapportés, la causalité de ces décès étant cependant incertaine.

La fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit être évaluée avant l'initiation du traitement puis mensuellement

Des cas de diarrhée, parfois sévère, ont été rapportés sous traitement par Tyverb®. A l'initiation du traitement, le transit intestinal des patients et autres symptômes (tels que fièvre, crampes, nausée, vomissements, sensation vertigineuse et soif) doivent être évalués pour détecter tout changement pendant le traitement et identifier les patients à risque plus élevé de diarrhées. Il est indispensable de demander aux patients de signaler rapidement toute modification de leur transit intestinal. Une prise en charge précoce de la diarrhée à l'aide de médicaments anti-diarrhéiques est importante. En cas de diarrhée sévère, une réhydratation hydro-électrolytique orale ou intraveineuse peut s'avérer nécessaire avec interruption ou arrêt du traitement par Tyverb®.

Le lapatinib est essentiellement métabolisé via le cytochrome CYP3A. La co-administration de Tyverb® avec les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 (par exemple : ritonavir, saquinavir, télichromycine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, nefazodone) doit être évitée. La co-administration de Tyverb® avec des inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4 devra faire l'objet d'une attention particulière et les effets indésirables devront être étroitement surveillés.

La solubilité du lapatinib est pH-dépendante. L'administration concomitante d'un traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique doit être évitée, en raison du risque de diminution de la solubilité et de l'absorption du lapatinib.

9. Grossesse et allaitement

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception et d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par Tyverb®.

Grossesse:

Tyverb® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue

Allaitement

L'allaitement doit être interrompu chez les femmes recevant un traitement contenant Tyverb.

10. Effets indésirables

Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité (incluant anaphylaxie)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie.
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Céphalées
Affections cardiaques	Fréquent	Diminution de la fraction

		d'éjection ventriculaire gauche
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Epistaxis, toux, dyspnée.
	Peu fréquent	Atteinte pulmonaire interstitielle / pneumopathie.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhées pouvant conduire à une déshydratation, nausée, vomissements, dyspepsie, stomatite, constipation, douleurs abdominales.
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Constipation
	Fréquent	Hyperbilirubinémie, hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash (incluant dermatite acnéiforme), sécheresse cutanée, érythrodysesthésie palmo-plantaire, alopecie, prurit.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Affections de l'ongle (incluant paronychie)
	Très fréquent	Douleurs au niveau des extrémités, douleurs dorsales, arthralgies.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, inflammation des muqueuses, asthénie.

Tableau 9 Effets indésirables rapportés pour le Lapatinib

VI. Les inhibiteurs de tyrosines kinases "multi-cibles"

1. Imatinib, Glivec® (Abl, KIT, PDGFR)

1. **Forme, présentation et composition**

GLIVEC® 100 mg : Comprimés dosés à 100 mg d'imatinib sous forme de mésilate en boîte de 60 comprimés (Novartis, 2005)

GLIVEC® 400 mg : Comprimés dosés à 400 mg d'imatinib sous forme de mésilate en boîte de 30 comprimés

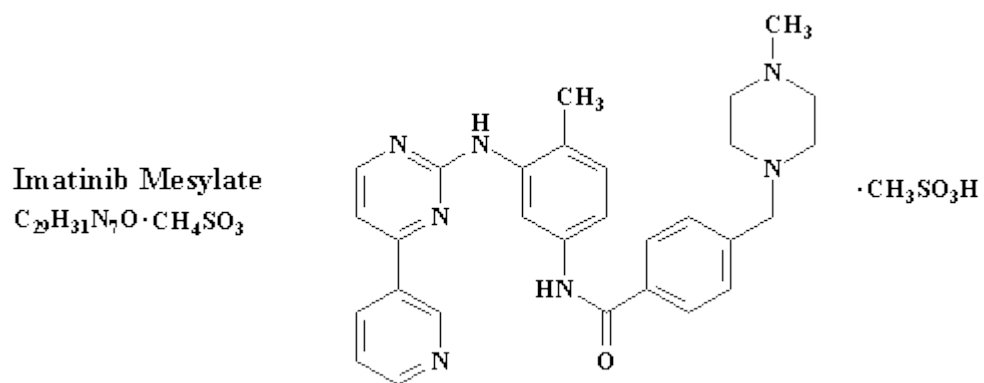


Figure 37 L'imatinib



Figure 38 Présentation du Glivec

Excipients:

- Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

- Pelliculage du comprimé : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)

Prix: 1 159,97 euros (100mg), 2 294, 30 euros (400mg).

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en hématologie, en oncologie, en médecine interne ou en gastro-entérologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

2. Mécanisme d'action

L'imatinib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase qui inhibe puissamment la tyrosine kinase Bcr-Abl au niveau cellulaire *in vitro* et *in vivo*. Le produit inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chromosome Philadelphie positives. *In vivo*, le produit présente une activité anti-tumorale lorsqu'il est administré en monothérapie chez l'animal porteur de cellules tumorales Bcr-Abl positives. L'imatinib est également un inhibiteur des tyrosines kinases du récepteur du PDGF (platelet-derived growth factor), PDGF-R et du SCF (stem cell factor) c-Kit et il inhibe les processus cellulaires médiés par le PDGF et le SCF. *In vitro*, l'imatinib inhibe la prolifération et induit une apoptose des cellules de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), qui expriment une mutation activatrice du kit.

3. Indications thérapeutiques

Traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (Bcr-ABL) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.

Traitement des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique. L'effet de Glivec® sur l'issue d'une greffe de moelle osseuse n'a pas été évalué.

Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - GastroIntestinal Stromal Tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques. Chez l'adulte, l'efficacité de Glivec® est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC et sur les taux de réponses objectives dans les GIST.

L'expérience du traitement par Glivec® chez l'enfant atteint de LMC est très limitée.

4. Posologie

Posologie pour la LMC:

Patients en phase chronique de LMC : la posologie recommandée est de 400 mg/j. La phase chronique est définie par l'ensemble des critères suivants : blastes < 15 % dans le sang et la moelle osseuse, basophiles dans le sang < 20 %, plaquettes > 100 x 10⁹/l.

Patients en phase accélérée : la posologie recommandée est de 600 mg/j. La phase accélérée est définie par la présence d'un des critères suivants : blastes ≥ 15 % mais < 30 % dans le sang ou la moelle osseuse, blastes plus promyélocytes ≥ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse (à condition que blastes < 30 %), basophiles dans le sang ≥ 20 %, plaquettes < 100 x 10⁹/l indépendamment du traitement.

Patients en crise blastique : la posologie recommandée est de 600 mg/j. La crise blastique est définie par la présence de blastes ≥ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse ou un envahissement extramédullaire autre qu'une hépatosplénomégalie.

Chez l'enfant, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m²). Les doses journalières recommandées chez l'enfant sont de 260 mg/m² dans la LMC en phase chronique et de 340 mg/m² dans la LMC en phase avancée. Cependant, la dose journalière totale chez l'enfant ne doit pas être supérieure aux doses équivalentes chez l'adulte, c'est-à-dire respectivement 400 et 600 mg.

Posologie dans les GIST :

Patients atteints de GIST malignes non résecables et/ou métastatiques : la posologie recommandée est de 400 mg/j. Il existe des données limitées concernant

l'effet de l'augmentation des doses de 400 mg à 600 mg chez des patients en progression lorsqu'ils sont traités à la plus faible dose.

LMC			GIST
Phase chronique	Phase accélérée	Crise blastique	400 mg/jour
400 mg/jour	600 mg/jour	600mg/jour	

5. Pharmacologie

La biodisponibilité absolue moyenne est de 98 % pour la formulation gélule. Il existe une forte variabilité inter-patient de l'ASC de l'imatinib plasmatique après une prise orale. Lorsqu'il est pris au cours d'un repas riche en lipides, le taux d'absorption de l'imatinib est peu réduit (diminution de 11 % de la C_{max} et prolongation de 1,5 h de t_{max}), avec une légère diminution de l'ASC (7,4 %) comparée à une prise à jeun. La fraction liée aux protéines plasmatiques est approximativement de 95 %, sur la base des études *in vitro* ; il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alpha-glycoprotéines acides, et dans une faible mesure aux lipoprotéines.

Chez l'homme, le principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-déméthylé qui présente *in vitro* une activité similaire à l'imatinib. Le CYP3A4 est le principal enzyme du cytochrome P450 humain catalysant la biotransformation de l'imatinib.

Après administration d'une dose orale d'imatinib, environ 81 % de la dose est éliminée au bout de 7 jours (68 % dans les fèces et 13 % dans les urines). La forme inchangée représente 25 % de la dose (5 % dans les urines, 20 % dans les fèces), le reste étant composé de métabolites. La demi-vie est d'environ 18 h.

6. Mode d'administration

La dose prescrite doit être administrée par voie orale, au cours d'un repas et avec un grand verre d'eau, afin de réduire le risque d'irritations gastro-intestinales au

minimum. La dose journalière peut être administrée en une prise ou être répartie en 2 prises, une le matin et une le soir.

Pour les patients incapables d'avalier 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 du (des) comprimé(s).

7. Contre-indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

8. Précautions d'emploi et interaction

Lorsque Glivec® est co-administré avec d'autres médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles:

- L'utilisation concomitante d'imatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 [par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, ou *hypericum perforatum* (millepertuis)], peut réduire significativement l'exposition systémique à Glivec® et augmenter potentiellement le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée.
- Le métabolisme de Glivec® est principalement hépatique, et seulement 13 % de l'excrétion est rénale. Glivec® ne devra être utilisé chez un patient ayant une insuffisance hépatique sévère qu'après une évaluation détaillée du rapport bénéfice/risque. patients traités. Il est donc fortement recommandé de peser régulièrement les patients.

Des cas de rétention hydrique sévère (épanchement pleural, oedème, oedème pulmonaire, ascite) ont été décrits chez environ 1 à 2 % des patients traités. Il est donc fortement recommandé de peser régulièrement les patients. Une prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen plus approfondi et, si nécessaire,

l'instauration d'un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques devront être entreprises.

Dans les études cliniques, l'incidence de ces effets indésirables était augmentée chez les patients âgés ainsi que chez ceux ayant des antécédents cardiaques. La prudence est donc recommandée chez des patients présentant un dysfonctionnement cardiaque.

Des numérations formules sanguines doivent être effectuées régulièrement : le traitement par Glivec® de patients atteints de LMC a été associé à une neutropénie ou une thrombopénie. Cependant, la survenue de ces cytopénies est vraisemblablement liée au stade de la maladie traitée : elles ont été plus fréquemment retrouvées chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique que chez ceux en phase chronique de la LMC. Le traitement peut alors être interrompu ou la dose réduite.

9. Grossesse et allaitement

Grossesse : Le risque potentiel pour le fœtus est inconnu. Glivec® ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être conseillée pendant le traitement.

Allaitement : Chez l'animal, l'imatinib et/ou ses métabolites sont largement excrétés dans le lait. Par précaution, en l'absence de données cliniques, les femmes traitées par Glivec® ne devraient pas allaiter.

10. Effets indésirables

Infections et infestations	Peu fréquent Septicémie, pneumonie, herpès simplex, zona, infection des voies respiratoires supérieures, gastroentérites
Troubles du système sanguin et lymphatique :	Très fréquent Neutropénie, thrombopénie, anémie Fréquent Neutropénie fébrile

	Peu fréquent Pancytopenie, dépression médullaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Fréquent Anorexie Peu fréquent Déshydratation, hyperuricémie, hypokaliémie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, goutte, hypophosphatémie Rare Hyperkaliémie, hyponatrémie
Troubles psychiatriques :	Peu fréquent Dépression, anxiété, diminution de la libido Rare Confusion
Troubles du système nerveux :	Très fréquent Céphalées Fréquent Sensations vertigineuses, troubles du goût, paresthésies, insomnie Peu fréquent Hémorragie cérébrale, syncope, neuropathie périphérique, hypoesthésie, somnolence, migraine, troubles de la mémoire Rare Œdème cérébral, hypertension intracrânienne, convulsion
Troubles oculaires :	Fréquent Conjonctivite, sécrétions lacrymales augmentées, vue trouble Peu fréquent Irritation oculaire, hémorragie conjonctivale, yeux secs, oedème orbitaire Rare Œdème maculaire, oedème papillaire, hémorragie rétinienne, hémorragie du vitré, glaucome
Troubles de l'oreille et du conduit auditif :	Peu fréquent Vertiges, acouphènes
Troubles cardiaques	Peu fréquent Insuffisance cardiaque, oedème pulmonaire, tachycardie Rare Épanchement péricardique, péricardite
Troubles vasculaires	Peu fréquent Hématome, hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices, extrémités froides Rare Thrombose, embolie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent Épistaxis, dyspnée, Peu fréquent Épanchement pleural, toux, douleur pharyngolaryngée Rare Fibrose pulmonaire, pneumonie interstitielle
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsies, douleur abdominale

	<p>Fréquent Ballonnements, flatulences, constipation, reflux gastro-oesophagien, mucite</p> <p>Peu fréquent Hémorragie gastro-intestinale, méléna, ascite, ulcère gastrique, gastrite, éructation, sécheresse de la bouche</p> <p>Rare Colite, ileus, obstruction intestinale, pancréatite</p>
Troubles hépato-biliaires :	<p>Fréquent Élévation des enzymes hépatiques</p> <p>Peu fréquent Ictère, hépatite, hyperbilirubinémie</p> <p>Rare Insuffisance hépatique</p>
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :	<p>Très fréquent Œdème périorbitaire, dermatite/eczéma/rash</p> <p>Fréquent Œdème de la face, œdème des paupières, prurit, érythème, peau sèche, alopecie, sueurs nocturnes</p> <p>Peu fréquent Pétéchies, contusion, hypersudation, urticaire, ongles cassants, réaction de photosensibilité, purpura, hypotrichose, chéilite, hyperpigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée, psoriasis, dermatite exfoliative, éruption bulleuse</p> <p>Rare Angioedème, éruption vésiculaire, syndrome de Stevens-Johnson</p>
Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os :	<p>Très fréquent Spasmes et crampes musculaires, douleurs musculosquelettiques incluant les arthralgies</p> <p>Fréquent Gonflement des articulations</p> <p>Peu fréquent Sciatique, raideur articulaire et musculaire</p>
Troubles rénaux et urinaires	<p>Peu fréquent Insuffisance rénale, douleur rénale, pollakiurie, hématurie</p>
Troubles des organes de reproduction et des seins :	<p>Peu fréquent Gynécomastie, gonflement des seins, œdème du scrotum, ménorragie, douleur des mamelons, troubles sexuels</p>
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration	<p>Très fréquent Rétention hydrique et œdème, fatigue</p> <p>Fréquent Pyrexie, faiblesse, raideur</p> <p>Peu fréquent Malaise, hémorragie</p> <p>Rare Anasarque, hémorragie tumorale, nécrose tumorale</p>
Investigations :	<p>Fréquent Prise de poids</p> <p>Peu fréquent Augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la créatininémie, perte de poids, augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la lactico-déshydrogénase</p>

Tableau 10 Principaux effets indésirables rapportés pour l'imatinib

2. Nilotinib, Tasigna® (ABL, PDGFR, KIT, Eph B4)

1. Forme, présentation et composition

Gélules contenant 150 mg ou 200mg de nilotinib (sous forme de chlorhydrate monohydraté). (Novartis, 2007)

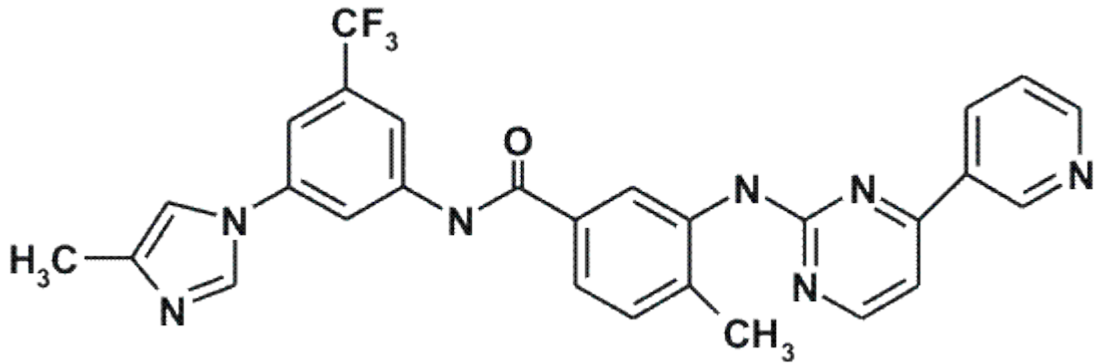


Figure 39 Le nilotinib



Figure 40 Présentation du Tasigna

Excipients :

Contenu de la gélule : Lactose monohydraté, Crospovidone , Poloxamère 188 , Silice colloïdale anhydre , Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule : Gélatine, Dioxyde de titane (E171), Oxyde de fer jaune (E172)

Prix: 1043,64 euros (28 gélules à 200 mg), 4097,65 euros (112 gélules à 200 mg).

Non remboursable à la date du 08.07.11 dans le traitement chez l'adulte de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive en phase chronique, nouvellement diagnostiquée. De même pour la forme gélules à 150 mg.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

2. Mécanisme d'action

Le nilotinib est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase ABL de l'oncoprotéine Bcr-ABL, à la fois dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives. 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. En raison de cette activité biochimique, le nilotinib inhibe de manière sélective la prolifération et induit l'apoptose au niveau des lignées cellulaires et des cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives, chez les patients atteints de LMC. Dans les modèles murins de LMC, en cas d'administration orale, le nilotinib en monothérapie réduit la charge tumorale et prolonge la survie.

Le nilotinib a peu ou pas d'effet contre la majorité des autres protéines kinases examinées (y compris Src), à l'exception des kinases des récepteurs PDGF, Kit et Ephrine qu'il inhibe à des concentrations comprises dans l'intervalle atteint après une administration orale aux doses thérapeutiques recommandées dans le traitement de la LMC.

3. Indications thérapeutiques

Tasigna® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

4. Posologie

La posologie recommandée de Tasigna® est de 300 mg deux fois par jour.

L'utilisation dans la population pédiatrique n'est donc pas recommandée compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Il peut être nécessaire d'interrompre provisoirement le traitement par Tasigna® et/ou réduire la posologie en cas de toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie) non reliées à la leucémie sous-jacente.

En cas de toxicité extra-hématologique modérée ou sévère cliniquement significative, le traitement doit être interrompu et il pourra être repris à la dose de 400 mg une fois par jour après résolution de la toxicité. Si cela est cliniquement justifié, une nouvelle augmentation de la posologie à 300 mg deux fois par jour doit être envisagée.

Elévation des taux sériques de lipase : En cas d'élévation des taux sériques de lipase de grade 3 ou 4, il faut réduire la posologie à 400 mg une fois par jour ou interrompre le traitement. Les taux sériques de lipase doivent être contrôlés une fois par mois ou lorsque cela est cliniquement justifié.

Elévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques : En cas d'élévation de la bilirubine et des transaminases hépatiques de grade 3 ou 4, il faut réduire la posologie à 400 mg une fois par jour ou interrompre le traitement. La bilirubinémie et les taux de transaminases hépatiques doivent être contrôlés une fois par mois ou lorsque cela est cliniquement justifié.

5. Pharmacologie

Les concentrations maximales du nilotinib sont atteintes 3 heures après une administration orale. L'administration de Tasigna® 30 minutes ou 2 heures après la prise d'aliments augmente la biodisponibilité du nilotinib de respectivement 29 % et 15 %.

Le rapport des concentrations sang/plasma du nilotinib est de 0,71. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %.

Le nilotinib est essentiellement métabolisé par le CYP3A4, avec une éventuelle contribution mineure du CYP2C8.

Après l'administration d'une dose unique de nilotinib marqué de manière radioactive chez des sujets sains, plus de 90 % de la dose s'éliminaient dans les 7 jours, principalement dans les selles (94 % de la dose).

6. Mode d'administration

Tasigna® doit être pris deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle environ, en-dehors des repas. La gélule doit être avalée entière avec de l'eau. Le patient ne doit consommer aucun aliment pendant les deux heures précédant la prise du médicament et pendant une heure au moins après celle-ci. En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante selon le schéma posologique habituel.

Pour les patients qui ne peuvent avaler les gélules, le contenu de chaque gélule peut être dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes et doit être avalé immédiatement. Il ne doit pas être utilisé plus d'une cuillère à café de compote de pommes ou d'autres aliments que la compote de pommes.

7. Contre indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

8. Précautions d'emploi et interaction

L'emploi de Tasigna® nécessite des précautions particulières. En effet lors des essais cliniques, des aplasies médullaires ont été observées. Il convient donc de pratiquer un hémogramme complet toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, et une fois par mois ensuite. De plus, Tasigna® doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc ou présentant un risque significatif de développer un allongement de l'intervalle QTc. Il est conseillé de surveiller étroitement un effet sur l'intervalle QTc et de réaliser un ECG initial avant l'instauration du traitement par Tasigna®.

L'administration concomitante de Tasigna® avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (incluant, mais de manière non exhaustive, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine, ritonavir) doit être évitée.

L'administration concomitante des autres médicaments inducteurs du CYP3A4 (par ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou le millepertuis) diminue aussi probablement l'exposition au nilotinib de manière cliniquement significative.

9. Grossesse et allaitement

Grossesse: Tasigna® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme justifie le traitement par le nilotinib. En cas d'utilisation en cours de grossesse, la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement: Tasigna® ne doit pas être pris pendant l'allaitement.

10. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables mis en évidence lors des effets cliniques sont représentés dans le tableau suivant.

Classification par systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausée
	Fréquent	Constipation, diarrhées, vomissement, douleurs abdominales, dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée, prurit
	Fréquent	Alopécie, sécheresse cutané
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgies
	Fréquent	Arthralgies, spasmes musculaires, douleurs aux extrémités
Troubles hématologiques	Très fréquent	Thrombopénie, neutropénie
	Fréquent	anémie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
	Fréquent	Asthénie, œdème périphérique

3. Sunitinib, SUTENT® (PDGFR, KIT, VEGFR, CSF-1R, RET, FLT3)

1. **Forme, présentation et composition**

Chaque gélule contient du malate de sunitinib, équivalent à 12,5 mg, 25mg et 50mg de sunitinib (Pfizer, 2006)

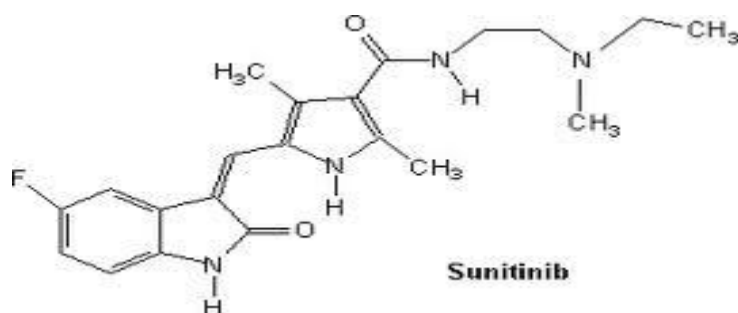


Figure 41 Le sunitinib



Figure 42 Présentation du Sutent

Prix: 1438,05 euros (28 gélules à 12,5 mg), 2850,45 euros (28 gélules à 25 mg), 5675,25 euros (28 gélules à 50 mg).

Non remboursable à la date du 07.01.2011 dans l'indication « Tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte ».

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

2. Mécanisme d'action

Le sunitinib inhibe plusieurs récepteurs à tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance tumorale, la néoangiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer. Le sunitinib a été identifié comme un inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β), des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3), du récepteur du facteur de cellule souche (KIT), du récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), du récepteur du facteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET). Les tests biochimiques et cellulaires ont montré que le principal métabolite du sunitinib présentait le même pouvoir inhibiteur que le sunitinib.

3. Indications thérapeutiques

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)

SUTENT est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par le mésilate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

Cancer du rein métastatique (MRCC)

SUTENT est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés / métastatiques (MRCC) chez l'adulte.

Tumeur neuroendocrine du pancréas (pNET)

SUTENT est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie, chez l'adulte.

4. Posologie

Dans les GIST et les MRCC,

La dose de SUTENT® recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, correspondant à un cycle complet de 6 semaines.

Dans les pNET

La dose de SUTENT® recommandée est de 37,5 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne, sans fenêtre thérapeutique préétablie.

La tolérance et l'efficacité de SUTENT® n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. Il n'y a pas de données disponibles

L'utilisation de SUTENT® dans la population pédiatrique est déconseillée.

5. Pharmacologie

Sous l'effet répété des doses journalières, le sunitinib s'accumule et sa concentration est multipliée par 3 à 4, et celle de son principal métabolite actif par 7 à 10. Les concentrations à l'équilibre du sunitinib et de son principal métabolite actif sont atteintes en 10 à 14 jours. Au 14 jour, les concentrations plasmatiques cumulées du sunitinib et de son métabolite actif sont comprises entre 62,9 et 101 ng/ml et correspondent aux concentrations cibles. Le principal métabolite actif représente 23 à 37 % de l'exposition au médicament.

La liaison du sunitinib et de son principal métabolite actif aux protéines plasmatiques humaines est respectivement de 95 et 90 % et ne semble pas dépendre de la concentration. Le sunitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4, isoforme du cytochrome P450, qui produit son principal métabolite actif, le deséthyl de sunitinib, lequel est ensuite de nouveau métabolisé par la même isoenzyme.

L'excrétion se fait principalement par les selles (61 %) ; seulement 16 % de la dose de sunitinib administrée est éliminée par voie rénale sous la forme de substance active inchangée ou de ses métabolites. Les valeurs de la clairance orale totale (CL/F) étaient

comprises entre 34 et 62 l/h. Après administration orale chez des volontaires sains, les demi-vies d'élimination du sunitinib et de son principal métabolite actif déséthylyé sont respectivement comprises entre environ 40 et 60, et 80 et 110 heures.

6. Mode d'administration

SUTENT® peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit prendre la dose habituellement prescrite, le jour suivant.

7. Contre indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

8. Précautions d'emploi et interaction

L'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, car elle peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques du sunitinib.

L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, car elle peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques du sunitinib.

Une modification de la couleur de la peau, probablement due à la couleur du principe actif (jaune), est un effet indésirable fréquent, survenant chez environ 30 % des patients. Les patients doivent également être avertis qu'une dépigmentation de la peau ou des cheveux peut également survenir pendant le traitement par sunitinib.

Des hémorragies pulmonaires mortelles sont survenues chez 2 patients (~1,8 %) recevant du SUTENT au cours d'un essai clinique de phase II portant sur des patients atteints de cancers du poumon métastatiques non à petites cellules (CPNPC). L'utilisation de SUTENT n'est donc pas autorisée chez les patients atteints de CPNPC.

Les événements hémorragiques, dont certains ont été d'issue fatale, rapportés après la mise sur le marché sont des hémorragies gastro-intestinales, respiratoires,

tumorales, du tractus urinaire et cérébrale. Les évaluations de routine du risque hémorragique doivent comprendre une numération formule sanguine et un examen physique. L'épistaxis a été l'effet indésirable hémorragique le plus fréquemment rapporté, celui-ci étant survenu chez environ la moitié des patients présentant des tumeurs solides et ayant eu des événements hémorragiques. Certains de ces épistaxis ont été sévères, mais ont très rarement évolué vers le décès.

Une surveillance stricte est recommandée chez les patients présentant des signes cliniques et symptômes d'insuffisance cardiaque chronique, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque cardiaques et/ou des antécédents de maladie coronarienne. Il est conseillé aux médecins de bien apprécier ce risque par rapport aux bénéfices escomptés du traitement. L'apparition de signes cliniques ou symptômes d'ICC chez ces patients devra être soigneusement surveillée au cours du traitement par sunitinib. Des évaluations initiales et périodiques de la FEVG devront être envisagées chez les patients traités par sunitinib. Chez les patients sans facteurs de risques cardiaques, une évaluation initiale de la fraction d'éjection devra être envisagée.

L'allongement de l'intervalle QT peut entraîner une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires y compris une torsade de pointes. Une torsade de pointes a été observée chez moins de 0,1 % des patients ayant reçu du sunitinib. Le sunitinib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant déjà présenté un allongement de l'intervalle QT, ainsi que chez ceux qui prennent des anti-arythmiques ou présentant une pathologie cardiaque préexistante, une bradycardie ou des troubles électrolytiques. L'administration concomitante de sunitinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 devra être limitée en raison de la possible augmentation des concentrations plasmatiques de sunitinib.

Une évaluation par tests biologiques de la fonction thyroïdienne préalable au traitement par sunitinib est recommandée chez tous les patients. Les patients atteints d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie préexistante devront être traités conformément à la pratique médicale standard. Au cours du traitement par sunitinib, une surveillance de routine de la fonction thyroïdienne devra être effectuée tous les 3 mois.

Les interventions dentaires invasives sont également un facteur de risque identifié. Avant d'instaurer un traitement par SUTENT, un examen dentaire et des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés. Les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible chez les patients qui ont reçu précédemment ou qui reçoivent des biphosphonates par voie intraveineuse.

9. Grossesse et allaitement

Grossesse

SUTENT® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez des femmes n'utilisant pas de méthode de contraception efficace, à moins que les bénéfices escomptés ne justifient le risque potentiel pour le fœtus. Si SUTENT® est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte en cours de traitement par SUTENT®, elle devra être avertie des risques potentiels pour le fœtus. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace et d'éviter d'être enceintes au cours du traitement par SUTENT®.

Allaitement

Dans la mesure où les substances actives sont généralement excrétées dans le lait maternel et où il existe un risque potentiel d'événements indésirables graves chez le nouveau-né, les femmes ne doivent pas allaiter pendant un traitement par SUTENT®.

10. Effets indésirables

Système organe classe	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, neutropénie, thrombopénie
	Fréquent	Leucopénie, lymphopénie
Affections endocriniennes	Très fréquent	hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit

Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Trouble du goût; céphalées
	Fréquent	Paresthésies, sensation vertigineuse, neuropathie périphérique, hypoesthésie
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension
Affection respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Chromaturie
Affections gastrointestinales	Très fréquent	Diarrhée, nausée, vomissements, stomatite, dyspepsie, douleur abdominale, flatulence, douleur buccale
	Fréquent	Glossodynie, constipation, sécheresse de la bouche, reflux gastro-oesophagien, aphte buccale, gêne buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Coloration jaune de la peau, erythrodysesthésie palmo-plantaire, rash, modification de la couleur des cheveux
	Fréquent	Sécheresse de la peau, alopecie, dermatite, œdème péri-orbital, réaction cutanée, érythème, eczéma, prurit, hyperpigmentation de la peau, exfoliation cutanée, ampoule, lésion cutanée
Affections musculosquelettiques, et systémiques	Très fréquent	Douleurs des extrémités des membres
	Fréquent	Arthralgie, myalgie, spasme

Troubles généraux et anomalies au site d'administration Investigations		musculaire, dorsalgie, faiblesse musculaire
	Très fréquent	Fatigue, inflammation des muqueuses, œdème
	Fréquent	Pyrexie
	Fréquent	Baisse du taux d'hémoglobine, diminution des globules blancs, élévation de la créatine-phosphokinase sérique, diminution de la fraction d'éjection, élévation de la lipase, baisse du nombre des plaquettes, perte de poids, élévation de l'amylase, de l'aspartate aminotransférase et de l'alanine aminotransférase

Tableau 11 Principaux effets indésirables du Sunitinib

4. Dasatinib SPRYCEL® (ABL, PDGFR, KI, EphB4, FGR...)

1. **Forme, présentation et composition**

Chaque comprimé pelliculé contenant 20, 50, 70, 100 ou 140 mg de dasatinib (BristolMyersSquibbPharma, 2006)

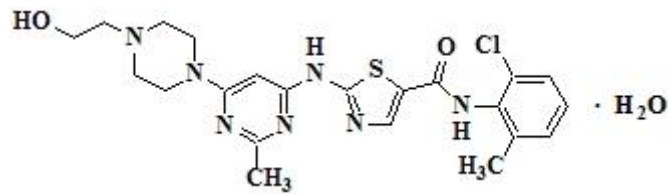


Figure 43 Le dasatinib



Figure 44 Présentation du Sprycel

Excipient

Chaque comprimé contient 27 mg de lactose monohydraté

Prix: 2207,56 euros (60 comprimés à 20 mg), 4388,40 euros (60 comprimés à 50 mg), 4388,40 euros (60 comprimés à 70 mg), 4388,40 euros (30 comprimés à 100 mg), 4388,40 euros (30 comprimés à 140 mg).

Non remboursable à la date du 19.10.11 dans l'indication « LMC à chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée » (demande d'admission à l'étude).

Prescription initiale hospitalière de 6 mois. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

2. Mécanisme d'action

Dasatinib inhibe l'activité de la kinase BCR-ABL, des kinases de la famille SRC, d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont le c-KIT, des récepteurs de l'éphrine (EPH), et du récepteur β du PDGF. Dasatinib est un inhibiteur puissant de la kinase BCR-ABL agissant à des concentrations sub-nanomolaires de 0,6-0,8 nM. Il se lie aussi bien à la forme active qu'à la forme inactive de l'enzyme BCR-ABL.

In vitro, dasatinib est actif sur différentes lignées cellulaires leucémiques sensibles et résistantes à l'imatinib. Ces études non cliniques ont montré que dasatinib peut surmonter les résistances à l'imatinib provoquées par l'hyperexpression de BCR-ABL, les mutations du domaine de la kinase BCR-ABL, l'activation de voies de signalisation alternatives impliquant les kinases de la famille SRC (LYN, HCK) et l'hyperexpression du gène MDR ("Multi Drug Resistance"). De plus, dasatinib inhibe les kinases de la famille SRC à une concentration subnanomolaire.

3. Indications thérapeutiques

SPRYCEL® est indiqué chez des patients adultes atteints de:

- Leucémie myéloïde chronique (LMC) à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate.

- Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

4. Posologie

La posologie initiale recommandée pour la phase chronique de LMC est de 100 mg de dasatinib une fois par jour, administrée oralement.

La posologie initiale recommandée pour la phase accélérée de LMC, la phase blastique myéloïde ou blastique lymphoïde (phase avancée) de LMC ou la LAL Ph+, est de 140 mg une fois par jour, administrée oralement

Dans les études cliniques, les cas de myélosuppression ont nécessité un arrêt de traitement, une réduction de dose ou une sortie d'étude. Parfois, le recours à un support transfusionnel en plaquettes et en globules rouges était nécessaire. Pour les myélosuppressions persistantes, le recours aux facteurs de croissance hématopoïétiques était nécessaire.

En cas de survenue d'un effet indésirable extra-hématologique modéré de grade 2 sous dasatinib, arrêter le traitement jusqu'à résolution de l'événement ou un retour à l'état d'origine. Reprendre le traitement à la même posologie si l'effet survient pour la première fois et à une posologie réduite s'il s'agit d'un événement récurrent. En cas de survenue d'un effet indésirable grave extra-hématologique de grade 3 ou 4 sous dasatinib, le traitement doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Le traitement peut ensuite être repris, de manière appropriée, à une posologie réduite en fonction de la sévérité initiale de l'événement. Pour les patients atteints de LMC en phase chronique qui ont reçu 100 mg une fois par jour, une réduction de posologie à 80 mg une fois par jour est recommandée avec, si nécessaire, une réduction supplémentaire de 80 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour. Pour les patients en phase avancée de LMC ou LAL Ph+ qui ont reçu 140 mg une fois par jour, une réduction de posologie à 100 mg une fois par jour est recommandée avec, si nécessaire, une réduction supplémentaire de 100 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour.

En cas de diagnostic d'épanchement pleural, arrêter le dasatinib jusqu'au moment où le patient est asymptomatique ou a retrouvé son état d'origine. Si l'épisode ne s'améliore pas après environ une semaine, envisager un traitement par diurétiques ou corticostéroïdes ou une utilisation concomitante des deux suite à la résolution du premier épisode, envisager de reprendre le dasatinib à la même dose. Suite à la résolution d'un épisode ultérieur, reprendre le dasatinib au niveau posologique inférieur. Suite à la résolution d'un épisode sévère (grade 3 ou 4), le traitement peut être repris d'une manière appropriée à une posologie réduite selon la sévérité initiale de l'événement.

5. Pharmacologie

Dasatinib est rapidement absorbé chez les patients après administration orale, avec un pic de concentration entre 0,5 et 3 heures. La demi-vie moyenne globale de dasatinib est approximativement de 5 à 6 heures chez les patients. A des concentrations de dasatinib cliniquement significatives, la liaison aux protéines plasmatiques était de 96% approximativement.

Dasatinib est fortement métabolisé, le CYP3A4 est une enzyme majeure responsable du métabolisme de dasatinib. L'élimination s'effectue principalement dans les fèces, en grande partie sous forme de métabolites. Après une dose orale unique de dasatinib, approximativement 89% de la dose a été éliminée dans les 10 jours.

6. Mode d'administration

SPRYCEL® doit être administré par voie orale.

Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni coupés afin d'éviter les risques d'exposition pour la peau, ils doivent être avalés tels quels. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas et doivent l'être de manière régulière, soit le matin, soit le soir.

7. Contre indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

8. Précautions d'emploi et interaction

Dasatinib est substrat et inhibiteur du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Par conséquent, il existe un risque potentiel d'interaction avec d'autres médicaments co-administrés, qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 ou qui modulent son activité. Par conséquent, chez les patients traités par dasatinib, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée.

L'utilisation concomitante de dasatinib et d'un antihistaminique H₂ (exemple: famotidine), d'un inhibiteur de pompe à protons (exemple: oméprazole) ou d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium peut réduire l'exposition au dasatinib. Les antihistaminiques H₂ et les inhibiteurs de pompe à protons ne sont pas recommandés. Les produits à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou d'hydroxyde de magnésium devraient être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de dasatinib.

Le traitement par dasatinib est associé à des anémies, des neutropénies et des thrombocytopénies. Leur survenue est plus fréquente dans les phases avancées de LMC ou de LAL Ph+, que dans les phases chroniques de LMC. Des numérations de la formule sanguine doivent être effectuées une fois par semaine durant les deux premiers mois, puis une fois par mois, et en fonction de l'état clinique.

Des précautions doivent être prises chez les patients nécessitant un traitement par des médicaments antiagrégants plaquettaires ou par anticoagulants.

Les patients développant des symptômes évoquant un épanchement pleural tels qu'une dyspnée ou une toux sèche, doivent être explorés par des radiographies pulmonaires. Les épanchements pleuraux de grade 3 ou 4 peuvent nécessiter des ponctions évacuatrices et la mise sous oxygène. Les rétentions hydriques ont généralement été prises en charge par des traitements symptomatiques dont des diurétiques et des cures courtes de stéroïdes.

La sécurité et l'efficacité de SPRYCEL® n'ont pas encore été établies chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Dasatinib doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'intervalle QTc. Cela inclut les patients présentant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, les patients présentant un syndrome d'allongement congénital du QT, les patients traités par des médicaments antiarythmiques ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT et les patients ayant reçu des doses cumulatives d'anthracyclines élevées. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant administration de dasatinib.

Une inhibition prolongée de la sécrétion acide gastrique par des antihistaminiques H2 ou des inhibiteurs de pompe à protons (par exemple: famotidine, oméprazole) risque de réduire l'exposition à dasatinib. L'utilisation d'antiacides doit être envisagée en remplacement des antihistaminiques H2 ou des inhibiteurs de pompe à protons chez les patients traités par SPRYCEL, les antiacides pouvant être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise du SPRYCEL®.

9. Grossesse et allaitement

Grossesse

SPRYCEL® ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. En cas d'utilisation pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'allaitement devrait être interrompu durant le traitement par SPRYCEL®.

10. Effets indésirables

Infections et infestations	Très fréquent	infection (dont infection bactérienne, virale, fongique, non-spécifiée)
	<i>Fréquent</i>	pneumonie (dont infection bactérienne, virale et fongique), infection/inflammation des voies respiratoires hautes, infection virale herpétique, entérocolite
	<i>Peu fréquent</i>	septicémie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)	<i>Peu fréquent</i>	syndrome de lyse tumorale
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Fréquent</i>	neutropénie fébrile, pancytopénie
Affections du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i>	hypersensibilité (dont érythème noueux)
hypersensibilité (dont érythème noueux)	<i>Fréquent</i>	anorexie, troubles de l'appétit
	<i>Peu fréquent</i>	hyperuricémie, hypoalbuminémie
Affections psychiatriques	<i>Fréquent</i>	dépression, insomnie
	<i>Peu fréquent</i>	anxiété, état confusionnel, affection de l'humeur, diminution de la libido
Affections du système nerveux	<i>Très fréquent</i>	maux de tête
	<i>Fréquent</i>	neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissement, dysgueusie, somnolence
	<i>Peu fréquent</i>	hémorragie du système nerveux central*a, syncope, tremblements, amnésie
Affections oculaires	<i>Fréquent</i>	trouble visuel (dont perturbation de la vue, vision trouble et réduction de l'acuité visuelle), sécheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Peu fréquent</i>	conjonctivite
	<i>Fréquent</i>	acouphènes
Affections cardiaques	<i>Peu fréquent</i>	vertige
	<i>Fréquent</i>	insuffisance cardiaque congestive/dysfonctionnement cardiaque*b, épanchement péricardique*, arythmie (dont tachycardie), palpitations
	<i>Peu fréquent</i>	infarctus du myocarde (y compris d'issue fatale)*, allongement de l'intervalle QT* à l'électrocardiogramme,

Affections vasculaires		péricardite, arythmie ventriculaire (dont tachycardie ventriculaire), angine de poitrine, cardiomégalie
	<i>Très fréquent</i>	hémorragie
	<i>Fréquent</i>	hypertension, flush
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Peu fréquent</i>	hypotension, thrombophlébite
	<i>Très fréquent</i>	épanchement pleural*, dyspnée
	<i>Fréquent</i>	toux, oedème pulmonaire*, hypertension pulmonaire*, infiltration pulmonaire, pneumonie
Affections gastro-intestinales	<i>Peu fréquent</i>	bronchospasme, asthme
	<i>Très fréquent</i>	diarrhée, vomissement, nausée, douleurs abdominales
	<i>Fréquent</i>	saignement gastro-intestinal*, colite (dont colite neutropénique), gastrite, inflammation des muqueuses (dont mucite/stomatites), dyspepsie, distension abdominale, constipation, troubles des tissus mous de la bouche
Affections hépatobiliaires	<i>Peu fréquent</i>	pancréatite, ulcère gastro-intestinal haut, oesophagite, ascites*, fissure anale, dysphagie
	<i>Peu fréquent</i>	hépatite, cholécystite, cholestase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Très fréquent</i>	rash cutané
	<i>Fréquent</i>	alopécie, dermatite (dont eczéma), prurit, acné, sécheresse cutanée, urticaire, hyperhydrose
	<i>Peu fréquent</i>	dermatose neutrophilique aiguë fébrile, photosensibilité, trouble pigmentaire, panniculite, ulcère cutané, affections bulleuses, trouble unguéal, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Très fréquent</i>	douleur musculo-squelettique
	<i>Fréquent</i>	arthralgie, myalgie, inflammation musculaire, faiblesse musculaire
	<i>Peu fréquent</i>	raideur musculo-squelettique, rhabdomyolyse
Affections du rein et des	<i>Peu fréquent</i>	insuffisance rénale, pollakiurie,

voies urinaires		protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein	<i>Peu fréquent</i>	gynécomastie, dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i>	réten-tion hydrique*, fatigue, oedème superficiel*e, pyrexie
	<i>Fréquent</i>	asthénie, douleur, douleur dans la poitrine, oedème généralisé*, frissons
	<i>Peu fréquent</i>	malaise, intolérance à la température
Investigations	<i>Fréquent</i>	perte de poids, prise de poids
	<i>Peu fréquent</i>	augmentation de la phospho-créatine kinase sanguine
	<i>Fréquent</i>	contusion

Tableau 12 Principaux effets indésirables rapportés sous Sprycel

5. Sorafenib Nexavar® (VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3, raf1, B-Raf)

1. **Forme, présentation et composition**

Comprimés pelliculés contenant 200 mg de sorafénib (sous forme de tosylate).
(BayerPharma)

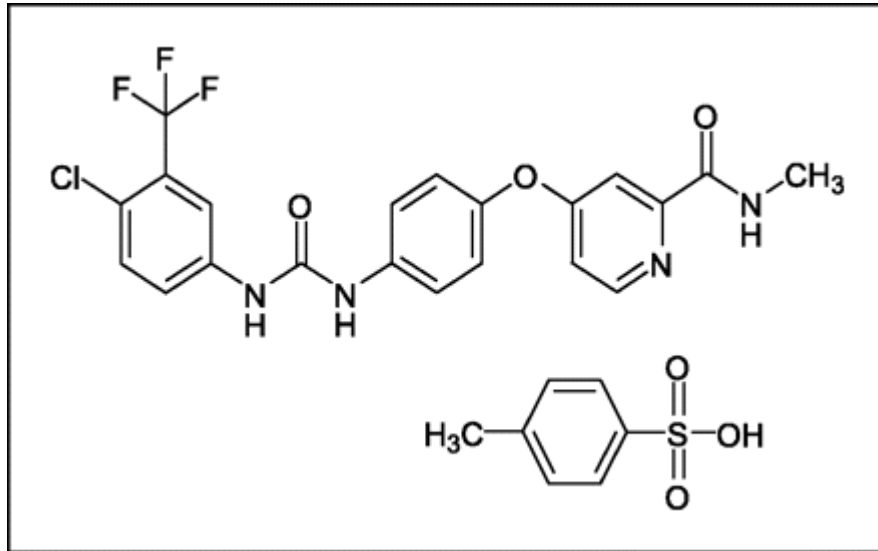


Figure 45 le sorafenib



Figure 46 Présentation du nexavar

Excipient

Noyau du comprimé: Croscarmellose sodique, Cellulose microcristalline, Hypromellose, Laurilsulfate de sodium, Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé: Hypromellose, Macrogol (3350), Dioxyde de titane (E 171), Oxyde de fer rouge (E 172)

Prix: 3743,21 euros (112 comprimés).

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

2. Mécanisme d'action

Le sorafenib est un inhibiteur multi kinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales *in vitro*. Le sorafenib inhibe la croissance tumorale d'un large spectre de xénogreffes tumorales humaines chez la souris athymique, accompagnée d'une diminution de l'angiogénèse tumorale. Le sorafenib inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR- β). Les RAF kinases sont des sérine/thréonine kinases, alors que les c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR- β sont des récepteurs tyrosine kinase.

3. Indications thérapeutiques

Carcinome hépatocellulaire: Nexavar® est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire.

Carcinome rénal: Nexavar® est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

4. Posologie

La dose de Nexavar® recommandée chez l'adulte est de 400 mg (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg).

Une interruption temporaire ou une diminution de la posologie de Nexavar® peut s'avérer nécessaire en cas de suspicion d'effets indésirables liés au médicament. Si une diminution de la dose s'avère nécessaire, la posologie de Nexavar® sera ramenée à deux comprimés de 200 mg une fois par jour.

5. Pharmacologie

Après administration orale, le pic de concentration plasmatique du sorafénib est atteint en environ 3 heures. Après un repas riche en graisses, l'absorption du sorafénib est réduite de 30 % par rapport à une administration à jeûn. Une administration répétée de Nexavar pendant 7 jours a entraîné une accumulation 2,5 à 7 fois plus importante que celle observée lors d'une administration unique. Les concentrations plasmatiques du sorafénib à l'équilibre sont atteintes en 7 jours.

La demi-vie d'élimination du sorafénib est d'environ 25 à 48 heures. Le sorafénib est principalement métabolisé dans le foie par un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4, ainsi qu'une glucuroconjugaison assurée par l'UGT1A9.

Après administration orale d'une dose de 100 mg de sorafénib en solution, 96 % de la dose a été éliminée en 14 jours ; 77 % de la dose étant excrétée dans les fèces et 19 % dans l'urine sous forme de métabolites glucuroconjugués. Le sorafénib sous forme inchangée, représentant 51 % de la dose, a été retrouvé dans les fèces mais pas dans l'urine, indiquant que l'excrétion biliaire sous forme inchangée contribuerait à l'élimination du sorafénib.

6. Mode d'administration

Il est recommandé d'administrer le sorafénib en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

7. Contre indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

8. Précautions d'emploi et interaction

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous Nexavar® sont les syndromes main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire) et les éruptions (rash). Ceux-ci sont habituellement de Grade 1 et 2 selon les Critères Communs de Toxicité (CCT) et apparaissent généralement au cours des 6 premières semaines de traitement par Nexavar®. La prise en charge des toxicités cutanées peut comprendre des traitements par voie topique permettant de soulager les symptômes, une interruption temporaire du traitement et/ou une modification de la dose de Nexavar®, ou dans les cas sévères ou persistants, un arrêt définitif du traitement

Une augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle a été observée chez des patients traités par Nexavar®. En cas d'hypertension sévère ou persistante, ou de crise hypertensive malgré l'instauration d'un traitement anti-hypertenseur, un arrêt définitif du traitement par Nexavar® doit être envisagé.

Les patients prenant simultanément de la warfarine ou de la phenprocoumone doivent être surveillés régulièrement afin de détecter une modification du taux de prothrombine, de l'INR ou l'apparition d'épisodes hémorragiques. En effet, Une augmentation du risque hémorragique peut survenir suite à l'administration de Nexavar®. Si un événement hémorragique nécessite une intervention médicale, un arrêt définitif du traitement par Nexavar® doit être envisagé.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, l'incidence des événements de type ischémie cardiaque/ infarctus du myocarde apparaissant sous traitement a été supérieure dans le groupe Nexavar® (4,9 %) comparativement au groupe placebo (0,4 %). Un arrêt temporaire ou définitif du traitement par Nexavar® doit être envisagé chez les patients développant une ischémie cardiaque et/ou un infarctus du myocarde.

Il a été montré que Nexavar® allongeait l'espace QT/QTc, ce qui est susceptible d'augmenter le risque d'arythmie ventriculaire. Il convient d'utiliser le sorafénib avec

prudence chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'espace QTc. Lors de l'utilisation de Nexavar® chez ces patients, une surveillance régulière de l'électrocardiogramme et du bilan électrolytique (magnésium, potassium, calcium) doit être envisagée.

La perforation gastro-intestinale est un événement peu fréquent qui a été décrit chez moins de 1% des patients sous sorafénib. Dans certains cas ces perforations n'étaient pas associées à des tumeurs intra abdominales décelables. Le traitement par sorafénib doit être interrompu.

La prudence est recommandée lors de l'administration de Nexavar® avec des substances principalement métabolisées/éliminées par la voie UGT1A1 (par exemple l'irinotécan) ou la voie UGT1A9.

Le risque de diminution des concentrations plasmatiques du sorafénib doit être pris en compte avant de commencer un traitement avec des antibiotiques.

Les inducteurs du CYP3A4 et/ou de la glucuroconjugaison (par exemple Hypericum perforatum, également connu sous le nom millepertuis, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, et la dexaméthasone) peuvent également augmenter le métabolisme du sorafénib et ainsi diminuer ses concentrations.

9. Grossesse et allaitement

Grossesse

Nexavar® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, et seulement après avoir attentivement évalué les besoins de la mère et les risques encourus par le fœtus.

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception au cours du traitement.

Allaitement

Les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement par sorafénib.

10. Effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
Infections et Infestations			folliculite infection	
Affections hématologiques et du système lymphatique	lymphopénie	leucopénie neutropénie anémie thrombopénie		
Affections du système immunitaire			réactions d'hypersensibilité (y compris réactions cutanées et urticaire)	oedème de Quincke choc anaphylactique
Troubles endocriniens			hypothyroïdie hyperthyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hypophosphatémie	anorexie	hyponatrémie déshydratation	
Affections psychiatriques		dépression		
Affections du système nerveux		neuropathie sensitive périphérique	leucoencéphalopathie postérieure réversible*	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes		
Affections		Insuffisance		allongement du QT

cardiaques		cardiaque congestive* ischémie myocardique et infarctus du myocarde*	
Affections vasculaires	hémorragie (y compris gastrointestinale*, des voies respiratoires* et hémorragie cérébrale*) hypertension artérielle		crise hypertensive
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales		enrouement	rhinorrhée pneumopathie interstitielle (pneumopathie, pneumopathie post-radique, détresse respiratoire aiguë, etc.)
Affections gastrointestinales	diarrhée nausée vomissements	constipation stomatite (y compris sécheresse buccale et glossodynie) dyspepsie dysphagie	reflux gastro oesophagien pancréatite gastrite perforations gastrointestinales

Affections hépatobiliaires			augmentation de la bilirubine et ictère cholécystite cholangite	hépatite médicamenteuse
Affections de la peau et des tissus souscutanés	rash alopécie syndrome mainpied** érythème prurit	sécheresse cutanée dermatite exfoliative acné desquamatio n cutanée	eczéma érythème polymorphe kératoacanthome/ carcinome épidermoïde cutané	Réactivation de la dermite radioinduite syndrome de Stevens-Johnson vascularite leucocytoclasique
Affections musculosquelettiques et systémiques		arthralgie myalgie		rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires		Insuffisance rénale		
Affections des organes de la reproduction et du sein		dysfonction érectile	gynécomastie	
Manifestations générales et anomalies au site d'administration	fatigue douleur (y compris buccale, abdominale, osseuse, d'origine tumorale et céphalée)	asthénie fièvre syndrome pseudo-grippal		
Investigations	élévation de l'amylasémie et de	perte de poids	élévation transitoire des	

la lipasémie	élévation transitoire des transaminase s	phosphatases alcalines, INR anormal taux de prothrombine anormal
--------------	--	---

Tableau 13 Effets indésirables rapportés pour le sorafenib

6. Crizotinib (ALK)

1. **Forme, présentation et composition**

Gélules de 200 et 250 mg de crizotinib

Médicament en ATU nominative depuis juillet 2011

2. **Mécanisme d'action**

Le Crizotinib est un inhibiteur sélectif des récepteurs à activité tyrosine kinase (receptor tyrosine kinase, RTK) de la kinase ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) et de ses variants oncogéniques.

3. **Indications thérapeutiques**

Le crizotinib est actuellement en cours de développement dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé (CPNPC) présentant un événement de translocation ou d'inversion impliquant le locus du gène ALK (CPNPC ALK positif).

4. **Posologie**

La dose recommandée de Crizotinib est de 250 mg deux fois par jour (soit une gélule matin et soir). Les gélules doivent être avalées telles quelles, avec un peu d'eau pendant ou en dehors des repas.

Au cours des essais cliniques, des ajustements de posologie de Crizotinib, par paliers de doses ont été effectués en fonction de la tolérance. Les doses journalières ne doivent pas excéder 500 mg ni être inférieures à 250 mg. Le traitement sera définitivement arrêté chez les patients qui ne tolèrent pas le palier de dose 2.

PALIER DE DOSES DE CRIZOTINIB	
Posologie initiale	<i>250 mg x 2 par jour</i>
Palier de dose 1	<i>200 mg x 2 par jour</i>
Palier de dose 2	<i>250 mg par jour</i>

5. Contre indication

Hypersensibilité au Crizotinib ou à l'un des excipients.

6. Précautions d'emploi et interaction

Compte-tenu du profil de tolérance de Crizotinib, il n'est pas recommandé de débiter un traitement chez les patients qui présentent :

- une HTA non contrôlée ou,
- un angor sévère ou instable ou,
- un infarctus du myocarde récent datant de moins de 3 mois ou,
- un pontage aorto-coronaire/pontage artériel périphérique de moins de 3 mois ou,
- un accident vasculaire cérébral, y compris les accidents ischémiques transitoires, de moins de 3 mois,
- une dysrythmie cardiaque de grade NCI CTCAE ≥ 2 ou,
- une fibrillation auriculaire non contrôlée ou,
- un intervalle QTc > 470 ms ou,
- une fibrose interstitielle ou une pneumopathie interstitielle

Avant de débiter le traitement, des examens sont nécessaire:

- Une recherche de la translocation ALK effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'Inca,
- Un bilan biologique sanguin comprenant: numération formule sanguine et taux de plaquettes, clairance de la créatinine, ionogramme, transaminases, bilirubine sérique,
- Un électrocardiogramme,
- Un examen ophtalmologique de référence (incluant un test de l'acuité visuelle et un fond d'œil),
- Un test sérologique de grossesse le cas échéant.

Il est recommandé de ne débiter le traitement que si :

☒ ASAT/ALAT :

≤ 2.5 x LSN en l'absence de métastases hépatiques,

≤ 5 x LSN en présence de métastases hépatiques,

☒ Bilirubine totale ≤ 1,5 x LSN (sauf en cas d'obstruction biliaire documenté) ou,

☒ Créatinine ≤ 2 × LSN ou clairance de la créatinine ≥ 45 ml/min ou,

☒ Un taux de polynucléaires neutrophiles > 1 000/ul (> 750/ul en cas d'hémopathie maligne), ou,

☒ Un taux de plaquettes > 30 000/ul ou,

☒ Un taux d'hémoglobine > 8,0 g/dl (> 7,0 g/dl en cas d'hémopathie maligne).

Pendant le traitement des examens de contrôle sont nécessaires :

- Un bilan biologique sanguin comprenant: numération formule sanguine et taux de plaquettes, ionogramme, transaminases, bilirubine sérique devra être effectué tous les mois,

- Un électrocardiogramme devra être effectué le cas échéant, si cela est cliniquement indiqué,

- Un examen ophtalmologique devra être effectué si cela est cliniquement indiqué.

En cas d'hématotoxicité, d'hépatotoxicité, de cardiotoxicité, de toxicité pulmonaire, de toxicité gastro-intestinal et de photosensibilité, des conduites à tenir sont disponible dans le dossier d'autorisation temporaire d'utilisation du crizotinib.

L'utilisation d'inhibiteur ou d'inducteur du CYP3A doit être évitée.

7. Grossesse et allaitement

Les femmes susceptibles de procréer et les hommes ayant une partenaire susceptible de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 90 jours après son arrêt.

De plus et afin de dépister une éventuelle grossesse, un test sérique de grossesse devra être réalisé dans les 7 jours qui précèdent l'initiation du traitement.

Grossesse:

En l'absence de donnée chez la femme enceinte, le traitement doit être arrêté en cas de grossesse sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Allaitement :

En l'absence de donnée sur le passage du Crizotinib dans le lait maternel, l'allaitement doit être arrêté au cours du traitement.

8. Effets indésirables

Les effets indésirables de grade 3-4 suivants ont été rapportés : constipation, fatigue, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, neutropénie, hypophosphatémie, leucopénie, neuropathie périphérique.

Les troubles de la vision rapportés étaient : diplopie, photopsie, vision trouble, détérioration de la vision, corps flottants du vitré. Ces troubles étaient transitoires, réversibles, de faible grade, et en général résolutifs avec la poursuite du traitement ou après son arrêt.

Au cours de ces essais, 8 patients ont arrêté définitivement le traitement à l'étude en raison d'évènements indésirables: nausée, élévation de l'alanine aminotransférase, dyspnée, pneumopathie interstitielle et décès.

Classe d'organe	très fréquents (≥1/10)	fréquents (≥1/100 à <1/10)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie Lymphopénie	Leucopénie
Affections cardiaques		Bradycardie
Affections oculaires	Trouble de la vision	
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhée Vomissements Constipation	Troubles oesophagiens Dyspepsie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème Fatigue	
Investigations	-Élévation de l'alanine aminotransférase -Élévation de l'aspartate aminotransférase	Allongement de l'intervalle QT à l'ECG
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	
Affections du système nerveux	Étourdissement Neuropathie Dysgueusie	
Affection du rein et des voies urinaires		Cystite rénale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pneumopathie interstitielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée	

Tableau 14: Effets indésirables rapportés pour le crizotinib

VII. Les Tests prédictifs nécessaires à l'accès aux thérapies ciblées

Depuis 2001, plusieurs thérapies ciblées ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) restreinte à un groupe de patients présentant des altérations moléculaires spécifiques. Ces restrictions nécessitent d'effectuer des tests prédictifs. Les différents tests effectués sont résumés dans le tableau suivant: (l'INCA, 2011)

Biomarqueur	Pathologie	Molécule prescrite	Date de l'AMM
Translocation de BCR-ABL:	Leucémie myéloïde chronique	Imatinib/dasatinib/nilotinib	Imatinib:2001
1-détection de BCR-ABL	Leucémie aiguë lymphoblastique	1-Préscription de l'imatinib, du dasatinib ou du nilotinib	Dasatinib:2006 (seconde ligne)
2-Quantification de BCR-ABL pour le suivi de la maladie résiduelle		2-Suivi de la maladie résiduelle	Nilotinib:2007 (seconde ligne)
3-Mutation d'ABL		3-Résistance à l'imatinib et prescription d'un traitement de seconde ligne	2010 (première ligne)
Mutations de Kit et de PDGFRA	Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)	Imatinib ou Lapatinib	Imatinib: 2002 Lapatinib: 2010
Amplification de HER2	Cancer du sein	Lapatinib Trastuzumab	Trastuzumab: 2000 Lapatinib: 2008
Mutations de l'EGFR	Cancer du poumon	Gefitinib Erlotinib	Gefitinib: 2009 Erlotinib: 2011 (première ligne)

Tableau 15 Test effectués pour la prescription des inhibiteurs de la tyrosine kinases (l'INCA, 2011)

VIII. Echappement au traitement par les inhibiteurs de tyrosines kinases

1. Echappement au traitement par les inhibiteurs de l'EGFR

Outre la nécessité de posséder la mutation de l'EGFR pour avoir une réponse thérapeutique avec l'erlotinib et le gefitinib, il existe des paramètres qui interviennent dans la réponse au traitement ou à l'échappement au traitement. (Perol.M, 2007)

1. Facteurs cliniques

La probabilité de réponse positive au traitement est plus élevée chez les femmes (14% contre 6% chez l'homme). Elle est également plus élevée en cas d'adénocarcinome (14 %), chez les personnes d'origines asiatiques (19% contre 7% pour les autres ethnies) et en l'absence de tabagisme (25% contre 4% chez les fumeurs). (Shepherd.FA, 2005) (TSAO.MS, 2005) Cependant l'efficacité du traitement n'est pas liée à ces seuls sous groupes. Seul le tabagisme exerce une interaction significative avec l'effet du traitement. On note également que l'absence de rash cutané sous traitement est corrélée à la faible survie du patient. (PerezSoler.R, 2004)

2. Facteurs biologiques

L'étude rétrospective de l'influence des différents marqueurs biologiques sur la survie du patient traité par EGFR TKI ne permet pas de statuer sur leur signification prédictive. Par ailleurs, des variations de résultats sont fréquentes en fonction: de la population étudiée (par exemple entre les asiatiques et les caucasiens), de la drogue utilisés (Erlotinib, gefitinib), des techniques utilisées ainsi que du moment des prélèvements. (Perol.M, 2007)

3. Augmentation du nombre de copies du gène de l'EGFR

Deux essais randomisés ISEL (Thatcher.N, 2005) et BR21 (Shepherd.FA, 2005) montrent que la survie chez les patients traités par gefitinib ou erlotinib est supérieure pour ceux dont la tumeur contient un nombre de copies élevé de l'EGFR. Il existe probablement une corrélation entre la présence d'une mutation sur le gène de l'EGFR et

la surexpression de ce même gène (Sharma.SV, 2007) (Hirsch.FR, 2006) mais l'utilisation de la surexpression de ce gène comme facteur prédictif reste incertain.

4. Résistance aux EGFR TKIs

Il existe plusieurs types de résistance primaire aux EGFR TKI. Outre Les résistances dues aux propriétés pharmacocinétiques (absorption, ph gastrique...) plusieurs facteurs histologiques ont été mis en évidence. Ainsi le sous-type mucineux des carcinomes bronchio-alvéolaires est la plupart du temps résistant au EGFR TKI (West.HL, 2006), tout comme l'absence d'effet indésirable cutané précoce. La mutation K-ras est également un facteur de résistance, car celle-ci assure l'activation de la voie MAP-K indépendamment de l'EGFR (Pao.W, 2005). Une amplification du gène Met a été également décrit comme facteur de résistance aux EGFRs TKI. (Engelman.JA, 2007).

Après un délai variable, quasiment tous les patients traités par les EGFRs TKI voient leur tumeur progresser. Ils existent plusieurs mécanismes expliquant cette résistance secondaire ou acquise. On peut observer l'apparition d'une seconde mutation dans l'exon 20 (mutation T790M) qui empêche la fixation des EGFRs TKIs sur le site de fixation de l'ATP. Cette mutation est responsable de quasiment la moitié des résistances. (Kobayashi.S, 2005)

2. Principaux mécanismes de résistances aux inhibiteurs de tyrosines kinases "multi-cible"

Il existe de multiples mécanismes de résistance aux TKI "multi-cible". Nous nous intéresserons principalement à ceux de l'imatinib parmi lesquels on distingue ceux dues à la pharmacocinétique du médicament, ceux dues à la cible oncogénique BCR-ABL et ceux dues aux cellules elles mêmes. (Preudhomme.C, 2010)

1. Résistances liées aux médicaments

Un lien statistique entre les concentrations plasmatiques et la réponse au traitement a été mis en évidence dans plusieurs études. Ces études suggèrent qu'il existe chez certains patients de véritables résistances pharmacologiques. (Larson RA, 2008) Il semble que l'activité de la pompe responsable du transport de l'imatinib, tel que HOC-t

modifie la réponse au traitement. Cependant, aucune véritable résistance n'a été mise en évidence chez les patients. (JF., 2007)

2. Modification de la cible oncogénique

La résistance à l'imatinib peut être due à des phénomènes d'amplification génique du gène BCR-ABL lui-même ou encore du gène MDR1 (gène de résistance multi drogue). (Mahon FX, 2000) Cette résistance peut-être également due à l'apparition de mutation dans le domaine tyrosine kinase de BCR-ABL. (Gorre ME, 2001) Il existe plus d'une centaine de mutation du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL mais ces mutation se retrouvent majoritairement dans quatre domaines de la kinase: (Preudhomme.C, 2010)

-La boucle P (pour phosphorylation), qui forme une niche dans laquelle va se loger l'adénosine triphosphate (ATP) (acides aminés [aa] 248 à 255)

- Le site de liaison aux ITK (aa F311, T315 et F317) ;

-Le domaine catalytique (aa 351 à 359) ;

- La boucle A (pour activation) (aa 379 à 396), dont la conformation est déterminante pour l'affinité à l'imatinib et au nilotinib

3. Résistances dépendantes des cellules cibles

La cellule peut déjouer le blocage de BCR-ABL en utilisant d'autres tyrosines kinases. Ainsi les kinases de la famille Src kinases peuvent participer au mécanisme de résistance à l'imatinib et au nilotinib. (Mahon FX, 2008) On peut également noter l'exemple des "Heat shock proteine" (HSP70) également impliqués dans ces mécanismes. (Pocaly M, 2007)

IX. La peau

La peau représente l'enveloppe recouvrant la totalité du corps. Cet organe est en continuité avec les muqueuses au niveau des orifices naturels. La peau assure de multiples fonctions vitales: (Kanitakis.J, 2004)

- Protection vis-à-vis des agressions mécaniques (choc, pression...), chimiques et des UV.
- sensibles: capte les stimuli extérieurs (toucher, pression, température, douleur...) via des récepteurs.
- métabolique, comme la fabrication de vitamine D.
- thermorégulation: en maintenant la température interne du corps à 37° par la transpiration, perte insensible en eau.
- immunitaire face au pathogènes grâce aux cellules immunitaires du derme et de l'épiderme.

La peau est constituée de trois compartiments : l'épiderme à la surface avec ses annexes (poils, ongles, glandes sébacées, glandes sudorales), le derme (tissu conjonctif élastique) séparé de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique et l'hypoderme qui est un tissu conjonctif lâche.

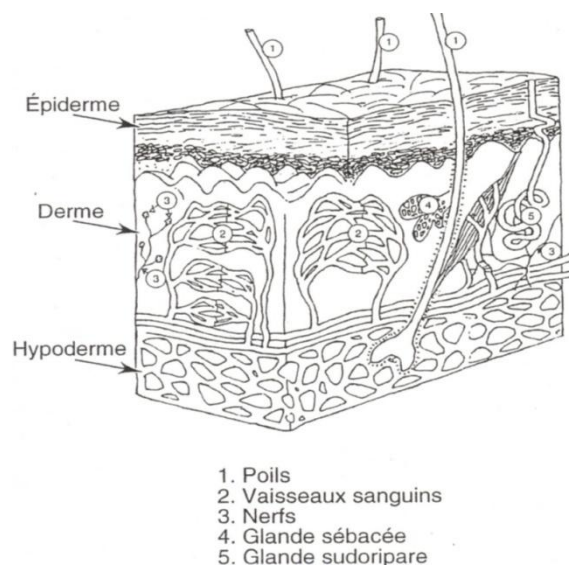


Figure 47 Structure de la peau (Kanitakis.J, 2004)

1. L'épiderme

L'épiderme est constitué de plusieurs couches: la couche basale, la couche malpighienne (ou épineuse), la couche granuleuse et la couche cornée.

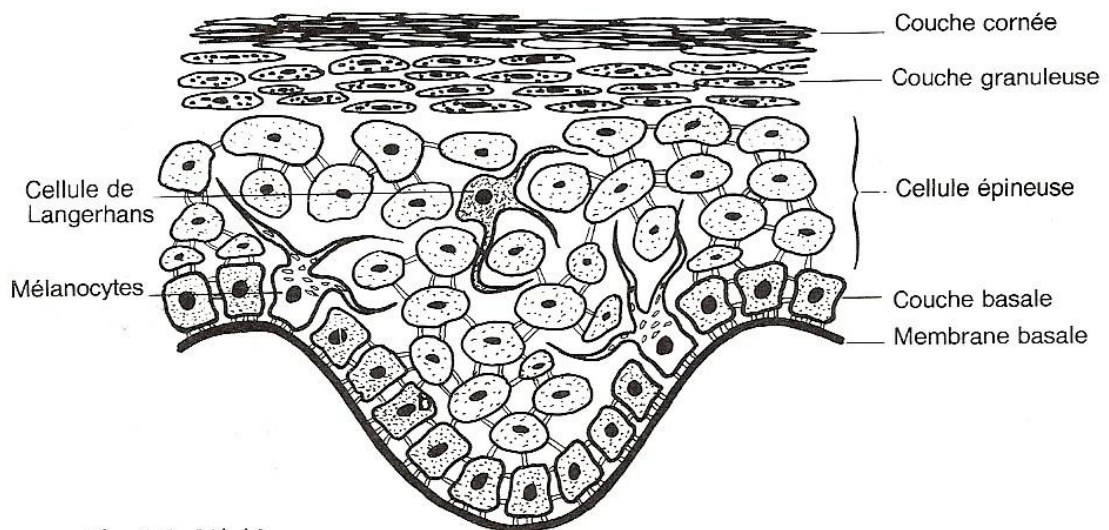


Figure 48 Structure de l'épiderme (Graham-Brown.R, 1991)

L'épiderme est en renouvellement permanent. Ce renouvellement se fait par divisions des cellules de la couche la plus profonde, la couche basale. Les cellules produites par la couche basale passent ensuite au niveau de la couche malpighienne. Celle-ci comporte 5 à 10 assises cellulaires. Les kératinocytes passent alors à la couche granuleuse (1 à 3 assises) et enfin à la couche cornée comportant elle aussi 5 à 10 assises cellulaires. Lors de l'ascension vers la surface, les cellules épithéliales appelées kératinocytes subissent un processus de kératinisation. Ce phénomène correspond à la synthèse d'une protéine fibreuse appelée kératine, qui a pour but la formation de cellules anucléées, aplaties, appelées cornéocytes. Ces dernières desquament à la surface cutanée. La durée de renouvellement épidermique, qui représente la durée du transfert du kératinocyte de la couche basale à la surface de l'épiderme, est approximativement de trente jours. En sa partie superficielle, l'épiderme comporte des structures de nature épithéliale mais ayant un comportement biologique propre à leur fonction. Ce sont les glandes sudorales eccrines et les follicules pileux. (Kanitakis.J, 2004)

1. Les kératinocytes

Les kératinocytes ont une morphologie différente en fonction de leur positionnement dans la couche épidermique.

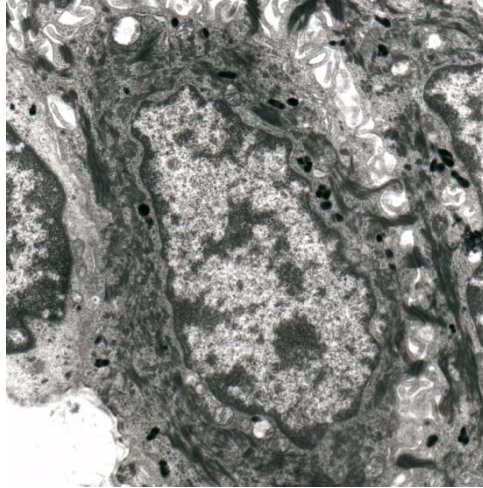


Figure 49 Le kératinocyte (Demarchez.M, 2012)

Au niveau de la couche basale, les kératinocytes sont décrits comme des cellules cylindriques ou cubiques positionnées de façon perpendiculaire à la membrane basale sous-jacente. Leur fixation sur la jonction dermo-épidermique se fait grâce à des hémidesmosomes qui sont des structures d'attache spécialisées. La jonction inter-kératinocytes s'effectue quant à elle grâce à des desmosomes. A ce niveau, une forte proportion de kératinocytes est cyclante. Ils assurent un rôle germinatif et prolifératif essentiel pour le renouvellement épidermique par division mitotique. Les kératinocytes basaux expriment spécifiquement les peptides 5 et 14 de kératines. (Kanitakis.J, 2004)

Au niveau de la couche malpighienne, les kératinocytes deviennent plus volumineux et adoptent une forme polyédrique. Le cytoplasme des kératinocytes comporte de nombreux trousseaux de filaments intermédiaires appelé tonofilaments. Ces structures constituent le cytosquelette de la cellule et apporte la résistance mécanique de l'épiderme. A ce niveau les kératinocytes expriment les polypeptides 1 et 10 de kératine.

Au niveau de la couche granuleuse, les kératinocytes sont aplatis et se positionnent parallèlement à la surface cutanée. A partir de ce niveau, les kératinocytes présentent

des organites arrondis à structure intérieure lamellaire appelés corps de Selby-Odland ou kératinosomes. Ces organites interviennent dans la desquamation.

La dernière couche épidermique est constituée de plusieurs couches de cornéocytes superposées. Ces cornéocytes sont très aplatis et hexagonaux. Ils assurent un rôle de barrière. Ces cellules, dépourvues de noyau et d'organites cytoplasmiques, ont une membrane cellulaire épaisse et rigide.

2. Les cellules non épithéliales de l'épiderme.

L'épiderme comporte environ 10 % de cellules non épithéliales. Ces cellules présentent des ramifications cytoplasmiques appelées dendrites. Ces cellules dendritiques épidermiques comprennent : (Kanitakis.J, 2004)

- Les cellules de langerhans sont des cellules dendritiques mobiles présentes dans tous les épithéliums stratifiés. Elles sont issues de précurseurs hématopoïétiques CD34 positif. Ces cellules constituent un réseau de sentinelles captant des antigènes exogènes déposés sur la peau. Elles phagocytent ensuite ces antigènes puis les présentent aux lymphocytes immunocompétents. Il y a alors initiation de la réponse immunitaire.



Figure 50 Cellule de langerhans (Demarchez.M, 2012)

- Les mélanocytes sont intercalés entre les cellules basales. Ces grandes cellules dendritiques, dérivées de la crête neurale, sont responsables de la synthèse de pigment mélanique. La mélanine est produite par des réactions enzymatiques à

partir de tyrosine stockée dans les mélanosomes. Ces mélanosomes sont ensuite transférés aux kératinocytes voisins où ils forment une calotte supra nucléaire protégeant le matériel génomique de l'effet mutagène des UV. Les variations raciales de pigmentation sont dues à l'activité des mélanocytes et de la répartition des mélanosomes dans les kératinocytes épidermiques.



Figure 51 Le mélanocyte (Pauli.F, 2012)

- Les cellules de Merkel sont des cellules neuroendocrines appartenant au système neuro endocrinien diffus. Elles jouent un rôle de mécanorécepteur.

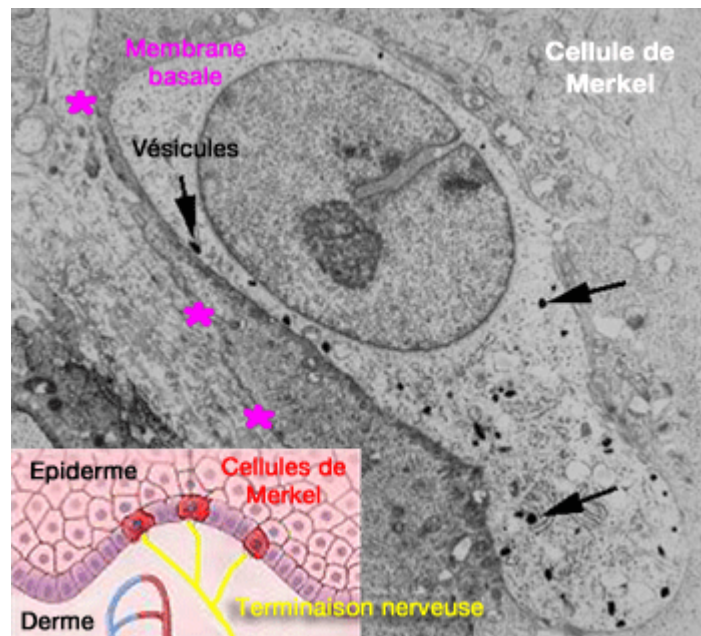


Figure 52 La cellule de Merkel (Mauriés.JP, 2012)

2. Les annexes épidermiques

1. Glandes sudorales

Il existe deux types de glandes sudorales, les glandes sudorales eccrines et apocrines.

Les glandes sudorales eccrine (GSE) sont les plus nombreuses. Elles sont réparties sur pratiquement toute la surface du corps avec une densité maximale sur la zone palmoplantaire. Elles sont responsables de la thermorégulation par le biais de la sudation. Elles sont constituées d'un peloton sécréteur ancré dans le derme profond, d'un canal excréteur traversant le derme et l'épiderme et d'un pore cutané. Le peloton sécréteur est constitué de deux types de cellules, les cellules claires élaborant la sueur qui est évacuée par le canal central et les cellules sombres orientées vers l'intérieur du tube qui contiennent des mucopolysaccharides. En périphérie, le peloton sécrétoire comporte une couche discontinue de cellules myoépithéliales contenant des myofilaments. (Kanitakis.J, 2004)

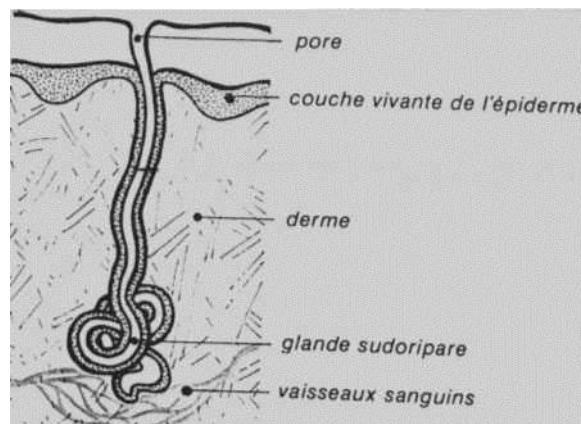


Figure 53 Structure d'une glande sudorale eccrine (Kanitakis.J, 2004)

Les glandes sudorales apocrines dérivent embryologiquement du bourgeon épithélial primaire qui donne naissance à un follicule pilosébacé. Cette glande est peu présente chez l'homme, car elles sont essentiellement retrouvées dans les territoires axillaires, la zone périneo-anogénitale et le mamelon. Elle présente un peloton sécrétoire plus large et irrégulier que celui des GSE. Ses cellules sécrétrices cylindriques présentent une sécrétion par décapitation apicale.

2. Les follicules pilo-sébacés

Les follicules pilo-sébacés sont des structures dérivant embryologiquement du bourgeon épithélial primaire. Ils ont une implantation oblique par rapport à la peau et ont une base commençant au niveau de l'hypoderme. Leur morphologie est variable suivant la localisation sur le corps: cheveux, barbe... .

Il existe trois types de poils:

- le lanugo présent in utéro et disparaissant vers le huitième mois de la vie foétale.
- les duvets représentant des poils fins recouvrant la majeure partie du corps
- les poils terminaux qui sont les plus épais et pigmentés. Ils sont retrouvés au niveau du cuir chevelu, de la barbe, des sourcils, des cils des aires axillaires et pubiennes.

Le follicule pileux est constitué de plusieurs segments comportant de la surface à la profondeur: l'achrotrichium correspondant à la partie intra épidermique, l'infundibulum allant du derme papillaire jusqu'au collet supérieur (rétrécissement, correspondant à l'abouchement de la glande sébacée), l'isthme : partie cylindrique se terminant par le bulbe (renflement auquel s'insère le muscle pilo-arrecteur, le collet inférieur qui est le rétrécissement situé immédiatement en dessous et enfin le bulbe concentrique dont l'extrémité est renflée en cloche et creusée par la papille pileuse. On y retrouve des mélanocytes responsables de la fabrication du pigment du poil. (Graham-Brown.R, 1991)

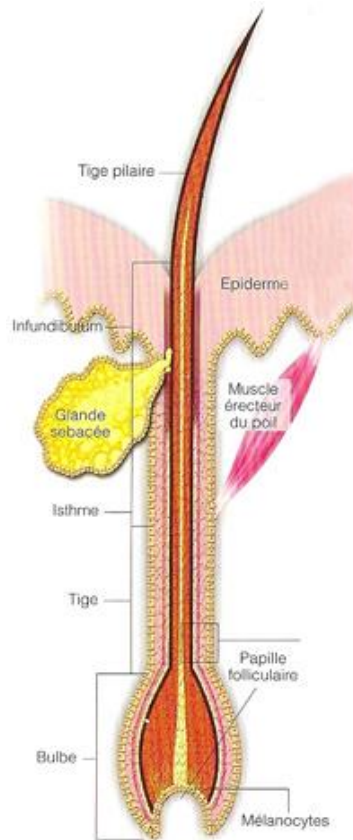


Figure 54 Structure du follicule pileux (Sarfati.H, 2009)

Le muscle érecteur du poil (horripilateur) est un petit faisceau de fibre musculaire lisse s'insérant d'une part au niveau de l'épiderme et de l'autre sur le versant postérieur du follicule. Ce muscle est contrôlé par le système adrénergique et est responsable de l'érection du poil. (Kanitakis.J, 2004)

Les glandes sébacées sont des structures multilobées holocrines appendues aux follicules au-dessus de l'insertion du muscle érecteur du poil. Elles sont constituées d'une couche périphérique de cellules basales aplaties et de plusieurs couches de cellules chargées de lipides appelées sébocytes. Ces cellules se désintègrent en convergeant vers le centre de la glande correspondant à la production de sébum qui se déverse dans le canal pileaire.

La tige pileuse est constituée de plus ou moins trois parties en fonction de sa localisation: la corticale composée de cellules kératinisées, la médullaire présente sur les poils terminaux contenant des cellules spécialisées remplies d'air et la cuticule recouvrant la corticale constituée de fines couches de cellules se chevauchant

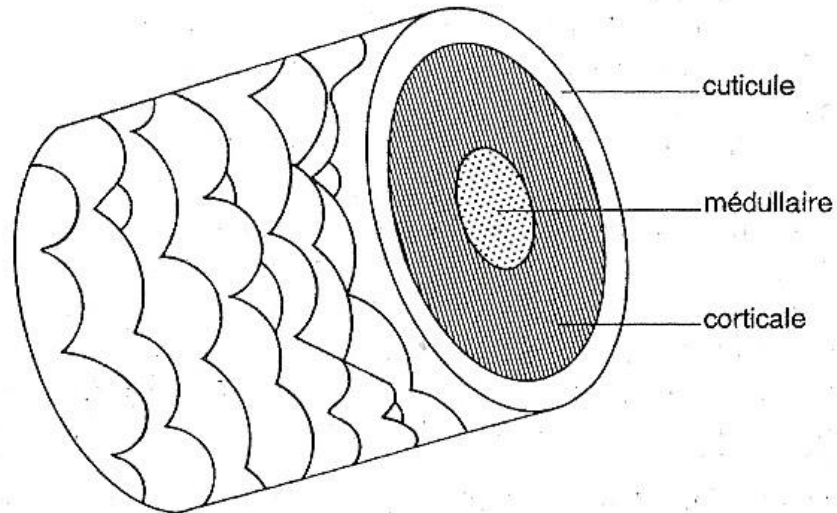


Figure 55 Coupe transversale de la tige pileuse (Graham-Brown.R, 1991)

La croissance du cheveu est cyclique. Elle commence tout d'abord par une phase active appelée anagène au cours de laquelle le cheveu croît. Pendant la phase catagène (phase de régression), l'activité du follicule est arrêtée et la pousse du poil est stoppée. Puis le poil passe par une phase de repos appelée télogène. Un nouveau cycle s'enchaîne avec un nouveau poil se réactive après la chute du cheveu mort. La durée du cycle est fonction de l'âge et du sexe de l'individu et de la position du poil. La phase anagène dure entre deux et cinq ans. (Kanitakis.J, 2004)

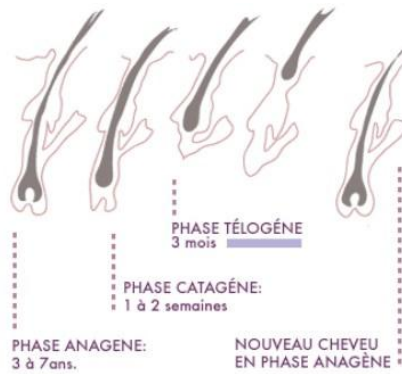
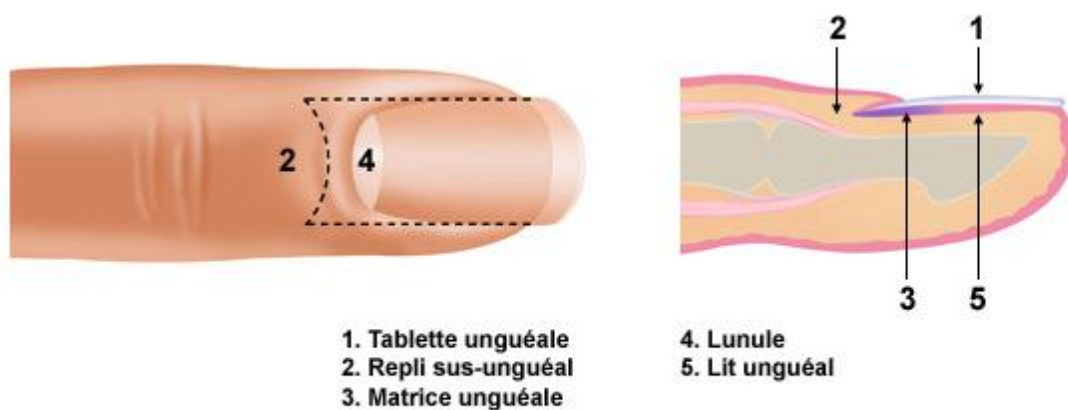


Figure 56 Croissance du cheveu (MEDICAMAT, 2012)

3. Les ongles

Tout comme les poils, les ongles font partie des phanères. Il s'agit d'une tablette de kératine transparente recouvrant la face dorsale de la dernière phalange des doigts. Elle est constituée de cornéocytes compacts issus de la division cellulaire de la matrice unguéale. Cette matrice est située profondément sous le repli proximal de l'ongle mais visible sous forme d'un croissant pâle appelé lunule. La cuticule est une extension de la couche cornée du cul de sac proximal de l'ongle et représente une barrière à la pénétration de matière exogène sous le cul de sac unguéal. La croissance de l'ongle est continue durant la vie mais est plus rapide chez les sujets jeunes.



L'anatomie de l'ongle

Figure 57 Anatomie de l'ongle (Galderma, 2012)

3. Jonction dermo-épidermique

La jonction dermo épidermique est une membrane basale complexe servant d'interface entre le derme et l'épiderme. Elle joue le rôle de support d'adhésion de l'épiderme au derme et contrôle les échanges métaboliques entre ces deux compartiments. De plus, elle est le support de migration des kératinocytes lors du processus de cicatrisation.

La jonction dermo-épidermique est constituée de quatre couches distinctes:

- la membrane basale des kératinocytes basaux et leurs hémidesmosomes
- la lamina lucide composée de laminines 1,5,6 et de nidogène. Cette zone est traversée par des filaments d'ancrage
- la lamina densa constituée essentiellement de collagène IV
- la zone fibrillaire sous basale constituée de fibres d'ancrage

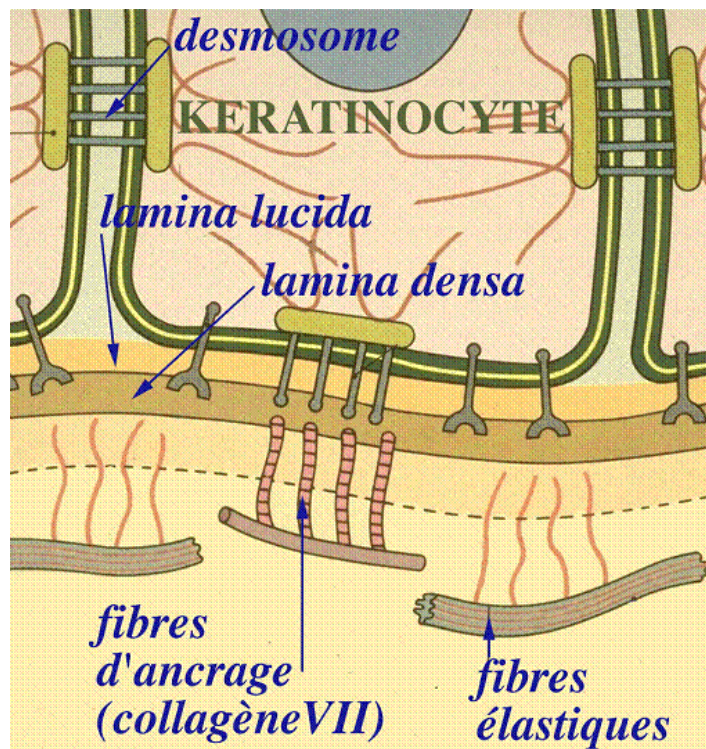


Figure 58 Structure de la jonction dermo-épidermique (Sfdermo, 2012)

4. Le derme

Le derme est un tissu conjonctif de soutien compressible et élastique qui sert de protection à l'épiderme, au réseau vasculaire et aux fibres nerveuses qui le traversent. Le derme est constitué de cellules, de molécules fibreuses et d'une substance fondamentale. Il fait l'objet d'un remodelage continu régulé par des mécanismes de contrôle de la synthèse et de la dégradation des constituants protéiques de la matrice. Le derme et l'épiderme s'imbriquent l'un dans l'autre, l'épiderme formant des prolongements en profondeur (crête épidermique) et le derme émettant des prolongements vers la surface (papilles dermiques)

1. Les fibres

i. Fibres de collagène

La majorité des fibres de collagène constituant le derme sont de type I et III. Ces types de fibre assurent la résistance mécanique de la peau. Ces fibres de collagène ont un diamètre de 100 nm et présentent des striations périodiques longitudinales de 64 nm.

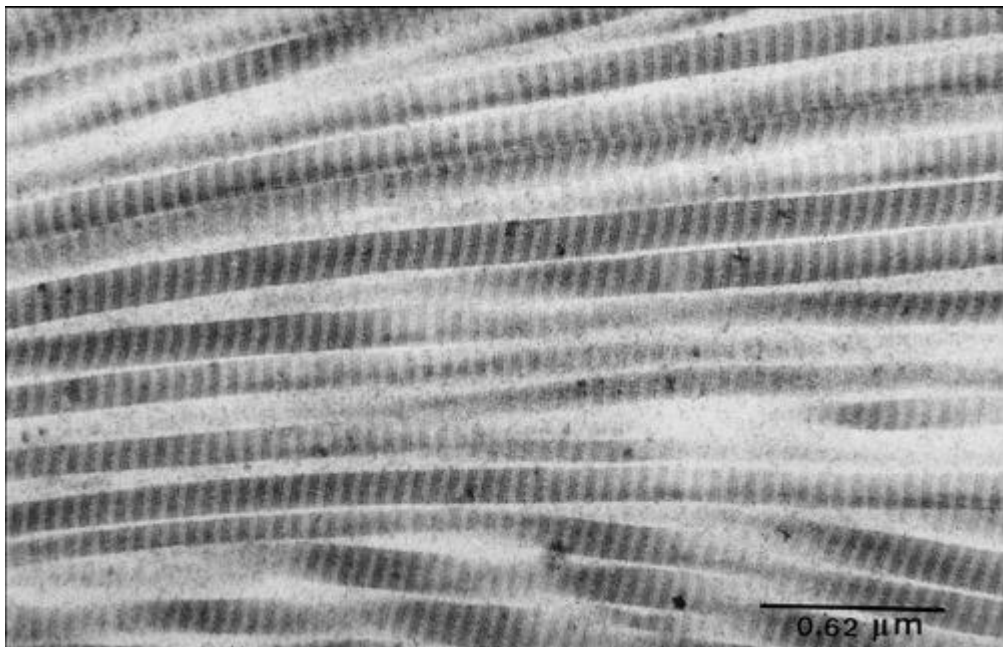


Figure 59 les fibres de collagène (Kanitakis.J, 2004)

Les fibres sont agencées en trames lâches dans le derme papillaire et sous forme de trousseaux épais dans le derme profond. On retrouve également du collagène de type IV (lamina densa) et de type VII (fibre d'ancrage).

ii. Fibres élastique

Les fibres élastiques sont responsables de l'élasticité de la peau. Elles forment un réseau grêle dans le derme papillaire. Dans le derme réticulaire, elles deviennent épaisses et anastomotique et disposées parallèlement à la surface cutanée.

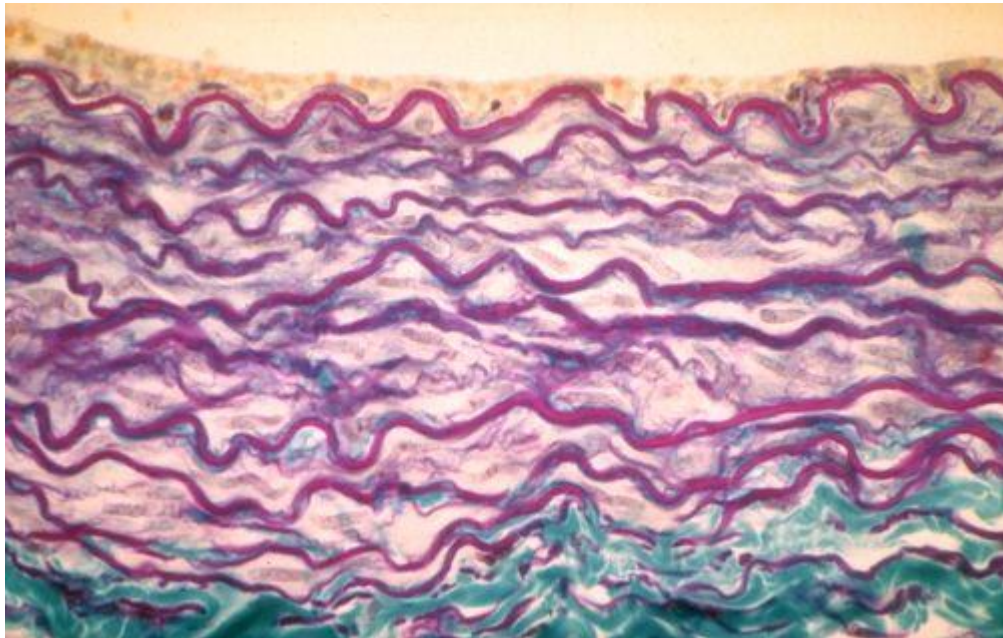


Figure 60 Les fibres élastiques (Denef.JF, 1996)

2. Substance fondamentale amorphe

La substance fondamentale est constituée de macromolécules, glycoprotéines et protéoglycannes (acide hyaluronique, dermatane sulfate protéoglycane, chondroïtine sulfate), réagissant avec les constituants fibreux et cellulaires du derme. Elle comble l'espace entre les fibres et les cellules dermiques.

3. Cellules du derme

i. Fibroblaste

Les fibroblastes sont des cellules fusiformes ou stellaires, avec parfois des prolongements cytoplasmiques, présents dans tous les tissus conjonctifs. Ils synthétisent toutes les fibres et la substance fondamentale.

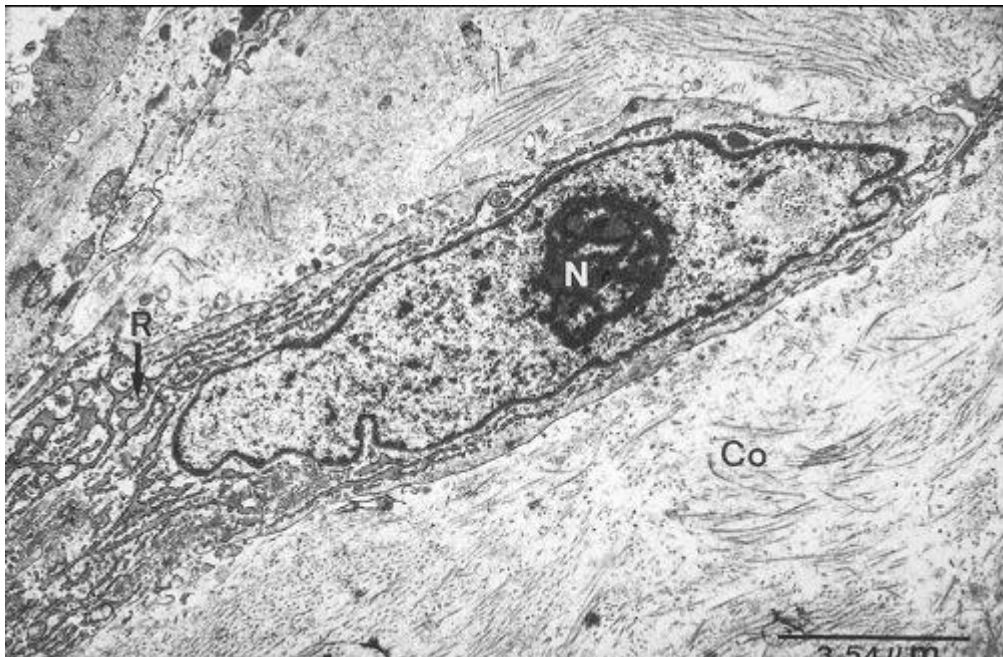


Figure 61 Le fibroblaste (Denef.JF, 1996)

On distingue également des fibrocytes pourvus d'une activité phagocytaire vis à vis du collagène et des myofibroblastes qui sont apparentés aux fibroblastes mais caractérisés par l'expression de myofilaments et d'actines. Ce dernier type cellulaire est présent au cours du processus de cicatrisation.

ii. Dendrocytes dermiques

Les dendrocytes dermiques sont des cellules mésenchymateuses dendritiques. On observe deux types de dendrocytes dermiques:

- les dendrocytes dermiques de type 1 exprimant le facteur XIIIa de la coagulation. Ils sont retrouvés dans le derme papillaire en position péri vasculaire mais également

dans le derme moyen et profond autour des annexes épidermiques. Ces dendrocytes ont un rôle de présentateur de l'antigène

- les dendrocytes de type 2 exprimant l'antigène CD34. Ils sont retrouvés surtout dans le derme moyen et profond autour des annexes épidermiques

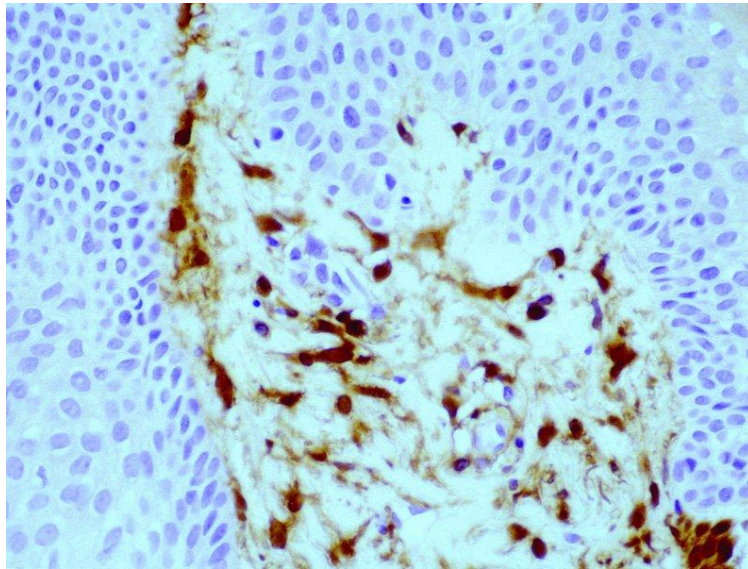


Figure 62 Le dendrocyte (Ochard.G, 2007)

4. Vaisseaux dermiques

Le réseau vasculaire de la peau est un réseau très dense. En effet, il est responsable de la thermorégulation, de la régulation de la tension artérielle et de la défense immunitaire.

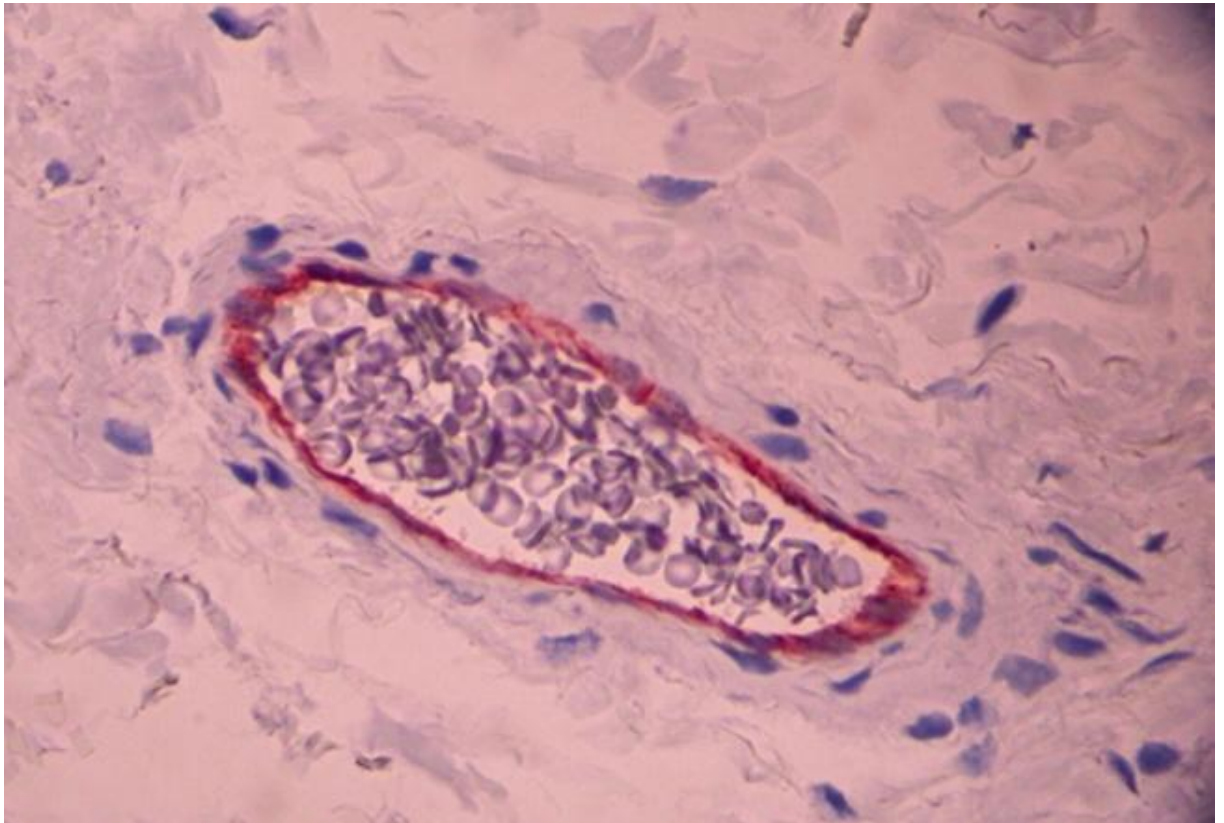


Figure 63 Le vaisseau dermique (Valladeau.J, 2012)

Le réseau artériel cutané commence par des artères sous cutanées cheminant dans les fascias. Celles-ci envoient des faisceaux collatéraux qui traversent l'hypoderme pour atteindre le derme profond où elles s'anastomosent, donnant naissance au plexus artériel profond. De ce plexus remonte verticalement des artères jusqu'au derme pour former le plexus artériel supérieur au niveau de la zone sous-papillaire. De là partent les artéioles pré capillaires qui forment des anses capillaires comportant un bras artériel ascendant et un bras veineux descendant.

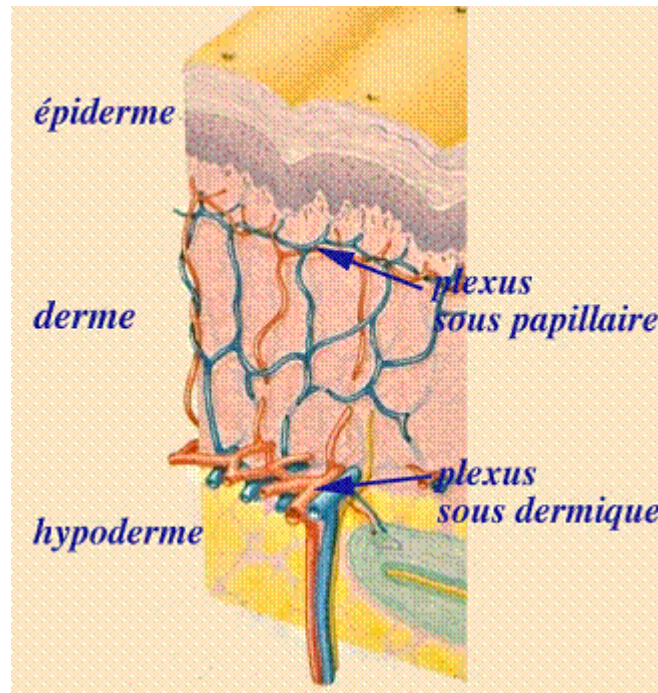


Figure 64 Le réseau artériel cutané (Sfdermo, 2012)

Le réseau veineux quant à lui comporte un plexus veineux sous-papillaire et un plexus profond.

Le réseau lymphatique commence par la fusion de capillaires lymphatiques borgnes du derme papillaire qui donnent naissance à des vaisseaux de plus gros calibre suivant la circulation veineuse.

5. Innervation cutanée

L'innervation de la peau est assurée par deux voies différentes : une voie afférente et une voie efférente.

La voie afférente est constituée de nerfs sensitifs provenant du système cérébrospinal. Cette voie assure les sensations de toucher, pression, vibration, douleur, température, prurit. Ces fonctions sont permises par la présence de fibre myélinisées, de terminaisons nerveuses libres et de corpuscules tactiles:

- corpuscule de Meissner qui est un organite ovalaire situé sur les papilles dermiques surtout au niveau de la peau des doigts. Il est constitué d'empilement horizontal de cellules de Schwann au sein desquelles chemine l'axone.



Figure 65 Le corpuscule de Meissner (Alb, 2001)

- corpuscule de Vater-Pacini présent au niveau de la jonction dermo-hypodermique, est constitué d'enroulement concentrique de cellules de Schwann et d'axones, donnant une forme caractéristique de pelure d'oignon

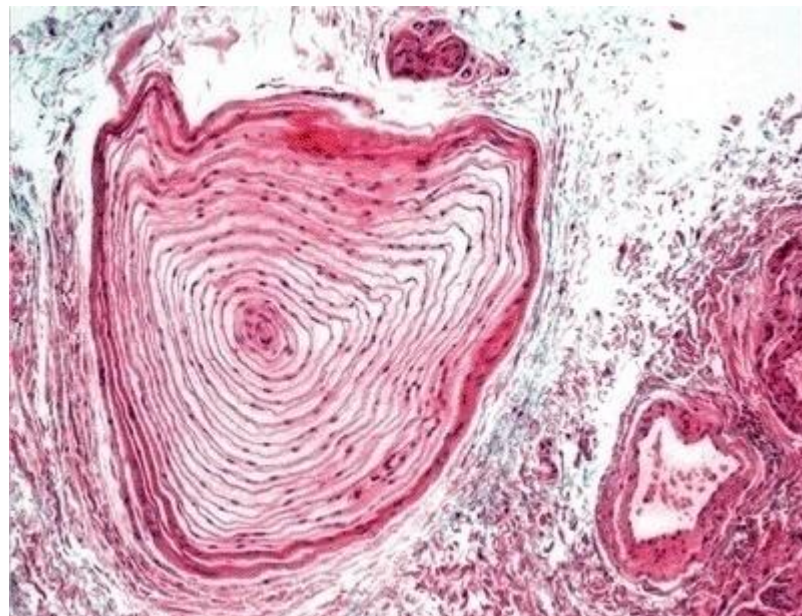


Figure 66 Le corpuscule de Vater-Pacini (Min.L, 2007)

- corpuscule de krause

La voie efférente est véhiculée par des fibres amyéliniques du système sympathique qui régule la vasomotricité, la sécrétion sudorale et la pilo-arrection.

5. L'hypoderme

L'hypoderme est un tissu graisseux séparant le derme des plans aponévrotiques et périostés sous-jacents. Il a un rôle énergétique important (réserve de graisse) mais joue également un rôle de protecteur mécanique et thermique

L'hypoderme est constitué de septa conjonctif entourant des lobules adipeux et des cellules (fibroblastes, dendrocytes, mastocytes). On y retrouve également la partie profonde des annexes épidermiques (glande sudorales, follicules pileux) mais également des troncs vasculaires et nerveux.

Les lobules graisseux sont constitués d'adipocytes qui sont des cellules de grande taille dont le cytoplasme contient des lipides (triglycérides, acides gras) repoussant le noyau en périphérie.

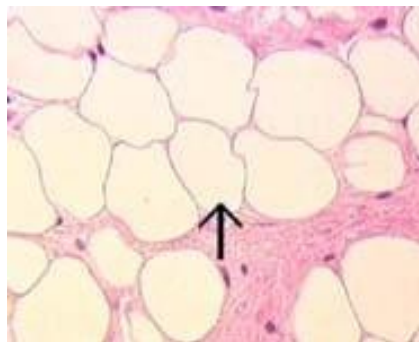


Figure 67 Adipocytes de l'hypoderme

X. Les effets indésirables cutanés

L'utilisation des thérapies ciblées confronte les oncologues à la gestion de nouvelles toxicités notamment cutanées. On distingue parmi les thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux ayant une action extracellulaire et les inhibiteurs de tyrosine kinase à action intracellulaire pouvant être mono ou multi cibles. Beaucoup de ces nouveaux traitements ont des effets secondaires cutanés qui sont différents en fonction des molécules utilisées. L'échelle de toxicité du National Cancer Institute est utilisée pour évaluer la sévérité des effets indésirables cutanés observés. Dans la majorité des cas, cette éruption est de grade 1 ou 2. Cependant, cette classification n'est toujours pas toujours aisée à suivre, notamment pour les dermatologues qui ne trouvent pas forcément de sémiologie assez spécifique de ces effets indésirables. Enfin, cette éruption apparaît corrélée avec la réponse thérapeutique. La sévérité de cette éruption serait associée à des taux de réponse plus élevés et une durée de survie plus longue. (Deslandres.M, 2008)

Tableau 16 Classification des toxicités cutanées

	Grade 1	Grade 2	Grade3	Grade 4	Grade 5
Xérose	asymptomatique	Symptomatique sans retentissement sur l'activité quotidienne	Avec retentissement sur l'activité quotidienne	-	-
ongles	Décoloration, pitting, cannelures	Chute complète ou partielle de l'ongle, douleur du lit de l'ongle	Avec retentissement sur l'activité quotidienne	-	-
prurit	Léger ou localisé	Intense ou diffus	Avec interférence sur l'activité quotidienne	-	-
Eruption, desquamation	Eruption maculeuse ou papuleuse sans symptôme associés	Associé à un prurit ou d'autres signes. Lésions couvrant moins de 50% de la surface corporelle	Sévère érythrodermie généralisée ou éruption maculeuse, papuleuse ou vésiculeuse, desquamation >50% de la surface corporelle	Dermatite exfoliative, ulcérée ou bulleuse généralisée	décès
Eruption acnéiforme	Pas de traitement nécessaire	Traitement nécessaire	Associée à douleur préjudice esthétique, ulcération ou desquamation	-	Décès

1. Effets secondaires cutanés des inhibiteurs de l'EGFR et de HER2

Les principaux inhibiteurs utilisés sont le cetuximab et le panitumumab, pour les anticorps monoclonaux, l'erlotinib, le lapatinib et le géfitinib pour les inhibiteurs intracellulaires des récepteurs à activité tyrosine kinase. Les principaux effets indésirables cutanés vont être détaillés ici.

1. L'éruption papulo pustuleuse ou « acnéiforme »

Il s'agit de la principale complication cutanée des anti-EGFR. Elle apparaît sur les zones séborrhéiques, le plus souvent au niveau de la face, du cuir chevelu, du torse et du dos. Elle peut également atteindre la nuque et la région rétro-auriculaire. Elle est observée dans 60 à 80 % des cas et est plus fréquente et sévère avec le cetuximab. Elle est dose dépendante. Il s'agit de lésions monomorphes, papuleuse ou pustuleuses, folliculaires plus ou moins confluentes mais sans comédons ouvert ou fermé. Les atteintes des membres et de l'abdomen sont plus rares et les plantes et paumes sont toujours respectées. Un prurit, parfois invalidant, est souvent associé ainsi qu'une sécheresse cutanée et un érythème. Certaines zones peuvent devenir croûteuses ou hémorragiques. Des télangiectasies sont possibles, généralement à proximité des pustules. (Deslandres.M, 2008)



Figure 68 éruption papulo- pustuleuse au niveau facial (Caxet.B, mars 2011)



Figure 69 éruption papulo pustuleuse au niveau du thorax (Caxet.B, mars 2011)

Ces réactions cutanées apparaissent assez rapidement, avec un délai médian de 8 à 21 jours. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement et parfois spontanément malgré la poursuite du traitement.

Le mécanisme physiopathologique semble provenir du fait que les cellules des follicules pileux et des glandes sébacées ainsi que les kératinocytes expriment l'EGFR. L'inhibition de ces récepteurs dans les kératinocytes augmenterait la capacité de présentation de l'antigène entraînant une réaction inflammatoire par fuite de sébum dans le derme ou par production de chémokines. Au niveau des glandes sébacées et des follicules pileux, cette inflammation prendrait soit la forme de folliculite modérée ou soit la forme de folliculite suppurative selon la localisation anatomique de la zone touchée. (Muhammad Wasif Saif, 2010)

La sévérité de l'atteinte est classifiée par grade:

Grade 1: léger	Grade 2: modéré	Grade 3: sévère	Grade 4: très sévère
Eruption sans symptôme associé	Eruption avec prurit ou autres symptômes associés Lésions couvrant <50% de la surface corporelle	Eruption avec prurit ou autres symptômes associés Lésions couvrant >50% de la surface corporelle	Dermite exfoliative, ulcération ou bulleuse généralisée
Continuer le traitement	Envisager éventuellement une réduction de la dose ou interrompre la prise	Réduire la dose ou interrompre la prise	Interrompre définitivement la prise.

Tableau 17 Classification des éruptions papulo-pustuleuses

2. Autres aspects d'éruption cutanée

Une impétiginisation avec croûte mélicérique autour de la pyramide nasale n'est pas rare. L'éruption peut parfois prendre un aspect proche d'une dermatite séborrhéique avec atteinte faciale et médio thoracique. Par ailleurs, un aspect plus eczématisé de l'éruption, parfois photo distribuée, est également rapporté. Enfin, la survenue de télangiectasie est classiquement décrite. (Agero AL, 2006)

3. Xérose cutanée

Il s'agit de sécheresse cutanée se manifestant par une peau rêche, peu souple et qui desquame. On la retrouve sur toutes les parties du corps mais le plus souvent sur les mains et les jambes. Elle est fréquente (1 /3 des cas) avec les inhibiteurs de l'EGFR, mais aussi avec les autres thérapies ciblées. Elle s'observe généralement entre le 15^{ème} et le 35^{ème} jour de traitement et est plus fréquemment observée chez les sujets âgés, déjà traités par chimiothérapie ou par radiothérapie, ou chez les patients atopiques. Elle peut accompagner les éruptions décrites précédemment mais est souvent plus diffuse. Cette Xérose est généralement associée à une pulpite fissurée des doigts, ainsi qu'à des talons fissurés. (Caxet.B, mars 2011)

4. Toxicité sur les phanères

Ongles :

Une atteinte unguéale souvent douloureuse apparaît un peu moins fréquemment. Une Paronychie périunguéale apparaît dans moins de 15 à 20% des cas au bout de quelques semaines à mois, aussi bien sur les orteils que les doigts. Plus rarement se développent des lésions de type ongle incarné ou granulome pyogénique. Enfin, des fissures sèches périunguéale et/ou des mains et pieds sont fréquentes. (Caxet.B, mars 2011)



Figure 70 Paronychie périunguëale (Caxet.B, mars 2011)

Cheveux et cils :

Une trichomégalie progressive n'est pas rare sous cétuximab et erlotinib, ce qui peut être responsable de kératites par incurvation des cils vers l'intérieur. De même, une hypertrichose du visage peut être notée. Les cheveux sont plus fins, cassants, ondulés et crépus. Les poils se raréfient. Une alopécie en bandes frontales bilatérales est fréquente. On peut également observer un éclaircissement blanc grisâtre des cheveux. Ces modifications apparaissent en moyenne 2 à 3 mois après le début du traitement.



Figure 71 trichomégalie (Caxet.B, mars 2011)

5. Lésion des muqueuses

Des lésions de type de chéilites, glossites et même ulcérations buccales, nasales ou génitales ont été observées.

2. Effets secondaires cutanés des inhibiteurs de tyrosines kinases

« multi cibles »

1. Imatinib

Il induit des rashes cutanés souvent modérés, plus fréquemment à doses élevées, de manière précoce ou plus tardive. Sa fréquence varie de 10 à 67 % selon la sémiologie :

Eruption maculopapuleuse, érythémateuse, érythrodermie, vasculite purpurique, aspect scarlatiforme. Le prurit est fréquent. Des aspects psoriasiformes ou pityriasis rosé-like ont été décrits. Des réactions lichénoïdes cutanées et/ou muqueuses avec ulcérations hyperalgiques apparaissent possibles. Des toxidermies de type pustulose exanthématique aiguë généralisée au syndrome de Stevens-Johnson/Lyell ont été rapportées. Enfin une modification de la pigmentation (hyper ou hypopigmentation) peut être remarquée. (Deslandres.M, 2008)

2. Sorafénib et sunitinib

-Syndrome Main-Pied :

Une atteinte des mains et des pieds apparait chez 30 à 60 % des patients sous sorafenib et 15 à 20 % des patients traités par sunitinib. Les lésions sont d'aspect hyperkératosique et bien limitées, symétriques avec souvent un aspect inflammatoire et érythémateux en périphérie. L'œdème peut être important, avec parfois un aspect bulleux notamment aux mains. Il y a une gêne fonctionnelle à la marche ou à la préhension due aux localisations sur les zones de pression des pieds et des mains. (Deslandres.M, 2008)



Figure 72 Hyperkératose plantaire (Caxet.B, mars 2011)

Cette toxicité survient précocement après 2 à 4 semaines de traitement, semble dose dépendante et disparaît à l'arrêt du traitement ou parfois spontanément. Une suspension temporaire du traitement peut être nécessaire.



Figure 73 Hyperkératose palmaire (Caxet.B, mars 2011)

L'évaluation de la sévérité des symptômes se fait grâce à l'échelle du National Cancer Institut.

	Grade 1: léger	Grade 2: modéré	Grade 3: sévère
Caractéristiques clinique	Modifications cutanées minimales ou dermatite, sans douleur.	Modifications cutanées (ampoules, exfoliation, saignement, œdème) ou douleur	Dermite ulcéreuse ou modifications cutanées ou douleur.
	Activités normales du patient non perturbées	Pas de perturbation des activités quotidiennes journalières normales	Mise en danger des activités quotidiennes normales.

Tableau 18 Classification de la gravité du syndrome main-pied (Caxet.B, mars 2011)

-Hémorragie sous unguéales :

Des hémorragies sous unguéales en flammèche, plus retrouvées au niveau des doigts que des orteils, sont fréquemment mises en évidence avec les inhibiteurs de tyrosine kinase. Elles apparaissent plus fréquemment avec le sorafenib (70% des patient) que sous sunitinib. Ces hémorragies sont caractérisées par la présence de lignes noires ou rouge foncées sous la partie distale des ongles, atteignant un ou plusieurs doigts et, plus rarement, les orteils. (Caxet.B, mars 2011)



Figure 74 hémorragies sous unguéales en flammèche (Caxet.B, mars 2011)

Ces hémorragies apparaissent durant les premiers mois de traitement et disparaissent spontanément dans la majorité des cas.

-Modification des phanères :

Des modifications de la chevelure sont classiques (30%) avec le sunitinib. Il provoque une décoloration des cheveux après 5 à 6 semaines de traitements. Une zone de dépigmentation apparaît au niveau des cheveux après 4 semaines de traitement, puis une zone de pigmentation normale apparaît lors de la pause thérapeutique de deux semaines: ceci donne un aspect "zébré". Une alopecie est également possible.

Avec le sorafenib, la modification capillaire est presque constante. En effet, les cheveux deviennent plus frisés et sec. Cette modification de texture est accompagnée dans 27 à 44 % des cas d'une alopecie diffuse mais souvent incomplète.

-Rash érythémateux :

Une éruption érythémateuse faciale et du cuir chevelu d'aspect assez proche d'une dermatite séborrhéique est fréquente (plus de 50 % des patient traités par sorafenib). Elle apparaît très précocement dès la première ou deuxième semaine de traitement et s'atténue souvent spontanément au bout de plusieurs semaines.

- dysesthésie du cuir chevelu :

Des sensations de prurit, brûlures, sensations douloureuse ou compressive du cuir chevelu apparaissent chez près de la moitié des patients au bout de deux à trois semaines de traitement et disparaissent spontanément en quelques jours.

-Xérose cutané: elle apparaît chez 20 à 30 % des patients traités par sorafenib et sunitinib.

-Œdème péri oculaire : survient chez 5 à 10 % des patients sous sunitinib.

- Kystes, papules hyperkératosiques et kératoacanthomes

Des lésions kystiques (microkystes du visage à type de kystes milium et/ou lésions kystiques plus volumineuses, parfois inflammatoires), ont été observées chez plusieurs patients traités.

-Coloration jaunâtre de la peau: elle est probablement secondaire à un pigment jaune vif du sunitinib est constatée chez 30 % des patients.

XI. Prise en charge de la toxicité cutanée

La prise en charge thérapeutique de la toxicité cutanée chimio induite dépend avant tout de l'expérience de chaque centre et doit inclure une vraie concertation multidisciplinaire, permettant idéalement de poursuivre le traitement anticancéreux tout en assurant un confort et une qualité de vie satisfaisante pour le patient. Le pharmacien joue un rôle important par ses conseils et ses réponses précises sur ces diverses manifestations.

1. Eruption papulo-pustuleuse ou acnéiforme.

En fonction du grade et de la gêne fonctionnelle ressentie, une association à des degrés divers de dermocorticoïdes forts (sur de courtes périodes) et d'érythromycine localement et/ou de doxycycline à 100 mg/jr est envisageable. Les antihistaminiques peuvent également être adjoints en cas de prurit. Le patient devra être régulièrement évalué pour adapter la posologie. (Caxet.B, mars 2011)

Grade 1	Grade 2	Grades 3
Pas de traitement Eventuellement: Envisager un traitement antiacné aux propriétés anti-inflammatoires: à titre d'exemple pour le visage: -métronidazole gel ou crème 2 fois par jour -érythromycine ou clindamycine gel ou lotion	En plus: Envisager une cure de tétracyclines per os (doxycycline à 100mg/jour) Si prurit associé: crème mentholée	En plus: -si inflammation aiguë, des compresse imbibées de solution physiologique Les tétracyclines per os à haute doses (doxycycline à 200mg/jour) Métronidazole, en gel ou en crème jusqu'à 5 fois par jour Les rétinoïdes oraux peuvent être envisagés
Pour le dos ou le torse: -l'acide salicylique en lotion	La posologie de l'EGFR peut être réinstaurée dès que l'inflammation s'est atténuée	

2. Toxicité des phanères

Au niveau thérapeutique, des mesures préventives pour éviter tout traumatisme inutile sont nécessaires. Les paronychies répondent variablement aux traitements usuels: tremper quelques minutes les doigts et les orteils dans des solutions antiseptiques, utiliser des crèmes antiseptiques, antifongiques. Dans les cas sévères, les dermocorticoïdes améliorent la symptomatologie. Les tétracyclines peuvent être proposées en cas de forme sévère, notamment si des lésions bourgeonnantes sont associées. Des mesures chirurgicales peuvent parfois compléter le traitement. (Deslandres.M, 2008). Il convient de conseiller des mesures préventives telles que le port de chaussures larges, pas trop serrées, afin de limiter la pression au niveau des orteils. (Caxet.B, mars 2011)

3. Syndrome main-pied

Des mesures podologiques préventives doivent être proposées afin de limiter les zones hyperkératosique existantes avant l'introduction du traitement. Ces mesures passent par des soins pédicures adaptés (décapage manuel et produit émollit). Il est important de recommander aux patients de proscrire le port de chaussures serrées ou de talons haut et de mettre des semelles absorbantes pour établir des appuis homogènes. Dès l'apparition des premiers signes, l'application de crèmes émollientes et/ou kératolytiques est conseillée. Si les lésions sont de type inflammatoire, l'utilisation des corticoïdes locaux est recommandée.

Dans le cas de syndrome de grade 3, il est recommandé de réduire les posologies de moitié voire d'interrompre le traitement. Les lésions s'améliorent alors en général en quelques jours et le traitement peut être repris (après retour à un grade 1).

4. Xérose cutanée

Le traitement de première ligne consiste en l'application d'émollients, de crèmes pour crevasses (eau dans huile) ou de pommades. Quant à l'eczéma associé, des dermocorticoïdes moyennement puissants pourront être utilisés pendant 1 à 2 semaines. En cas d'infection à *Staphylococcus aureus*, l'acide fusidique topique est conseillé et si nécessaire une cure d'antibiotiques oraux peut être proposée. (Caxet.B, mars 2011)

5. Conseils aux patients

Les lésions cutanées étant les plus difficiles à vivre au quotidien, du fait de leur visibilité, le patient doit être informé précisément sur les différentes solutions envisageables. Nous essaieront de développer différents conseils utiles ainsi que les réponses à différentes questions fréquemment posées. (MERCK)

1. Lésions à folliculite

-Peut-on se maquiller, se parfumer, utiliser les soins quotidiens habituels de la peau (crème de jour, crème de nuit, crème anti-rides) ?

Vous pouvez parfaitement vous maquiller. L'idéal est d'utiliser des produits conseillés par votre médecin référent ou votre dermatologue. Le maquillage permet même de camoufler les lésions de façon efficace et peut aider à passer un cap difficile.

Les produits cosmétiques contenant de l'alcool comme les parfums ou certains après-rasages, sont irritants et assèchent la peau. Il faut éviter de les appliquer directement sur les lésions.

Les crèmes hydratantes (de jour et/ou de nuit) peuvent le plus souvent être utilisées sans problème. Il est conseillé de prendre avis auprès de votre médecin référent ou de votre dermatologue pour le choix du produit afin d'éviter qu'il ne soit trop gras ou irritant (comme certaines crèmes anti-rides). En revanche, si l'application d'une crème déclenche de façon évidente une irritation cutanée immédiate (rougeur, échauffement...), il vaut mieux l'éviter. (MERCK)

-Ces lésions sont-elles contagieuses ?

Les lésions de folliculites dues aux traitements ne sont pas directement liées à un agent infectieux. Elles ne sont donc pas contagieuses

-Existe-t-il un traitement pour soigner ces lésions ?

Il existe plusieurs traitements pour améliorer ces lésions cutanées. Ces traitements peuvent se présenter sous forme de produits à appliquer directement sur les lésions (produits locaux) et/ou sous forme de traitement à prendre par la bouche. Bien que les lésions ne soient pas directement liées à un agent microbien, on utilise souvent des antibiotiques locaux ou généraux pour leur effet bénéfique sur l'inflammation.

-Faut-il éviter certains aliments ?

Il n'y a aucun rapport prouvé entre l'alimentation et les lésions cutanées, donc aucune raison d'éviter certains aliments.

-Puis-je m'exposer au soleil?

Il n'y a pas d'élément formel permettant de dire que les traitements ciblant l'EGFR induisent une sensibilité augmentée au soleil mais il est prudent d'éviter les expositions solaires importantes en cas de lésions cutanées. En effet, le soleil risque d'entraîner une pigmentation plus importante des lésions de folliculites ; les lésions sont alors plus visibles et la pigmentation peut résister au cours du temps.

Par ailleurs, certains médicaments prescrits pour limiter l'éruption cutanée, comme les antibiotiques de la famille des cyclines peuvent par eux-mêmes induire des effets secondaires sur la peau en cas d'exposition au soleil.

2. Conseils pratiques sur les autres lésions

-Sécheresse cutanée

Elle est particulièrement fréquente au cours du traitement et peut devenir gênante. Elle peut être améliorée par l'utilisation de produits émollients : crèmes hydratantes, huiles de bain (à appliquer au sortir de la douche, sur peau essuyée mais

encore humide, pour plus d'efficacité). Les produits hydratants vous seront conseillés par votre médecin référent ou votre dermatologue.

Cette sécheresse cutanée peut atteindre les extrémités des doigts et s'accompagner de fissures (pulpites). Ces lésions nécessitent une prise en charge médicale. Parlez-en à votre médecin référent ou votre dermatologue.

-Atteinte des ongles

L'inflammation des bords latéraux des ongles peut survenir même après plusieurs mois de traitement. Ces lésions peuvent être gênantes et douloureuses. Il faut essayer de les prévenir en évitant de couper les ongles des pieds et mains trop court. Dans la mesure du possible, il est souhaitable d'éviter tout traumatisme des ongles et de la peau entourant les ongles.

En cas d'apparition de ces lésions, parlez-en à votre médecin référent ou votre dermatologue

XII. Conclusion

Depuis la découverte du cancer, les thérapeutiques anticancéreuses n'ont pas cessé d'évoluer pour aboutir à présent aux thérapies ciblées. La mise en place de telles thérapeutiques nécessite une remise en question permanente des connaissances sur le cancer. Ainsi, nous avons détaillé au cours de ce travail les différents récepteurs qui représentent déjà des cibles thérapeutiques pour certains médicaments. Nous avons également mis en avant la multitude de mutations que pouvaient présenter ces récepteurs aux niveaux des cellules cancéreuses et, de fil en aiguille, l'intérêt de ces mutations dans le ciblage des cellules cancéreuses. En effet ces mutations permettent au différents TKIs de cibler plus ou moins spécifiquement les cellules cancéreuses en se basant sur les modifications que portent les récepteurs à activité tyrosine kinase mutés. Ce ciblage a un intérêt thérapeutique évident de part son efficacité, mais également un intérêt pour la protection des cellules saines et donc pour la réduction des effets indésirables connus avec les anticancéreux non spécifiques. De plus l'administration de ces médicaments par voie orale permet une meilleure appréhension des malades vis à vis de leur traitement. Ces évolutions favorisent une meilleur compliance des patients.

Dans cette recherche de compliance thérapeutique et de confort du patient, le pharmacien possède un rôle clef. D'une part, grâce à ces connaissances sur toutes ces nouvelles thérapeutiques, et d'autre part grâce à son lien privilégié avec le patient. En effet le pharmacien, de part son statut de professionnel de santé proche du patient doit être à l'écoute des problèmes rencontrés par ces patients lors de leur traitement. Nous avons vu que les effets indésirables cutanés sont quasiment constants lors du traitement par TKIs. Ces effets indésirables sont mêmes, pour certains médicaments, un signe de réponse au traitement. Il est humain de pouvoir comprendre la difficulté que peut présenter ces effets indésirables sur le quotidien du patient et sur son image. Le pharmacien doit à ce moment jouer pleinement son rôle et prodiguer des conseils avisés aux patients, car comme nous l'avons souligné, la prise en charge des effets indésirables cutanés liés aux TKIs passent énormément par des conseils hygiéniques et par l'application de produits cosmétiques adéquats.

Le pharmacien porte également sur ces épaules une partie de la réussite du traitement par TKIs. En effet, il doit être capable d'observer tous les points pouvant diminuer la réussite du traitement et ainsi de part l'analyse du dossier pharmaceutique du patient et ces habitudes de vie, le pharmacien peut donc participer à la réponse au traitement.

Fort de l'ensemble de ces observations, il apparaît que les TKIs représentent une thérapeutique d'avenir dans le traitement du cancer. Cette classe thérapeutique est amenée à une constante évolution qui passera par la recherche de nouvelles mutations de RTK comme le démontre la mutation ALK ciblée par le crizotinib qui a obtenu son ATU en juillet 2011. Des nouvelles perspectives thérapeutiques anticancéreuse évolueront avec l'avancé des recherches jusqu'à la découverte de la cible "idéale", commune à toutes les cellules cancéreuses.

Lexique des abréviations

ADCC: antibody Dependant Cellular Cytotoxicity

Aif: apoptosis inducing factor

ALK: anaplastic lymphoma kinase

AMM: autorisation de mise sur le marché

API: affection pulmonaire interstitielles

AREG: amphireguline

ASC : air sous courbe

ATU: autorisation temporaire d'utilisation

BTC: β -celluline

BCR: Break cluster région

Cad: caspase activated DNase

CAM: cell adesion molecul

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

cdk: protéine kinase dépendante des cyclines

CR1: cyteine rich 1

DFSP: dermatofibrosarcoma protuberans

EGFR: epithelial growth factor receptor

EML4: echinoderm microtubule-associated protein-like4

EPGN: epigène

EREG: epiréguline

FEGV: fraction d'éjection ventriculaire gauche

FGF: fibroblaste growth factor

FLK2: Fetal liver kinase 2

FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3

GAB: GRB2 associated binder

GIST: tumeur stromales gastro-intestinales

GSE: glande sudorales eccrine

GST: gènes suppresseurs de tumeurs

GRB: Growth factor receptor bound proteine

HB-EGF: heparin-binding EGF

HER: humain epidermal growth factor

INR: international normalized ration

KDa: kilo dalton

KIP: protéines inhibitrices de kinase

LAL: leucémie aigüe lymphoblastique

LMC: leucémie myéloïde chronique

MAP: mitogen activeted proteinPI3: phosphoinositol 3

MEC: matrice extra cellualire

MRCC: cancer du rein métastatique

NCI-CTCAE : national cancer institute common terminology criteria adverse event

NPM: nucléophosmin

NRG: neurégulines

PDGFR: platelet-derived growth factors receptor

pNET: Tumeur neuroendocrine du pancréas

PTB: phospo tyrosine binding

RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

RAS: Rat sarcoma

RCPG: récepteur couplés aux protéines G

RTK: récepteur à activité tyrosine kinase

SCF: stem cell factor

TAF: tumoral angiogenesis factor

TGF: transforming growth factor

TK: tyrosine kinase

TKI: inhibiteurs de tyrosine kinase

TNF: tumor necrosis factor

VEGF: Vascular endothelial growth factor

XIII. Bibliographie

[En ligne] // www.e-cancer.fr. - janvier 2012. - janvier 2012. - <http://www.e-cancer.fr/>.

Agero AL Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors [Revue]. - [s.l.] : J Am Acad Dermatol, 2006. - 55:657-70.

al. Parker et Cell growth and differentiation [Livre]. - 1992. - Vol. 3;747-752.

Alb Système nerveux périphérique [En ligne] // [ulba](http://www.ulb.ac.be/sciences/biolhc/chap01/chap10/atlas_tiss_nerveux22.html#). - 2001. - http://www.ulb.ac.be/sciences/biolhc/chap01/chap10/atlas_tiss_nerveux22.html#.

Andrae.J Gallini.R, Bestsholtz.C Role of platelet derived growth factors in physiology and medicine [Article] // Genes Dev. - 2008. - pp. 1276-1312.

Association avicenne france [En ligne]. - <http://www.avicenne-france.org/>.

AstraZeneca Résumé des caractéristiques du produit IRESSA. - 24 06 2009.

Azios.NG Romero.FJ et al Expression of herstatin, an autoinhibitor of HER-2/neu, inhibits transactivation of HER-3 by HER-2 and blocks EGF activation of EGF receptor [Revue] // Oncogene. - 2001. - pp. 5199-209.

Bang Yung-Jue The potential for crizotinib in non-small cell lung cancer: a perspective review [Article] // Therapeutic Advances in Medical Oncology. - 2011. - pp. 279-291.

Bariéty M. Coury CH Portraits de medecin [En ligne]. - Librairie Arthème Fayard . - http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/galien_claude.html.

Baxter.EJ Hochhaus.A, Bolufer.P et al The t (4;22)(q12;q11) in atypical chronic myeloid leukaemia fuses BCR to PDGFRA [Article] // Hum Mol Genet. - 2002. - pp. 1391-1397.

BayerPharma Résumé des caractéristiques du produit Nexavar.

Bikfalvi.A Angiogenèse tumorale [Article] // Bulletin du cancer. - [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2006. - hors serie avril : Vol. 93.

Bikfalvi.A Angiogenèse tumorale [Livre]. - [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2005.

Biology 1151 [En ligne] // Biology 1151: Principles of Biological Science. - College of Dupage. - <http://bio1151.nicerweb.com/Locked/media/ch11/Tyrosine.html>.

BristolMyersSquibbPharma Résumé des caractéristiques du produit Sprycel. - 20 11 2006.

Buday.L Wunderlich.L, Tamas.P The Nck family of adapter proteins: Regulators of actin cytoskeleton [Revue] // Cell Signal. - 2002. - pp. 723-731.

Caxet.B Bulinckx.A, Tennstedt.D Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses: les inhibiteurs d'EGF-Ret les inhibiteurs de tyrosine kinase «multicibles» [Article] // centre du cancer clinique universitaire saint luc. - [s.l.] : clinique universitaire saint luc, mars 2011. - mars 2011 : Vol. newsletter 14.

Chardin.P Cussac.D, Maignan.S, Ducruix.A The Grb2 adaptor [Revue] // FEBS Lett. - 1995. - pp. 47-51.

Christianson.TA Doherty.JK, Lin.YJ, Ramsey.EE, Holmes.R, Keeman.EJ, Clinton.GM NH2-terminally truncated HER2/neu protein: relationship with prognostic factor in breast cancer [Revue] // Cancer Res. - 1998. - pp. 5123-9.

Delonnoy.A Leucémie lymphoïde aigüe Philadelphie-positive [Revue] // Hematologie. - 2006. - pp. 26-31.

Demarchez.M biologie de la peau [En ligne] // biologie de la peau. - 2012. - <http://biologiedelapeau.fr/>.

Denef.JF les tissus conjonctif [En ligne] // UCL faculté de médecine . - 1996. - <http://www.isto.ucl.ac.be/safe/tconj1.htm>.

Deslandres.M Sibaud.V, Chevreau.C Delord.JP Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses: focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGFR [Livre]. - [s.l.] : Elsevier Masson, 2008.

Duneau.JP Sturgis.J, Hubert.P Biologie structural des recepteurs de la famille Erb-B [Livre]. - [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2007. - pp. 25-26.

Engelman.JA Zejnullahu.K, Mitsudomi.T, Song.Y MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling [Article] // Science. - 2007. - pp. 316 1039-43.

Esnault.M GMFE [En ligne] // GMFE. - 09 03 2008. - <http://gfme.free.fr/connaissances/pdgfr.html>.

Ferrara.N Gerber.HP, LecCouter.J The biology of VEGF and its receptors [Revue] // Nat Med. - 2003. - pp. 3566-70.

Fletcher.JA Rubin.BP Kit mutation in Gist [Livre]. - [s.l.] : Science Direct.com.

Furelaud Gilles LA REGULATION DU CYCLE CELLULAIRE [En ligne] // b&media vie. - <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/#intro>.

Galderma qu'est ce qu'un ongle? [En ligne] // ongles malade. - 2012. - <http://www.onglesmalades.fr/gp-longle/articles/gp-longle-page-1.html>.

Gebhart.F Zänker.KS, Brandt.B Differential expression of alternatively spliced c-erbB-2 mRNA in primory tumors, lymph node métastase, and bone marrow micrometastases from breast cancer patients [Revue] // Biochem Biophys Res Commun. - 1998. - pp. 319-323.

Gire.V Dulic.V Sénescence cellulaire et cancer [Livre]. - [s.l.] : John Libbey eurotext, 2005.

GlaxoGroupLimited Résumé des caractéristiques du produit Tyverb. - 12 06 2009.

Goldwasser.F Cancérologie Oncohémathologie [Livre]. - [s.l.] : MED-LINE Edition, 2003.

Gorre ME Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification [Article] // Science. - 2001. - 293 : 876-80.

Graham-Brown.R Burns.T Cours de dermatologie [Livre]. - Paris : Arenette, 1991.

Guasch.G IMGT WEB resource [En ligne] // Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs) réarrangés dans les hémopathies malignes . - IMGT Web resources .

Guo.P Hu.B, Gu.W et al Platelet derived growth factor B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelial and by promoting pericyte recruitment [Article] // Am J Pathol. - 2003. - pp. 1083-1093.

Heinrich.MC Corless.CL, Duensing.A et al PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors [Article] // Science. - 2003. - pp. 708-710.

Hermanson.M Funa.K, Koopmann.J et al. Association of loss of heterozygosity on chromosome 17p with high platelet derived growth factor alpha receptor expression in human malignant gliomas [Article] // Cancer Res. - 1996. - pp. 164-171.

Hicklin.DJ Ellis.LM Role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis [Revue] // J Clin Oncol. - 2005. - pp. 1011-27.

Hirsch.FR Marileila Varella-Garcia.M, Bunn.PA et al Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer [Article] // J Clin Oncol. - 2006. - pp. 24 5034-42.

Hohneker.J important correction of druc information about gleevec [Livre]. - [s.l.] : novartis, 2010.

Hubert.P Faivre.S Ciblage des récepteurs Erb-B/HER [Livre]. - [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2008.

Hubert.P Faivre.S Ciblage des récepteurs Erb-B/HER [Livre]. - Montrouge : JohnLibbeyEurotext, 2007.

Jechlinger.M Grunert.S, Tamir.IH, et al Expression profiling of epithelial plasticity in tumor progression [Article] // Oncogene. - 2003. - pp. 7155-7169.

Jechlinger.M Sommer.A, Moriggl.R et al Autocrine PDGFR signaling promotes mammary cancer metastasis [Article] // J Clin Invest. - 2006. - pp. 1561-1570.

JF. Apperley Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia [Article] // Lancet Oncol. - 2007. - 8 : 1018-29..

Jorissen.RN Walker.F, Pouliot.N, Garett.T, Ward.CW, Burgess.AW Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signaling [Livre]. - [s.l.] : Exp Cell Res, 2003. - pp. 31-53.

Jouanneau.J Adhésion, motilité et migration cellulaires [Livre]. - [s.l.] : John Libbey eurotext, 2005.

Kanitakis.J Structure histologique de la peau humaine [Section du livre] // Biologie de la peau humaine / auteur du livre Dambuyant.C Dezutter. - paris : inserm, 2004.

Kobayashi.S Boggon.TJ, Dayaram.T et al EGFR mutation and resistance of non-small cell lung cancer to gefitinib [Article] // N Engl J Med. - 2005. - pp. 352 786-92.

Kraner.I Genot.E Les signaux de prolifération et leur régulation [Livre]. - [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2005.

Kwong.KY Hung.MC A novel splice variant of Her2 with increased transformation activity [Revue] // Mol Carcinog. - 1998. - pp. 62-8.

l'adhérence cellulaire [En ligne] // biologie. - 2012. - <https://sites.google.com/site/biologie1md12/ladhrence-cellulaire>.

Lallemain.G La signalisation induite par le facteur de croissance: de la découverte de l'EGF aux techniques à haut débit [Livre]. - [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2007. - pp. 2-8.

Larsen.JC Transformation cellulaire [Livre]. - [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2005.

Larson RA Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. [Article] // Blood. - 2008. - 111 : 4022-8..

Lavabre-bertrand.T Le cancer:Histoire et concepts [Livre]. - [s.l.] : Sauramps médical, 2007.

Lecouter.J Moritz.DR et al Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1 [Revue] // Science. - 2003. - pp. 890-893.

l'INCA ouvrage collectif édité par Les test de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées [Livre]. - Boulogne-Billancourt : INCA, 2011.

Liu.KW Feng.H, Bachoo.R et al SHP2/PTPN11 mediates gliomagenesis driven by PDGFRA and INK4A/ARF aberrations in mice and humans [Article] // J Clin Invest. - 2011. - pp. 905-917.

Liu.Y Rohrschneider.LR The gift of Gab [Revue] // FEBS Lett. - 2002. - pp. 1-7.

Loïc Couderc Jonathan Dalaine, Yann Duchartre, Kassem Makki, Pierre Christian Violet Herceptin project bcp608 [En ligne] // Cell biology promotion. - 2007. - <http://www.cellbiol.net/ste/alpHERCEPTIN3.php>.

Mahon FX Deininger MW, Schultheis B, et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance [Article] // Blood. - 2000. - 96 : 1070-9..

Mahon FX Hayette S, Lagarde V, et al. Evidence that resistance to nilotinib may be due to BCR-ABL, Pgp or Src kinase over expression [Article] // Cancer Research. - 2008. - 68 : 9809-16..

Marmor.MD Sharia.KB, Yarden.Y Signal transduction and oncogenesis by ErbB/HER receptor [Livre]. - [s.l.] : Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004.

Mauriés.JP système somatosensoriel toucher :terminaison nerveuse [En ligne] // vetopsy. - 2012. - http://www.vetopsy.fr/sens/soma/tact/tact2_libre.php.

MEDICAMAT Greffe capillaire automatisée [En ligne] // MEDICAMAT. - 2012. - <http://www.medicamat.fr/greffe-capillaire-automatisee/alopecie-androgenique>.

Meijer.L Le cycle de division cellulaire et sa régulation [Livre]. - [s.l.] : John Libbey Etext, 2005.

Menzo.S Clementi.M, Alfani.E et al Trans-activation of epidermal growth factor receptor gene by the hepatitis B virus X-gene product [Revue] // Virology. - 1993. - pp. 3185-3192.

MERCK Lésion cutanées: réponses et conseils aux patients sous traitement ciblant le récepteur de croissance épidermique [Livre].

Mesnil.M Mennecier.G Communications jonctionnelles intercellulaires [Livre]. - [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2005.

Min.L Urmacher.CD Normal Skin [Article] // Histology for pathologist. - [s.l.] : Mills,Stacey.E, 2007. - 3.

Muhammad Wasif Saif Kristin Kaley, Lynne Lamb, Jennifer Pecerrillo, Susan Hotchkiss, Management of Skin Toxicities of Anti-EGFR Agents in Patients with Pancreatic Cancer and Other GI Tumors by Using Electronic Communication: Effective and Convenient [Revue]. - [s.l.] : Journal of the Pancreas, 2010. - 2 : Vol. 11.

Napoléon 1er empereur des Français [En ligne] // Histoire en ligne. - <http://www.histoire-en-ligne.com/spip.php?article253>.

Nister.JA Libermann.TA, Betsholtz.C et al Expression of messenger RNAs for platelet derived growth factor and transforming growth factor alpha and their receptors in human malignant glioma cell lines [Article] // Cancer Res. - 1988. - pp. 3910-3918.

Novartis Résumé des caractéristiques du produit Glivec. - mars 2005.

Novartis Résumé des caractéristiques du produit Tasigna. - 19 11 2007.

Ochard.G Stefanato.C, Factor XIIIa expression in normal and pathological skin [En ligne] // leica-microsystems. - 15 09 2007. - <http://www.leica-microsystems.com/science-lab/factor-xiii-a-expression-in-normal-and-pathological-skin/>.

Okimo.K Konishi.H, Doi.D et al Up-regulation of growth factor-bound protein 10 in cervical squamous cell carcinoma [Revue] // Oncol Rep. - 2005. - pp. 1069-1074.

Osaki.M Oshimura.M, Ito.H PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer. [Revue] // Apoptosis. - 2004. - pp. 667-676.

Ou Sai-Hong Ignatius Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond [Article] // Drug Design, Development and Therapy. - 23 11 2011. - pp. 471-485.

Pao.W Wang.TY, Riely.GJ et al KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib [Article] // Plos Medecine. - 2005. - p. 2 e17.

Pauli.F [En ligne] // thetechmuseum. - understanding genetic, 2012. - <http://www.thetech.org/genetics/news.php?id=15>.

Pech.M Gazit.A, Arnstein.P et al Generation of fibrosarcomas in vivo by retrovirus that expresses the normal B chain of platelet derived growth factor and mimics the alternative splice pattern of the v-sis oncogène [Article] // Proc Natl Acad Sci USA. - 1989. - pp. 2693-2697.

Penault-Llorca.F Epidermal growth factor receptors: status evaluation methods and tumor expression [Revue] // Bul Cancer. - 2003. - pp. 186-191.

PerezSoler.R Chachoua.A, Hammond.LA et al Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patient with non-small cell lung cancer [Article] // J Clin Oncol. - 2004. - pp. 3238-47.

Perol.M Arpin.D Les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR dans le traitement du CBNPC [Livre]. - [s.l.] : Elsevier Masson SAS, 2007.

Pfizer Résumé des caractéristiques du produit SUTENT. - 19 juillet 2006.

Pocaly M Lagarde V, Etienne G, et al. Overexpression of the heat-shock protein 70 is associated to imatinib resistance in chronic myeloid leukaemia [Article] // Leukemia. - 2007. - 21 : 93-101.

Preudhomme.C Cayuela.JM, Chomel.JC,Corm.S et al Recommandations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients présentant des mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL dans les hémopathies malignes à chromosome Philadelphie [Article] // Hématologie 2010. - 2010. - 16 (1) : 65-79.

Raymond.E Le concept de cible en cancérologie [Livre]. - [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2008.

Raymond.E Le concept de cible en cancérologie [Livre]. - [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2008.

Robert.J Signalisation cellulaire et cancer [Livre]. - [s.l.] : springer, 2010. - pp. 27-33.

Roche Résumé des caractéristique du produit Tarceva TARCV150CPP. - 24 août 2011.

Rodrigues.SP Fathers.KE, Chang.G, et al Crkl and Crk II function as key signaling integrators for migration and invasion of cancer cells to TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) [Revue] // Surgery. - 2005. - pp. 391-7.

Ross.R Glomset.J, Kariya.B et al Aplatelet dependent serum factor that stimulate the prolifération of arterial smooth muscle cells in vitro [Revue] // Proc Natl Acad Sci USA. - 1974. - pp. 1207-1210.

Sandhu.C Garbie.J, Bhattacharya.N, Daksis.J, et al. Transforming growth factor β stabilizes p15 ink4B protein, increases p15ink4b-cdk4 complexes, and Inhibits cyclin D1-cdk4 association in human mammary epithelial cells [Revue] // Moléculair and cellular biology. - mai 1997. - pp. 2458-2467.

Santé , nutrition et style de vie [En ligne]. - WordPress.com., 10 01 2012. - <http://nutritionstyledevie.files.wordpress.com/2010/09/hippocrates.gif>.

Sarfati.H Physiologie du poil [En ligne] // medecine esthetique. - 25 08 2009. - <http://www.docteur-sarfati.com/epilation%20physiologie.html>.

Sfdermo rappel des fondamentaux: la peau aspect morphologiques simplifié [En ligne] // www.sfdermato.org - 2012. - http://www.sfdermato.org/semiologie/fondamentaux_peau%20%A0.htm.

Sharma.SV Bell.DW, Settleman.J et al Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [Article] // Nature Rev Cancer. - 2007. - pp. 7 169-81.

Shen.TL Guan.JL Grb7 intracellular signaling and its role in cell regulation [Revue] // Front Biosci. - 2004. - pp. 192-200.

Shepherd.FA Pereira.J, Ciuleanu.T, Tan.EH et al Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer [Article] // N Engl J MED. - 2005. - pp. 123-32.

Simon.MP Pedeutour.F, Sirvent.N et al Deregulation of the platelet derived growth factor Bcl2 gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant cell fibroblastoma [Article] // Nat Genet. - 1997. - pp. 95-98.

Solary.E Mort cellulaire et sa régulation [Livre]. - [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2005.

Thatcher.N Chang.A, Parikh.P, Rodrigues Pereira.J, Ciuleanu.T Von Pawel.J Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: result of randomised, placebo controlled, multicenter study [Article] // Lancet. - 2005. - pp. 366 1527-37.

TSAO.MS Sakurada.A, Cutz.JC, Zhu.CQ et al Erlotinib in lung cancer, Molecular and clinical predictors of outcome [Article] // N ENGL J MED. - 2005. - pp. 133-44.

Uehara.H Kim.Sj, Karashima.T et al Effects of blocking platelet derived growth factor receptor signaling in a mouse model of experimental prostate cancer bone metastase [Article] // Natl Cancer Inst. - 2003. - pp. 458-470.

Valladeau.J Marquage d'un vaisseau dermique par un anticorps anti-CD31 [En ligne] // INSERM. - 2012. - <http://www.inserm.fr/photos-videos-de-science/cancers>.

Veerami.S Igawa.T, Yan.TC et al Expression of p66 (SHC) protein correlates with proliferation of human prostate cancer cell [Revue] // oncogene. - 2005. - pp. 7203-12.

West.HL Franklin.WA, McCoy.J et al Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: Southwest Oncology Group Study S0126 [Article] // J Clin Oncol. - 2006. - pp. 24 1807-13.

Wikipédia [En ligne] // Marie francois xavier bichat. - http://fr.wikipedia.org/wiki/Marie_Fran%C3%A7ois_Xavier_Bichat.

Yamaguchi.H Lorenz.M, Kempiak.S et al Molecular mechanisms of invadopodium formation: the role of the N-WASP-Arp2/3 complex pathway and cofilin [Revue] // J Cell Biol. - 2005. - pp. 441-452.

Zabrecky.JR Lam.T, McKenzie.SJ, Carney.W The extracellular domain of p185/neu is released from the surface of human breast carcinoma cells SK-BR-3 [Revue] // J BIOL Chem. - 1991. - pp. 1760-20.

Zhang.Z Kumar.R, Santen.R et al The role of adapter protein Shc in estrogen non-genomic action [Revue] // Steroïde. - 2004. - pp. 523-529.

FIGURE 1:HIPPOCRATE, CINQUIEME SIECLE AVANT JC (2012).....	5
FIGURE 2: GALIEN (BARIETY M.).....	6
FIGURE 3: AVICENNE (ASS).....	6
FIGURE 4: XAVIER BICHAT (WIK)	7
FIGURE 5: NAPOLEON BONAPARTE (NAP).....	7
FIGURE 6: LE CYCLE CELLULAIRE COMPOSE DE LA PHASE S PENDANT LAQUELLE L'ADN SE REPLIQUE, LA PHASE G2 DE CROISSANCE ET DE PREPARATION A LA DIVISION, DE LA PHASE M PENDANT LAQUELLE LA CELLULE SE DIVISE, LA PHASE G0 DE REPOS CELLULAIRE ET DE LA PHASE G1 DE PREPARATION A LA REPLICATION (FURELAUD)	14
FIGURE 7: ASSOCIATION CYCLINE/CDK PERMETTANT LE PASSAGE D'UNE PHASE CELLULAIRE A L'AUTRE (FURELAUD).....	15
FIGURE 8: LE COMPLEXE CYCLINE D/ CDK4/6 PROVOQUE LA PHOSPHORYLATION DE LA PROTEINE Rb, CE QUI L'INACTIVE ET LA FAIT SE DETACHER DU FACTEUR DE TRANSCRIPTION E2F. E2F VA ALORS STIMULER L'EXPRESSION DE GENES NECESSAIRES A LA PHASE S ET A LA REPLICATION DE L'ADN. (GOLDWASSER.F, 2003).....	15
FIGURE 9 TAILLES DES TELOMERES EN FONCTION DU NOMBRE DE REPLICATION (GOLDWASSER.F, 2003).....	22
FIGURE 10 LE SWITCH ANGIOGENIQUE: L'EMISSION DE SUBSTANCES ANGIOGENIQUES PAR LES TUMEURS ENTRAINE LA NEOVASCULARISATION. (BIKFALVI.A, 2005).....	23
FIGURE 11: BALANCE ENTRE LES FACTEURS PRO- ET ANTI- ANGIOGENIQUE (BIKFALVI.A, 2006)	24
FIGURE 12LES DIFFERENTS TYPES DE JONCTION CELLULAIRE (2012)	25
FIGURE 13 STRUCTURE DE RECEPTEUR A ACTIVITE TYROSINE KINASE. ELLE COMPORTE UN SITE DE FIXATION DES LIGANDS, UN SITE DE PHOSPHORYLATION ET UN SITE ENZYMATIQUE (RAYMOND.E, 2008)	28
FIGURE 14 CONFORMATION INACTIVE DU RECEPTEUR A ACTIVITE TYROSINE KINASE. DANS CETTE CONFIGURATION, LES RTK SONT SOUS FORME DE MONOMERES (BIO)	29
FIGURE 15 CONFIGURATION ACTIVE DU RTK. LE RECEPTEUR EST SOUS FORME HETERO- OU HOMO- DIMERE (BIO)	29
FIGURE 16 CONSEQUENCE DE L'ACTIVATION DES RTK (BIO).....	30
FIGURE 17 CLASSIFICATION DES RECEPTEURS A ACTIVITE TYROSINE KINASE (GUASCH.G)	33
FIGURE 18 CONSEQUENCE DE L'ACTIVATION DES PDGFR : ACTIVATION DES VOIES DE SIGNALISATION INTRACELLULAIRE (ESNAULT.M, 2008).....	34
FIGURE 19 LIBERATION DE L'EGF APRES CLIVAGE (ROBERT.J, 2010)	38
FIGURE 20 FIXATION DES FACTEURS DE CROISSANCE DE LA FAMILLE DE L'EGF SUR LEURS RECEPTEURS RESPECTIFS ET CASCADE DE SIGNALISATION QUI EN DECOULE (ROBERT.J, 2010)	39
FIGURE 21 : STRUCTURE DE L'EGFR (ROBERT.J, 2010)	40
FIGURE 22 LES DIFFERENTES VOIES DE SIGNALISATION EN AVAL DES RECEPTEURS EGFR DIMERISE (Loïc COUDERC, 2007)	41
FIGURE 23 LA RESULTANTE DES DIFFERENTS COMPLEXES DE SIGNALISATION INDUIT PAR HER1 EST LA MIGRATION CELLULAIRE, L ENDOCYTOSE, L'APOPTOSE ET LA DIVISION CELLULAIRE (HUBERT.P, 2007)	42
FIGURE 24 LA PI3K CONSTITUE DE LA SOUS UNITE CATALYTIQUE P110 ET DE LA SOUS UNITE ADAPTATRICE P85 (AL., 1992)	44
FIGURE 25 STRUCTURE DU RECEPTEUR HER2 (HUBERT.P, 2008).....	46
FIGURE 26 : CONSEQUENCE DE L'ACTIVATION DU VEGFR (ROBERT.J, 2010).....	49
FIGURE 27 GENE PHILADELPHIE ISSUE DE AL TRANSLOCATION T (9;22) (q34;q11) (HOHNEKER.J, 2010).....	50
FIGURE 28 REPRESENTATION DES TRANSLOCATIONS BCR-ABL (DELONNOY.A, 2006).....	51

FIGURE 29 CIBLES DES INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE (RAYMOND.E, 2008)	54
FIGURE 30 LES DIFFERENTS INHIBITEURS CIBLANT L'INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR (RAYMOND.E, 2008)	55
FIGURE 31 L'ERLOTINIB	58
FIGURE 32 TARCEVA, PRESENTATION	58
FIGURE 33 LE GEFITINIB	65
FIGURE 34 PRESENTATION DE L'IRESSA®	65
FIGURE 35 LE LAPATINIB.....	71
FIGURE 36 PRESENTATION DU TYVERB	71
FIGURE 37 L'IMATINIB	78
FIGURE 38 PRESENTATION DU GLIVEC.....	78
FIGURE 39 LE NILOTINIB	86
FIGURE 40 PRESENTATION DU TASIGNA	86
FIGURE 41 LE SUNITINIB	92
FIGURE 42 PRESENTATION DU SUTENT.....	92
FIGURE 43 LE DASATINIB	100
FIGURE 44 PRESENTATION DU SPRYCEL	100
FIGURE 45 LE SORAFENIB.....	109
FIGURE 46 PRESENTATION DU NEXAVAR.....	109
FIGURE 47 STRUCTURE DE LA PEAU (KANITAKIS.J, 2004)	127
FIGURE 48 STRUCTURE DE L'EPIDERME (GRAHAM-BROWN.R, 1991)	128
FIGURE 49 LE KERATINOCYTE (DEMARCHEZ.M, 2012)	129
FIGURE 50 CELLULE DE LANGERHANS (DEMARCHEZ.M, 2012).....	130
FIGURE 51 LE MELANOCYTE (PAULI.F, 2012)	131
FIGURE 52 LA CELLULE DE MERKEL (MAURIES.JP, 2012).....	131
FIGURE 53 STRUCTURE D'UNE GLANDE SUDORALE ECCRINE (KANITAKIS.J, 2004)	132
FIGURE 54 STRUCTURE DU FOLLICULE PILEUX (SARFATI.H, 2009)	134
FIGURE 55 COUPE TRANSVERSALE DE LA TIGE PILAIRE (GRAHAM-BROWN.R, 1991)	135
FIGURE 56 CROISSANCE DU CHEVEU (MEDICAMAT, 2012).....	136
FIGURE 57 ANATOMIE DE L'ONGLE (GALDERMA, 2012).....	136
FIGURE 58 STRUCTURE DE LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE (SFDERMO, 2012).....	137
FIGURE 59 LES FIBRES DE COLLAGENE (KANITAKIS.J, 2004).....	138
FIGURE 60 LES FIBRES ELASTIQUES (DENEJ.F, 1996)	139
FIGURE 61 LE FIBROBLASTE (DENEJ.F, 1996).....	140
FIGURE 62 LE DENDROCYTE (OCHARD.G, 2007)	141
FIGURE 63 LE VAISSEAU DERMIQUE (VALLADEAU.J, 2012)	142
FIGURE 64 LE RESEAU ARTERIEL CUTANE (SFDERMO, 2012).....	143
FIGURE 65 LE CORPUSCULE DE MEISSNER (ALB, 2001).....	144
FIGURE 66 LE CORPUSCULE DE VATER-PACINI (MIN.L, 2007).....	144

FIGURE 67 ADIPOCYTES DE L'HYPODERME.....	145
FIGURE 68 ERUPTION PAPULO- PUSTULEUSE AU NIVEAU FACIAL (CAXET.B, MARS 2011)	149
FIGURE 69 ERUPTION PAPULO PUSTULEUSE AU NIVEAU DU THORAX (CAXET.B, MARS 2011)	149
FIGURE 70 PARONYCHIE PERIUNGUEALE (CAXET.B, MARS 2011).....	152
FIGURE 71 TRICHOMEGALIE (CAXET.B, MARS 2011)	152
FIGURE 72 HYPERKERATOSITE PLANTAIRE (CAXET.B, MARS 2011)	154
FIGURE 73 HYPERKERATOSITE PALMAIRE (CAXET.B, MARS 2011).....	154
FIGURE 74 HEMORRAGIES SOUS UNGUEALES EN FLAMMECHE (CAXET.B, MARS 2011)	156