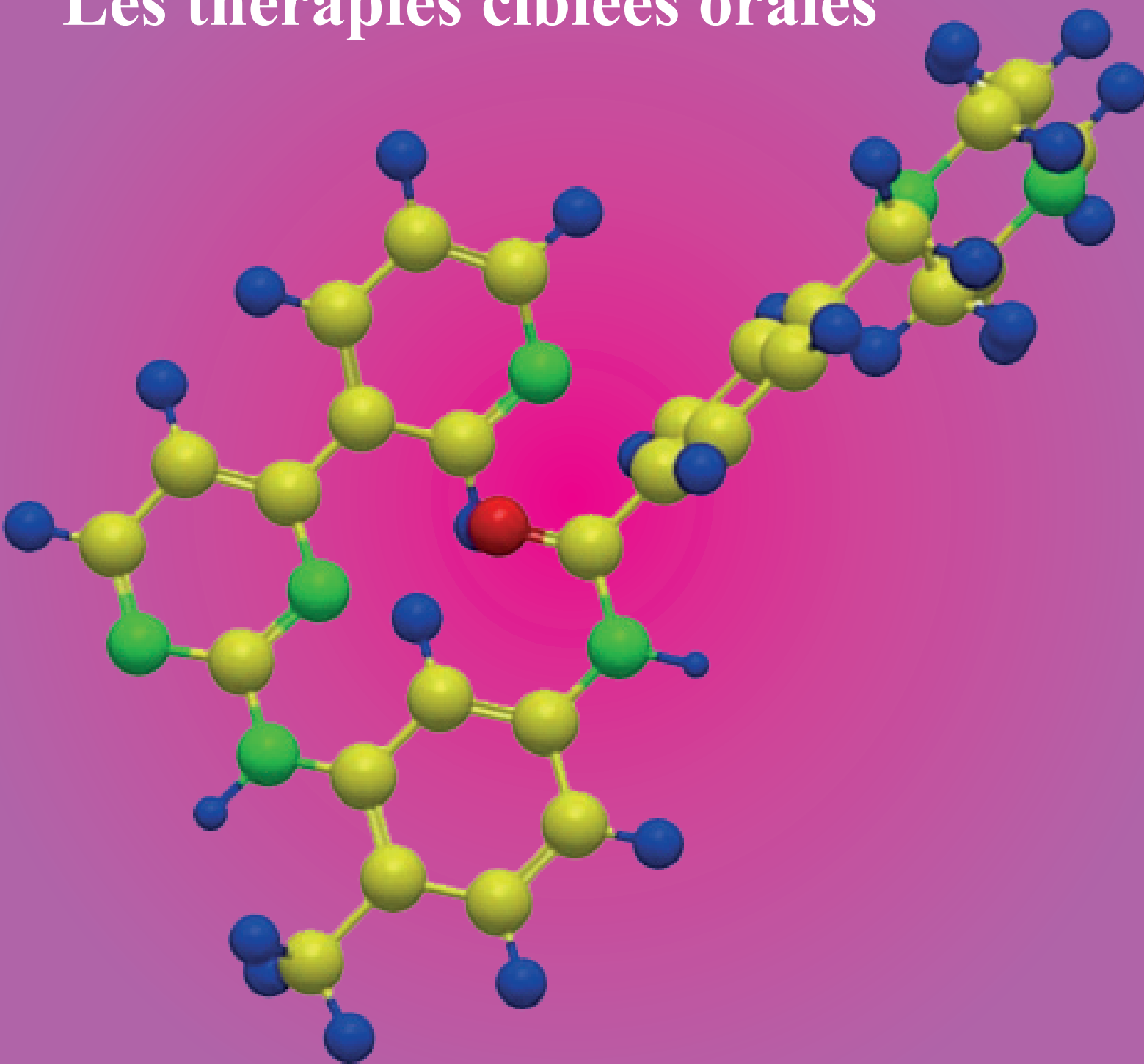


Les thérapies ciblées orales



Chers adhérents, chers partenaires,

L'importance et la vitesse des évolutions dans le domaine de l'oncologie, et plus particulièrement dans le secteur des nouvelles thérapies, amène la CAHPP à exercer une vigilance ininterrompue pour suivre cette actualité.

Cette vigilance s'exprime à plusieurs niveaux : les nouvelles thérapies commercialisées, les extensions d'indication, la pharmacovigilance, le bon usage des molécules et leur financement.

Ce nouveau numéro d'Onconews se focalise sur le 15^{ème} anniversaire de la première thérapie ciblée orale mise sur le marché français : l'Imatinib. Elle a ouvert la voie à d'autres molécules, l'avenir nous réservant encore de très nombreuses surprises lorsque l'on sait qu'en janvier 2015, l'Institut Research and Markets estimait à près de 600 le nombre de ces molécules en développement uniquement en cancérologie.

Ce constat nous a engagé à vous présenter les modes d'action de ces thérapies ciblées orales et une synthèse, sous forme de tableau, des médicaments disponibles ou en cours de développement. Cette synthèse nécessairement contrainte par le format de la revue sera disponible sur le site de la CAHPP avec des renseignements complémentaires, des liens actifs vers des fiches de bon usage, des renseignements à caractère administratif, codes divers, prix publics, ...

Cet outil mis à votre disposition sera réactualisé en fonction des mises sur le marché, l'évolution de statut, les extensions d'indication, modification des prix mais sera également amené à évoluer en fonction de vos remarques et demandes.

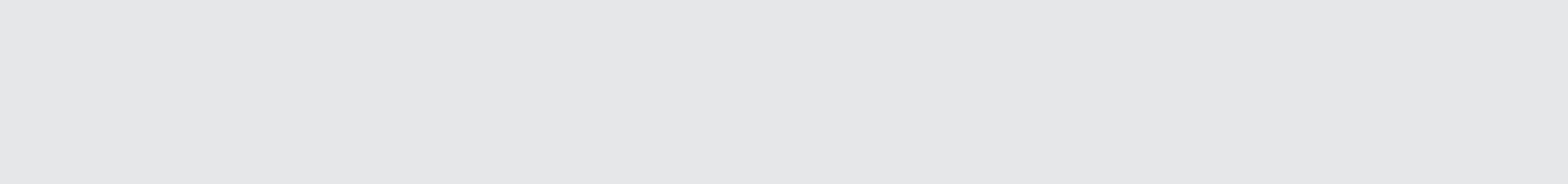
Enfin un autre outil va apparaître toujours sur le site de la CAHPP pour vous aider à créer votre propre référentiel de reconstitution.

Ce numéro fait la part belle aux formes orales mais d'après ACMTS (Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de Santé), le pipeline en cancérologie se répartit de façon égal 46% per os versus 46% intraveineux, le reste étant sous cutané ou intramusculaire. Les immunothérapies, les thérapies conjuguées et les nouveaux anticorps mais également les chimiothérapies classiques laissent présager encore un bel avenir aux URC.

Nous restons à votre écoute et sommes preneurs de vos critiques et suggestions, nous serons ravis de vous apporter satisfaction.

Ils ne nous restent plus qu'à vous souhaiter bonne lecture de ce nouveau numéro d'Onconews.

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



Sommaire

1 Un peu d'histoire	4
2 2001 : naissance du premier TKI	6
3 Mode action des Thérapies Ciblées Orales	8
3.1 Les Récepteurs Tyrosine Kinase (RTK)	13
3.1.1 Les récepteurs HER ou ErbB	13
3.1.2 Les récepteurs VEGF	15
3.1.3 Les récepteurs PDGF (Platelet Derived Growth Factor)	17
3.1.4 Les récepteurs à l'IGF (Insulin-like Growth Factor)	18
3.1.5 Les récepteurs au FGF (Fibroblastic Growth Factor)	18
3.1.6 Le récepteur KIT	19
3.1.7 Le récepteur MET et HGF	19
3.1.8 Le récepteur AXL	20
3.1.9 Les récepteurs DDR1 et DDR2	21
3.2 Les Récepteurs des Cytokines	22
3.2.1 Récepteurs des hématopoïétines (classe I) et des interférons (classe II)	22
3.2.2 Les récepteurs du TNF (Tumor Necrosis Factor)	23
3.3 Voies de transduction	25
3.3.1 Voie RAS/MAPK	25
3.3.2 Voie PI3K/AKT	26
3.3.3 Voie Src (Fak et Pax, Pyk2)	27
3.3.4 La voie PLCY	28
3.3.5 Voies des JAK Kinases STAT	28
3.3.6 Voie Hedgehog ou HH	29
3.4 Inhibiteurs du Protéasome	30
3.5 Inhibiteurs de la PARP	31
3.6 Les protéines de choc (HSP)	33
3.7 Cycline D1	34
3.8 Apoptose	35
3.9 Conclusion	37
4 Tableau synthèse des thérapies orales	38
4.1 Glossaire	38
4.2 Synthèse	44
5 Bibliographie	48

Comment la lutte contre le cancer ressemble à la conquête de l'air

Longtemps approchée, tout comme la conquête de l'air, la lutte contre le cancer n'est devenue réalité que depuis moins d'un siècle.

Les premières traces écrites sur cette maladie remontent à environ 2800 ans avant J-C (papyrus chirurgical dit de Edwin Smith) attribué à Imouthes, grand prêtre d'Héliopolis.

2 000 ans plus tard, Hérodote nous apprend qu'Atossa, fille de Cyrus et femme de Darius, fit appeler, vers 525 avant J-C, Democedes, le fameux médecin grec, pour une tumeur ulcérée du sein qu'il réussit à guérir sans que le traitement employé ne soit connu.

Cent ans après, Hippocrate fait plusieurs allusions au cancer, dont le nom vient de l'aspect de sa propagation, ressemblant à des pinces de crabe.

Au Moyen-âge, en France, Henri de Mondeville écrivait en 1320 : « aucun cancer ne guérit, à moins d'être radicalement extirpé tout entier. En effet, si peu qu'il en reste, la malignité augmente dans la racine. »



Au XVIIIe siècle, Gendron, médecin du frère de Louis XIV, conçoit le cancer comme une modification tissulaire localisée qui s'étend par prolifération, curable si elle est extirpée dans sa totalité.

C'est à Bichat et Laennec que l'on doit la conception anatomique de la maladie cancéreuse.

Puis vient la notion de tissu avec l'allemand Muller en 1826. Rudolph Virchow, en 1850, prouve quant à lui que la cellule cancéreuse naît toujours d'autres cellules.

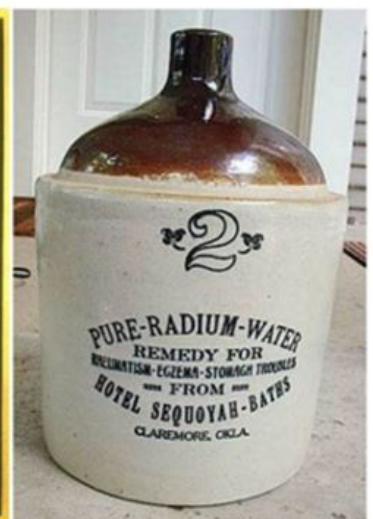
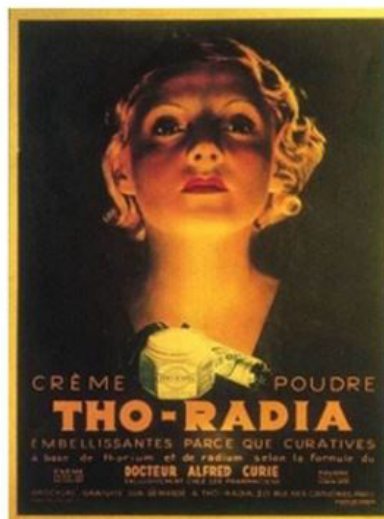
La seconde moitié du XIXe et le début du XXe siècle verra s'accélérer les progrès de la médecine et les actions contre le cancer : découverte des rayons X en 1895 par Röntgen, l'AP ouvre aux cancéreux un pavillon à Brévannes en 1897, Pierre et Marie Curie découvrent le radium en 1898, fondation de la Ligue de Lutte contre le Cancer le 14 mars 1918, première « Semaine nationale de défense contre le cancer » en 1930, ... annonce par Jacques Chirac du premier Plan cancer en 2003 ...

Pendant de nombreux siècles le seul moyen de traiter cette maladie était la chirurgie avec son cortège d'aléas en absence d'asepsie, d'anesthésie, d'antibiotiques, ... et l'utilisation empirique de substances diverses (Arsenic, extrait végétal - Viscum Album, Cinchonia Officinalis -, ...).

Le XXe siècle voit la naissance de la radiothérapie. En juin 1901 Pierre Curie et Henri Becquerel publient ensemble une note sur « les effets physiologiques des rayons du radium » : c'est le début de la radiothérapie que l'on appelait à l'époque radiumthérapie ou Curiethérapie.

Cette « folie » radium va conduire à de nombreux produits dérivés aux vertus miraculeuses : émanateurs de radon, pommades, compresses, ampoules, potions buvables, compléments alimentaires pour animaux, ...

Mais des idées innovantes verront également le jour, avec par exemple, dès 1913, Pasteau et Degrais qui proposaient l'utilisation d'aiguilles de radium pour traiter le cancer prostatique. La technique consistait à disposer du radium dans un cathéter lui-même placé dans l'urètre pendant deux heures, l'opération étant répétée trois à quatre fois par mois pendant plusieurs mois.



Un siècle plus tard, et après de nombreuses évolutions, la curiethérapie de la prostate reste d'actualité avec essentiellement deux techniques : les implants permanents (Iode 125 ou Palladium 103) ou la curiethérapie à haut débit de dose (HDR) (Iridium 132)

Depuis près de 5000 ans, nous parlons du cancer mais les moyens de lutte contre cette maladie connaissent une évolution accélérée depuis environ 20 ans. Le traitement médical connaît en particulier une véritable révolution avec l'apparition des thérapies ciblées et, depuis peu, les immunothérapies.



Dans les années 40 - 50, notre arsenal thérapeutique était limité :

- . 1942 : Gilman et Goodman : première utilisation d'un dérivé moutarde à l'azote sur un bijoutier de 48 ans souffrant d'un lymphosarcome radorésistant
- . 1947 : Faber et la première utilisation des antifolates pour traiter les leucémies (Methotrexate)
- . Années 50 : Eli Lilly et sa société introduisent les vinca-alcaloïdes comme la vincristine ou la vinblastine
- . 1964 : découverte des taxanes
- . 1966 : découverte des camptothécines mais le premier dérivé utilisable en thérapie apparaît en 1996 avec l'Irinotécan

Pendant quelques décennies ces cytotoxiques ont été les seules armes disponibles en monothérapie puis, leurs utilisations s'affinant, et surtout avec l'apparition des soins de support (antiémétiques, facteurs de croissance, ...), en polythérapie. Malheureusement ces médicaments ne sont pas spécifiques et s'accompagnent de nombreux effets secondaires.

Ce manque de spécificité et les impasses thérapeutiques ont amené la recherche à développer de nouveaux concepts thérapeutiques plus prometteurs : les thérapies ciblées.

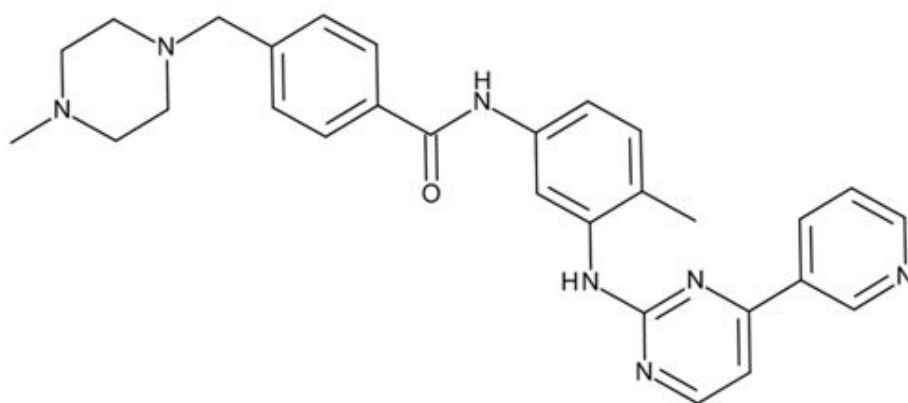
Il y a quinze ans naissait la première thérapie ciblée orale, un inhibiteur d'une protéine kinase : IMATINIB

Il y a 15 ans, une révolution dans le monde de l'oncologie : focus inhibiteurs de protéines kinases

► 2001 : lancement du premier TKI : l'Imatinib (Glivec)

Une nouvelle ère de la pharmacothérapie des affections malignes s'ouvre. Cette petite molécule a été conçue pour bloquer un mécanisme oncogénique, apportant aux patients une efficacité thérapeutique sans précédent. Grâce à ce traitement, la survie des patients souffrant d'une LMC à la phase chronique est similaire à celle de la population générale ; la qualité du traitement a été démontrée par une présentation du projet EUTOS (ASH 2014 San Francisco – American Society of Hematology).

Médicament orphelin lors de sa sortie, l'Imatinib, 15 ans plus tard, suite à des extensions d'AMM (GIST, LAL et autres hémopathies rares) et surtout en raison de l'augmentation des patients atteints de LMC maintenus en vie, voit ses ventes en tête du palmarès Novartis, atteignant près de 5 milliards de dollars américains.

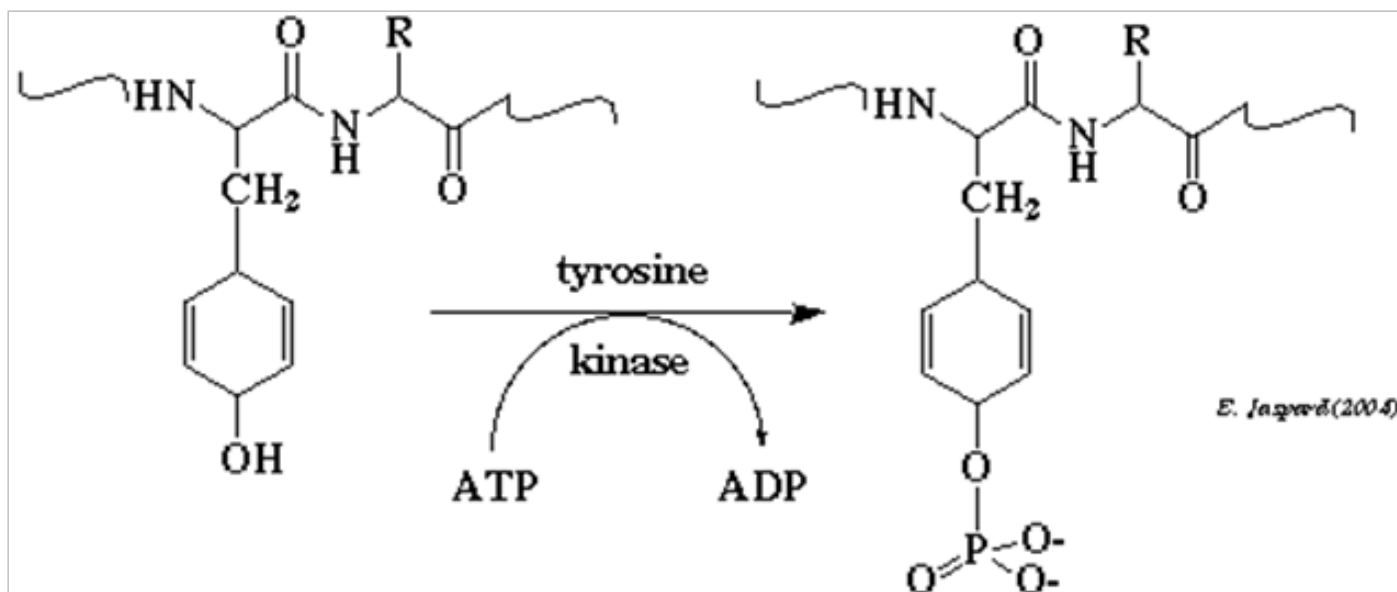


Imatinib (Gleevec, Novartis); C₂₉H₃₁N₇O; MW = 494

Au-delà de son succès propre, l'Imatinib a eu le mérite d'ouvrir la voie aux autres inhibiteurs de protéines kinases, dont plus d'une trentaine de représentants sont commercialisés à ce jour (cf. tableau). Ces kinases sont une classe particulière des enzymes humaines et sont extrêmement importantes dans les processus de transduction du signal. L'ensemble des 518 kinases identifiées à ce jour compose le kinome. Elles agissent en permettant l'ajout d'un groupe phosphate (phosphorylation), à partir de l'ATP, à une molécule cible affectant le niveau d'activité et le fonctionnement de cette dernière. Cette molécule cible peut être une protéine, un lipide, un sucre, ... et l'on distingue dans ce cas des « familles » de kinases : hexokinase, glucokinase, créatine kinase, tyrosine kinase, janus kinase, kinases cycline-dépendantes, ...

Il existe deux voies importantes pour aborder ces kinases et pour agir sur leurs expressions :

- . Les anticorps monoclonaux pour agir sur les kinases ayant une partie extracellulaire (blocage des récepteurs)
- . Les « petites molécules » ou inhibiteurs qui agissent au niveau intracellulaire. La majorité de ces inhibiteurs touche l'activité de la protéine kinase agissant sur un acide aminé : la tyrosine, d'où les TKI. La tyrosine kinase est une transférase qui catalyse la réaction :



Cette voie de signalisation intracellulaire est impliquée dans l'activation mitotique qui soutient la prolifération ou l'angiogenèse tumorales. Les indications thérapeutiques de ces inhibiteurs se sont progressivement élargies de la LMC à de nombreuses hémopathies plus ou moins rares, aux carcinomes rénal, hépatique, neuroendocrinien, bronchique, colo-rectal, mélanome malin,...

Ces molécules ont également ouvert la voie des marqueurs oncogénétiques qui prédisent avec une bonne fiabilité l'efficacité de la thérapie. Soulignons au passage le système des plateformes de génétique moléculaire des cancers, au nombre de 28, offrant un maillage territorial suffisant pour que les prélèvements tumoraux puissent être pris en charge quel que soit l'établissement expéditeur : CHU, CLCC, CH Etablissements privés. Ce dispositif est unique au monde, source de propositions (exemples: Biomarqueurs émergents, projet BIOMARQUERS France) et de nombreux pays nous l'envient. Vous trouverez la liste INCA (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-tests-moleculaires/Le-programme-Biomarqueurs-emergents>) des gènes minimaux à analyser avec la mise en place du NGS : Next Generation Sequencing ou séquenceur haut débit. Liste minimale car de nombreuses plateformes ou centres mettent en place une cartographie plus fine. Par exemple, l'IOT (Institut Oncologie Thoracique) a mis en place une recherche des cibles potentielles plus large dans le cancer du poumon.

De plus, la découverte et la recherche de l'expression de biomarqueurs dans des tumeurs n'appartenant pas aux groupes d'indications officielles d'une molécule peut, dans certaines situations d'échec thérapeutique, ouvrir la voie à un essai thérapeutique ou à une prescription « hors AMM » avec une réponse thérapeutique notable.

Nous évoluons vers une oncologie personnalisée, capable de diriger le choix d'un traitement ciblé parmi des alternatives de plus en plus nombreuses. Cette abondance de choix n'est pas prête de se tarir, les petites molécules inhibitrices de protéines kinases viennent en tête des développements, avant les anticorps monoclonaux. En janvier 2015, l'Institut Research and Markets estimait à 590 le nombre de ces molécules en cours de développement dans des indications oncologiques.

Enfin cette connaissance plus approfondie des mécanismes cellulaires a ouvert la voie vers d'autres pathologies et désormais l'oncologie n'a plus l'apanage de ces thérapies : citons le tofacitinib (Xeljanz - Pfizer) (inhibiteur des Janus Kinases) approuvé par la FDA dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (Refus de l'EMA pour le moment), le Nintedanib (Ofev – Boehringer Ingelheim) dans la fibrose pulmonaire interstitielle diffuse (AMM) mais aussi les anticorps comme l'evolocumab (Repatha – Amgen) pour diminuer le taux de cholestérol chez les patients qui n'obtiennent pas de baisse avec la dose maximale tolérée de statine ou chez lesquels les statines sont contre-indiquées.

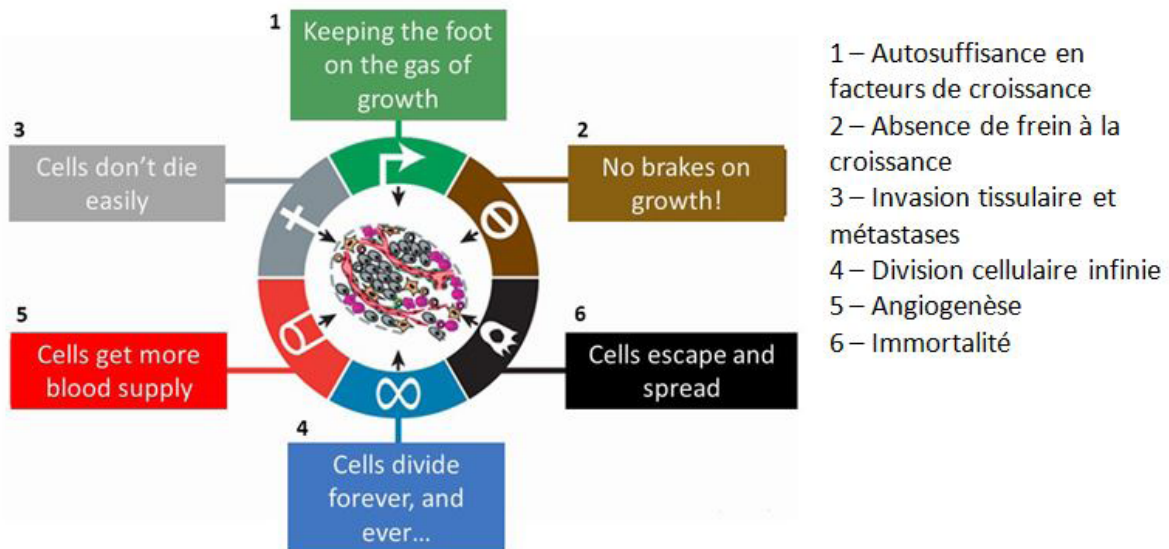
Un point sur ces petites molécules, essentiellement des inhibiteurs de la tyrosine kinase, en oncologie, nous semble judicieux, sachant par avance que des nouvelles frappent à la porte et que cette liste, que nous avons essayé de rendre la plus exhaustive possible, ne le sera plus dans 6 mois...

3 | Mode action des Thérapies Ciblées Orales

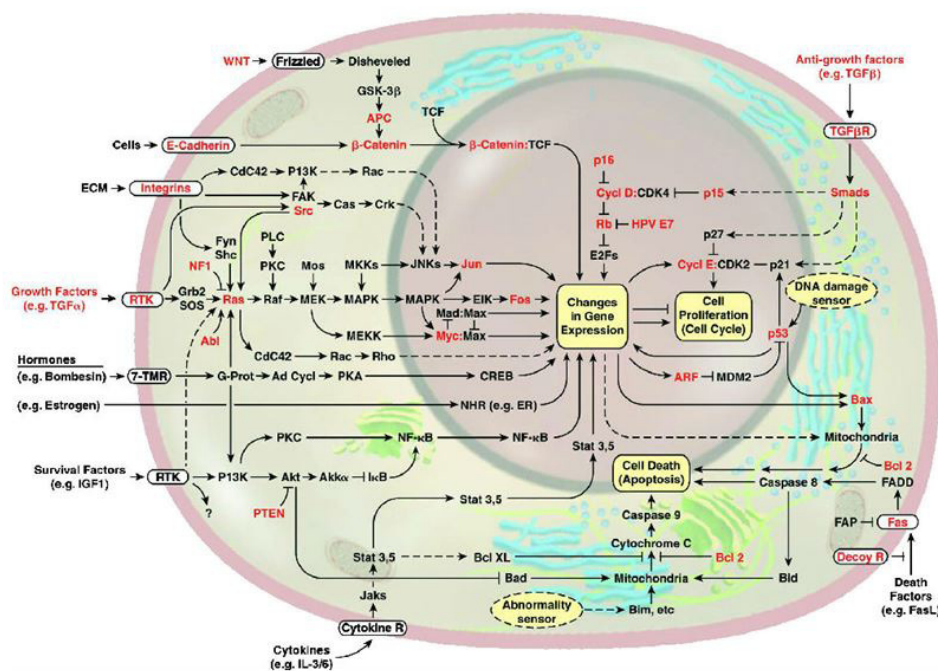
Il y a un peu plus de 15 ans un article scientifique majeur écrit par Douglas Hanahan et Robert Weinberg est publié dans la revue Cell. Cet article « The hallmarks of cancer » (ce que l'on peut traduire par « les capacités distinctives des cancers ») est devenu le plus cité de cette prestigieuse revue.

Selon les auteurs, les cancers acquièrent six capacités distinctives que sont l'autosuffisance en signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance, la capacité à éviter l'apoptose, la capacité de se répliquer indéfiniment, l'induction de l'angiogenèse et la capacité à former des métastases.

Hallmarks of Cancer: physiological changes



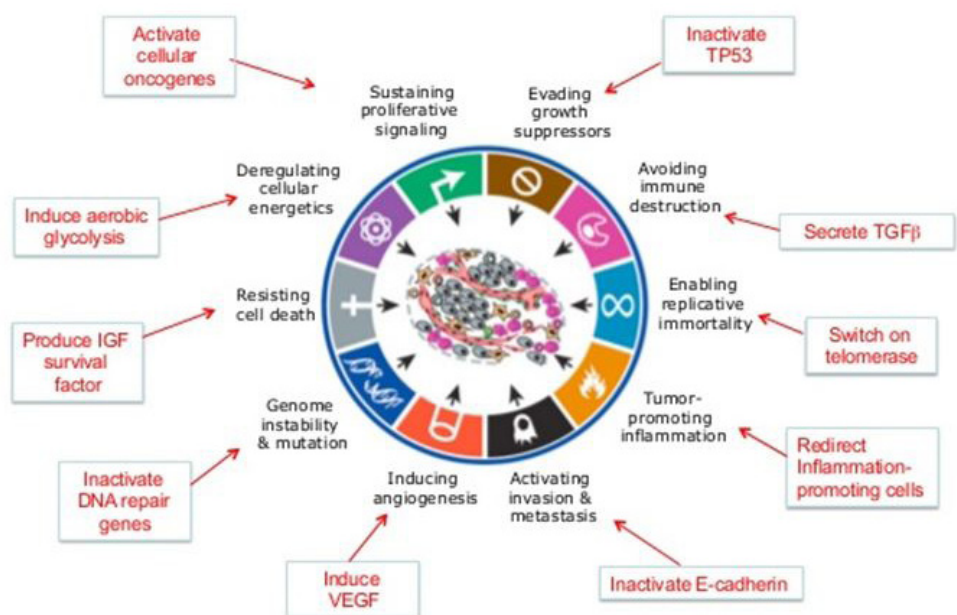
Dans cet article, ils résument également les différences voies de signalisation de la cellule :



En 2011, les deux auteurs publient un nouvel article dans *Cell* : « Hallmarks of cancer : The next generation », article dans lequel ils identifient deux capacités distinctives émergentes : la dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire et la capacité à éviter une destruction par le système immunitaire. Ils mettent aussi en évidence deux caractéristiques favorisant les cancers, mais qui ne sont pas qualifiées de capacités distinctives : l'inflammation favorisant les tumeurs et l'instabilité et mutations du génome.

Ils représentent leur schéma enrichi de ces nouvelles caractéristiques et les voies de stimulation de ces capacités.

Mechanisms for acquiring the Hallmarks of Cancer



Hanahan & Weinberg, 2000 & 2011

Grace à la découverte des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs, au progrès de la biologie moléculaire et au concept développé par Hanahan et Weinberg, le cancer apparaît comme une maladie de la signalisation.

La tumeur possède un génome original qui s'exprime :

- Au niveau structural par analyse des gènes à travers :
 - . Mutations
 - . Délétions
 - . Amplification
 - . Translocation
- Au niveau fonctionnel par l'analyse des transcrits à travers :
 - . Surexpression
 - . Sous-expression

Depuis 1962 et la découverte du premier facteur de croissance : l'EGF, l'élucidation des mécanismes moléculaires clefs, a permis d'identifier les principales voies de signalisation impliquées dans l'oncogenèse. On estime qu'environ 20% des 32 000 gènes humains codent des protéines impliquées dans la transduction du signal : 531 protéines kinases : le kinome.

3 | Mode action des Thérapies Ciblées Orales

On distingue :

- 491 kinases typiques (ePKs) avec 397 ser/thr kinases et 94 tyrosines kinases. Ces ePKs sont réparties en 9 groupes en fonction de leurs similarités et mode d'action.

8 groupes ayant une grande similarité de séquence :

- . 63 ACG qui phosphorylent les résidus Ser et Thr proches d'acides aminés basiques tels que la Lys ou l'Arg (cAPK, RSK1, ...)
- . 82 CAMK, très proches du groupe AGC. Ces kinases phosphorylent également des substrats contenant des résidus basiques (PHK, TTN,...)
- . 61 CMGC ayant un rôle important dans la transduction du signal notamment en bas de la cascade des MAP kinases (CDK1, ERK1, MK10, ...)
- . 12 CK1 (CK1)
- . 48 STE, groupe ayant un rôle important dans la transduction. Ces protéines interviennent en haut de la cascade MAP kinases. Certaines sont duales et capables de transférer un phosphate aussi bien sur Ser, Thr ou Tyr (MAP2K1, MAP3K1, ...)
- . 94 TK, groupe qui phosphoryle spécifiquement Tyr. Ces protéines jouent un rôle important dans la transduction du signal intra et extracellulaire. La moitié de ces kinases ont un domaine récepteur transmembranaire avant le domaine catalytique (RTKs) (Non RTKs : ABL, SRC, BMX, TEC, LCK, FAK, JAK1, JAK3, .. et les RTKs : EGF, PDGF, FGF, KIT, KDR, ...)
- . 43 TKL qui présentent une similarité avec les TKs mais qui ne phosphorylent que les résidus Ser et Thr (ILK, TAK1, ...)
- . 5 RGC, très petit groupe qui comme les TKLs ont une grande similarité de séquence avec les TKs mais qui ne phosphorylent que les résidus Ser et Thr (ANP)

1 groupe hétérogène de faible similarité de séquence avec les 8 autres groupes et comprenant :

- . 83 Autres (STK6, WNK1, CK2, PLK1, NEK2, ...)

- 40 kinases atypiques (aPKs) ayant une absence de similarité de séquence bien que capable de phosphoryler des protéines (mTOR)

Ser : Serine / Thr : Threonine / Tyr : Tyrosine / Lys : Lysine / Arg : Arginine

cAPK : Cyclic AMP Dependent Protein Kinase / AMP : Adenosine Monophosphate

ACG : Protein kinase A, C et G (PKA, PKC, PKG) / CAMK : Calcium/calmodulin-dependent protein kinase CK1 : Casein kinase 1 / CMGC : Containing CDK, MAPK, GSK3, CLK families / STE : Homologs of yeast Sterile 7, Sterile 11, Sterile 20 kinases / TK : Tyrosine kinase / TKL : Tyrosine kinase-like



Figure 1 : kinome humain

3 | Mode action des Thérapies Ciblées Orales

Ces découvertes ont ouvert la voie à une nouvelle approche thérapeutique : partir de la lésion au niveau moléculaire pour arriver au traitement adapté. On part d'une anomalie qui va se traduire par une/des altération(s) d'une ou plusieurs voies de signalisation jouant un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse.

On cible un ou des acteurs de cette/ces voies de signalisation altéré(s) : thérapie ciblée.

Ces thérapies ciblées se révèlent moins toxiques pour l'ensemble des cellules que la chimiothérapie classique mais sont toxiques pour les cellules cancéreuses. Ceci est dû à l'addiction de mutation. La cellule tumorale qui présente une anomalie moléculaire dépend fortement de cette persistance de l'anomalie pour survivre.

Ces thérapies ciblées peuvent être classées en fonction de leur composition et, dans ce cas, on distingue deux types de thérapies ciblées :

- les anticorps monoclonaux qui vont se lier spécifiquement à certaines protéines présentes à la surface de la cellule cancéreuse ou présentes sur des cellules de son environnement (stroma)
- les petites molécules qui sont capable de pénétrer à l'intérieur des cellules cancéreuses ou dans des cellules de l'environnement du cancer

Elles peuvent être classées également en fonction de leur mode de fonctionnement, ou de ce qu'elles ciblent au sein des cellules. Suivant cette classification on peut grouper ces médicaments comme suit :

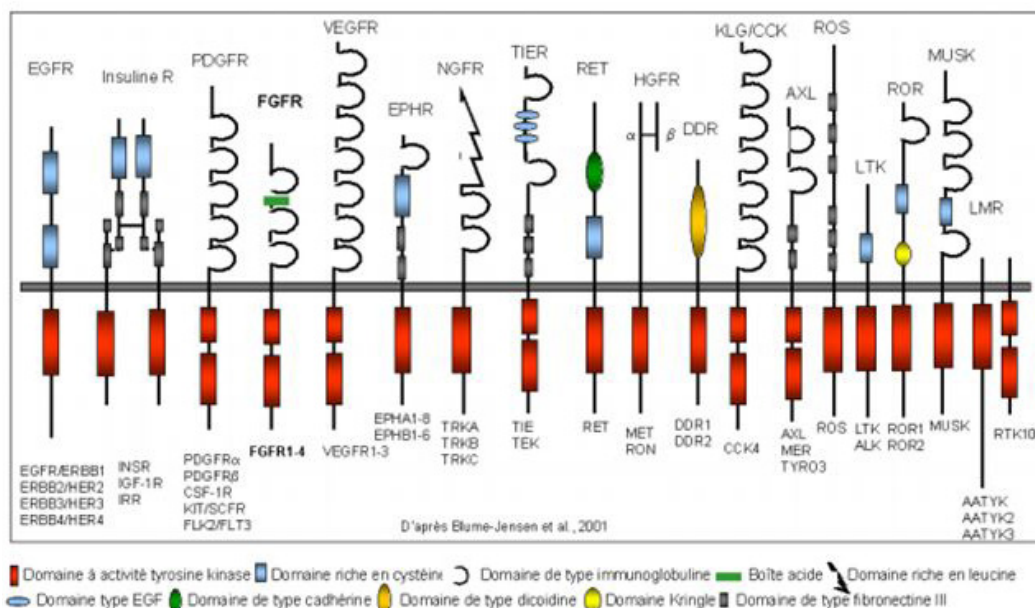
- les inhibiteurs d'enzymes qui vont interagir avec une ou des étapes de l'activation des facteurs de croissance cellulaire
- les inducteurs de l'apoptose
- les inhibiteurs de l'angiogenèse et la néo-angiogenèse

Afin d'appréhender les différentes cibles possibles de ces nouvelles thérapies orales, essentiellement des inhibiteurs de la tyrosine kinase mais également de PARP, du protéasome ou encore de la Cycline D1, nous allons décrire les récepteurs extracellulaires et les voies de signalisation les plus fréquemment mises en jeu, les différents acteurs de l'apoptose ou de la régulation des ubiquitines et du protéasome et les facteurs de l'angiogenèse et néo-angiogenèse.

Les plus connus et décrits sont les facteurs de croissance issus de la stimulation d'un RTK (Récepteurs à activité tyrosine kinase), qui comporte une soixantaine de membres chez l'homme, répartis en 18 familles.

L'histoire de ces récepteurs, de leurs ligands et des facteurs de croissance qui découlent de leurs stimulations représente une suite de découvertes qui ont été autant de premières en oncologie moléculaire et ont largement participé au développement des nouvelles thérapies ciblées.

Ainsi l'EGF fut l'un des tous premiers facteurs de croissance découverts en 1962 par Rita Levi-Montalcini et Stanley Cohen (tous les deux prix Nobel de médecine en 1986), son récepteur fut le premier à activité tyrosine kinase caractérisé puis cloné. Dès 1987, il fut montré que la surexpression d'ErbB2, dans le cancer du sein, était un facteur de mauvais pronostic, ce qui conduisit au développement via la société Genetech, du premier traitement anticancéreux ciblant un oncogène : le Trastuzumab, approuvé par la FDA en 1998.



3.1 ► Les Récepteurs Tyrosine Kinase (RTK)

La stimulation de ces récepteurs suit un mécanisme commun :

- dimérisation des récepteurs sous l'action du ligand
- juxtaposition des domaines kinases des 2 récepteurs permet la phosphorylation de plusieurs résidus tyrosine au niveau de leur domaine intracellulaire
- ces tyrosines phosphorylées créent des sites de liaison aux protéines de signalisation possédant un domaine src homology 2 (SH2)
- domaine SH2 présent dans un grand nombre de protéines intracellulaires et présentant une forte affinité pour les séquences contenant une phosphotyrosine
- on retrouve deux catégories de « second messenger » intracellulaire :
 - . protéines avec activité catalytique portant un domaine SH2 (Phospholipase C (PLC γ), tyrosine kinases de la famille src, PI3K, RAS, ...).
 - . protéine sans activité enzymatique comme les protéines adaptatrices (Grb2, Shc et Nck, STAT, ...)
- l'activation de ces protéines va déclencher une cascade de réactions sur diverses voies de signalisation comme MAP ou AKT

3.1.1 - Les récepteurs HER ou ErbB

L'EGF (epidermal growth factor ou facteur de croissance épidermique) fait partie d'une famille d'une douzaine de facteurs de croissance dont les actions sont médiées par une famille de quatre récepteurs membranaires ubiquitaires appelés ErbB ou HER (Human EGF Receptor related).

Ils jouent un rôle majeur dans la croissance, la différenciation et le contrôle du métabolisme cellulaire. Beaucoup de ces récepteurs sont des proto-oncogènes impliqués dans l'oncogenèse.

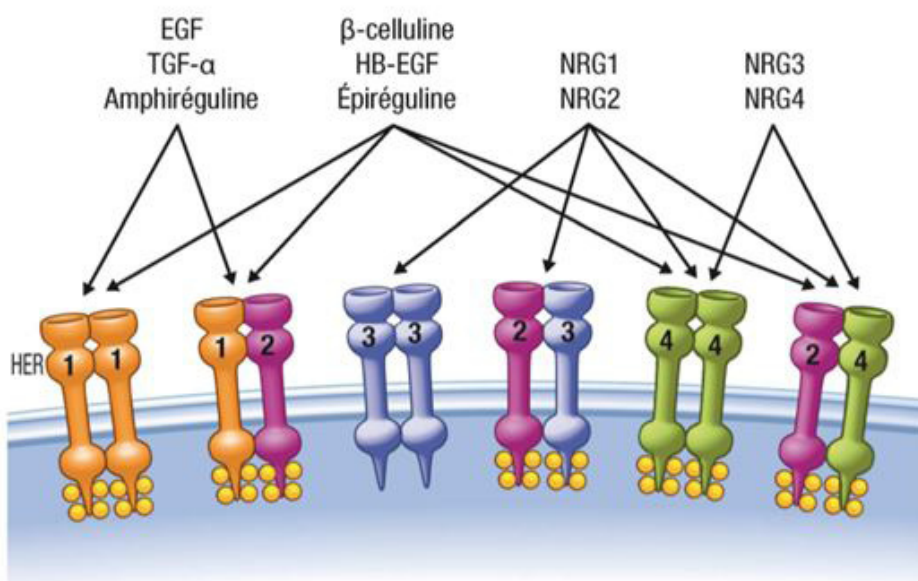


Figure 3 :
Récepteurs ErbB et ses ligands

3 | Mode action des Thérapies Ciblées Orales

Les ligands de la famille de l'EGF peuvent être classés en fonction de leur sélectivité pour les récepteurs. L'EGF, le TGF α , l'amphiréguline et l'épigène se lient préférentiellement à l'EGFR ; la bêtacelluline, l'héparin-binding GF et l'épiregulin se lient à l'EGFR et à ErbB4 ; les neurégulines (1-4) ne se fixent qu'à ErbB3 et/ou ErbB4.

Les récepteurs HER sont normalement exprimés à la surface de la cellule sous forme de monomères inactifs.

L'activation du récepteur nécessite sa dimérisation (homodimérisation ou hétérodimérisation) consécutive à la fixation du ligand.

Ce système d'homodimérisation et d'hétérodimérisation confère aux récepteurs HER un haut degré de complexité. On a ainsi de nombreuses possibilités combinatoires entre onze ligands et dix possibles dimères. Ces différentes combinaisons peuvent aboutir à des réponses biologiques variables.

Les homodimères d'EGFR entraînent un signal d'intensité modérée. Les hétérodimères entraînent un signal d'intensité plus forte que les homodimères. Les hétérodimères contenant HER3, et plus particulièrement les dimères HER2-HER3 sont les plus actifs.

Cette dimérisation autorise la phosphorylation du domaine kinase intracellulaire permettant ainsi le recrutement de protéines possédant des motifs de reconnaissance pour ces phosphotyrosines : domaines SH2 (Src homology domain 2) et PTB (phosphotyrosine binding). Ces événements vont entraîner l'activation de diverses cascades de signalisation, voies des MAP kinases, de la PI3 Kinase, phospholipase C, ...

La durée d'activation est un facteur important déterminant quelles voies de signalisation vont être engagées et quels effets cellulaires vont être obtenus. Pour l'EGFR, l'internalisation et l'adressage vers les endosomes semblent être les principaux moyens d'interrompre le signal. Ce mécanisme est contrôlé par une ubiquitine ligase : la protéine Cbl.

Certains mutants oncogéniques de l'EGFR ne possédant plus le site de recrutement pour les protéines Cbl ou l'hétérodimérisation avec ErbB2, représentent des phénomènes entraînant une ubiquitinylation réduite avec une internalisation et une dégradation plus lentes, potentialisant ainsi les effets prolifératifs.

Nous connaissons bien deux récepteurs à l'EGF : HER1 ou EGFR et HER2 qui sont la cible d'anticorps monoclonaux ou de TKI agissant sur le domaine intracellulaire du récepteur.

HER4 présente une importante homologie de séquence avec EGFR, mais son rôle en pathologie humaine n'est pas encore clairement démontré. On a pensé que sa présence pouvait participer à la séquestration de HER3, voir que sa surexpression ne serait pas impliquée dans l'oncogenèse.

HER3 présente un domaine extracellulaire tronqué et une activité kinase faible (1000 fois plus faible que les autres HER) et a été de ce fait longtemps délaissé comme cible thérapeutique. Son activité est désormais mieux connue. Sous l'action de facteurs de croissance neurégulines (NRG), le récepteur HER3 subit une transformation conformationnelle permettant sa dimérisation avec les autres membres de la famille ErbB. Les hétérodimères EGFR/HER3 et HER2/HER3 constituent les unités fonctionnelles de signalisation oncogénique les plus efficaces, HER3 étant le plus puissant activateur de la sous-unité p85 de la PI3K.

L'identification de ces mutations ont obligé à reconsidérer l'intérêt de HER3 comme cible thérapeutique directe, la plupart de ces mutations se situant dans le domaine extracellulaire du récepteur. L'activité kinase faible du récepteur HER3 constitue une limite au développement de TKI ciblant directement HER3 et de fait ne nous intéresse pas dans cet Onconews : thérapies ciblées orales. Ayons à l'esprit malgré tout, que dans un avenir proche, des anticorps anti-HER3 vont apparaître : Merrimack Pharmaceutical avec le MM-121 ou Seribantumab et le MM-141 ou Istiratumab (Anti-IGF-R1 et anti-HER3), U3 Pharma avec le U3-1287 ou Patritumab, Novartis avec le LJM 716, Aveo Oncology avec le AV-203, 9F7-F11...). La plupart de ces nouveaux traitements entre en compétition avec la NRG. L'action de ces thérapies permet une ubiquitinylation du récepteur HER3, qui implique les E3 ubiquitine ligases telles que NRD1 ou NEDD4 (neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 4) et conduit à la dégradation du récepteur par le protéasome.

3.1.2 - Les récepteurs VEGF

La famille du VEGF et de ses récepteurs sont le facteur principal de l'angiogenèse tumorale mais d'autres voies de signalisation, telle que la voie Notch/Delta-like 4 (Dll4) ont également un rôle dans ce phénomène.

La famille VEGF comprend plusieurs molécules apparentées structurellement et issus de 7 gènes différents : VEGF-A à VEGF-E et PlGF-1 et -2. Ces différents ligands ont des affinités spécifiques avec les récepteurs VEGF. Le terme VEGF fait habituellement référence au VEGF-A.

Le VEGF-A est une glycoprotéine initialement décrite par Senger en 1983 comme un facteur de perméabilité vasculaire sécrété par les cellules tumorales, dénommé à l'époque VPF, Vascular Permeability Factor. Le clonage de cette protéine a été réalisé en 1989 par Ferrera qui lui donne son nom actuel de VEGF.

Ils existent trois récepteurs au VEGF qui sont des glycoprotéines transmembranaires : VEGFR-1 (flt-14), VEGFR-2 (flk-1/KDR) et VEGFR-3 (flt4).

Deux corécepteurs, neuropiline-1 et -2 (NRP-1 et NRP-2), dépourvus de domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase, jouent également un rôle important dans la régulation de l'activation des VEGFR et dans la résistance aux traitements anti-angiogénique. Notamment NRP-1 qui module la signalisation induite par VEGFR-2.

L'étude des NRP-1 et -2 et de leurs ligands, en particulier PlGF, est particulièrement intéressante dans le cadre de la potentialisation de la voie VEGF, mais aussi dans l'explication des résistances primaires ou acquises de cette voie de signalisation.

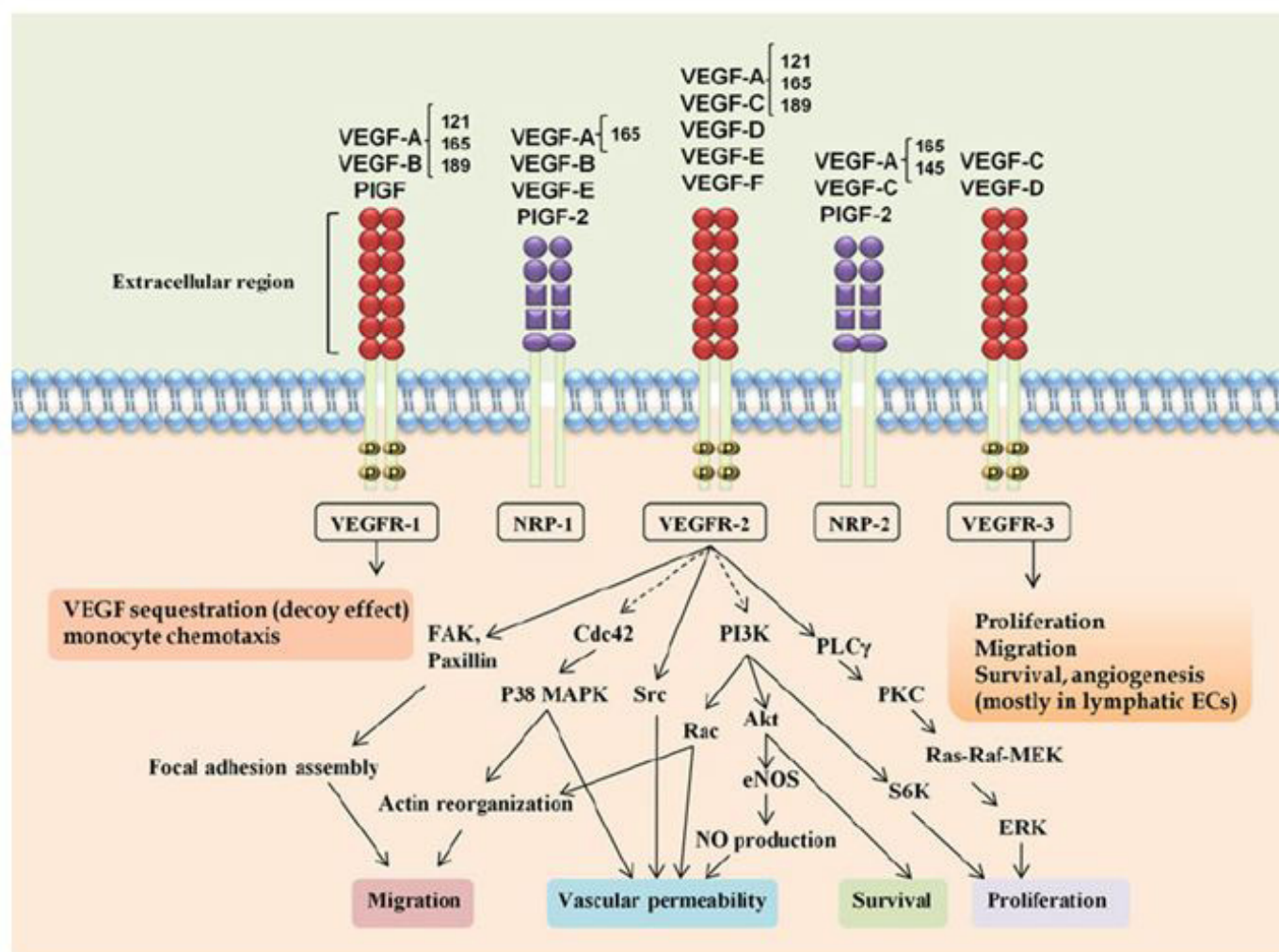


Figure 4 : VEGFR, ses ligands et ses actions

3 | Mode action des Thérapies Ciblées Orales

Quatre autres acteurs interviennent dans l'angiogenèse :

- Héparane-sulfate (HS) capable de lier pratiquement tous les isoformes de VEGF-A. Il sert de réservoir pour ce facteur de croissance et module l'activité du signal induit par VEGFR-2. Il agit également en facilitant la dimérisation des FGF (voir 3.1.5)
- Intégrines : hétérodimères transmembranaires, responsables de l'adhésion des cellules à la matrice extracellulaires grâce à leur liaison à des composés tels que le collagène, la fibronectine, ... jouant un rôle important dans la néo-angiogenèse tumorale (recrutement des pro-géniteurs endothéliaux issus de la moelle osseuse aux sites de néo-angiogenèse).
- Récepteur Tie-2 : Tie-2 est un récepteur à activité tyrosine kinase principalement exprimé à la surface de l'endothélium vasculaire. Ses deux principaux ligands sont l'angiopoïétine-1 et -2. (Ang-1 et Ang-2), avec respectivement une activité agoniste et antagoniste de la néo-angiogenèse. Cette dualité rend l'utilisation thérapeutique de cette voie délicate mais des anticorps et de petites molécules ciblant Ang-2 ont été développés dans des modèles pré-cliniques.
- Péricytes ou cellules de Rouget (Charles Rouget 1873), avec des cellules de muscle lisse, forment les cellules murales, composant extérieur des vaisseaux sanguins. L'intérieur du vaisseau est quant à lui constitué de cellules endothéliales. L'équilibre entre les cellules endothéliales et les péricytes est contrôlé par de nombreux facteurs : PDGF-B, TGF- β , VEGF, Angioprotéines (Angs), les voies de signalisation impliquant Notch et éphrines. Les péricytes sont parmi les premières cellules à envahir les tissus et se retrouvent systématiquement à l'avant des pousses endothéliales, guidant et structurant les nouveaux vaisseaux formés.

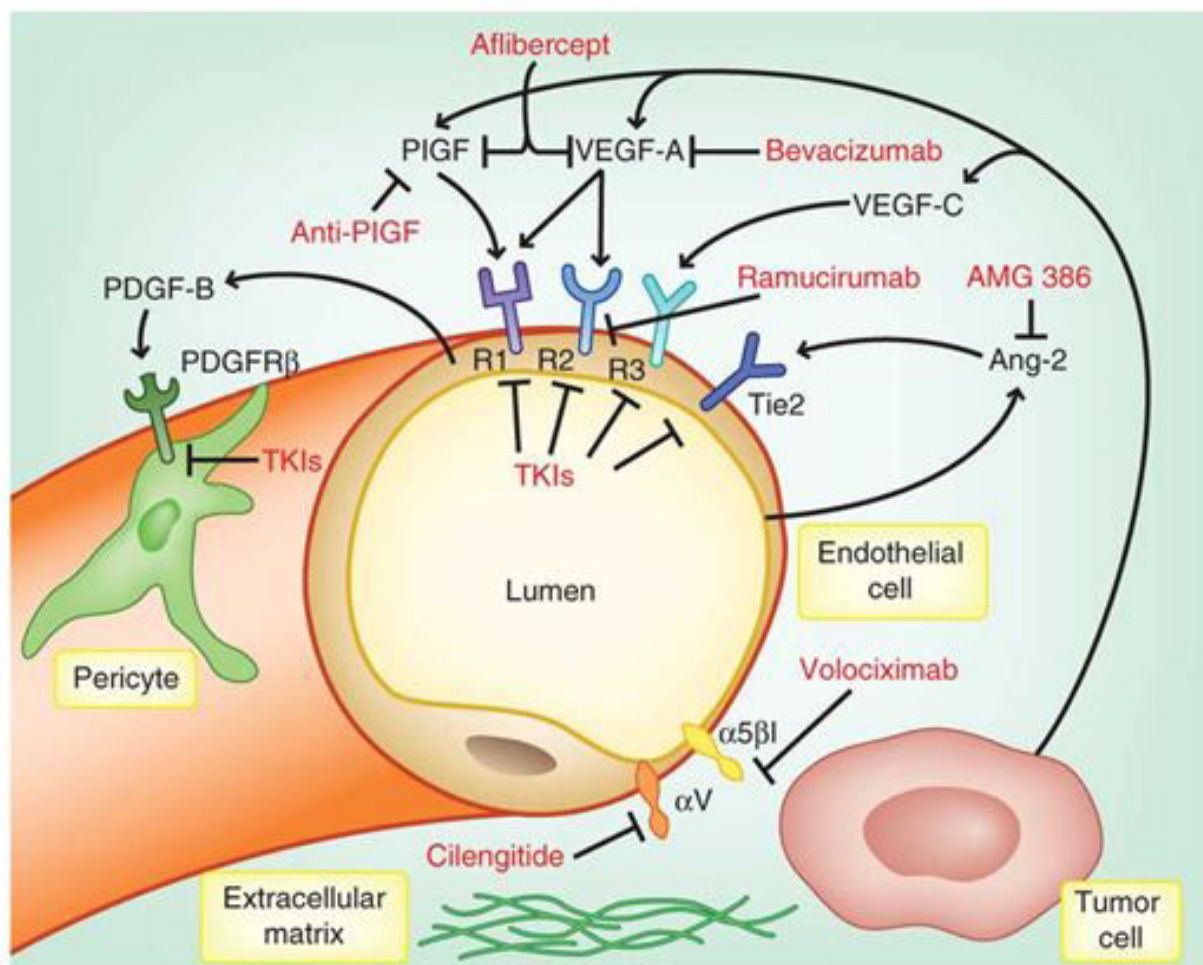


Figure 5 : Cellule tumorale et néo-angiogenèse

3.1.3 - Les récepteurs PDGF (Platelet Derived Growth Factor)

PDGFR est un récepteur transmembranaire à activité protéine kinase. On distingue deux types de récepteurs : PDGFR α et PDGFR β .

Ces récepteurs peuvent être stimulés par des ligands qui sont des dimères des facteurs de croissance PDGF-A, -B, -C et -D. Les PDGFR formeront à leur tour des dimères. On obtient les combinaisons suivantes :

Ces récepteurs vont s'auto ou hétérodimériser sous l'action de facteurs de croissance PDGF dont ils existent 4 isoformes : PDGF A, PDGF B, PDGF C et PDGF D. Pour agir sur les récepteurs, ces ligands doivent au préalable se dimériser également. On obtient ainsi :

- . PDGF AA qui stimule le couple de récepteurs $\alpha\alpha$
- . PDGF CC qui stimule le couple de récepteurs $\alpha\alpha$
- . PDGF DD qui stimule le couple de récepteurs $\beta\beta$
- . PDGF AB qui stimule les couples de récepteurs $\alpha\alpha$ et $\alpha\beta$
- . PDGF BB qui stimule les couples de récepteurs $\alpha\alpha$, $\beta\beta$ et $\alpha\beta$

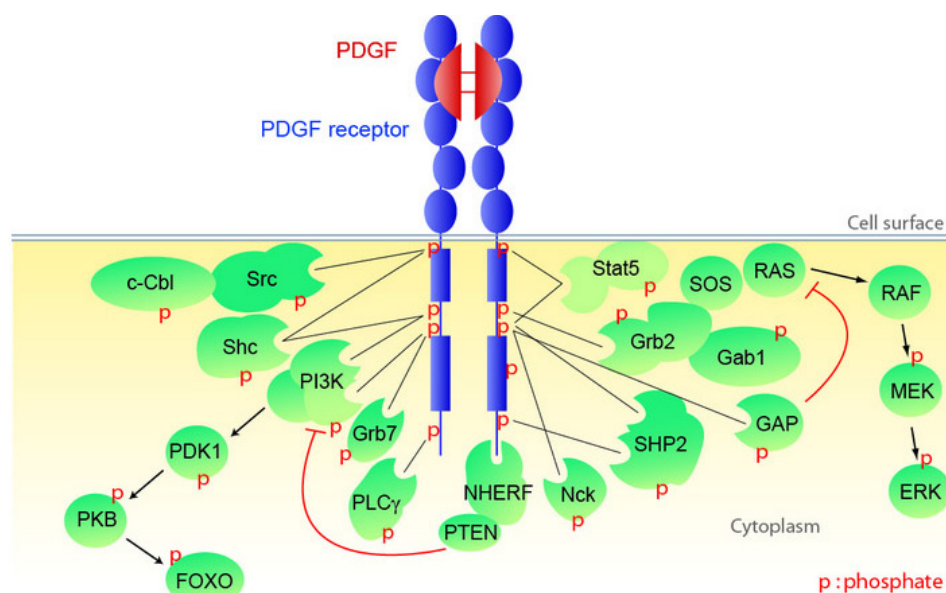


Figure 6 :
Cascade transduction
des récepteurs PDGF

Les protéines recrutées par la stimulation de ces dimères sont :

- . Grb2 (Growth factor receptor-bound protein 2)
- . Shc (Src homology 2/ α -collagen-related)
- . Phospholipase C (PLC γ)
- . PI3K

Comme pour les autres molécules « signal », on observe une diversité des réponses cellulaires à partir de la même protéine de la voie de signalisation. Dans le cas de PDGF, deux réponses cellulaires sont présentes et déterminées par la durée d'action de PDGF : un premier temps avec l'activation de PI3K et PLC γ , avec comme conséquence une migration cellulaire et, si on maintient la stimulation, les mêmes molécules (PI3K et PLC γ) engage une autre cascade d'événements conduisant à la progression du cycle cellulaire.

La dérégulation des mécanismes d'internalisation et de dégradation par le protéasome des dimères de PDGFR va conduire à l'amplification de cette voie de signalisation.

En raison de la parenté structurale de leurs récepteurs, on a pu rattacher à cette famille d'autres facteurs de croissance : le SCF (voir 3.1.6) (Stem Cell Factor) qui reconnaît le récepteur KIT (ou SCFR) ; le FLT3 qui reconnaît le récepteur FLT3R ou FLK2R ; et le CSF 1 qui reconnaît le récepteur CSF1-R. Ces facteurs de croissance sont souvent appelés cytokines. Il est à noter que tous les autres cytokines agissent via des récepteurs sans activité tyrosine kinase, mais activant une tyrosine kinase cytoplasmique.

3.1.4 - Les récepteurs à l'IGF (Insulin-like Growth Factor)

Le système IGF comporte deux ligands : IGF-1 et IGF-2 qui se lient essentiellement au récepteur IGF-1R mais aussi aux récepteurs IGF-2R et IR, tous ces récepteurs sont à activité tyrosine kinase.

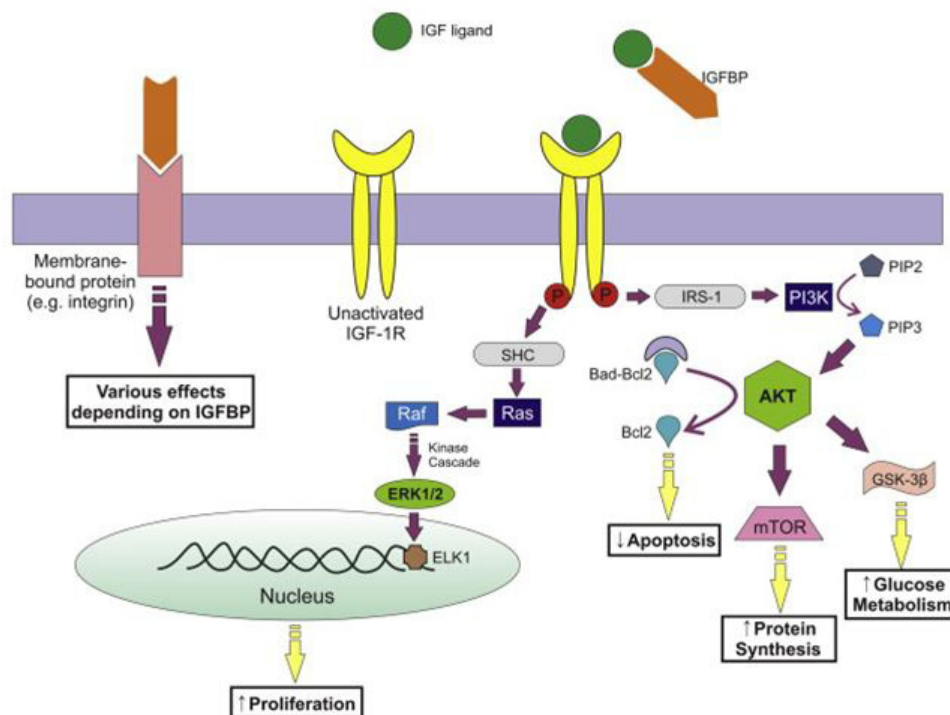


Figure 7 : Récepteurs IGF et ses transductions

L'activation de IGF-1R va conduire à stimuler deux voies principales de signalisation : PI3K/AKT et Ras/MAPK avec les mêmes conséquences : une diminution de l'apoptose, prolifération cellulaire via ERK, synthèse protéique accrue,...

L'activité des ligands de l'IGF est modulée par IGFB (Insulin-like Growth Factor-binding) en se fixant à IGF dans l'espace extracellulaire.

3.1.5 - Les récepteurs au FGF (Fibroblastic Growth Factor)

Il existe au moins 24 facteurs de croissance FGF numéroté de 1 à 24 et qui se lient à 4 récepteurs distincts FGFR1 à FGFR4 à activité tyrosine kinase. La fixation du ligand FGF sur son récepteur induit un changement conformationnel par dimérisation et par la suite activation du récepteur. Les FGF sont des ligands monomériques qui doivent être au préalable dimérisés pour se lier aux récepteurs, dimérisation facilitée par l'interaction avec l'héparine et les Héparane Sulfate (HS – voir les récepteurs VEGF 3.1.2).

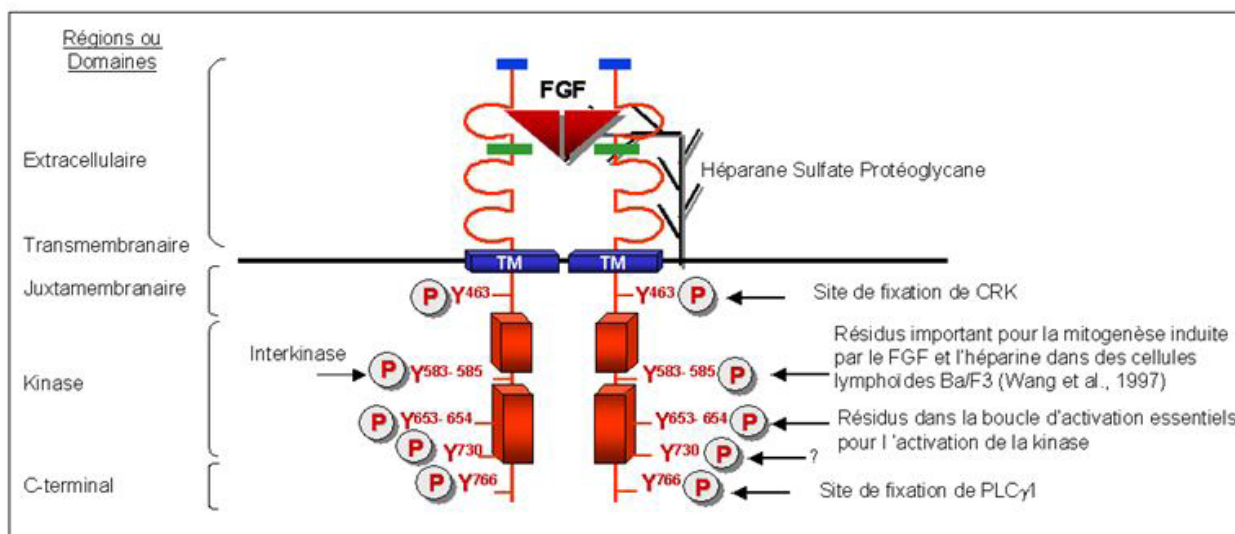


Figure 8 : Action des FGF, les récepteurs et les HS

Cette dimérisation autorise la phosphorylation du domaine kinase intracellulaire permettant ainsi le recrutement de protéines adaptatrices possédant des motifs de reconnaissance pour ces phosphotyrosines : domaines SH2 (Src homology domain 2) et PTB (phosphotyrosine binding). Ces événements vont entraîner l'activation de diverses cascades de signalisation, voies des RAS/MAPK, de la PI3K/AKT, phospholipase C, mTOR/P70, STATs, ...

3.1.6 - Le récepteur KIT

Le proto-oncogène c-kit code pour un récepteur transmembranaire KIT à activité tyrosine kinase. Le ligand KIT ou SCF (Stem Cell Factor) se lie au domaine extracellulaire du récepteur favorisant sa dimérisation et son autophosphorylation. Cette phosphorylation de résidus tyrosine du récepteur induit sa liaison à des sites qui contiennent des domaines SK2 de la voie PI3K et à d'autres voies de signalisation incluant MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase), STAT, RAS, JAK.

3.1.7 - Le récepteur MET et HGF

Le récepteur MET (Mesenchymal-Epithelial Transition factor) est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Son unique ligand est le facteur de croissance hépatocytaire HGF (Hepatocyte Growth Factor).

Le récepteur est constitué d'une partie extracellulaire exclusive α et une sous unité β avec une partie extracellulaire, une partie transmembranaire et une partie intracellulaire avec un domaine catalytique tyrosine kinase. Les deux sous unités sont liées par un pont disulfure.

L'activation par HGF conduit à une homodimérisation ou une hétérodimérisation avec d'autres RTKs.

La voie MET-HGF joue un rôle clé dans la croissance invasive de l'embryogenèse.

Cette croissance invasive est quiescente chez l'adulte mais peut être réactivée en cas de lésions tissulaires pour restituer l'intégrité du tissu lors d'une lésion cardiaque, hépatique, rénale ou pulmonaire.

La surexpression protéique de MET est impliquée dans l'oncogenèse de différentes tumeurs solides, en particulier l'amplification de MET est un mécanisme de résistance acquise aux EGFR-TKIs dans le CBNPC.

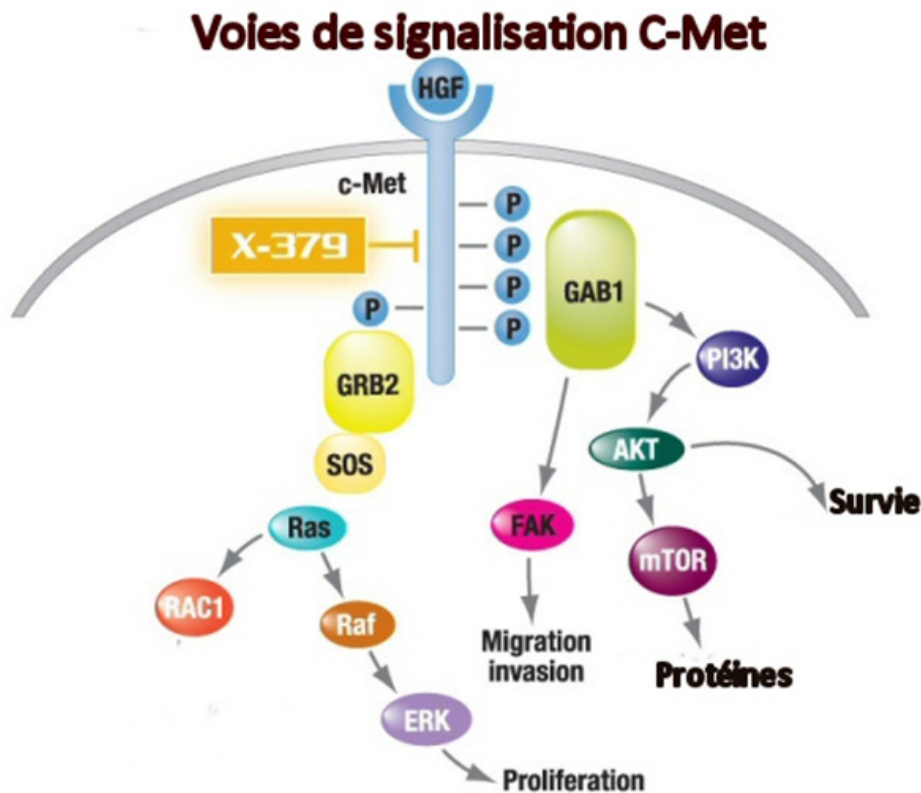


Figure 9 :
Voie du récepteur MET

3.1.8 - Le récepteur AXL

AXL est un récepteur tyrosine kinase impliqué dans de nombreux mécanismes cellulaires tels que la migration, l'invasion, l'angiogenèse et la prolifération. Sa surexpression a été observée dans de nombreux cancers et est souvent de mauvais pronostic. De plus l'activation de ce récepteur par son ligand GAS6 semble impliquée dans la formation de métastases et dans la résistance aux thérapies anticancéreuses via la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT).

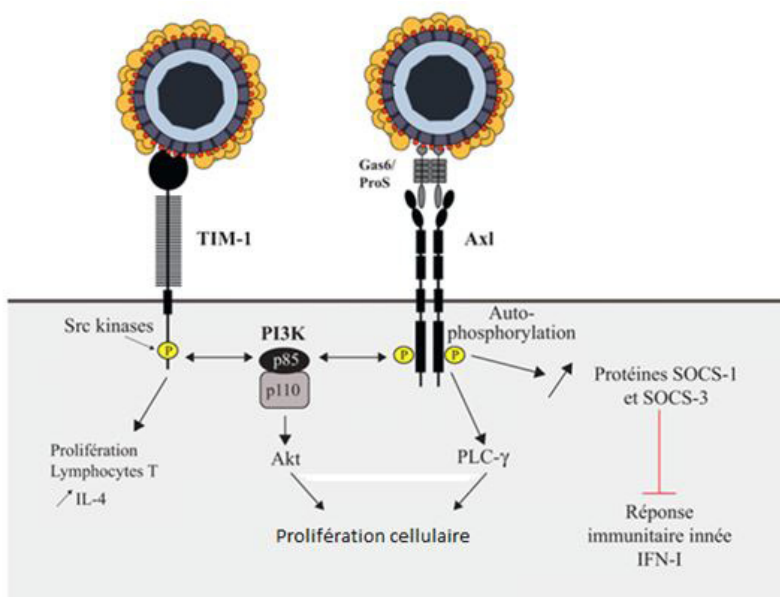


Figure 10 : Récepteur AXL

3.1.9 - Les récepteurs DDR1 et DDR2

Ces récepteurs se distinguent des autres RTK par la présence dans la région extracellulaire d'un domaine homologue à la discoïdine. Il existe deux gènes distincts codant pour deux types de récepteurs : DDR1 et DDR2. Au début considérés comme orphelin, ces récepteurs par la présence de la discoïdine, lectine initialement décrite chez l'amibe, ont laissé penser qu'ils devaient intervenir dans l'adhérence à la matrice extracellulaire. Impression confirmée par la découverte de leur ligand : le collagène.

Le processus est celui de tous les RTKs : dimérisation après fixation du ligand, activation des domaines kinases intracellulaires, phosphorylation de sites pour la fixation de protéines adaptatrices. DDR2 requiert la présence de Src pour une phosphorylation maximale, (l'action de Src sur DDR1 est controversée) DDR1 et DDR2 s'associent ensuite à Shc (protéine adaptatrice). L'activation en aval d'autres protéines a été démontrée avec un effet stimulateur direct sur les kinases ERK1 et ERK2 et sur la kinase p38.

Ces récepteurs augmentent également l'expression des MMPs (Métalloprotéases matricielles), en particulier MMP2 et MMP9 qui, en dégradant la matrice extracellulaire (MEC) vont faciliter la migration des cellules et leur capacité à métastaser.

Les DDRs semblent impliqués dans le développement tumoral et la pathologie vasculaire. DDR1 est surexprimé dans les cancers du sein, de l'ovaire, du poumon, de l'œsophage et du cerveau. DDR2 est exprimé dans les cellules du stroma entourant les tumeurs. Ces deux récepteurs interviennent dans la migration des cellules tumorales et la dissémination métastatique.

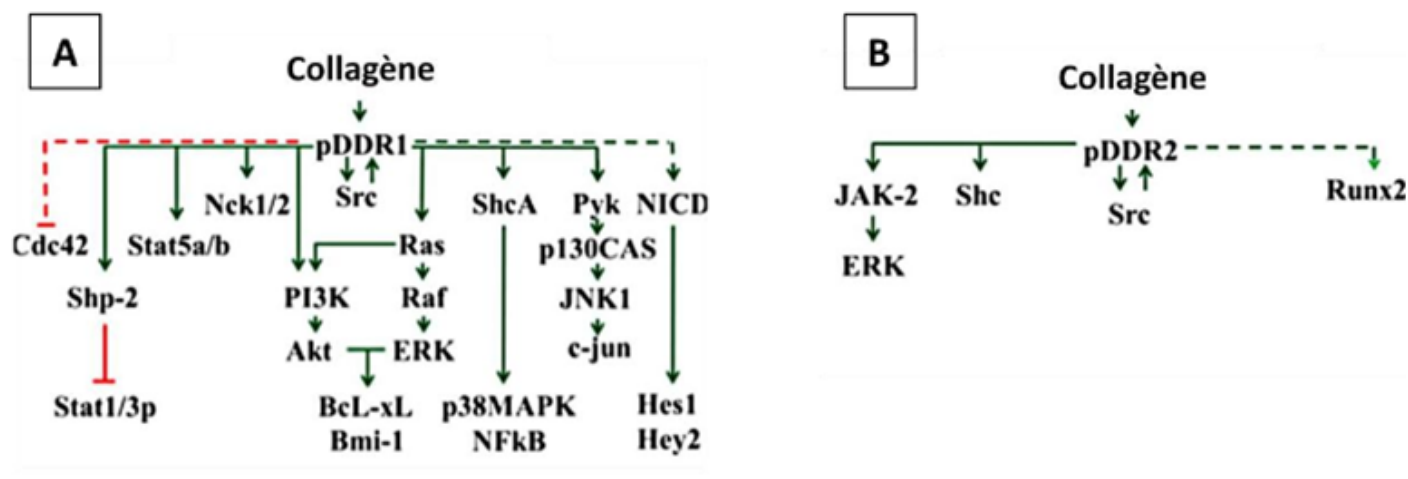


Figure 11 : Exemples de voies de signalisation pouvant être modulées par les DDR (d'après Souleyreau W.)

3.2 ► Les Récepteurs des Cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines pléiotropiques et redondantes de faible poids moléculaire, produites par de très nombreux types cellulaires et permettent un dialogue entre cellules, régulant des fonctions biologiques extrêmement variées. Elles sont impliquées dans l'inflammation, la réponse immunitaire (innée et spécifique) et dans l'hématopoïèse. Leurs actions peuvent être synergiques ou antagonistes et elles induisent une cascade de réactions cellulaire.

Ces récepteurs peuvent être classés en fonction de la présence de motifs communs dans leur structure.

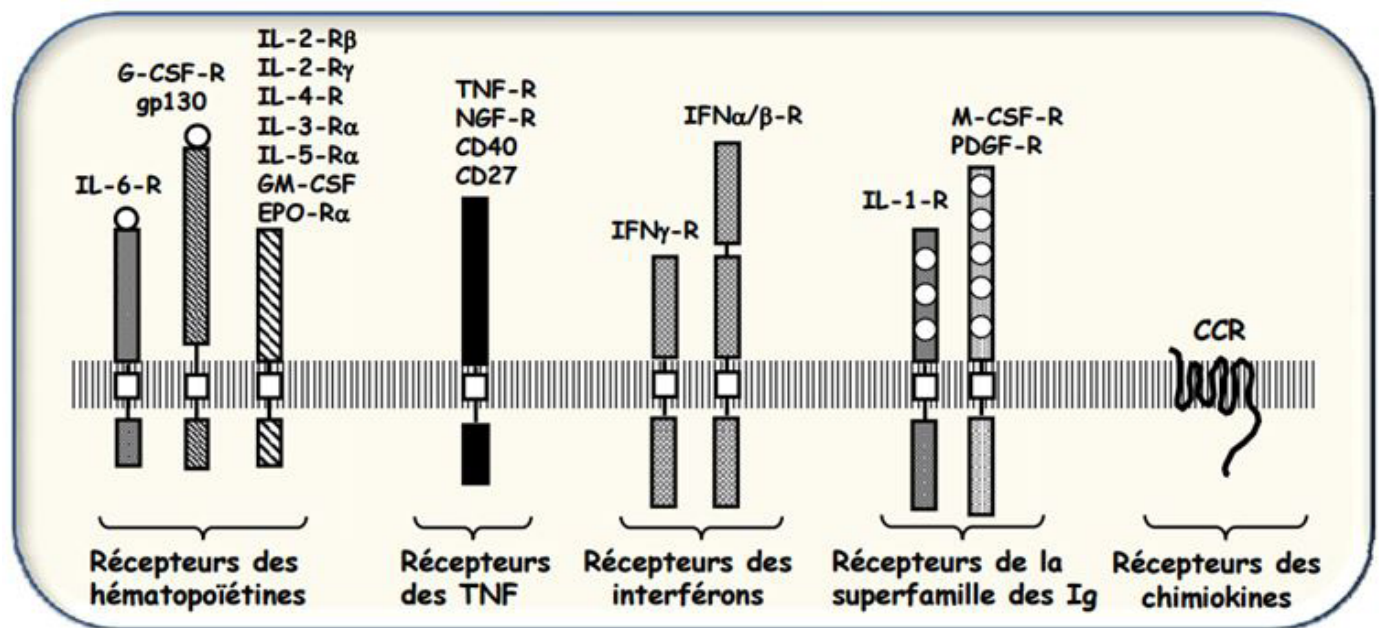
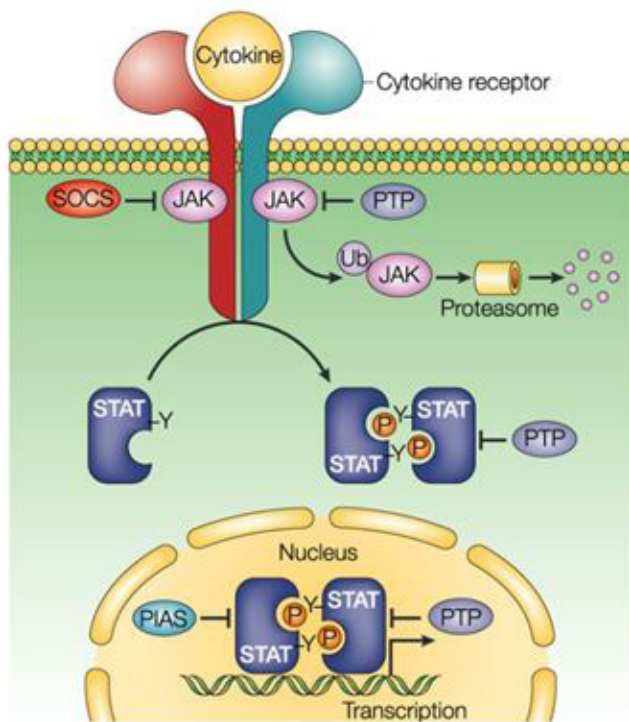


Figure 12 : Récepteurs des cytokines

3.2.1 - Récepteurs des hématopoïétines (classe I) et des interférons (classe II)

Ces récepteurs n'ont pas d'activité tyrosine kinase intrinsèque mais ils sont couplés à une tyrosine kinase intracytoplasmique. Ils représentent la grande majorité des récepteurs aux cytokines et leurs activations impliquent les Janus Kinase (JAK1, 2, 3 et Tyk2) et les STATs (Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT 1 à STAT6), mais l'activation d'autres kinases est possible, avec des connexions vers la voie des MAPK et celle de PI3K. Ces protéines sont soumises à la régulation par SOCS (Suppressor of Cytokine Signaling proteins) et PTPs (Protein Tyrosine Phosphatase).



Nature Reviews | Immunology

Figure 13 : Récepteurs classes I et II et leurs actions

3.2.2 - Les récepteurs du TNF (Tumor Necrosis Factor)

Ils appartiennent à une famille qui comporte :

- 6 récepteurs qui possèdent un « death-domain » et qui transmet le signal de mort cellulaire conduisant à l'activation de caspases. Ces récepteurs sont :
 - . CD95 (ou Fas) et son ligand CD95L (ou FasL)
 - . TNF-R1 et ses ligands TNF et lymphotoxine-a (LT-a)
 - . DR3 et son ligand Apo3L
 - . DR4 et DR5 et leur ligand TRAIL (ou Apo2L)
 - . DR6, sans ligand identifié
- récepteur TNF-RII sans « death-domain » recrute les protéines adaptatrices de type TRAF qui conduisent à la stimulation de la voie NF-κB (Nuclear Factor-Kappa B). Cette protéine de la superfamille des facteurs de transcription est impliquée dans la réponse immunitaire, au stress cellulaire et comme facteur anti-apoptotique

3 | Mode action des Thérapies Ciblées Orales

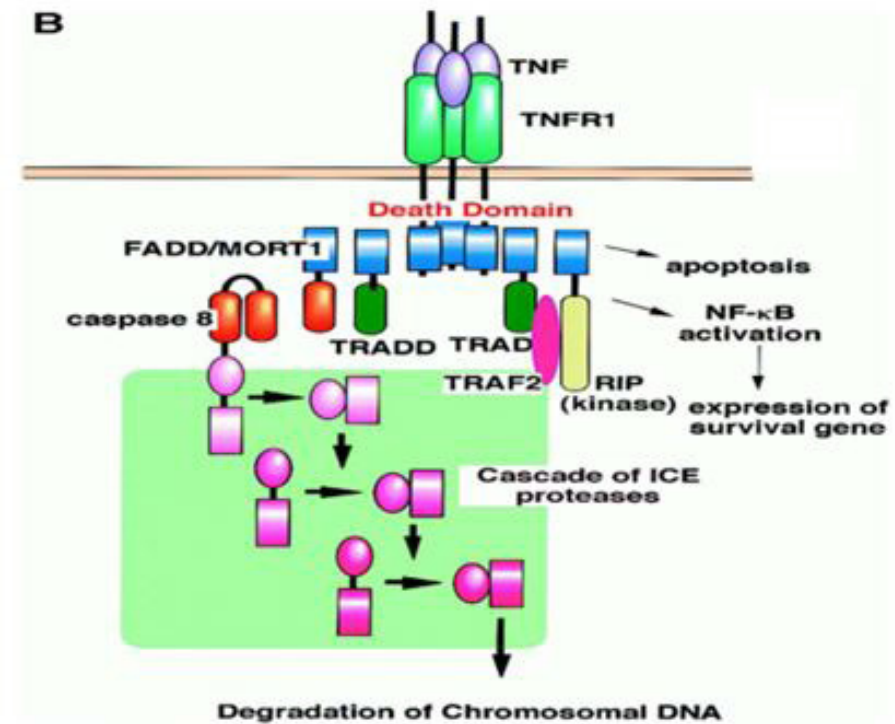


Figure 14 : Récepteurs de mort cellulaire (TNFR) et leurs actions

Ce système de communication comporte également des récepteurs de la superfamille des Ig (M-CSF par exemple qui active un récepteur à tyrosine kinase), des récepteurs aux chimiokines (par exemple Il8 qui active un récepteur couplé à une protéine G) ou encore les Il 1, 18 et 33 qui stimulent d'autres récepteurs comme les Toll-like (TLR) impliqués dans l'immunité innée.

La complexité de ce système de signalisation est le fait de plusieurs facteurs :

- . grand nombre de molécules
- . pléiotropie, redondance, synergie, antagonisme, induction de cascades
- . régulé en extracellulaire en particulier par des formes solubles des récepteurs
- . séquence des événements influence la nature du message délivré à la cellule
- . message délivré à la cellule fonction de la représentation des récepteurs à la surface de la cellule
- . plusieurs niveaux de régulation intra cellulaire de l'activité biologique des cytokines (SOCS, miRNA, PARP, NF-κB, ...)

3.3 ► Voies de transduction

3.3.1 - Voie RAS/MAPK

La famille des proto-oncogènes RAS comprend trois gènes bien caractérisés HRAS, NRAS et KRAS. Les protéines RAS font partie de la famille des GTPases et jouent un rôle important dans la transmission de signaux extracellulaires en provenant des récepteurs membranaires vers le noyau, aboutissant à la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaire ainsi que de l'angiogenèse et la néo-angiogenèse.

Ces protéines RAS jouent un rôle « d'interrupteur » au sein des voies de signalisation et oscillent entre deux états : un état actif où elles sont liées au GTP et un état inactif où elles sont liées au GDP.

Le passage d'un état à un autre demande l'intervention de protéines adaptatrice ou d'échafaudage, sans activité enzymatique, qui permettent de créer un lien entre 2 protéines qui ne pourraient pas s'attacher. Elles créent un couplage selon plusieurs concepts : adaptation (modification spatiale pour permettre le couplage), concentration, coopérativité des interactions (création de ponts de régulation) et localisation. (En bleu clair sur le schéma ci-dessous).

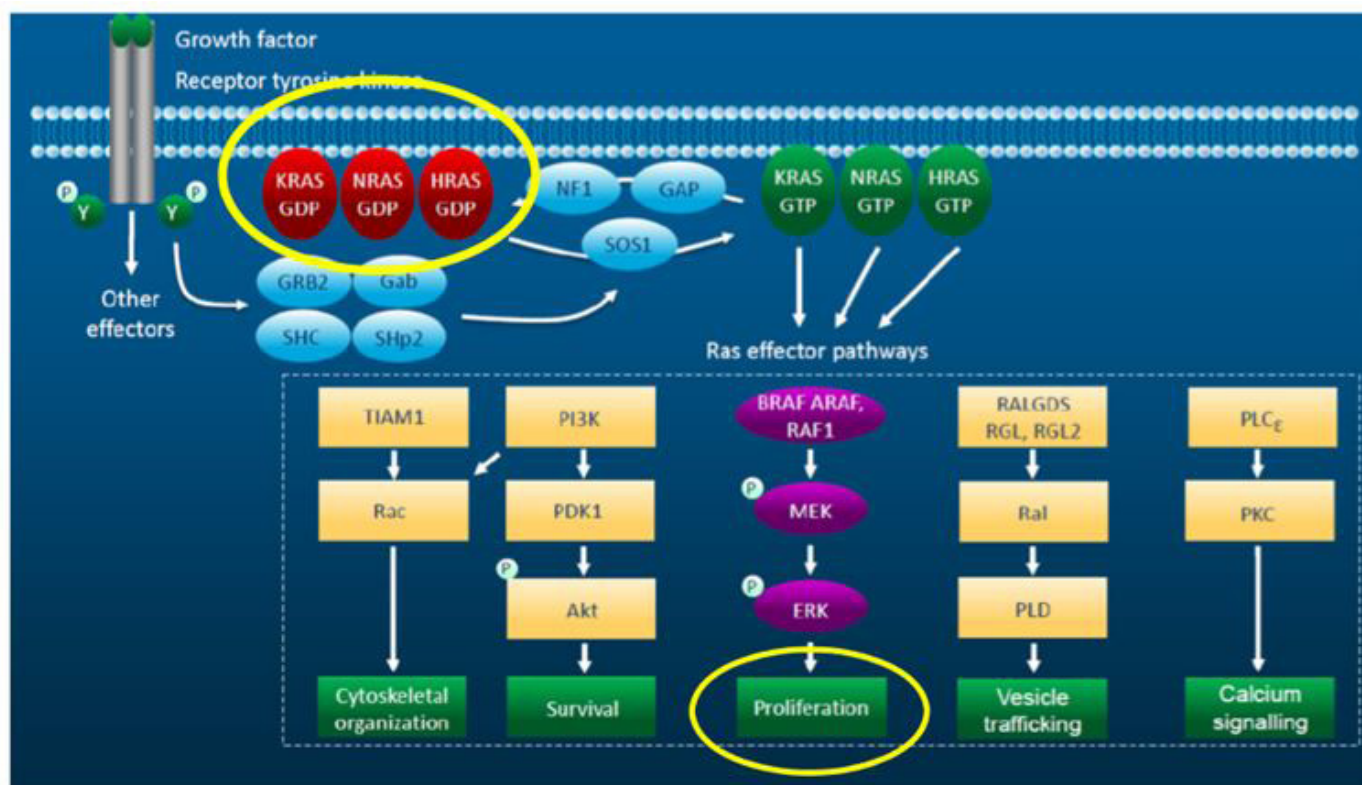


Figure 15 : Voie RAS/MAPK

L'activation de la voie des MAPK, également appelée « ERK » (Extracellular signal-Regulated Kinase), débute par l'activation et le recrutement à la membrane par RAS de la protéine RAF-1, constituée des sérine-thréonine-kinases ARAF, BRAF et CRAF. Cette première protéine kinase est responsable de l'activation par phosphorylation de la MAP Kinase ou MEK (MAPK-ERK-KINASE). A son tour MEK active de manière hautement spécifique ERK ce qui entraîne sa translocation au niveau du noyau et l'expression de gènes précoces codant pour des facteurs de transcription (c-FOS) et autres (c-MYC, c-JUN, ou JUNB). Ces protéines vont à leur tour stimuler l'expression d'un grand nombre de gènes, en particulier ceux de la cycline D1 et de cdk6.

3.3.2 - Voie PI3K/AKT

PI3K est hétérodimère à activité kinase constitué de deux protéines : une sous unité régulatrice p85 et une sous unité catalytique p110. Cette protéine peut être activée directement par un récepteur tyrosine-kinase ou par l'intermédiaire de la protéine Ras, elle-même activée par une mutation ou par un RTK.

PI3K peut être inhibée par PTEN (Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10), dont on retrouve une diminution d'expression dans différents types de tumeurs.

PI3K participe à la formation d'un composé lipidique membranaire PIP3 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PI3,4,5)P3) qui recrute la sérine/théonine kinase AKT phosphorylée par PDK1 (phosphatidylinositol 3-dependent kinase 1).

AKT est un proto-oncogène qui a de nombreuses cibles d'aval dont mTOR.

mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) est un enzyme intracellulaire à activité sérine-théonine kinase, également appelée FRAP, RAF1 ou RAPT1. Cette protéine est très conservée, on n'en connaît à ce jour aucune mutation, contrairement à la majorité des autres protéines constituant les différentes voies de signalisation.

Cette enzyme pour être active doit être associée à d'autres protéines adaptatrices au sein de complexes multiprotéiques :

- . mTORC1 dans lequel elle est associée à RAPTOR (Rapamycin-sensitive Adaptor protein of mTOR)
- . mTORC2 dans lequel elle est associée à RICTOR (Rapamycin-Insensitive companion of mTOR)

Le complexe mTORC1 est inhibé par la rapamycine contrairement à mTORC2

La rapamycine ou sirolimus est antibiotique ayant des propriétés anti-fongiques, immunosuppresseur, anti-prolifération et pro-apoptotique à l'origine du développement des rapalogues (analogues de la rapamycine) : temsirolimus, everolimus, deforolimus, ...

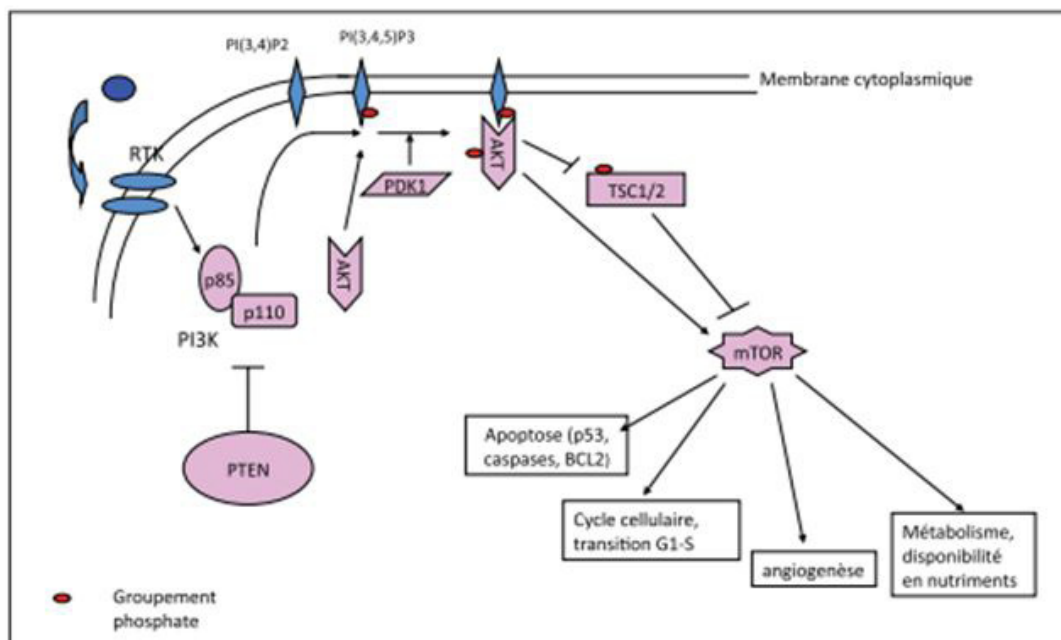


Figure 16 : Voie PI3K/ART

mTOR joue différents rôles selon les protéines qu'elle active ou qu'elle inhibe :

- Régulation de la traduction et de la synthèse protéique, du cycle cellulaire et de l'apoptose : mTORC1 active eIF4E-binding protein, libérant ainsi le facteur de transcription eIF4E et la kinase S6K1 (ou P70S6K) impliquée dans la biogenèse ribosomale. Ceci entraîne la formation de polysomes actifs dans la traduction. mTOR régule ainsi, entre autres :
 - . La traduction de la cycline D1 qui permet la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S
 - . La traduction de HIF-1, -2 (Hypoxia Inducible Factor), facteur de transcription impliqué dans la promotion de l'angiogenèse
 - . Expression du transporteur en nutriments situés à la surface de la membrane plasmique comme GLUT1
- Contrôle du cytosquelette : les cibles d'aval de mTORC2 sont des protéines contrôlant le cytosquelette et AKT/PI3K

Différentes anomalies de la voie PI3K/AKT/mTOR peuvent constituer des événements favorisant le développement d'une tumeur : surexpression du récepteur ou de son ligand, mutation activatrice de ce récepteur, surexpression de Ras, perte de fonction de PTEN, mutation de PI3K ou d'AKT. Rappelons que l'absence de mutation de mTOR connue en fait une cible thérapeutique stable et particulièrement intéressante.

3.3.3 - Voie Src (Fak et Pax, Pyk2)

La protéine kinase, sans récepteur membranaire spécifique, Src phosphoryle les résidus tyrosine de nombreuses autres protéines et joue un rôle crucial dans les voies de transduction du signal impliqué dans la division cellulaire, la motilité, l'adhérence et la survie cellulaire. Un niveau élevé d'activité de cette protéine kinase est lié à la progression du cancer par la promotion de nombreux signaux.

Il existe 11 kinases de la famille SRC ou SKF (Src Kinase Famille) : C-Src ou SRC (à ne pas confondre avec le gène c-Src), Yes, Fyn, Fgr, Yrk, Lyn, Blk, Hck, Srm, Frk (connu aussi sous le nom de Rak) et Lck.

C-Src, Fyn et Yes sont exprimés de façon ubiquitaire tandis que les autres se retrouvent généralement dans les cellules hématopoïétiques

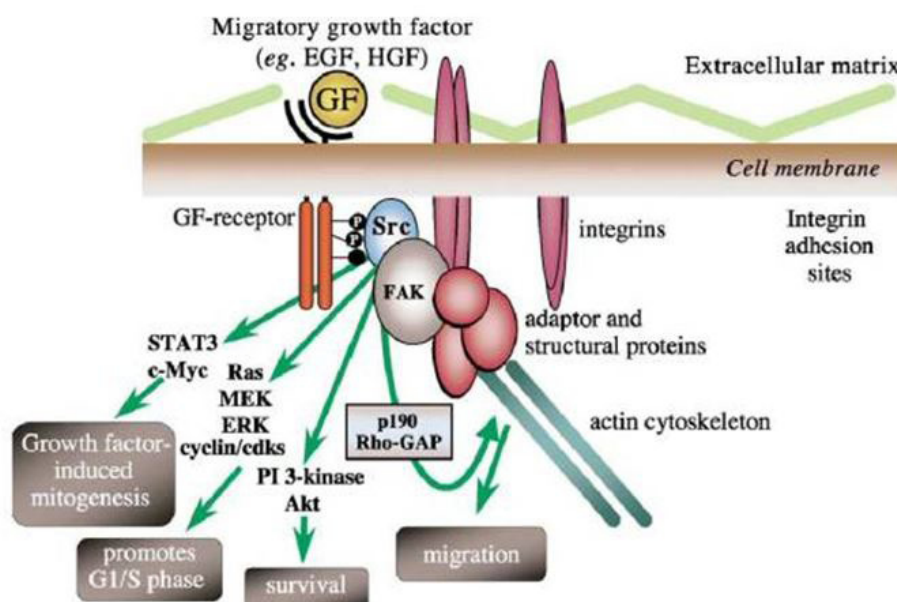


Figure 17 : Voie Src

SKF via Fyn et C-SRC représente une voie d'activation de FAK (Focal Adhesion Kinase) et de PYK2B (Protein Tyrosine Kinase 2 Beta) qui, suite à une cascade de phosphorylation, vont à leur tour stimuler les voies ERK, PI3K et JNK.

3 | Mode action des Thérapies Ciblées Orales

3.3.4 - La voie PLC γ

Cette enzyme est cytosolique mais localisée à la membrane plasmique. Elle est activée par les protéines Gq/11 et a pour substrat des phosphoinositides membranaires (ex. : PIP₂). Lorsqu'elle est activée par une protéine Gq, le PIP₂ est clivé en IP₃ et DAG qui sont les seconds messagers.

IP₃ est libéré dans le cytoplasme et se lie au récepteur IP₃-R ce qui a pour effet de libérer du Ca⁺⁺. Selon le type cellulaire, l'augmentation de Ca⁺⁺ intracellulaire va entraîner diverses réponses et en particulier la prolifération cellulaire, la transcription, ...

Le DAG (Diacylglycérol) reste ancré dans la membrane plasmique et active spécifiquement la protéine kinase C (PKC). Son activité enzymatique (sérine-théronine kinase) est régulée par le Ca⁺⁺. Selon le type cellulaire, elle va phosphoryler diverses protéines cytoplasmiques qui modulent la transcription de gènes, intervenir dans la voie RAS/MAPK via RAF1, ...

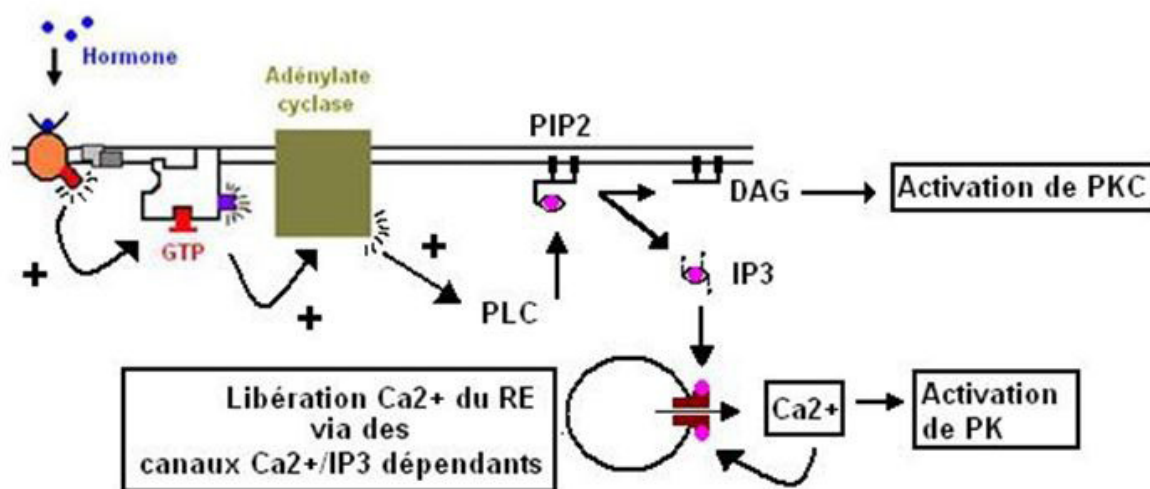


Figure 18 : Voie PLC α

3.3.5 - Voies des JAK Kinases STAT

Lorsque le ligand se fixe, il y a dimérisation des récepteurs enzymatiques (récepteurs des cytokines de classe I et II) qui vont s'exprimer essentiellement par une activité enzymatique associée : voie –STAT, rarement par une voie intrinsèque de type tyrosine kinase (voir ci-dessus les récepteurs aux cytokines - 3.2).

Cette voie comprend :

- . JAK ou Janus Kinase, famille de 4 protéines : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2
- . STAT, un facteur de transcription qui permet la régulation de l'expression des gènes. C'est une famille qui comprend 7 facteurs de transcription
- . SOCS qui génère l'arrêt du signal avec un domaine KIR capable d'inhiber JAK par une action pseudo-substrat et une boîte SOCS capable de recruter un complexe qui est actif comme ubiquitine ligase. Il y a 7 membres : SOCS 1 à SOCS 7

L'activation des récepteurs entraîne le rapprochement de 2 sous unités JAK qui vont se dimériser ce qui conduit à leurs phosphorylations. Cette tyrosine phosphorylée est un site de fixation de STAT (2 protéines STAT sur chaque sous unité JAK). Ces 2 unités STAT vont se dimériser à leur tour et pénétrer le noyau et se fixer sur un site particulier : GAS chargé de la régulation de l'expression des gènes.

La régularisation par SOCS s'effectue par 3 mécanismes :

- . Compétition avec STAT pour la fixation au récepteur via le site tyrosine phosphorylée
- . Domaine KIR qui peut agir comme un pseudo substrat vis-à-vis de JAK
- . Recrutement du complexe ubiquitine ligase. SOCS va pouvoir adresser vers le protéasome l'ensemble macromoléculaire sur lequel il s'est fixé : JAK et le récepteur

(voir fig 13)

3.3.6 - Voie Hedgehog ou HH

La voie HH est l'une des voies de signalisation les plus impliquées dans les cancers. Les mutations ou la dérégulation de cette voie sont directement liées à la prolifération et la différenciation non contrôlées des cellules ou à une accélération de la croissance tumorale.

Les premières observations ont été faites en 1996 sur le carcinome basocellulaire (BCC) et le médulloblastome. Depuis, l'activation inappropriée de HH a été démontrée dans plusieurs autres types de cancer : poumon, sein, prostate, pancréas, ...

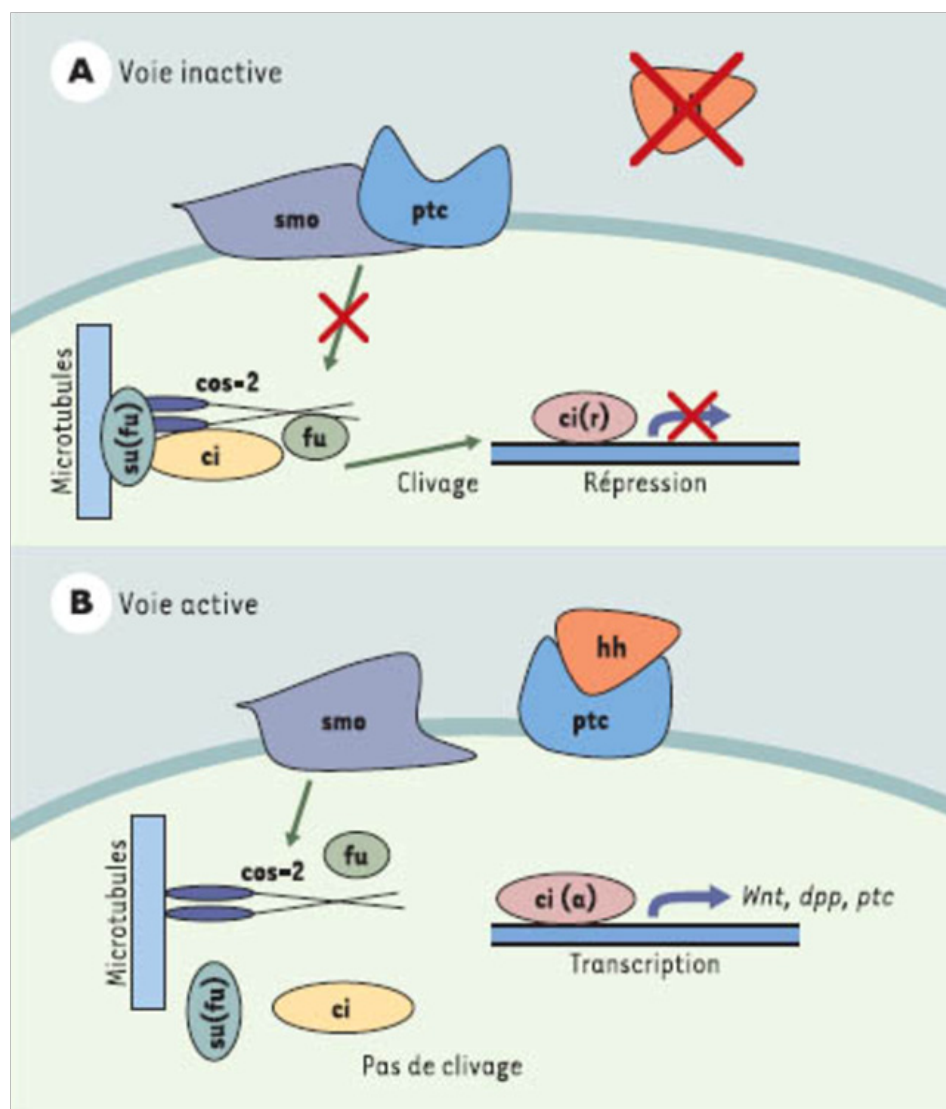


Figure 19 : Voie HH

La transduction du signal HH est dépendante chez les mammifères de la présence de cils primaires, organelles très riches en microtubules, qui sont présents dans toutes les cellules. Lorsque la voie est inactive, le récepteur PTC (Patched-1 ou -2) inhibe la protéine de surface SMO (protéine Smoothened). La fixation de HH à son PTC lève l'inhibition de SMO qui va s'accumuler dans le cil primaire, dans son axonème (partie centrale creuse). Le complexe SuFu-Gli est dissocié, libérant le facteur de transcription Ci-Gli vers le noyau où il va stimuler l'expression de gènes spécifiques, essentiellement des gènes de développement (Nkx6.1, Nkx2.2) ou des gènes des voies de signalisation impliqués dans le développement (Ptc1, Ptc2, Hhip, Cdo, Gas1, ...)

3.4 ► Inhibiteurs du Protéasome

Le protéasome est un ensemble d'enzymes, protéases, dont la finalité est de recycler les protéines inutiles contenues dans le cytoplasme des cellules.

Si on bloque le protéasome, les protéines anormales s'accumulent et la cellule meurt.

L'élément clef de cette voie de « nettoyage » est l'ubiquitine, petite protéine présente dans toutes les cellules. La fixation de cette ubiquitine sur une protéine correspond à l'ubiquitinylation ce qui revient à un « flag » de destruction par protéolyse. La protéine détruite, le protéasome va relarguer l'ubiquitine dans la cellule. L'ubiquitine peut également se fixer à des protéines membranaires, à des récepteurs. L'inhibition du protéasome conduit in vitro à la mort des cellules tumorales. Le protéasome est nécessaire à la survie de toute cellule mais les cellules cancéreuses apparaissent beaucoup plus sensibles que les cellules saines à son inhibition. Sa dérégulation procure un avantage compétitif aux cellules tumorales et son activité accrue participe à la résistance à l'apoptose.

L'inhibition spécifique du protéasome bloque la progression des cellules tumorales dans le cycle cellulaire et diminue ainsi la prolifération cellulaire.

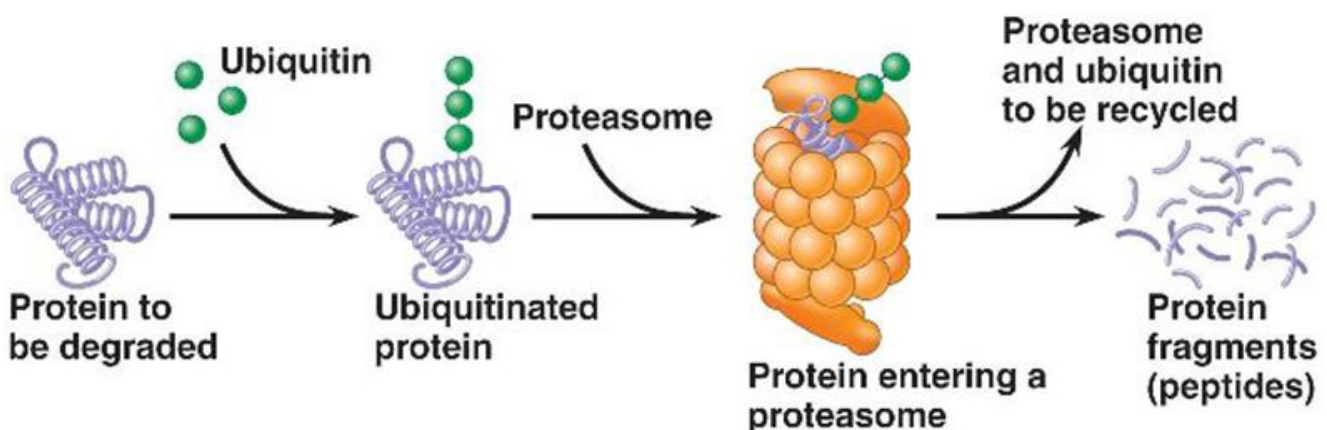
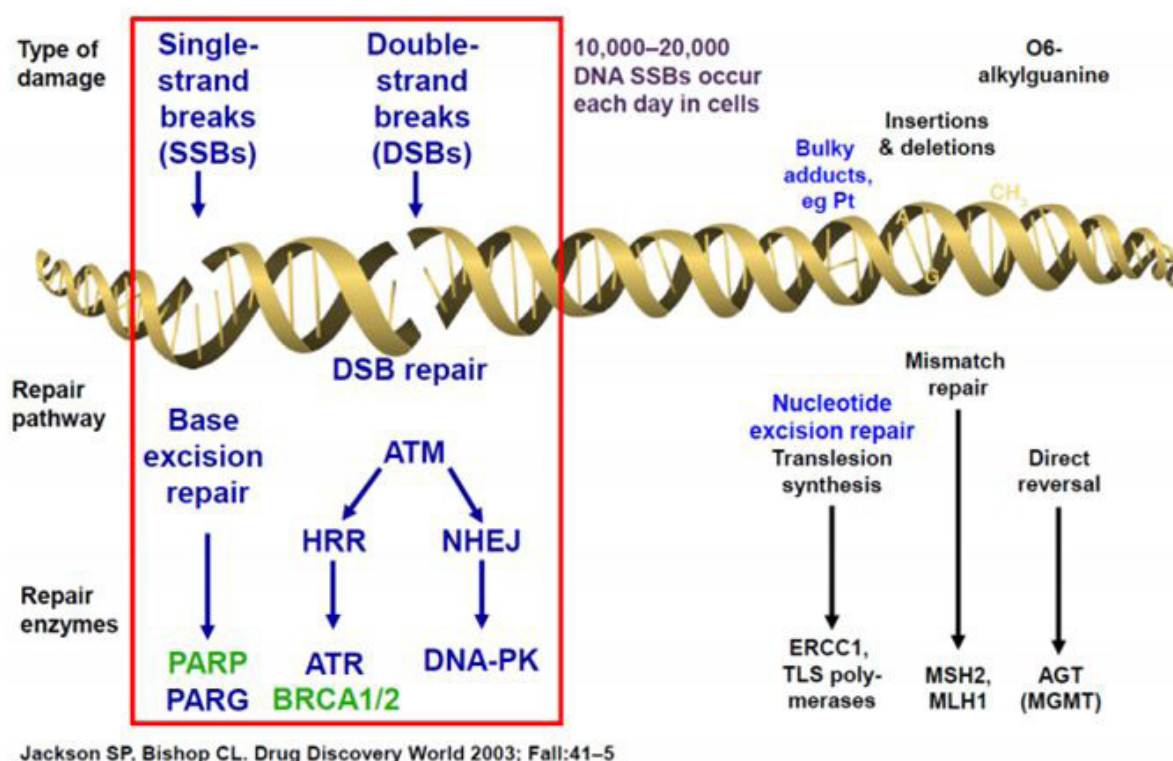


Figure 20 : Voie du protéasome

3.5 ► Inhibiteurs de la PARP

Au cours de son existence, l'ADN d'une cellule subit de multiples dommages. Des systèmes de réparation de l'ADN jouent un rôle fondamental dans la préservation de l'intégrité du génome. La prolifération cellulaire est contrôlée finement par la balance entre 2 classes de protéines : les suppresseurs de tumeur (TS) (ex. : p53, RB1, BRCA1, ...) et les pro-oncogènes (PO) (ex. : ras, myc, wnt, ...). Une mutation qui inactive TS et active PO va fournir un avantage sélectif décisif à la cellule concernée et l'engagée sur la voie de la tumorigenèse.

Ils existent plusieurs voies de réparation de l'ADN en fonction du type de cassure : simple ou double brin faisant intervenir plusieurs mécanismes : réparation des mésappariements (MMR) Mismatch repair, réparation par recombinaison homologue directe (HDR) Homologous Direct repair, réparation des cassures non-homologues (NHEJ) Non-homologous end-joining, Réparation par excision de bases (BER) Base excision repair, réparation des mésappariements (MMR) Mismatch repair,...



HR : homologous recombination
NHEJ : nonhomologous end joining

Figure 21 : Système de réparation de l'ADN

3 | Mode action des Thérapies Ciblées Orales

Les gènes BRCA1 et 2 encodent des protéines impliquées notamment dans la transcription, la régulation du cycle et la réparation d'ADN, lors de cassures double brin, par le mécanisme HR. En cas de déficit par mutation BRCA de ces protéines, le relais est pris par des voies alternes (ex. : NEHJ) nettement moins stable sur le plan génomique et il en découle un potentiel carcinogène de cette mutation.

Les poly- (ADP-riboses) Polymérase (PARP) sont des enzymes qui, comme les protéines BRCA, sont impliquées dans la réparation de l'ADN pour les cassures simple brin.

Ces voies de réparation sont complémentaires et si l'une des voies est déficiente et que l'on bloque l'autre, on aboutit, par le phénomène de létalité synthétique, à la mort cellulaire par apoptose.

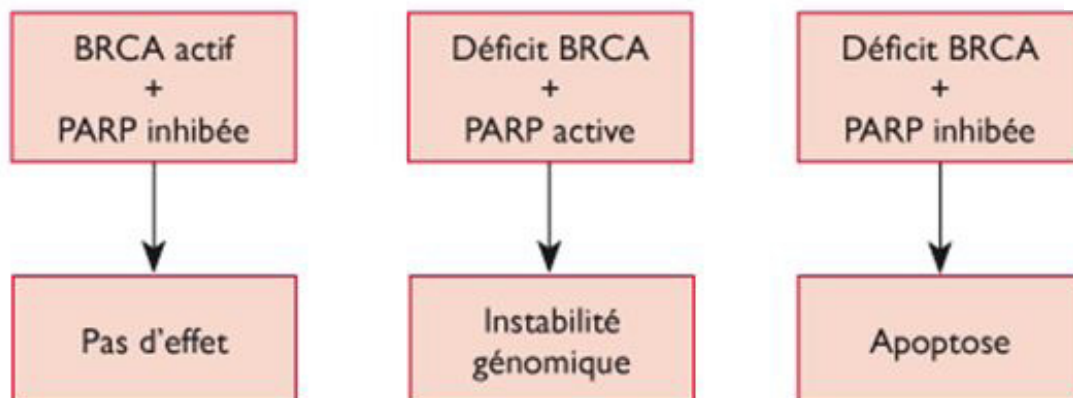


Figure 3

Concept de synthetic lethality : conséquence du déficit en BRCA et de l'inhibition de la PARP sur la cellule

Figure 22 : Mutation BRCA et activité du PARP

3.6 ► Les protéines de choc (HSP)

Découvertes dans les années 1960, leurs expressions augmentent avec la température et durant les états de choc infectieux, d'où leurs noms.

Elles ont pour fonction de stabiliser les protéines qu'elles chaperonnent, d'où le nom de protéines chaperonnes.

La protéine de choc Hsp90 est très importante dans la régulation des signaux intracellulaires et est impliquée, comme le protéasome, dans la dégradation des protéines anormales.

A ce jour, cette protéine peut être inhibée par des antibiotiques : Alvepimycine, tanespimycine, retaspimycine, ...

Une petite molécule est en cours d'essai dans le mésothélium pleural : la Ganetespib

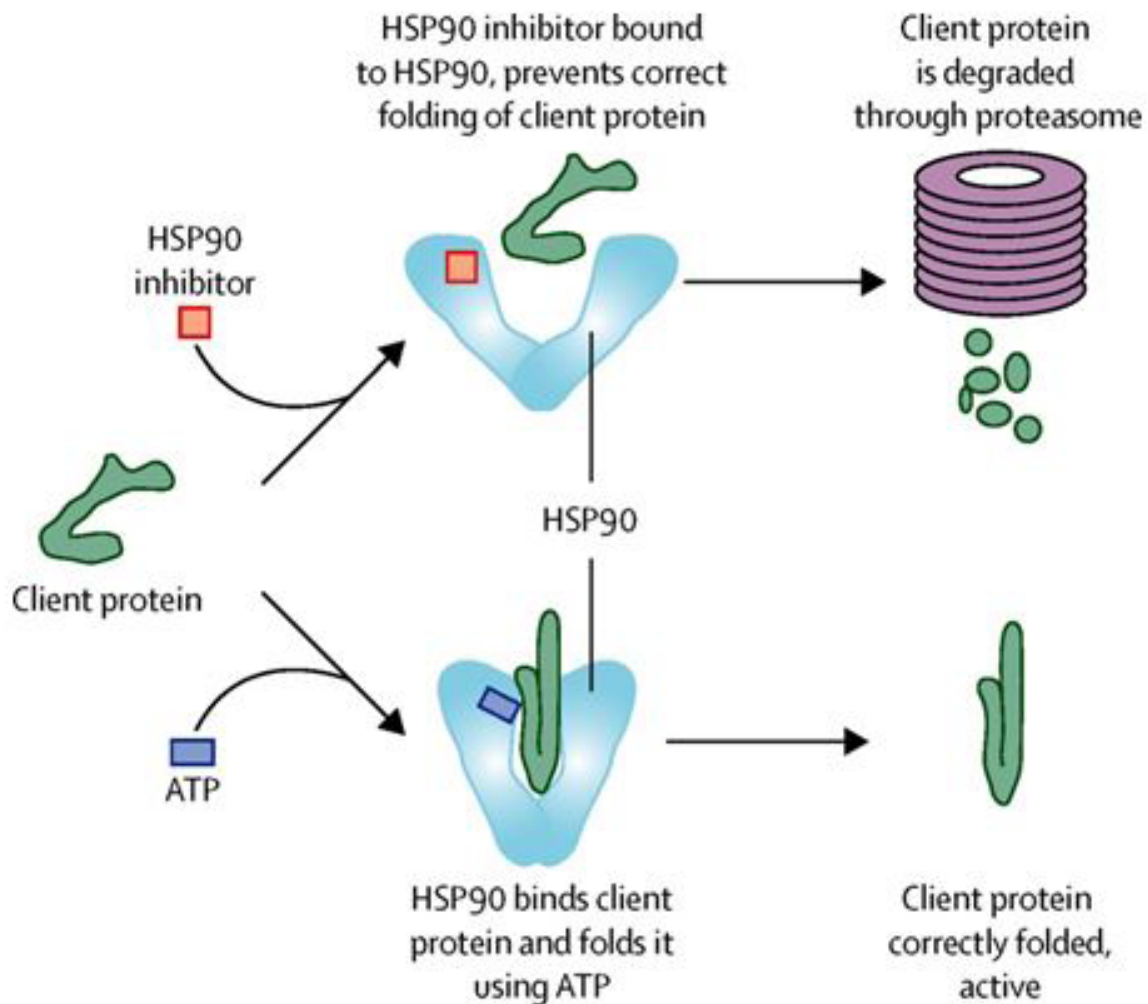


Figure 23 : Activité de la protéine HSP90

3.7 ► Cycline D1

La transduction du signal des récepteurs aux facteurs de croissance aboutit au final à la régulation du cycle cellulaire.

Les transitions G0>G1 et de G1>S du cycle cellulaire s'opèrent sous l'impulsion des cyclines D (D1, D2 et D3). L'expression de ces cyclines est induite par l'activation de la voie Ras/MAPK et PI3K.

Le contrôle de ce cycle est assuré par une famille de protéines à activité sérine/thréonine kinase, les cyclin-dépendant kinase (cdk). La protéine cdk est la sous-unité catalytique du complexe cdk/cycline, complexe lui-même régulé par d'autres kinases, des phosphatases et des inhibiteurs (Myc, E2F, RB, ...).

La Cycline D1 est une protéine ubiquitaire, codée par le gène CCND1. La cycline D1 est une sous-unité régulatrice des kinases cycline-dépendantes CDK4 et CDK6. Cette protéine se dimérise avec CDK4/6 pour réguler la transition de la phase G1/S et entrer dans la phase S.

La cible principale des complexes cycline D/cdk4 et cycline D/cdk6 est la protéine rétinoblastome (rb) ainsi que les protéines apparentées p107 et p130. L'activité des cdk est régulée par de nombreux mécanismes notamment les CKI (cyclin-dependent kinase inhibitors) répartis en deux familles : la famille Cip/Kip et la famille INK4.

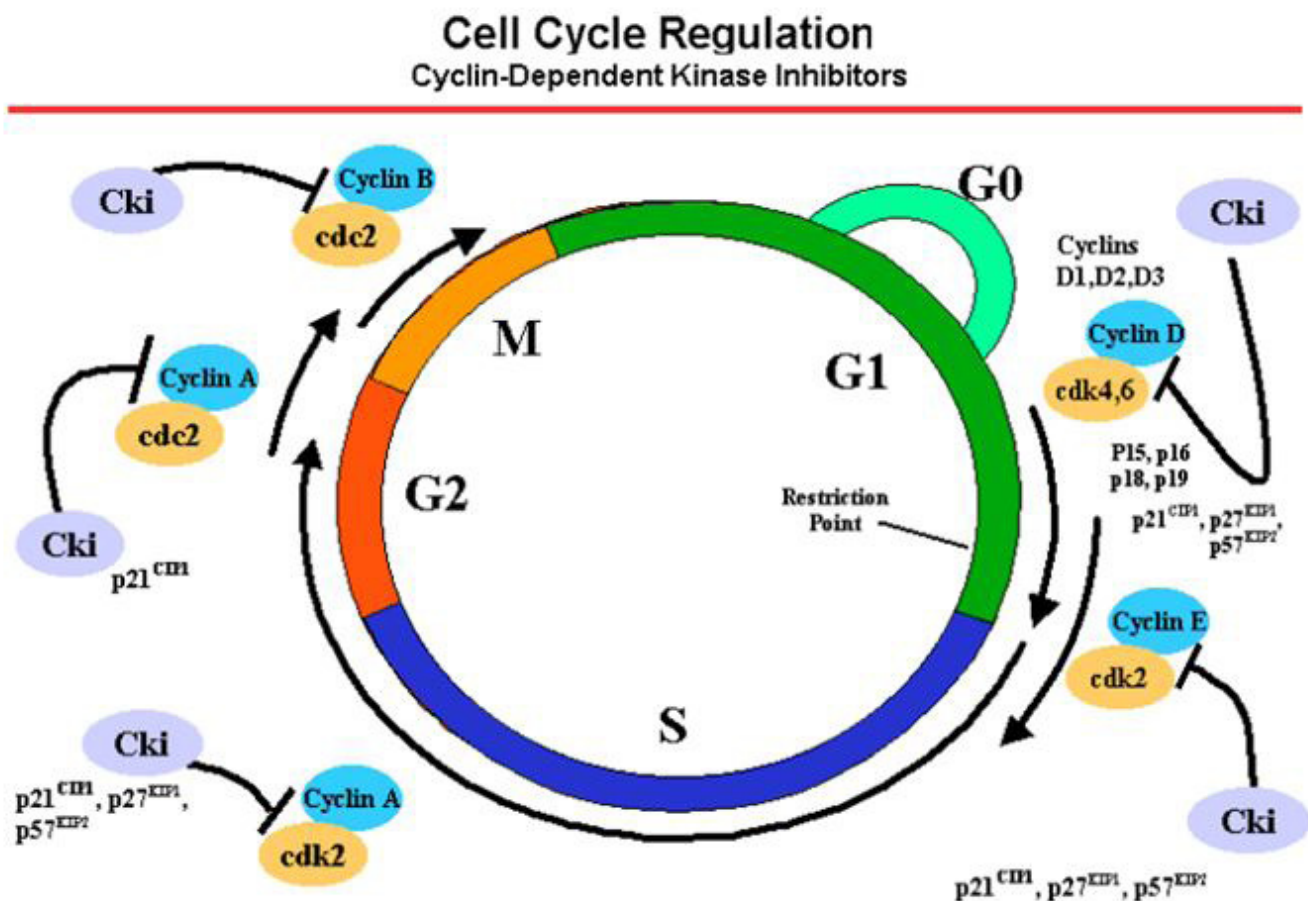


Figure 24 : Activité des cyclines

3.8 ► Apoptose

L'apoptose (en grec, chute programmée des feuilles à l'automne), ou la mort cellulaire programmée, aboutit à un processus de condensation et de fragmentation de la cellule.

Cette mort programmée physiologique implique un processus actif sous le contrôle d'un programme codée génétiquement par la cellule elle-même.

Les premières manifestations morphologiques se caractérisent par une compaction et une marginalisation de la chromatine nucléaire, une convolution des membranes cellulaires et cytoplasmique, une condensation du cytoplasme. Le noyau se fragmente ensuite, chaque fragment entouré d'une double enveloppe. Des corps apoptotiques sont ensuite relargués et vont être phagocytés par les cellules voisines sans aucune réaction inflammatoire.

La phase effectrice de l'apoptose passe par le recrutement de protéines : les caspases (cysteiny] aspartate-specific proteinase), famille de 14 protéines.

On distingue :

- Les caspases dites initiateuses : essentiellement caspase-8, -9 et -10
- Les caspases dites exécutrices / effectrices : essentiellement caspases-3, -6 et -7

La caspase-3 joue un rôle prépondérant quel que soit le signal apoptotique.

L'activation de ces caspases passe principalement par 2 voies :

- Voie extrinsèque ou voie des récepteurs avec un « death-domain » (2.3 Récepteurs TNF), en particulier avec le couple Fas/FasL (CD95)
- Voie intrinsèque mitochondriale mise en jeu lorsque les cellules sont lésées ou soumise à un stress. La « stimulation » des mitochondries induit la libération du cytochrome c qui va se fixer à une protéine adaptatrice, équivalente à FADD de la voie extrinsèque, Apaf-1 qui va à son tour se lier à la procaspase-9. Le complexe ainsi formé, l'apoptosome (cytochrome c/ Apaf-1/procaspase-9) va activer une cascade de caspases, notamment la -3.

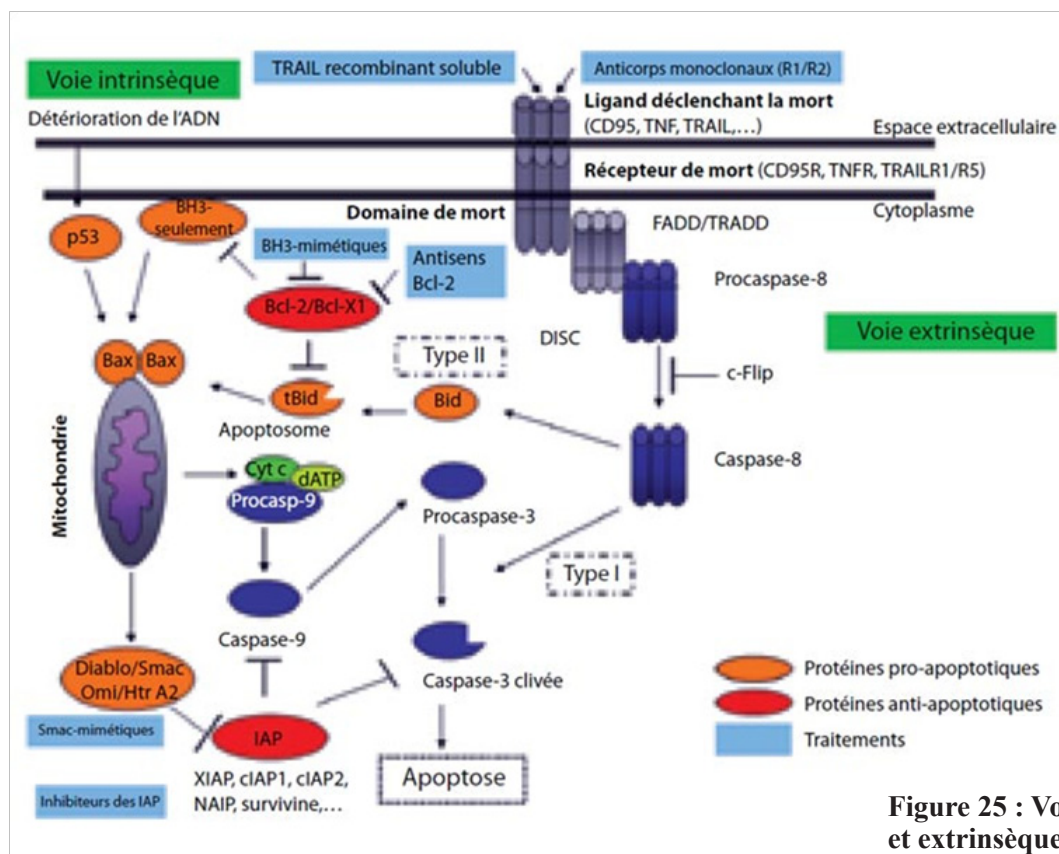


Figure 25 : Voie intrasèque et extrinsèque de l'apoptose

3 | Mode action des Thérapies Ciblées Orales

La voie mitochondriale nécessite la protéine p53 qui active la transcription de gènes codant des protéines de promotion de la libération du cytochrome c : la protéine Bax. Cette protéine appartient à la famille Bcl-2 où son membre de référence Bcl-2 est connu au contraire pour empêcher le relargage et réprimer les processus apoptotiques. C'est donc le ratio entre protéine pro et anti apoptotique de cette famille Bcl-2 qui conditionnera le déclenchement du processus apoptotique.

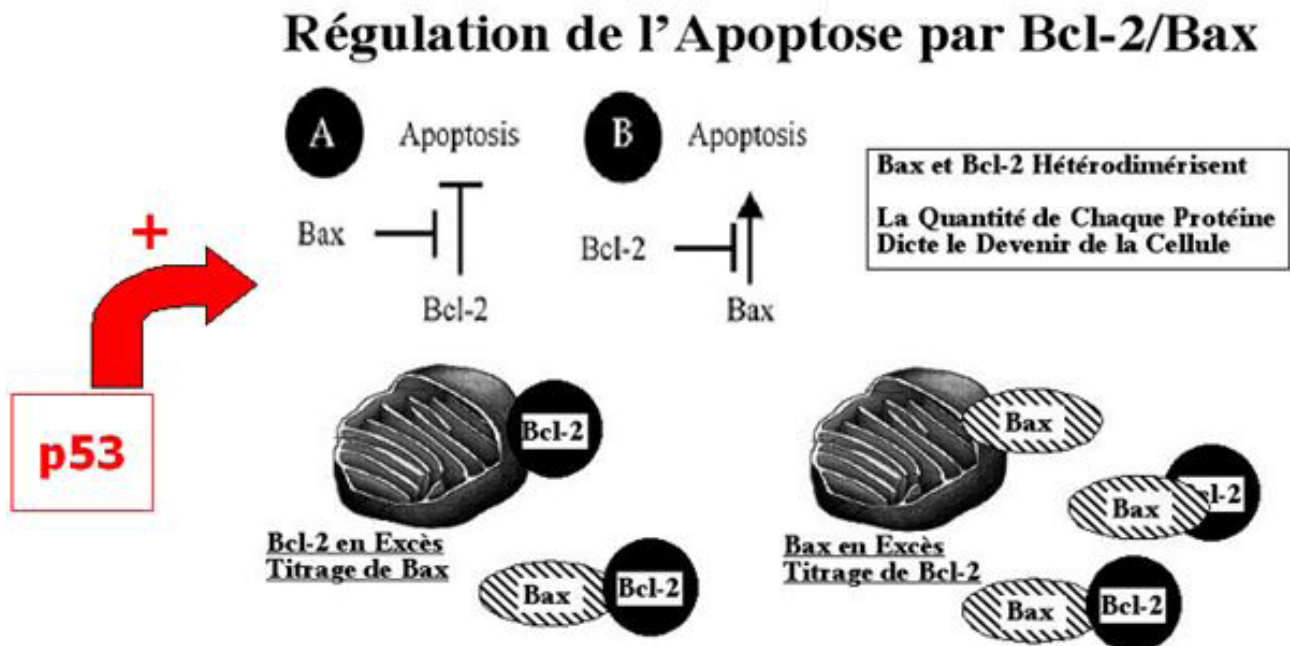


Figure 26 : Action Bcl-2 sur l'immortalité cellulaire

L'engagement de la cellule dans « l'immortalité » résulte par exemple de la translocation du gène Bcl-2 t(14 ;18) qui va entraîner une surexpression du facteur anti apoptotique Bcl-2

3.9 ► Conclusion

Nous avons vu que de nombreux facteurs intervenaient dans la genèse du cancer et que ces divers points constituaient autant de cibles potentiels à des thérapies.

Malheureusement la complexité du système fait que de nombreuses voies connexes existent, permettant l'apparition de phénomène d'échappement ou de résistance aux traitements.

La consultation des différents pipe-lines des laboratoires ou des sociétés de Biotech permet de prendre la mesure des innovations en développement et de la révolution en cours dans le traitement des cancers.

Dans les pages suivantes, nous vous proposons deux tableaux :

- Tableau 1 sous forme de glossaire avec les principaux acronymes, leurs définitions et d'éventuelles remarques ou explications supplémentaires.
- Tableau 2 reprenant les molécules accessibles au PUI et renseignant :
 - . La DCI
 - . Le nom de spécialité
 - . Le laboratoire
 - . L'indication ou les indications
 - . La cible ou les cibles

Le format de la revue ne nous permet pas de vous communiquer l'ensemble des informations collectées et une version en ligne sera consultable sur le site de la CAHPP.

Ces fichiers vous permettront de retrouver les informations ci-dessus sous forme de :

- un glossaire
- un tableau « Thérapies Ciblées Orales » avec les molécules commercialisées ou en développement, trié selon la DCI et comportant :
 - . La DCI
 - . Le nom de spécialité
 - . La forme
 - . Le laboratoire
 - . L'indication ou les indications
 - . La cible ou les cibles
 - . Des informations complémentaires éventuelles
 - . Fiches Professionnels de santé (lien actif vers OMEDIT Haute Normandie)
 - . Fiches Patients (lien actif vers OMEDIT Haute Normandie)
- un tableau Spécialités « Thérapies Ciblées Orales » avec les médicaments commercialisés, trié selon le nom de spécialité et comportant :
 - . Spécialité avec dosage
 - . DCI
 - . Forme
 - . Laboratoire
 - . ATC – UCD – CIP - CIS
 - . Disponibilité en ville
 - . Inscription sur la liste « Onéreux SSR » et la liste « Onéreux HAD »
 - . Statut non ATU, ATU, postATU
 - . Notion de rétrocession
 - . Liste
 - . Taux de Prise En Charge (PEC)
 - . Conditionnement
 - . Px TTC Public Ville et prix UCD en ville (calcul coût journalier et maîtrise des PHMEV)
 - . Plan Gestion des Risques et Surveillance Particulière
 - . Condition de prescription et de renouvellement

Nous espérons que ces outils vous seront utiles dans votre exercice, nous restons à votre écoute pour les faire vivre et à votre disposition pour d'éventuelles remarques.

4 | Tableaux synthèse des thérapies orales

4.1 ► Glossaire

ACRONYME	DEFINITION
ADK	Adénocarcinome
AL	Amylose
ALK	Protéine ALK est un récepteur à tyrosine kinase de la super famille des récepteurs à l'insuline
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ATUc	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
ATUn	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
BRAF	"Proto-oncogène sur le chromosome 7 responsable de la production de la protéine B-RAF (Protéine de la famille RAF-1)"
BTK	Bruton's Tyrosine Kinase
c-KIT	Gène codant le récepteur KIT
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC	Cancer Bronchique à Petites Cellules
CRCC	Carcinome Rénale Cellule Claire
CCRm	Cancer Colo-Rectal métastatique
CHMP	Comité des médicaments à usage humain de l'EMA
CMT	Cancer Médullaire de la Thyroïde
COMP	Comité des médicaments orphelins de l'agence européenne des médicaments
CPRCm	Cancer Prostate Résistant Castration métastatique
Darrier-Ferrant (Maladie de)	Voir DFSP
DFSP	Dermatofibrosarcome Protuberans ou Maladie de Darier-Ferrand
dMMR	deficient MisMatch Repair = voir MSI
EGF-R	Récepteur du facteur de croissance épidermique (HER1, ErbB1)
EMA	Agence européenne des médicaments
EML4-ALK	Voir ALK
Epidermoïde	Carcinome épidermoïde ou carcinome malpighien
ErbB	HER1 (ErbB1, EGFR), HER2 (ErbB2, neu), HER3 (ErbB3) et HER4 (ErbB4)
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
FDA	Food and drug administration (USA)

REMARQUE(S)
Tumeur cancéreuse développée à partir de cellules glandulaires, ou plus exactement des cellules de recouvrement des glandes (sein, prostate, poumon, pancréas, ...
Dépôt de substance amyloïde dans tous les organes sauf le cerveau
Le remaniement de ALK est observé dans environ 5% des CBNPC. L'altération la plus fréquente conduit à la formation du gène de fusion EML4-ALK mais d'autres translocations existent.
"Mutation BRAF V600E importante dans la prise en charge du mélanome mais cette mutation existe dans de nombreuses autres localisations : poumon, colo-rectal, hépatique, ovaire, sarcome,... Mutation ayant une valeur pronostique péjorative dans le CCR"
Tyrosine Kinase de Burton impliquée dans de nombreuses voies de signalisation dans de nombreuses hémopathies malignes B : majorité des LNH, LLC, Lymphome Folliculaire, Lymphome du manteau, ...
Le gène c-KIT est situé sur le chromosome 4. Le proto-oncogène c-KIT code pour un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase (KIT ou SCFR)
Carcinome développé aux dépens d'un épithélium malpighien (Poumon, ORL, peau, œsophage, col utérus, canal anal, ...)
L'activation de la voie des MAPK ou ERK débute par le recrutement et l'activation par RAS de la protéine membranaire RAF-1. Suit une cascade d'activation MEK puis ERK. Translocation de ERK activé au niveau du noyau d'où expression de gènes (c-FOS, c-MYC, c-JUN, JUNB) qui stimulent un grand nombre de gènes à leur tour, en particulier cycline D1 et cdk6 qui ont un rôle majeur dans l'initiation du cycle cellulaire en G1

4 | Tableaux synthèse des thérapies orales

ACRONYME	DEFINITION
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
GIST	Tumeur stromale gastro-intestinale
HER	Famille de 4 récepteurs transmembranaires : HER1, HER2, HER3 et HER4
HER2	Glycoprotéine membranaire
HER2/neu	Proto-oncogène au niveau chromosome 17q21 codant la protéine HER2
HGF	Facteur de croissance hépatocytaire
IMS	Voir MSI
JGO	Jonction gastro-oesophagienne
KIT	Voir SCF/KIT
LAL	Leucémie Aigue Lymphoblastique
LAM	Leucémie Aigue Myéloblastique
LCE	Leucémie Chronique à Eosinophiles
LF	Lymphome Folliculaire
LH ou LMH	Lymphome Malin Hodgkinien
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LM	Lymphome du Manteau
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
LMNH	Lymphome Malin Non Hodgkinien
LT	Leucémie à Tricholeucocytes
MAPK	Voie ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase)
MEK	MAPK-ERK-Kinase = voir MAPK
MET	Amplification de MET
MF	Myélofibrose primitive ou Splénomégalie Myéloïde
MM	Myélome Multiple
MMR	MisMatch Repair = voir MSI
MSS	MicroSatellite Stability
MSI	MicroSatellite Instability ou Instabilité MicroSatellitaire
Ph+	Mutation Chromosome Philadelphie
POEMS	Syndrome de POEMS
PV	Polyglobulie Vraie ou Primitive = Voir Vaquez (Maladie de)
RAF	Les protéines RAF sont des protéines sérine-théronine-kinase avec 3 isoformes codées par 3 gènes différents : A-RAF, B-RAF et C-RAF

REMARQUE(S)
Récepteurs appartenant à la famille ErbB
La surexpression de HER2 ouvre la voie au traitement par Trastuzumab dans le cancer du sein, de l'estomac et de la JGO (ou cardia), par le Pertuzumab et du Trastuzumab Emtansine dans le cancer du sein
Ligand du récepteur MET
Récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase
Prolifération tumorale médullaire de cellules lymphoïdes immatures (lymphoblastes) avec blocage de maturation
Prolifération tumorale myéloïde souvent médullaire avec blocage de la lignée myéloïde
Cancer du système lymphatique caractérisé par la présence de grandes cellules atypiques, les cellules de Reed-Sternberg
Prolifération clonale de lymphocytes de phénotype le plus souvent B et de morphologie normale
Syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par une prolifération prédominante de la lignée granuleuse associée à une anomalie spécifique, translocation (9;22) ou chromosome Philadelphie : Ph+
"Néoplasies développées à partir des tissus lymphoïdes, du système lymphatique aux dépend des lymphocytes Lymphomes agressifs : Phénotype B (grandes cellules, Burkitt, du Manteau) et Phénotype T et les Lymphomes indolents (Lymphomes folliculaires, Immunocytomes, ...)"
Récepteur membranaire à activité tyrosine kinase dont le ligand est le facteur de croissance hépatocytaire (HGF). L'amplification de MET serait à l'origine de la résistance aux TKI de l'EGFR
Syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par une myélofibrose évolutive et une métaplasie myéloïde hépato splénique (Mutation JAK2 (40 à 50% des cas))
Prolifération plasmocytaire maligne qui sécrète une immunoglobuline monoclonale ou un fragment de cette immunoglobuline (chaîne légère); Les plasmocytes tumoraux stimulent la résorption osseuse responsable de lacunes osseuses avec fractures pathologiques et hypercalcémie
Microsatellites sont des séquences répétées de l'Adn exposées à des erreurs de type de mésappariements lors de la réplication de l'Adn. Normalement ces erreurs sont réparées par un complexe de protéines : le système MMR (protéines MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Un défaut de réparation de ces microsatellites est du à une inactivation MMR souvent résultant altération du gène codant MLH1 (hyperméthylation)
Translocation des chromosomes 9 et 22 et apparition d'un onco-gène pour Bcr-Abl (Bcr = Tyrosine Kinase)
Dans le Myélome Multiple correspond à l'association : Polyneuropathie périphérique (P), Organomégalie (O), Endocrinopathie (E), Gammapathie monoclonale (M : Monoclonal gammopathy) et atteinte cutanée (S : Skin disease)
Protéine BRAF appartient à la voie de signalisation RAS/RAF/MEK/MAPK mise en place lors de l'activation de l'EGF-R

4 | Tableaux synthèse des thérapies orales

ACRONYME	DEFINITION
RAS	Famille de proto-oncogènes comprenant trois gènes : NRAS, KRAs et HRAS
RCC	Renal Cell Carcinoma : Cancer du rein avancé
RH	Récepteurs Hormonaux
ROS	Fusion ROS
SCF/KIT (voie)	Voie KIT
SCF	Stem Cell Factor ou kit-ligand
SCFR	Stem Cell Factor Receptor = SCFR
SEGA	Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes
SHE	Syndrome Hyperéosinophilique
SM	Splénomégalie Myéloïde = voir MF ou Myélofibrose Primitive
SMC	Syndromes Myéloprolifératifs Chroniques
SMD	Syndrome Myélodysplasique
SMP	Syndrome Myélodysprolifératif
STB	Sclérose tubéreuse de Bourneville
STM	Sarcome des Tissus Mous
STS	Soft Tissue Sarcoma : Sarcome des tissus mous
TE	Thrombocytémie Essentielle
TIL	Lymphocytes infiltrant la tumeur
TKI	Inhibiteur Tyrosine Kinase
TNE	Tumeur Neuro Endocrine
Vaquez (Maladie de)	Maladie de Vaquez ou Polyglobulie Vraie
VEGF	"Vascular Endothelial Growth Factor Famille composée de 4 glycoprotéines référéncées A à D et du facteur de croissance placentaire (PIGF)"
VEGF-R	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor ou Récepteur au VEGF
Waldenström (Maladie de)	Maladie de Waldenström ou Macroglobulinémie de Waldenström

REMARQUE(S)
"Etude des récepteurs hormonaux sur des tumeurs potentiellement hormono-dépendantes : sein, ovaire, utérus, prostate afin de déterminer la sensibilité de ce cancer à l'action d'un traitement hormonal."
Anomalie de fusion du gène ROS1 d'activité tyrosine kinase
Voie de communication cellulaire à partir d'une protéine SCF qui va se fixer sur le site extramembranaire KIT ou SCFR de la cellule. Ce récepteur possède une activité tyrosine kinase
Protéine se fixant au récepteur KIT ou SCFR produite par le chromosome 12
Récepteur transmembranaire codé par c-KIT
"4 grands syndromes myéloprolifératifs (classification WHO 2008) : Lignée granuleuse : Leucémie Myéloïde Chronique Lignée érythrocytaire : Maladie de Vaquez (MV) ou Polyglobulie vraie (PV) Lignée mégacaryocytaire : Thrombocythémie essentielle (TE) Association à une fibrose : Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive (MF)"
"Maladie de la moelle osseuse ou affections clonales myéloïdes des cellules souches hématopoïétiques. Les trois lignées cellulaires sanguines (GR, GB et plaquettes) présentent un trouble de la différenciation Hémopathies clonales déclinées en 6 catégories (classification OMS - Différente de celle de FAB) : Cytopénie Réfractaire avec dysplasie unilignée Anémie réfractaire (AR) sans ou avec sidéroblaste en couronne (ARS) Cytopénie réfractaire ou syndrome myélodysplasique sur plusieurs lignées (CRMD) Syndrome 5q- Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) Syndromes myélodysplasiques inclassables"
Syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par une prolifération prédominante de la lignée mégacaryocytaire (Mutation JAK2 dans 50 à 60% des cas, mutation gène MPL)
Reflet de la réponse immunitaire cellulaire dirigée contre la tumeur
Syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par une prolifération prédominante de la lignée érythroblastique entraînant une augmentation de la masse globulaire (Mutation JAK2 + 90% des cas)
Les VEGFs se lient à 3 types de récepteurs : VEGFR1 (FIT1), VEGFR2 (KDR) et VEGFR3. Ces récepteurs ont une partie intra cellulaire couplée à un domaine Tyrosine Kinase

4 | Tableaux synthèse des thérapies orales

4.2 ► Synthèse (à la date du 15 septembre 2016)

DCI	SPECIALITES	LABORATOIRE
IMATINIB	GLIVEC	NOVARTIS
GEFITINIB	IRESSA	ASTRA ZENECA
ERLOTINIB	TARCEVA	ROCHE
SUNITINIB	SUTENT	PFIZER
SORAFENIB	NEXAVAR	BAYER SCHERING PHARMA
DASATINIB	SPRYCEL	BMS
LAPATINIB	TYVERB	NOVARTIS
NILOTINIB	TASIGNA	NOVARTIS
TEMSIROLIMUS	TORISEL	PFIZER
EVEROLIMUS	AFINITOR	NOVARTIS
EVEROLIMUS	VOTUBIA	NOVARTIS
PAZOPANIB	VOTRIENT	NOVARTIS
VANDETANIB	CAPRELSA	ASTRA ZENECA
AFATINIB	GIOTRIF	BOEHRINGER INGELHEIM
BOSUTINIB	BOSULIF	PFIZER
VEMURAFENIB	ZELBORAF	ROCHE
CRIZOTINIB	XALKORI	PFIZER
AXITINIB	INLYTA	PFIZER
RUXOLITINIB	JAKAVI	NOVARTIS
RIDAFOROLIMUS	En développement (AP23573 ; MK-8669)	MERCK
REGORAFENIB	STIVARGA	BAYER
MASITINIB	NC	AB SCIENCE
DABRAFENIB	TAFINLAR	NOVARTIS
PONATINIB	ICLUSIG	ARIAD
TRAMETINIB	MEKINIST	NOVARTIS
CABOZANTINIB	COMETRIQ	IPSEN
IBRUTINIB	IMBRUVICA	JANSSEN-CILAG
CERITINIB	ZYKADIA	NOVARTIS
LENVATINIB	LENVIMA	EISAI
CABOZANTINIB	CABOMETYX	IPSEN
NINTEDANIB	VARGATEF	BOEHRINGER INGELHEIM



Commercialisé



ATU



Refusé



En développement

INDICATIONS	CIBLE
LMC Ph+, LAL Ph+, SMD/SMP, SHE, LCE, GIST, DFSP	BCR-ABL, Kit, récepteur du SCF, DDR1 et DDR2, CSF-1R, PDGFR α et β
CBNPC EGFR muté (TKI 1er génération)	EGFR (HER1 ; ErbB1)
CBNPC EGFR muté (TKI 1er génération), cancer du pancréas	EGFR (HER1 ; ErbB1)
GIST, Cancer du rein, TNE du pancréas	PDGFR α et β , VEGFR 1, 2 et 3, KIT, ...
Cancer hépatique, Cancer du rein, Cancer thyroïde	CRAF, BRAF, c-KIT, FLT-3, PDGFR α , VEGFR 1, 2 et 3, ...
LMC Ph+, LMC, LAL	BRC-ABL, SRC, c-KIT, PDGFR β , ...
Cancer du sein HER2+ (ErbB2)	EGFR (HER1 ; ErbB1), HER2 (ErbB2)
LMC Ph+	BCR-ABL
Cancer du rein, LCM	mTOR
Cancer du sein RH+, TNE pancréas, Cancer du rein	mTOR
"SEGA associé à une STB Angiomyolipome rénal associé à une STB"	mTOR
Cancer du rein, STS	PDGFR α et β , VEGFR 1, 2 et 3, c-KIT
Cancer thyroïde (CMT)	VEGFR2, EGFR, RET
CBNPC EGFR muté naïf de TKI anti EGFR (TKI 2 ^{ème} génération), CBNPC épidermoïde après Platine	Famille ErbB (ErbB1(EGFR), ErbB2 (HER2), ErbB3, ErbB4)
LMC Ph+	Bcr-Abl, famille Src
Mélanome BRAF V600 muté	BRAF
CBNPC ALK+	ALK
Cancer du rein	VEGFR 1, 2 et 3
Myélofibrose, Maladie de Vaquez	JAK
Etudes dans le Sarcome Tissu mou et Ostéosarcome	mTOR
CCRM, GIST	VEGFR 1, 2 et 3, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR
GIST, Cancer du pancréas	GIST, Cancer du pancréas
Mélanome BRAF V600 muté	RAF
LMC, LAL Ph+	Bcr-Abl
En association avec Dabrafenib dans mélanome non résectable ou métastatique avec mutation BRAF V600	BRAF V600
CMT	VEGF, c-MET, AXL, RET
Lymphome à cellule du manteau, LLC, Maladie Waldenström	BTK
CBNPC ALK+	ALK
Cancer thyroïde différencié	VEGFR 1, 2 et 3, FGFR1, 2, 3 et 4, PDGFR α , KIT, RET
CRCC	VEGF, c-MET, AXL, RET
CBNPC type ADK avancé ou métastatique	PDGFR α et β , VEGFR 1, 2 et 3, FGFR

4 | Tableaux synthèse des thérapies orales

DCI	SPECIALITES	LABORATOIRE
CEDIRANIB	TKI en développement	ASTRA ZENECA
PALBOCICLIB	PALBOCICLIB	PFIZER
TIVOZANIB	En développement (AV-951)	AVEO et ASTELLAS
OSIMERTINIB	TAGRISSE	ASTRA ZENECA
COBIMETINIB	COTELLIC	ROCHE
SELMETINIB	Inhibiteur MEK en développement	ASTRA ZENECA
BINIMETINIB	BINIMETINIB	ARRAY BIOPHARMA
ACALABRUTINIB	Inhibiteur BTK 2 ^{ème} génération en développement	ASTRA ZENECA
VISTUSERTIB	mTOR inhibiteur en développement	ASTRA ZENECA
SAVOLITINIB	Inhibiteur MET en développement	ASTRA ZENECA
VOLITINIB	Inhibiteur MET en développement	ASTRA ZENECA
ALECTINIB	ALECENSA	ROCHE
TASELISIB	Inhibiteur PI3K en développement	ROCHE
IPATASERTIB	Inhibiteur AKT en développement	ROCHE
RG6016	Inhibiteur irréversible LSD1 (Lysine déméthylase	ROCHE
RG7304	Inhibiteur Raf/MEK en développement	ROCHE
RIBOCICLIB	Inhibiteur cycline kinase en développement	NOVARTIS
ALPELISIB	Inhibiteur PI3K en développement	NOVARTIS
BUPARLISIB	Inhibiteur PI3K en développement	NOVARTIS
CAPMATINIB	Inhibiteur MET en développement	NOVARTIS
AFURESERTIB	Inhibiteur Akt en développement	NOVARTIS
INFIGRATINIB	Inhibiteur FGF kinase	NOVARTIS
MK-2206	Inhibiteur Akt en développement	MERCK
CRENOLANIB (CP-868596)	Inhibiteur PDGF α muté D842V	AROG PHARMACEUTICAL
ANLOTINIB	Multi-inhibiteur Tyrosine Kinase	SINO BIOPHARMACEUTICAL
OLAPARIB	LYNPARZA	ASTRA ZENECA
BRIGATINIB	Inhibiteur de ALK	ARIAD
LORLATINIB	LORLATINIB	PFIZER
IDELALISIB	ZYDELIG	GILEAD
VISMODEGIB	ERIVEDGE	ROCHE
GANETESPIB	Inhibiteur Hsp90	SYNTA PHARMACEUTICAL

Commercialisé
 ATU
 Refusé
 En développement

INDICATIONS	CIBLE
Cancer ovaire	VEGFR1, 2 et 3, PDGFR, KIT
Cancer du sein RH+ et HER2-	Cycline D1, CDK4/6
RCC	VEGF
CBNPC avancé ou métastatique avec mutation EGFR T790M	EGFR T790M
En association avec Vemurafenib dans mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600	BRAF V600
CBNPC, Cancer thyroïde, Mélanome, ...	MEK
Mélanome, Cancer ovaire, ...	MEK
Hémopathies malignes B	BTk
Tumeurs solides (phase II)	mTOR
Cancer rénal	MET
Cancer rénal	MET
CBNPC ALK+ en 1er ligne	ALK
Cancer du sein, CBNPC épidermoïde	PI3K
Sein, CCRm, Tumeurs solides (phase II)	AKT
Hématologie et Tumeurs Solides (Phase I)	LSD1
Tumeurs solides (phase II)	MEK
Cancer du sein	CDK4/6
Cancer du sein	PI3K
Cancer du sein, Tumeurs solides	PI3K
CBNPC	MET
Hématologie et Tumeurs Solides (Phase I)	AKT
Tumeurs solides (phase II)	FGFR
Tumeurs solides (phase II)	AKT
GIST	PDGFR α
STM, Sarcome Osseux	VEGFR1, 2 et 3, PDGFR α et β , FGFR1, 2 et 3, c-KIT, RET, ...
Cancer ovaire, trompe de fallope, cancer péritonéal	PARP
CBNPC ALK+	ALK
CBNPC ALK+	ALK
LLC, LF	PI3K
Carcinome Basocellulaire	Inhibiteur voie Hedgehog
Mésothélium Pleural	Inhibiteur Hsp90

- . ARDAILLOU Raymond : Les récepteurs à domaine discoïdine : une variété de récepteurs à activité tyrosine kinase se liant aux collagènes, *Medecine sciences*, 2003, vol 19, n° 6-7, 651-653
- . CIAIS Delphine, FEIGE Jean-Jacques : Notch/Delta-like : la communication Wi-Fi des cellules vasculaires, *VEGF Actu*, 2013, Vol 8, num 1, 6-9
- . COMBE Pierre, Thérapies moléculaires ciblées en Oncologie en 2014, CCA Cancérologie médicale HEGP, AP-HP, Université Paris Descartes, 36 p
- . CORNILLON Jérôme, CAMPOS Lydia, GUYOTAT Denis : Focal adhesion kinase (FAK), une protéine aux fonctions multiples, *Medecine sciences (Paris)*. 2003 June; 19(6-7): 743–752
- . DEMOULIN JB, ESSAGHIR A. : PDGF receptor signaling networks in normal and cancer cells, *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014 ; 25(3) : 273-283
- . DENDULURI Sahitya, IDOWU Olumuyiwa et al : Insulin-like growth factor (IGF) signaling in tumorigenesis and the development of cancer drug resistance, *Genes & Diseases* (2015) 2, 13-25
- . DREYER Chantal, RAYMOND Eric et FAIVRE Sandrine : La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR, *Cancéro Dig*, Vol. 1 N°3, 2009, 187-189
- . GUGLIELMI Laurence : Les cytokines et leurs récepteurs, Faculté de médecine, Université Montpellier 1
- . HANAHAN Douglas, WEINBERG Robert A. : Hallmarks of Cancer: The Next Generation, *Cell*, Vol. 144, Issue 5 March 04, 2011
- . HUMBERT Pierre : Les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs, *Bull Cancer* 2006 ; hors série : 17-24 IMGT, The international ImMunoGeneTics information system, <http://imgt.org>
- . IMRAN Ahmad, TOMOKO Iwata, HING Y. Leung : Mechanisms of FGFR-mediated carcinogenesis, *Biochimica et Biophysica Acta* 1823, 2012, 850-860
- . JABRANI Amira : Régulation de la voie Hedgehog : étude structurale et fonctionnelle de protéines de signalisation. Thèse Sciences. Innovation thérapeutique Pôle : ingénierie des protéines et cibles thérapeutiques Université Paris Sud - Paris XI, 2012.
- . JOUINOT Anne, DREYER Chantal, BOUATTOR Mohamed, et al, : Antiangiogéniques et cancer colorectal métastatiques. Nouveaux antiangiogéniques : état de la recherche, *Cancéro Dig*, Vol. 2 N°3, 2010, 199-204
- . LABOURET Christian, GABORIT Nadège, Poul Marie-Alix et al : The HER3/ERBB3 receptor : the dark side of the ERBB planet, *Medecine sciences*, Mai 2015 ; 31
- . LECONET Wilhem : Signalisation et ciblage thérapeutique du récepteur tyrosine kinase AXI dans les cancers, Thèse de Doctorat en Biologie de Santé, Montpellier, 2014,
- . LIEVRE Astrid, LAURENT-PUIG Pierre : La voie de signalisation RAS/MAPK, *Cancéro dig.* , 2010, vol. 2, n° 1, 38-42
- . LIU Jing, LIN Anning : Role of JNK activation in apoptosis: A double-edged sword, *Cell Research* (2005) 15, 36–42
- . MERCIER-VOGEL L., BODMER A., CASTIGLIONE M. : Inhibiteurs de la PARP : nouvelle arme thérapeutique pour les cancers du sein et de l'ovaire, *Rev Med Suisse* 2011 ; 7 : 1137-40
- . RIBATTI Domenico, NICO Béatrice, CRIVELLATO Enrico : The role of pericytes in angiogenesis, *Int. J. Dev. Biol.* 55: 261-268 (2011)
- . ROBERT Jacques Signalisation cellulaire et cancer, Paris : Springer, 2011, 335p, Collection Oncologie Pratique
- . ROBERT Jacques : NFκB et angiogénèse, *VEGF Actu*, 2015, Vol 10, n° 2, 8-9
- . RUPPERT A.M., BEAU-FALLER M., BELMONT L. et al : Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : MET, *Revue des Maladies Respiratoires*, 2011, 28, 1241-1249
- . SEN Banibrata, JOHSON Faye : Regulation of Src Family Kinase in Human Cancers, *Journal of Signal Transduction*, Volume 2011 (2011), Article ID 865819, 14p <http://dx.doi.org/10.1155/2011/865819>
- . SILVESTRE Jean-Sébastien : Rôle du système angiopoïétine/Tie dans l'homéostasie vasculaire, *VEGF Actu*, 2011, Vol 6, num 1, 8-11 Sciencebio.com, Fac Bio, http://www.facbio.com/content/index.php?option=com_frontpage&Itemid=1
- . SOULYREAU W. : Identification de nouveaux facteurs pronostiques et de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans le cancer du rein. Thèse Science, Biologie Cellulaire et Physiopathologie. Université Bordeaux. Décembre 2015
- . TRAMU Gérard. Introduction à la signalisation cellulaire, Cours de biologie cellulaire, UFR de Sciences Biologiques, Université de Bordeaux, 2013, http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap11/co/Chap11_webUnisciel.html
- . VENIEN-BRYAN Catherine, Le Kinome Les protéines kinases comme cibles thérapeutiques, Montréal, Cours Franco-Québécois d'Enzymologie Avancée, Septembre 2015, 45p

Edité par la CAHPP 20/22 rue Richer 75009 Paris
Tirage : 2500 exemplaires
Directeur de la publication : Yvon BERTEL VENEZIA
Rédacteur en chef : Denis COMON
Comité de relecture : Violaine FAJOLLE, Emilie BAUDE, Audrey DEBAISIEUX

Pour tous renseignements : Denis COMON | 01 55 33 54 42 | dcomon@cahpp.fr



Un regard différent.

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

CAHPP

conseil & référencement pour l'hospitalisation

20/22 rue Richer - 75009 Paris | 01 55 33 60 00 | www.cahpp.fr